

報道関係各位

平成29年 2月24日

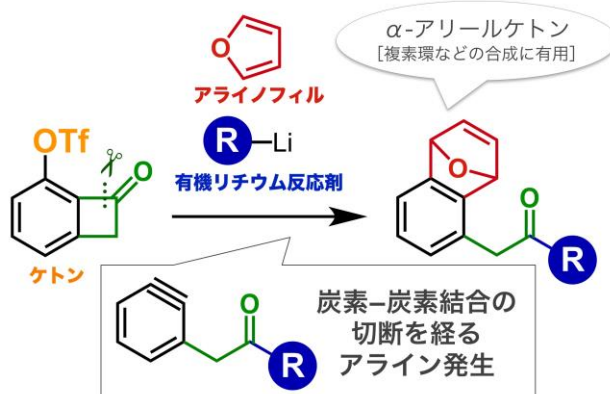
国立大学法人 東京医科歯科大学

強固な炭素-炭素結合の開裂を経る合成中間体「アライン」発生法の開発 — 医薬品開発などに役立つ3成分連結反応 —

【ポイント】

- 芳香環の炭素-炭素結合のひとつが三重結合となった、短寿命の合成中間体「アライン」の新しい発生法の開発に成功しました。
- 強固な炭素-炭素結合の切断を経るユニークな形式でアラインが発生することを明らかにしました。
- 本手法を用いることにより、シンプルな3種類の原料から多彩な芳香族化合物が合成でき、新しい医薬品開発などに役立ちます。

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 生命有機化学分野の吉田 優 准教授と細谷孝充 教授の研究グループは、芳香環の炭素-炭素結合のひとつが三重結合となった短寿命化学種であるアラインを、通常は強固で切断しにくい炭素-炭素結合の開裂を経て発生できることを明らかにしました。このユニークな形式でのアライン発生法を利用することにより、シンプルな3種類の原料から、多様性に富んだ芳香族化合物を簡便に合成できます(図1)。そのため、新しい医薬品開発などに役立つことが期待されます。この研究は、文部科学省科学研究費補助金ならびに文部科学省・国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業等の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、2017年2月23日に、アメリカの有機化学専門誌 Organic Letters のオンライン版で発表されました。



【図1】炭素-炭素結合の切断を経るアライン発生法

【研究の背景】

芳香環の炭素-炭素結合のひとつが三重結合となった短寿命化学種であるアラインは、多彩な多置換ベンゼン類の合成中間体として、古くから利用されてきました。しかし、反応性が高く損なわれやすい官能基を分子内に有するアラインの発生は容易ではありません。特に、 α -アリアルケトンの芳香環の炭素-炭素結合のひとつが三重結合となったアラインの発生は、ケトン部位の反応性が高いために困難でした。

【研究成果の概要】

本研究グループは、良好な脱離能を有するトリフルルオキシ基が結合したベンゼン環と歪みの大きなシクロブテン環とが縮環したケトンを出発原料として用いて、さまざまな変換反応を検討する過程において、フランの存在下で有機リチウム反応剤を作用させると、炭素-炭素結合の切断を経てアラインが発生することを発見しました(図1)。本反応では、 α -アリアルケトンの芳香環の炭素-炭素結合のひとつが三重結合となったアラインが生じ、これがフランと効率よく環化付加反応することにより、従来法では合成することが難しい α -アリアルケトンが高収率で得られます。本反応には、フラン以外のアライノフィル(アラインとの反応相手)を用いることも可能で、多彩な α -アリアルケトン類を合成することができます。また、生成物である α -アリアルケトン類は、キノリンなど、さらに多様な複素芳香族化合物へと容易に誘導できます。

研究グループは、本反応の機構を明らかにするため、各種コントロール実験を行い、その結果、ケトンへの有機リチウム反応剤の付加反応の後、炭素-炭素結合の開裂によるアリアルアニオンの発生と、トリフルルオキシ基の β 脱離がそれぞれ段階的に進行し、アラインの発生へと至ることをつきとめました。さらに、解明した反応機構にもとづき、出発原料としてケトンに代えて、対応するシリルアセタールを用い、これに対してフッ化物イオンを作用させることでも、対応する α -アリアル酢酸エステルの芳香環の炭素-炭素結合のひとつが三重結合となったアラインを発生できることを明らかにしました。この手法を利用し、含フッ素 α -アリアル酢酸エステルの合成にも成功し、合成可能な芳香族化合物をさらに拡充することができました。

【研究成果の意義】

結合エネルギーが高いため、通常は強固で切断しにくい炭素-炭素結合の開裂を経る、ユニークなアライン発生法は、有機化学における新手法として興味深いだけでなく、複雑な置換形式の α -アリアルケトン類の効率合成に有用です。生成物の α -アリアルケトン類は、さまざまな複素芳香族化合物の合成中間体として有用であり、さらに、本反応では、出発原料のケトン、有機リチウム反応剤、アライノフィル(アラインとの反応相手)というシンプルな3種の原料の組み合わせを変えて用いるだけで、多様性に富んだ α -アリアルケトン類を迅速に合成できるため、新しい医薬品などの開発に役立つ合成手法として期待されます

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所
生命有機化学分野 吉田 優(ヨシダ スグル)
細谷 孝充(ホソヤ タカミツ)

TEL:03-5280-8114 FAX:03-5280-8114

E-mail:s-yoshida.cb@tmd.ac.jp(吉田)、thosoya.cb@tmd.ac.jp(細谷)

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 広報部広報課

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp