

氏 名 (本籍)	ない 内	とう 藤	とし 俊	ひと 彦
学 位 の 種 類	薬	学	博	士
学 位 記 番 号	薬	第	257	号
学位授与年月日	昭和 61 年 3 月 12 日			
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当			

学 位 論 文 題 目	光化学的 2 + 2 環化付加反応の複素環化学への応用
-------------	-----------------------------

(主 査)

論文審査委員 教授 山 中 宏 教授 金 子 主 税

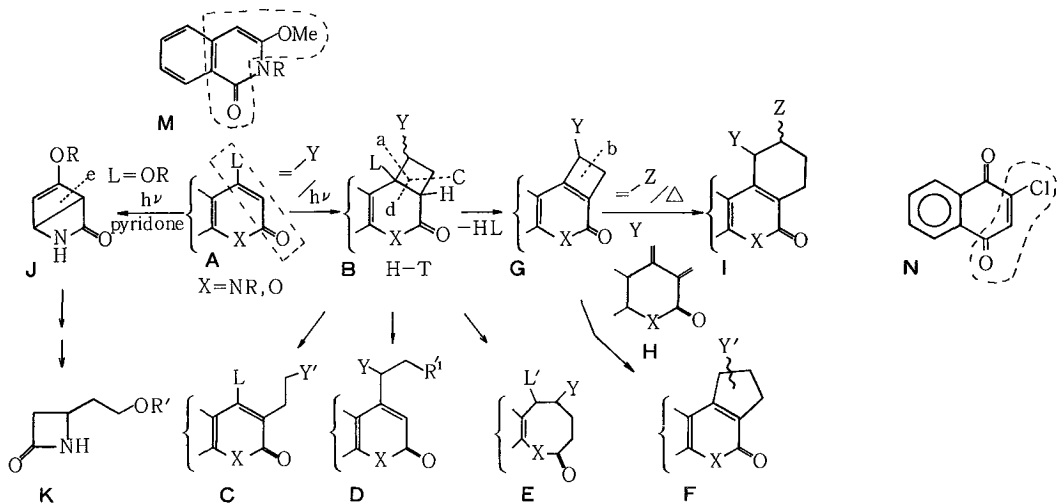
教授 福 本 圭一郎

論文内容要旨

近年、有機合成に於いては、光化学反応が10年前には予想もされなかった勢いで利用されている。特に脂環式 α, β -不飽和カルボニル化合物と $\pi 2$ 成分との光 $2+2$ 環化付加反応は熱的に構築困難な4員環形成反応としてのみならず、生じた4員環の開裂反応とも合せ、高ひずみ化合物やテルペノイドなどの合成分野で広く利用されている。

著者はエノンあるいはジエノン構造を内蔵する各種複素芳香環化合物 (**A**, **M**) とアルケン類との位置特異的な光 $2+2$ 付加体 (**B**) の形成反応を見出し、このものからHL (Lは脱離基) を脱離させることによる、シクロブタン環を縮合した新規な複素芳香環化合物 (**G**) の一般的な合成法を開発した。さらに**G**に対するベンゾシクロブテン法の適用 (**G→**H**→**I**)、ならびに、 $2+2$ 付加体 (**B**: この場合Lは不可欠ではない) に於ける各C-C結合 (a, b, c, d) の開裂による**C**, **D**, **E**, **F**への変換反応についても検討し、有用な知見を得た。**

これらの反応は構造類似の1,4-ナフトキノン類 (**N**) へも適用し得る。また、上記反応に於いては、いずれも**B**あるいは**G**における4員環の高いひずみの開放をdriving forceとしている点に着目し、2-ピリドンの光異性化により生ずるphoto-pyridone (**J**) に於ける、結合eの開裂による β -ラクタム類 (**K**) の新しい合成法を見出した。以下にその概略を述べる。

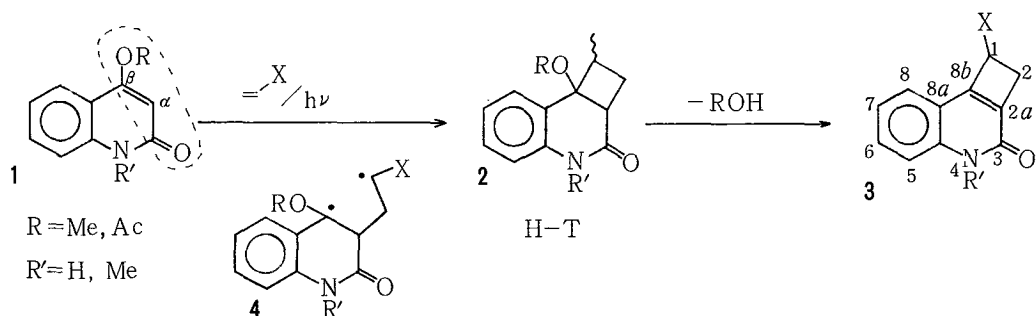


I シクロブタン環を縮合した複素芳香環化合物の合成

a) 光 2+2 環化付加反応を利用した 2 工程合成法

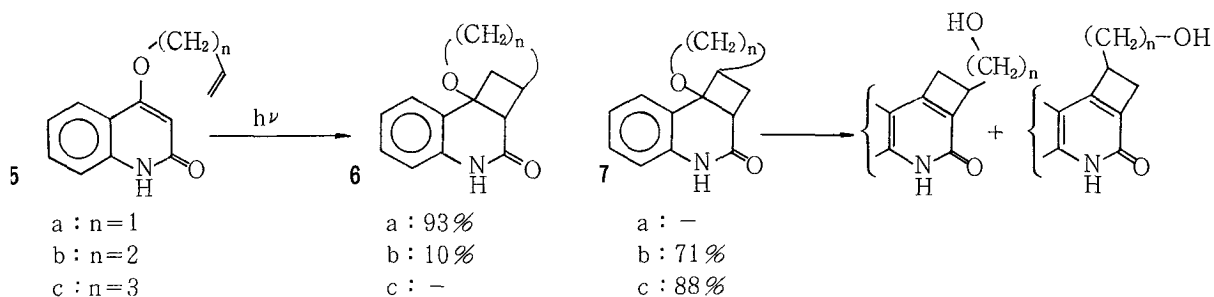
脂環式 α, β -不飽和カルボニル化合物と非対称アルケンとの光 2+2 環化付加反応では、一般に head-to-tail (H-T) 付加体と head-to-head (H-H) 付加体の混合物を生ずるという欠点を有する。

これに対し、4 位すなわち内蔵されるエノン構造の β 位に酸素官能基を有する 2-キノロン (1) は、各種アルケン共存下の光照射 (2300 nm) により位置特異的に 2+2 付加反応を起し、H-T 付加体 (2) のみを高収率で与えることが判明した。この反応は 1 の T_1 とアルケンとから生ずる 4 で示す安定ピラジカル中間体を経由して進行するものと推定される。次に付加体 (2) を塩基あ



るいは酸で脱 ROH して芳香環 (3 : 1,2-dihydrocyclobuta [c] quinolin-3 (4H)-one) へ誘導することに成功した。

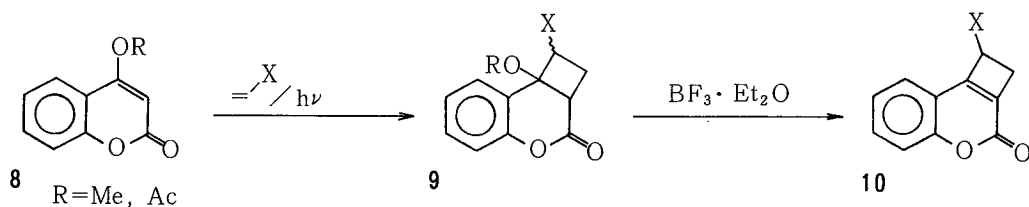
この種の光付加反応は分子内に於ても進行し、その位置選択性はメチレン鎖の長さに対応して cross (6) 及び parallel (7) 付加体を与える。



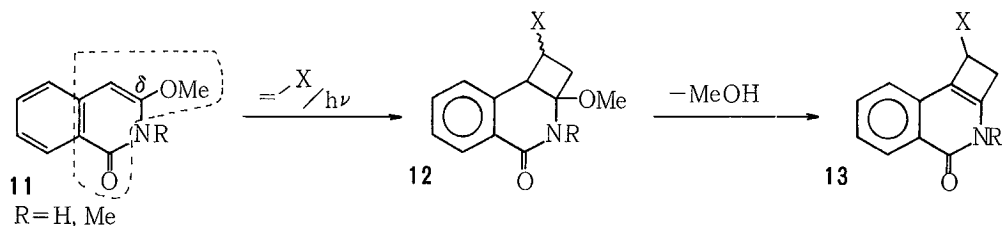
以上の如く、光 2+2 付加、脱 ROH 化の 2 工程による出発系エノンの α, β 位への 4 員環の構

築法を開発し得たわけであるが、本法は他の複素環化合物へも応用可能である。

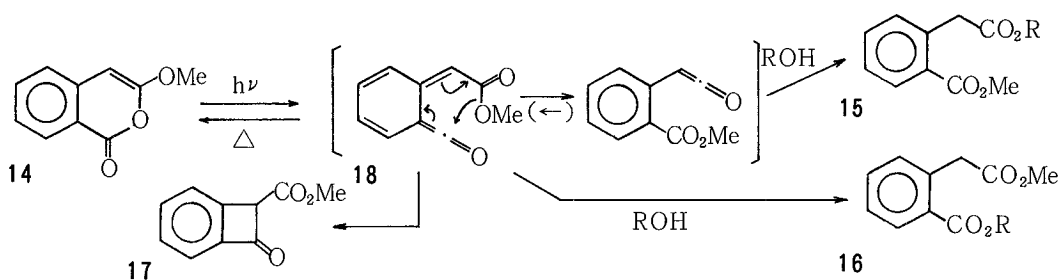
例えば、**1**と等電子的な4-アルコキシクマリン(**8**)はアルケンとの光照射により、**1**と同様にH-T付加体(**9**)のみを生じた。成積体**9**はベンゼン中、三フッ化ホウ素処理により脱ROH化を起し**10**へ高収率で導かれる。



δ -アルコキシジエノン構造を内蔵する3-メトキシ-1-イソキノロン(**11**)も位置特異的に光2+2付加体(**12**)を生じ、メタノールの脱離を経てシクロブタインキノロン(**13**)に移行する。



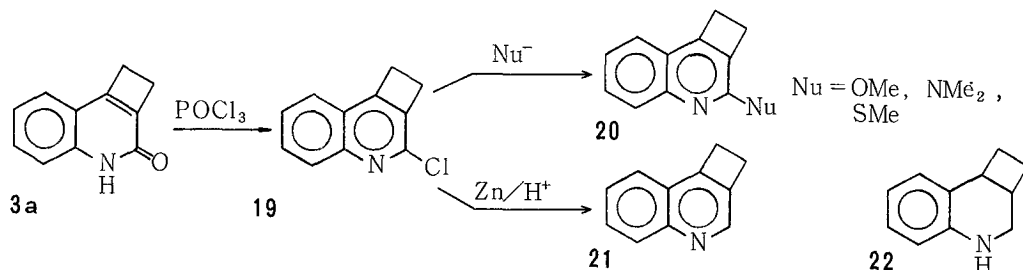
これに対し、イソクマリン(**14**)では光2+2付加反応は進行せず、ROH中の照射では2種のホモフタル酸ジエステル(**15, 16**)が生成し、非プロトン性溶媒中での照射ではベンゾシクロブテノン体(**17**)を生じた。これら開環体の生成は式に示すケテン中間体(**18**)を仮定することにより説明できる。



b) 1,2-Dihydrocyclobuta [c] quinoline 及びその誘導体の合成と反応

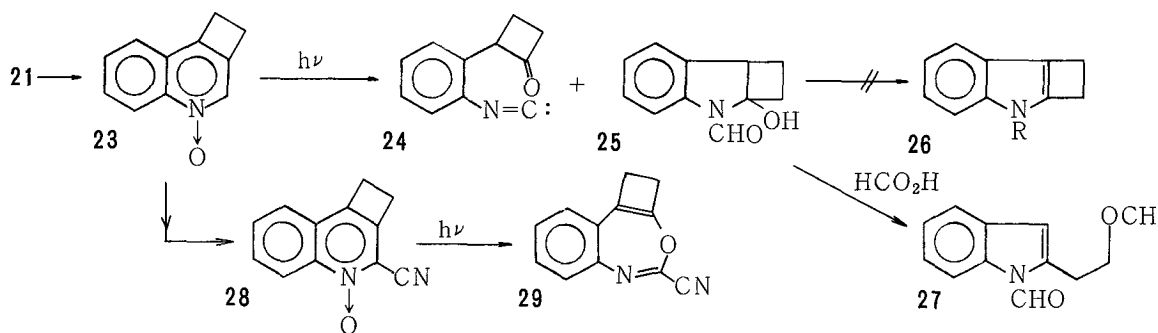
1とエチレンより合成される**3a**は塩化ホスホルルにより3-クロル体(**19**)へ導かれる。**19**は

各種求核試薬により対応する3位置換体(20)へ容易に変換された。また, Pd炭素触媒下接触還元を行ったところ, 4員環のひずみのためかピリジン環も容易に還元を受け22へ移行した。そこで還元条件を種々検討し, 最終的に含水酢酸中の亜鉛を用いた還元的脱クロル化により, 母核物質(21)の合成に成功した。



次に, キノリンN-オキド類の光異性化反応によるインドール体への変換を本系化合物に適用すべく, 23の非プロトン性溶媒中での光照射を行ったところ24及び25が得られた。しかし, 25の脱水による26への変換は起らず, 1,7b結合が開裂し27を与えるに止まった。

なお, 本反応の中間体であるオキシアゼピン体を安定化すべく3-シアノ体(28)の光照射を行い, 目的通り4員環を縮合した3,1-ベンツオキシアゼピン体(29)の単離に成功した。

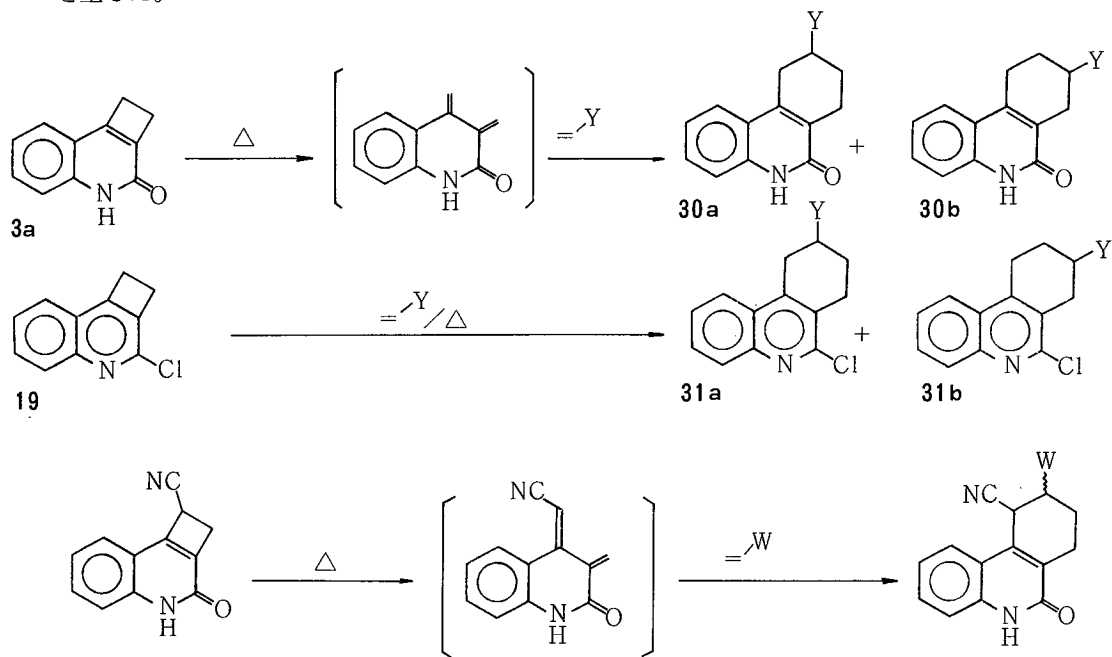


II シクロブテン環の加熱開環反応 (ベンゾシクロブテン法への応用)

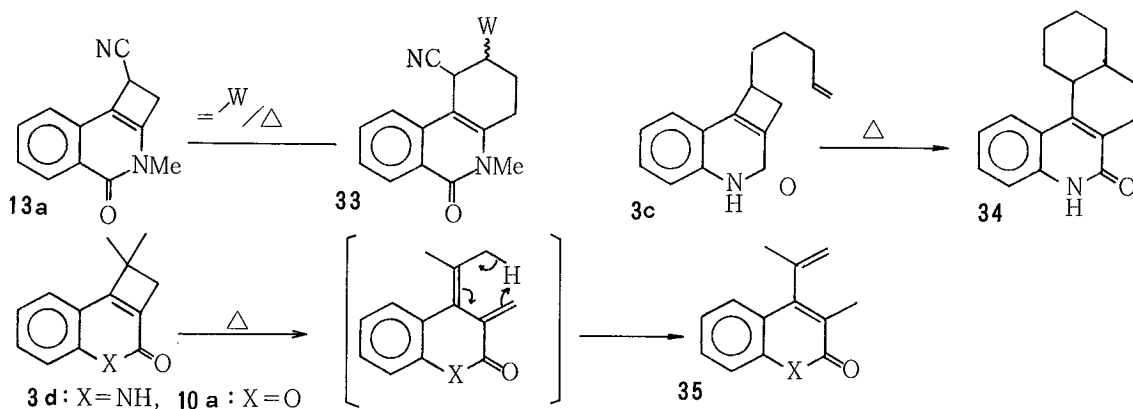
次いで4員環を縮合した複素芳香環化合物が, 加熱によりそのシクロブテン環を開裂し, オルトキノジメタンのヘテロ類似体として機能し得るか否かについて検討した。

4員環上に置換基を有しない3a, 19はアルケン共存下の加熱により4+2付加反応を起すが, 位置選択性は認められず約1:1の位置異性体混合物(30a,b, 31a,b)へ移行する。これに対し1-シアノ体(3b)は電子不足アルケンとのみ反応を起し, 位置特異的にH-H付加体(32)のみ

を生じた。

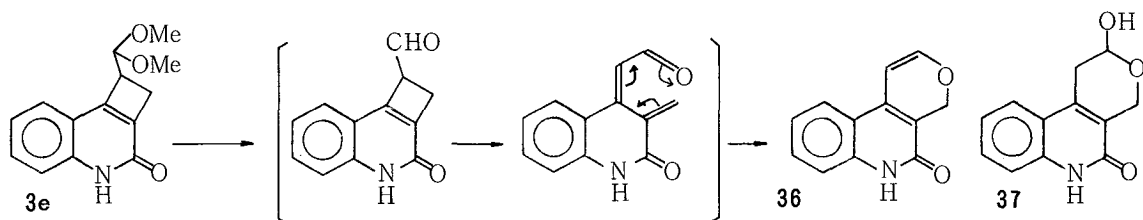


同様に1位にシアノ基を有するイソキノロン体(13a)においてもH-H付加体の選択的生成が認められた。また、3c→34の如き分子内反応も進行する。一方、1,1-ジメチル体(3d, 10a)は、1,5-水素移動により35に移行する。



1位ホルミル体の加熱では、開環の後電子環状反応を経てピラン環を形成する。即ち、acrolein dimethyl acetalとの光付加を経て合成される3eは、含水酢酸中の加熱によりアセタールの加水分解の後、シクロブテン環の開裂を経て36, 37へ変換される。

この様に、光2+2付加反応によるC2単位の導入の後、熱的な4+2付加反応を経て複素芳

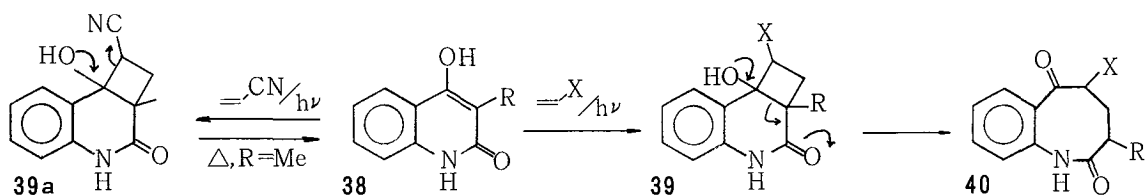


香環に内蔵されるエノン部への6員環アネレーションが可能となった。

III 4員環の選択的C-C結合開裂

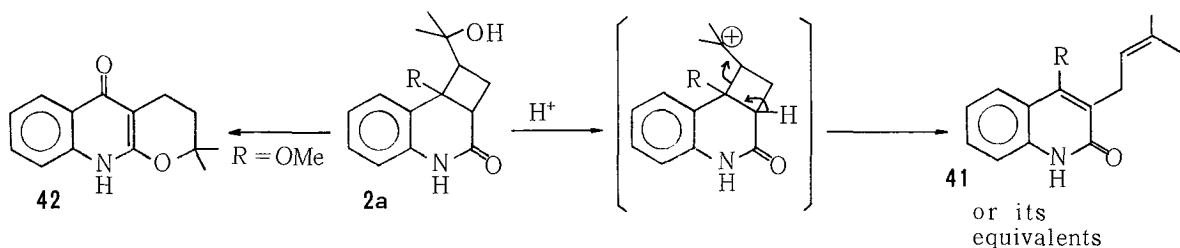
2-キノロンと $\pi 2$ 成分との光2+2付加により生ずるシクロブタン環は3位カルボニル基や1位及び8b位官能基の特性を利用することにより、ひずみの開放をdriving forceとしてC-C結合の選択的開裂を進行させることができる。

4-ヒドロキシ-2-キノロン(38)より生ずるH-T付加体(39)を、塩基で処理するとレトロアルドール型反応により $C_{2a}-C_{8b}$ 結合が開裂しベンツアゾシン誘導体(40)を与える。この際、

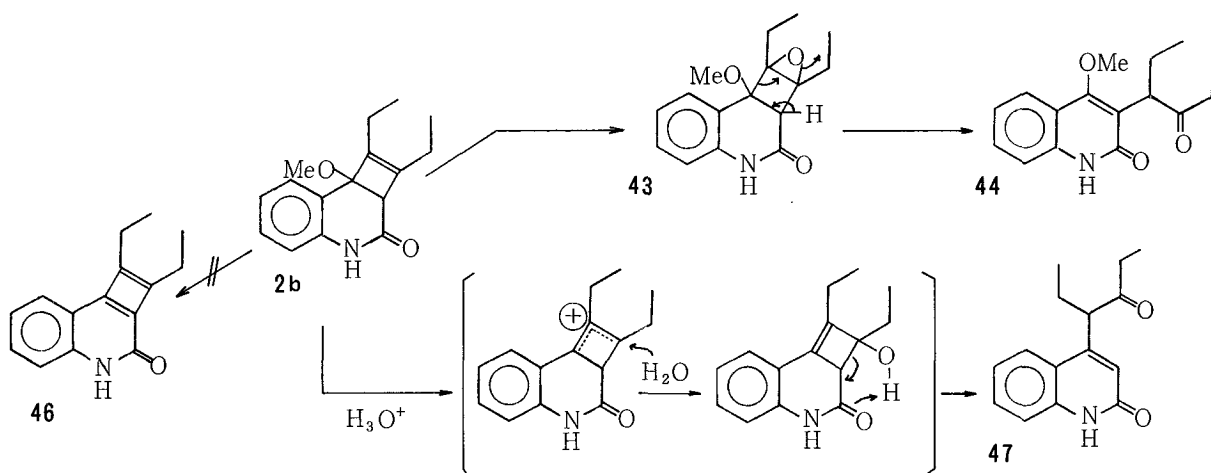


Xが電子求引性基である場合(39a)には C_1-C_{8b} 結合のみが開裂を起す。この開裂様式は次のイソプレニル化に応用された。

2-Methyl-3-buten-2-olとの付加体(2a)を酸処理すると、1位側鎖上にカルボニウムイオンが生じ、まず C_1-C_{8b} 結合が開裂し、次に活性プロトンの脱離を経て3位イソプレニル化体(41)あるいはその等価体へ移行する。本反応を応用して、khaplofoline(42)の2工程合成を行った。

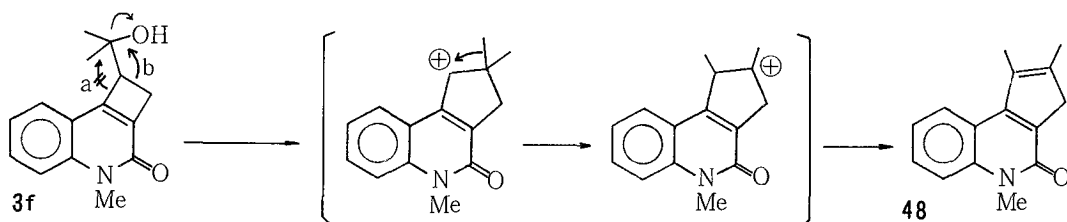
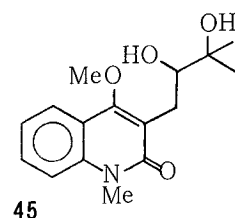


アルキンとの付加体 (2b) はエポキシ化 (43) の後、塩基処理によりシクロブタン環とエポキシ環の開裂が起こり 3 位置換体 (44) を与えた。本反応を応用して 2-methyl-3-butyn-2-ol との光付加を経て (±)-edulinine (45) を合成した。



一方、2b の 4b への脱メタノール化は進行しない。しかし、酸処理によりメトキシ基の脱離と水の付加を経て C₂-C_{2a} が開裂し 4 位に炭素鎖を導入し得る (47)。

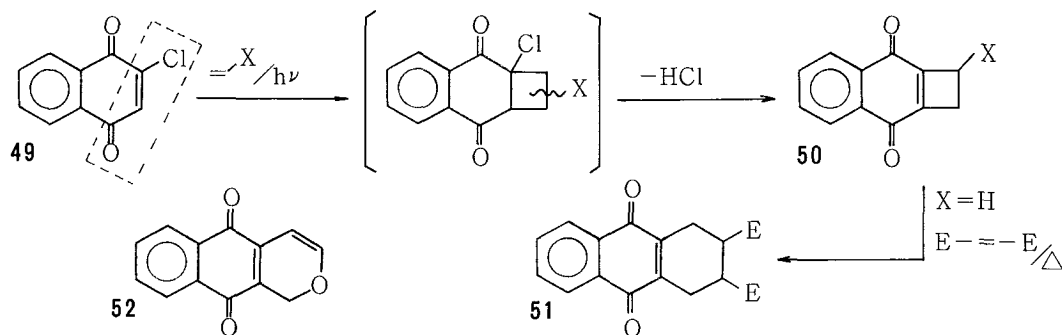
2a (R = OMe, N-Me) は塩基処理により 3f を与えるが、3f をルイス酸で処理すると選択的に結合 b が転位し、5 員環化合物 (48) が得られた。



IV 1,4-ナフトキノン類への応用

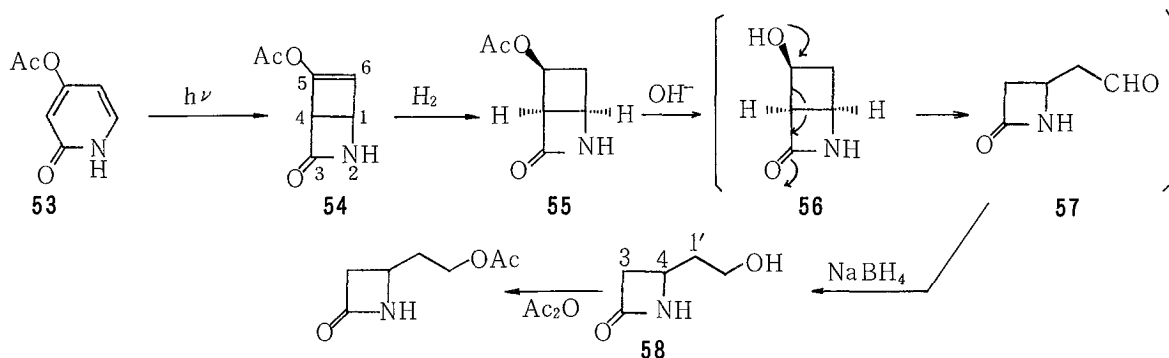
1,4-ナフトキノンがその 2, 3 位で光 2+2 付加反応を起こすことはよく知られている。著者は A → I の一連の変換反応を本系に応用し、ナフトピラン (52) の新しい合成法を見出した。

2-Chloro-1,4-naphthoquinone (49) をアルケン共存下に光照射し、対応する2+2付加体を得、Et₃N処理による脱塩酸化を経て1,2-dihydrocyclobuta [b] naphalene (50) 及びその置換体の合成を行った。さらに加熱により 50 がオルトキノジメタン体に開環し、アルケンと4+2付加 (51) を起すことを明らかにした。そして 50 (X=CH(OMe)₂) より 1*H*-naphtho [2,3-*c*]pyran-5,10-dione (52) への変換に成功した。



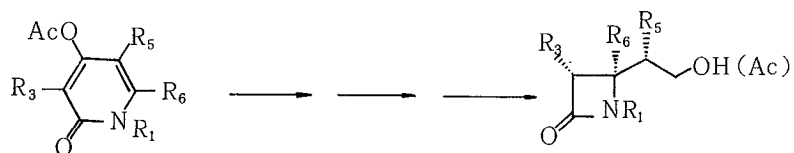
V 2-ピリドン類を出発原料とするβ-ラクタム類の合成

4位に酸素官能基を有する2-ピリドンが光照射によりS₁からphoto-pyridone (5-alkoxy-3-oxo-2-azabicyclo [2.2.0] hex-5-ene) へ高収率で異性化を起すことは金子等により明らかにされている。著者は 54 におけるカルボニル基のβ位が酸素化された構造に着目し、その還元体のレトロアルドール型反応によるC₄-C₅結合の選択的開裂を検討した結果、thienamycin およびその類縁体の合成原料である4-(2-hydroxyethyl) azetidion-2-one の新規な合成法の開発に成功した。



即ち、4-acetoxy-2-pyridone (53) の光照射により合成される phot-pyridone (54) の還元体 (55) をメタノール中 NaBH₄ 共存下加溶媒分解すると、中間に生じたホルミル体がただちに還元され目的とする 58 が好収率で得られる。

本法は 53 の各アルキル置換体を用いても同様に進行するので、58 の 4 位あるいは立体選択的に 3 位及び 1' 位へアルキル基を導入することが可能である。



以上記述した様に、光化学的 2+2 環化付加反応を複素環化合物に対して実施した結果、幅広い応用性を持つ新しい手法を開発することに成功した。

審査結果の要旨

本研究は光化学的 2+2 環化付加反応を複素環化学に応用し、4 員環を縮合した新規複素芳香環化合物の合成と、4 員環の C-C 結合開裂による複素環化合物の化学修飾反応の開発を目的として行ったものである。

著者はまず β 位に脱離基 (L) を有するエノン構造を内蔵する複素芳香環化合物として 4-メトキシ-2-キノロンを選び、そのアルケンとの光 2+2 付加反応が位置選択的に H-T 体を生ずることおよびその付加体から HL を脱離させることにより 2 工程で出発エノン系の α , β 位にシクロブタン環を縮合しうることを見出した。そして本法がクマリン類へも応用出来るばかりか、ジェノン構造を内蔵するイソキノロン系へも応用出来ることを見出し、ここにシクロブタン環を縮合した複素芳香環化合物の一般合成法を確立した。

更に、上記 2 工程合成法で得られる成績体をもちい、まず第一段階で得られる付加体における四員環の C-C 結合の選択的開裂法を見出し、たとえば、2-キノロンの 3 位へのイソプレニル化体の合成法を確立し、khaplofoline や \pm -eduline の効率的な合成に成功した。また、2 工程合成法によって得られるシクロブタン環を縮合した複素芳香環化合物はアルケン共存下の加熱反応によりアザオルトキノジメタンを経由して対応する 4+2 付加体を与えることを見出し、はじめてベンゾシクロブテン法の複素環化合物への適用を実現することにも成功している。

また、以上の複素芳香環化合物において見出した一連の変換反応は非複素芳香環化合物である 1,4-ナフトキノンに対しても応用出来ることを見出し、cyclobuta [b] naphthoquinone 類の簡易な合成法を確立するとともに、この反応を利用してピラノナフトキノン類の合成法を確立した。

さらに、上記の変換反応がいずれもシクロブタン環の高いひずみの開放を driving force としている点に着目しピリドン類の光異性化により生ずるフォトピリドン体における C₄-C₅ 結合の特異的な切断法を見出し、これによりカルバベネムの合成原料である 4-(2-hydroxyethyl)-azetidin-2-one およびその誘導体の新合成法を確立した。

以上の如く、本研究は複素環化学における光化学反応の活用と得られる 4 員環化合物の開裂をもちいて複素環化合物の種々の変換および修飾を可能としたものであり、合成化学の面からの独創性が高く、学位論文に値すると考える。