

15th Tetrahedron Symposium —Asian Edition in Singapore

井手 将 貴

Masataka IDE

物質化学専攻修士課程 2年

1. はじめに

2014年10月28日(火)から2014年10月31日(金)にかけて、シンガポールにある「Singapore Expo」で行われた「15th Tetrahedron Symposium—Asian Edition」に参加し、「Synthesis of 1-haloethenamides from ynamides through halotrimethylsilane-mediated hydrohalogenation」というテーマでポスター発表を行った。

2. 研究内容

2.1 研究背景

ビニルハロゲン化物は多種多様な官能基に変換することができ、窒素原子をビニル位に持つため、有機合成化学において重要な単位構造である。というのも、 sp^2 炭素とハロゲン原子の弱い結合は高い反応性を有するため、複雑な分子を合成する際にとっても役に立つからである。特に、エキソメチレン構造を持つ1-ハロエテンアミド体は価値が高い。例えば、金属-ハロゲン交換反応によって様々な置換基を導入することや、遷移金属触媒反応によるクロスカップリングによってC-C結合を容易に形成することができる。このハロエテンアミド構造は天然物においても認められ、その電子豊富なオレフィン立位選択的な炭素-炭素結合及び炭素-窒素結合の形成を行う求核剤としても機能する。特にエキソメチレンを持つハロエテンアミド体は、有機合成化学上特に価値が高い。というのも、エキソメチレンなので立体障害が小さく、窒素置換されたハロビニル構造は含窒素天然物を合成する際に極めて実用的な小分子となりうるからである。しかしながら、1-ハロエテンアミド構造は、その価値の高さにも関わらず、ヒド

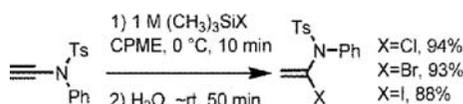
ロ臭素化が困難であるため、効率の良い合成方法がまだ確立されていない。イナミドの三重結合に対するハロゲン化水素(HX)の化学量論的付加による1-ハロエテンアミド構造の合成は、一見可能であるが、吸湿性の高いガス状HXを使って三重結合に付加させることは現実的に極めて厄介な操作である。また、この類の反応では過剰量のHXを用いることになるため、立体異性体や副生成物のまじりとして目的物が生成するという問題が生じる。

2.2 結果及び考察

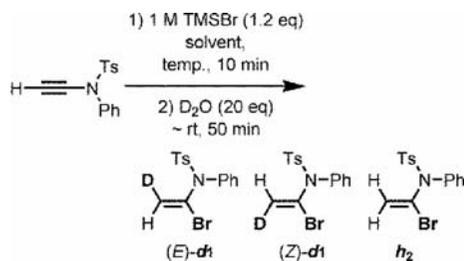
出発原料である末端アルキン型のイナミドをCPME溶媒下0°Cで冷却した後、ハロトリメチルシランを加えた。10分間攪拌後、水を加え室温に昇温し50分間攪拌することによって位置及び立体選択性を持って1-ハロエテンアミド体が高収率で得られた(Scheme 1)。

本反応はハロトリメチルシランと水から反応系中でハロゲン化水素が発生し、三重結合に付加することで反応が進行する。

次に反応機構の考察を重水素化実験から行った。Scheme 1で用いたH₂O(水)をD₂O(重水)に変更し、系中発生型DBrを三重結合に付加させた(entry 1)。生成物にはZ体が見られずE体のみ得られ、DBrの付加はトランス選択的に起こったことがわかる。一方、溶媒を塩化メチレン(CH₂Cl₂)やアセトンなどに変更すると、無視できないほどのZ体が発生した(entry 2, 3)。そこで、本反応はプロトン化の段階での活性化が重要であることが示唆された。そこで、Scheme 1で用いたH₂OをD₂O:H₂O=1:1の混合物に変更してCPME溶媒を用いて行った(entry 4)。その結果、少ない方の生成物としてE体(21%)、多い方の生成物として(79%)



Scheme 1 Syntheses of 1-haloethenamides



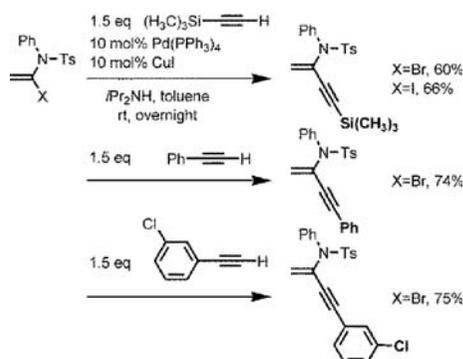
Entry	Solvent	Yield (%) ^[a]		
		(E)- <i>d</i> ₁	(Z)- <i>d</i> ₁	<i>h</i> ₂
1	CPME	85	0	9
2	acetone	65	14	8
3	CH ₂ Cl ₂	26	24	14
4 ^[a]	CPME	21	0	79

[a] D₂O:H₂O=1:1の混合物を用いた

Table 1 Deuteriobromination of ynamide

が生成した。この結果から、C-H および C-D 結合形成のステップが律速段階であることが分かる。

1-ハロエテンアミドの合成化学的応用に関する検討結果について Scheme 2 に示す。ビニルハロゲン化物は菌頭反応のような遷移金属触媒反応に適用できる可能性を有する。調製した直後の臭素化物とヨウ素化物を用いて、トリメチルシリルアセチレンとクロスカップリングさせたところ、新規エニン体がそれぞれ60%、68% 収率で得られた。entry 3, 4 ではアリールアセチレンとの菌頭反応がそれぞれ74%、75% 収率で進行した。特筆すべき点はハロゲン化物が早いものでは4時間後に分解するような不安定な化合物であるものの、菌頭カップリングを行うことによって得られたエニン体は比較的安定であったことである。このように、1-ハロエテンアミドは、単離精製直後に菌頭反応に供することが可能である。



Scheme 2 Synthetic application

2.3 まとめ

本研究では、ハロトリメチルシランと水を用いた末端アルキン型のイナミドから1-ハロエテンアミドの位置及び立体選択的な合成法の開発に成功した。また得られる1-ハロエテンアミド体は分解しやすいが、菌頭反応により比較的安定なエニン体に誘導可能であることも見出した。

3. おわりに

私にとって今回が初めての国際学会であった。初めてということもあり、非常に緊張していたが積極的に取り組み、初めての国際学会としては有意義で貴重な経験になった。今回いただいた研究へのアドバイスを活かし研究に臨んでいきたい。また他の研究者のポスター及び招待講演の先生方の講演を聞くことが自分の未熟さを知る良い機会になった。今回の国際学会の参加から積極的に外に出て発表し、様々な刺激を受け、アピールし様々な意見を聞き、今後の研究に活かすことが重要であることを感じさせられた。