

論文内容要旨 (和文)

平成25年度入学 大学院博士後期課程

バイオ工学専攻 バイオ化学分野

氏 名 孫 瀧楠



論 文 題 目 *N, N*-および*N, S*-アセタール誘導体の高活性化方法の開発と
そのアリル付加反応

有機金属試薬を用いたカルボニル化合物に対するアリル付加反応は有機化学において非常に重要な手法である。得られたアリルアルコールは医薬、農薬、材料など様々な化合物の合成をはじめとする有機合成で中間体として利用されている。そして、カルボニル化合物の窒素アナログであるイミンはカルボニル化合物と同様に付加反応を受けやすく、また、イミンから直接、機能性を有する含窒素化合物を合成出来る。しかし、イミンは長期保存において環状三量体へと変換されてしまう。また、 α 位に水素を有するイミンは、エナミンへと互変異性を起こすため、合成化学における安定なイミン等価体が求められている。

近年、Ollevierらは $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 触媒を用いた、*N, S*-アセタールに対して、アリルシラン反応剤との付加反応を報告した。また、イミン等価体として*N, N*-アセタールが用いられており、塩基を用いて反応系中でイミンを発生させる手法が開発されてきている。これまでに当研究室では、イミンの等価体として*N, N*-及び*N, S*-アセタールに着目し、ルイス酸を用いてアセタール類を活性化し、イミニウム塩に変換する方法を見出した。本活性化法は、求核反応に応用することができ、例えば、アリル亜鉛反応剤を用いることで、ホモアリル付加体を効率良く生成することが出来る。そこで、本研究は、アリル金属反応剤の適応範囲を広げるため、アセタール誘導体に対するアリルスズ、アリルシラン反応剤との付加反応について検討を試みた。

第一章では、アリルスズ反応剤を用いた、*N, N*-アセタールに対するアリル付加反応について論ずる。

まず、アセタール誘導体の活性化方法について検討を行った。その結果、活性化剤としては、 AlCl_3 が最も適しており、アセタール誘導体に対して、0.5当量の AlCl_3 を用いた場合に、目的とするホモアリル付加体が最も高い収率で得られた。

次に、 AlCl_3 を添加することにより、本反応系の最適条件を確立できたため、様々な基質に対するアリル付加反応について検討した。結果としては、ベンゼン環上のパラ位に置換基を有するアセタール誘導体を用いたとき、どの基質を用いてもアリル付加体が高収率で得られた。特に、強い電子吸引性や電子供与性の置換基を持つ基質では収率が向上した。さらに、窒素上の置換基として、五員環やメチル基を用いた場合でも、反応は効率良く進行した。

最後は、様々なアリルスズ反応剤を用いて、アリル付加反応を検討した。その結果、メタリル誘導体を用いた場合、付加反応は進行し、アリル付加体が高収率で得られた。しかし、反応剤の求核性がメタリル誘導体より高いプレニル誘導体を用いた場合、どの条件でも反応の進行が見られなかった。また、クロチル誘導体を用いて、ジアステレオマー選択性を検討したが、立体選択性の発見は見られなかった。

第二章では、アリルスズ反応剤より、求核性の低いアリルシラン反応剤を用いた、*N,S*-アセタール誘導体に対するアリル付加反応について論ずる。

アリルスズを用いたときのように、ルイス酸のみでは反応が進行しなかったため、弱いイオン対を生成するトリフラートアニオンを添加することで、反応を検討した。結果については、活性化剤としてTMSCl、AgOTfを用いた反応を検討したところ、アリル付加体が得られた。そこで、AgOTfの代わりに、銅やランタン系の金属トリフラート塩を用いる反応も検討したところ、目的とするホモアリルアミンを高収率で得ることができた。また、本反応では、ルイス酸を添加せずとも、触媒量のAgOTfのみで反応が進行することが明らかとなった。更に、興味深いことにAgOTfの代わりに、ルイス酸性を示さないNaOTfやLiOTfを触媒として用いても、反応の進行が見られた。そこで、AgOTfを触媒量を添加し、溶媒の適応性の検討も行った。以上の結果から、本反応系に対して、金属トリフラート塩が適しており、1,2-ジクロロエタン中で、加熱環流したが、アリル付加反応が効率良く進行することが見出した。

次に、AgOTfやNaOTfを添加することにより、様々な基質に対して、アリル付加反応の検討を行った。結果としては、電子吸引性や電子供与性の置換基を持つ誘導体など、どの基質を用いてもアリル付加体が良い収率で得られた。また、アリルシラン反応剤の検討には、メタリル誘導体を用いた場合、付加反応が進行し、付加体が高収率で得られた。しかし、プレニル誘導体を用いた場合は、付加体が全く得られなかった。

最後に、本反応系の反応機構を明らかにするため、NMRを用いて活性化反応の遷移状態を追跡した。原料としてアセタール誘導体と触媒NMR試料管中室温から環流状態までNMRの測定によって反応の追跡を行い、検出した反応中間体の構造の決定を試みた。その結果、このアリル付加反応は、アセタール誘導体の活性化とそれに続く求核付加の2段階で進行していることを明らかにした。

以上のことから、本研究はアセタール誘導体の高活性化する方法の開発とアリルスズあるいはアリルシラン反応剤へのアリル付加反応に関する研究を行った。アリルスズを用いた場合、代表的なルイス酸であるAlCl₃は最も適しており、AlCl₃、アリルスズ反応剤、基質の当量はそれぞれ、0.5当量、1.1当量、1.0当量の場合にアリル付加体を高収率で得ることが出来た。また、アリルシラン反応剤を用いた場合、ルイス酸と共にAgOTfを反応系に添加し、アリルシランのような求核性の低い反応剤でも反応する系を開発し、アリル付加体を効率良く得られた。また、本反応系においては、ルイス酸を加えなくても、AgOTfのみで反応が進行することを明らかにした。さらに、ルイス酸性を持たないNaOTfやLiOTfを本反応系にも有効であることを明らかにした。

学位論文の審査及び最終試験の結果の要旨

平成 28 年 2 月 16 日

理工学研究科長 殿

課程博士論文審査委員会

主査 波多野 豊平.....

副査 伊藤 和明.....

副査 木島 龍朗.....



学位論文の審査及び最終試験の結果を下記のとおり報告します。

記

論文申請者	バイオ工学専攻・バイオ化学分野		氏名 孫 瀟楠
論文題目	N, N-および N, S-アセタール誘導体の高活性化方法の開発とそのアリル付加反応		
学位論文審査結果	合格	論文審査年月日	平成 28 年 2 月 5 日～ 平成 28 年 2 月 5 日
論文公聴会	平成 28 年 2 月 5 日	場 所	工学部 3 号館 3-2307 教室
最終試験結果	合格	最終試験年月日	平成 28 年 2 月 5 日
学位論文の審査結果の要旨 (1,000 字程度)			
<p>有機金属試薬を用いたイミンに対するアリル付加反応は、官能基を持ったアミンを合成するうえで、有機合成化学において非常に重要な手法であり、種々の方法論が開発されている。しかし、イミンは常温・常圧において加水分解を受けるため安定性を示さず、近年、イミンに代わる等価体を用いた付加反応の研究がおこなわれている。</p> <p>本論文の第一章においては、先行研究に基づいて、金属反応剤の適応範囲を広げており、アリルスズ反応剤を用いた N, N および N, S-アセタール誘導体に対する付加反応を達成している。特に、アセタール誘導体の活性化方法においては、代表的なルイス酸である AlCl₃ を活性化剤として用いることで、効率よくイミニウム塩を発生させており、アリルスズ反応剤を用いた効率の良い反応系を開発している。また、求核剤であるアリルスズ反応剤についても、立体的に込み合った反応剤や、求核性の低い反応剤など種々検討しており、適応範囲の広い反応系を開発し、効率良くホモアリルアミンを得ている。</p> <p>第二章においては、アリルスズ反応剤の代わりに、求核性の低いアリルシラン反応剤を用いて、N, S-アセタールに対する付加反応を達成しており、ルイス酸と共に AgOTf を反応系に添加することで、アリルシランのような求核性の低い反応剤でも反応する高活性なイミニウム塩の発生方法を確立している。また、活性種であるイミニウム塩を、分光学的手法を用いてその存在を明らかにしており、N, S-アセタールに対するアリルシラン反応剤との反応機構を明確にしている。さらに、ルイス酸を加えなくても、AgOTf のみで反応が進行することを明らかにしており、加えて、ルイス酸性を持たない NaOTf や LiOTf も本反応系に対して有効であることを明らかにしている。アリルシランに関しても種々検討されており、適応範囲の広い反応系の開発がなされている。</p> <p>本研究で得られた成果は、英文誌 HETEROCYCLES, Volume 87, Number 11, (2013), pp. 2395 – 2402 に掲載されており、また、2 編 (英文) を国際会議で発表し、3 編 (和文) を国内学会で発表している。従って、本論文は学術的にも工学的にも価値があり、審査基準を満たしているため、博士 (工学) 学位論文として合格と判定する。</p>			
最終試験の結果の要旨			
<p>博士論文公聴会における口頭試問や質疑応答により審査を行ったところ、質疑に対して、化学的根拠を示すなど、十分に議論が尽くされており、研究の進め方、関連する知識、語学力、理解力など、博士の学位を授与するのに十分な知識と能力を有していると判断した。従って「合格」と判定する。</p>			