The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	アセタール由来ホスホニウム塩と求核種との反応研究
Author(s)	後藤, 章広
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59412
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【1】

氏　　名	後藤章広（ごとうあきひろ）
博士の専攻分野の名称	博　士（薬学）
学位記番号	第　25160　号
学位授与年月日	平成24年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科分子薬科学専攻
学位論文名	**アセタール由来ホスホニウム塩と求核種との反応研究**
論文審査委員	（主査） 教　授　藤岡　弘道 （副査） 教　授　田中　徹明　　教　授　小林　資正　　教　授　小比賀　聡

論文内容の要旨

アセタール由来ホスホニウム塩（α-アルコキシホスホニウム塩）は、ビニルエーテル構造構築のためのビルディングブロックとして、Wittig反応による天然物や生理活性化合物の合成においてもしばしば用いられる。しかし、これまでに数多くのα-アルコキシホスホニウム塩が合成されてきたものの、有機合成ではWittig反応以外の反応に用いた例はほとんどない。Andersらは、アルデヒドとPh_3Pから調製したホスホニウム塩に対し、シアニドやGrignard試薬を作用させるとホスホニウム塩の置換反応が進行することを報告している（*Synthesis* **1992**, 577）。しかしながらその収率は総じて低く、α-アルコキシホスホニウム塩の効率的な求核置換反応は報告されていない。一方、これまでに当研究室では、アセタール類に対し2,4,6-collidine存在下TESOTfを作用させるとコリジニウム塩が生成し、水の後処理により脱保護体であるアルデヒド類が収率よく得られることを見出している（*J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5930）。このコリジニウム塩は求電子性を有しており、種々の求核種との置換反応が進行することも見出している（*J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7898）。またこれらの反応では、用いる塩基の構造によってピリジニウム塩中間体の反応性が変化し、特にピリジン環上窒素原子近傍の立体障害が反応の進行に重要であることが明らかになっている。

このような背景下、申請者はピリジン類と同じルイス塩基であるホスフィンに着目し、アセタールとホスフィンから調製できるα-アルコキシホスホニウム塩の反応性に興味を持った。すなわち、ピリジニウム塩中間体の場合と同様に、α-アルコキシホスホニウム塩が、用いるホスフィンの種類によって多彩な反応性を示すのではないかと考えた。前述の通り、ホスホニウム塩は反応種としてはWittig反応にしか用いられておらず、未知なる反応性の開拓により新たな合成中間体の利用も期待できる。そこで申請者は、様々なホスフィン由来のα-アルコキシホスホニウム塩と求核種との反応性を検討した。

まず、求核種として水を用い、α-アルコキシホスホニウム塩の反応性を検討した。ホスフィンとして最も汎用されるトリフェニルホスフィン（Ph_3P）を用い、アセタールとPh_3Pから調製できるホスホニウム塩を水と反応させたところ、アルデヒドが生成するもののその収率は中程度であった。ホスフィンの構造を変化させながらα-アルコキシホスホニウム塩と水との反応性を検討すると、トリオルトトリルホスフィン［$(o\text{-tol})_3P$］由来のホスホニウム塩が最も高い反応性を示すことがわかった。そこで、$(o\text{-tol})_3P$と様々なアセタールから調製できるホスホニウム塩と水との反応を検討したところ、脂肪族、芳香族のいずれのアセタール由来のホスホニウム塩も首尾よく反応することがわかった。また、酸に不安定な官能基を有するホスホニウム塩に対しては、アセタールと塩を形成しないかさ高い塩基である2,6-di-*tert*-butylpyridineを共存させ反応を行うと、酸に不安定な官能基を損なうことなく高収率でアルデヒド体を得ることができた。さらに、$(o\text{-tol})_3P$由来のα-アルコキシホスホニウム塩は、水以外にも硫黄求核種であるチオレート（PhSLi）、炭素求核種であるシアニド（TMSCN）やGrignard試薬（PhMgBr、MeMgBr）と反応し、高収率で求核置換反応が進行することがわかった。本手法の特徴は、かさ高い置換基を有するアセタール類由来のα-アルコキシホスホニウム塩でも反応が進行することである。かさ高いジイソプロピルアセタールは、TESOTf / 2,4,6-collidineの条件ではピリジニウム塩中間体を形成できないため反応しないものの、ホスフィンを用いる条件（TESOTf / $(o\text{-tol})_3P$）ではホスホニウム塩を形成し、後の求核置換反応も問題なく進行した。本反応は、α-アルコキシホスホニウム塩の効率的な求核置換反応の初の例である。

一方申請者は前述の置換反応を検討中に、α-アルコキシホスホニウム塩が奇妙な反応性を示すことを見出した。すなわち、反応性の低いPh_3P由来のα-アルコキシホスホニウム塩に対しGrignard試薬を作用させたところ、主生成物と予想した求核置換体は低収率に留まり、予期せずアルコール体が主生成物として得られた。このような反応は過去に例がなく、申請者は反応機構の解明に向けた詳細な検討を行った。その結果、反応の副生成物等から酸素ガスの関与が示唆され、さらに酸素同位体^{18}Oを用いた実験から、本反応は酸素が関与する反応であることを突き止めた。酸素がGrignard試薬と反応することは古くから知られており、その際活性種としてスーパーオキシドラジカルアニオン（$O_2^{\cdot-}$、以下スーパーオキシド）が発生する。このスーパーオキシドは非常に高い求核力を有しており、α-アルコキシホスホニウム塩のリン原子を攻撃し、反応が進行していると考え、反応機構を考察した。また、本反応は芳香族のGrignard試薬特有の反応ではあるが、様々なアセタールから調製したPh_3P由来ホスホニウム塩と反応しアルコール体を与えることを明らかとした。

このように、α-アルコキシホスホニウム塩と求核種との反応は、リン原子上の置換基の種類により大きく変化する。これは、ホスホニウム塩を構成するホスフィンの立体的および電子的効果が反応性に関与するためであると考えられるが、それらの効果が実際にどの程度反応性に寄与しているかに興味が持たれる。ホスフィンの立体的および電子的効果を数値化した指標として、θおよびνというパラメーターがTolmanによって提唱されている（*Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313）。立体的効果の指標であるθはホスフィンのかさ高さを示し、値が大きくなるほどかさ高いホスフィンである。電子的効果の指標であるνはホスフィンの電子密度を反映した数値であり、値が小さいほどホスフィンの電子密度は高い。そこで申請者はこれら2つの値を利用し、α-アルコキシホスホニウム塩の反応性を考察した。α-アルコキシホスホニウム塩の求核置換反応について、立体的効果と電子的効果の面から検討すると、ホスフィンのかさ高さが大きくなるにつれ対応するホスホニウム塩の水との反応性も高まる一方で、電子的効果が強く反映される結果も得られた。すなわち、α-アルコキシホスホニウム塩の反応性は、リン原子上の置換基による立体的および電子的効果のバランスによって支配されていることが明らかとなった。これは、酸素存在下におけるα-アルコキシホスホニウム塩とGrignard試薬との反応においても同様で、リン原子上の置換基効果によって生成物の比率が変化することが明らかとなった。

以上申請者は、α-アルコキシホスホニウム塩と求核種との反応性について研究を行い、α-アルコキシホスホニウム塩のリン原子上の置換基効果により反応性が大きく変化することを見出し、またその反応性は用いるホスフィンの立体的及び電子的効果により支配されていることを明らかとした。

論文審査の結果の要旨

ホスホニウム塩は、リン原子上に4つの置換基が結合したオニウム化合物の一種である。多くの場合ホスホニウム塩は、合成が容易であり、高い安定性を有し、かつ取り扱いが容易、といった利点を有しており、有機合成のみならず材料科学やドラッグデリバリーシステムなどの幅広い分野において利用される重要な化合物である。また有機合成においてはWittig反応の原料として汎用されるほか、縮合剤や相間移動触媒、イオン性液体、 近年では有機触媒としても広く利用されている。

しかしながら、今回後藤君が研究対象としたα-アルコキシホスホニウム塩は、ビニルエーテル構造構築のためのWittig反応の原料として天然物や生理活性化合物の合成においてしばしば用いられてきたものの、Wittig反応以外の反応に用いた例はほとんどない。これは、従来汎用されていたPh_3P由来のα-アルコキシホスホニウム塩が安定であり、塩基以外の試薬に対する反応性が低いことが原因として考えられる。

そこで後藤君は、様々なホスフィン由来のα-アルコキシホスホニウム塩と求核種との反応性を検討し、かさ高いホスフィンである$(o\text{-tol})_3P$由来のホスホニウム塩が最も高い反応性を示し、水を求核種とした場合、アルデヒドを高収率で与えることを見出した。また、他の求核種であるチオレートやシアニド、Grignard試薬とも首尾よく反応し、対応する求核置換体を高収率で与えることを見出した。本反応は、α-アルコキシホスホニウム塩の効率的な求核置換反応の初めての例である。

一方、求核種との反応性が低いPh_3P由来のα-アルコキシホスホニウム塩を酸素存在下にGrignard試薬と反応させると、置換反応が進行したエーテル体ではなく、アルコール体が主生成物として得られることを見出し、本反応が新規ラジカル機構で進行していることを明らかとした。

さらにα-アルコキシホスホニウム塩の反応性について、ホスフィンの反応性を議論する際の指標である、立体的パラメーターθ、電子的パラメーターνを用いた考察を行い、これらα-アルコキシホスホニウム塩の反応性はホスフィンの立体的因子だけではなく、電子的因子にも強く影響されることを明らかとした。

以上の成果は、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。