

称号及び氏名 博士（工学） 篠原 広幸

学位授与の日付 2015 年 3 月 31 日

論 文 名 「ディールスーアルダー反応を利用した多置換安息香酸
エステル誘導体のワンポット合成法に関する研究」

論文審査委員 主査 小川 昭弥
副査 長岡 勉
副査 河野 健司

論文要旨

有機合成化学は、社会生活に役立つ医薬品や機能性物質の開発に直結する有機化合物の創出を支える分子変換技術を基礎とする学問であり、現代科学の発展に重要かつ不可欠な研究分野の一つである。その基盤となる有機化学反応は有機合成化学を支える重要なツールであり、これまでに多種多様な有機化学反応が開発され、現在もなお、より簡便で、かつ高効率な反応の開発を求めて研究が続けられている。

ベンゼン環にカルボニル官能基を有する安息香酸誘導体は、アスピリンやフタル酸系樹脂に代表されるように、様々な薬剤や機能性材料を構成する重要なビルディングブロックの一つである。そのため、その誘導体を簡便かつ効率的に合成する手法の開発は有機合成化学における重要な研究課題の一つである。一般に、多置換安息香酸誘導体は、安価で入手容易な芳香族化合物から多段階の反応を経由して置換基を導入することで合成される。しかし、従来の手法では標的分子の構造が複雑になるほど合成に必要な反応段階が増え、触媒、添加剤、溶媒由来の廃棄物、および副生成物の生成が課題となっている。さらに、芳香環は平面性が高いために置換基が増えるにつれて置換基間の立体的な混み合いが増すため、導入反応の反応性の大幅な低下もしばしば問題となる。また、近年では、地球環境保護の観点から環境に調和した少廃棄物型、省エネルギー型の高効率な有機化学反応の需要が高まっている。以上の観点から本研究では、複数の異なる置換基を有する安息香酸誘導体を効率的、選択的、かつ直截的に合成する手法の開発を目指した。

合成戦略として、平面性の高いベンゼン環を有する化合物を出発原料として利用することを避け、ベンゼン環と同じ不飽和数を持つ非平面の7-オキサノルボルナジエンを利用することに焦点を置いた。これは7-オキサノルボルナジエンが、①五員環ヘテロ芳香族のフラン類とアルキ

ンとのディールスーアルダー反応により容易に構築できること、②置換基間の混み合いを軽減できる非平面分子であること、③比較的反応性の高いアルケンであるだけでなく、炭素-酸素結合の開裂を伴う骨格変換を起こしやすいこと、などの特徴に着想を得たものである。さらに、ディールスーアルダー反応は一般に官能基許容性が高く、廃棄物の少ない付加反応であることから、環境調和型有機合成の観点からも有用である。これらの考えに基づき、五員環ヘテロ芳香族化合物とアセチレンエステルとのディールスーアルダー反応から始まる多段階反応を設計し、様々な多置換安息香酸エステル誘導体の簡便な合成法の開発、および得られた生成物を利用したさらなる分子変換反応の開発を目的として研究を行った。本反応は、予め置換基を導入した立体的な混み合いの少ない非平面分子からの芳香族化をドライビングフォースとして多置換芳香環を一挙に構築するため、合成の短工程化、およびそれに伴う廃棄物の削減が期待できる反応である。

本論文は、五員環ヘテロ芳香族化合物と電子不足アルキンのディールスーアルダー反応、およびそれに続く開環芳香族化反応による、様々な多置換安息香酸エステル誘導体の合成に関する研究について述べたものであり、全6章から構成されている。各章の内容は以下の通りである。

第1章では、本研究の背景、目的、および概要について述べた。

第2章では、フラン類とアセチレンジカルボン酸ジメチルのディールスーアルダー反応を利用した3-ヒドロキシフタル酸エステル誘導体の簡便合成法の開発について述べた。

ヒドロキシフタル酸エステルは、様々な有用化合物の重要な鍵ユニットの一つであり、多置換フタル酸エステル誘導体を短工程、かつ効率的に合成する手法の開発が強く望まれている。このような背景のもと、本章ではディールスーアルダー反応を利用した、多置換フタル酸エステル誘導体のワンポット反応による合成について検討した結果を述べる。ディールスーアルダー反応および開環芳香族化反応について最適化実験を行った結果、 $\text{IrCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ もしくは FeCl_3 を触媒として用いることで、様々な置換基を有するフタル酸エステル骨格を一挙に、かつ高収率で構築することに成功した。

第3章では、ピロール類やチオフェン類を用いたディールスーアルダー反応に関する検討と、7-アザノルボルナジエンの開環芳香族化反応の検討について述べた。

ピロール類およびチオフェン類はフラン類と同じくジエン骨格を有する五員環ヘテロ芳香族化合物であり、ディールスーアルダー反応の反応基質となり得る。しかし、その芳香族性の高さからフラン類と比較してディールスーアルダー反応の報告例は少なく、高温、高圧といった過酷な反応条件が必要であること、もしくは基質特異的な反応であることなどが課題として残されている。このことから、これらの基質を用いた汎用的なディールスーアルダー反応の反応条件を確立できれば有機合成化学において一つのブレイクスルーになると共に、特徴的な反応性を示すことが期待される7-アザ、および7-チオノルボルネン骨格に関する研究の大きな一歩となる。また、ディールスーアルダー反応に続く開環芳香族化が達成できれば、アミノフタル酸エステル誘導体やチオフタル酸エステル誘導体の有力な合成法にもなり得る。このような背景のもと、本章では様々な反応条件を用いたピロール類、およびチオフェン類のディールスーアルダー反応と、7-アザノルボルナジエン類の開環芳香族化について検討した結果を述べる。種々の反応条件を検討した結果、*N*-Boc ピロールとアセチレンジカルボン酸ジメチルを基質として用いた場合にディールスーアルダー反応が進行した。さらに、一旦単離したディールスーアルダー付加体に、触媒量の酢酸パラジウムを添加することにより開環芳香族化反応が進行し、目的の3-アミノ安息香酸エステル誘導体を得られることが明らかとなった。一方、チオフェン類を用いた場合はいずれの反応条件においてもディールスーアルダー反応が進行しないことが明らかとなった。

第4章では、フラン類と3-ブロモプロピオール酸メチルのディールスーアルダー反応を利用した2-ブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸エステル類の合成、および得られた生成物を用いたさらなる分子変換反応について述べた。

ヒドロキシ安息香酸エステルは様々な生理活性物質に見られる主骨格の一つであるとともに、医薬品や機能性物質を合成する際の原料や合成中間体としても利用される重要な化合物の一つである。そのため、その簡便な合成法やヒドロキシ安息香酸エステル誘導体を利用した分子変換反応に関する研究は注目を集めている。そのような背景のもと、本章ではフラン類とブロモプロピオール酸メチルのディールスーアルダー反応と続く開環芳香族化を利用した 2-ブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸エステル誘導体の簡便合成法の開発、および生成物を利用した種々の分子変換反応について述べる。種々反応を検討した結果、フラン類とブロモプロピオール酸メチルのディールスーアルダー付加体に FeCl_3 を添加することで目的の 2-ブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸エステル誘導体がワンポットで、良好な収率で得られることが明らかとなった。また、驚くべきことに、シリカゲルを添加剤とすることによっても反応が良好に進行することも明らかとなった。さらに本章では、生成物を用いたさらなる分子変換反応についても述べる。本手法により合成可能な 2-ブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸エステル誘導体はヒドロキシ基、ブロモ基、エステル基などの反応点を持つことから様々な分子変換反応が期待できる。種々反応を検討した結果、アルキル化、アシル化などのヒドロキシ基の修飾反応、ブロモ基を用いた種々のカップリング反応、さらにはエステル基のフリーデルクラフツ反応を利用したフルオレノン合成を達成した。

第 5 章では、フラン類とブロモプロピオール酸メチルのディールスーアルダー反応を利用した 2-アミノ、および 2-チオ-3-ヒドロキシ安息香酸エステル類の合成について述べた。

第 4 章でも述べたように、ヒドロキシ安息香酸エステル類は様々な生理活性物質や機能性物質に利用されており、その合成法およびそれを用いる反応の開発は有機合成化学において重要な研究課題の一つである。そこで本章では、4 章で述べた手法では達成できていないアミノ基やチオ基が導入されたヒドロキシ安息香酸エステル誘導体の簡便な合成法の開発を目的として種々検討を行った。その結果、4 章でも検討したフラン類とブロモプロピオール酸メチルのディールスーアルダー付加体に二級アミンを添加することで 2-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸エステル誘導体得られることが明らかとなった。また、塩基存在下でチオール類を添加することによりチオ基が導入された 7-オキサノルボルナジエン類が得られ、さらに酸触媒を添加して反応させることにより開環芳香族化が進行し、3-ヒドロキシ-2-チオ安息香酸エステル誘導体得られることも明らかとなった。

第 6 章では、これまでの章で得られた結果を総括した。

以上、本論文では簡便、かつ効率的な有機合成反応の開発を目的としてディールスーアルダー反応に注目し、それを利用した多置換安息香酸エステル誘導体の合成について述べた。様々な反応条件、反応基質、添加物を駆使することにより、アルキル基、アルコキシ基、エステル基、ビニル基、アリール基、アミノ基、チオ基などの置換基が導入可能であり、多様な安息香酸エステル誘導体を合成可能であることを明らかにした。

審査結果の要旨

本論文は、機能性材料や生理活性物質の重要な鍵構造である多置換安息香酸エステル類の簡便、かつ効率的な合成法の開発を目的として、五員環ヘテロ芳香族化合物と、置換アルキンとのディールスーアルダー反応を機軸とするワンポット反応について研究したものであり、以下の成果を得ている。

- (1) フラン類とアセチレンジカルボン酸ジメチルのディールスーアルダー付加体に対して、イリジウムもしくは鉄触媒を作用させることにより、多置換フタル酸エステル誘導体の簡便なワンポット合成法を確立している。

- (2) ピロール類、およびチオフェン類を用いた置換アルキンとのディールスーアルダー反応について、適切な反応条件を明らかにするとともに、これを機軸反応とする 3-アミノフタル酸エステル誘導体の合成に成功している。
- (3) フラン類と 3-ブロモプロピオール酸メチルのディールスーアルダー付加体に対して、シリカゲル、または鉄触媒を作用させることにより、簡便、かつ効率的な 3-ヒドロキシ安息香酸エステル誘導体のワンポット合成法を確立している。また、生成物を利用したクロスカップリング反応などの様々な分子変換反応にも成功している。
- (4) フラン類と 3-ブロモプロピオール酸メチルのディールスーアルダー付加体に対してアミン、チオールなどの求核剤を反応させることにより、2 位にアミノ基やチオ基が導入された多置換安息香酸エステル誘導体の合成に成功している。

以上の諸成果は、これまで多段階の反応を要した多置換安息香酸エステル誘導体の合成を、短工程、かつ効率的に行う手法の開発に成功したものであり、機能性芳香族化合物の化学の発展に大きく貢献するものである。また、本論文は、申請者が自立して研究活動を行うにあたり、十分な能力と学識を有することを証するものである。学位論文審査委員会は、本論文の審査ならびに学力確認試験の結果から、博士（工学）の学位を授与することを適当と認める。