

論文内容要旨

報告 番号	甲 創 第 50 号	氏 名	戸口 宗尚
学位論文題目	アレニルエステルのチア-マイケル付加反応を起点とする多置換チオフェン誘導体の合成研究		
<p>含イオウヘテロ環化合物であるチオフェンは、医薬品や農薬をはじめ様々な生物活性化合物の構造単位であることから、多置換チオフェン誘導体の新規な効率的合成法の開発は重要な研究課題である。このような背景のもと、著者の所属する分子創薬化学研究室では、ホスホノ酢酸エステルとケテンのホーナー・ワズワース・エモンズ (HWE) 反応によるアレニルエステルの効率的合成法を報告している。アレニルエステルはチオール類と容易にマイケル付加反応を起こすことから、著者は求電子部位を有するチオールとアレニルエステルのマイケル付加反応の後、タンデム型の分子内環化反応が進行すれば、多置換チオフェン誘導体が生成すると予測した。そこで、アレニルエステルのチア-マイケル付加反応を起点とする多置換チオフェン誘導体の合成研究に着手した。</p> <p>1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU) 存在下、アレニルエステル 1a-g とメルカプト酢酸メチル (2) を THF 溶媒中室温で攪拌すると、タンデム型チア-マイケル/ディークマン反応が進行し、エステル基、ヒドロキシ基、アルキル基を有する 2,3,5-三置換チオフェン 3a-g および 2,3,4-三置換チオフェン 4a-g の混合物が収率 79-99% で位置選択的 (3/4 = 95 : 5 - 100 : 0) に得られた。一方、臭化マグネシウムおよびトリエチルアミン存在下に 1a-g と 2 を攪拌すると、DBU 条件とは逆の位置選択性でタンデム型チア-マイケル/ディークマン反応が進行し、2,3,4-三置換チオフェン 4a-g が収率 77-92% で単一化合物として得られた (Scheme 1)。</p> <p>Scheme 1</p> <p>a : Ar = Ph, R = Me b : Ar = 4-MeOC₆H₄, R = Me c : Ar = 4-MeC₆H₄, R = Me d : Ar = 4-ClC₆H₄, R = Me e : Ar = 4-NO₂C₆H₄, R = Me f : Ar = Ph, R = Et g : Ar = R = Ph</p> <p>次に、トリエチルアミン存在下、アレニルエステル 1a に対してメルカプトアセトアルデヒドの 2 量体である 1,4-ジチアン-2,5-ジオール (7) を加え DMSO 溶媒中室温で攪拌すると、タンデム型チア-マイケル/アルドール反応が進行し、テトラヒドロチオフェン誘導体 8 が 2 種のジアステレオマー混合物として得られた。続いて、8 に触媒量のトシル酸一水和物を加えてジクロロメタン溶媒中室温で攪拌すると、脱水と互変異性化により、エステル基とアルキル基を有する 2,3-二置換チオフェン 11 が生成した。さらに、アレニルケトン 5 ならびにアレニルアミド 6 を用いた同様のタンデム型チア-マイケル/アルドール反応により、2,3-二置換チオフェン 12 および 13 が得られた (Scheme 2)。</p> <p>Scheme 2</p> <p>1a, 8, 11 : X = OMe 5, 9, 12 : X = Ph 6, 10, 13 : X = N(OMe)Me</p>			