

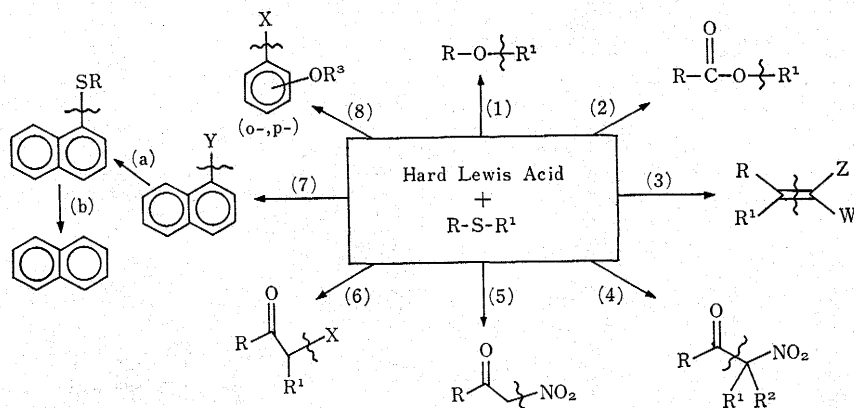
氏名 川端 猛 夫
かわ ばた たけ お
 学位の種類 薬学博士
 学位記番号 薬博第227号
 学位授与の日付 昭和58年11月24日
 学位授与の要件 学位規則第5条第1項該当
 研究科・専攻 薬学研究科薬学専攻
 学位論文題目 ハード酸-ソフト求核試薬系を利用する結合開裂反応に関する研究

(主査)
 論文調査委員 教授 藤田 榮一 教授 米田 文郎 教授 井上 博之

論 文 内 容 の 要 旨

1963年 Pearson によって HSAB 原理 (Hard and Soft Acids and Bases Principle) が提唱されて以来多くの研究者によりこの原理に基づいて有機反応を理解しようと試みられてきた。近年藤田らはこの HASB 原理を積極的に利用したエーテル、エステル等の脱アルキル化反応を報告している (Scheme I (1), (2))。ところがこれらの官能基以外の官能基を持つ基質においてもその多くは分子内にハード塩基及びソフト酸と成り得る部位をそれぞれ含んでいると考えられる。そこで申請者は“ハード酸-ソフト求核試薬系”を用い種々の官能基を持つ基質について結合開裂反応の検討を行った。その結果 Scheme I に示す(3)~(6)及び(8)のタイプの結合開裂反応を見出す事ができた。また(1)タイプの脱アルキル反応についても検討を加え従来の脱ベンジル化法の改良に成功した。さらに(7)(b)及び(8)タイプの反応についてはその新

<Bond Cleavage with a Hard Acid and Soft Nucleophile System>



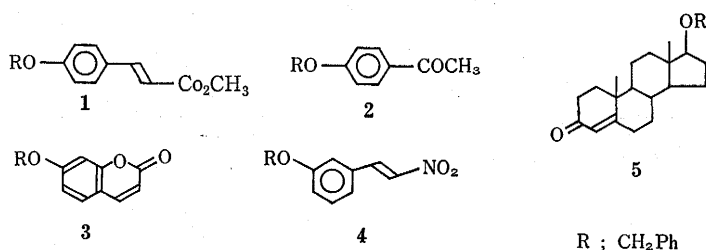
R¹; H or alkyl, R²; alkyl, R³; H or alkyl, Ph, acyl
 X; halogen, Y; OR or halogen, Z, W; electron withdrawing group

[Scheme I]

規な反応機構を明らかにする事ができた。

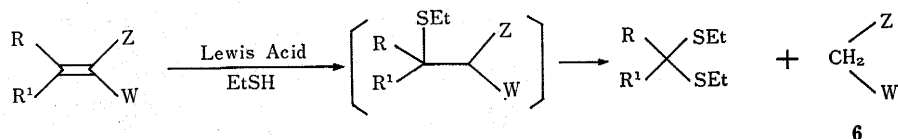
タイプ(1)；脱ベンジル化反応

ベンジルエーテルは水酸基の保護基として 繁用されるものであり、その脱保護法として $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ - EtSH 系による方法がすでに藤田らによって報告されている。この試薬系による脱ベンジル化法は従来の還元的条件によるものより優れているが EtSH の求核性にに基づく副反応を伴う場合がある。そこでこの試薬系を改良した $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ - Me_2S 系を用い、脱ベンジル化反応を検討したところベンジルエーテル **1** ~ **5** についていずれも副反応を伴う事なく高収率で脱ベンジル化を達成する事ができた。即ち従来困難であった親電子的部位を持つ基質及び還元的条件に弱い基質の脱ベンジル化についても本試薬系を有効に利用できる事が明らかとなった。



タイプ(3)；炭素-炭素二重結合開裂反応

電子吸引性置換基により活性化された炭素-炭素二重結合は Lewis酸- EtSH 系により開裂を起こす。反応は Michael 付加体を中間体として進行すると考えられる。

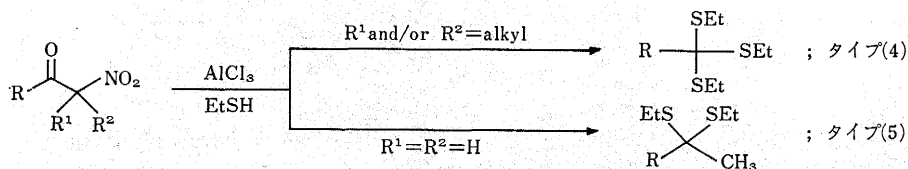


また本結合開裂反応が進行するか或いは Michael 付加の段階で反応が停止するかは脱離する活性メチレン化合物 **6** の酸性度及び用いる Lewis 酸に依存する事がわかった。

Acidity of 6	pKa value \leq ca. 13			larger pKa value
	Lewis Acid	AlX_3	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ $\text{LaCl}_3, \text{YbCl}_3$	
Reaction Type	Double Bond Fission	Michael Addition		Michael Addition

タイプ(4), (5)；炭素-炭素結合開裂反応及び脱ニトロ化反応

α -ニトロケトンはその AlCl_3 - EtSH 系に対する反応性が置換基 R^1, R^2 の有無により異なる。即ち R^1

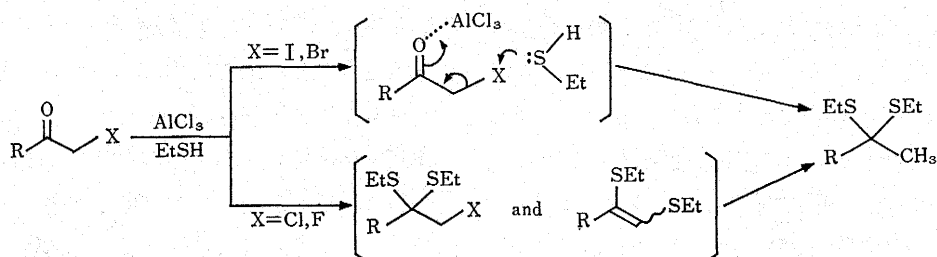


and/or R² がアルキル基の場合には炭素-炭素結合開裂が起こり対応するオルトチオエステルが得られる (タイプ(4))。これに対し R¹=R²=H の場合にはニトロ基の還元的脱離が主に観察された。

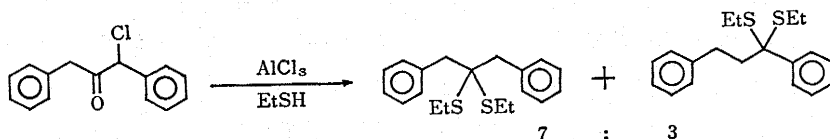
一級ニトロ化合物においてニトロ基から水素原子への変換 (タイプ(5)) が達成されたのは本反応が最初の例である。

タイプ(6); α-ハロケトンの脱ハロゲン化反応

AlCl₃-EtSH 系による α-ハロケトンの脱ハロゲン化反応においてはハロゲンの種類によりその反応機構が異なると考えられる。



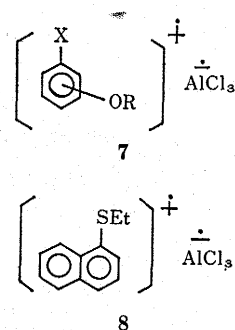
従って通常困難である α-フルオロケトンの脱フッ素化も容易に進行した。基質によってはカルボニル基の転位を伴った脱ハロゲン化生成体を与える事もある。



タイプ(8); ハロフェノール誘導体の脱ハロゲン化反応

オルト位もしくはパラ位に酸素官能基を持つハロフェノール誘導体は AlCl₃-EtSH-CH₂Cl₂系により還元的脱ハロゲン化を起こす。本反応はラジカルカチオン 7 を中間体として進行する事が明らかとなった。従来アリルハライドの脱ハロゲン化法は還元剤を用いるものがほとんどでありラジカルカチオンを経由するものは知られていない。本法はアリルハライドの脱ハロゲン化に全く新しい方法論を提供したものと考えられる。

またタイプ(7)(b)の還元反応についてもラジカルカチオン 8 を経て進行する事を明らかにする事ができた。



以上述べたように Hard Lewis Acid-R-S-R¹ 系は非常に適用範囲の広い脱官能基化試薬及び脱保護化試薬であると言えることができる。また Lewis 酸-スルフィド系は脱保護化を目的とした反応 (Scheme I (1), (2)) に適し, AlCl₃-EtSH 系は脱官能基化を目的とした反応 (Scheme I (3)~(8)) に適している。即ち本試薬系はその適用範囲が広いだけでなく目的に応じた使い分けも可能な事から今後有機合成化学における種々の応用が期待される。

論文審査の結果の要旨

本論文はハード酸とソフト求核試薬の適当な組合せを用いて欲する化学結合の開裂を効果的に遂行したことを述べている。

すなわちまず申請者は脱ベンジル化反応に $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2\text{-Me}_2\text{S}$ 系を適用し、副反応を伴うことなく高収率で対応するアルコール及びフェノールを得ることに成功した。

次に電子吸引性置換基をもつスチレン誘導体に $\text{AlCl}_3\text{-EtSH}$ 系試薬を作用させ炭素-炭素二重結合を開裂する新しい方法を開発した。 $\text{AlCl}_3\text{-EtSH}$ 系試薬はまた第2級及び第3級の α -ニトロケンの炭素-炭素結合を開裂しオルトチオエステル及びケテンチオアセタールを与える。一方一級の α -ニトロケトンにおいては $\text{AlCl}_3\text{-EtSH}$ 系に対する反応性が著しく異なり、ニトロ基の還元的脱離が起こる。本脱離反応が一級の α -ニトロケトンに特異的な反応であるという点、本反応が酸性のメEDIUM中で進行するという点、ともに前例がなく特徴的である。 $\text{AlCl}_3\text{-EtSH}$ 系による α -ハロケトンの脱ハロゲン化も円滑に進行することが見出された。反応機構を検討の結果、ハロゲンの種類により異なる機構を経て反応が進行することが明らかになった。

次いで申請者は $\text{AlCl}_3\text{-EtSH}$ 系によるアルキル- α -ナフチルスルフィドのナフタレンへの還元反応がラジカルカチオン中間体を経て進行することを明らかにした。さらに $\text{AlCl}_3\text{-EtSH-CH}_2\text{Cl}_2$ 系によりオルト及びパラハロフェノール誘導体が還元的脱ハロゲン化反応を受けることを明らかにし、その反応機構を検討した結果ラジカルカチオン中間体を経ることを証明した。

上記結合開裂反応はすべて $0^\circ\sim$ 室温という緩和な条件下に進行するという利点をもち、特に一級ニトロ基の還元的脱ニトロ化、アルキル- α -ナフチルスルフィドのナフタレンへの還元反応、及びハロフェノール誘導体の脱ハロゲン化反応が従来例のない酸性条件下にすすむことは注目に値する。

このような新しい結合開裂法の開発は有機合成化学の分野に少なからぬ貢献をなすものといえる。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。

さらに昭和58年10月24日論文内容とそれに関連した事項につき試問を行った結果優秀と認定した。