

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

学位論文題目	遷移金属触媒を用いた立体的に嵩高い官能基導入法の開発
氏 名	山根 侑
<p>遷移金属触媒を用いた有機合成反応は、多彩な骨格および官能基を有する化合物を高効率および高収率で与えることができる。そのため学術、産業分野においても重要な反応の一つである。遷移金属触媒を利用することで様々な官能基の導入が可能となったが、依然として立体的に嵩高い官能基を導入することは困難とされている。例えば芳香環などのC-H結合の直接的な変換反応においては、立体的に込み合った位置のC-H結合の直接的な変換は、殆ど反応が進行しない。そのため既存の報告例は基質に依存している。また第3級アルキルハライドのような立体的に嵩高い求電子剤を反応に用いることは困難とされている。このような様な反応が実現すれば、複雑な骨格を有する芳香族化合物の合成や構築が困難な第4級炭素中心を持つ化合物を容易に与える手段となりうる。しかし立体的に嵩高い官能基の導入反応は遷移金属触媒の特性上、未だに困難とされている。そこで本研究では立体的に嵩高い置換基に隣接するC-H結合の直接的な変換、第3級アルキル基を求電子剤として用いた新規反応の開発に着手した。</p> <p>第1章ではPd触媒を用いた三置換フランのC3位のC-H結合の直接的なアリール化反応の開発について述べる。ヘテロアリール骨格は、ファインケミカル分野において重要な骨格の一つとして挙げられる。ヘテロビアリール化合物の合成に注目が集まっており、望みの位置のC-H結合を変換する手法が研究されている。しかしながら、立体的に込み合った位置のC-H結合の変換は基質に大きく依存しており、汎用性の高い触媒系は開発されていない。そこで本研究は、汎用性の高い触媒反応の開発を指向し、三置換フランの3位のC-H結合の直接的な変換反応の開発に着手した。また本反応の達成によりテトラアリーブランの精密合成の短段階に成功した。</p> <p>第2章では銅触媒と第3級α-ブロモアミドを用いたアクリル酸との付加-環化反応による4級炭素中心を有する複素環式化合物の触媒的な分岐的合成方法の開発について述べる。第3級ブロミアミド化合物と炭素-炭素不飽和結合を有する化合物との反応は、第4級炭素中心を有するピチロラクタム骨格を容易に与える方法論となりうる。しかし、嵩高い求電子剤を用いる必要があるため、このような反応の報告例は皆無である。そこで本研究はγ-ピチロラクタム合成法の開発を目指し、銅触媒存在下、第3級α-ブロモアミドとアクリル酸を用いたラジカル付加-環化反応を検討した。その結果C-N結合およびC-O結合形成が競合し、第4級炭素中心を有するγ-ピチロラクタムおよびイミノラクトンが得られることを見出した。反応条件の検討の結果、反応に用いるアミン塩基によって、ラクタムとイミノラクトンの生成経路を制御できることが明らかとなった。また反応開発中に発見したα-ブロミアミドの二量化-環化反応について、反応条件の最適化、基質適用範囲の検討を行ったので、これについても報告する。</p> <p>第3章では第3級α-ブロモアミドと末端アルキンを用いた4級炭素中心を有する内部アルキンの触媒的な合成反応の開発について述べる。アルキン化合物は様々な鎖状、環状化合物を与える有用な合成中間体である。更なる有用化合物の合成を目指し、近年はフォトドックス触媒などを用いた第4級炭素中心を有する内部アルキン合成方法の開発が検討されている。しかしこれらの方法では末端アルキンを使用することができず、また導入可能な第3級アルキル基は<i>t</i>Bu基など単純な構造が多く、官能基化された第3級アルキル基を効率的に導入できた例は殆ど無い。そこで出発原料の簡略化および生成物の変換の観点から、官能基化された第3級アルキル基の導入方法の開発に着目した。反応の開発にあたって、第2章と同様にα-ブロミアミドと銅触媒を用いたラジカル反応に着目し、菌頭型クロスカップリング反応の開発を行った。各種条件検討の結果、本反応は用いる窒素配位子によってATRA反応と菌頭型反応の選択性を制御できることが明らかとなった。</p> <p>以上、本研究では立体的に嵩高い官能基の導入という遷移金属触媒を用いた有機反応の課題の克服を目指して研究を行い、3つの新規反応の開発に成功した。これらの反応は複雑な骨格を有する化合物の合成および、有用化合物のライブラリー合成への応用が期待できると考えている。</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 746 号	氏名	山根 侑
最終試験担当者		主 査	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】			
遷移金属触媒を用いた立体的に嵩高い官能基導入法の開発			
【論文審査の結果及び最終試験の結果】			
<p>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、“立体的に混み合った分子”を合成する手段の開発に焦点を置いており、その結果、1)パラジウムによる置換フランの込み合った位置へのアリール化反応の開発、2)銅触媒と第3級α-プロモアミドを用いたアクリル酸との付加-環化反応による立体的にかさ高い第4級炭素中心を有する複素環式化合物の合成法、3)第3級α-プロモアミドと末端アルキンを用いた第4級炭素中心を有する内部アルキンの触媒的な合成反応の開発に成功した。これら開発した手法を用いることで、これまでは合成が困難であったテトラアリールフラン、第4級炭素を有するラクタムやアルキンを効率的かつ簡便に合成する手法を確立した。以下に各章の概要を示す。</p> <p>1) パラジウムによる置換フランの込み合った位置へのアリール化反応の開発：現在の有機合成法として優れた手法である芳香族炭素-水素結合の官能基化に関する研究である。これまでの合成法を一変させるとされる本手法は、世界中の様々な研究者がこぞって取り組んでいる非常に注目度の高い研究分野である。しかしながら、立体的にかさ高い位置のC-H結合を変換することは、この分野の残された課題の一つであった。申請者は、フランの4つある水素の内3つに置換基を配置し、立体的に混み合ったC-H結合のみを残した基質を使い、この位置が変換できるかどうかという難題に取り組んだ。その結果、パラジウム触媒を用いることで効率的にC-H結合をアリール基に変換することに成功した。本手法を用いると、異なる4つの置換基を持つフランを合成することができ、電子デバイスなどへの優れた材料候補となると期待される。</p> <p>2) 銅触媒と第3級α-プロモアミドを用いたアクリル酸との付加-環化反応による立体的にかさ高い第4級炭素中心を有する複素環式化合物の合成法：α-プロモアミドを使った環状第4級炭素の合成である。第4級炭素は立体的なかさ高さから合成が困難な構造の一つである。申請者はα-プロモアミドがアクリルアミドへ変換される点、そして、これにα-プロモアミドと銅から生じたα-ラジカル種が反応するとイミノラク톤を合成できることを見出した。さらに、アミドは窒素と酸素の求核部位を持つため反応性を制御することで多様な骨格を形成可能である。申請者はこの点に着目し、銅触媒存在下α-プロモアミドとアクリルエステル類との形式的環化付加の開発に取</p>			

り組んだ。その結果、強塩基性条件で反応を行うと、窒素から反応したラクタムが生じることを見出した。これは中間体として銅メタラサイクルを経由していると考えられる。一方、弱塩基性条件で反応を行うと、反応全てがラジカル反応で進行するため、酸素から反応したイミノラクトンを生じることを見出した。アミドの窒素と酸素の反応性を制御した最初の例である。

3) 第3級 α -プロモアミドと末端アルキンを用いた第4級炭素中心を有する内部アルキンの触媒的な合成反応の開発：アルキンのクロスカップリングに対する新提案である。末端アルキンを炭素官能基で変換する反応は菌頭反応と呼ばれ非常に優れたアルキン合成法である。しかしながら、導入できる炭素官能基はアリールやアルケニルのみでアルキル基特に第3級アルキル基の導入は困難とされてきた。申請者は、中間体銅アセチリドの性質を巧みに使いこなすことで、末端アルキンの第3級アルキル化に成功した。通常ではアルキンへの付加が進行するところをカップリングの経路に変えた画期的な系である。

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。反応中間体の性質と生成物の関係、銅の配位子としては二座及び三座窒素配位子があるが、ラジカル生成やアルキニル銅生成にどのように関わっているのか、銅錯体の構造の違いにより反応経路が変わることがあるのか、 α -プロモアミドとの銅錯体形成は反応機構のどのタイミングで進行するのか、ラジカルによる5-endo環化は本当に優位に進行するのか、そして、反応活性中間体として3員環アジリジンの寄与はどれほどあるのか。いずれの質問に対しても申請者から専門知識をもつて的確かつ理論的な回答が得られた。そして、学生からは研究を成功に導くための心構えや哲学に対して質問があり、後輩への強いメッセージも発信していた。

以上より本研究は、分子のかさ高さ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テトラアリールフランや環状および鎖状第4級炭素化合物の合成に成功した。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 計4編
関連論文

1) **Yu Yamane**, Koichiro Miyazaki, and Takashi Nishikata, "Different Behaviors of a Cu Catalyst in Amine Solvents: Controlling N and O Reactivities of Amide", ACS Catal., 2016, 6, 7418-7425.

2) Takashi Nishikata, **Yu Yamane**, Yousui Yamaguchi, and Shingo Ishikawa, "A powerful method for the direct arylation of furans at a sterically congested C-H bond", Asian J. Org. Chem., 2016, 5, 466-469.

3) Naoki, Miwa, **Yu Yamane**, and Takashi Nishikata, "A Ligand Containing Five Nitrogen Atoms Enabled Efficient Homocyclization of α -Bromocarbonyl Amides in the Presence of a Copper Catalyst", Chem. Lett., 2017, 46, 563-565.

4) **Yu Yamane**, Naoki Miwa, and Takashi Nishikata, "Copper-catalyzed functionalized tertiary-alkylative Sonogashira type couplings via copper acetylide at room temperature", ACS Catal., 2017, 7, 6872-6876.

参考論文

1) Akio Kamimura, **Yu Yamane**, and Hidemitsu Uno, "Preparation of Optically Active 4-Aminopyrrolidines by Radical Addition/Cyclization to Chiral N-(2-(Methoxyimino)Ethyl)- β -Amino- α -Methylene Esters, "Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements., 2013, 188, 356-366.

2) Koichiro Miyazaki, **Yu Yamane**, Ryuichiro Yo, Hidemitsu Uno, and Akio Kamimura, "Preparation of optically active bicyclo dihydro siloles by a radical cascade reaction", Beilstein J. Org. Chem., 2013, 9, 1326-1332.

3) Akio Kamimura, Koichiro Miyazaki, **Yu Yamane**, Ryuichiro Yo, Shingo Ishikawa, Hidemitsu Uno, and Michinori Sumimoto, "A Radical Cascade Cyclization To Prepare Dihydrothiophenes Induced by Thiyl Radicals as Sulfur Biradical Equivalents", J. Org. Chem.,