

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)	要約
Type(English)	Outline

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

青木芳文（指導教員：鈴木啓介・大森 建）

1. 研究背景

ジオキシノン **1** は、 β -ケトエステルの合成等価体として広く用いられ、合成化学的に利用価値が高い。しかし、ジオキシノン骨格に官能基を導入する方法は限られており、これまで複雑な骨格を構築することは困難だった。そこで、本博士課程研究ではその合成的有用性を最大限に活かすため、ジオキシノンの新たな官能基化手法の開拓を目指し研究を行った。著者は先に、**1** から共役ジエンにジオキサノン環が縮環したジオキサノン-ジエン **2**

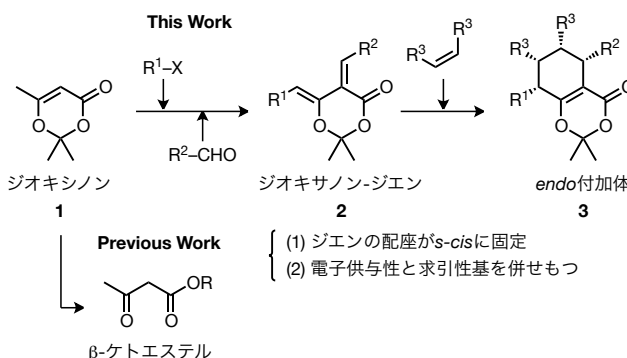
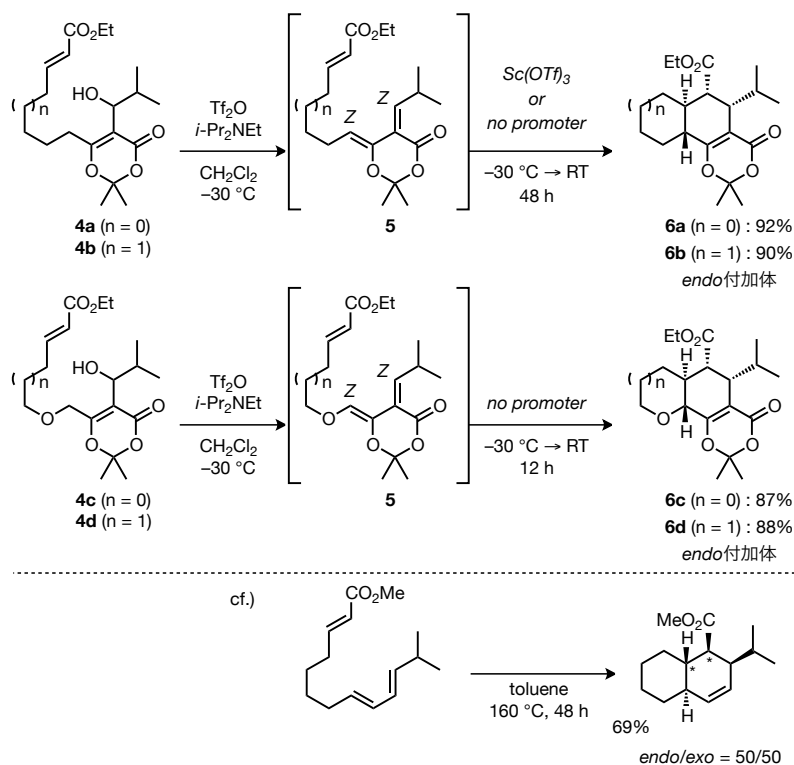


Fig 1

を調製した (Fig 1)。上図に示すように **2** には様々な特徴がある。(1) ジエン部の配座が *s-cis* に固定されている、(2) 電子供与性基と求引性基を併せもつ。そして、様々なオレフィンと高い *endo* 選択性で Diels-Alder 反応することを見出した。その結果、多置換シクロヘキサン **3** の立体選択的合成を行うことができた。また、反応後にはジオキシノン環が再生するため、その特徴的な反応性を活かしたさらなる変換が可能である。本研究では、さらにこれを分子内反応に展開し、多官能性の 2 環式骨格の効率的構築を目指した。

2. ジオキサノン-ジエン部位を有するトリエンの分子内 Diels-Alder 反応

まず、同一分子内に α,β -不飽和カルボニル部を併せもつジオキサノン-ジエン反応基質を得るため、トリエン前駆体 **4a** ($n = 0$) を合成した。そして **4a** に塩基性条件下 Ti_2O を作用させると、水酸基のトリフルリ化と 1,4-脱離が連続的に進行し、ジエン部の幾何配置が *Z,Z* であるトリエン **5a** が単一異性体として得られた (Fig 2)。続いて **5a** に対し、ルイス酸 $[\text{Sc}(\text{OTf})_3]$ を作用させると、Diels-Alder 反応が室温で進行し付加環化体 **6a** のみが単一のジアステレオマー (*endo* 体) として得ることができた。一方、架橋炭素鎖のメチレンが一つ多いトリエン前駆体 **4b** ($n = 1$) を上と同様にトリフルリ化条件に付したところ、反応温度を -30°C から室温



Roush, W. R.; Gillis, H. R. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4825–4829.

Fig 2

まで上昇させるだけで Diels–Alder 反応が進行し、*endo* 付加体 **6b** が収率よく得られた。さらに、酸素原子をジエン部に直接結合する形で側鎖に導入すると、Diels–Alder の反応性が上がり、この場合も得られたのは *endo* 付加体のみだった。いずれの場合も架橋鎖が全てメチレンで構成されている場合 (**4a**) とは異なり、ルイス酸を添加しなくとも Diels–Alder 反応が進行した。これは、酸素原子の存在により、ジエン部の HOMO のエネルギー準位が上がったためであると考えている。

通常、ジオキサノン環が縮環していない単純なトリエンの分子内 Diels–Alder 反応には、高温、長時間を要し、かつ *endo/exo* 選択性が全く見られないが (Fig 2, cf.), それらと比較すると本基質は高い反応性を示すことが明らかになった。

これらの手法を面選択的な反応に展開できれば、有用性はさらに高まる。検討の結果、ジオキサノンのアセタール部にメントニド基を導入すると、面選択的な反応が可能であることが分った。すなわち、トリエン前駆体 **7** をトリフリル化の条件に付し、反応温度を室温まで上昇させると、*endo* 体 **8** が 85% の収率、97/3 のジアステレオマー比で得られた (Fig 3)。さらにこの **8** を含水 DMSO 中で加熱すると、トランスデカリン **9** をエナンチオマー比 96/4 で得ることに成功した。この時の面選択性は次のように説明できる。この反応の遷移状態において、メントニド部とジオキサノン部の配座が Fig 3 下図のように固定されているとすると、親ジエン部がジエン部の上下いずれかの方向から接近し反応が進行する。親ジエン部がジエンの下側から近づくと、メントニド上のメチル基と親ジエン部が立体反発を受けるが、上側から近づくとそのような反発を受けない。そのため、後者の遷移状態から反応が進行したと考えている。

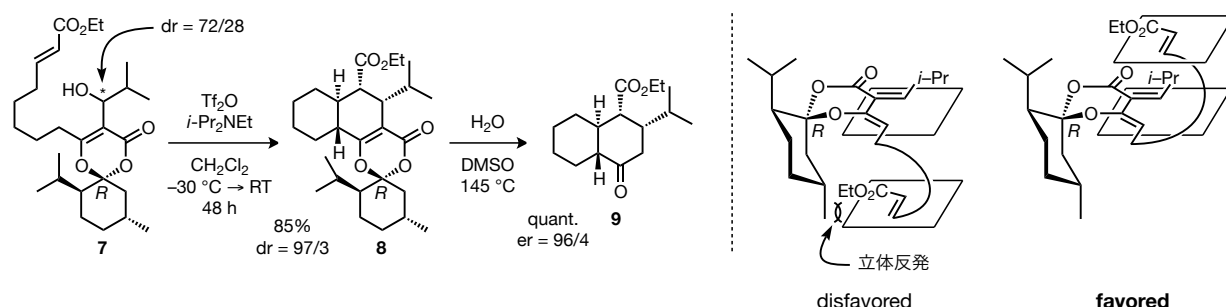


Fig 3

続いて、トリエン **6** を用いた場合の高い *endo* 選択性を量子化学計算 (B3LYP/6-31G*) によって考察した (Fig 4)。まず *endo* 体、*exo* 体に至るそれぞれの遷移状態構造 (TS_{endo} , TS_{exo}) に注目すると、 TS_{exo} では側鎖が形成しつつあるシクロヘキサン環上で、図に示す酸素原子と水素原子間の距離は 2.37 Å とファンデルワールス半径の和 (2.72 Å) よりも 0.35 Å 短かった。ジエン部の配座を考えると、Diels–Alder 反応の進行にはジエンを構成する 4 つの炭素原子の二面角が 0° に近いことが望ましいが、 TS_{exo} では 10.2° と、 TS_{endo} での 2.9° に比べて大きく平面からずれていた。そのため、二つのオレフィン間での共鳴安定化ができなくなり、 TS_{exo} が不安定化していることが、この反応の *endo* 選択性の理由であると考えている。

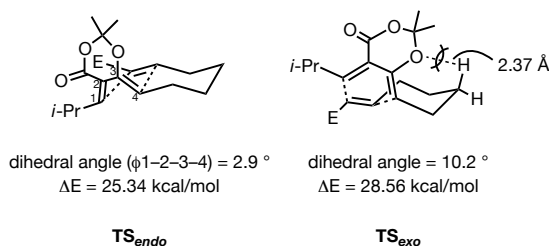
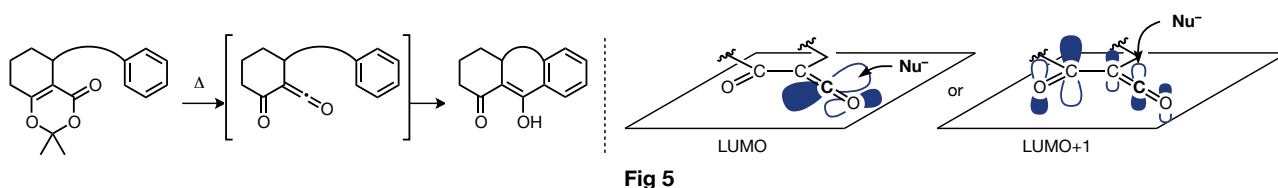


Fig 4

3. ジオキシノン誘導体を用いた分子内 Friedel-Crafts 反応

ジオキシノン **1** から発生させたアシルケテンに対し、求核剤を付加させ 1,3-ジカルボニル化合物へと導く例は数多いが、これまで炭素求核剤を付加させた例はほとんどない。これが可能となれば、多環骨格、特にポリケチド由来化合物の合成に有用である (Fig 5)。アシルケテンのカルボニル炭素への求核付加には二つの反応形式が考えられる。すなわち、ケテン部のカルボニルの π^* 軌道に 1,2-付加する可能性と、共役エノン部の π^* 軌道に 1,4-付加する可能性がある。それぞれ軌道の広がる方向が異なるため、どちらかであるかが基質設計に重要である。そこでまず密度汎関数法 (B3LYP/6-31G*) を用いてアシルケテンの軌道計算を行った。その結果、ケテン部のカルボニルの π^* 軌道がアシルケテンの LUMO であり、共役エノン平面と同一平面に広がっていた。一方、共役エノンの平面に垂直な π^* 軌道は LUMO より一つ高いエネルギー準位であった。そのため、この反応では共役エノンと同一平面から求核種が近づく基質が適していると考えた。



モデル基質としてシクロヘキサン **10a** を合成し、ルイス酸の効果を確かめた (Fig 6, cf.)。しかし、様々なルイス酸を試みたがいずれの場合も不首尾であった。さらなる検討の結果、それぞれ単独では触媒作用を全く示さなかった、塩化インジウムと塩化トリメチルシリルを加熱条件下で協同的に作用させると、環化体 **11a** を高収率で得ることができた。この条件は **10b** の反応でも有効であったが、それらの活性化剤を加えないと目的物は低収率だった。また、芳香環に二つメトキシ基がある基質 **10c** では、トルエン溶液中で加熱するだけで環化体 **11c** を 99% の収率で得ることができた。

ジオキシノンにシクロヘキサン環が縮環していない基質を用いた反応でも、検討を要したものの環化反応が進行することが分った。すなわち、反応基質に対して臭化インジウム触媒の存在下クロロベンゼン溶液中で塩化トリメチルシリルを作用させることにより環化体 (**12a-c**) を得ることに成功した。

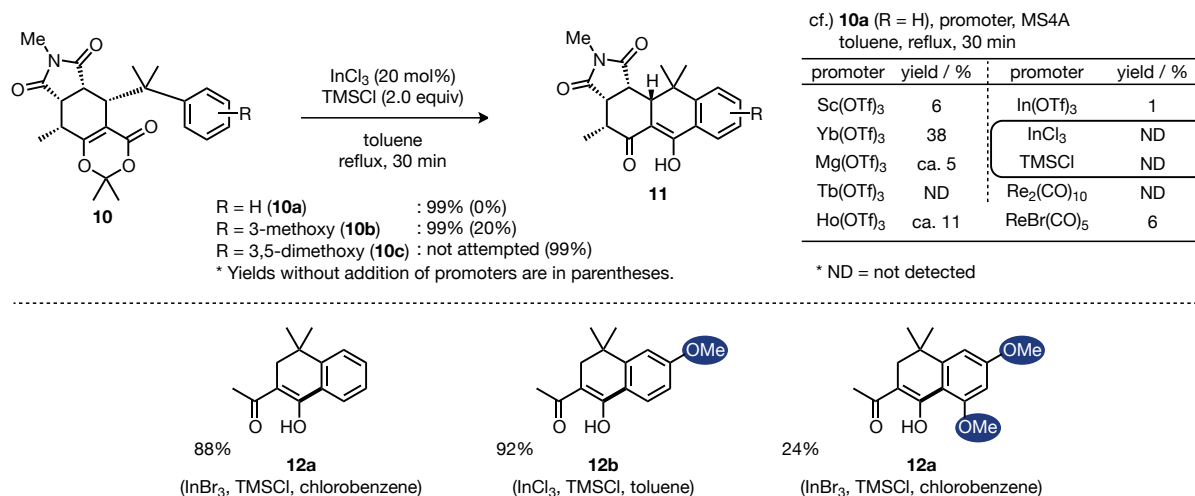


Fig 6