

学位論文の要約

題目 Development of the Cross-Coupling Reactions Using α -Bromocarbonyl Compounds
(α -ブromoカルボニル化合物を用いたカップリング反応の開発)

氏名 武島 愛夏

第一章 序論

ジブromoカルボニル化合物はカルボニル部位と α 位炭素の二か所の反応点を有し、反応条件によってそれらの反応点の反応性を制御できる。そのため、ジブromoカルボニル化合物は求核剤、求電子剤、ラジカル、カルベノイドなど様々な反応活性種の前駆体として利用されている。しかし、そのうち求核剤としての利用法は反応形式が限られており、その多くはアルドール反応や共役付加反応である。これは、ジブromoカルボニル化合物を求核剤として用いる際に必要となる還元的条件や塩基性条件に対し、適用可能な求電子剤が限定されることに起因するものと考えられる。

本論文に先行する研究において申請者は、トリブromoメチルケトン臭素化剤として利用したアルデヒドの臭素化反応を報告した。この反応の結果、ブromoアルデヒドと臭素化剤由来のジブromoメチルケトンが生じる。本論文では、ジブromoカルボニル化合物が温和な条件下で求核剤として機能することを見出し、ジブromoケトン求核剤前駆体、ブromoアルデヒドを求電子剤として活用したクロスカップリング反応を開発するとともに、その反応をヘテロ環合成へと応用した。

第二章 ジエチル亜鉛を用いたジブromoケトンとモノブromoカルボニル化合物間でのクロスカップリング反応

1,4-ジカルボニル構造は天然物や医薬品にも含まれ、ピロールやピロリジンなどの合成前駆体としても有用である。その合成法の一つに、二種類のカルボニル化合物のクロスカップリングによる 2,3 位間の炭素-炭素結合を形成する方法がある。このとき、ホモカップリングを防ぐため、二種類のカルボニル化合物を求核剤と求電子剤のように明確に役割分担する必要がある。

そこで申請者は、カルボニル α 位の臭素の数による二種類のカルボニル化合物の反応性の違いに着目した。電気陰性な原子が多く結合した sp^3 炭素上でハロゲン金属交換が起こりやすいことが知られている。そのため、モノブromoカルボニル化合物とジブromoカルボニル

化合物の共存下で適切な有機金属試薬を作用させると、ジブロモカルボニル化合物が優先的にハロゲン金属交換を起こし、金属エノラートを生じて求核剤として機能すると想定した。ハロゲン金属交換にジエチル亜鉛を用いると、モノブロモカルボニル化合物を求電子剤、ジブロモカルボニル化合物を求核剤前駆体とする種々のカルボニル化合物間でのクロスカップリング反応が可能であることを見出した。

また、申請者は以前にトリブロモアセトフェノンを臭素化剤として利用した、二級アミン触媒によるアルデヒドの不斉臭素化反応を報告している。この反応では、光学活性なモノブロモアルデヒドとともに臭素化剤由来のジブロモアセトフェノンが副生する。不斉臭素化反応と先述のカップリング反応を連続して行うことで、1,4-ジカルボニル化合物の不斉合成を達成した。

このとき、この反応は立体特異的に進行し、モノブロモアルデヒドから立体反転を伴って生成物の 1,4-ジカルボニル化合物が得られていることが明らかとなった。反応機構について検証を行ったところ、まず金属エノラートがモノブロモアルデヒドに付加してアルドール中間体を与えたのち、分子内置換反応が起きていることが推測された。このため、立体化学の反転がみられたと考えられる。

続いて、塩基性条件下でジブロモアセトフェノンとモノブロモアルデヒドとの間で Darzens 反応が進行することを見出した。モノブロモアルデヒドより酸性度の高いジブロモケトンの α 位が優先的に脱プロトン化するため、求核剤と求電子剤の役割分担が可能になったと考えられる。しかし、不斉臭素化反応との連続反応を試みた際には、光学活性なモノブロモアルデヒドのラセミ化が併発するため、高い光学純度を保ったまま Darzens 生成物を得ることは困難だった。

第三章 ジエチル亜鉛を用いた二種類のプロモカルボニル化合物間でのワンポットフラン合成

フランは生理活性物質や医薬品に頻繁にみられる構造である。しかし、既存の合成法では、酸や加熱のような激しい反応条件を必要とし、または前駆体を多段階合成によって合成する必要があった。近年、ジアゾ化合物などの入手容易な原料を用いた多置換フランの合成法が報告されている。しかし、ジアゾ化合物の安定性の観点から電子求引基を必須とし、また高価な遷移金属触媒を必要としていた。このような背景から、温和な条件下、様々な官能基を導入可能な新規多置換フラン合成法の開発が望まれている。

申請者は、先述のカップリング反応における中間体が Paal-Knorr フラン合成の中間体に類似していることに着目し、カップリング反応後に、脱水剤としてプロモアセチルブロミドを加えることで、温和な条件で入手容易なプロモカルボニル化合物を原料としたフラン合

成を達成した。本手法では、メトキシカルボニル基やアリル基などの、Paal-Knorr フラン合成の酸性条件下で適用困難な官能基を導入可能であることを見出した。本反応系では、溶媒の選択が収率に大きく影響を与えており、エーテル系溶媒中では生成物を観測できなかったが、トルエンなどの低極性溶媒中では比較的良好な収率で生成物を得ることができた。

また、アルデヒドとトリブロモメチルケトンを出発物として、ワンポットで臭素化反応を経たフラン合成を行うことも可能であった。これにより、単離が困難なモノブロモカルボニル化合物であっても本反応系に適用可能であり、より広範な基質に適用できる可能性が示された。

さらに、カップリング反応後、脱水剤ではなくアミンを加えることでピロール合成が可能であることを見出した。