

エステルのダブル脱プロトン化によるイノラートの 新規合成法の開発とその応用

孫, 軍

<https://hdl.handle.net/2324/4474893>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (工学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)

氏 名 : 孫 軍

論文名 : エステルのダブル脱プロトン化によるイノラートの新規合成法の開発とその
応用

区 分 : 甲

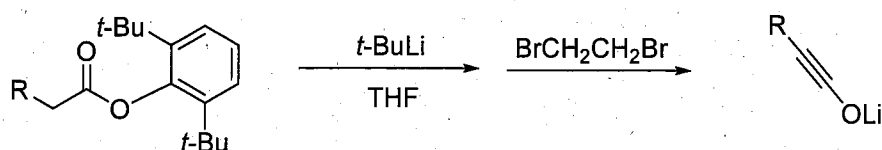
論 文 内 容 の 要 旨

有機合成化学は医薬品、農薬、機能性材料などの有用有機化合物の創出、供給に重要な役割を担っており、新規合成反応の開発は当該分野の発展と有機化合物の効率的供給に大きく貢献する。そのなかでもカルボアニオン反応剤による炭素-炭素結合形成反応の開発は有機合成化学における主要課題の一つである。イノラートは、エノラートの二重結合を三重結合に置き換えたカルボアニオン反応剤でありケテンアニオン等価体ともみなされ、高い機能性が期待される。所属研究室では、イノラートの新規簡便生成法（ジプロモエステル法）の開発を契機に、カルボニル化合物の立体選択的多置換オレフィン化反応やトリプチセンをワンポットで与える連続反応など、イノラートの特性を生かした合成反応が見出されてきた。しかし、そのイノラートの簡便合成法は原料となるジプロモエステルの調製に、対応する α -無置換エステル由来のエステルエノラートを2回に分けて臭素化する必要があり、この方法では利用できる置換基に制限があり、操作もやや煩雑なため大量合成に適さない。

本研究では、より簡便に合成できるエステルから、2度の脱プロトン化をワンポットで行うことで、種々の置換イノラートを生成させる方法の開発に成功した。さらに、開発した新規イノラート生成法を用いて、ベンザインとの三連続環化付加により、種々の置換トリプチセンの合成について検討した。

第1章では、イノラートの生成法とその合成的利用例について過去の事例を説明したうえで本研究の目的とその意義を述べた。

第2章では、2位と6位に嵩高い置換基を有するフェニルエステルを原料とするダブル脱プロトン化によるイノラートの生成法の開発について述べた。このエステルの嵩高い置換基がエステルカルボニル基を効果的にブロックすることで、*tert*-ブチルリチウムがエステルに対し効率的に脱プロトン化して Z -エノラートを生成した後、さらにそのエノラートから再度脱プロトン化することで、 α 脱離によりイノラートが生成していることを明らかにした。また、実験条件の最適化を行う過程で、副反応の要因となる過剰の強塩基を不活性化するには1, 2-ジプロモエタンの添加が効果的であることを見出した。その最適化条件を用いることで、置換イノラートとベンゾフェノンとのオレフィン化反応において高収率で生成物を得ることに成功した。さらに、本法で生成したイノラートを用いて種々の既知反応を試みた結果、ジプロモエステル法で生成したイノラートを用いた反応と同等の収率で生成物を得ることができた。



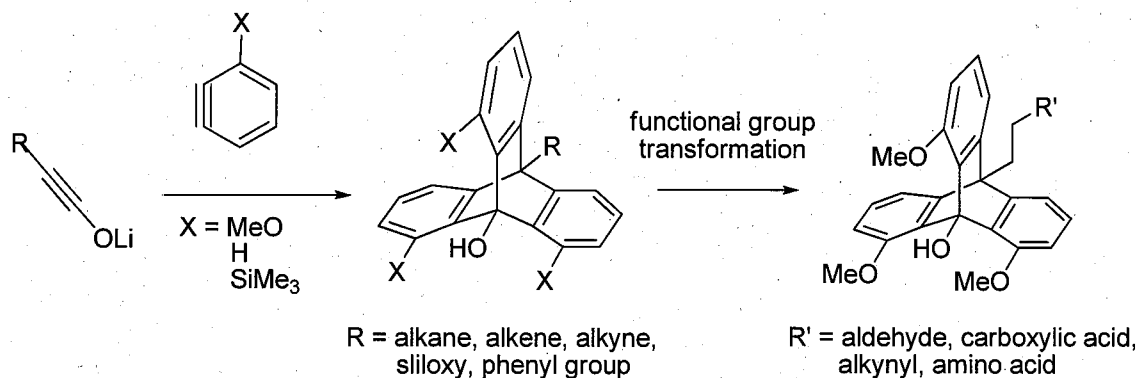
R = alkane, alkene, alkyne, silyloxy, phenyl group

16 examples

第3章では、*m*-メトキシフェニルエステルを原料にして嵩高い塩基であるリチウムジイソプロピルアミド (LDA) を用いてエノラートを生成し、続いて *tert*-ブチルリチウムを加えることで、エノラートの α 脱離を経由してイノラートを生成する方法について述べた。この方法には、*tert*-ブチルリチウムの添加で LDA が再生成

しイノラートと共存してしまうため、塩基に弱い基質を用いることができない問題があった。そこで第2章と同様に1, 2-ジブロモエタンを添加することで、LDAの不活性化に成功しイノラートを効率よく生成することができた。本法はとりわけ嵩高い置換を有するイノラートの生成に有効であることを見出した。

第4章では第2章で開発したダブル脱プロトン化法を利用し、イノラートとベンザインとのトリプル環化反応により、10位に種々の置換を有するトリプチセンを合成した。さらに、アルケンを有する10位置換トリプチセンの官能基変換反応により、良い収率で10位置換基の末端にカルボン酸、アルデヒド、アルキニルおよびアミノ酸基を有するトリプチセンを合成した。本研究により、トリプチセン生成物の「前面」だけでなく「背面」も機能化する方法を見出した。



最後に、結論にて本研究を総括した。