

1,3,5-トリアジン及びその構造異性体を基盤とする酸触媒アルキル化剤の開発

メタデータ	言語: ja 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属: 金沢大学
URL	http://hdl.handle.net/2297/45300

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



氏 名	藤田 光
学 位 の 種 類	博士（薬学）
学 位 記 番 号	医薬保博甲第36号
学位授与の日付	平成28年3月22日
学位授与の要件	課程博士（学位規則第4条第1項）
学位授与の題目	1,3,5-トリアジン及びその構造異性体を基盤とする酸触媒 アルキル化剤の開発
論文審査委員	主査 国嶋 崇隆 副査 向 智里 副査 松尾 淳一 副査 北村 正典 副査 稲垣 冬彦

学位論文要旨

On the basis of the concept that formal trimerization of the smallest unit of imidate, we have developed new triazine-based acid-catalyzed benzylating, allylating, and *p*-methoxybenzylating reagents (TriBOT, TriAOT-allyl, and TriBOT-PM, respectively). These reagents have advantages over widely-used imidate-based reagents in terms of atom economy, usability, and cost. The reaction of various alcohols with these triazine-based reagents in the presence of an acid catalyst afforded the corresponding alkyl ethers in good yields. Study of the reaction mechanisms and intermediates of TriBOT revealed the effect on the reactivity of acid-catalyzed *O*-benzylation caused by the isomeric core triazine structures of the reaction intermediates; triazinedione skeleton was found to be a promising core structure for acid-catalyzed alkylating reagents. In addition, we found triazine-based benzylating reagents react very fast in the presence of an excess amount of trifluoromethanesulfonic acid. Kinetic study suggested that the reaction proceeds via new mechanisms. On the basis of this result, we demonstrated that EWG-substituted-benzylation of an alcohol with a triazine-based acid-catalyzed alkylating reagent provides the corresponding ether in a high yield.

ベンジル基, アリル基, 及びパラメトキシベンジル (PMB) 基などのアルキルエーテル系保護基は, 有機合成上有用なアルコールの保護基として汎用されている。これらの保護基を導入する代表的な方法の一つに, 酸触媒存在下でイミダート型反応剤を用いてアルコールを *O*-アルキル化する手法があり, 特に塩基性条件に弱いアルコールの保護に適している。しかし, イミダート型反応剤は分子内にトリクロロメチル基を有することから構造上の無駄が多く, 反応後に分子量の大きな有機ハロゲン性廃棄物を生成するため, グリーンケミストリーの観点から好ましくない。加えて, 熱や湿気に弱いため取扱いづらく, 反応剤の合成コストが高いという問題点もある。そこで著者は, 「イミダート最小構造の形式的三量化」というコンセプトに基づき, 構造上の一切の無駄が省かれたトリアジン型酸触媒アルキル化剤を設計した (Figure 1)。

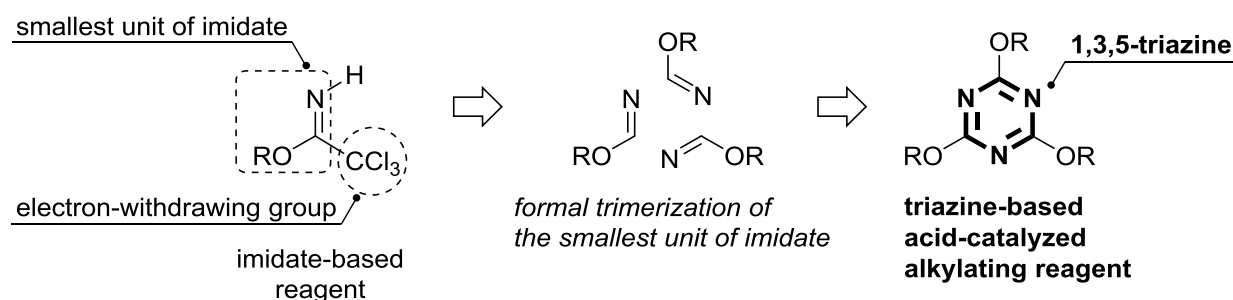
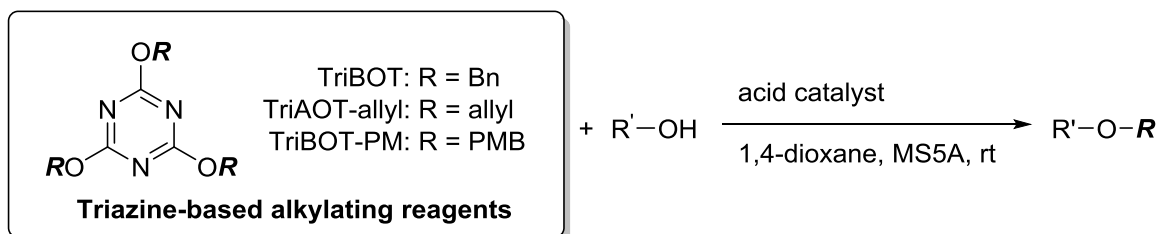


Figure 1

トリアジン型酸触媒アルキル化剤の脱離基の組成式はアルキル基あたり僅かCNOであり、その式量は42.0とイミダート型反応剤の約4分の1であるため、反応の原子エコノミーに優れている。更に、空气中室温下で安定である、合成コストが低い、反応共生成物であるイソシアヌル酸を除去しやすいなど実用上の利点を有しており、従来のイミダート型反応剤の問題点を克服した酸触媒アルキル化剤であると言える。

トリアジン型アルキル化剤の有用性を確かめるため、トリアジン型酸触媒ベンジル化剤 (TriBOT), アリル化剤 (TriAOT-allyl), 及び PMB 化剤 (TriBOT-PM) を用いてアルコールの酸触媒 *O*-アルキル化反応を実施した (Table 1)。酸触媒としては、ベンジル化やアリル化の場合には TfOH を、PMB 化の場合には TfOH 以外に BF₃·Et₂O や CSA も用いた。その結果、酸性条件や塩基性条件に弱い様々なアルコールを対応するアルキルエーテルに収率良く変換することができた。



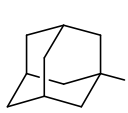
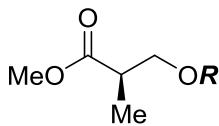
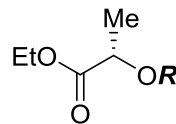
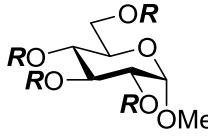
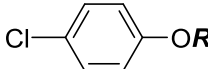
entry	product ^a	reagent (R, eq.)	acid catalyst (mol%)	time (h)	yield (%) ^b
1	Ph-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OR	Bn, 0.4	TfOH (20)	5	quant.
2		allyl, 0.45	TfOH (35)	43	82
3 ^c		PMB, 0.37	TfOH (0.3)	15	94
4		Bn, 0.4	TfOH (20)	5	86
5		allyl, 0.65	TfOH (35)	29	87
6	Cl-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -OR	Bn, 0.4	TfOH (20)	7	quant.
7	Br-CH ₂ -CH ₂ -OR	Bn, 0.6	TfOH (20)	5	98
8	Br-(CH ₂) ₄ -OR	allyl, 0.45	TfOH (35)	32	79
9 ^d	TMS-CH ₂ -CH ₂ -OR	PMB, 0.6	BF ₃ ·Et ₂ O (0.3)	0.75	92
10 ^e	TBSO-(CH ₂) ₄ -OR	PMB, 0.7	CSA (15)	12	84

Table 1

entry	product ^a	reagent (R , eq.)	acid catalyst (mol%)	time (h)	yield (%) ^b
11 ^f		Bn, 0.4	TfOH (20)	6	92
12 ^{e,f}		PMB, 0.6	CSA (15)	11	92
13 ^f		Bn, 0.8	TfOH (20)	7	86
14 ^{e,f}		PMB, 1.1	CSA (15)	13	87
15		Bn, 2.4	TfOH (80)	2	74
16 ^e		PMB, 4.8	CSA (60)	30	69
17 ^e		PMB, 0.65	CSA (15)	9	94

^aThe R groups introduced in the reaction are indicated in bold and italic face. ^bIsolated yield. ^cEtOAc was used as the solvent. ^dThe reaction was conducted in THF at 0 °C. ^eReactions were conducted in THF at reflux. ^fNo racemization was observed.

Table 1 (continued)

反応機構解明に向けて実施した幾つかの実験の結果から、TriBOT を用いた酸触媒アルコールの *O*-ベンジル化反応は、ベンジルカチオン種を反応活性種、DiBOT 及び MonoBOT を反応中間体として、Figure 2 のように進行すると考えられる。同様に、TriAOT-allyl や TriBOT-PM を用いた酸触媒 *O*-アルキル化反応においても、アリル及び PMB カチオン種を反応活性種とする類似の反応機構が推測される。

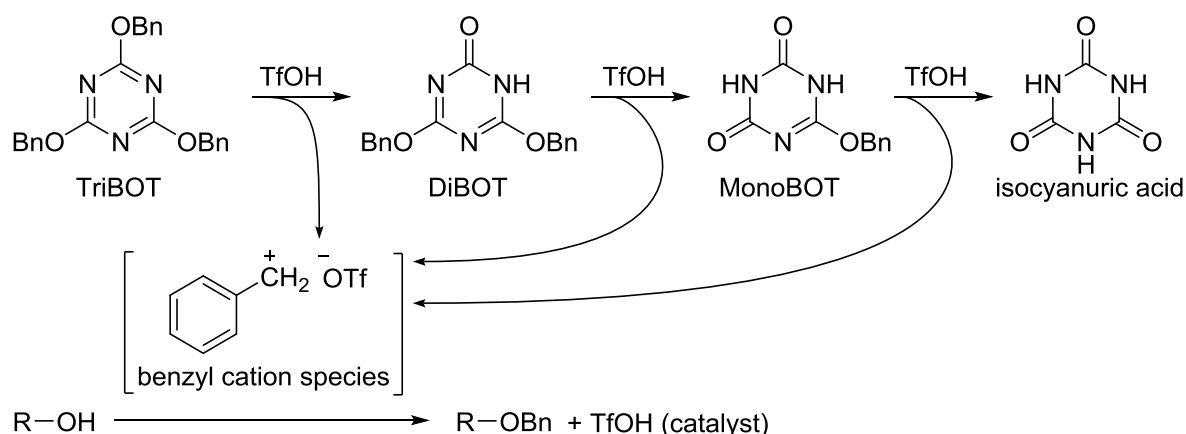


Figure 2

TriBOT の反応中間体である DiBOT 及び MonoBOT は、トリアジンと構造異性関係にあるトリアジノン及びトリアジンジオンをそれぞれの母核構造として有する。そこで、これらの母核構造の違いが酸触媒 *O*-ベンジル化の反応性に与える影響を調べるため、TriBOT と DiBOT のモデル化合物、及び MonoBOT を用いて速度論的研究を行った (Table 2)。その結果、トリアジンジオン骨格を有する MonoBOT の反応速度が最も大きいことが分かった。更に、これらの反応性の序列は、熱力学的エネルギー差から推測される反応の駆動力の差異に基づいて合理的に解釈することが可能であった。

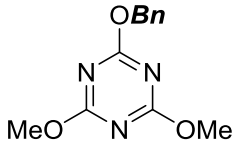
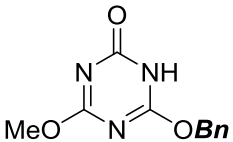
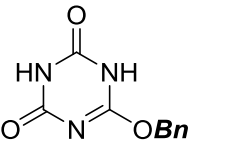
<chem>c1ccccc1CCCO</chem> (100 mM) $\xrightarrow[\text{1,4-dioxane, MS5A, 25 }^{\circ}\text{C}]{\text{benzylating reagent (100 mM), TfOH (95 mM)}}$ <chem>c1ccccc1CCCOBn</chem>			
benzylating reagent			 MonoBOT
core structure	triazine	triazinone	triazinedione
relative rate	1.0	0.90	> 20

Table 2

また、TriBOT の反応機構を精査する中で、過剰量の TfOH 存在下における TriBOT の消失時間が大きく短縮されることが判明した。そこで、この現象を詳細に検討するためにモデル化合物を用いた速度論的研究を実施したところ、トリアジン型ベンジル化剤に対する TfOH の当量が 1 当量を超えた場合に反応速度が劇的に向上することを見出した。速度論的解析の結果からは、TfOH が 1 当量以下の場合とは異なる反応機構を経由するベンジルカチオン種の生成が示唆された。更に、このようなトリアジン型酸触媒アルキル化剤の新規反応機構による反応加速を有機合成化学的に応用し、電子求引性基を有するベンジル基をアルコールへ高収率に導入することに成功した。

以上のように著者は、従来のイミダート型反応剤の問題点を克服するトリアジン型酸触媒アルキル化剤のコンセプトを、ベンジル化剤、アリル化剤、及び PMB 化剤の開発を通して実証した。更に、反応機構を追究する中で、酸触媒アルキル化剤の有望な母核構造及び興味深い新規反応機構を見出すことに成功した。

審査結果の要旨

ベンジルエーテルは、その安定性と温和な脱保護条件から水酸基の保護基として有用である。その導入方法のうち、酸触媒ベンジル化剤であるベンジルトリクロロアセトイミダートをを用いる方法は、塩基性条件に適応困難な化合物のベンジル化に特に有用であるが、反応剤の安定性、環境調和性、経済性等の観点から実用面において満足のものとは言えない。申請者は、シアヌル酸がイミダートの形式的三量体構造を有するという独自の着想に基づいて、そのベンジルエステルである 2,4,6-tris(benzyloxy)-1,3,5-triazine (TriBOT)が、これらの問題を解決できる新たな酸触媒ベンジル化剤となることを見出し、その有用性を実証した。また、その応用展開として、*p*-メトキシベンジル化剤 (TriBOT-PM) 並びにアリル化剤

(TriAT-allyl) の開発にも成功した。申請者は更に、論理的な考察に基づいた緻密な実験を積み重ねた結果、TriBOT ならびに一連の構造異性体の反応性を解明し、ベンジルカチオン種生成の反応機構を提唱するに至り、得られた知見から、更に新たな反応剤の開拓が可能であることを示した。開発された反応剤の一部は既に市販され、他の研究者にも利用されていることから、以上の成果は、広く生命科学領域の研究に貢献が期待される。従って、本論文は、博士（薬学）を授与するに値するものと判断した。