

論文内容の要旨

博士論文題目 アルデヒド代替法によるハロベンゼン類の簡便分子内環化カルボニル化反応

氏 名 藤岡 正彦

(論文内容の要旨)

【背景】

遷移金属錯体と一酸化炭素によるハロベンゼン類の分子内環化カルボニル化反応は、生理活性物質にしばしば含まれる環状カルボニル化合物を直接構築することができる有用な合成手法である。一酸化炭素をカルボニル源として使用することは、常温常圧で気体であること、毒性・腐食性を有することから、安全面・設備面においてこの合成手法の最大の欠点となっていた。

【目的】

本研究では、上記問題点を解決する手法として、ロジウム錯体がアルデヒド類からそのカルボニル基を引き抜く素反応を利用し、一酸化炭素の代替としたハロベンゼン類の分子内環化カルボニル化法の創出を目的としている。これにより、より簡便な環状カルボニル化合物の合成手法へととなり得る。

【結果】

第一章では、ロジウム錯体触媒によるアルデヒド代替法を、分子内にアミノ基を有するハロベンゼン類の分子内環化カルボニル化反応に適用させることにより、計画通り高効率にベンゾラクタム類を合成できることを実証した。

第二章では、上記アルデヒド代替カルボニル化法が、他の求核剤、酸素求核剤や炭素求核剤を分子内に有するハロベンゼン類の環化カルボニル化反応にも適用できることを見出し、ベンゾラクトン類、1-インダノン類を簡便に合成できることを実証した。

第三章では、第一章で開発したベンゾラクタム合成法を、光学活性な3位置換イソインドリノン合成へ展開することを検討した。ロジウム錯体触媒によるイミン類への有機ボロン酸の不斉付加反応により別途合成したキラルな2-ハ

ロベンジルアミン類を上記アルデヒド代替環化カルボニル化法に付すことにより、反応中原料の光学純度・絶対立体配置を損なうことなく、目的とするキラル3-アリールイソインドリノン誘導体を合成できることを見出した。さらに、原料の合成と本反応が同じ金属種、ロジウムにより触媒されることに着目し、これら二触媒過程をワンポットで逐次的に実施することにより、光学活性3-アリールイソインドリノン類をより簡便に合成できることも明らかにした。

【結論】

本研究では、アルデヒドを一酸化炭素に替わるカルボニル源として用いることにより、簡便に安全に実施できるハロベンゼン類の分子内環化カルボニル化反応の開発に成功した。基質の求核部位には窒素、酸素、炭素官能基が適用できることを見出し、非常に幅広い環状カルボニル化合物の合成が適用可能であることを実証した。以上、合成化学的に極めて有用な合成手法として確立することができた。

(論文審査結果の要旨)

イソインドリノン骨格は、多くの生理活性物質に核構造として含まれ、その高効率な構築法の開発が広く研究されている。その簡便な合成手法の一つに、2位にアミノメチル基を有するハロベンゼン類の分子内環化カルボニル化反応が挙げられる。従来、そのカルボニル源には、毒性が高く、常温常圧下で気体であるため取り扱いの困難な一酸化炭素の使用が必須であった。本研究では、取り扱いの容易なアルデヒド類を、一酸化炭素の代替試薬として用いることにより、より簡便かつ安全に実施出来る上記化学変換、ハロベンゼン類の分子内環化カルボニル化反応の開発を目的として研究に取り組み、以下の成果を得た。

1. 分子内にアミノ基を有するハロベンゼン類の環化カルボニル化反応において、ロジウム錯体が触媒として働き、アルデヒド類がカルボニル源として利用できることを見出した。これにより、本化学変換を操作上簡便かつ安全に実施できることを実証した。
2. 本アルデヒド代替カルボニル化手法が、分子内に酸素や炭素求核剤を有するハロベンゼン類の環化カルボニル化反応にも適用できることを見出し、様々な置換ベンゾラクトン類、インダノン類が合成できることを実証した。
3. 光学活性なベンジルアミン誘導体を別途合成し、それを基質として用いたアルデヒド代替アミノカルボニル化反応を検討した。その結果、高い光学収率で3位置換イソインドリノン類の合成できることを示した。さらに、この手法の基質となる光学活性ベンジルアミン類が、環化カルボニル化反応と同じ金属種であるロジウム錯体触媒により合成できることに着目し、より入手が容易な原料からのロジウム触媒ワンポット法による光学活性イソインドリノンの合成を検討した。ロジウム錯体触媒を用い、有機ボロン酸のイミン類への不斉付加、アルデヒド代替環化カルボニルを逐次的に実施することにより、より入手性の高い基質イミンからキラルな3位置換イソインドリノン類が合成できることを見出した。また、本逐次的合成手法において、基質の組合せを変えることで、単一の不斉配位子からイソインドリノン両鏡像体が合成できることを実証した。

以上のように、本論文では、アルデヒドをカルボニル源として用いることで、簡便に反応実施できるハロベンゼン類の分子内環化カルボニル化反応の開発に成功した。本研究の成果は、有機合成化学の分野のみならず、医薬品探索研究においても多用されている変換反応をより実用的にするものであり、学術上および実用上高い貢献が認められる。よって審査委員一同は本論文が博士（工学）の学位論文として価値あるものと認めた。