

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	ジオキシノン誘導体を用いた多環骨格構築法の開発研究
Title(English)	
著者(和文)	青木 芳文
Author(English)	Yoshifumi Aoki
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第9925号, 授与年月日:2015年6月30日, 学位の種別:課程博士, 審査員:鈴木 啓介,大森 建,江口 正,鷹谷 絢,後藤 敬
Citation(English)	Degree:, Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第9925号, Conferred date:2015/6/30, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

## 論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻： Department of	化学	専攻	申請学位 (専攻分野)： 博士 (理学) Academic Degree Requested Doctor of Science
学生氏名： Student's Name	青木芳文		指導教員 (主)： Academic Advisor(main) 鈴木啓介
			指導教員 (副)： Academic Advisor(sub) 大森 建

### 要旨 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

ジオキシノン、1,3-ジオキシノン-4-オン骨格をもつ化合物の総称であり、アルコール存在下加熱するだけでβ-ケトエステルへと容易に変換可能な有用な合成単位である。しかし、この基本構造を官能基化する手法は多くなく、これを可能とすれば多様な利用法の開拓につながると期待できる。これに関連し、著者は既に共役ジエンに1,3-ジオキサノン-4-オン環が縮環した”ジオキサノン-ジエン”と種々のオレフィンとを Diels-Alder 反応させると、多置換シクロヘキサン環を効率的かつ高立体選択的に合成する手法を見出している。ここで合成したジオキサノン-ジエンには以下の特徴があった。すなわち、(1) ジエンの配座が *s-cis* に固定されており、Diels-Alder 反応に対して高い反応性を有する、(2) 電子供与性基と電子求引性基をあわせ持つため、正常電子要請型だけでなく、逆電子要請型の反応が進行する、(3) Diels-Alder 反応後にジオキシノン環が再生するため、この構造の特性を活かした分子変換に供することが可能である。本研究では、この反応を分子内反応に応用し、多官能性 2 環式骨格の構築に利用することを目指した。

まず、ジオキサノン-ジエン部位をもつトリエンを分子内反応 Diels-Alder 反応させ、その反応性を評価した。はじめに、側鎖がメチレンで構成されているトリエン前駆体を合成した。すなわち、ジオキシノンのγ位を選択的にアルキル化し、側鎖の伸長、α位の官能基化を行うことにより、トリエン前駆体となるアルコールへと導いた。次に、これらをスルホニル化の条件に付した。反応系中で生成したトリエンは非常に高い反応性を有しており、6/6 員環を生成する基質ではルイス酸等を添加することなく、反応温度を室温まで上昇させるだけで分子内 Diels-Alder 反応まで進行した。一方、5/6 員環を生成する基質では、反応の進行にルイス酸の添加を必要とした。また、側鎖に酸素原子を含むトリエンの反応性を評価するため、トリエン前駆体をメルドラム酸と酸塩化物から合成した。このアルコールを同様にスルホニル化の条件に付すと、5/6 員環、6/6 員環を生成するいずれの場合にもルイス酸の添加を必要としなかった。この反応はアセタール部にメントド基を導入しておくことで面選択的な反応にも応用できた。得られた付加体はいずれも *endo* 付加したもののみであり、トランスの関係で縮環した種々の 2 環性骨格を得ることができた。この高い *endo* 選択性は量子化学計算(B3LYP/6-31G\*)の結果、C-H/n 相互作用による *endo* 付加体への遷移状態の安定化と、側鎖上の置換基とジエン部の立体反発による *exo* 付加体への遷移状態の不安定化によるものであることを明らかにできた。この反応を応用することにより、ペペリジンアルカロイド、ヒンバシンのトランスデカリン骨格を立体選択的に構築することにも成功した。

続いて、ジオキシノンから発生させたアシルケテンを Friedel-Crafts に利用し、アセトアセチル化する検討を行った。まず、分子内の適切な位置に芳香環を導入したジオキシノン-ジエンを合成した。アシルケテンの配座が *s-cis* に固定されている基質ではトルエン中  $\text{InCl}_3$  および  $\text{TMSCl}$  を作用させることにより、目的とする反応が進行し 2 環性骨格を構築することができた。また、アシルケテンの配座が規制されていない基質においても、クロロベンゼン中  $\text{InBr}_3$  および  $\text{TMSCl}$  を添加することにより、目的物を得ることができた。

また、ジオキシノンから誘導されるジエノールシリルエーテルを用いた、熱的条件下での多置換アレン合成に対する考察を、量子化学計算によって行った。実験結果では、ジオキシノンの 5 位にシリル基を導入しておくと、炭素置換基があるときよりも低温で反応が進行するという結果があった。これに対して、計算化学によってこの反応の遷移状態におけるわずかに偏った負電荷をシリル基が安定化し、反応を促進しているという結論を得た。また、不斉補助基を用いた反応の選択性を明らかにすることにも成功した。

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1 copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).

(博士課程)  
Doctoral Program

## 論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻 : Department of	化学	専攻	申請学位 (専攻分野) : Academic Degree Requested	博士 (理学) Doctor of Science
学生氏名 : Student's Name	青木芳文		指導教員 (主) : Academic Advisor(main)	鈴木啓介
			指導教員 (副) : Academic Advisor(sub)	大森 建

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

Dioxinone, which is used for the synthetic equivalent of  $\beta$ -keto ester, is the general term for compounds having 1,3-dioxin-4-one skeleton. Despite its powerful synthetic utility, ways of functionalization have not been developed enough. Thus, the expansion of dioxinone usage is still desired. Associated with this problem, I already achieved the construction of multi-substituted cyclohexanes with high *endo* selectivity via the reaction of dioxanone-dienes, which is the 1,3-dioxan-4-one fused conjugated dienes, with various olefins. In this study, I applied this protocol for the intramolecular reaction and revealed its reactivity.

To begin with, the selective  $\gamma$ -alkylation of dioxinone was conducted and following several steps gave corresponding alcohols as triene precursors. Subjection of these alcohols to triflation conditions afforded desired trienes. In contrast to the reaction of the triene which lead to 5/6 membered bicyclic skeleton require the addition of Lewis acid, the one which lead to 6/6 skeleton proceeded at room temperature without any promoter. All the cycloadducts I could obtain was *endo* cycloadduct. By introducing the oxygen atom in the tethered element, the reactions were accelerated to afford the cycloadducts. The stereoselective reactions of the triene having chiral auxiliary were also successful, giving only *endo* cycloadduct. DFT calculations clarified that observed high *endo* selectivities were attributed to the stabilization for *endo* by C-H/n interactions and destabilization for *exo* by steric repulsion. By exploiting the high *endo* selective intramolecular Diels-Alder reactions, we achieved the synthesis of *trans*-decaline moiety of piperidine alkaloid, himbacine.

To enable further application of acyl ketene species generated from dioxinone, I examined the intramolecular Friedel-Crafts reaction. The appropriate substrate was easily synthesized from dioxinone, aldehyde and olefin. When the conformation of acyl ketene species was fixed to *s-cis*, the reactions smoothly proceeded in the presence of TMSCl and InCl<sub>3</sub>. On the other hand, the reaction of conformationally more flexible substrate required further screening. As a result, it was found that the use of TMSCl and InBr<sub>3</sub> in chlorobenzene efficiently promote the reaction.

Finally, the reaction mechanism of dienol silyl ether easily available from dioxinone to multi-functionalized allene was considered using DFT calculation. The result revealed that the stabilizing ability of anion at C5 position determined the reaction velocity. The stereoselectivity of asymmetric reaction was also clarified.

備考 : 論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note : Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意 : 論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).