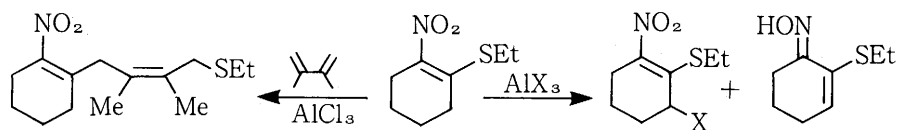


|          |  |
|----------|--|
| 氏 名      | いとう あき ちか<br>伊 藤 彰 近                               |
| 学位(専攻分野) | 博 士 (薬 学)  |
| 学位記番号    | 論 薬 博 第 454 号                                      |
| 学位授与の日付  | 平 成 4 年 3 月 23 日                                   |
| 学位授与の要件  | 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当                            |
| 学位論文題目   | $\beta$ 位に硫黄原子を有する共役ニトロアルケン類の反応性並びに天然物合成への応用に関する研究 |

(主 査)  
論文調査委員 教授 富士 薫 教授 米田 文郎 教授 藤多 哲朗

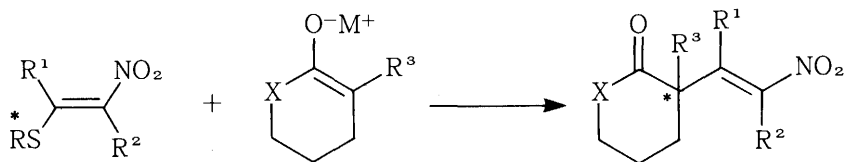
### 論 文 内 容 の 要 旨

一般に共役ニトロアルケン類は、強力な親電子能を有しており、Diels-Alder 反応、マイケル付加などを容易に引き起こすことが良く知られている。これに対して $\beta$ 位に硫黄原子を有する共役ニトロアルケン類では硫黄原子の孤立電子対による電子の流れ込みにより、通常のニトロアルケン類とは異なった反応性を示すことが期待できる。そこで著者は、基質としてまず 1-ethylthio-2-nitroalkene 類を用い、Diels-Alder 型反応に関して検討を行なった。その結果  $\text{AlCl}_3$  存在下各種 1,3-diene 類と thienium cation を経る Diels-Alder 反応を起こし、形式的には C-S 結合に 1,3-diene 類が挿入された形の化合物を与えることが分かった。また、 $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{AlBr}_3$  のみを用いた場合には反応系内において不均化反応が起こり、基質の酸化体である 6-chloro-1-ethylthio-2-nitrocyclohex-1-ene、6-bromo-1-ethylthio-2-nitrocyclohex-1-ene 及び還元体である 2-ethylthiocyclohex-2-ene-1-one oxime とを得ることができた。また反応剤としてナフタレン誘導体を加えることによりオキシムのみを、N-プロモスクシンイミドあるいは臭素を加えることにより 6-ブロム体のみを各々選択的に合成することができた。

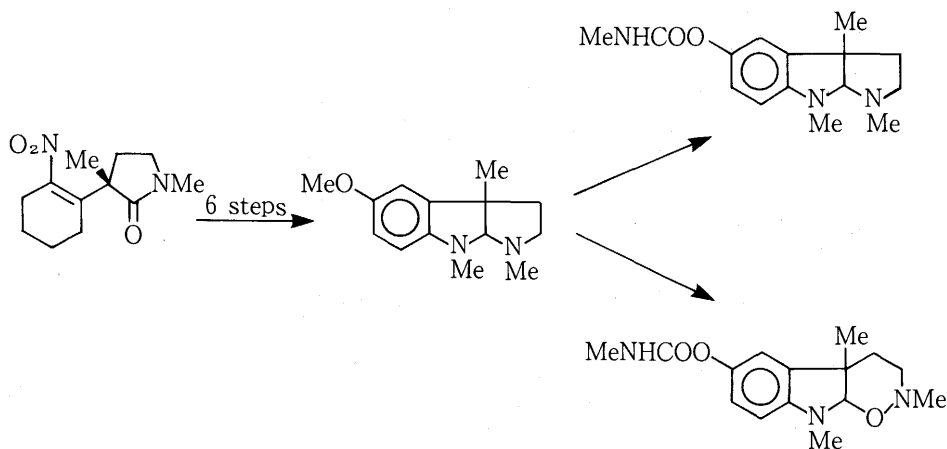


次に、付加-脱離型反応に関して検討した。求核剤としてアルキルリチウム、Grignard、Gilman 試薬を用いたが 1-ethylthio-2-nitroalkene 類に関してはいずれも目的化合物を低収率で与えるに過ぎなかった。また各種エノレートアニオンについては反応は全く進行しなかった。しかしながら、脱離基であるエチルチオ基をより良い脱離基であるスルホキシド(スルフィニル基)に変換した 1-ethylsulfinyl-2-nitroalkene 類を基質として検討した結果、各種エノレートアニオンと速やかに反応し、対応する活性メチレン及びメチン基のニトロアルケン化合物を与えることを見出した。またこのスルホキシドを不斉にすることにより付加-脱離型求核置換反応を経て、不斉 4 級並びに 3 級炭素を構築することができた。特

にラクトン，エステルエノートに比較してラクタムエノレートを用いた場合，収率，ee共に良い結果を得ることができた。またカウンターカチオンとしては  $Zn^{2+}$  を用いた場合  $Li^+$  に比較してより良い結果を与えることが分かった。



さらに，付加-脱離型不斉誘導反応により得られた4級炭素を有する共役ニトロアルケン，キラルビルディングブロックとしての応用が期待できることからその検討を行った。得られたニトロアルケン化合物の内 1,3-dimethyl-3-(2-nitro-1-cyclohexen-1-yl)-2-pyrrolidinone はカラバル豆アルカロイドの一つである physostigmine の基本骨格を有していることからその変換を検討した。その結果，6工程で esermethol のエナンチオ選択的合成に成功した。Esermethol から他のカラバル豆アルカロイド physostigmine, geneserite への変換については既に報告があり，従ってこれらの天然物の形式全合成を達したことになる。



以上，著者の開発した  $\beta$  位の硫黄原子を有する共役ニトロアルケン類は，新規な反応のみならず，天然物構築のためのキラルビルディングブロックとしての応用も期待でき，有機合成上有用な化合物であることを実証した。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は  $\beta$ -位に硫黄原子を持つ  $\alpha, \beta$ -不飽和ニトロ化合物の新しい反応の開発およびその天然物合成への応用に関するものである。

著者は，基質としてまず 1-ethylthio-2-nitroalkene 類の Diels-Alder 型反応に関して検討を行った。その結果  $AlCl_3$  存在下各種 1,3-ジエン類と thienium cation を経る Diels-Alder 反応を起こし，形式的には C-S 結合に 1,3-ジエン類が挿入された形の化合物を与えることを発見し，その一般化に成功した。

また、1,3-ジエンを反応系内に存在させず  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{AlBr}_3$  のみを用いた場合には不均化反応が起こり対応する酸化体及び還元体を与えることを見出した。また本反応系にナフタレン誘導体を加えることにより還元体であるオキシムのみを、N-プロモサクシニミドあるいは臭素を加えることにより酸化体である6-ブロム体のみを各々選択的に合成することができた。

次に1-ethylsulfinyl-2-nitroalkene類を基質として、付加-脱離型反応を検討した結果、各種エノレートアニオンと速やかに反応し、対応する活性するメチレン及びメチン基のニトロアルケン化合物を与えることを見いだした。またこのスルホキシドを不斉にすることにより付加-脱離型求核置換反応を経て、不斉4級並びに、3級炭素を構築することができた。本反応はラクンテノート、エステルエノートに比較してラクタムエノートを用いた場合、化学収率、不斉収率共に良い結果を与えることを明らかにした。またカウンターカチオンとしては  $\text{Zn}^{2+}$  を用いた方が  $\text{Li}^+$  に比較してより良い結果を与えることが分かった。

さらに、本付加-脱離型不斉誘導反応により得られた4級炭素を有する共役ニトロアルケンを利用しカラバル豆アルカロイドの一つである esermethol のエナンチオ選択的合成に成功した。Esermethol から他のカラバル豆アルカロイド physostigmine, geneserine への変換については既に報告があり、従ってこれらの天然物の形式全合成を達成したことになる。

以上のように著者の開発した  $\beta$  位に硫黄原子を有する共役ニトロアルケン類は、新規な興味深い反応を起こすのみならず、これらの反応により得られる生成物は天然物構築のためのキラルビルディングブロックとしての応用も期待でき、有機合成上有用な化合物であることを実証した。これらの成果は有機合成化学上有意義な新知見を加えたものであり、審査にあたった米田教授、藤多教授並びに私は京都大学博士(薬学)の学位論文として価値あるものと認めた。

さらに平成4年2月7日論文内容とそれに関連した事項につき試問を行った結果優秀と認定した。