

氏 名 (本籍)	あめ 雨	みや 宮	りょう 亮
学 位 の 種 類	博	士	(薬 学)
学 位 記 番 号	薬	第	507 号
学位授与年月日	平	成	18 年 1 月 18 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当		

学 位 論 文 題 目

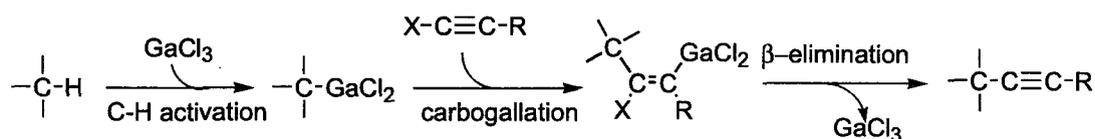
塩化ガリウムを用いる効率的エチニル化反応の開発

論 文 審 査 委 員	(主 査) 教 授	山 口 雅 彦
	教 授	岩 淵 好 治
	助教授	廣 谷 功

# 論文内容要旨

エチニル基は様々な変換反応の行える反応性の高い官能基であり、有機化合物にエチニル基を導入する反応は合成化学的に有用である。従来、このためにはアルキニルアニオンと有機ハロゲン化合物との反応が用いられてきた。しかし、この方法では有機ハロゲン化合物を合成する必要があり、必然的に多段階合成となる。私は反応剤の極性転換を行い、カルボアニオンをハロアセチレンによって求電子的にエチニル化することを考えた。カルボアニオンをC-H結合から効率的に発生することができれば、有機化合物のC-H結合を一段階でしかも触媒的にエチニル基に変換することも可能である。しかし、ハロアセチレンを効率的に反応させることが容易でなかったために、この方法論の研究はあまり多くない。私は有機ガリウム化合物がアセチレンに容易に付加(カルボガリウム化)することに注目した。即ち、有機ガリウム化合物をクロロアセチレンに付加させ、塩化ガリウムをβ-脱離することができればエチニル化が行えると考えた (Scheme 1)。本論文はこれを用いた有機化合物の新しいエチニル化反応について述べたものである。

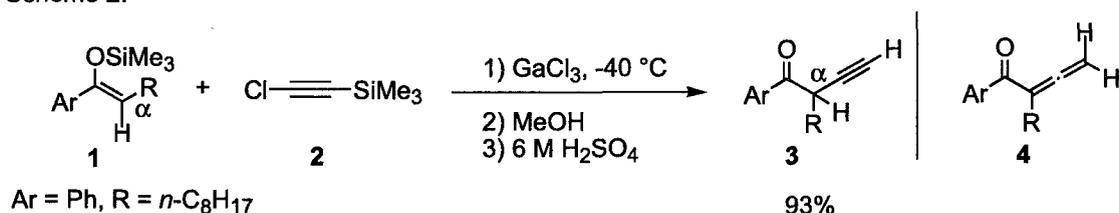
Scheme 1.



## 1. シリルエノールエーテルの α-エチニル化反応<sup>1)</sup>

エノラートのアルキル化反応は、最も基本的な合成反応の一つであるが、sp<sup>3</sup>炭素を結合することは容易であるのに対し、エチニル化のようにsp炭素を結合することは難しい。今回、シリルエノールエーテルと塩化ガリウムとのトランスメタル化により調製したガリウムエノレートとハロアセチレンとの付加脱離の方法論を用いて、α-エチニル化を達成した。塩化ガリウム存在下、シリルエノールエーテル **1** とクロロトリメチルシリルアセチレン **2** をメチルシクロヘキサン溶媒中、40 °Cで5分間作用させた。メタノールを加えて沈殿物を溶解させた後、6 M 硫酸を加えて反応を停止した。-78 °Cで中性シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると、アレン **4** に異性化することなくα-エチニルケトン **3** を収率93%で与えた (Scheme 2)。ここでは反応停止の条件が重要であり、メタノールを添加すると収率よくα-エチニルケトンを与えた。本反応はエノラートの直接エチニル化によって酸性度の高いα-プロトンに有するα-エチニルケトンを一段階で合成した初めての例である。

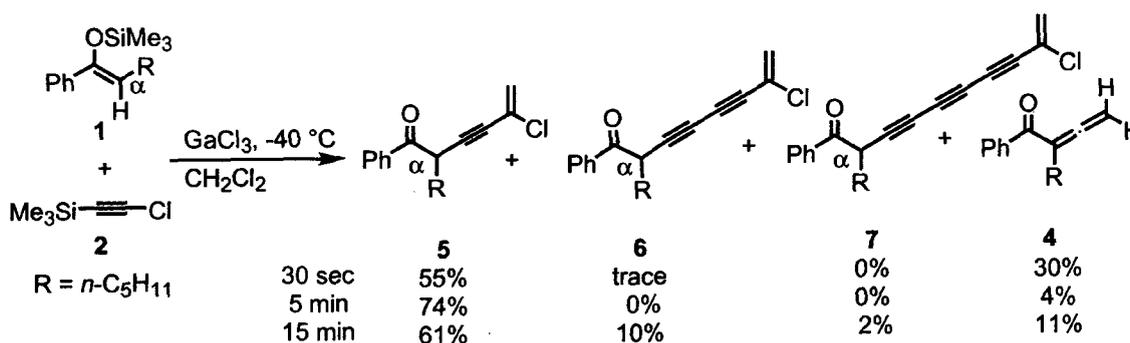
Scheme 2.



## 2. シリルエノールエーテルの $\alpha$ -エンボリン化反応<sup>4)</sup>

$\alpha$ -エチニル化反応を検討する過程で、低収率ながら $\alpha$ -エンインケトン**5**が得られた。これは、エノラートのエチニル化とアセチレンの二量化が一挙に進行したものであり反応機構に興味を持たれた。反応溶媒にジクロロメタンを用い、**1**と**2**を $-40^\circ\text{C}$ で5分間反応させるとエンイン**5**が収率74%で得られた。反応時間30秒では一度生じた**3**が異性化したアレン**4**が主に得られた。反応時間を長くするに従って、エンジン**6**およびエントリインケトン**7**が増加した。従って、段階的にアセチレン単位が伸長していることが示された。本反応は連続した付加脱離を経るポリイン化合物の新しい合成法である。

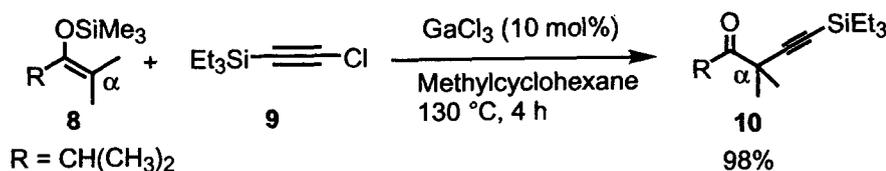
Scheme 3.



## 3. シリルエノールエーテルの触媒的 $\alpha$ -エチニル化反応<sup>3)</sup>

シリルエノールエーテルの $\alpha$ -エチニル化反応の触媒化を達成した。シリルエノールエーテル**8** (2 eq.)とクロロトリエチルシリルアセチレン**9**を塩化ガリウム (10 mol%)存在下、メチルシクロヘキサン溶液中 $130^\circ\text{C}$ で4時間作用させると、収率83% (触媒回転率8.3)で $\alpha$ -エチニルケトン**10**が得られた。ここではトリエチルシリル化したクロロアセチレン**7**を用いてアセチレンと塩化ガリウムとのトランスメタル化を抑制することと、 $130^\circ\text{C}$ で反応を行いカルボガリウム化と塩化ガリウムの脱離を促進することが重要である。

Scheme 4.

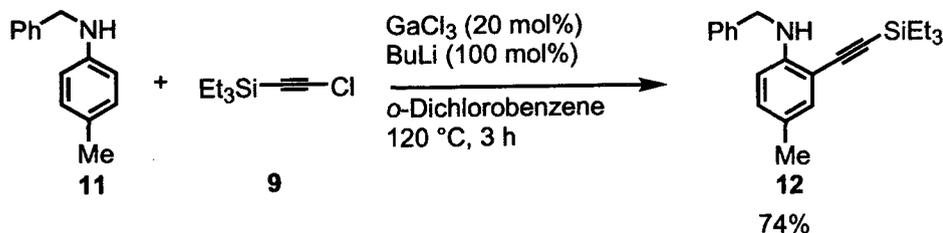


## 4. *N*-アルキルアニリンの触媒的 $o$ -エチニル化反応<sup>4)</sup>

$o$ -エチニルアニリンは、インドールの合成中間体として重要であり、一般に遷移金属触媒を用いる $o$ -ハロアニリンのアルキニル化により合成されている。しかし、この方法ではアニリンから位置選択的に $o$ -ハロベンゼンを合成する必要がある。今回、付加脱離によって $N$ -アルキルアニリンを直接かつ触媒的に $o$ -エチニル化する方法を開発した。リチオ化した $N$ -アルキルアニリン**11**と**9**を触媒量の塩化ガリウム存在下 $120^\circ\text{C}$ で作用させると、 $o$ -エチニルアニリン**12**を収率よく与えた (Scheme 5)。この反応では窒素上のプロトンを一たびメタル化して、塩化ガリウムとのトランスメタル化によってガリウム中間

体を生成することが重要である。また、触媒的に反応を行うためには、120 °Cで反応を行い、生成する塩化ガリウム-アニリン複合体から塩化ガリウムを脱離させることが必要である。本反応は、アニリンの直接的かつ触媒的 *o*-エチニル化に成功した初めての例である。

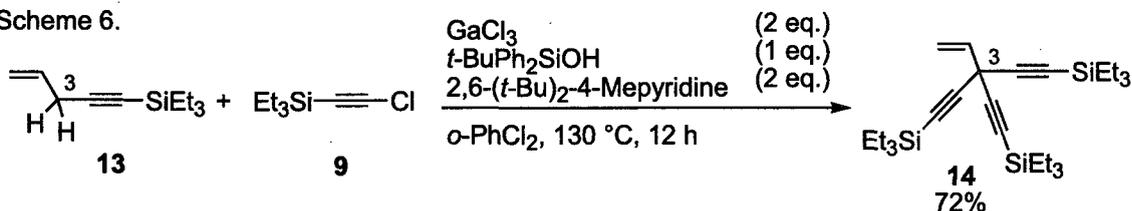
Scheme 5.



### 5. 1,4-エンインと1,4-ジインのジエチニル化反応<sup>7)</sup>

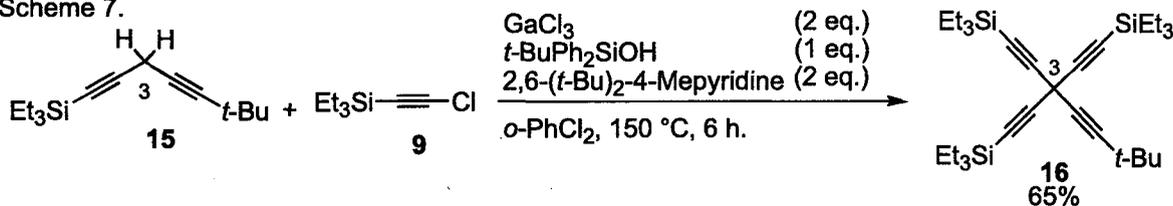
ポリエチニルメタン誘導体は多官能基化された四級炭素を有するユニークな化合物であり、特に、メタンのC-H結合を全てC-C結合に置換したテトラエチニルメタンとトリエチニルビニルメタンは興味を持たれる。塩化ガリウム存在下、1,4-エンイン **13** と **9** を 130 °Cで 12時間作用させると、3位メチレン部がエチニル化されトリエチニルビニルメタンを与えることを見出した (Scheme 6)。本反応ではシラノールおよびピリジン塩基を添加し、原料 **13**, **9** および生成物 **14** の分解を抑制することが重要である。ルイス酸である塩化ガリウムでC-H活性化がなされている点と、3位で位置選択的にエチニル化されている点は本反応の特徴である。

Scheme 6.



この反応は1,4-ジイン化合物にも適用可能であり、テトラエチニルメタン誘導体を合成できる (Scheme 7)。ここでは基質によってシラノールの当量を調製し、塩化ガリウムの反応性をコントロールすることによって、収率よく生成物が得られた。本反応はトリエチニルビニルメタンとテトラエチニルメタンの簡便かつ効率的な合成法である。

Scheme 7.



以上、私はいくつかの新しいエチニル化反応を開発した。これにより従来、合成に多段階を必要としていた様々なエチニル化合物を簡便に合成することが可能となった。また、有機ガリウム化合物とハロアセチレンの付加脱離によるエチニル化が有用な合成手段になることを示した。

## References

- 1) Arisawa, M.; Amemiya, R.; Yamaguchi, M., *Org. Lett.*, 2002, 4, 2209.
- 2) Amemiya, R.; Fujii, A.; Arisawa, M.; Yamaguchi, M., *Chem. Lett.*, 2003, 32, 298.
- 3) Amemiya, R.; Fujii, A.; Arisawa, M.; Yamaguchi, M., *J. Organomet. Chem.*, 2003, 686, 94.
- 4) Amemiya, R.; Fujii, A.; Yamaguchi, M., *Tetrahedron Lett.*, 2004, 45, 4333.
- 5) Amemiya, R.; Suwa, K.; Toriyama, J.; Nishimura, Y.; Yamaguchi, M., *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 8252.

## 審査結果の要旨

有機化合物の特定部位を官能基化することは有機合成化学の基本であり、反応性の高い官能基であるエチニル基の導入はよく用いられる方法である。従来はこのために、有機ハロゲン化合物を調製した後、アルキニルアニオンを反応させる方法が用いられてきたが、この方法では一般に数行程を要する。有機化合物のC-H結合を直接エチニル基に変換する方法はより簡便で直接的である。本研究は有機ガリウム化合物の反応を活用してこれを実現したものである。

エノラートを用いてケトン $\alpha$ 位に $sp^3$ 炭素を結合することは容易であるのに対し、エチニル化のように $sp$ 炭素を結合することは難しいとされてきた。本論文ではまず化学量論量の塩化ガリウムを用いて一段階でエチニル化する反応を開発し、様々な $\alpha$ -エチニルケトンを経率的に合成できることを示した。次に、この反応を触媒化することに成功した。また、反応条件を少し変えると、ケトン $\alpha$ 位で連続的にエチニル化が進行することを見い出している。これは生物活性と物性の点で興味もたれている共役ポリイン化合物の簡便な合成法である。以上に関連して、アニリン $o$ -位C-H結合を触媒的にエチニル化する反応も開発した。インドールなどの複素環化合物の合成中間体として広く用いられている $o$ -エチニルアニリンを直接的に合成することに成功したものである。一連の反応の開発によって、様々なエチニル化合物が容易に供給可能となったことの合成化学的な意義は高い。

本論文では、ケトンとアニリンのようなヘテロ原子化合物だけでなく、比較的活性化することの難しい炭化水素化合物のC-H結合をエチニル化する反応も示されている。塩化ガリウムを用いて、1,4-エンインあるいは1,4-ジイン化合物のメチレン部をエチニル化してトリエチニルビニルメタンまたはテトラエチニルメタンを与えることが示された。ルイス酸と考えられている塩化ガリウムが塩基として作用する点も興味深い。また、この反応で得られる化合物は高度に官能基化された四級炭素を有しており、様々な応用が期待される。

本論文は、いくつかの有機化合物を直接エチニル化する新しい反応を開発したものであり、有機合成化学と有機金属化学の分野における新しい知見が述べられている。学術的価値が高く、博士(薬学)の学位論文として合格と認める。