



Title	Studies on Transformation of Carboxylic Acid Derivatives by Sequential Addition of Different Organosilicon Compounds
Author(s)	稲本, 佳寛
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34493
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏名 (稲本 佳寛)

論文題名

Studies on Transformation of Carboxylic Acid Derivatives by Sequential Addition of Different Organosilicon Compounds
(異種有機ケイ素化合物のカルボン酸誘導体への連続的付加反応に関する研究)

論文内容の要旨

エステルなどのカルボン酸誘導体に対して、一段階の反応操作で異なる二種類の求核剤を連続的に付加させることは一般的に困難であり、通常は同じ求核剤が二つ付加した生成物を与える。本研究では、従来法では困難であったエステルなどのカルボン酸誘導体に異なる二種類の求核剤を直接的に付加させる反応を達成した。本反応ではインジウム触媒もしくはガリウム触媒と有機ケイ素求核剤の利用が有効であった。

第一章：ヒドロシランと有機ケイ素求核剤のエステルおよびカルボン酸への連続的な付加反応

ヨウ化インジウム触媒とエステル、アリルシランの混合溶液に、ヒドロシランを滴下することでエステルに対してヒドリドとアリル基が付加したホモアリルアルコールが得られた。本系では、エステルとヒドロシランの組み合わせが、アルデヒド等価体として扱えることを実証した。特に、 α -ハロエステルや α -ヒドロシエステルが対応する不安定なアルデヒドの代用となることは合成化学的に重要である。また、ヨウ化インジウム触媒存在下でエステルとシリルエノラート、ヒドロシランを同時に混合することで、 β -ヒドロキシカルボニル化合物を与えた。本反応は、エステルを出発原料とする向山アルドール反応とみなすことができる。ヒドロシランとエステルのアルコキシ部位の立体障害を調節することで、エステルのカルボニル酸素の脱離を優先させたエーテル生成物の選択的な合成も可能であった。エステルに代えてカルボン酸を用いる場合は、反応系中でカルボン酸の適切な保護を施すことで還元的に炭素求核剤が付加した生成物を効率良く与えた。これらの連続的な付加反応において、(i)ヒドロシランとヨウ化インジウムの金属交換による複合ルイス酸の発生、(ii)発生した複合ルイス酸によるエステルの効率的な活性化を経る還元反応、(iii)ヨウ化インジウムにより活性化された中間体と有機ケイ素求核剤との選択的な付加反応が重要な鍵段階である。

第二章：アミドの還元的官能基化による多官能性アミンの一段階合成

スルホニル基を窒素原子上に有するアミドとヒドロシラン、シリルシアニドもしくはシリルエノラートとの反応をヨウ化インジウム触媒存在下で行うことで、アミドに対してシアノ基やカルボニル部位などの官能基を有する求核剤を還元的に導入することが可能となった。ラクタムを原料とした場合は加熱を行うことで環状アミン化合物を高収率で得られた。さらに、得られた分子内にエステル部位を有する環状アミンのスルホニル基を脱保護することで、 β -ラクタム骨格を有する縮環化合物の短工程合成にも成功した。

第三章：エステルへの直接的な異種炭素求核剤の選択的付加反応

エステルに対する二種類の炭素求核剤の連続的な付加反応を、ガリウム触媒存在下、シリルシアニドとケテンシリルアセタールを用いることで達成した。メチルエステルを用いた場合は、 β -シアノ- β -シロキシエステルが選択的に得られた。芳香族エステルだけではなく、脂肪族エステルやギ酸エステル、ジエステルも本系に適用可能であった。また、ラクトン反応基質として用いた場合は、脱カルボニル酸素を伴い、シアノ基とエステル部位が導入された環状エーテル生成物が選択的に得られた。さらに、ラクトンから得られた生成物の官能基変換を行うことで、有用なスピロ環を有する化合物の合成例を示した。

以上のように本研究では、インジウム触媒やガリウム触媒と有機ケイ素求核剤を用いることで、エステルなどのカルボン酸誘導体に対して簡便な反応操作で、連続的に異なる二種類の求核剤を付加させる新規な反応手法について示した。本系の特徴として、簡便な反応操作、煩雑な温度制御や当量の添加剤を必要としない反応条件、優れた官能基選択性の発現が挙げられる。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (稲本 佳寛)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	准教授	安田 誠
	副 査	教授	生越 専介
	副 査	教授	芝田 育也
	副 査	教授	三浦 雅博
	副 査	教授	茶谷 直人
	副 査	教授	井上 佳久
	副 査	教授	明石 満
	副 査	教授	神戸 宣明
	副 査	教授	関 修平
	副 査	教授	真嶋 哲朗
	副 査	教授	安蘇 芳雄

論文審査の結果の要旨

エステルなどのカルボン酸誘導体に対して、一段階の反応操作で異なる二種類の求核剤を連続的に付加させる反応は一般的に困難であり、通常は同じ求核剤が二つ付加した生成物を与える。本学位論文では、従来法では困難であったエステルなどのカルボン酸誘導体に異なる二種類の求核剤を直接的に付加させる反応について記述しており、反応の達成にはインジウム触媒もしくはガリウム触媒と有機ケイ素反応剤の利用が有効であることを明らかにしている。

第一章 ヒドロシランと有機ケイ素化合物のエステルおよびカルボン酸への連続的な付加反応

ヨウ化インジウム触媒とエステル、アリルシランの混合溶液中に、ヒドロシランを滴下することでヒドリドとアリル基が付加したホモアリルアルコールを良好な収率で得ることができる。本系は、エステルとヒドロシランの組み合わせが、アルデヒド等価体として作用することを実証している。また、温和な反応剤であるケイ素求核剤を用いているため、様々な官能基共存下でも本反応はエステル部位でのみ選択的に進行する。特に、 α -ハロ酢酸エステルや α -ヒドロキシエステルが対応する不安定なアルデヒドの代用となることは合成化学的に重要である。また、ヨウ化インジウム触媒存在下でエステルとケテンシリルアセタール、ヒドロシランを同時に混合することで、ヒドリドとエノラートが付加した β -ヒドロキシカルボニル化合物が得られる。これは、エステルを出発原料とする向山アルドール反応とみなすことができる。さらに、カルボニル基の α 位にヒドロキシ基を有するマンデル酸エステルが、ヒドロキシ基の保護をすることなく利用可能であり、得られた生成物の有用な化合物への変換反応も達成している。ヒドロシランとエステルのアルコキシ部位の嵩高さを調節することにより、エステルのカルボニル酸素の脱離を優先させたエーテル生成物の選択的な合成も行っており、ラクトンからは脱酸素を伴うアリル化された環状エーテルの合成が可能である。

さらに、系中で適切な保護を施すことにより、反応基質としてカルボン酸を用いることも可能である。これらの連続的な付加反応において、(i)ヒドロシランとヨウ化インジウムの金属交換による複合ルイス酸の発生、(ii)発生した複合ルイス酸がエステルを効率的に活性化することによる還元反応、(iii)中程度のルイス酸であるヨウ化インジウム触媒が、発生する中間体を活性化し、有機ケイ素化合物との選択的な付加反応が重要であり、本系はインジウム触媒と有機ケイ素求核剤の特異な相互作用を最大限に活かした反応系である。

第二章 アミドの還元的官能基化反応による多官能性アミンの一段階合成

スルホニル基を窒素原子上に有するアミドとヒドロシラン、シリルシアニドもしくはシリルエノラートとの反応を行うことで、アミドに対して脱酸素型で官能基を導入できる。従来法では困難であったシアノ基やエステル部位などを有する官能基を一段階の反応操作でアミドに導入し、有用な化合物である官能基化されたアミンを合成することが可能である。また、従来の反応性が高い求核剤を用いた手法では困難であったハライド部位や不飽和炭素鎖、ヒドロキシ基などの共存下でも、本系は官能基選択的にアミド部位でのみ反応が進行する。ラクタムを原料としても目的の反応が進行し、反応生成物をさらに変換することで、 β -ラクタム骨格を有する縮環化合物の短工程合成にも成功している。

第三章 エステルへの直接的な異種炭素求核剤の選択的付加反応

エステルに対する二種類の炭素求核剤の連続的付加反応を、ガリウム触媒存在下、シリルシアニドとケテンシリルアセタールを同時に作用させることで達成している。安息香酸メチルを用いた場合は、メトキシ基の脱離を経た生成物である、 β -シアノ- β -シロキシエステルが選択的に得られる。本反応の選択性の要因は、温和な求核剤である有機ケイ素反応剤を用いることで、活性が高い中間体に対する求核剤の反応性制御を達成した点にある。本系は反応基質として芳香族エステルだけでなく、脂肪族エステルやギ酸エステルに対しても適用可能である。また、ラクトンを反応基質として用いた場合は、アルカリ性水溶液で後処理を施すことで、シアノ基とエステル部位が導入された環状エーテルを与えることを明らかにしている。不斉炭素を有するクマリン誘導体を用いた場合は、高立体選択的に反応が進行し、得られた環状エーテルの立体化学から反応中間体に関する重要な知見を得ている。さらに、ラクトンから得られた生成物の官能基変換を行うことで、有用なスピロ環骨格を有する化合物の合成にも成功している。

以上のように、本論文ではインジウム触媒やガリウム触媒と有機ケイ素反応剤を用いることで、エステルなどのカルボン酸誘導体に対して簡便な反応操作で、連続的に異なる二種類の求核剤を付加させる新規な反応手法について示している。反応の付加の順序の制御は、中程度のルイス酸性を有するインジウム触媒やガリウム触媒と、温和な求核性を有する有機ケイ素求核剤を利用し、それらの特異な相互作用や、個々の試剤の性質を活かすことによって達成している。本系の特徴として、簡便な一段階の反応操作、煩雑な温度制御や当量の添加剤を必要としない反応条件、および優れた官能基選択性が挙げられる。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。