

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	ハロアルキンへの求核付加反応を機軸とする新規有機合成手法の開発
Title(English)	
著者(和文)	山岸優仁
Author(English)	Masahito Yamagishi
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第9812号, 授与年月日:2015年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:占部 弘和,秦 猛志,小林 雄一,栗原 正明,森 俊明,松田 知子
Citation(English)	Degree:., Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第9812号, Conferred date:2015/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	要約
Type(English)	Outline

平成 26 年度 博士論文  
「ハロアルキンへの求核付加反応を機軸とする新規有機合成手法の開発」  
山岸優仁

和文要約

本博士論文「ハロアルキンへの求核付加反応を機軸とする新規有機合成手法の開発」は、種々の窒素求核剤によるハロアルキンへの求核付加反応の開発と、ヘテロ環化合物等の合成への応用について述べたものである。以下で各章の内容を要約する。

第 1 章「緒論」

ハロアルキンへの求核付加反応は、ハロゲン基の電子吸引性が非常に弱いため、ごく最近まで見過ごされてきた。近年、著者ら及び他のグループにより適切な反応条件下で求核剤が付加する例が見出され始めているが、その検討はいまだ十分ではない。そこで本研究では、ハロアルキンへの求核付加反応を効率的合成手法として確立することを目的とした。

第 2 章「スルホンアミドの求核付加反応と C-H 結合活性化環化反応による 1,2-ジヒドロイソキノリンの簡便合成」

*N*-ベンジルスルホンアミドとハロアルキンを DMF 中で加熱すると、前者による後者への付加が進行し、(Z)-*N*-(1-ハロ-1-アルケン-2-イル)-*N*-ベンジルスルホンアミドがオレフィンについて立体選択的に得られた。この付加体に Pd 触媒を用いる芳香族 C-H 結合活性化反応を行うと分子内環化した 1,2-ジヒドロイソキノリンが得られた。1,2-ジヒドロイソキノリンはイソキノリンアルカロイドなどの合成中間体として有用であり、その反応性を利用した官能基導入や炭素鎖伸長を例示した。

第 3 章「アミンの分子内求核付加による官能性テトラヒドロピリジンおよび CF<sub>3</sub> 置換テトラヒドロピリジンの合成」

カルボン酸共存下でのハロアルキンへのアミンの分子内付加により、2 つの求核剤を取り込んだヘテロ環化合物が得られた。例えば *N*-(6-ハロ-5-ヘキシニル)アミンのトリフルオロ酢酸塩にカルボン酸を添加して塩基性条件下で反応させると、6-(アシルオキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリジンが得られた。本反応経路は、1 つ目の求核剤としてアミンがハロアルキンに分子内付加したのちに、付加体の異性化を経て共存するカルボキシレートが 2 つ目の求核剤として作用するものと考えられる。本反応により、抗 HIV 活性などを有するアルカロイドである(+)-イソソレノプシンのラセミ体が合成できた。一方で、*N*-(6-ハロ-5-ヘキシニル)アミンのトリフルオロ酢酸塩にカルボン酸を添加せずに塩基性条件下で反応させた場合には、

トリフルオロ酢酸が 2 つ目の求核剤として取り込まれて環化した、5-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロフロ[3,4-*b*]ピリジンが得られた。これらの反応は、官能基を有するテトラヒドロピリジン骨格、あるいは薬剤修飾基として重要なトリフロメチル基を有するテトラヒドロフロピリジン骨格といった、アルカロイドや薬剤の合成中間体として有用なヘテロ環化合物の新規合成法である。また、これらの検討を通じて、アミンがハロアルキンに付加した場合には、付加物であるハロエナミンがそのまま得られるのではなく、残存するアミンや共存する他の求核剤がそれと反応して、2 つの求核剤を取り込んだ生成物が得られることが明らかになった。

#### 第 4 章「2-アミノアルカノール類の求核付加による 3,4-ジヒドロ-2*H*-1,4-オキサジンの簡便合成」

2-アミノ-1-アルカノールと 1-ハロ-1-アルキンを塩基性条件下で加熱するとジヒドロオキサジンが得られた。本反応は一見、アミノアルカノールの水酸基がハロアルキンに付加したのちに、付加体の異性化を経てアミノ基がハロゲンを置換して生成物を与えるように思われる。しかし、コントロール実験の結果等から、実際にはより複雑な経路で反応が進行すると考えられる。本反応は、2、3、または 6 位に置換基や官能基を有する種々のジヒドロオキサジン合成法として有用である。

#### 第 5 章「1,2-エチレンジアミン類の求核付加を経た $C\equiv C$ 結合切断反応」

1,2-エチレンジアミンの 1-ハロ-1-アルキンへの付加反応を行うと、中間体として生成したテトラヒドロピラジンのオレフィンが空気により酸化的に切断され、*N*-[2-(ホルミルアミノ)エチル]アミドが得られた。本反応では出発物質と生成物をみるとハロアセチレンのアセチレン結合が切断されたことになる。すなわち、空気を酸化剤として遷移金属触媒等を用いずに、アセチレンの  $C\equiv C$  結合を特異的に切断する画期的手法であり、本反応は有用な新規合成反応である。

#### 6 章「総括」

以上本研究により、ハロアセチレンへの求核付加を機軸として、特に 2 つの求核剤を取り込む複合反応への展開により、医薬等の合成中間体として有望なさまざまなヘテロ環化合物の新規かつ簡便な合成、新規のアセチレン結合切断反応、また、ジアミンの非対称官能基化反応、が可能であることを明らかにした。