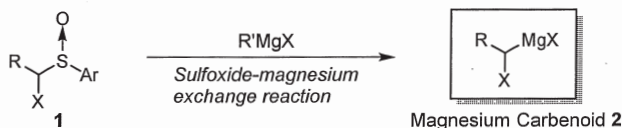


氏名（本籍）	緒方伸伍（埼玉県）
学位の種類	博士（理学）
学位記番号	乙第1048号
学位授与の日付	平成26年3月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	マグネシウムカルベノイドの1,3-CH挿入反応を活用する多様なシクロプロパン類の新規合成法

論文審査委員	(主査) 教授 佐藤 毅
	教授 齊藤 隆夫 教授 斎藤 慎一
	教授 椎名 勇 教授 硯合 憲三

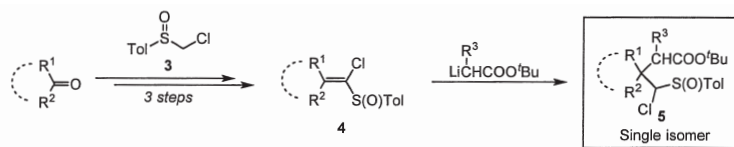
論文内容の要旨

カルベノイドはカルベンに類似した反応性を持ち合わせており、状況に応じて求核的にも求電子的にも働く高活性な炭素活性種である。カルベノイドはその対金属によって反応性が異なり、現在までリチウム、亜鉛、ロジウム等の金属を対としたカルベノイドの様々な研究が行われてきた。しかし、カルベノイドそのものが高い反応活性を示すため、ある金属を対とするカルベノイドの一般的な生成法を確立することが困難であったため、他の金属を用いたカルベノイドの研究はこれまで殆ど行われてこなかった。そこで我々の研究グループではマグネシウムに着目し、佐藤らはグリニャール試薬とアリール α -ハロアルキルスルホキシド **1** を利用することでスルホキシド-マグネシウム交換反応を進行させ、マグネシウムカルベノイド **2** を生成させることに成功した (Scheme 1)。



Scheme 1

また我々の研究グループでは、ケトン類とクロロメチル *p*-トリルスルホキシド **3** から合成した1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシド **4** に酢酸 *tert*-ブチルエステルのリチウムエノラートを反応させると共役付加を経由して、単一のエステル付加体 **5** が高収率で得られることを見出している (Scheme 2)。

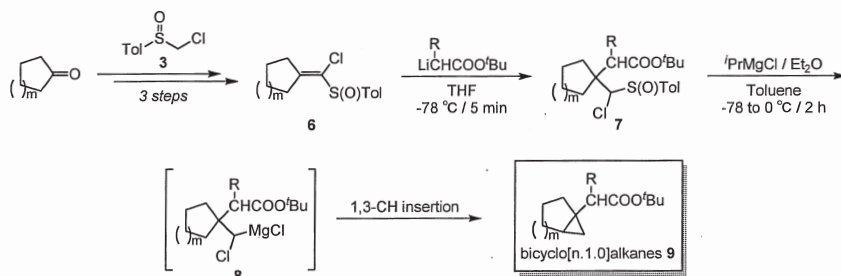


Scheme 2

これら、我々の研究グループで見いだされたビニルスルホキッドからの共役付加体にスルホキッド-マグネシウム交換反応を適用することで、生成したマグネシウムカルベノイドの1,3-CH挿入反応によるシクロプロパン類の新規合成法の開発を達成したので6章に分けて述べる。

第1章 環状ケトン類よりビシクロ[n.1.0]アルカン類の新規合成法の開発

環状ケトン類から3工程で収率良く合成できる1-クロロビニル *p*-トリルスルホキッド **6** (以下: ビニルスルホキッド) を出発原料とし、酢酸 *tert*-ブチルエステルのリチウムエノラートを反応させ、共役付加を経由したエステル付加体 **7** を高収率で合成した。続いてトルエン溶媒に-78℃でジエチルエーテル溶媒のイソプロピルマグネシウムクロリドを加えた後、エステル付加体を加え、2時間かけて0℃まで昇温させると、スルホキッド-マグネシウム交換反応により生成したマグネシウムカルベノイド **8** の1,3-CH挿入反応が進行し、収率良くビシクロ[n.1.0]アルカン類 **9** が得られる新規合成法の開発に成功した (Scheme 3)。



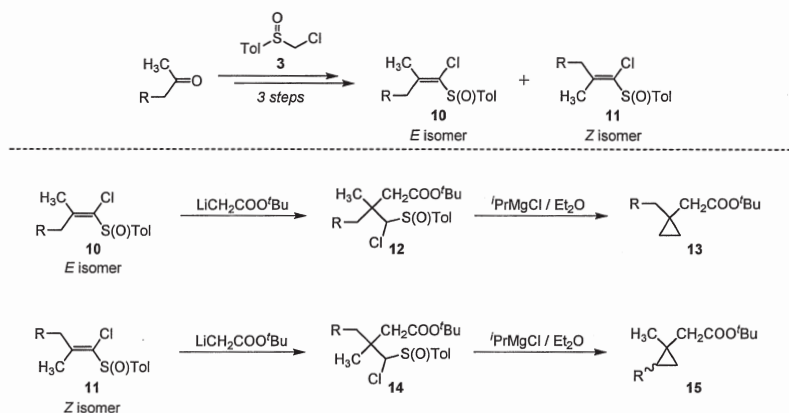
Scheme 3

本反応は5員環~15員環の検討を行い、一般性を持って反応は進行した。本合成法は活性化されていない炭素上に新しく炭素-炭素結合を形成しながら進行するビシクロ[n.1.0]アルカン類の合成法である。

第2章 マグネシウムカルベノイドの立体特異的 1,3-CH 挿入反応によるシクロプロパン類の新規合成法の開発

非対称鎖状ケトン類から3工程で幾何異性を有するビニルスルホキッドを合成した。これら異性体を分離した後、それぞれにおいてエステル共役付加反応、次いでスルホキッド-マグネシウム交換反応を行った。その結果、E体のビニルスルホキッド **10** より誘導したエステル付加体 **12** から生成させたマグネシウムカルベノイドはメチル基上への挿入反応が進行し、Z体のビニルスルホキッド **11** より誘導したエステル付加体 **14** から生成させたマグネシウムカルベノイドはアルキル側鎖上への挿入反応が進行し、それぞれ構造の異なる

るシクロプロパン **13** および **15** が得られた (Scheme 4)。

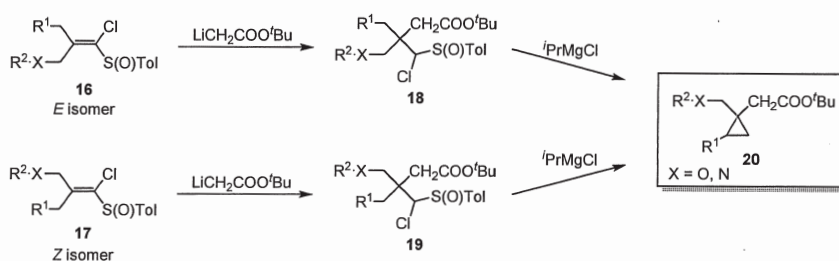


Scheme 4

本反応は、様々な鎖状非対称ケトンから合成したビニルスルホキッドを出発原料として検討し、一般性をもってマグネシウムカルベノイドの立体特異的 1,3-CH 挿入反応が進行した。また研究を進めることで、その立体特異性が発現するメカニズムを提唱することができた。カルベノイド種の立体特異的な挿入反応は現在まで他に報告例がないことから、本反応およびマグネシウムカルベノイドの性質は大変興味深いものである。

第3章 γ 位にヘテロ原子を有するマグネシウムカルベノイドの 1,3-CH 挿入反応

第1章、第2章における研究成果からマグネシウムカルベノイドの挿入部位と予測できる一方の炭素の隣接に酸素および窒素原子を導入した幾何異性を有するビニルスルホキッドを合成し、*E* 体(**16**)、*Z* 体(**17**)それぞれから酢酸 *tert*-ブチルエステルの共役付加体 **18** および **19** を合成した。これらエステル付加体よりマグネシウムカルベノイドを生成させると、どちらの基質においてもヘテロ原子が隣接していない γ 位の炭素上へ 1,3-CH 挿入反応が進行し、同一の構造をもつシクロプロパン **20** が得られた。

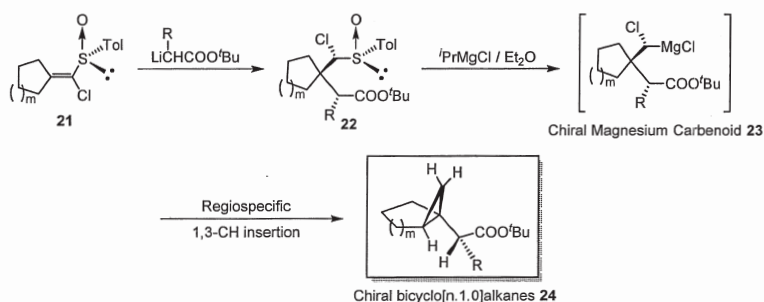


Scheme 5

ヘテロ原子を導入したことで本反応は本来の「立体特異的 1,3-CH 挿入反応」から「位置選択的 1,3-CH 挿入反応」となり、反応が進行した。位置選択的 1,3-CH 挿入反応は分子内にヘテロ原子を導入したことで、マグネシウムカルベノイドと新たな相互作用を持つ遷移状態が形成されることにより発現したものと考えられ、生成物の構造からその反応機構を提唱した。

第4章 マグネシウムカルベノイドの立体特異的 1,3-CH 挿入反応を利用した不斉合成への展開

対称環状ケトンより光学活性なビニルスルホキシド **21** を合成した。この **21** から全ての不斉点が誘導されたエステル付加体 **22** を合成し、マグネシウムカルベノイドを生成させると立体特異的 1,3-CH 挿入反応が進行することで、光学活性なビスクロ[n.1.0]アルカン **24** の不斉合成に成功した (Scheme 6)。

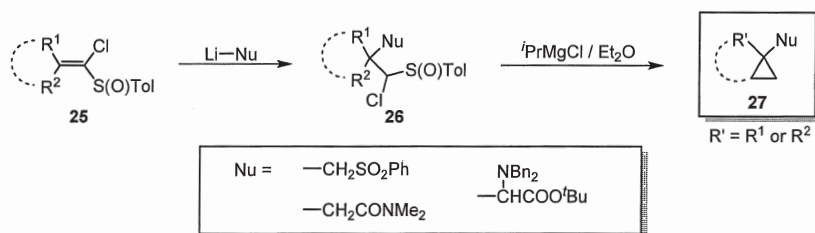


Scheme 6

不斉誘導自体はエステル共役付加反応で行っているが、そのエステル付加体のスルホキシドの α 位の不斉中心を利用することで、キラルなマグネシウムカルベノイドの生成が可能であったことが不斉合成への展開に繋げることができた。

第5章 マグネシウムカルベノイドの 1,3-CH 挿入反応を利用した様々な官能基を有するシクロプロパン類の新規合成法

ビニルスルホキシド **25** は様々な求核剤との共役付加反応が可能であり、スルホン、アミド、*N,N*-ジベンジルグリシン *tert*-ブチルエステルの官能基を導入した共役付加体 **26** を合成し、マグネシウムカルベノイドの 1,3-CH 挿入反応について研究を行った。共役付加体に対し、それぞれの最適条件下においてイソプロピルマグネシウムクロリドを反応させることによりマグネシウムカルベノイドを生成させると、1,3-CH 挿入反応が進行し、目的とするシクロプロパン化合物 **27** を得ることに成功した (Scheme 7)。

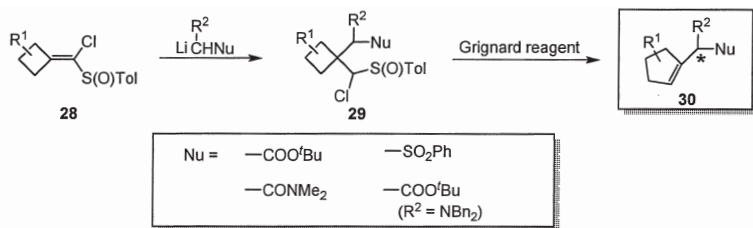


Scheme 7

本章の検討により、本反応は分子内にスルホン、アミドの官能基を分子内に有している場合やグリシン誘導體であっても適用可能であることを示すことができた。

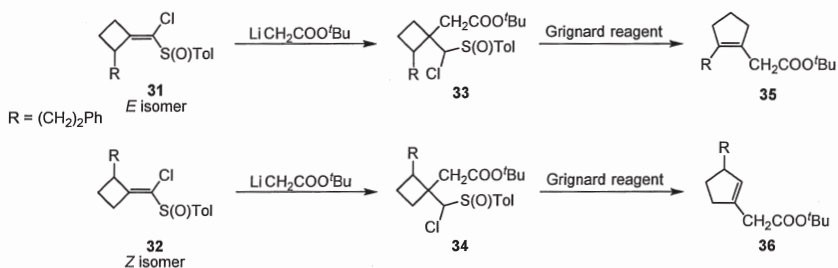
第6章 シクロブタン類とマグネシウムカルベノイドとの 1,3-CH および 1,2-CC 挿入反応を利用する環拡大を伴ったシクロペンテン類の合成

第6章ではシクロブタン環の隣接炭素上にマグネシウムカルベノイドを生成させ、その反応性について研究を行った。シクロブタン環を有するビニルスルホキシド **28** に対し、エステル、アミド、スルホンの求核剤を反応させ、共役付加体 **29** を合成した。これら共役付加体 **29** よりマグネシウムカルベノイドを生成させると従来の 1,3-CH 挿入反応ではなく 1,2-CC 挿入反応が一般性をもって進行し、シクロブタン環の一炭素環拡大を伴ったシクロペンテニル化合物 **30** が得られた (Scheme 8)。



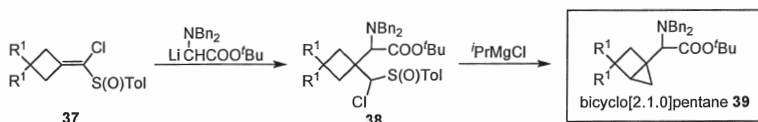
Scheme 8

また、シクロブタン環上に置換基を導入した非対称ビニルスルホキシド **31** および **32** より合成したエステル共役付加体 **33** および **34** を用いた検討により、マグネシウムカルベノイドの 1,2-CC 挿入反応も立体特異的に進行し、それぞれ構造の異なるシクロペンテニル **35** および **36** が得られた (Scheme 9)。



Scheme 9

シクロブタン環上に嵩高い置換基を有する *N,N*-ジベンジルグリシン *tert*-ブチルエステルの共役付加体 **38** より鍵反応を行った結果、マグネシウムカルベノイドの 1,3-CH 挿入反応が進行したビスクロ[2.1.0]ペンタン **39** が低収率ながら得られてきた (Scheme 10)。



Scheme 10

シクロブタン環上の置換基、共役付加体の官能基と様々な基質での検討を行ったが、2基質のみでビシクロ[2.1.0]ペンタンの生成が確認された。この2基質を軸にビシクロ体が生成するメカニズムの精査を行い、マグネシウムカルベノイドの1,3-CH挿入と1,2-CC挿入の反応制御の可能性を追求する必要がある。

論文審査の結果の要旨

有機化合物は、炭素骨格に様々な官能基が置換している化合物と定義する事ができる。従って、有機合成化学研究での最重要課題は、炭素-炭素結合を効率的に形成させる新規反応を開拓することである。炭素-炭素結合形成反応は既に膨大な方法が発表されているが、その多くの場合、結合される両炭素は何らかの活性化を受けている。最近活性化されていない炭素への結合形成反応が注目されて来ており、将来の有機合成化学の目指すべき方向であるとの認識が高まっている。ところで、有機化合物の中でもシクロプロパン類は、その結合角の大きな歪みやねじれ歪みの為に、他の環状シクロアルカンに比較して大変反応性が高く、有機合成的に極めて有用な化合物群である。本学位論文は“マグネシウムカルベノイドの1,3-CH挿入反応を活用する多様なシクロプロパン類の新規合成法”と題し、様々なシクロプロパン類を申請者らの研究グループで見出したマグネシウムカルベノイドの1,3-CH挿入反応を活用し、ビニルスルホキシドとエステル類の共役付加体にスルホキシド-マグネシウム交換反応を適用することで生成させたマグネシウムカルベノイドによる活性化されていない炭素への結合形成を伴うシクロプロパン類の新規合成法の開発を達成した研究成果を纏めた物で、本文は序章と6章で構成されている。

序章では、シクロプロパン類の性質やその合成法、更にカルベノイドやカルベノイドの1,3-CH挿入反応によるシクロプロパン類合成の従来合成研究について詳細に論じられている。

第1章には環状ケトン類よりビシクロ[n.1.0]アルカン類の新規合成法の開発の経緯が記述されている。即ち、環状ケトン類から3工程で収率良く合成できる1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシド (以下:ビニルスルホキシド) を出発原料とし、酢酸 *tert*-ブチルエステルのリチウムエノラートを反応させ、共役付加を経由したエステル付加体を高収率で合成し、続いてトルエン溶媒に-78°Cでジエチルエーテル溶媒のイソプロピルマグネシウムクロリドを加えた後、エステル付加体を加え、2時間かけて0°Cまで昇温させると、スルホキシド-マグネシウム交換反応により生成したマグネシウムカルベノイドの1,3-CH挿入反応が進行し、収率良くビシクロ[n.1.0]アルカン類が得られる新規合成法の開発に成功した。本反応は5員環~15員環に一般性を持って進行した。本合成法は活性化されていない炭素上に新しく炭素-炭素結合を形成しながら進行するビシクロ[n.1.0]アルカン類の合成法である。

第2章にはマグネシウムカルベノイドの立体特異的1,3-CH挿入反応による

シクロプロパン類の新規合成法の開発研究の成果が記述されている。非対称鎖状ケトン類から 3 工程で幾何異性を有するビニルスルホキシドを合成した。これら異性を分離した後、それぞれにおいてエステル共役付加反応、次いでスルホキシド-マグネシウム交換反応を行った。その結果、E 体のビニルスルホキシドより誘導したエステル付加体から生成させたマグネシウムカルベノイドはメチル基上への挿入反応が進行し、Z 体のビニルスルホキシドより誘導したエステル付加体から生成させたマグネシウムカルベノイドはアルキル側鎖上への挿入反応が進行し、それぞれ構造の異なるシクロプロパンが得られた。本反応を様々な鎖状非対称ケトンから合成したビニルスルホキシドを出発原料として検討し、マグネシウムカルベノイドの立体特異的 1,3-CH 挿入反応が一般性をもって進行する事を確認した。また研究を進める過程で、その立体特異性が発現するメカニズムを提唱することができた。カルベノイド種の立体特異的な挿入反応は現在まで他に報告例がないことから、本反応およびマグネシウムカルベノイドの性質は大変興味深いものである。

第 3 章には γ 位にヘテロ原子を有するマグネシウムカルベノイドの 1,3-CH 挿入反応が記述されている。即ち、第 1 章、第 2 章における研究成果からマグネシウムカルベノイドの挿入部位と予測できる一方の炭素の隣接に酸素および窒素原子を導入した幾何異性を有するビニルスルホキシドを合成し、E 体、Z 体それぞれから酢酸 *tert*-ブチルエステルの共役付加体を合成した。これらエステル付加体よりマグネシウムカルベノイドを生成させると、どちらの基質においてもヘテロ原子が隣接していない γ 位の炭素上へ 1,3-CH 挿入反応が進行し、同一の構造をもつシクロプロパンが得られた。ヘテロ原子を導入したことで本反応は本来の「立体特異的 1,3-CH 挿入反応」から「位置選択的 1,3-CH 挿入反応」となり、反応が進行した。位置選択的 1,3-CH 挿入反応は分子内にヘテロ原子を導入したことで、マグネシウムカルベノイドと新たな相互作用を持つ遷移状態が形成されることにより発現したものと考えられ、生成物の構造からその反応機構が提唱されている。

第 4 章にはマグネシウムカルベノイドの立体特異的 1,3-CH 挿入反応を利用した不斉合成への展開が述べられている。即ち、対称環状ケトンより光学活性なビニルスルホキシドを合成し、これから全ての不斉点が誘導されたエステル付加体を合成し、マグネシウムカルベノイドを生成させると立体特異的 1,3-CH 挿入反応が進行することで、光学活性なビスクロ[n.1.0]アルカンの不斉合成に成功している。不斉誘導自体はエステル共役付加反応で行っているが、そのエステル付加体のスルホキシドの α 位の不斉中心を利用することで、キラルなマグネシウムカルベノイドの生成が可能であったことで不斉合成への展開に繋げることができている。

第 5 章ではマグネシウムカルベノイドの 1,3-CH 挿入反応を利用した様々な官能基を有するシクロプロパン類の新規合成法を記述している。即ち、ビニルスルホキシドとスルホン、アミド、*N,N*-ジベンジルグリシン *tert*-ブチルエス

テルの官能基を導入した共役付加体を合成し、マグネシウムカルベノイドの 1,3-CH 挿入反応について研究を行った。共役付加体に対し、それぞれの最適条件下においてイソプロピルマグネシウムクロリドを反応させてマグネシウムカルベノイドを生成させると、1,3-CH 挿入反応が進行し、目的とするシクロプロパン化合物を得ることに成功した。本章の検討により、本反応は分子内にスルホンあるいはアミド官能基を有している場合やグリシン誘導體であっても適用可能であることを示すことができている。

第6章にはシクロブタン類とマグネシウムカルベノイドとの 1,3-CH および 1,2-CC 挿入反応を利用する環拡大を伴ったシクロペンテン類の合成が記述されている。シクロブタン環を有するビニルスルホキシドに対し、エステル、アミド、スルホンの求核剤を反応させ、共役付加体を合成した。これら共役付加体よりマグネシウムカルベノイドを生成させると従来の 1,3-CH 挿入反応ではなく 1,2-CC 挿入反応が一般性をもって進行し、シクロブタン環の一炭素環拡大を伴ったシクロペンテニル化合物が得られた。シクロブタン環上に嵩高い置換基を有する *N,N*-ジベンジルグリシン *tert*-ブチルエステルの共役付加体からは、マグネシウムカルベノイドの 1,3-CH 挿入反応が進行したビスクロ[2.1.0]ペンタンが低収率ながら得られた。

以上のように本論文に記述された研究において申請者は、マグネシウムカルベノイドの 1,3-CH 挿入反応を活用し、活性化されていない炭素とカルベノイド炭素との間に炭素-炭素結合を形成させて多様なシクロプロパン類を合成する新規な方法を確立した。このマグネシウムカルベノイドの 1,3-CH 挿入反応はカルベノイドの立体化学に依存して立体特異的であり、出発物のビニルスルホキシドが光学活性であれば、不斉なシクロプロパン類の合成もできる事を見出している。活性化されていない炭素上に結合を生成させ多様なシクロプロパン類を合成できる本反応は、これからの有機合成化学の進むべき方向の一端を示したものであり高く評価できる。以上の様に、本論文に記載された研究成果は有機合成化学の進歩に寄与すること極めて大であり、本論文は、学位（博士）論文として高い価値のあるものと認められる。