



Title	アレンとビニルシランの位置選択的分子内[2+2]環化付加反応とN-トシル-o-アレニルアニリンを用いたトシル基の転位を伴う環化異性化反応の開発
Author(s)	吉岡, 祥平
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92102
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

論文内容の要旨

氏 名 (吉 岡 祥 平)

論文題名

アレンとビニルシランの位置選択的分子内[2+2]環化付加反応と
N-トシル-*o*-アレニルアニリンを用いたトシル基の転位を伴う環化異性化反応
の開発

論文内容の要旨

アルキン、アレン、アセチレン、カルボニル、スルホニルなどの不飽和結合は、新しい結合様式を作る上で重要な官能基であり、これまでに合成化学上有用な反応が数多く開発されてきた。その中でも、遷移金属触媒を用いる反応は、反応剤を触媒量しか加えないことから、環境への負荷が小さく、SDG'sが叫ばれる昨今はその発展が著しい。また、遷移金属触媒反応は多様な反応様式を取ることが知られており、特に生物活性化合物など機能性分子の合成で広く用いられている。

医薬品などの機能性化合物の多くは不飽和結合とヘテロ原子が直結した化合物であり、これら化合物を合成する1つの有用な方法として、ヘテロ原子に不飽和結合が直結した化合物を基質として用いる反応は重要である。しかし、ヘテロ原子直結型の不飽和結合は通常の不飽和結合と異なり、ヘテロ原子の電子密度・電気陰性度・原子半径・嵩高さの影響を受けるため、が異なり、反応の予測が難しく、想定していた反応が進行しないことが多々ある。それゆえ、ヘテロ原子直結型の不飽和結合を用いた反応開発は大変重要な課題であり、どのような基質でどの金属触媒を用いた時にどのような反応が進行するかを明らかにすることは世界中から待ち望まれている研究である。

このような背景下、私はヘテロ原子直結型の不飽和結合を用いた環化反応や分子間反応の開発に取り組み、以下に示す3つの新しい反応を発見した。

1) プロペニルシランを用いたメタセシス反応の開発に取り組んだ。Grubbs触媒を用いたトリアルキルビニルシランのメタセシス反応は触媒の分解により、反応が進行しないことが報告されていた。それに対し、私は、ビニルシランの末端にメチル基を導入すれば触媒とビニルシランによってできる中間体が分解することなく、メタセシス反応が進行することを博士前期過程において発見している。博士後期課程では、さらに様々な基質を用いた分子間メタセシス反応や閉環メタセシス反応について20例以上検討し、本反応の有用性を示した。

2) 反応剤制御によるアレンとビニルシランの位置選択的[2+2]環化付加反応の開発に取り組んだ。アレンは二つの二重結合が一つのsp炭素を共有する官能基であり、母骨格に近い二重結合を*proximal*部位、母骨格から遠い二重結合を*distal*部位と言う。古くからアレン化合物を用いた[2+2]付加環化反応は報告されてきたが、*proximal*部位と*distal*部位を選択的に反応させることは難しかった。今までにアレンの位置選択的な[2+2]環化付加反応の開発に成功した例は2例あるが、そのどちらも基質制御（すなわち、異なる基質を用いることによる反応位置の制御）によって生み出されたものであり、同一基質を用いたアレンの*distal*部位と*proximal*部位での[2+2]環化付加反応の報告はなかった。今回私は、アレンとビニルシランを同一分子内に持つ化合物の[2+2]環化付加反応を開発した。本反応は試薬制御（すなわち、試薬を変更することによる反応位置の制御）によるアレンの位置選択的[2+2]環化付加反応の最初の例である。

3) N-トシル-*o*-アレニルアニリンを用いたトシル基の転位を伴う環化異性化反応の開発に取り組んだ。インドールの2位、3位、4位など様々な位置にスルホニル基が導入された化合物は生物活性化合物として知られている。そのため、位置選択的なスルホニル基の転位を伴うインドールの合成は医薬品合成の観点から大変重要である。今まで、N-トシル-*o*-アセチルアニリンとルイス酸を用いるトシル基転位反応は報告されていた。そして、当研究室では以前N-アリル-*o*-アレニルアニリンを用いたアリル基の転位反応を報告していた。そのため、この二つを組み合わせることで、トシル基の転位を伴う新規インドール合成法の開発ができるのではないかと考えた。実際、N-トシル-*o*-アレニルアニリンを基質とし、パラジウム触媒を用いることで、インドールの3位にトシル基の転位を伴う環化異性化反応が進行することを見出した。さらに、金触媒を用いることでインドールの4位に選択的にトシル基が転位することも見出した。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (吉 岡 祥 平)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	有澤 光弘
	副 査	教授	赤井 周司
	副 査	准教授	浅原 時泰

論文審査の結果の要旨

本博士論文は「アレン化合物と金属触媒を用いた二つの新規反応の開発」と「プロペニルシランを用いたビニルシランのメタセシス反応の開発」について記している。前者の2つの反応とは、「アレンとビニルシランの位置選択的分子内[2+2]環化付加反応」と「トシル基の転位を伴う環化異性化反応を用いた*N*-トシル-*o*-アレニルアニリンからトシルインドールへの変換」であり、いずれの反応もアレン化学における課題を解決している。

序論では、不飽和結合を用いたヘテロ環の構築について概説している。アルキン、アレン、アセチレン、カルボニル、スルホニルなどの不飽和結合は、新しい結合様式を作る上で重要な官能基であり、これまでに合成化学上有用な反応が数多く開発されてきた。その中でも、遷移金属触媒を用いる反応は、反応剤を触媒量しか加えないことから、環境への負荷が小さく、SDG'sが叫ばれる昨今はその発展が著しい。また、遷移金属触媒反応は多様な反応様式を取ることが知られており、特に生物活性化合物など機能性分子の合成で広く用いられている。

医薬品などの機能性化合物の多くは不飽和結合とヘテロ原子が直結した化合物であり、これら化合物を合成する1つの有用な方法として、ヘテロ原子に不飽和結合が直結した化合物を基質として用いる反応は重要である。しかし、ヘテロ原子直結型の不飽和結合は通常の不飽和結合と異なり、ヘテロ原子の電子密度・電気陰性度・原子半径・嵩高さの影響を受けることから、反応の予測が難しく、想定していた反応が進行しないことが多々ある。それゆえ、ヘテロ原子直結型の不飽和結合を用いた反応開発は大変重要な課題である。

第一章では、プロペニルシランを用いたメタセシス反応の開発に取り組んだ。Grubbs触媒を用いたトリアルキルビニルシランのメタセシス反応は進行しないことが報告されていた。その原因は、トリアルキルビニルシランとGrubbs触媒から生成するルテニウム中間体が分解するからである。申請者は、ビニルシランの末端にメチル基を導入すれば、触媒とビニルシランによってできる中間体が分解することなく、メタセシス反応が進行することを博士前期過程において発見していた。博士後期課程では、さらに様々な基質を用いた分子間メタセシス反応や閉環メタセシス反応について20例以上検討し、本反応の有用性を示した。

第二章では、反応条件制御によるアレンとビニルシランの位置選択的[2+2]環化付加反応の開発に取り組んだ。アレンは二つの二重結合が一つのsp炭素を共有する官能基であり、母骨格に近い二重結合を*proximal*部位、母骨格から遠い二重結合を*distal*部位と定義されている。古くからアレン化合物を用いた[2+2]付加環化反応は報告されてきたが、*proximal*部位と*distal*部位を選択的に反応させることは難しかった。これまでにアレンの位置選択的な[2+2]環化付加反応の開発に成功した例は2例あるが、いずれも異なる基質を用いることによる反応位置の制御（基質制御）であり、同一基質を用いたアレンの*distal*部位と*proximal*部位での[2+2]環化付加反応の報告はなかった。申請者は、アレンとビニルシランを同一分子内に持つ化合物の位置選択的[2+2]環化付加反応を反応条件を変えるだけで可能（反応条件制御）にした。さらに、申請者は位置選択的に[2+2]環化付加反応が進行した理由を考察した。すなわち、ケイ素原子の原子半径や電気陰性度などの性質により、熱条件において*distal*位選択的な[2+2]環化付加反応が進行していることを基質の最安定構造における炭素間距離や基質から生成物における反応遷移状態計算により、明らかにした。また、金触媒を用いた場合、ベンジル位であり、電子豊富な*proximal*部位に金触媒が配位するので、*proximal*位選択的な環化反応が進行したと考えられる。

第三章では、*N*-トシル-*o*-アレニルアニリンを用いたトシル基の転位を伴う環化異性化反応の開発に取り組んだ。インドールの2位、3位、4位など様々な位置にスルホニル基が導入された化合物は生物活性化合物として知ら

れている。それゆえ、位置選択的なスルホニル基の転位を伴うインドールの合成は医薬品合成の観点から大変重要である。これまで、*o*-アセチルアニリンを用いた様々な置換基の転位を伴う環化異性化反応によるインドール化合物の合成例は10報以上報告されている。しかし、*o*-アレニルアニリンを用いたインドール化合物の合成例は、以前当研究室で報告した、*N*-アリル-*o*-アレニルアニリンを用いたアリル基の転位を伴う環化異性化反応によるインドールの合成例を併せて2例しかなく、トシル基の転位を伴う環化異性化反応を鍵とする*o*-アレニルアニリンからのインドールの合成例はない。そこで申請者は、*N*-トシル-*o*-アレニルアニリンを用いたトシル基の転位を伴う環化異性化反応を開発できれば、所望の位置にスルホニル基を有するインドール誘導体の新しい合成法を見出せると考えた。実際、*N*-トシル-*o*-アレニルアニリンを基質とし、パラジウム触媒を用いることで、インドールの3位にトシル基の転位を伴う環化異性化反応が進行することを見出した。さらに、金触媒を用いることでインドールの4位に選択的にトシル基が転位することも見出した。この選択性が出た理由として、触媒が配位した位置（インドール3位）のアニオンの安定性が重要だと考えている。即ち、電子不足なパラジウム触媒を用いた場合、インドール3位のアニオンが触媒により安定化され、トシル基が3位に転位する。一方、電子豊富な金触媒を用いた場合、インドール3位のアニオンが不安定になることで、3位のアニオンが不安定になり、4位にトシル基が転位する。

以上、アレンの位置選択的[2+2]環化付加反応とアレンを用いたトシル基の転位を伴う環化異性化反応によるトシルインドールの合成、プロペニルシランを用いたビニルシランのメタセシス反応は、アレンの化学そしてケイ素化学の発展に大きく貢献した。

上記研究成果は、博士（薬科学）の学位論文に値するものと認める。