

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	有機金属試薬を利用したピリジン4位への選択的な炭素鎖導入反応の開発
Title(English)	
著者(和文)	水森智也
Author(English)	Tomoya Mizumori
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9815号, 授与年月日:2015年3月26日, 学位の種類: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9815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

「有機金属試薬を利用したピリジン 4 位への選択的な炭素鎖導入反応の開発」

和文要約

水森 智也

本博士論文「有機金属試薬を利用したピリジン 4 位への選択的な炭素鎖導入反応の開発」は、スチレンとイットリウム試薬を用いたピリジン 4 位への選択的炭素鎖導入反応、グリニャール試薬を用いたピリジン 4 位への選択的炭素鎖導入反応、さらに、ベンジル亜鉛試薬によるピリジン 4 位への官能基共存型炭素鎖導入反応について述べたものである。

第 1 章「緒言」

ピリジンは最も基本的なヘテロ環化合物の 1 つであり、医薬、天然有機化合物、あるいは有機材料等の構成要素として汎用され、その合成法は重要である。種々の位置に炭素鎖や官能基を有するピリジンの合成方法としては、主に直鎖状前駆体から出発する方法とピリジン自体を修飾する 2 つの方法がある。後者のピリジン自体をベースにする方法は直截的であるが、炭素鎖の導入はピリジンの窒素原子による誘起・共鳴効果と配位効果により、その 2 位での例が特に多く、3 位または 4 位での報告例は逆に少ない。本論文では、ピリジン 2 位よりも遥かに導入困難な 4 位での選択的な炭素鎖導入の新しい方法を開発した。

第 2 章「スチレンとイットリウム試薬を用いたピリジン 4 位への選択的炭素鎖導入反応」

ピリジンに YCl_3 、 $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$ 、および $(i\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{AlH}$ から成るイットリウムを主体とする試薬 ($\text{YCl}_3\text{-2BuLi-2DIBAL}$) とスチレンを作用させると、4-(1-アリアルエチル)ピリジンが選択的に得られた。例えば、2-エチルピリジンに $\text{YCl}_3\text{-2BuLi-2DIBAL}$ とスチレンを作用させると、4-(1-フェニルエチル)-2-エチルピリジンのみが単一の異性体として収率良く得られた。 YCl_3 の代わりに、他の金属塩 (TiCl_4 、 ZrCl_4 、または LaCl_3) を用いた場合には、目的物は全く得られなかった。さらに反応機構についても検討した。ピリジンのみ $\text{YCl}_3\text{-2BuLi-2DIBAL}$ を作用させ、重塩酸で処理したところ、ピリジンへの重水素の取込みは見られなかった。一方、4-*tert*-ブチルスチレンにも同様に反応と後処理を行ったところ、そのオレフィンの飽和体が生成し、ベンジル位に重水素の取込みが見られた。この 2 つの結果から、本反応は反応初期にスチレンと $\text{YCl}_3\text{-2BuLi-2DIBAL}$ からヒドロメタル化反応により選択的にベンジル金属試薬が発生し、これがピリジンの 4 位に付加し、メタロジヒドロピリジンを経由して、4-(1-アリアルエチル)ピリジンを与えるものと考えられる。以上、有機金属試薬として利用されることが少ないイットリウム試薬とスチレンを用いて、一般に導入困難であるピリジンの 4 位へ選択的に炭素鎖を導入する手法を開発した。

第 3 章「グリニャール試薬を用いたピリジン 4 位への選択的炭素鎖導入反応」

第 2 章で述べたベンジル金属試薬がピリジンの 4 位に付加しているという知見をもとに、ベンジル金属試薬として、入手容易なグリニャール試薬の検討を行った。ピリジンにベン

ジクロリドとマグネシウムから発生したベンジルグリニャール試薬を作用させると、4-(1-アリアルアルキル)ピリジンが選択的に得られた。例えば、[1-(4-*tert*-ブチルフェニル)エチル]マグネシウムクロリドと 2-エチルピリジンを THF 溶媒、還流条件下で反応させると、4-[1-(4-*tert*-ブチルフェニル)エチル]-2-エチルピリジンが単一の異性体として収率良く得られた。本反応は 2 章のスチレンとイットリウム試薬を利用する反応と比較して、ピリジン及びグリニャール試薬それぞれについて基質適用性が広く、ピリジン自体、ジ置換ピリジン、 $C_6H_5CH_2MgCl$ 、および長鎖を有するベンジルグリニャール試薬の利用が可能であり、種々の 4-ベンジルピリジンの高選択的な合成に利用することができた。また、ベンジルグリニャール試薬だけに限らず、アリルグリニャール試薬を用いても同様にピリジン 4 位選択的な炭素鎖導入が可能である。さらに、反応経路について、中間体と考えられるマグネシオジヒドロピリジンから、ピリジンへ芳香化する 4 位付加体を与える過程を検討した。2-エチルピリジンへのベンジルマグネシウムクロリドの付加後に *p*-アニスアルデヒドを加えたところ、*p*-アニスアルコールが得られた。したがって、反応中間体のマグネシオジヒドロピリジンはヒドリド脱離により芳香化し、目的の 4-ベンジルピリジンを与えると考えられる。

ベンジルグリニャール試薬によるピリジンへの 4 位選択的な炭素鎖導入法は、重要なファーマコフォアである 1,1-ジアリアルメタン構造の簡便な合成法として有用である。

第 4 章「ベンジル亜鉛試薬によるピリジン 4 位への官能基共存型炭素鎖導入反応」

第 3 章で述べたグリニャール試薬によるピリジン 4 位への選択的炭素鎖導入反応を、より合成的汎用性の広い手法として確立するため、官能基共存性の高い亜鉛試薬について同様の反応を試みた。ベンジルクロリドから調製した亜鉛試薬をピリジンに作用させると 4-ベンジルピリジンが単一の異性体として収率良く得られた。ピリジン環に電子状態を変化させる官能基が共存する場合、さらに求核試薬と反応しうるような官能基がピリジン環の側鎖やベンジル亜鉛試薬にある場合にも、それらの影響を受けることなく 4 位選択的付加反応が進行した。2-ピリジンブタン酸エステルとベンジル亜鉛試薬と反応させた場合には、反応中間体であるメタロジヒドロピリジンが分子内のエステルによりトラップされ、双環性 4-ベンジル-1,4-ジヒドロピリジンが収率良く得られた。この知見は、反応中間体の同定とジヒドロピリジンの簡便合成という 2 つの観点から重要である。

第 5 章「総括」

通常困難であった、炭素求核剤のピリジン 4 位への高位置選択的な炭素鎖導入がイットリウム試薬とスチレンを用いた手法、ベンジルグリニャール試薬による手法、官能基共存型の亜鉛試薬を利用した手法の 3 つの方法により新たに行えるようになった。これらの手法は有機化合物や医薬品等の合成への応用が期待される。