

## 博士論文要旨

### ルイス酸的ベンジル位活性化を基盤とした骨格構築反応の開発

川尻 貴大

芳香環は様々な医薬品や機能性材料の基本骨格であり、芳香環を含む炭素骨格を効率良く構築する方法は創薬的利用価値が高い。著者は、ルイス酸によるベンジル位的位置選択的活性化を基軸とした新規炭素骨格構築研究を遂行し、1. 鉄触媒的環開裂を基盤とした高次官能基化ナフタレン類の合成反応と、2. 芳香族アルデヒド由来ピリジニウム塩に対する化学選択的求核種導入反応を開発した。以下、得られた知見を要約する。

#### 1. 鉄触媒的環開裂を基盤とした高次官能基化ナフタレン類の合成反応

1-1. ベンザインとフラン誘導体から容易に調製される 1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン類の 1 位にシロキシメチル基を持つ基質は、酸触媒存在下ベンジル位炭素-酸素結合が位置選択的に開裂し、高活性ナフトキノンメチド(NQM)中間体に変換される。基質の橋頭位 (4 位) にアルキル基が置換していると、三価塩化鉄触媒で活性化され 4 位炭素-酸素結合が選択的に開裂し、*ortho*-NQM 中間体が生成する。一方、4 位無置換体の場合は無水トリフルオロ酢酸が共存すると 1 位炭素-酸素結合が選択的に開裂し、*para*-NQM 中間体が効率良く得られた。この 2 つの活性中間体は電子豊富なアレン求核種と反応して、生物活性物質の基本骨格として重要であるビアリアルメタン類に変換される。また、*ortho*-NQM からはベンゾフランやインデンとの[4+2]環化付加反応により多環式化合物が得られる。

1-2. 1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレンの両方の橋頭位 (1 および 4 位) にアセタール基を導入すると、三価鉄触媒存在下 1 分子のアセタールの脱離を伴う芳香

化が進行し4-ホルミル-1-ナフトール類が生成した。本反応により、多様な置換様式を持つナフタレン誘導体を穏和な条件下に合成することができる。

## 2. 芳香族アルデヒド由来ピリジニウム塩に対する化学選択的求核種導入反応

2-1. アルデヒドは反応性の高い求電子種であり、脂肪族アルデヒドと芳香族アルデヒド間で高いレベルでの反応選択性制御は困難である。著者は、芳香族アルデヒドをシリルトリフラート共存下ピリジン誘導体と反応させるとピリジニウム塩中間体が生成することを見出した。この中間体に電子豊富なアレーン求核種を反応させると、ベンジル位に結合するピリジン部の脱離を伴う求核置換反応が進行し、ベンズヒドロールシリルエーテルが生成した。この反応ではアリルシラン類も求核種として使用できる。一方脂肪族アルデヒドを基質とした場合には、類似のピリジニウム塩は生成するものの、求核付加反応は進行せず、水処理により原料が完全に回収された。この反応選択性を利用することで、脂肪族アルデヒド共存下に芳香族アルデヒドを選択的に化学修飾できる。

2-2. アセトアルデヒドから調製したシリルエノラートを求核種とした向山アルドール反応でも、芳香族アルデヒドと脂肪族アルデヒド間での完全な反応選択性が発現することを見出した。芳香族アルデヒドに由来するピリジニウム塩中間体にシリルエノラートが求核置換して生成する脂肪族アルデヒドのピリジニウム塩は不活性であるため、反応はここで停止する。一方、脂肪族アルデヒド由来の塩中間体はトリメチルシリルシアニドやアリルボロン酸エステルなどの求核種とは反応するため、これらを連続して添加すれば高度に官能基化された生成物をワンポットで合成することができる。

2-3. 芳香族アルデヒドに由来するアセタールを基質とした場合にも、類似のピリジニウム塩中間体が生成する。この中間体の場合には、アレーンやアリルシラン、シリルエノラートなどとの反応により、直截的に求核種が導入できる。アセタールはアルデヒドの保護基として利用されるが、本法は脂肪族アルデヒド共存下アセタールを選択的に官能基変換できるため、特異な化学選択性を示す方法論として新規合成ルートの開拓などに有用である。

## 論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	川尻 貴大 ( 岐阜県 )
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	甲 第 184 号
学位授与年月日	令和2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	ルイス酸的ベンジル位活性化を基盤とした骨格構築反応の開発
論文審査委員	(主査) 近藤 伸一
	(副査) 宇野 文二
	(副査) 大山 雅義

本研究では、ルイス酸によるベンジル位の位置選択的活性化を基軸とした新規炭素骨格構築法の開発を目指し、鉄触媒的環開裂を基盤とした高次官能基化ナフタレン類の合成および芳香族アルデヒド由来ピリジニウム塩に対する化学選択的求核種導入反応について詳細に検討を行った。先ず、1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン類の1位にシロキシメチル基を持つ基質では、酸触媒により高活性ナフトキノンメチド（NQM）中間体に変換され、基質の橋頭部位（4位）にアルキル基が置換した場合は三塩化鉄触媒により *ortho*-NQM 中間体が、4位無置換体では無水トリフルオロ酢酸により *para*-NQM 中間体が得られることを明らかにした。一方、芳香族アルデヒドをシリルトリフラート共存下ピリジン誘導體と反応させるとピリジニウム塩中間体が生成し、求核置換反応が進行した。脂肪族アルデヒドを基質としても類似のピリジニウム塩は生成するものの求核付加反応は進行しなかった。また、アセトアルデヒドから調製したシリルエノラートを求核種とした向山アルドール反応でも芳香族アルデヒドと脂肪族アルデヒド間での完全な反応選択性が発現することを見出した。以上、本研究では、種々の有益な合成法を確立しており、また、新規合成ルート開拓などに有用な合成法であることから、博士（薬学）論文として価値あるものと認める。