

学 位 論 文 題 名

Synthesis of Useful Aromatics and Olefins
by Addition-Elimination Reactions with
Methoxyamines or *gem*-Dihalocyclopropylmethanols

（メトキシアミンもしくは *gem*-ジハロシクロプロピルメタノールを
用いた付加－脱離反応による有用な芳香族化合物および
オレフィン化合物の合成）

学位論文内容の要旨

芳香族化合物とオレフィン類はバルクケミカルからファインケミカルまで幅広い化学工業原料として重要であるが、最近までそれらの有機合成は古典的なものとしてみなされていた。しかしながら、位置選択的芳香族置換反応やオレフィンの立体選択的合成など残されている課題は多い。最近になって、環境負荷の少ない有機合成プロセスなどに関心が集まり、その古典的な芳香族化合物やオレフィンの有機合成が再び研究対象として注目されてきている。

付加－脱離反応は、一旦、付加反応により二重結合が飽和し、続く脱離反応により二重結合が再生する反応過程を含む反応全般を言う。カルボニル化合物に対する多くの反応や求核的もしくは求電子的芳香族置換反応のほとんどがこの反応様式の範疇にはいる。なかでも Vicarious Nucleophilic Substitution（VNS 反応）と求電子的芳香族置換反応（特に Friedel-Crafts 反応）は芳香族水素原子が置換された化合物が得られることから極めて重要である。

本研究は新しい VNS アミノ化反応を用いた芳香族アミンやエナミンの合成および *gem*-ジハロシクロプロピル化合物の分子内 Friedel-Crafts 型の反応を利用したナフタレン化合物の合成に関するものである。

本論文は6章で構成されている。

第1章では本研究の背景と目的について述べた。

第2章では銅触媒存在下での O-アルキルヒドロキシルアミンによるニトロベンゼン類の直接アミノ化反応に関して述べた。芳香族化合物の直接アミノ化反応の開発はいまだに大きな研究課題であることは言うまでもない。最近、VNS 反応によるニトロベンゼン類の直接アミノ化反応がいくつか報告されたが、アミノ化剤として複雑な脱離基を有するスルフェンアミド類や 4-アミノ-1,2,4-トリアゾール、ヨウ化 1,1,1-トリメチルヒドラジニウムなどが用いられている。これらの

アミノ化剤は反応後の処理の困難性やコスト面の問題から、実用性には乏しかった。申請者は新しいアミノ化剤の探索研究の中から、O-アルキルヒドロキシルアミン、特にメトキシアミンが極めて有効な VNS アミノ化剤であることを見出した。メトキシアミンは比較的安価に入手でき、反応後の脱離化合物はメタノールであることから後処理が容易であり、これまでに報告されているアミノ化剤よりも格段に実用性が向上した。本反応では銅触媒が収率向上に効果的であり、特異的な位置選択性が観察された。優先的に得られるオルトニトロアニリン類は種々の有用な複素環化合物へ誘導可能である。

第3章ではメトキシアミンによるニトロピリジン類の直接アミノ化反応に関して述べた。ニトロピリジン類はニトロベンゼン類よりも反応性に劣り、当量の亜鉛化合物の添加が必要であった。得られたアミノニトロピリジン誘導体からイミダゾピリジン骨格を有する医薬中間体を合成し、本反応の有用性を示した。

第4章ではメトキシアミンによるニトロオレフィンの直接アミノ化反応に関して述べた。本反応はニトロオレフィンから一段階で直接 β -ニトロエナミンを得た最初の例である。本反応では特に金属触媒の添加は必要なく、2当量の塩基だけで収率よく進行し、Z体の β -ニトロエナミンを与えた。得られた β -ニトロエナミンは Push-Pull アルケンとして反応性に富み、種々の複素環化合物の前駆体として有用である。

第5章ではメトキシアミンによる α, β -不飽和カルボニル化合物およびナフトキノンのアミノ化反応に関して述べた。 α, β -不飽和カルボニル化合物としては1,3-ジアリール-2-プロペン-1-オンや1,2-ジアシルエチレンのアミノ化が段階的に進行し、対応するエナミンをそれぞれ与えた。反応基質の置換基が反応性に与える影響に関し、コンピューターを利用し、合理的に考察を加えた。またナフトキノンは極めて反応性が高く、塩基の添加も必要無く高収率でアミノナフトキノンを与えることも見出した。

以上のように、第2章から第5章では、これまでオキシムメチルエーテルの合成程度しか用途のなかったメトキシアミンが種々の化合物の新規アミノ化剤として極めて有用であることを明らかにした。

一方、求電子的芳香族置換反応として申請者はシクロプロピルメチルカチオンの環開裂により生成するホモアリルカチオンの分子内 Friedel-Crafts 型の反応に着目した。

第6章では、アリール (*gem*-ジハロシクロプロピル)メタノールの酸処理によるハロナフタレンの合成反応に関して述べた。申請者はアリール (*gem*-ジハロシクロプロピル)メタノールが酸処理によりシクロプロピルメチルカチオンを生成し、環開裂を経てホモアリルカチオンとなり、分子内のアリール基との Friedel-Crafts 型の反応で環化し、さらに脱ハロゲン化水素反応により芳香族化しハロナフタレンを与えることを見出した。本反応では置換基の種類により環開裂の位置選択性が100%制御され、 α -ハロナフタレンもしくは β -ハロナフタ

レンが高選択的に生成した。本反応を用いて天然リグナンラクトンの一種である Justicidin E と Taiwanin C を全合成し、その有用性を証明した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 徳 田 昌 生

副 査 教 授 宮 浦 憲 夫

副 査 教 授 米 田 徳 彦

副 査 助 教 授 折 登 一 彦

学 位 論 文 題 名

Synthesis of Useful Aromatics and Olefins by Addition-Elimination Reactions with Methoxyamines or *gem*-Dihalocyclopropylmethanols

(メトキシアミンもしくは *gem*-ジハロシクロプロピルメタノールを
用いた付加－脱離反応による有用な芳香族化合物および
オレフィン化合物の合成)

芳香族化合物とオレフィン類はバルクケミカルズからファインケミカルズまで幅広い化学工業原料として重要であるが、最近までそれらの有機合成は古典的なものと考えられてきた。しかしながら、最近になって環境負荷の少ない有機合成プロセスの開発に関心が集まり、芳香族化合物やオレフィンの新規な合成反応が再び研究対象のひとつとして注目されるようになってきた。

一方、付加－脱離反応は付加反応により二重結合が一旦飽和し、続く脱離反応により二重結合が再生する有機反応であるが、本論文で取り上げられた Vicarious Nucleophilic Substitution (VNS 反応) と求電子の芳香族置換反応は付加－脱離反応のひとつとして極めて有用かつ重要な反応である。

本論文は、新しい VNS アミノ化反応を用いた芳香族アミンやエナミンの合成、および *gem*-ジハロシクロプロピル化合物の分子内 Friedel-Crafts 型の反応を利用したナフタレン化合物の合成についてまとめられており、6 章から構成されている。第 1 章では本研究の背景と目的が述べられている。

以下に著者が見出した新規な結果および評価できる点などについて述べる。

1) 芳香族化合物の直接的アミノ化反応は工業的のみならず基礎的にも重要な反応であるが、著者は銅触媒存在下で *O*-アルキルヒドロキシルアミンを用いる新合成手法を開発し、これによってニトロベンゼン類の直接アミノ化反応に成功した (第 2 章)。VNS 反応によるニトロベンゼン類の従来の直接アミノ

化反応では複雑な脱離基を有するスルフェンアミド類や4-アミノ-1,2,4-トリアゾールなどが用いられていたが、著者は新しいVNSアミノ化剤としてO-アルキルヒドロキシルアミン、特にメトキシアミンが極めて有効であることを見出した。メトキシアミンは比較的安価に入手でき、反応後の後処理も容易であり、従来のアミノ化剤よりも格段に実用性に優れていることを明らかにした。なお、本反応において位置選択的に得られるオルトニトロアニリン類は、医薬の原料である複素環化合物の合成に極めて有用である。

2) メトキシアミンによるニトロピリジン類の直接アミノ化反応にも成功し、得られたアミノニトロピリジン誘導体からイミダゾピリジン骨格を有する医薬中間体を合成し、本反応の有用性を示した(第3章)。

3) メトキシアミンによるニトロオレフィンの直接アミノ化反応によって、一段階で β -ニトロエナミンを合成する新反応を見出した。本反応においては金属触媒の添加は必要なく、2当量の塩基だけで収率よく進行して、Z体の β -ニトロエナミンを与えることを明らかにした。得られた β -ニトロエナミンは種々の複素環化合物の前駆体として有用である(第4章)。

4) メトキシアミンによる α, β -不飽和カルボニル化合物およびナフトキノンのアミノ化反応を利用して、対応するエナミンを新規に合成した。反応基質の置換基が反応性に与える影響に関してコンピューターを利用し、合理的な考察を加えた。また、ナフトキノンは極めて反応性が高く、塩基の添加が無くても高収率でアミノナフトキノンを与えることも見出した(第5章)。

5) 著者は、求電子的芳香族置換反応としてシクロプロピルメチルカチオンの環開裂により生成するホモアリルカチオンの分子内Friedel-Crafts型の反応に着目し、アリール(*gem*-ジハロシクロプロピル)メタノールの酸処理を利用するハロナフタレンの新規合成法を見出した。本反応では置換基の種類により環開裂の位置選択性が100%制御され、 α -ハロナフタレンもしくは β -ハロナフタレンが高選択的に生成することを見出した。さらに、本反応を用いて天然リグナンラクトンの一種であるJusticidin E とTaiwanin Cの全合成を行い、その有用性を証明した(第6章)。

これを要するに、著者は、芳香族化合物やオレフィンの直接的なアミノ化剤としてメトキシアミンが極めて有用であることを見出し、さらに*gem*-ジハロシクロプロピル化合物の分子内Friedel-Crafts型の反応を利用するナフタレン化合物の合成にも成功しており、有機工業化学ならびに有機合成化学の発展に寄与するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士(工学)の学位を授与される資格あるものと認める。