

論文の内容の要旨

論文題目 ホスフィン／ルイス酸複合系試薬を用いる新規合成手法の開発と応用

氏名 菊地 哲

1) 緒言

今日、広く用いられている還元剤の一つにホスフィン類があるが、単体での還元力はそれ程高いものではない。そこで近年当研究室では、ルイス酸の添加によりホスフィンの還元力を補った、ホスフィン／ルイス酸複合系試薬を用いた反応の開発に取り組んできた。そして、これまでに、ホスフィン単体では進行しない α -プロモアミドの脱臭素化反応や、 α -プロモアミドとアルデヒドとの Reformatsky 型反応が穏和な条件下、高収率・高選択的に進行することを報告している。

そこで、本複合系試薬のさらなる可能性を求め新規反応の探索を行い、より高い汎用性を有する反応試剤へと発展させることを目的に研究を行った。

2) ホスフィン／ルイス酸複合系試薬を用いる Reformatsky 型反応

従来の Reformatsky 反応は、立体選択性に乏しく、その要因としては、反応条件の過酷さや、もっぱら金属亜鉛が用いられることによると考えられる。これに対し、前述の当研究室で開発した、 α -プロモアミドの Reformatsky 型反応は、高立体選択的に付加体を与えることができ、優れた特徴を有するものの、これまでのところ、基質が α -ブロモジフェニルアミドに限定されており、汎用性に乏しかった。そこで、より一般性の高い反応として確立することを目的とし、 α -プロモケトン、および α -プロモエステルに適用することを試みた。

その結果、どちらの場合も、ホスフィンとしてトリ σ -トリルホスフィン、ルイス酸として四塩化チタンを用いる複合系試薬存在下において、最も円滑に反応が進行することが分かった。特に、 α -プロモケトンの場合では、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に反応温度を下げることで、高収率、高立体選択性が実現でき、また、 α -プロモエステルの場合は、立体障害の大きな基質、2,4,6-トリイソプロピルベンゼンチオール由来の α -プロモチオエステルを用いることで、種々の芳香族および脂肪族アルデヒドとの反応が、これまた高収率、高立体選択的に進行することを見出

した。

3) ホスフィン/ルイス酸複合系試薬を用いた還元的 Claisen 縮合型反応

前述した、 α -ブロモチオエステルの反応において、求電子剤であるアルデヒドを共存させずに反応を行うと、ベンゼンチオール由来の α -ブロモチオエステルが求核種、求電子種双方の働きをし、Claisen 縮合型反応が進行することも見出した。この反応は、強塩基性条件下での従来法に対し、ルイス酸性条件下、還元的に進行するため、極めて興味深い反応である。そこで種々の検討を行った結果、トリフェニルホスフィンと四塩化チタン存在下、ジクロロメタンと 1,2-ジクロロエタン混合溶媒中において円滑に反応が進行することが分かった。

また、本反応には、 α 位が臭素化された基質を選択的に求核種とすることができるという特徴がある。そこで、従来法では困難であった交差 Claisen 型縮合反応にも応用できるのではないかと考え、反応を行った。その結果、2,4,6-トリイソプロピルベンゼンチオール由来の α -ブロモチオエステルを求核種として用いることで、期待した通り反応が円滑に進行し、良好な収率で目的の交差型縮合生成物のみが得られることが分かった。

4) ホスフィン/ルイス酸複合系試薬を用いる還元的 Mannich 型反応

さらに求電子種としてイミンを用いることで Mannich 型反応が進行することも見出した。

各種の条件検討を行った結果、*p*-アニシジンから調製したイミンと 2,4,6-トリイソプロピルベンゼンチオール由来の α -ブロモチオエステルを用い、アセトニトリル中、トリフェニルホスフィンと四塩化チタンの複合系試薬を作用させることにより、反応が高収率、高立体選択的に進行することを見出した。本反応は、様々な芳香族アルデヒド由来のイミンとの反応が円滑かつ短時間で還元的に進行するため、有機合成化学上有用性が高い。さらに本反応の生成物である β -アミノカルボン酸誘導体は、 β -ラクタム等、より高い汎用性を有する骨格への変換が容易であることから、極めて有用な反応であると言える。

5) トリフェニルホスフィンを用いた *trans* 選択的 β -ラクタム環形成反応

上述したイミンを用いた反応において、 α -ブロモカルボン酸を基質として用い、ホスフィンを単独で作用させることで還元的カップリングに加えて、 β -ラクタム環形成反応が進行することが分かった。種々の条件検討により、ベンゼン還流下トリフェニルホスフィンを単独で用いると高い収率、高い *trans* 選択性で β -ラクタム環が形成されることが分かった。そこで、この最適条件下、様々な α -ブロモカルボン酸とイミンとの反応を行ったところ、本反応は、従来用いられてきたケテン経由で進行する Staudinger 反応とは異なり、抗生物質等の中心骨格を成す β -ラクタム環を *trans* 選択的に、しかもほぼ定量的に与えることが分かり非常に興味深い。

6) ホスフィン/ルイス酸複合系試薬を用いた 1,2-ジカルボニル化合物の還元反応

これまで述べてきた Reformatsky 型反応等により、ルイス酸／ホスフィン複合系試薬の有用性を示すことができた。そこで続いて、 α -ブロモカルボニル化合物以外の還元反応への応用を目指し、本複合系試薬を用いた新規反応の探索を行った。

初めに 1,2-ジカルボニル化合物の還元を試みた。種々の検討により、ルイス酸として臭化物塩を用いることで円滑に還元反応が進行することが分かった。さらに、この時、ルイス酸によって溶媒を使い分けることができ、例えば、無水のジクロロメタン中三臭化ホウ素を用いる条件や無水のアセトニトリル中四臭化ケイ素を用いる条件などにおいても良好な結果を得ることができた。中でも、アセトニトリル中一当量の水の存在下、トリフェニルホスフィンと三臭化アルミニウムを作用させることで、種々の 1,2-ジカルボニル化合物の還元反応が円滑に進行することが分かった。

7) ホスフィン／ルイス酸複合系試薬を用いるスルホキシドの脱酸素化反応とその応用

次にスルホキシドの脱酸素化反応に本複合系試薬を適用したところ、種々のスルホキシドの反応がテトラヒドロフラン中、トリフェニルホスフィンと四塩化チタン存在下、高収率で進行することが分かった。この脱酸素化反応は、立体障害の大きい基質では反応速度がやや低下するものの、いずれの場合も高収率で目的生成物が得られることが分かった。酸を触媒に用いたトリフェニルホスフィンによるスルホキシドの脱酸素化反応は報告例があるが、一般に過酷な条件が必要とされている。それに対し、本反応は穏和な条件下進行することから、有用性が高い。

さらに、このスルホキシドの脱酸素化反応は視点を変えると、スルホキシドによるホスフィンの酸化反応であるとみなすことができる。そこで、この反応を利用して、ホスフィンの速度論的光学分割を試みた。ラセミ体のホスフィン化合物に対し、光学活性なスルホキシドを反応させることで、一方のエナンチオマーを選択的に酸化できれば、光学活性なホスフィン化合物を容易に得ることができると考えられる。光学活性なホスフィン化合物は、触媒的不斉合成反応の配位子や、不斉補助基等として有機合成化学において多くの重要な役割を担っている。その為、簡便な光学分割法が実現できれば有用性が高い。

種々の条件検討の結果、テトラヒドロフラン中、四塩化チタン存在下、(*R*)-メチル ρ -トリルスルホキシドを作用させることで、円滑に反応が進行することが分かった。そこで、この最適条件の下、種々のラセミ体のホスフィン化合物の反応を行ったところ、リン原子上に不斉点を有するホスフィンや、隣接炭素原子上に不斉中心を持つもの、さらには面不斉リン化合物といった様々なタイプのホスフィン化合物に関して、中程度ながらも速度論的光学分割に成功した。

8) 結言

以上述べてきたように、これまでの研究において、ホスフィンの還元能力を最大限に活用した様々な新規還元的手法の開発に成功した。その中でも、ホスフィン／ルイス酸複合系試薬は極めて優れた反応試剤であり、様々な反応への適用が可能であることが分かった。しかも、個々の反応は、従来法よりも条件が穏和であり、また高収率、高立体選択的に進行するなど優れた結果を得ることができるため、有機合成化学上有用な反応であると言える。