

博士（薬 学） 家 里 篤 史

学 位 論 文 題 名

塩化クロム(III)を用いた環状化合物の新規合成法の開発

学位論文内容の要旨

1. はじめに

環状化合物の構築を行うにあたりその骨格をどのようにして逆合成するか考えたとき、様々な置換基を環に導入するためには、できる限りシンプルな合成単位と導く必要がある。例えば、環状化合物であるピリドンを合成するには、アルキン二分子とイソシアナートという三つの合成単位へ、更に三環以上の化合物の合成では、ビアリール体とアルキンやニトリル、イソシアナートという二つの合成単位へと逆合成できる。本研究では、このような逆合成に基づいた合成戦略により、様々な環状化合物が合成できると考え、ジルコニウム及びクロムを用いた方法の開発を行った。

2. ジルコナシクロペントジエンと塩化クロム(III)のトランスメタル化によるピリドン誘導体の新規合成法

ピリドン骨格は、強い生理活性を示す有機天然物中にも見られ、その誘導体が示す性質には興味が持たれる。しかしながら、種々の置換基を有するピリドン誘導体を構築する効率的な合成法はあまり数多くは知られていない。我々の研究室ではジルコナシクロペントジエンから、種々の環状化合物を合成しているが、ジルコナシクロペントジエンにイソシアナートを反応させてピリドンを合成することに、まだ成功していない。これまでではピリドン誘導体構築法として、ジルコナシクロペントンとイソシアナートから生成した、ジルコナサイクルに対し、二分子目のアルキンを反応させ合成していた。そこで本研究では、ジルコナシクロペントジエンを経由した、アルキン二分子とイソシアナートとの[2+2+2]環化付加反応によるピリドン合成法を検討した。

窒素雰囲気下、THF 中、-78°Cで調製したジルコノセンジブチルと二当量のアルキンを反応させてジルコナシクロペントジエンとしたのち、二当量の塩化クロム(III)とイソシアナートを加え 50°Cに加熱することで、対応するピリドン誘導体が良好な収率で得られた。

二環式ジルコナサイクルを用いた場合には、単環式では単離困難であったアルキルイソシアナートも用いることができる。この反応は、ジルコナシクロペントジエンからクロムへのトランスメタル化反応を経て進行していると推測される。この方法では、アルキン二分子とイソシアナートとを環化できるので、ピリドン誘導体の新たな合成法として有用である。

3. ハロビアリール化合物と種々のアルキンの環化反応

当研究室では、アセン類の様な直鎖型縮合環合成をこれまで開発してきた。これに対して、芳香環が非直鎖型に縮合した骨格を有する多環式芳香環を合成するには、 σ 結合で結ばれた 2 つの芳香環のオルト位同士をアルキンで架橋させ、得ることができる。しかしながら、従来の Ni や Pd を用いたビアリール体とアルキンを利用したフェナントレン誘導体の合成法では、フェニル置換アセチレンを用いなければならないなど、利用できるアルキンの置換基に非常に大きな制限があった。本研究では、塩化クロム(III)を用いたトランスメタル化を使って、三環式化合物であるフェナントレン合成を試みた。窒素雰囲気下、THF 中、ジプロモビフェニルから-78°Cで調製したジリチオビフェニルに塩化クロム(III)を加え、トランスメタル化を起こした。これに種々のアルキンを加え、50°Cで反応させ、

対応するフェナントレン誘導体を合成した。塩化クロム(III)を用いることで、より幅広い置換基を用いる事ができるようになった。

続いて、この反応を応用して、段階的に環を増環させて、多環式化合物が合成できないか考えた。まずジブロモビフェニルに第一のアルキンを反応させ、9-フェニル-10-トリメチルシリルフェナントレンを合成する。次いで、得られたフェナントレンのTMS基をヨウ素化し、9-フェニル-10-ヨードフェナントレンを生成する。これに、同様の反応を繰り返し、第二のアルキンを反応させ、対応するベンゾクリセン誘導体が得られた。

また、この方法を用い、より簡潔な縮合環も合成できないか考えた。その結果、この反応は、ジフェニルアセチレンからのナフタレン誘導体合成にも応用できた。窒素雰囲気下、Hexane中、ジフェニルアセチレンとn-BuLiから調製できるジリチオ体に、塩化クロム(III)を反応させ、クロマサイクルを生成する。これに、新たなるジフェニルアセチレンを加え、1-ブチル-2,3,4-トリフェニルナフタレンを収率87%で得た。

更に、複素環を含むビアリール化合物を用いると、対応する多環式複素環化合物が生成することを見出した。1-フェニルピロールとn-BuLiから調製できる2,2'-ジリチオフェニルピロールに、塩化クロム(III)を反応させ、クロマサイクルを生成する。これに、アルキンを加えて、対応するピロロキノリン誘導体を高収率で得た。

この得られたピロロキノリン誘導体に、同様の反応を行った。先の反応の反対側をジリチオ化させ、塩化クロム(III)、アルキンを順次反応させて、環化付加反応を行い、四環式のアザシクロペンタフェナレン誘導体を合成した。アルキンの置換基として、エチル、フェニル、トリル、2-チエニルを有するアルキンを用いても、それぞれ中程度の収率で目的物が得られた。

得られた四環式のアザシクロペンタフェナレン誘導体は、X線構造解析によりその構造を決定し、窒素原子を含む四つの縮合環を構成する炭素原子と窒素原子は、ほぼ同一平面上に存在することがわかった。

4. ハロビアリール化合物からの高選択的環状化合物合成

ビアリール化合物にニトリルを反応させると、フェナントリジンの生成が予想された。しかしながら、窒素雰囲気下、THF中、ジブロモビフェニルから-78°Cで調製したジリチオビフェニルに塩化クロム(III)を用い、これに種々のニトリルを加え、50°Cで反応させると、フェナントリジン誘導体は全く得られず、対応する9-アミノフルオレン誘導体が高選択的に生成した。

また、塩化クロム(III)の代わりにHMPA存在下でニトリルを直接反応させると、対応するフェナントリジン誘導体を高選択的に合成した。

さらに、窒素雰囲気下、THF中、ジブロモビフェニルから調製した、クロマサイクルに対し、イソシアナートを50°Cで反応させたところ、5H-フェナントリジン-6-オン誘導体は全く得られず、対応するフルオレン-9-イリデンアミン誘導体が高選択的に生成した。

このように、それぞれ単一の化合物として、9-アミノフルオレン、フェナントリジン、フルオレン-9-イリデンアミン誘導体を合成し分けることを見出した。

5. まとめ

従来出来なかったジルコナシクロペンタジエンとイソシアナートとの反応を塩化クロム(III)へのトランスメタル化を利用して行うことにして成功した。

ビアリール体を用いてクロマサイクルを経由し、様々な置換基を有するアルキン、ニトリル、イソシアナートと反応し、フェナントレン、種々のフルオレン誘導体が得られた。また、ジリチオビフェニルにニトリルを反応させることによって、フェナントリジンを合成することが出来た。

学位論文審査の要旨

主査 教授 高橋 保
副査 教授 松田 彰
副査 助教授 小笠原 正道
副査 助教授 周東 智

学位論文題名

塩化クロム(III)を用いた環状化合物の新規合成法の開発

家里篤史君の、「塩化クロム(III)を用いた環状化合物の新規合成法の開発」と題された博士論文は、全四章からなる。大きく分け、二種類の反応を議論している。一つは、ジルコニウムから、クロムへのトランスメタル化を用いたピリドン誘導体の新規合成法、もう一方は、クロムを用いた、ビアリール体とアルキン、ニトリル、イソチオシアナートとの反応による、様々な環状化合物の合成開発について述べられている。

第一章では、本論文の研究における鍵となるクロム錯体の反応例について述べられている。遷移金属錯体を用いた反応が有機合成の分野で重要な役割を演じるようになった近年、クロム錯体もまた、その特有な反応性が注目を集めている。クロムは二価の塩が一電子還元剤として、また六価の塩は酸化剤として古くから有機合成に利用されてきている。しかし、今まで、塩化クロム(III)を用いた反応は、極めて少ない。家里君は、クロムの特有な反応性に着目し、塩化クロム(III)を用いた、挿入反応による化合物の新規合成法の開発に着手した。

第二章では、ジルコナシクロペンタジエンを経由するピリドン誘導体の合成について述べられている。本研究では、調製したジルコノセンジブチルとアルキンを反応させてジルコナシクロペンタジエンとした後、塩化クロム(III)とイソシアナートを加え、加熱することで、対応するピリドン誘導体が良好な収率で得られることを見出した。二環式ジルコナサイクルを用いた場合には、単環式では単離困難であったアルキルイソシアナートも用いることができた。この反応の興味深い点は、今まで合成することのできなかったジルコナシクロペンタジエンからのピリドン誘導体の合成を、塩化クロム(III)を用いることで可能にした点である。

第三章では、塩化クロム(III)を用いた、ビアリール体とアルキンの[4+2]環化付加反応について述べられている。ジブロモビフェニルから調製したジリチオビフェニルに塩化クロム(III)、種々のアルキンを順次加えて反応させ、対応するフェナントレン誘導体を合成した。従来のフェナントレン誘導体の合成法では、利用できるアルキンの置換基に非常に大きな制限があったが、塩化クロム(III)を用いることで、より幅広い

置換基を用いる事ができるようになった。また、この反応を応用して、段階的に環を増環させることで、対応する五環式化合物・ベンゾクリセン誘導体が合成できた。

更に、複素環を含むビアリール化合物を用いると、対応する多環式複素環化合物が生成することを見出した。1-フェニルピロールから調製できる 2,2'-ジリチオフェニルピロールに、塩化クロム(III)、アルキンを加えて、対応するピロロキノリン誘導体を高収率で得た。この得られたピロロキノリン誘導体に、同様の反応を行った。先の反応の反対側に、環化反応が進行し、四環式のアザシクロペントフェナレン誘導体を中程度の収率で合成した。得られたアザシクロペントフェナレン誘導体は、X 線構造解析により構造を決定し、窒素原子を含む四つの縮合環を構成する炭素原子と窒素原子は、ほぼ同一平面上に存在することを見出している。

第四章では、ビアリール体とニトリル、イソチオシアナートとの環化付加反応について述べられている。ジリチオビフェニルに HMPA を加え、これに種々のニトリルを直接反応させると、対応するフェナントリジン誘導体が高選択性に生成した。これに対し、この反応において、HMPA を用いずに、塩化クロム(III)存在下でニトリルを反応させると、対応する 9-アミノフルオレン誘導体が高選択性に合成できた。このように、反応条件の違いによって、フェナントリジンとアミノフルオレンとを作り分けることに成功した。また、塩化クロム(III)を用いた反応で、ニトリルの代わりにイソチオシアナートを用いると、対応するフルオレン-1-イミン誘導体が生成した。

以上のように、家里君の研究は、塩化クロム(III)を用いることにより、ジルコナシクロペントジエンの反応における新規ピリドン合成を見出しており、また、ビアリール体からの様々な環状化合物が合成方法を開発していることなどから、博士の学位に十分値するものと判断した。