

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

学位論文題目	銅触媒による α -ブromoカルボニルを用いたアルケン及びアルキンへの位置及び立体選択的反応に関する研究
氏 名	中村 公昭
<p>炭素-炭素二重結合を持つ化合物であるアルケンの合成法開発は、アルケンが多くの有用物質の骨格を形成していることから、この分野の重要な課題の一つである。そのため、様々なアルケン合成法の開発に多くの興味を持たれ、多様な変換反応が報告されてきた。しかし、アルケンには置換基の配置により“トランス体”及び“シス体”の構造が存在し、立体的な要因からこれらの立体選択性の制御は容易ではなく、また、位置選択性の制御も非常に重要である。これらの理由から、遷移金属触媒反応を含む幅広い反応開発が行われているが、その立体配置は導入する置換基の構造に大きく依存することから、立体及び位置選択的に化合物を作り分けるのは困難であるのが現状である。本研究では、銅触媒存在下アルケン合成における新規位置及び立体選択的反応の開発を行った。</p> <p>溝呂木ヘック反応は医薬品などの合成に広く用いられており非常に有用な反応である。しかし、末端オレフィンのα位にメチル基を持つαメチルスチレン類との反応では、β水素脱離の方向により2種類の生成物(エキソ及び、エンドメチレン)が生じるという問題がある。そこで本研究では第三級ハロゲン化アルキルを用いて、エキソ選択的な反応開発に取り組んだ。その結果、第三級ハロゲン化アルキルとαメチルスチレン類を銅触媒存在下、多座アミン配位子を用いると三級アルキル化が進行し、選択的にエキソメチレン体が見出された。(第1章)</p> <p>置換アルケンを合成するための反応はこれまで多く研究が進められているが、置換におけるE-及びZ-選択性は完全ではないのが現状である。そこで本研究では銅触媒存在下ハロエステルとオルト位に水酸基を持つスチレン類との選択的Z-アルケン合成開発に取り組んだ。その結果、基質のエステル化-環化反応(分子内原子移動型ラジカル置換反応)により環状オレフィンを生じ、最後に加水分解を行うことにより、Z置換アルキルスチレン誘導体を得ることに成功した。(第2章)</p> <p>アルケニルホウ素化合物は主にアルキンとヒドロボランの反応により合成するのが一般的である。例えば、銅を触媒とする有機溶媒中でのアルキンのボリル化反応は、リン、窒素、カルベンを配位子とした反応例が報告されている。また、最近では溶媒として水を用いる反応も報告されている。そこで、本研究では水中において銅触媒存在下ジボロンを用いたアルキンへの還元的ボリル化を行った。その結果、水中でジボロンのアルキンへの還元的ボリル化が進行し高い収率でアルケニルホウ素を与えることを見出した。(第3章)</p> <p>鈴木・宮浦カップリング反応は炭素-炭素結合を形成するための重要な反応である。しかし、アルキルハロゲン化物を用いた鈴木カップリングは、金属触媒の酸化的付加の遅さや付加後のアルキル金属中間体の不安定さから困難であった。アルキルハロゲン化物を用いた反応は研究が進められているが、官能基化された三級ハロゲン化物と1-アルケニルホウ素試薬のカップリング反応は報告されていない。そこで、本研究では銅-多座窒素触媒系による三級アルキルハロゲン化物を用いた鈴木宮浦カップリング型反応の開発に取り組んだ。(第4章)</p> <p>アルキンへのヒドロアルキル化反応は、アルキル化された炭素-炭素二重結合を得るための最も有望な手段の一つである。しかし、この反応におけるアルキンへの付加に伴う位置及び立体選択性の制御は非常に困難であるのが現状である。そこで本研究では、銅触媒存在下末端アルキンと臭化エステルの立体選択的ヒドロアルキル化反応開発に取り組んだ。その結果、E体及びZ体のアルキルアルケンを作り分けることに成功した。(第5章)</p>	

学位論文審査の結果及び最終試験の結果報告書

(博士後期課程博士用)

山口大学大学院理工学研究科

報告番号	理工博甲 第 745 号	氏名	中村公昭
最終試験担当者	主査委員	西形孝司	
	審査委員	上村明男	
	審査委員	村藤俊宏	
	審査委員	鬼村謙二郎	
	審査委員	上條真	
	審査委員	川本拓治	
【論文題目】 銅触媒による α -プロモカルボニルを用いたアルケン及びアルキンへの位置及び立体選択的 反応に関する研究			
【論文審査の結果及び最終試験の結果】 有機合成化学において、複雑な分子を効率的に合成する手段の開発は目的分子への合成経路短縮が望 めるため重要な研究分野である。本博士論文では、“炭素-炭素二重結合”を含む分子を合成する手段 開発に焦点を置いており、その結果、1) 銅触媒存在下第3級 α -プロモエステルとスチレン類との反 応から選択的にアリル化合物を合成、2) 銅触媒存在下第3級 α -プロモエステルとビニル置換フェノ ールを用いて Z 選択的にアルケンを合成、3) 第3級 α -プロモエステルを用いるアルキンへのヒドロ アルキル化を経由する Z および E アルキル置換アルケンを合成する反応の開発に成功した。さらに、 これらの反応から見つかった知見を応用することで、有機溶媒を使わない水中でのホウ素化反応を開 発することでアルケニルホウ素化合物の合成にも成功した。これら一連の研究により、炭素-炭素二 重結合を含む分子の効率的かつ環境調和型反応の開発に成功した。以下に各章の概要を示す。 1) 銅触媒存在下第3級 α -プロモエステルとスチレン類との反応から選択的にアリル化合物を合 成：炭素-炭素二重結合の生成位置を制御する反応である。二重結合の骨格は、位置及び立体選択的 構築が難しく、有機合成上解決すべき課題である。とくに、末端二重結合であるエキソメチレン（ア リル化合物）は、現在の有機合成法の中では Wittig 反応により効率的に形成することができる。一方、 申請者は α -プロモエステルと α -メチルスチレン類を銅触媒下で反応を行うと、熱力学的に安定な内部 オレフィンでなく、末端二重結合であるエキソメチレン体を選択的に生成できることを見出した。基 質許容性は広く、一般的な有機合成法として確立できた。 2) 銅触媒存在下第3級 α -プロモエステルとビニル置換フェノールを用いて Z 選択的にアルケン を合成：炭素-炭素二重結合の立体選択的合成法に関する研究である。炭素-炭素二重結合には置換基 の配置により“トランス体(E)”及び“シス体(Z)”の構造が存在し、特に立体障害が大きい後者の合成が 難しい、申請者は、 α -プロモエステルと 2-ヒドロキシスチレン類を銅触媒下で反応を行うと、7員環 形成続く加水分解により、対応する Z 体オレフィンを特異的に与えることを見出した。合成した Z オレフィンはベンゼン環と第3級アルキル基が同じ方向に位置しているため、非常にかさ高い構造で あり、他の手法ではその構築は難しいと推測される。このことは本反応が非常にすぐれていることを 示しており、今後、医薬品などへの応用が期待されることである。 3) 第3級 α -プロモエステルを用いるアルキンへのヒドロアルキル化を経由する Z および E アルキ			

ル置換アルケンを合成する反応の開発：“トランス体(E)”及び“シス体(Z)”の作り分けに関する研究である。アルキンへの付加において、位置および立体選択性を制御することは非常に困難であり、選択的にそれらを作り分けられた例はほとんどない。申請者は、銅触媒存在下アルキンへの連続反応を駆使することで、それらを選択的に合成することに成功した。 α -プロモエステルとアルキンとの反応では、シラン存在下に銅触媒ヒドロアルキル化を行うと、対応するシスオレフィンが、一方、ジボロン存在下に反応を行うと対応するトランスオレフィンが生成することを見出した。

公聴会では約40名の参加があった。発表に対しては次のような質問があった。反応で生じる π タイプラジカルの役割、Z,Eアルケンの立体選択性の合理的説明、反応で使用するホウ素を触媒として利用できないか、二価銅とアルケニルホウ素のトランスメタル化、ジボロンでなくピナコールボランを使うことは可能か、提唱している中間体の具体的説明、水素源としてどのようなものが見えるか、そして、ビニルラジカルの構造と反応選択性の関係について。いずれの質問に対しても申請者から専門知識をもった的確かつ理論的な回答が得られた。

以上より本研究は、炭素-炭素二重結合の形成をいかにして制御するかに着目しそれを金属触媒の能力を使いこなすことで、これまでに合成困難であったシス及びトランスオレフィンの合成に成功した。本研究は、独創性、信頼性、有効性、実用性ともに優れ、博士(工学)の論文に十分値するものと判断した。

論文内容および審査会、公聴会での質問への応答などから、最終試験は合格とした。

なお、主要な関係論文の発表状況は以下のとおりである(関連論文 計4編、参考論文 なし)

- 1) Takashi Nishikata, Kimiaki Nakamura, Kohei Itonaga, and Shingo Ishikawa, "General and Facile Method for exo-Methylene Synthesis via Regioselective C-C Double-Bond Formation Using a Copper-Amine Catalyst System", *Org. Lett.*, 2014, 16, 5816-5819.
- 2) Takashi Nishikata, Kimiaki Nakamura, Yuki Inoue and Shingo Ishikawa, "A detachable ester bond enables perfect Z-alkylations of olefins for the synthesis of tri- and tetrasubstituted alkenes", *Chem. Commun.*, 2015, 51, 10154-10157.
- 3) Kimiaki Nakamura and Takashi Nishikata, "Tandem Reactions Enable Trans- and Cis-Hydro-Tertiary-Alkylations Catalyzed by a Copper Salt", *ACS Catal.*, 2017, 7, 1049-1052.
- 4) Chihiro Tanaka, Kimiaki Nakamura and Takashi Nishikata, "Copper-catalyzed reductive borylations on water", *Tetrahedron*, 2017, 73, 3999-4003.