

博士論文要旨

ベンジル位の活性化を基軸とした触媒的骨格変換法の開発

浅井 彰太

医薬品、天然物、機能性材料等を構成する基本骨格の効率的な合成法の開発は、各分野への物質提供の観点から重要である。例えばビアリアルやポリアレン類は、多くの医薬品や天然物の基本構造であるだけでなく、 π 結合の共役による特異的な電気化学的性質を示すため、有機半導体などの機能性電子材料の中心的な基本骨格として利用されている。同様にフタランやイソクロマンも医薬品や生物活性物質の重要な基本骨格であり、位置選択的化学修飾法の開発は、新しい機能性物質を探索するために重要である。

著者は、ベンジル位炭素—酸素(C-O)結合(①)、炭素—水素(C-H)結合と炭素—窒素(C-N)結合(②)の活性化に基づく2種類の骨格変換法の開発に成功しビアリアル、ポリアレン、アリアルメタン、フタラン及びイソクロマン誘導体の新規合成法として確立した。以下に得られた知見を要約する。

①1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン誘導体の鉄触媒的環開裂型フリーデル・クラフツアリアル化反応

1-1. ベンザインとフランのディールズ・アルダー反応で調製した1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン誘導体は、アルゴン雰囲気下ジクロロメタン中室温でアレンやヘテロアレンと FeCl_3 触媒的環開裂型フリーデル・クラフツ反応を起こし、さらに脱水してナフタレンと(ヘテロ)芳香環(ベンゼン、ベンゾフラン、チオフェン、ピロールならびにインドールなど)が結合したビアリアル誘導体に効率良く変換される。

1-2. 非対称な1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン誘導体の橋頭位炭素上への置換基の導入により、1, 4-エポキシ環の炭素—酸素(C-O)結合の開裂方向をコントロールする

ことができる。生成するカチオン中間体とアレーンの反応により、対応するビアリアル体が選択的に生成する。

1-3. チオフェン誘導体(2, 2'-ビチオフェン、テルチオフェン、3, 4-エチレンジオキシチオフェンおよびチエノチオフェン)を求核種とすると、連続する二回のフリーデル・クラフツ反応が進行し、ビスアリアルチオフェン類が得られる。

②フタランおよびイソクロマン誘導体の金触媒的ベンジル位アジド化反応とその応用

2-1. フタランおよびイソクロマン誘導体を基質として、触媒量の $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}$ と AgSbF_6 存在下1, 4-ジオキサン中室温で、トリメチルシリルジドを反応すると、酸素原子が結合した側のベンジル位選択的にアジド化が進行し、*N,O*-アセタール構造を特徴とするアジド化合物が生成する。

2-2. FeCl_3 存在下、*N,O*-アセタールの C-N 結合が効率良く活性化され、アジド基が脱離基として作用するフリーデル・クラフツ反応やアリル化反応が進行する。求核性の高いインドール誘導体との反応では、アジド基の脱離を伴うインドール環の求核置換反応に続いて、環開裂型求核付加反応が進行し、ビスインドリルメタン誘導体が生成する。

2-3. 上記 2-1 と 2-2 をワンポットで実施することができる。すなわち、フタランおよびイソクロマン誘導体のアジド化反応で合成した *N,O*-アセタールを単離精製することなく、反応液に直接炭素求核種と FeCl_3 を加えることで、1位にアリアル基やアリル基が置換したフタランおよびイソクロマン誘導体を得られる。インドールを求核種とした場合にはビスインドリルメタン誘導体が生成する。

以上、医薬品や機能性材料を構成する基本骨格であるビアリアル誘導体の効率的合成法とともにフタランとイソクロマン誘導体の位置選択的官能基化法の開発に成功した。

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	浅井 彰太 (愛知県)
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	甲 第167号
学位授与年月日	平成29年3月10日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当者
学位論文の題名	ベンジル位の活性化を基軸とした触媒的骨格変換法の開発
論文審査委員	(主査) 近藤 伸一
	(副査) 宇野 文二
	(副査) 平山 祐

医薬品、天然物、機能性材料等を構成する基本骨格の効率的な合成法の開発は、様々な科学分野への物質提供の観点から重要である。本研究では、ベンジル位炭素-酸素結合の活性化、並びに炭素-水素結合と炭素-窒素結合の活性化に基づく2種類の骨格変換法の開発を目指し、種々検討を行った。1,4-ジ置換-1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレンを基質とした FeCl_3 触媒的 Friedel-Crafts 反応に続く脱水反応によりナフタレンと(ヘテロ)芳香環が結合したビアリアル誘導体の簡便合成法を確立した。さらに、非対称な基質を用いた位置選択的ベンジル位炭素-酸素結合開裂反応が進行し、多様なビアリアル誘導体の合成が可能であることを明らかにした。フタランおよびイソクロマン誘導体のトリフェニルホスフィン金(I)クロライドによる触媒的ベンジル位選択的アジド化法を確立するとともに、生成したアジド化合物のアジド基を脱離基とした FeCl_3 触媒的 Friedel-Crafts 反応の開発にも成功し、1-アリアルフタラン、イソクロマンおよびインドリルメタン誘導体を容易に合成可能であることを見出した。

以上の知見は、医薬品や機能性材料を構成する基本骨格であるビアリアル誘導体の効率的合成法であるとともに、フタランおよびイソクロマン誘導体の位置選択的官能基化法も確立しており、博士（薬学）論文として価値あるものと認める。