OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	エニンの環化異性化反応による置換インドール及び置換ベンゾシレピン新規合成法の開発
Author(s)	高本, 康平
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/69518
rights	
Note	

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　（　高本　康平　）	
論文題名	エニンの環化異性化反応による置換インドール及び置換ベンゾシレピン新規合成法の開発

論文内容の要旨

環化異性化反応とは、2つ以上の不飽和結合を有する基質が、遷移金属触媒存在下、炭素-炭素結合形成を伴う環化により、構造異性体となる反応である。エニン環化異性化反応の代表的な環化様式には、金属ヒドリド錯体のヒドロメタル化-カルボメタル化による環化、π-Lewis酸により活性化された三重結合に二重結合π電子が環化するもの、カルベン錯体を用いたメタセシス反応等の様々な反応様式があり、環の大きさ、置換様式などが異なる多様な環状化合物を与える。さらに、環化異性化に伴いヒドロキシ基が導入されるヒドロキシ環化反応をはじめ、環化に伴い官能基が導入される反応も存在する。これらの組み合わせにより多様な環状化合物を与える環化異性化反応は、分子を精密に合成する際に有用な合成中間体を与える。

またヘテロ原子で官能基化されたオレフィンが環化異性化反応に適用されることもある。官能基化された二重結合としてはアリルアルコール、エノールエーテル、アリルアミン、エナミド、アリルシラン、ビニルシランなどが、官能基化された三重結合としてはシリルアルキンなどが報告されている。しかしながら、ヘテロ原子で官能基化された二重結合の環化異性化反応は未だ発展途上にある。

以上の背景下、著者はヘテロ原子で官能基化された二重結合の新規エニン環化異性化反応を2つ見いだした。

1つ目の反応は窒素原子で官能基化された二重結合であるエナミドとケイ素原子で官能基化された三重結合であるシリルアルキンとの組み合わせによる初の環化異性化反応である。窒素原子で官能基化された二重結合であるエナミドはイミンやエナミンの安定等価体である。イミンやエナミンの化学が1800年代から発展したのに対し、エナミドの新規合成法が2000年前後から発展し、また金属錯体との反応も多く報告されるようになった。ここ数年、エナミドの反応についての総説が相次いで発表されており、エナミドは今や重要なシントンと言える。

エナミドとシリルアルキンとの環化異性化反応はこれまでに例がなかった。しかし、シリルアルキンがエナミドよりも電子豊富であることから、エナミドよりも先にシリルアルキンへのヒドロメタル化が進行し、続くエナミドへのカルボメタル化による、新たな環化様式での反応が進行するのではないかと考えられた。また、この環化様式では、インドールの2位となる炭素と3位となる炭素で結合を形成すると考えられ、インドールの2位にビニル基、3位にシリル基を有する、2,3-二置換インドールが得られるのではないかと考えられた。

触媒にNHC配位子を有するルテニウムヒドリドを用いて種々検討した結果、芳香族エナミドとシリルアルキンとの環化異性化反応では、エナミドのカルボニル部分が立体的に嵩の小さいホルミル基の際に、高い収率でインドール体が得られることを著者は明らかにした。本反応は芳香環上に置換基を有する基質を用いた場合でも進行した。また三重結合上の置換基効果について検討した結果、三重結合上の置換基にはケイ素が適していることを明らかにした。

続いて、得られたインドール体の2位ビニル基及び3位トリメチルシリル基の官能基変換について検討した。インドール体の2位ビニル基は*Lemieux-Johnson* 酸化により、アルデヒドへ変換することが出来た。また、ジシクロヘキシルボランによるヒドロホウ素化と続く酸化反応により、アルコール体へと変換することが出来た。3位のトリメチルシリル基は、*n*Bu$_4$NF 存在下、アルデヒド体との炭素-炭素結合形成が可能であった。さらに、3位にジメチルフェニルシリル基を有する基質では玉尾酸化により、アセトキシ体を得ることができた。

2つ目の反応はケイ素で官能基化された二重結合であるアリルシランとアルキンとの組み合わせでの初のヒドロキシ環化反応であり、置換ベンゾシレピンを与える。

ケイ素は炭素と比較して電子密度や共有結合半径などが異なっており、独特の反応性や物性を示す。例えば、アリルシランはシリル基のβ効果により、ルイス酸存在下、カルボニル化合物と炭素-炭素結合を形成する (細見-櫻井アリル化反応)。また、化合物中の炭素をケイ素に置き換えるC-Si スイッチは化合物の化学特性や物理特性を劇的に変化させる。C-Si スイッチは医薬候補化合物や発色剤、着臭剤の開発に適用されており、含ケイ素化合物の反応性の研究や合成法の開発は有機合成化学上重要な課題である。

ここ10年ほどで、含ケイ素5員環、6員環の合成法は発展した。一方、含ケイ素7員環の合成は、6例が知られているのみであった。アゼピンを始めとする含ヘテロ原子7員環は医薬化学上重要な骨格であるが、含ケイ素7員環の合成法は乏しい為に、その物性についての研究は未開拓である。この事からも、含ケイ素7員環新規合成法の開発が求められている。

アルキンとアリルシランを有する1,7-エニン化合物と様々な遷移金属錯体との反応について検討した。その結果、$Pd(dba)_2$ (1 mol%)、 酢酸、MS 3A 存在下、*n*-ヘプタン中95 °Cにて2時間撹拌した所、基質のアルキンとアリルシランが環化し、さらにケイ素のβ位がヒドロキシ化された七員環化合物が得られる新規反応を見出した。続いて、芳香環上の置換基効果について検討したところ、4,5位に電子供与基を有する基質では、最高72%の収率でベンゾシレピン化合物が得られた。一方、電子求引基を有する基質ではベンゾシレピンの収率は30%から40%程度であった。そこで、より高沸点である*p*-キシレンを溶媒とし、加熱還流した所、ベンゾシレピン化合物の収率は55%から60%程度まで向上した。

ヒドロキシ環化反応を用いたベンゾシレピンの合成は今までに例がない。また、本反応はパラジウムを触媒とするエニンを用いた初の七員環構築反応であり、さらに、ヒドロキシ環化による初の七員環合成例でもある。

以上をまとめると、著者はエナミドとシリルアルキンとの新規環化異性化反応、アリルシランとアルキンとのヒドロキシ環化反応という、官能基化された不飽和結合の環化異性化反応を2つ見出し、置換インドール及び置換ベンゾシレピンの合成に成功した。これらは医薬化学上重要な構造であり、本方法を用いた、医薬候補化合物や、その誘導体合成への利用が期待できる。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　　名　（ 高本　康平 ）		
	（職）	氏　　名
論文審査担当者	主 査　教　授	藤岡　弘道
	副 査　教　授	赤井　周司
	副 査　教　授	小比賀　聡

論文審査の結果の要旨

環化異性化反応とは、2つ以上の不飽和結合を有する基質が、遷移金属触媒存在下、炭素-炭素結合形成を伴う環化により、構造異性体となる反応である。エニン環化異性化反応は、環の大きさ、置換様式などが異なる多様な環状化合物を与える。今回申請者は、ヘテロ原子で官能基化された二重結合の新規エニン環化異性化反応を2つ見いだした。

1つ目の反応は、窒素原子で官能基化された二重結合であるエナミドとケイ素原子で官能基化された三重結合であるシリルアルキンとの組み合わせによる初の環化異性化反応である。窒素原子で官能基化された二重結合であるエナミドはイミンやエナミンの安定等価体であり、重要なシントンと言える。しかしながらエナミドとシリルアルキンとの環化異性化反応はこれまでに例がなかった。触媒にNHC配位子を有するルテニウムヒドリドを用いて種々検討した結果、芳香族エナミドとシリルアルキンとの環化異性化反応では、エナミドのカルボニル部分が立体的に嵩の小さいホルミル基の際に、高い収率でインドール体が得られることを明らかにした。本反応は芳香環上に置換基を有する基質を用いた場合でも進行した。また三重結合上の置換基効果について検討した結果、三重結合上の置換基にはケイ素が適していることを明らかにした。続いて、得られたインドール体の2位ビニル基及び3位トリメチルシリル基の官能基変換について検討し、2位ビニル基はアルデヒドやアルコール体への変換が、また3位のトリメチルシリル基は、アルデヒド体との炭素-炭素結合形成や、アセトキシ体への変換が可能である事を示した。

2つ目の反応は、ケイ素で官能基化された二重結合であるアリルシランとアルキンとの組み合わせでの、初のヒドロキシ環化反応を用いた置換ベンゾシレピン合成である。ケイ素は炭素と比較して電子密度や共有結合半径などが異なっており、独特の反応性や物性を示す。そのため、含ケイ素化合物の反応性の研究や合成法の開発は有機合成化学上重要な課題である。ここ10年ほどで、含ケイ素5員環、6員環の合成法は発展したが、含ケイ素7員環の合成法は乏しい為に、その物性についての研究は未開拓である。申請者は、アルキンとアリルシランを有する1,7-エニン化合物と様々な遷移金属錯体との反応について検討し、ケイ素のβ位がヒドロキシ化されたベンゾシレピン化合物が得られる新規反応を見出した。ヒドロキシ環化反応を用いたベンゾシレピンの合成は今までに例がない。また、本反応はパラジウムを触媒とするエニンを用いた初の七員環構築反応であり、さらに、ヒドロキシ環化による初の七員環合成例でもある。

以上、申請者はエナミドとシリルアルキンとの新規環化異性化反応、アリルシランとアルキンとのヒドロキシ環化反応という、官能基化された不飽和結合の環化異性化反応を2つ見出し、置換インドール及び置換ベンゾシレピンの合成に成功した。これらは医薬化学上重要な構造であり、本方法は、医薬候補化合物合成や、その誘導体合成への利用が期待できる。

以上の成果は、博士（薬科学）の学位論文に値するものと認める。