The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ベンザインの新規発生法の開発と応用
Author(s)	増田, 茂明
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61690
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　増田　茂明　）	
論文題名	ベンザインの新規発生法の開発と応用

論文内容の要旨

ベンザインは求電子性の高い反応中間体であり、多くの求核性を有する親ベンザイン体 (arynophile) と反応するため、多様な官能基を有する多環式芳香族化合物を合成することが可能である。しかし、その高い反応性ゆえに、arynophile との反応の前に、使用する溶媒との反応やベンザイン同士の重合反応などによって、標的化合物の収率が極めて低くなる場合がある。また、ベンザインは寿命が極めて短いために単離することは困難である。そのため、arynophile 存在下にベンザインを用時発生させて反応を行うのが一般的である。この発生条件における arynophile の安定性及び反応性が反応の成否を決定づけるため、ベンザイン発生法の選択は極めて重要である。近年、フッ素アニオンを用いる温和な反応条件にてベンザインを発生させる 2-シリルフェニルトリフラートを前駆体として利用する、ベンザインの新反応が数多く報告されている。しかし、この種の前駆体合成には、ブチルリチウムを用いる強塩基性条件が必要であり、多様な官能基を有するベンザインを発生させることは困難であった。また、このようなオルト二置換ベンゼンを前駆体として、その置換基と同じ位置に官能基を導入すること自体、有機合成化学的に理想的とは言い難く、一置換ベンゼン誘導体からベンザインを発生させることが望ましい。著者は、このような背景下、これら課題を解決し、真に有機合成に有用なベンザイン発生法及びベンザイン前駆体の開発を目指して研究を行い、以下の４つの成果を得た。

1. ベンザインの求核的フッ素化

含フッ素ベンゼン環は数多くの医薬品の構造に含まれる。しかし、フッ素の特殊な反応性のために、ベンゼン環の望みの位置にフッ素を導入することは容易ではない。従って、ベンゼン環への新たなフッ素導入法の開発は重要な研究課題である。著者は、ベンザインの高い求電子性を利用して、簡便にフルオロベンゼン類を合成する手法を開発した。すなわち、2-シリルフェニルノナフラート型ベンザイン前駆体の THF 溶液中に $Bu_4NF(tBuOH)_4$ を加えるバッチ法で、ベンザインの発生と求核的フッ素化反応が一挙に進行し、フルオロベンゼン類が得られた。また、ノナフルオロブタンスルホニルフルオリド (NfF) を用いることにより、2-シリルフェノールのノナフラート化とベンザイン発生、フッ素化反応がワンポットで連続進行することが分かった。さらに、マイクロフロー反応装置を用い、生じたベンザインを瞬時にフッ素化することで、上記バッチ法よりもフッ素化反応の収率を向上させることにも成功した。何れの方法も、フッ素源として吸湿性が低く取り扱い容易な $Bu_4NF(tBuOH)_4$ を利用することにより、温和な条件下に再現性良くフルオロベンゼン類を合成することができた。

2. ベンズジイン等価体の開発

2つの三重結合を 1つのベンゼン環上に発生させるベンズジイン等価体は、高度に縮環した芳香族化合物の合成に有用であるが、これまで報告された等価体には以下に示す 2つの問題点があった。①ベンザインの発生条件が過酷なため、適用できる arynophile が限られる。② 2回目のベンザインを発生させるために多工程を要する。そこで著者は、温和な反応条件でベンザインを 2回連続的に発生させるために必要なシリル基とトリフリルオキシ基をベンゼン環上に 2組揃えたベンズジイン等価体を設計・合成し、これに 2種類の異なる arynophile を連続的に反応させることで多様なベンゾ縮合複素環を収束的に合成する手法を開発した。さらに、2回のベンザイン反応の反応位置を隣接位の置換基効果によって制御することにも成功した。本法では、反応に用いる arynophile の種類を変えるだけで多様な縮合複素環化合物のライブラリー構築が可能であるため、創薬研究などに有用なツールとなる。

3. シリルエーテル型ベンザイン前駆体の開発

2-シリルフェニルトリフラートは、近年、最も広く利用されるベンザイン前駆体の 1つであるが、①前駆体合成の最終段階であるトリフリル化の収率が低い場合があること、②前駆体合成に比較的長い工程を要することが問題であった。著者はこれら問題点を解決する研究を行った。すなわち、安価な 2-クロロフェノール誘導体より 2工程で収率よ

く合成できる 2-(トリメチルシリル)フェニルトリメチルシリルエーテルをベンザイン前駆体として利用することを試みた。その結果、本前駆体からは、安定な NfF 及び吸湿性のないテトラブチルアンモニウムトリフェニルジフルオロシリカート (TBAT) を反応させることで、種々の溶媒中で簡便にベンザインを発生させることができた。本法にて発生させたベンザインは、多くの arynophile と反応し、多様なヘテロ環化合物を良好な収率で与えた。また、本前駆体は安定に単離でき、取り扱いが容易であることからも、有力なベンザイン前駆体といえる。

4. フェノールからの直接ベンザイン発生

冒頭にて述べたように、ベンザインを有機合成に利用する際、一置換ベンゼンからのベンザイン発生が最も理想的であるが、これまで実用的な発生法は無かった。著者は、入手容易なフェノール類を前駆体として利用し、これに NfF とカリウムヘキサメチルジシラジド (KHMDS) を反応させることで、フェノール性水酸基のノナフラート化とベンザイン発生が連続的に進行することを見出した。また、生じたベンザインへ KHMDS が速やかに求核付加し、アニリン類を生じた。この際、3位に置換基を有するベンザインへの求核付加反応は、その性質にかかわらず、1位へ選択的に進行することもわかった。本法は、多様な置換基を有するフェノール類から一段階で位置選択的にアニリン誘導体を合成できる方法となった。

本研究の成果は、今後、様々な有機合成に応用され、ベンザイン化学の更なる発展に寄与することが期待される。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　増　田　茂　明　）			
論文審査担当者		（職）	氏　名
	主 査	教授	赤井　周司
	副 査	教授	藤岡　弘道
	副 査	教授	小比賀　聡

論文審査の結果の要旨

ベンゼン環に三重結合を有するベンザインは、求電子性の反応活性種である。古くから、多様な求核剤、すなわち親ベンザイン体との反応が研究され、ベンゼン環への官能基導入や縮環芳香族化合物の合成に幅広く利用されてきた。同時に、ベンザインの発生法についても多くの研究がなされており、今日では温和な条件下にベンザインを発生できる2-(トリメチルシリル)フェニルトリフラート型前駆体が最も汎用されている。しかし、その前駆体合成に過酷な強塩基性条件が必要であり、共存できる官能基に制限がある。また、前駆体合成に多段階を要し、かつ、二置換ベンゼンを前駆体として、その置換場所に別の置換基や官能基を導入するために効率的とは言い難い。本論文の著者は、これらの問題点の解決、並びにベンザイン反応の利用拡張に取り組み、その成果を４つの章にまとめた。

第１章では、創薬研究において重要なフルオロベンゼン類を温和な条件下に合成する手法を開発した。その際、バッチ反応では均一な撹拌が困難なためにフルオロベンゼン類の収率は中程度にとどまったが、混合効率が極めて高いマイクロフローリアクターを利用することによりこの問題を解決し、収率を向上させることができた。

第２章では、同一ベンゼン環内にベンザインを2回連続的に発生させるベンズジイン等価体を開発した。これに2種類の親ベンザイン体を順次反応させることで、多様なベンゾ縮合複素環を迅速に合成した。さらに、2回のベンザイン反応の反応位置を隣接位の置換基効果によって制御することにも成功した。本法を応用して向精神薬リスペリドンの収束的合成を行い、本合成法の実践性を検証した。本法を用いると、親ベンザイン体の組合せを変えるだけで縮合複素環化合物ライブラリーが短期間で構築できる。

第３章では、2-(トリメチルシリル)フェニル トリメチルシリルエーテルが、現在汎用されているベンザイン前駆体の合成効率や収率を改善する新たな前駆体として利用出来ることを見出した。本化合物は安定で取り扱いが容易である。また、温和な条件下にベンザイン発生と親ベンザイン体との反応をone-potで連続進行させることができた。

第４章では、入手容易なフェノール類からベンザインを一挙に発生する方法を開発した。また、生じたベンザインは直ちにアミン類と反応して、アニリン類を与えた。本法は、天然有機化合物や工業製品から容易に入手できるフェノール類からアニリン類へ直接変換法として特筆される。また、本ベンザイン発生法は操作が簡便で、かつ、従来法の工程を大幅に短縮できる。

以上の成果は、ベンザイン反応の多様性と合成化学的有用性を拡充しうる点で価値がある。また、生物活性物質やその類縁体を迅速に合成できるため、今後、創薬研究やプロセス研究への応用が期待される。よって、博士（薬科学）の学位論文に値するものと認める。