

論文内容の要旨

論文題目 Addition Reaction of Zinc- or Indium Enolate to Alkynes
(亜鉛またはインジウムエノラートのアルキンへの付加反応)

氏名：藤本 泰典

炭素—炭素結合形成反応は多様な有機化合物骨格を与える根幹的手法である。その開発により新規化合物群を創製し、新規合成経路を開拓することで、今日の有機化学は飛躍的に発展を続けてきている。近年、遷移金属を利用する反応が盛んに研究されているが、その中で基本となる概念は、分極した炭素原子間での結合形成である。すなわち、炭素中心が負に分極した求核的な有機金属中間体が、正に分極した炭素上に付加することを利用する反応である。そのような求核試剤の中で、エノラートアニオンは、その調製の簡便さと高い安定性・官能基共存性を有するため、古くから広範に用いられてきている。しかしながらその安定性ゆえに、分極していない炭素—炭素不飽和結合に付加するほどの求核性を示すことはない。したがって、そのような形式の付加反応は、速度論的にも熱力学的にも不利であり、不可能であるとされていた。

これに対し当研究室では、適切に設計されたエナミドおよびエノラートアニオンが、単純な不飽和炭化水素であるエチレンに対して付加するという新規反応を見いだした。すなわち、1,3-ジカルボニル化合物およびその等価体であるエナミン類は、亜鉛またはインジウムを対カチオンとするカルバニオン種へと変換することにより、単純アルキン類に対してカルボメタル化反応を起こすことが分かった。この反応により、他の手法では構築困難であった、カルボニル化合物の α 位における

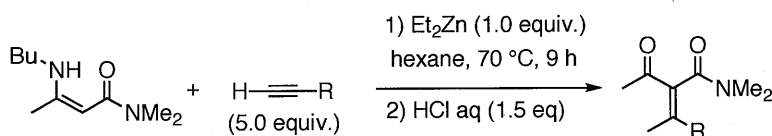
$C(sp^3)-C(sp^2)$ 結合を直接的かつ効率的に形成することが可能となった。さらに、本手法は触媒的カルボメタル化反応へも発展している。本反応形式を、合成化学的により高い有用性を有するものへとするためには、種々の課題を克服する必要があった。特に、立体選択的付加反応による不斉中心の構築ならびに末端アルキン以外の基質に対する反応性の付与である。

そこで本論文では、これらの問題を解決すべく、亜鉛エナミドを利用したアルキンへの付加反応に始まり、より一般的なエノラートアニオンのアルキン類への触媒的付加反応への展開について筆者が行った一連の研究内容について述べている。特に、本反応独自の配位機構を利用することで、新規化合物の立体選択的合成法を開発することに成功したので、その結果を詳細に解説している。以下、各章の内容の概略を示す。

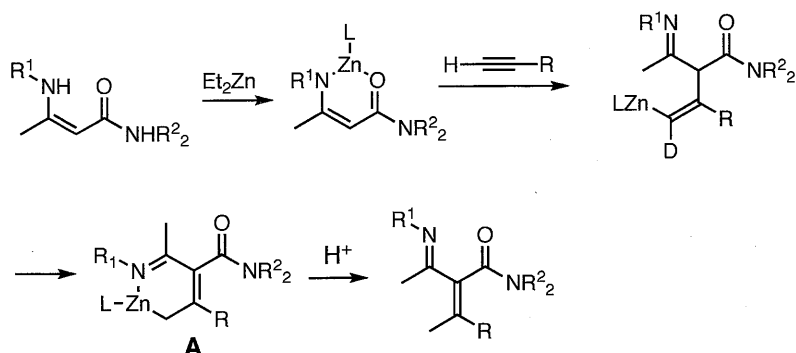
第1章では、アルキン類を反応剤として利用した反応のうち、アルキンへのカルボメタル化反応の例について概観し、本研究の一般的背景を説明している。カルボメタル化は通常、非常に高い活性を有する有機金属試薬を用いる、もしくは生成系を安定化させる配位性官能基部位をアルキン部位に持たせることなどによって達成されている。一方、エノラートなどの安定カルバニオン種を用いたカルボメタル化反応の例は、分子内環化反応を除くと、その例が限られているため、今日の検討課題の一つとなっている。このような背景が本論文で述べている一連の安定カルバニオン種を用いた反応開発研究の端緒となっている。

第2章では、エノラート類の単純アルキンへの付加反応開発の第一歩となった、亜鉛エナミドを利用した付加反応による四置換アルケン合成について述べている。 β -ケトアミドから誘導化される β -エナミノアミドは、ジエチル亜鉛によって容易に亜鉛化エナミドに変換されるという特徴を有する。筆者は、このように容易に生成する亜鉛化エナミドが、電子的に活性化されていない単純アルキン類に対して位置選択的に付加したのち、異性化することで四置換アルケンを経由してZ体選択的に生成することを見いだした (Scheme 1)。反応機構は、種々の検討結果より Scheme 2 に示す通りであると推定している。生成物のZ-立体選択性は中間体Aを経由することで発現するものと考えられる。

Scheme 1

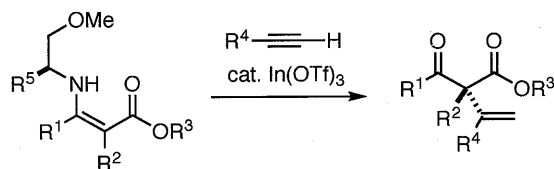


Scheme 2



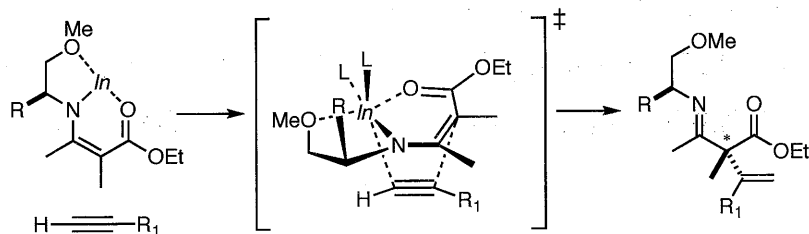
第3章では、第2章で示した亜鉛化エナミドとアルキンの反応の検討から得た知見を基に、不斉アルケニル化反応の開発を行った結果について述べている。α位に置換基を有するβ-ケトエステルに対して不斉補助基を導入することで調製した学活性なエナミンに対し、インジウム触媒存在下で末端アルキンと反応させることにより、高ジアステレオ選択的に付加反応が進行し、α位における四級不斉炭素中心の構築に成功した (Scheme 3)。生成物の絶対立体配置はX線結晶構造解析により決定した。

Scheme 3



このインジウム触媒による付加反応は、Scheme 4に示すような六中心の遷移状態を経由して進行することが示唆されている。不斉補助基の酸素原子の分子内配位により形成される二環性のインジウムエノラート中間体が生成することで、アルキンの接近方向に面選択性が誘起されることにより、ジアステレオ選択的に生成物を得ることができるものと考えられる。

Scheme 4

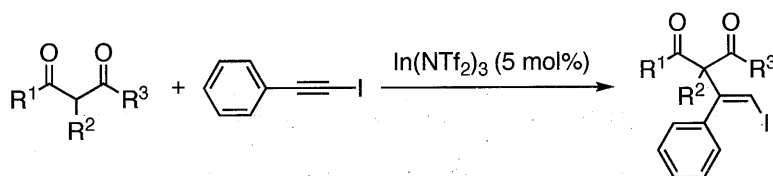


また、検討の過程において、反応温度を高温にするにつれて選択性が向上するという、異常な温度効果を示すことを見いだした。これは、中間体であるエノラートのインジウム中心に対して複数

の基質分子が配位した状態（分子間配位状態）と、分子内の不斉補助基が配位した単量体と平衡の存在を仮定することで説明が可能である。すなわち、補助基のインジウムへの分子内配位が妨げられることで強固な不斉場が崩れ、これにより立体選択性が低下するものと考えられる。高温では、分子間配位状態はエントロピー的に不利となり、分子内配位状態の割合が増大するため、高温において高い選択性が得られるという結果を示したと考えられる。実際、分子間配位状態を解消すべく、リチウム塩を添加することで、立体選択性を向上させることに成功している。

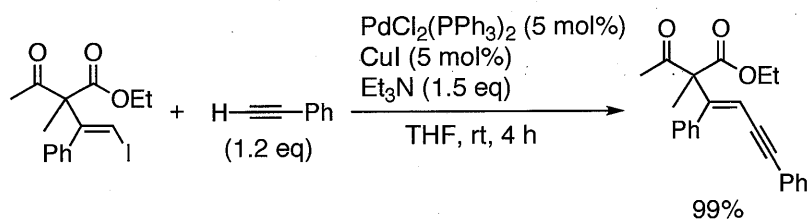
第4章では、ヨウ化アルキンへの立体選択的付加、引き続きカップリング反応による、三置換アルケンの立体選択的合成法の開発について述べている。これまで1,3-ジカルボニル化合物の付加は末端アルケンのみが活性であると考えられていたが、種々検討の結果、ヨウ化アルキン類も活性であることを見出した (Scheme 5)。生成物は単一の異性体として得られ、その構造はX線結晶構造解析によって*E*体であることを確認した。これは、Scheme 4に示す六中心の遷移状態に基づく*syn*付加機構と一致するものである。

Scheme 5



生成物であるヨウ化ビニルは、カップリング反応などの反応剤とすることによって、アルケン部にさらなる官能基化を施すことが可能である。実際、パラジウム触媒存在下、菌頭クロスカップリング反応を行うことによって、共役エンインを定量的に得られた (Scheme 6)。このように、本反応は三置換アルケンの立体選択的合成法として有用であることを示した。

Scheme 6



以上の研究結果は、1,3-ジカルボニル化合物の不斉 α -アルケニル化の実現、ならびに1,3-ジカルボニル化合物を基質とした多置換アルケンの立体選択的合成法の開発として位置づけられるものである。これらの反応は、新規機能性化合物群の合成や天然物合成への応用への展開が期待され、有機合成の強力な手法となると期待される。