

審査の結果の要旨

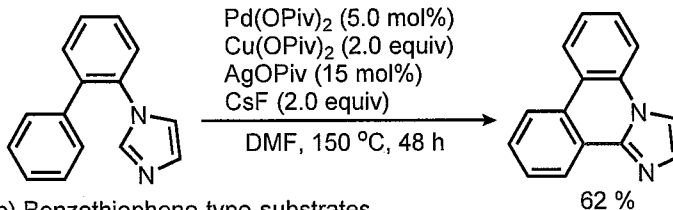
氏名 齋藤健太

齋藤健太は、「パラジウム触媒を用いた分子内酸化的 C-H/C-H カップリング反応による含ヘテロ原子π共役系化合物の合成」というタイトルで、以下の研究を行った。

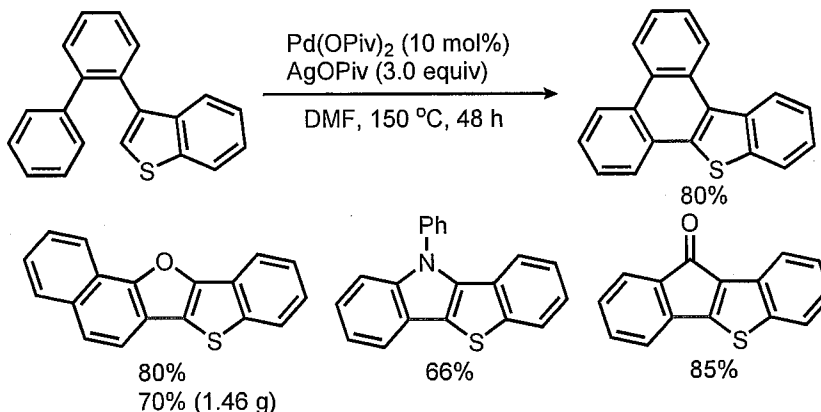
梯子型π共役系分子は架橋構造により剛直な平面構造を有しており、HOMO-LUMO 間のエネルギー差が小さくなっているため、良好な電子伝導性を必要とする電子デバイスへの応用を可能としている。さらに梯子型分子にヘテロ原子を組み込むことで、ヘテロ原子と炭素骨格間での軌道相互作用を生じるため、炭素のみからなる梯子型分子と比較して、ユニークな性質を持つことが期待される。従来から用いられているヘテロ原子を含む梯子型π共役系化合物の合成法として、ジリチオ化されたビフェニルとヘテロ原子上に2つのハロゲンを有する化合物とのカップリング反応が知られている。しかし、基質をリチオ化することから官能基許容性が低く、ヘテロ原子-ハロゲン結合が水に対して不安定なため、副生成物が副生することや目的化合物が低収率でしか得られないことが問題点である。山口・玉尾

らのグループが開発した、アルキン部位の還元を鍵とする分子内環化反応を経る含ヘテロ原子π共役系化合物の合成法は、複数のヘテロ原子を含む梯子型分子を効率良く合成する有用な手法であるが、強い還元剤や過酷な条件を必要とし、目的化合物が対称な構造を持つ梯子型分子に限定されるなど、合成法として改善の余地を残している。近年、含ヘテロ原子π共役系化合物をより効率的に合成する手法として、C-H結合の直截的な変換反応を鍵とした合成法が報告され始めている。C-H同士のカップリング反応で使用する基質はより単純な構造を有するため、原料の合成経路が短略化でき、官能基を含む化合物の合

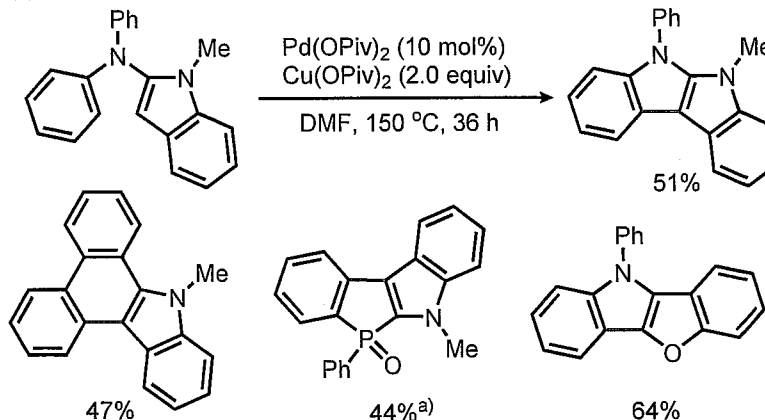
(a) Imidazole-type substrates



(b) Benzothiophene-type substrates



(c) Indole- and benzofuran-type substrates



a) AgOPiv (3.0 equiv) was used instead of Cu(OPiv)₂.

成が容易になることが利点である。博士課程で齋藤は、2つのC-Hからの酸化的な分子内クロスカップリング反応を見出した。

まず、モデル化合物としてビフェニルを有するイミダゾールを基質として選んだ。検討の結果、触媒としてPd(OPiv)₂、酸化剤としてCu(OPiv)₂と触媒量のAgOPiv、添加剤としてCsF、溶媒としてDMFを使用した時に収率良く目的化合物を得ることができた。ベンゾチオフェンを含む基質を用いて条件検討を行った結果、酸化剤としてAgOPivのみを用いた時に、良好な収率で目的生成物が得られた。酸素や窒素原子、カルボニル架橋を有する基質についても良好な収率で目的化合物を得ることができ、グラムスケールの反応でも収率があまり低下することなく生成物を得ることができた。インドールやベンゾフランを含む基質ではCu(OPiv)₂を酸化剤として用いた時に目的化合物を収率良く得ることができた。基質および反応条件を検討した結果、基質によって最適な酸化剤が異なるという結果が得られた。最適な酸化剤を左右する要因として、①基質に含まれるヘテロ芳香環、および②架橋に用いるヘテロ原子（フェニレン基やカルボニル基を含む）、の2つが考えられる。おおまかな傾向として、基質がカルボニル架橋やリンオキシド架橋のような電子求引性の架橋を含んでいる場合はAgOPivが酸化剤として最適であり、基質が窒素原子のような電子供与性の架橋を含んでいる場合はCu(OPiv)₂が適している、という傾向が認められた。また、基質がインドールやイミダゾールと比べて芳香族求電子置換反応を受けにくいベンゾチオフェンやベンゾフランを含んでいる場合はAgOPivが酸化剤として最適であり、基質が芳香族求電子置換反応を受けやすいイミダゾールやインドールを含んでいる場合はCu(OPiv)₂が適しているという傾向も認められた。以上の結果から、電子不足で酸化されにくい基質を用いた反応では、酸化力が強いAgOPivを用いる必要があり、酸化力が弱いCu(OPiv)₂ではパラダサイクル中間体の活性化ができないと考えられる。また、電子豊富で酸化されやすい基質を用いた反応では、酸化力の弱いCu(OPiv)₂で目的とする反応を進行させることができるのに対し、過剰反応が進行し系が複雑化してしまうため、酸化力の強いAgOPivの利用は適さない。また、基質によって最適な酸化剤が異なっていたことから、Cu(OPiv)₂とAgOPivの役割はパラジウム触媒の再酸化だけではないことが示唆された。以上の結果から、反応機構の推定を行っている。また、本手法がより広いπ共役系を持つ化合物の合成にも応用できることを示した。

以上の業績は医薬としても有用なヘテロ芳香環の合成化学の進歩に寄与するものであり、よって本論文は博士（薬科学）の学位論文として合格と認められる。