

ジビニルケトンの高度活性化による中性Nazarov反応の開発

船津, 心吾

<https://hdl.handle.net/2324/7329391>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (理学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)



氏 名 : 船津 心吾

Name

論 文 名 : ジビニルケトンの高度活性化による中性 Nazarov 反応の開発

Title

区 分 : 甲

Category

論 文 内 容 の 要 旨

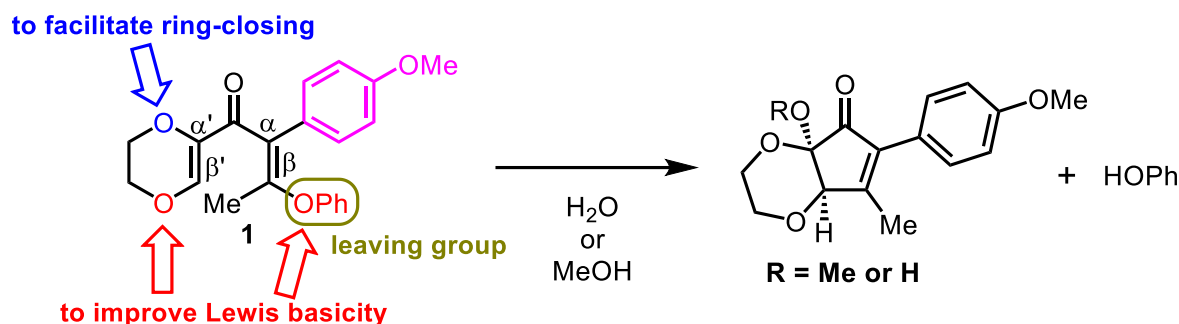
Thesis Summary

Nazarov 反応はジビニルケトンが酸性条件により環化し、5 員環骨格を与える電子環状反応である。古典的な反応条件は高温かつ過剰の強酸を必要として、有機合成への適用が限られていたが、近年では律速段階である環化過程の高速化を鍵として、低温での反応が可能となっただけでなく、温和な Lewis 酸触媒による反応も報告されている。このように Nazarov 反応はここ数十年で発展してきたが、それでも依然として弱酸を用いるなど温和な Nazarov 反応の実現は容易ではない。弱酸条件での Nazarov 反応が困難なのはジビニルケトンの低い Lewis 塩基性に起因すると思われる。したがって弱酸中での Nazarov 反応において Lewis 塩基性の向上は非常に重要であるが、同時にそれは環化が不利になることが知られている。このようにジビニルケトンの Lewis 塩基性向上と弱酸中での Nazarov 反応の反応性向上の間にはジレンマがある

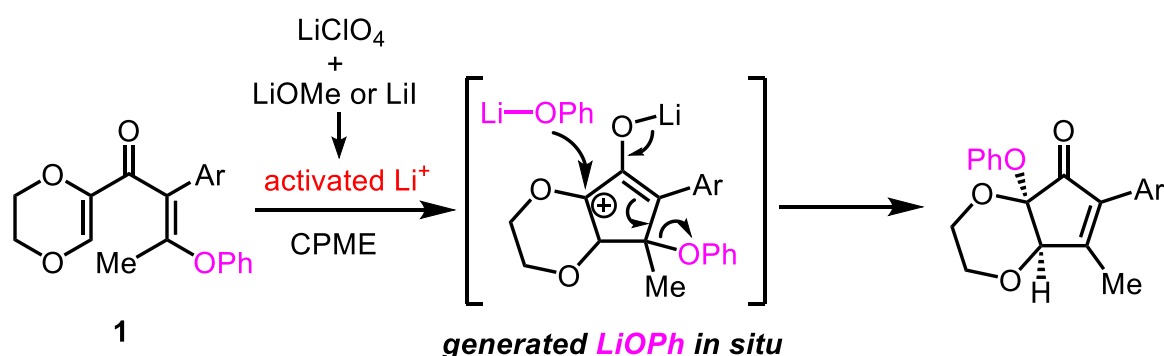
所属研究室では、 β -オキシジビニルケトンが触媒量の強酸の存在下、室温で瞬時に反応が完結する高速 Nazarov 反応を報告している。この反応では β -オキシ基が環化を不利にするものの、 α 位の置換基が環化の活性化エネルギーを低下させているため環化が有利になる。さらに β 位のアルコールの不可逆な脱離を伴うため、反応全体の平衡が生成物側へ偏り、素早く反応が完結する。著者はこの高速 Nazarov 反応から得られた知見は、上述のジレンマを解決できるキーポイントになると考え、弱酸あるいはより温和な条件で進行する Nazarov 反応の開発を本研究の目的とした。

第 1 章では、ジビニルケトンの置換基効果に焦点を当てて、これまでに報告された Nazarov 反応について概説した。

第 2 章では、ジビニルケトンの高度活性化による中性 Nazarov 反応の開発について論じた。 α 位および β 位における置換基効果に基づいて、ジビニルケトン **1** を設計、合成し、その反応性を精査したところ、アルコールや水などプロトン性溶媒に溶解させるだけで Nazarov 反応が進行することを見出した。この反応の特徴は次の 3 点である：① β および β' 位に電子供与性基の導入。② α' 位に電子供与性基の導入。③反応の進行に伴い β 位からフェノールの不可逆的な放出である。すなわち①でジビニルケトンの Lewis 塩基性を上げ、②で環化中間体であるオキシアリルカチオンを安定化し、可逆な環化過程を生成物側に偏らせ、③で不可逆的な過程を挿入することで反応が加速したと考えられる。これら 3 つの効果は DFT 計算から支持され、基質設計の妥当性が確かめられた。さらに、速度定数による定量的な評価をもとに、アリール基上の置換基効果により反応性を微調整できることがわかった。また、水中での中性 Nazarov 反応により、 β 位に導入した蛍光色素を放出させることにも成功した。



第3章では、混合リチウム塩を用いた Nazarov 反応について論じた。シクロペンチルメチルエーテル(CPME)中でジビニルケトン **1** に、過塩素酸リチウムとリチウムメトキシドあるいはヨウ化リチウムを混合して作用させたところ、効率的に Nazarov 反応が進行することを見出した。この反応は、リチウムフェノキシドが反応系中で生成されることから、塩基性 Nazarov 反応の側面をもつ。添加剤であるリチウムメトキシドおよびヨウ化リチウムの効果は、(1) 過塩素酸リチウムの凝集体の解離による活性リチウム種の生成 (2) メトキシドイオンおよびヨウ化物イオンによるオキシアリルカチオンの捕捉と考えられる。通常、遅い「脱離-付加メカニズム」で進行するが、これらの効果から、リチウムフェノキシドの生成が促進され、「付加-脱離メカニズム」が有利となり、反応が加速される。この混合リチウム塩は非常に温和な Lewis 酸であり、従来の Nazarov 反応では利用できない酸に鋭敏な THP 基を基質に備えていても損傷を受けることなく本反応を行うことができた。



第4章では、プニクトゲン結合および π ホール相互作用を用いた Nazarov 反応について論じた。ジビニルケトン **1** に対して $\text{Sb}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ を作用させたところ、Nazarov 反応が効率的に進行することを見出した。さらに、電子不足な π 共役系分子である Rhodamine 700 が示す π ホール相互作用でも反応が進行できることを見出した。これらの相互作用を Nazarov 反応の活性化剤として利用したのはいずれも初めてのことであり、より広範な Lewis 塩基性化合物の活性化法として有効であることを示した。

以上の結果、 β 位からの分子放出を鍵とするジビニルケトンの高度活性化法を見出し、従来にはない酸に鋭敏な Nazarov 反応の開発に成功した。今後は、見出した Nazarov 反応を生体内での分子放出反応へと展開できると期待される。例えば、脱離基として導入した機能性分子をがん組織やエンドソーム、リソソームなどの生体内酸性環境で放出させることで、ドラッグデリバリー、イメージング、さらには診断と治療を同時に行うセラノスティクスなどへの応用が期待される。