

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	ロジウム触媒によるヘテロ環化合物の新規合成法の開発
Title(English)	
著者(和文)	妹尾麻慧
Author(English)	masato senoo
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第9810号, 授与年月日:2015年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:占部 弘和,秦 猛志,小林 雄一,栗原 正明,森 俊明,松田 知子
Citation(English)	Degree:., Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第9810号, Conferred date:2015/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	要約
Type(English)	Outline

博士論文 ロジウム触媒によるヘテロ環化合物の新規合成法の開発 和文要約

妹尾 麻慧

本論文は「Rh 触媒によるヘテロ環化合物の新規合成法の開発」と題し、Rh 触媒による *N*-(3-ハロ-2-プロピニル)アニリン及び *O*-(3-ハロ-2-プロピニル)フェノールの分子内ヒドロアリール化反応を経る 4-ハロジヒドロキノリン及び 4-ハロクロメンの合成とその合成展開、(4-スルホニル-3-ブチニル)アリルエーテルのアリル位 C-H 結合活性化と分子内環化を経る α -脂肪族基置換ジヒドロピランの合成、さらに[2-(*N*-アルキル-*N*-保護アミノ)エチル]トリアゾール及び[2-(アルキルオキシ)エチル]トリアゾールの分子内 C-H 結合挿入反応によるピロリジン及びテトラヒドロフランの合成について述べたものであり、以下の 5 章より構成されている。

第 1 章「緒論」

遷移金属触媒による C-H 結合活性化を経るヘテロ環化合物の合成法の開発が脚光を浴びている現状を概観し、そのような手法として、当研究室では既に Rh 触媒を利用する同合成を報告していることについて言及した。これらの反応では、ヘテロ環及びそれが有するヘテロ官能基の Rh 金属中心への配位等により Rh 触媒が失活する可能性があり、Rh 触媒の有効性が維持されるかは必ずしも明らかでない。そこで本研究では、Rh 触媒により、いくつかの形式的あるいは実質的分子内 C-H 結合活性化反応をヘテロ官能基の共存下で行い、含窒素あるいは含酸素ヘテロ環化合物を合成した。

第 2 章「ハロアセチレンのヒドロアリール化によるジヒドロキノリン及びクロメンの合成とその合成展開」

触媒量の $\text{Rh}_2(\text{tfa})_4$ ($\text{tfa} = \text{CF}_3\text{CO}_2^-$) と *N*-(3-ハロ-2-プロピニル)-*N*-スルホニルアニリンをトルエン中で加熱することにより、そのハロアセチレンへのヒドロアリール化反応が効率的に進行し、4-ハロ-1-スルホニル-1,2-ジヒドロキノリンが合成できた。この際、ヒドロアリール化反応によく用いられる Lewis 酸である $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ では反応が全く進行しないことから、本環化反応における Rh 触媒の有効性は明らかである。本反応では基質のハロアセチレンとしてクロロ及びブromoアセチレンが利用可能である。ブromoアセチレンから得た 4-ブromo-1-スルホニル-1,2-ジヒドロキノリンでは、そのブromo基を種々の sp^3 , sp^2 及び sp 炭素求核剤で置換でき、例えば sp^3 炭素鎖の導入としてメチル基やヒドロキシアルキル基、 sp^2 炭素鎖としてフェニル基、及び sp 炭素鎖として 1-アルキニル基がそれぞれ導入できることを実証した。さらに、上記の反応条件で *O*-(3-ハロ-2-プロピニル)(アシルまたはスルホニルアミノ)フェノールからは 4-ハロ(アシルまたはスルホニルアミノ)クロメンが得られた。このクロメン合成でも、クロロアセチレン及びブromoアセチレンの両方が出発物質として利用できた。

第 3 章「アリル位 C-H 結合活性化環化を経る α -脂肪族基置換ジヒドロピランの合成」

Rh 触媒を(4-スルホニル-3-ブチニル)アリルエーテルに作用させると、アリル位 C-H 結合活性化を経る環化反応が進行し、2-(1-アルケニル)-3-スルホニルジヒドロピランが収率良く合成できた。この際、アリル基のオレフィンの立体化学は生成物中に保存された。さらに、tether 部分に置換基をもつ(4-スルホニル-3-ブチニル)アリルエーテルの環化による、多置換ジヒドロピランの合成も可能である。例えば、(2-メチル-4-スルホニル-3-ブチニル)アリルエーテルからは 2-(1-アルケニル)-5-メチル-3-スルホニルジヒドロピランが、そして(1-メチル-4-スルホニル-3-ブチニル)アリルエーテルからは 2-(1-アルケニル)-6-メチル-3-スルホニルジヒドロピランが、それぞれ合成できた。

第 4 章「トリアゾールによる分子内 C-H 結合挿入反応を経るヘテロ 5 員環化合物の合成」

Rh 触媒を[2-(*N*-アルキル-*N*-保護アミノ)エチル](スルホニル)トリアゾールに作用させると、2-アルキル-1-保護-3-[(スルホニルイミノ)メチル]ピロリジンが得られた。例えば[2-(*N*-ベンジル-*N*-保護アミノ)エチル](スルホニル)トリアゾールを基質とした場合には、2-アリーール-1-保護-3-[(スルホニルイミノ)メチル]ピロリジンが得られた。生成物中のスルホニルイミンは不安定であり、クロマトグラフィーによる精製を行いくいたため、 LiAlH_4 で還元して2-アリーール-1-保護-3-[(スルホニルアミノ)メチル]ピロリジンとして単離同定した。この際、 LiAlH_4 還元前の立体選択性は保存された。一方で、得られた[(スルホニルイミノ)メチル]ピロリジンは、再結晶により単離することも出来た。本反応で2ヶ所をDラベルした[2-(*N*-ベンジル-*N*-保護アミノ)エチル](スルホニル)トリアゾールの環化により、ジジューテリオ化された2-アリーール-1-保護-3-[(スルホニルイミノ)メチル]ピロリジンがほぼ完全なD化率で得られ、反応機構がC-H結合への挿入を経るとして矛盾しないことを明らかにした。またこの反応経路に基づき、上述のピロリジン合成での立体選択性を説明できた。さらに本反応は含酸素ヘテロ環化合物の合成にも適用でき、例えば[2-(アルキルオキシ)エチル](スルホニル)トリアゾールから2-アルキル-3-[(スルホニルイミノ)メチル]テトラヒドロフランが合成できた。以上の結果より、本環化反応は(スルホニルイミノ)メチル基を有する種々の5員環合成に利用可能であることが分かった。

第5章「総括」

上述のRh触媒による*N*-(3-ハロ-2-プロピニル)-*N*-スルホニルアニリン及び*O*-(3-ハロ-2-プロピニル)フェノールの分子内ヒドロアリーール化反応、(4-スルホニル-3-ブチニル)アリルエーテルの分子内C-H結合活性化環化反応、及び[2-(*N*-アルキル-*N*-保護アミノ)エチル](スルホニル)トリアゾール及び[2-(アルキルオキシ)エチル](スルホニル)トリアゾールによる分子内C-H結合挿入反応は、より効率的な薬剤分子等を提供する手法になりうる。すなわち、本研究を通して、Rh触媒を利用した分子内環化反応により、含窒素あるいは含酸素ヘテロ環化合物であるジヒドロキノリン、クロメン、ジヒドロピラン、ピロリジン、及びテトラヒドロフランの立体選択性にも優れる新規合成法を確立した。さらにこれらの反応ではヘテロ環自体あるいはヘテロ官能基によるRh触媒作用の顕著な阻害は認められなかったことから、多種多様な官能基を含む生物活性化合物の合成にも幅広く有用な手法になると考えられる。