

Title	エノールーケト変換反応を利用するカルボアルコキシ化剤, シリル化剤およびアセチル化剤に関する研究
Author(s)	春田, 純一
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33080
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

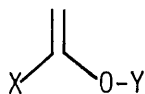
氏名・(本籍)	はる 春	た 田	じゅん 純	いち 一
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	5387	号	
学位授与の日付	昭和56年7月20日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	エノール-ケト変換反応を利用するカルボアルコキシ化剤、 シリル化剤およびアセチル化剤に関する研究			
論文審査委員	(主査)	教授 田村 恭光		
	(副査)	教授 池原 森男	教授 岩田 宙造	教授 栞井雅一郎

論文内容の要旨

中性又は中性に近い緩和な条件下において、反応が効率よく進行し、反応終了後も目的物を容易に単離精製し得る反応は有機合成化学者の理想とするところである。

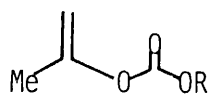
たとえばアルコール類もしくはアミン類等のアセチル化剤として、近年よく用いられているイソプロペニルアセタート (1a) は、この目的にかなった優れた試剤であり、緩和な条件下で容易に反応が終結し、副生成物がアセトンのみであるという特長を有している。¹⁾ 他にこのような反応挙動を示す化合物 (1b-e) が、すでに1960年来、Wasserman,^{2),3)} Lichtenthaler,⁴⁾ Melick⁵⁾ らによって合成されていたにもかかわらず、合成化学的有用性はほとんど明らかにされていない。

著者はこの点に着目し、エノール-ケト変換反応を利用した2, 3の優れた合成反応試剤を見出すことに成功した。

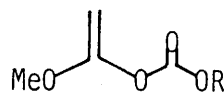


- 1a; X=Me, Y=COMe ¹⁾
1b; X=OEt, Y=COMe ²⁾
1c; X=Me, Y=P(O)(OR)₂ ⁴⁾
1d; X=OEt, Y=P(O)(OR)₂ ³⁾
1e; X=Me, Y=CHO ⁵⁾

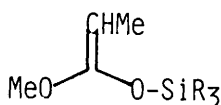
すなわち、アルコキシ又はアリロキシカルボニル化剤としてイソプロペニルカルボネイト (2a~e) および1-メトキシビニルカルボネイト (3a~c), トリアルキシルシリル化剤として1-メトキシ-1-プロペニルオキシトリアルキシルシラン (4a, b), *tert*-ブチルジメチルシリル化剤として1-メトキシビニルオキシ*tert*-ブチルジメチルシラン(5)が, さらに Semmler-Wolff 芳香化試剤として1-エトキシビニルアセタート (1b) が目的にかなった優れた合成反応試剤になることを明らかにした。以下これらの合成反応試剤の合成およびその反応性について概説する。



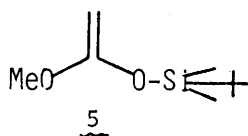
- 2a; R=Et
b; R=Me
c; R=Ph
d; R=CH₂CH=CH₂
e; R=CH₂Ph



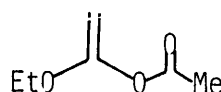
- 3a; R=Et
b; R=Me
c; R=Ph



- 4a; R=Me
b; R=Et



5



1b

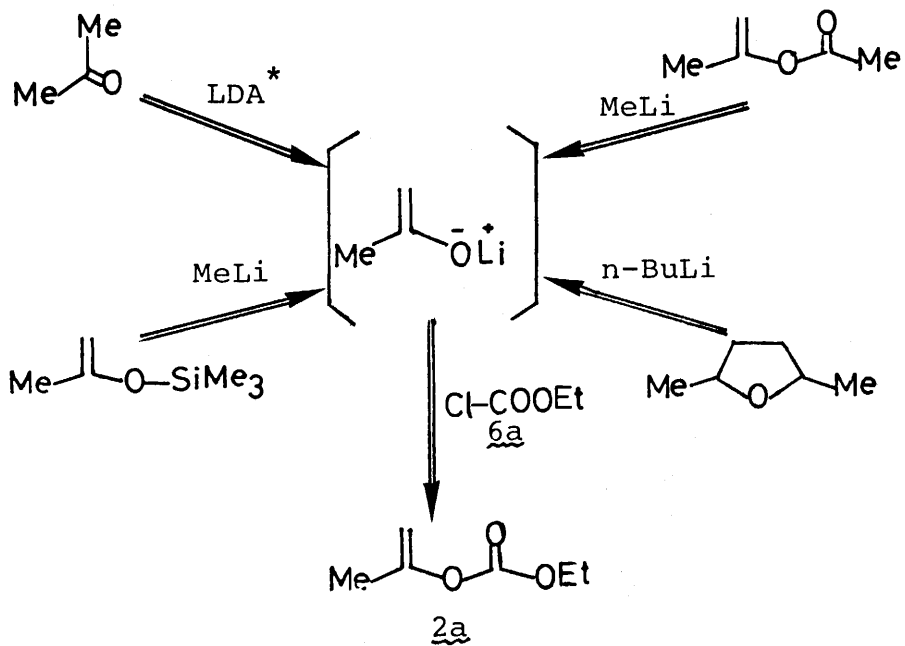
*
 -Si≡+ : -SiMe₂*tert*-Bu

イソプロペニルカルボネイト類の合成およびその反応性⁶⁾

まずアセトンのエノラートアニオンを生成させ, これにエチルクロロホルメイト (6a) を反応させることによりエチルイソプロペニルカルボネイト (2a) の合成を計画した。Scheme 1 に示す4つの方法^{7)~10)}を検討したが, いずれも目的の試剤 (2a) を得ることができなかった。

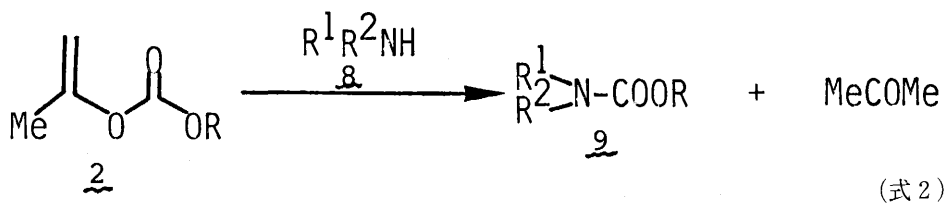
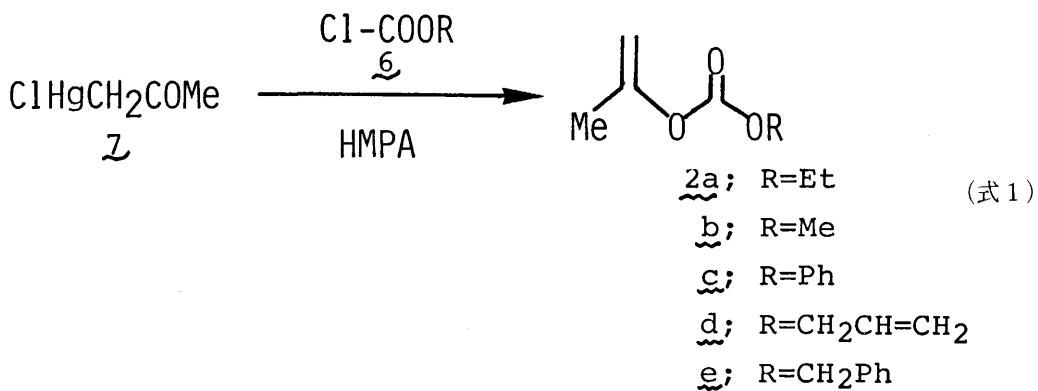
種々検討した結果, クロロマーキュリアセトン(7)¹¹⁾とクロロホルメイト類(6)を, ヘキサメチルホスホルアミド (HMPA) 中, 65—70°Cで反応させると (式1), 目的の試剤 (2a~e) が比較的収率よく得られることがわかった。

次にイソプロペニルカルボネイト(2)と種々のアミン類(8)との反応を検討した。その結果, 1級, 2級アミン類とは比較的緩和な条件下 (50~70°C, 数時間~24時間) で反応し, 収率よく対応するN-アルコキシおよびアリロキシカルボニル体(9)が得られ, アセトンが唯一の副生成物であることがわかった (式2)。



* LDA=Lithium diisopropyl amide

Scheme 1



しかしながらイミダゾールの場合には、触媒量の

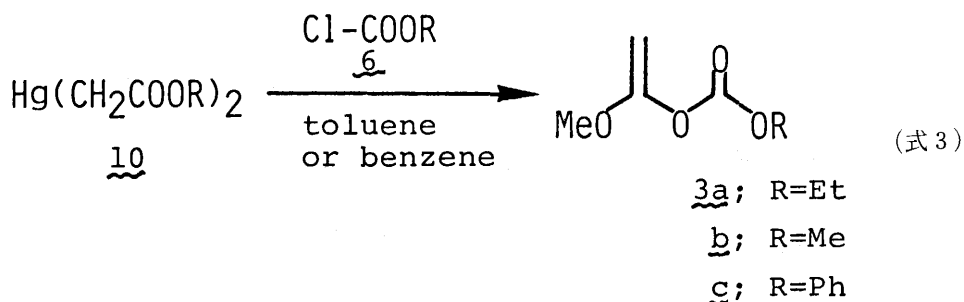
-

トルエンスルホン酸 (*p*-TsOH)を必要とし、又求核性の弱い芳香族アミン類とは反応しないという反応活性の面で問題が残った。

1-メトキシビニルカルボネイト類の合成およびその反応性¹²⁾

イソプロペニルカルボネイト(2)の1位のメチル基をメトキシ基に変換した新規試剤、1-メトキシビニルカルボネイト(3)が、試剤(2)よりも格段に優れたアルコキシ又はアリロキシカルボニル化剤になることを見出した。

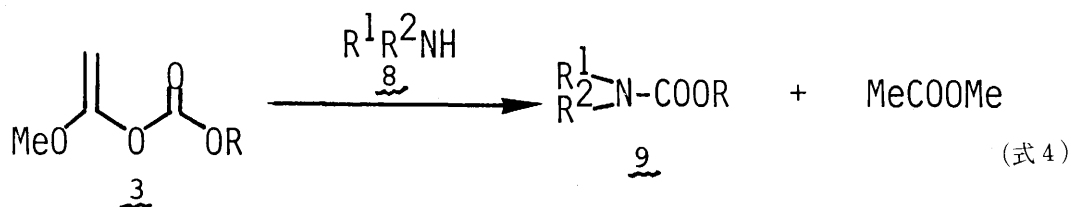
試剤(3)は2の合成法に準じてビス [(メトキシカルボニル) メチル] マーキュリ(10¹³⁾)とクロロホルメイト類(6)とをトルエン又はベンゼン中、反応させることにより合成することができた (式3)。



次に1-メトキシビニルカルボネイト(3)と種々のアミン類(8)との反応を検討した。その結果、1級、2級アミン類およびイミダゾールとの反応はそれぞれ1モル当量を塩化メチレン又は四塩化炭素中混合するだけで短時間内に完結し、反応終了後、減圧濃縮することによりほぼ純粋な対応するN-アルコキシおよびアリロキシカルボニル体(9)が定量的に得られた。

又試剤(2)とは反応しなかった芳香族アミン類に対しては、5モル当量のエチル-1-メトキシビニルカルボネイト (3a)を用いることにより容易に反応が進行し、好収率で対応するN-エトキシカルボニル体(9)が得られた。

いずれの場合も副生成物が揮発性の高い酢酸メチルのみであることがわかった (式4)。



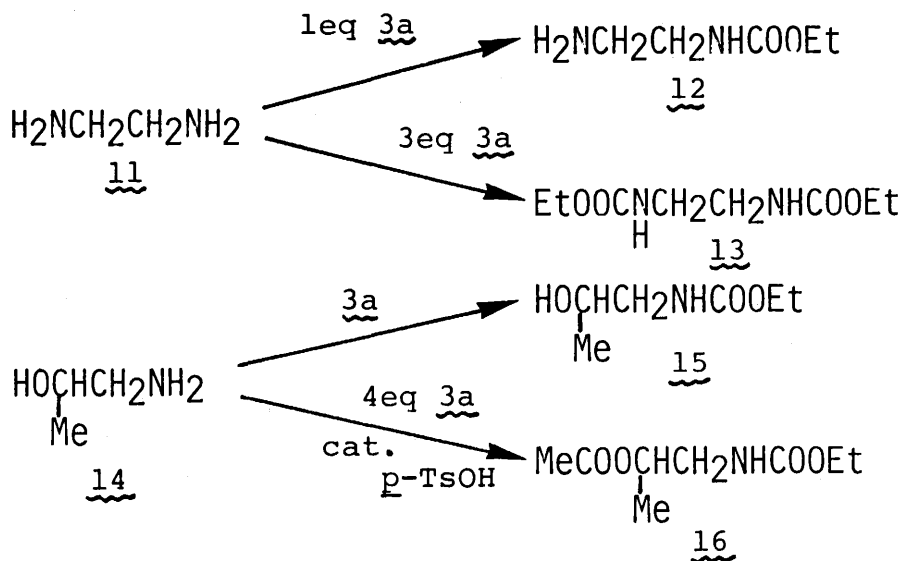
次いで他に官能基を有するアミノ化合物との反応を検討した。

エチレンジアミン(11)の場合には、1モル当量の試剤 (3a)を用いると、選択的にN-モノエトキシカルボニル化が起こりN-モノエトキシカルボニルエチレンジアミン(12)が、2モル当量以上の3aを用いると、N, N'-ジエトキシカルボニル化が起こりN, N'-ジエトキシカルボニルエチレンジアミン(13)が得られることがわかった。

又アルコール性水酸基は反応を邪魔せず、1-アミノ-2-プロパノール(14)では1モル当量又は過剰の3aを用いることにより、収率よく1-エチルカルバメイト-2-プロパノール(15)が得られることがわかつ

た。

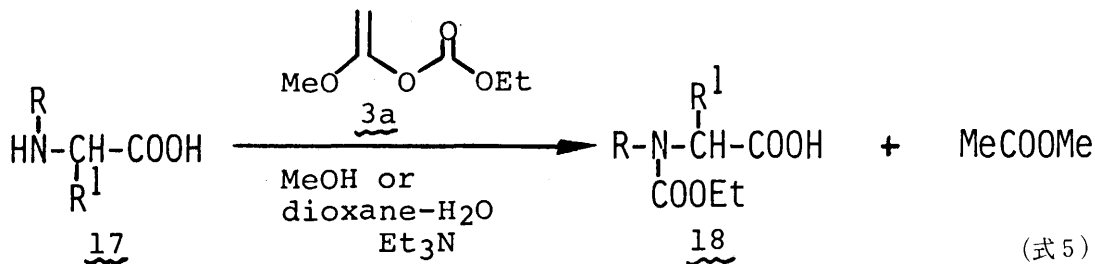
一方、触媒量の *p*-TsOH を存在させて 4 モル当量の **3a** と **14** を反応させると、1-エチルカルバメイト-2-プロピルアセタート(**16**)が一挙に得られることがわかった (Scheme 2)。



Scheme 2

さらに **3a** はアミノ酸(**17**)の N-エトキシカルボニル化反応にも有用であることがわかった。

メタノール又はジオキサン-水系溶媒で 1.5 モル当量のトリエチルアミン存在下、1 モル当量の **3a** とアミノ酸(**17**)を 20℃ で反応させると、好収率で N-エトキシカルボニルアミノ酸(**18**)が得られることがわかった (式 5)。

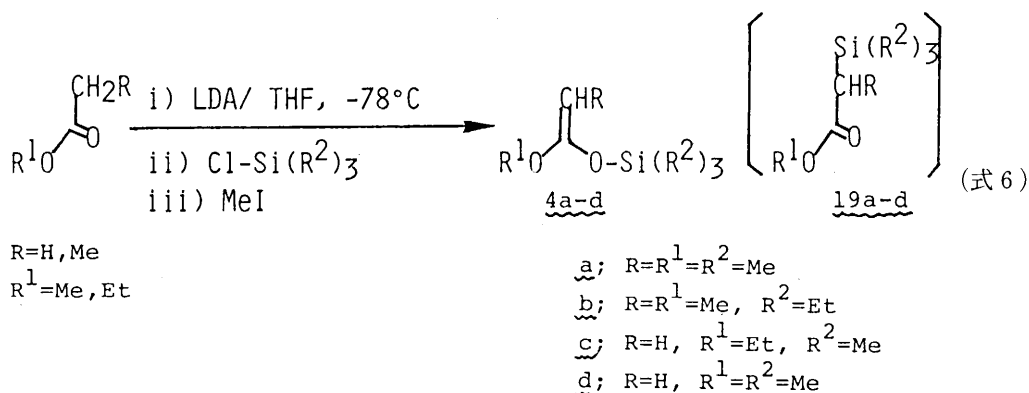


1-メトキシ-1-プロペニルオキシトリアルキルシランの合成およびその反応性¹⁴⁾

有機化合物のシリル化は合成化学上および分光学的にも重要な意義を持ち、従来より種々のシリル化剤が報告されているが、¹⁵⁾ これらの方法は酸、塩基又は触媒の存在が必要で、そのために無機塩やアミンの塩酸塩等が副生し、収率も必ずしも高いものではなかった。

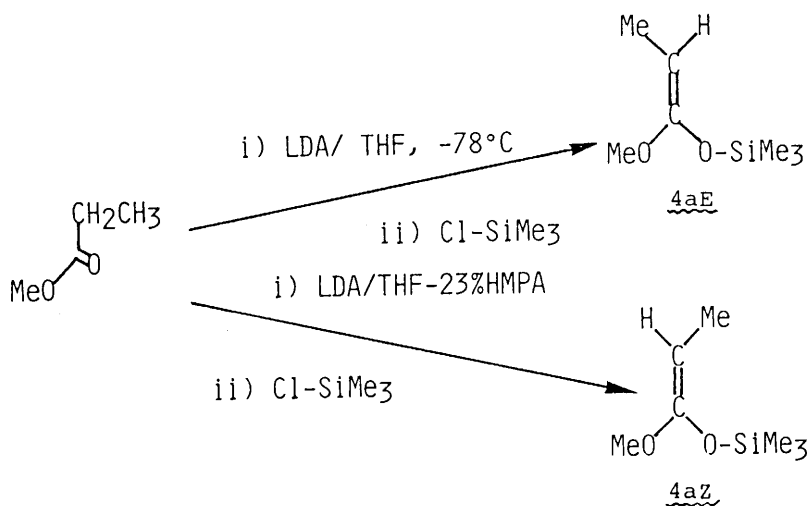
著者は 1-メトキシ-1-プロペニルオキシトリアルキルシラン(**4**)が、これらの問題点を解消した優れたトリアルキルシリル化剤になることを明らかにした。

試剤(4)は Ainsworthらの方法¹⁶⁾を改良して合成することができた(式6)。



すなわち、酢酸エチル ($\text{R}=\text{H}, \text{R}^1=\text{Et}$) およびプロピオン酸メチル ($\text{R}=\text{Me}, \text{R}^1=\text{Me}$) では、反応終了時には目的の4cおよび4aがそれぞれ収率よく生成しているが、蒸留又はカラムクロマトグラフイによる単離は困難であった。このことは塩基として用いたLDAより生じるジイソプロピルアミンの影響と考え、ジイソプロピルアミンをヨードメチルにより4級塩として除去した後、蒸留精製による単離を試みた。その結果、4cはC-シリル体(19c)と共沸混合物となり単離することができなかったが、4aは57%の収率で単離することができた。

本方法では試剤(4a)は選択的にE-体(4aE)が得られ、又これに少量のHMPAを加えた場合には、Z-体(4aZ)が選択的に得られた(Scheme 3)。



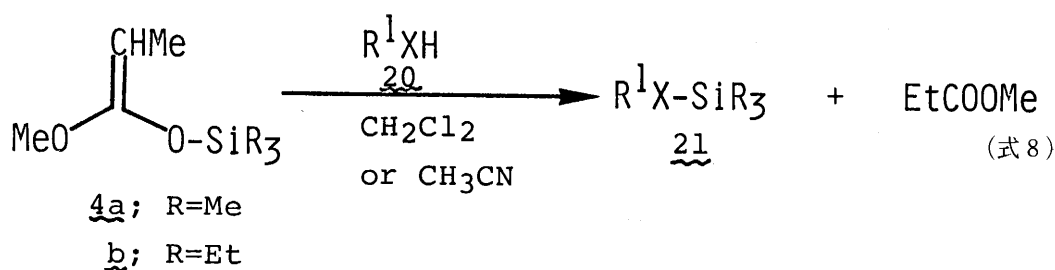
Scheme 3

4aEのビニルプロトン、¹H NMRスペクトルにおいてδ 3.56に、4aZのビニルプロトンはδ 3.34に現われている。後にChanら¹⁷⁾が同様な結果をプロピオン酸エチルについて報告している。

試剤(4)と活性水素を有する化合物(20)とを塩化メチレン又はアセトニトリル中、15~55℃、5分~2.5時間放置後、溶媒、副生するプロピオン酸メチル等の揮発成分を減圧留去するだけで定量的にほぼ純粋な対応するトリアルキルシリル体(21)が得られた(式8)。

1級、2級アルコールはもちろんのこと、3級アルコールも容易に反応し、収率よく対応する21を与えた。

フェノール、カルボン酸、チオール、チオフェノール、アミド、イミド類のトリメチルシリル化反応も収率よく進行し、ウラシルではO-シリル体のみが、アミド、イミドではN-シリル体が選択的に得られることがわかった。



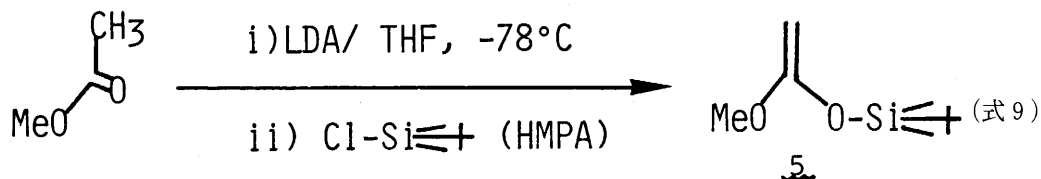
1-メトキシビニルオキシ *tert*-ブチルジメチルシランの合成およびその反応性^{18),19)}

アルコール性水酸基の新しい保護基として最近よく用いられている *tert*-ブチルジメチルシリル (TBDMS) 基は、有機合成化学上重要な保護基であり、現在までに TBDMS 基の導入法として4つの方法が報告されている^{20)~23)}

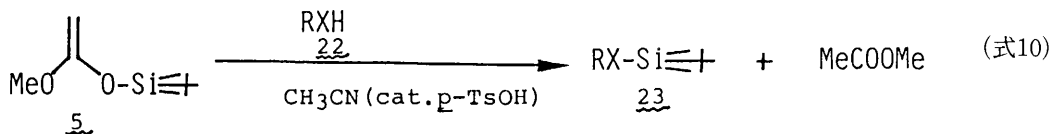
これらの方法は、塩基が必要であるか、TBDMS体の単離が困難であるか、あるいは試剤自身が不安定である等の問題を有している。

著者は1-メトキシビニルオキシ *tert*-ブチルジメチルシラン(5)が比較的緩和な条件下における優れた TBDMS 化剤になることを明らかにした。

試剤(5)はRathkeらの方法²⁴⁾に準じて、リチオ酢酸メチルと *tert*-ブチルジメチルクロロシランを THF-HMPA 中で反応させることにより、容易に得ることができた(式9)。



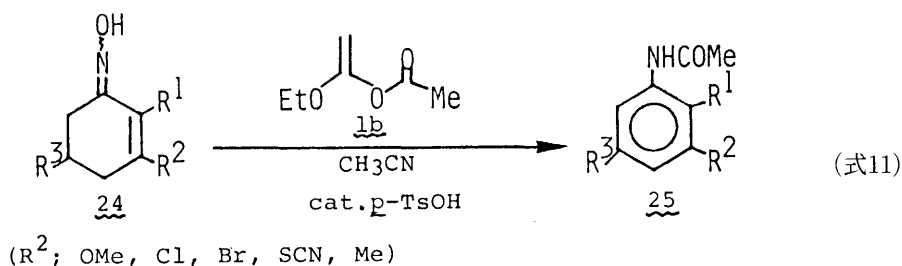
試剤(5)と活性水素を有する化合物(22)との反応は、アセトニトリル中、触媒量の *p*-TsOH 存在下又は無触媒で、0~60℃、5分~1.5時間で完結し、ほぼ定量的に対応する TBDMS 体(23)が得られた(式10)。



1-エトキシビニルアセタートを用いる Semmler-Wolff芳香化反応²⁵⁾

Semmler-Wolff芳香化反応は、シクロヘキセノンオキシム類を芳香族アミノ又はアセチルアミノ化合物に変換する合成化学上有用な反応である。これまで種々の方法が検討されており、最近田村らは触媒量の *p*-TsOH 存在下、ケテンを用いる比較的緩和な条件下における Semmler-Wolff芳香化反応を見出した²⁶⁾

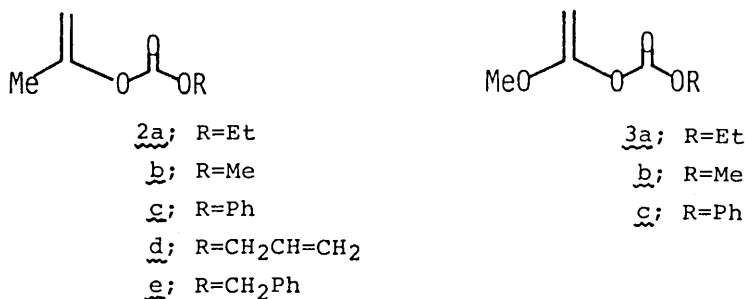
著者はアセトニトリル中、触媒量の *p*-TsOH 存在下、1-エトキシビニルアセタート (1b) を用いるシクロヘキセノンオキシム(24)の Semmler-Wolff芳香化反応が、比較的収率よく対応する芳香族アセチルアミノ体(25)を与えることを見出した (式11)。



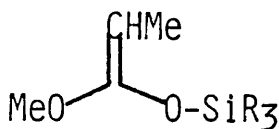
結 論

1. イソプロペニルカルボネイト (2a~e) および1-メトキシビニルカルボネイト (3a~c) がエノール-ケト変換反応を利用する中性に近い緩和な条件下におけるアミノ基の優れたアルコキシ又はアリロキシカルボニル化剤になることがわかった。

又、エチル-1-メトキシビニルカルボネイト (3a) は触媒量の *p*-TsOH 存在下、アミノアルコールに対して、N-エトキシカルボニル、O-アセチル体を与える興味ある試剤であることがわかった。

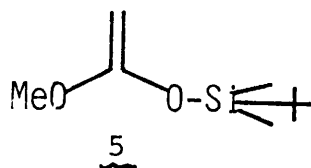


2. 1-メトキシ-1-プロペニルオキシトリアルキルシラン (4a, b) および1-メトキシビニルオキシ *tert*-ブチルジメチルシラン(5)が, エノール-ケト変換反応を利用する中性又は中性に近い緩和な条件下における活性水素を有する化合物の優れたトリアルキルおよび *tert*-ブチルジメチルシリル化剤になることがわかった。



4a; R=Me

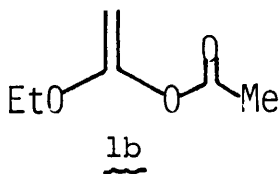
b; R=Et



*

$-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{tert-Bu}$: $-\text{SiMe}_2\text{tert-Bu}$

3. 1-エトキシビニルアセタート (1b) が一般性の高い Semmler-Wolff 芳香化試剤になることがわかった。



引用文献

- 1) H. J. Hagemeyer, Jr., and D. C. Hull, *Ind. Eng. Chem.*, **41**, 2920 (1949), R. N. Lacey, *Advn. Org. Chem.*, **2**, 213 (1960).
- 2) H. H. Wasserman, and P. S. Wharton, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 661 (1960); B. Zwanenburg, *Rec. trav. chim.*, **82**, 593 (1963).
- 3) H. H. Wasserman, and D. Cohen, *J. Org. Chem.*, **29**, 1817, (1963).
- 4) F. W. Lichtenthaler, *Chem. Rev.*, **1961**, 607.
- 5) J. E. W. van Melick, and E. T. M. Wolters, *Synthetic Commun.*, **2**, 83 (1972).
- 6) Y. Tamura, J. Haruta, S. Okuyama, and Y. Kita, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 3737.
- 7) G. Stork, and P. F. Hudrlik *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 4462, 4464 (1968); H. O. House, L. J. Czuba, M. Gall, and H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.*, **34**, 2324 (1969).
- 8) H. O. House, and B. M. Trost, *J. Org. Chem.*, **30**, 2502 (1965).
- 9) H. O. House, M. Gall, and H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.*, **36**, 2361 (1971).
- 10) M. E. Jung, and R. B. Blum, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3791, and references cited therein.

- 11) A. N. Nesmeyanov, and I. F. Lutsenko, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **59**, 707 (1948).
- 12) Y. Kita, J. Haruta, H. Tagawa, and Y. Tamura, *J. Org. Chem.*, **45**, 4519 (1980).
- 13) I. F. Lutsenko, V. L. Foss, and N. L. Ivanova, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **141**, 1107 (1961).
- 14) Y. Kita, J. Haruta, J. Segawa, and Y. Tamura, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4311.
- 15) J. F. Klebe, *Accounts Chem. Res.*, **3**, 299 (1970).
- 16) C. Ainsworth, F. Chen, and Y. -N. Kuo, *J. Organomet. Chem.*, **46**, 59 (1972).
- 17) T. H. Chan, T. Aida, P. W. K. Lau, V. Gorys, and D. N. Harpp, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4029.
- 18) Y. Kita, J. Segawa, J. Haruta, T. Fujii, and Y. Tamura, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 3779.
- 19) Y. Kita, J. Haruta, T. Fujii, J. Segawa, and Y. Tamura, *Synthesis*, **1981**, 451.
- 20) E. J. Corey, and A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6190 (1972).
- 21) T. J. Barton, and C. R. Tully, *J. Org. Chem.*, **43**, 3649 (1978).
- 22) G. A. Olah, B. G. B. Gupta, S. C. Narang, and R. Malhotra, *J. Org. Chem.*, **44**, 4272 (1979).
- 23) S. K. Chaudhary, and O. Hernandez, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 99.
- 24) M. W. Rathke, and D. F. Sullivan, *Synthetic Commun.*, **3**, 67 (1973).
- 25) Y. Tamura, Y. Yoshimoto, K. Sakai, J. Haruta, and Y. Kita, *Synthesis*, **1980**, 887.
- 26) Y. Tamura, Y. Yoshimoto, K. Sakai, and Y. Kita, *Synthesis*, **1980**, 483, and references cited therein.

論文の審査結果の要旨

イソプロペニルアセターが緩和な条件下アルコール、アミン類を高収率でアセチル化し、しかも、副生物はアセトンのみという優れたアセチル化剤であることはよく知られている。本研究はこの試薬がエノール-ケト変換反応に基いている点に着目して、同じ原理を用いる新しいアルコキシカルボニル化剤及びトリアルキシル化剤の確立を計画して成功したものである。即ち、アルコキシカルボニル化剤としてはイソプロペニルカルボネイト、1-メトキシビニルカルボネイトが、また、トリアルキシル化剤としては1-メトキシビニル-1-プロペニルオキシトリアルキシルシラン、1-メトキシビニルオキシ-*tert*-ブチルジメチルシランが、さらに、Semmler-Wolff 芳香化剤としては1-エトキシビニルアセターがそれぞれ優れた合成試薬として用い得ることを明らかにした。これらの業績は合成化学の領域に貢献するところ大きく学位論文として価値あるものと認めた。