

審査の結果の要旨

氏 名 米 原 光 祐

芳香環をはじめとする π 電子共役系は医薬化学・材料化学における重要な構成単位である。米原光祐提出の論文では π 電子共役系の二次元、三次元的な変化に着目した研究を展開し、医薬化学、材料化学的に有用な機能性物質創製を目指した方法論開拓を行っている。その例として、非ベンゼン系芳香族化合物のアズレン骨格、二つの二重結合が直交するアレン骨格の特徴ある π 共役系に着目した研究を展開し、1) 光線力学療法用光増感剤として有用なアズレン縮合型新規近赤外色素の創製、2) 亜鉛アート錯体を用いた S_N2' 選択的付加反応による、ER β サブタイプ選択的リガンド創製に有用なヒドロキシフェニルアレン骨格の合成法開発、3) 芳香族アレン化合物へのシリル亜鉛化反応による、合成化学・材料化学的に有用なビニルシラン化合物の選択的合成法開発、を報告している。

2 章では、これまで合成されていなかったジシアノナフタレンの構造異性体である 5,6-ジシアノアズレン (1) の合成ルートを確立し、それを前駆体としてアズレン環をテトラアザポルフィリン環に縮合させた新規近赤外色素の合成研究を行った (Fig. 1)。フタロシアニンの一つのベンゼン環をアズレン環に置換したアズレン縮合トリベンズテトラアザポルフィリン (2) では、アズレン環の置換基効果により対応するフタロシアニンと比較し、100 nm 程度の近赤外化が起きることを見いだした。四つ全てのベンゼン環をアズレン環に置換したアズレノシアニン (3) では、1000 nm を超える近赤外領域にその最長波長吸収帯を持つことを明らかにした。また、サイクリックボルタンメトリーによる電気化学測定および量子化学計算プログラム Gaussian を用いた理論計算による考察を行い、3 は酸化分解に強い新規近赤外色素であることを明らかにした。光線力学療法の新規光増感剤創製における課題として、色素の近赤外化に伴う酸化分解への不安定化 (HOMO のエネルギー準位の上昇) が挙げられる。これまでのベンゼン系芳香族化合物を核とする化学ではこの課題の克服は難しかった。ベンゼン系芳香族化合物にはない分極した構造を持つ、非ベンゼン系芳香族化合物のアズレン環に着目し、 π 共役系の二次元的な変化を有効利用することで HOMO のエネルギー準位の上昇を抑えつつ、LUMO のエネルギー準位を低下させる次世代型色素の創製に成功した。

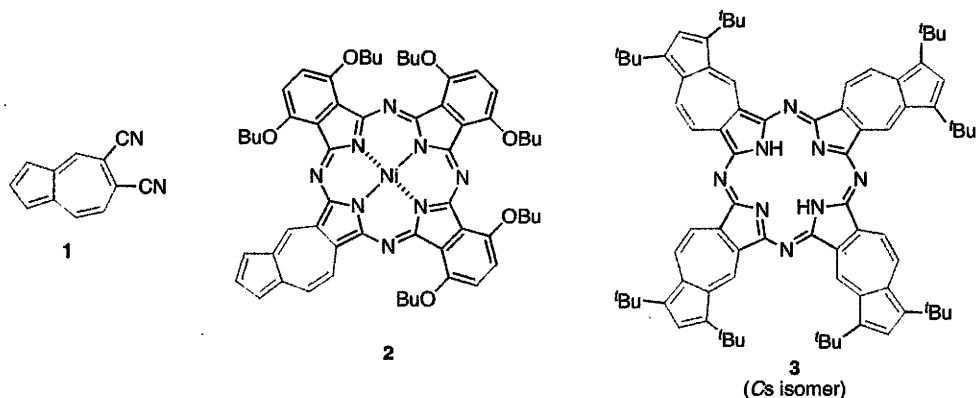


Fig. 1. 5,6-Dicyanoazulene and azulene-fused tetraazaporphyrin derivatives.

3章では、これまでほとんど合成されていなかったヒドロキシフェニルアレン骨格(4)がERβサブタイプ選択的リガンド創製に有用な骨格となる可能性があることを示した(Fig. 2)。その上で、現段階における課題がその骨格の効率的合成法確立であることを提示し、それを解決する手法として亜鉛アート錯体を用いたS_N2' 選択的付加反応の開発に着手している。

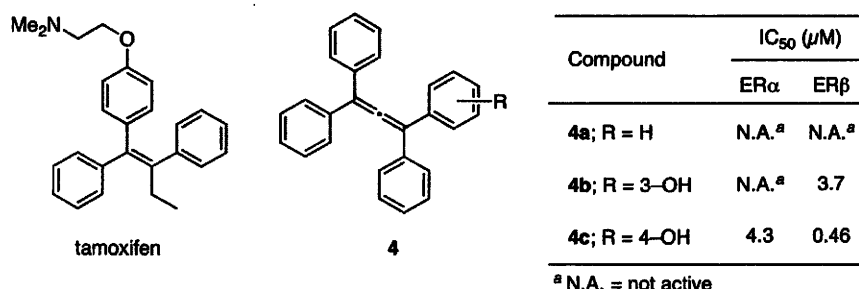


Fig. 2. ER inhibitory activities of hydroxyphenylallenes 4.

塩化亜鉛と各種アルキルリチウムから調製されるモノアニオン型亜鉛アート錯体 R₃ZnLi (R = alkyl, phenyl) とプロパルギルメシレートとの反応条件検討の結果、高S_N2' 選択的に反応が進行し、アルキル基あるいはフェニル基が付加した対応するアレン化合物を与えることを明らかにした。また、ジアニオン型亜鉛アート錯体 'Bu₄ZnLi₂ とヨードベンゼン誘導体から調製される芳香族亜鉛アート錯体 'Bu₃ZnRLi₂ (R = aryl) とプロパルギルブロマイドとの反応検討を行い、同様に高S_N2' 選択的に目的とする芳香族アレン化合物を与えることを明らかにした。加えて、反応点周りが立体的に嵩高いなどの要因で反応性がやや劣るプロパルギル誘導体に関しても、CuBrをはじめとした一価銅を触媒として添加することにより効率的に反応が進行し、高S_N2' 選択的に目的とするアレン化合物を与えることを見いだした。開発した方法論をもとにヒドロキシフェニルアレン骨格が合成できることも示した。亜鉛アート錯体を用いることで多様な置換基を有するアレン化合物の選択的合成法開発に成功した(Fig. 3)。

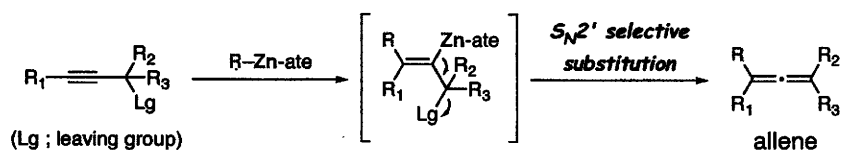


Fig. 3. S_N2' selective allene synthesis with zincates.

4章では、合成化学、材料化学において重要な有機ケイ素化合物の新規合成法開発を行った。具体的には芳香族アレン化合物を利用する位置選択的シリル亜鉛化反応の開発を目指した。1-フェニルアレンを基質とした亜鉛錯体の検討を行い、二配位型亜鉛錯体 (PhMe₂Si)ZnMe とモノアニオン型亜鉛アート錯体 (PhMe₂Si)₃ZnLi を用いた場合には、シリル亜鉛化反応が高収率かつ高選択的に進行し、それぞれに対応する *exo/endo*-vinylsilane を選択的に与えることを見いだした。この結果は、亜鉛錯体を使い分けることで一つの基質から二つの異なるビニルシランを与えることを意

味する。多様な官能基を有する芳香族アレン化合物を用い、基質一般性の検討を行ったところ、ほとんどの基質において化学選択的に反応が進行し、用いる亜鉛錯体に依存して、それぞれに対応する *exo-endo*-選択性を与えることを見いだした。実験および理論計算を用いた選択性に関する反応機構解析を行ったところ、二配位型亜鉛錯体は速度論的に、モノアニオン型亜鉛アート錯体は熱力学的に、それぞれ *exo-endo*-選択性を発現していることを見いだした (Fig. 4)。一般に置換アレン化合物へのシリル金属化反応は単一基質から *exo-endo-vinylsilane*、*exo-endo-allylsilane* の4種類の付加位置異性体が生成し、選択性制御が困難とされている。これまでアレン化合物に対する位置選択的シリル亜鉛化反応の報告例はなかった。亜鉛周りの配位環境を適切に選択することにより付加位置の制御を達成した本検討はシリル亜鉛錯体を用いたはじめての成功例であり、今後の錯体設計において有用な知見を与えうると考えられる。

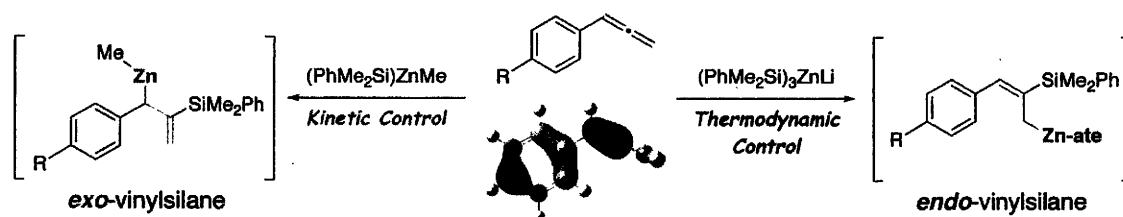


Fig. 4. Silylzincation reaction of phenylallenes with silylzinc reagents.

本論文は π 電子共役系の変化に着目する観点が医薬化学、材料化学的に有用な新規機能性分子の創製に有効であることを示した。アズレン骨格に着目した研究では、アズレン環を含む新しい拡張 π 電子共役系の構築や機能性分子創製を加速させることが期待される。また、アレン骨格に着目した研究では、アレン構造が特徴的な生理活性を発現する起源となりうることを示唆するとともにアレン化合物が機能性分子前駆体として有用であることを示しており、その新たな合成法確立が多様な機能性分子創製研究の一助となることが期待される。

これらの成果は、博士（薬学）の学位論文として十分に価値があるものと認められる。