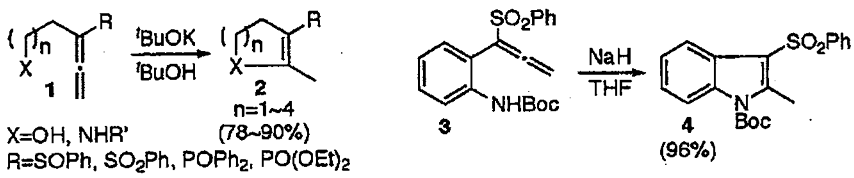
A novel method for construction of cyclic compounds via endo-mode cyclization of allenes / アレン類のエンド型閉環反応を基盤とする環状化合物の新規構築法

氏　　　　名	黒田　典一
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	博甲第９１３号
学位授与の日付	平成１９年３月２２日
学位授与の要件	課程博士（学位規則第４条第１項）
学位授与の題目	A Novel Method for Construction of Cyclic Compounds via Endo-Mode Cyclization of Allenes（アレン類のエンド型閉環反応を基盤とする環状化合物の新規構築法）
論文審査委員（主査）	向　智里（自然科学研究科・教授）
論文審査委員（副主査）	石橋　弘行（自然科学研究科・教授），山田　文夫（自然科学研究科・助教授），北垣　伸治（自然科学研究科・助教授），松尾　淳一（自然科学研究科・助教授）

This thesis is consisted of a new and reliable procedure for the constructing cyclic compounds, in particular carbocycles and carbazoles, via an endo-mode cyclization of allenes. Five- to seven-membered carbocycles were generated from 1-phenylsulfonylallenes with an alkyl chain, possessing a terminal active methine, at the C_1-position. The resulting carbocycles readily underwent deacylation under basic conditions. In addition, the introduction of an aromatic ring to the alkyl side chain of the starting allenes made possible the formation of not only normal-sized carbocycles, but also an eight-membered framework, although the yield of the latter was rather low. Furthermore, we have developed a novel procedure for the generation of the reactive indole-2,3-quinodimethane intermediates from the allenylaniline with a leaving group at allenyl position. This method is entirely new and different from the previous reported ones, which were based on the 1,4-elimination or its related reaction of the indole derivatives, possessing suitable substituents at both the C_2- and C_3-positions. In addition, the palladium-catalyzed alternative could also be developed.

背景

アレン類は炭素ー炭素二重結合が累積した 1,2-プロパジエン構造を有する化合物で、その特徴的な構造に由来する様々な反応性のため有機合成化学上有用な基質として広く用いられている。著者の所属する研究室では、末端に水酸基や窒素官能基を有するアレニルスルホン **1** を塩基処理すると、生じた末端アニオン種が、スルホニル基により活性化されたアレン中心 sp 混成炭素を Michael 型(エンド型)に攻撃して、対応する複素環化合物 **2** を効率よく与えることをすでに明らかにしている。本反応の適用範囲は 5 員環から 8 員環までと広く、また炭素側鎖上に二重結合を有する場合には 9 員環構築も適応可能である。加えてアレン上の電子求引性基として硫黄官能基の他にリン官能基も有効に働くことを確認している。さらに、アニリン誘導体 **3** を用いた場合は、インドール骨格も構築可能である(Scheme 1)。

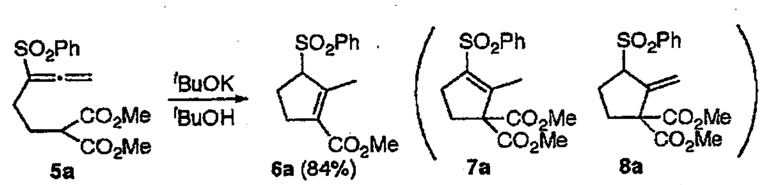


Scheme 1

(1)炭素環骨格の構築

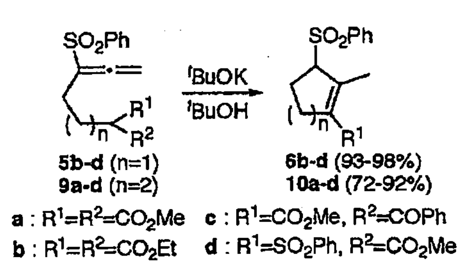
有機化合物の中心を成すものの一つである炭素環骨格構築の開発研究は広範に行なわれ、今まで様々な手法が開発されてきた。中でも電子求引性基を有するアルケンやアルキンの古典的な分子内 Michael 型反応はそれらの目的を達成する手段として広く用いられている。そこで、著者は上記のアレニルスルホンを活用するエンド型閉環反応が、炭素環化合物構築法に応用できるのではないかと考え、研究に着手した。

マロン酸ジメチルより容易に誘導可能なアレニルスルホン体 **5a** を基質とし、塩基性条件下での閉環反応を検討した。すなわち、**5a** を ^{t}BuOH 中 1.5 当量の ^{t}BuOK と室温で処理したところ、閉環反応が進行するとともに、脱メトキシカルボニル化が一挙に進行し、シクロペンテン誘導体 **6a** が単一成績体として 84%の収率で得られた。本反応では当初予想した閉環体 **7a** あるいは **8a** の生成は全く認められなかった(Scheme 2)。



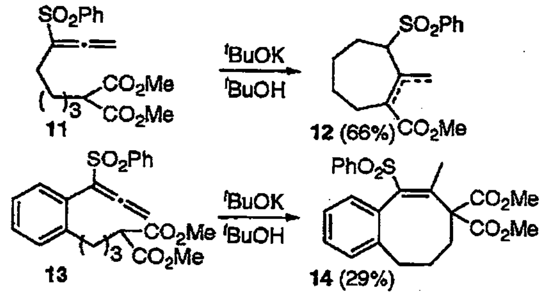
Scheme 2

次に、求核部位を他の活性メチン基に変え、同様のエンド型閉環反応を行ったところ、期待したエンド型閉環反応と脱アシル化反応が同時に進行し、対応するシクロペンテン誘導体 **6b-d** が高収率で得られることが明らかとなった。また、炭素鎖の 1 つ長いアレニルスルホン誘導体 **9a-d** の場合にも、同様のエンド型閉環反応により対応するシクロヘキセン誘導体 **10a-d** を高収率で合成することに成功した(Scheme 3)。



Scheme 3

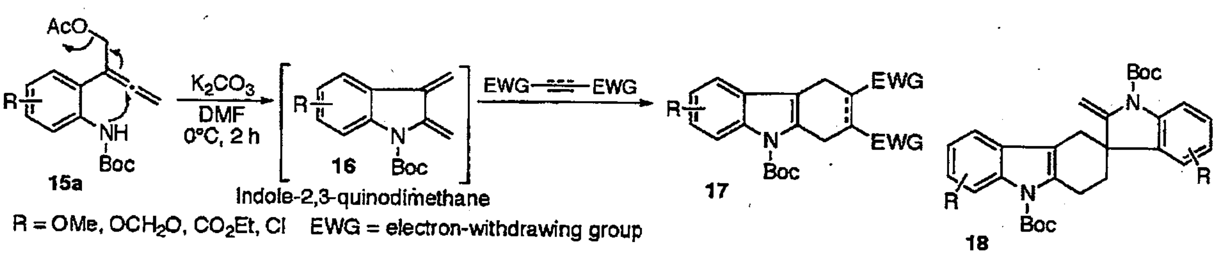
本反応の適用範囲を調べる目的で、7 員環構築を検討したところ、シクロヘプテン誘導体 **12** が良好な収率で得られることが判明した。次に 8 員環構築を試みたが、目的の閉環体は得られず、複雑な混合物を与えるのみであった。そこで、ベンゼン環によるテンプレート効果を利用してアレニルスルホン体 **13** の閉環反応を試みたところ、目的の 8 員環成績体 **14** が 29%の収率で生成した(Scheme 4)。さらに、二置換アレンのみならず、三置換、四置換アレンを用いた閉環反応を検討するとともに、脱アシル化反応の機構も明らかにしている。



Scheme 4

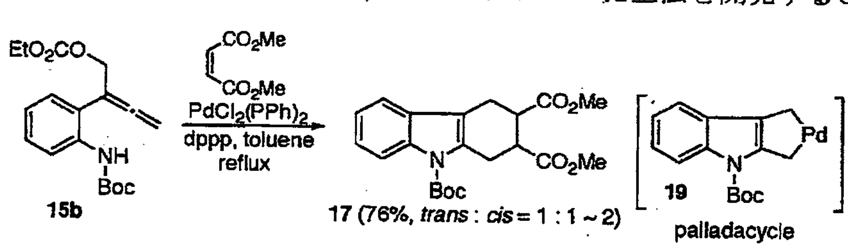
(2)インドロキノジメタンの合成

次にアレン類へのエンド型閉環の更なる展開を目的として、インドール-2,3-キノジメタンの新規発生法にも取り組んだ。著者はアレニル位に脱離基を有するアレニルアニリン **15** を塩基性条件下、S_N2'反応を進行させることができれば、インドール-2,3-キノジメタン **16** の新規発生法の開発につながるのではないかと考え以下の合成経路を立案した。即ち、アレニルアニリン **15** の酸素官能基をアセトキシ基へ変換後、フマル酸ジメチル存在下塩基処理を行い、**15** から **16** への変換と引き続く Diels-Alder 反応を検討した。その結果、期待したように **15a** の S_N2'反応が進行しインドール-2,3-キノジメタン **16** が生成するとともに、フマル酸ジメチルとの Diels-Alder 反応も進行し、対応するカルバゾール誘導体 **17** を得ることに成功した(Scheme 5)。また、ベンゼン環上に電子求引性基を有する場合や反応活性の低い求ジエン体を用いた場合には、インドール-2,3-キノジメタンの二量体 **18** が優先して生成することが判明した。



Scheme 5

さらに、塩基の代わりにパラジウム触媒を用いて反応を行ったところ、通常のインドール-2,3-キノジメタンとは異なる反応性を示した。例えばマレイン酸ジメチルを求ジエン体として用いた場合、塩基性条件下ではシス体がわずか 7%で得られるのみであったが、パラジウム触媒存在下の反応ではシス体とトランス体の混合物が良好な収率で得られたことから、反応中間体としてパラダサイクルが関与しているものと考えている(Scheme 6)。以上のように、従来法とは全く異なった新規インドール-2,3-キノジメタンの発生法を開発することができた。



Scheme 6

学位論文審査結果の要旨

アレン類は sp2-sp-sp2 構造に起因する特異な反応性を示すことから，有機合成化学上有用な合成素子として広範に用いられている．申請者はアレンのエンド型閉環反応を基盤とした新規環構築法の開発研究を行い，以下の成果を得た．

（1）２つのアシル基で活性化された末端活性メチン基含有アルキル鎖と，フェニルスルホニル基を１位に併せ持つ１，１—二置換アレン類を塩基と処理すると，速やかにエンド型閉環反応が進行し，対応する５，６員環炭素環状化合物が高収率で得られることを見出した．この際アシル基の脱離を伴うが，その脱アシル化機構について，実験的事実を基に考察を加えた．また，本反応は７員環構築にも適用可能なことも示した．

（２）アレニル位に脱離基を有するアレニルアニリン体の塩基処理を行ったところ，S_N2'型反応が進行して，インドール－２，３－キノジメタンが生成することを見出した．本法は従来法とは全く異なる新規なインドール－２，３－キノジメタンの発生法で，反応系内にジエノフィルを共存させると，対応するカルバゾール誘導体を得ることができる．

以上，申請者はアレンのエンド型閉環反応を基盤とした新規炭素環構築法並びにインドール－２，３－キノジメタンの新規合成法の開発に成功した．今後それらの手法を駆使した天然物の合成が期待される．よって，本論文は博士（薬学）に値するものと判定した．