

学位論文内容の要旨	
学位論文題目	銅触媒を用いた高効率なアルケンの官能基化
氏名	野田 祐史
<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、アルケンの第3級ハロゲン化アルキルを用いる“第4級炭素”化合物の合成に関する手段開発に焦点を置いた。第3級アルキル基の導入は、その立体的なかさ高さから、合成化学的にもとりわけ扱いが難しい炭素官能基である。詳しい研究の結果、次のことが分かった。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アルケンに有する第4級炭素の合成、2) 銅触媒存在下第3級α-プロモマロン酸とスチレンとのシクロプロパンの合成、3) 銅触媒存在下第3級α-プロモケトエステルとスチレンとのジヒドロフランの合成、4) 第3級アルキル基をもつアリル化合物を、銅触媒存在下炭素-炭素結合開裂を伴うS_H2'反応経路で、別の第3級アルキル基へと置換する反応、5) 一連の開発した銅触媒反応を低減させる系の開発、そして、6) 低触媒条件のもと、連続的の第3級アルキル化-C-H環化を経るオキシインドール合成法の開発に成功した。以下に各章の概要を示す。</p> <p>1. スチレン類の第3級アルキル化 有機合成において、カルボニル基のような官能基をもつ第3級アルキル基を導入することは最も難しい反応のひとつとされてきた。官能基を有さない第1級、2級、3級ハロアルカンを用いた反応は溝呂木・Heck反応によって達成されているが、官能基を有するアルキル基のアルケンに対する導入は未だ達成されていない。特にα-ハロカルボニル化合物は遷移金属触媒に酸化的付加をした中間体から、β-水素脱離が優先的に進行し共役オレフィンが生じるため、他のアルキル基と比べると難易度は高いとされてきた。これらを解決するために、α-プロモカルボニルと銅との反応でα-ラジカル種(第3級アルキルラジカル)が生成することを利用した反応開発を行った。その結果、スチレン類に対する一連の第3級アルキル化に成功した。</p> <p>2. 銅触媒によるシクロプロパン化 シクロプロパンを合成する方法は様々な物が報告されてきたが、その多くは安定性の低い試薬であるジアゾ化合物を用いた反応や、Simmons-Smith反応のように有機亜鉛試薬を用いなければならないのが現状である。本研究では、プロモマロン酸エステルとスチレン類との反応を銅触媒共存下で試みたところ、形式的[2+1]環化付加反応が進行することで対応する第4級炭素を持つシクロプロパンが得られることを見出した。反応途中で生じるマロン酸からの炭素-エノラート種の生成が鍵である。</p> <p>3. 銅触媒を用いたジヒドロフラン合成と4つのアリールで置換されたヘテロ環合成への応用展開 複数のアリール基で置換された複素芳香環は特異な発光特性を示すことから、有用な分子である。しかしながら、芳香環上の水素をすべて異なるアリール基で精密に置換することは難しい。本研究では、4つのアリールで置換されたヘテロ環を合成するための鍵中間体としてジアリールジヒドロフランの合成法開発を試みた。その結果、スチレン類とプロモケトエステルとの反応を銅触媒共存下で試みたところ、系中で酸素-エノラート種が生成することで形式的[3+2]環化付加反応が進行することで対応するジアリールジヒドロフランが得られることを見出した。得られたジヒドロフランをさらに、酸化と臭素化、そしてアリールカップリングを施すことで、位置選択的に4つの異なるアリール基で置換されたフラン類の合成に成功した。</p>	

4. 銅触媒存在下における炭素-炭素 σ 結合切断を伴うアリル位第3級アルキル化反応の開発
遷移金属触媒によるひずみのない炭素-炭素結合開裂反応の開発は、炭素-炭素結合が高い結合エネルギーを有するため、非常に困難である。このため、切断可能な結合は主に3又は4員環などの環歪みを有する、あるいは特定の配向基に隣接する炭素-炭素結合の開裂に限られている。そこで、構造的に歪みのないアリル置換化合物を反応に用いたところ、アリル位の炭素-炭素単結合開裂反応が銅触媒系により生じたアルキルラジカルを用いることで、効率的に進行することを見出した。

5. 高効率銅触媒アルキル化反応の開発

一般に、遷移金属による触媒反応は1-30 mol%もの触媒量を必要としており、これまでに本博士論文で取り組んできたアルキル化反応でも10 mol%の銅触媒が必要であった。そのため、必ずしも効率のよい反応系ではない。特に、銅などの第一周期遷移金属触媒は、対応する貴金属触媒に比べると、系中で酸化などによる価数変化が容易なことなから触媒量の低減が困難であることが知られている。そこで、触媒活性を維持するために、各種条件を検討した結果、銅触媒とジイソプロピルエチルアミンを組み合わせると触媒量を0.01 mol%にまで減少させることに成功した。アミンが銅に対する活性化剤として働いていることを見出した。

6. 高効率銅触媒オキシインドール合成

複素環は多くの生理活性物質や機能分子に見られる重要な骨格であり、例えば、窒素を含むインドール類などが一例として挙げられる。これらを金属触媒を用いて合成を行う場合には、一般に、1 mol%以上の触媒を添加する必要がある、必ずしも効率のよい反応系ではない。そこで、前章で開発したアミンによる銅活性化法を利用して、オキシインドールの合成反応開発に取り組んだ。その結果、mol比で20ppmという非常に少ない触媒量で、 α -プロモカルボニル化合物とアクリルアミドの反応を行うと、連続的第三級アルキル化-C-H環化を経てオキシインドールを合成することに成功した。

以上より本研究は、第三級アルキルラジカルを銅触媒による制御法に着目することで、これまでに合成困難であった一連の第四級炭素分子の合成に成功した。

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 759 号	氏名	野田祐史
最終試験担当者	主 審 査 委 員	査 査 委 員 委 員 委 員 委 員 委 員	西形孝司 上村明男 村藤俊宏 酒多喜久 上條真 川本拓治
【論文題目】 銅触媒を用いた高効率なアルケンの官能基化			
【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、“第4級炭素”を含むアルケン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アルケンを有する第4級炭素の合成、2) 銅触媒存在下第3級 α-プロモマロン酸とスチレンとのシクロプロパンの合成、3) 銅触媒存在下第3級 α-プロモケトエステルとスチレンとのジヒドロフランの合成、に関する反応開発に成功した。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、様々な形式のアルキル化反応、及び非常に高い触媒効率(TON, 1万程度)で反応を行うことにも成功した。これら一連の研究により、炭素-炭素二重結合を含む第4級炭素分子の効率的反応の開発に成功した。以下に各章の概要を示す。</p> <p>1) スチレンの三級アルキル化 有機合成において、カルボニル基のような官能基をもつ三級アルキル基を導入することは最も難しい反応のひとつとされてきた。官能基のない一級、二級、三級アルキルハロゲン化物を用いた溝呂木-Heck 反応やクロスカップリングによって達成されているが、官能基を有するアルキル基の導入は未だ達成されていない。特に α-ハロカルボニル化合物は金属に酸化的付加が進行した中間体において、β-水素脱離が優先的に進行し共役オレフィンが得られるため、他のアルキル基と比べると難易度は高いとされてきた。これらを解決するために、ラジカル経路で安価な金属を用いた反応である原子移動ラジカル反応に着目し研究に取り組んだ。その結果、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。</p> <p>2) ジアゾメタンを用いない銅触媒によるシクロプロパン化 シクロプロパンを合成する方法は様々な物が報告されているが、その多くが安定性の低い試薬であるジアゾ化合物を用いた反応や、Cu/Zn 合金を用いた Simmons-Smith 反応のように毒性の高い Cu/Zn 合金を用いなければならないのが現状である。これらの問題点を解決するために本研究では、安定なプロモマロン酸誘導体を用いたシクロプロパン化に取り組んだ。その結果、収率良くシクロプロパンを合成する手法の開発に成功した。</p> <p>3) 銅触媒を用いたジヒドロフラン合成と 4 置換アリールフランおよびチオフェン合成への応用展開 多置換複素芳香環は発光特性を示すことから、合成価値の高い分子であると考えられている。そのため、ピリミジンやチオフェンの多置換アリール化は Itami 等によって報告はされているが、フランの位置選択的なアリール化は達成されていないのが現状である。そこで、プロモケトエステルをスチレン類</p>			

と銅触媒下で反応させると、[3+2]環化付加反応が進行し、対応するジヒドロフランの合成に成功した。これを、酸化、臭素化、続くカップリング反応を経由することで、位置選択的な多置換アリアルフランの合成に成功した。

4) 銅触媒存在下における歪みのない不活性な炭素-炭素 σ 結合切断を伴うアリル位三級アルキル化反応の開発

遷移金属触媒によるひずみのない炭素-炭素結合開裂反応の開発は、炭素-炭素結合が高い結合エネルギーを有するため、非常に困難である。このため、切断可能な結合は主に3又は4員環などの環歪みを有する、あるいは特定の配向基に隣接する炭素-炭素結合の開裂に限られている。そこで、構造的に歪みのないアリル置換化合物を反応に用いたところ、アリル位の炭素-炭素単結合開裂反応が銅触媒系により生じたアルキルラジカルを用いることで、効率的に進行することを見出した。

5) 触媒効率の高いアルキル化反応の開発

従来のアルケンのアルキル化は1-30mol%もの金属を必要としており、これまで報告したアルキル化でも10mol%の銅触媒を必要としている。触媒活性を維持するために、各種条件を検討した結果、銅触媒とジソプロピルエチルアミンを組み合わせると触媒量を0.01mol%まで減少させることに成功した。

6) 触媒回転効率の高いオキシインドール合成

複素環は多くの生理活性物質や機能分子に見られる重要な骨格である。その中でもインドールは最も重要な骨格の一つであり、多くの報告例がある。しかし、どの反応も試薬は1mol%以上用いており、触媒効率のよい反応系は多く開発されていない。そこで、これまでに報告した銅/ジソプロピルエチルアミン系を用いれば、今までにない触媒効率で反応が進行すると期待した。その結果、MeCN中で反応を行うと触媒量を20ppmまで減少させることに成功した。

公聴会では約30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。炭素-炭素結合開裂では安定な脱離基が反応性が高いはずだが、それとは逆の傾向になっている。触媒量を低減させる際になぜ特定のアルキルアミンが効果的なのか、金属量は低減させているか配位子量はなぜ低減させられないのか、反応では塩素化体が使われていないが試したか、そして、オキシインドール合成ではスピロ環合成は試したことがあるかまたはその戦略はどのように立てるか。いずれ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。

以上より本研究は、第3級アルキル基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第4級炭素分子の合成に成功した。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5編、参考論文 なし)

- 1) Takashi Nishikata, Yushi Noda, Ryo Fujimoto, Tomomi Sakashita, "An Efficient Generation of a Functionalized Tertiary-Alkyl Radical for Copper-catalyzed Tertiary-Alkylative Mizoroki-Heck type Reaction", *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, 135, 16372-16375.
- 2) Takashi Nishikata, Yushi Noda, Ryo Fujimoto, Shingo Ishikawa, "A Facile Formal [2+1] Cycloaddition of Styrenes with α -Bromocarbonyls catalyzed by Copper: An Efficient Synthesis of Donor-Acceptor Cyclopropanes", *Chem. Commun.*, 2015, 51, 12843-12846.
- 3) Shingo Ishikawa, Yushi Noda, Masaru Wada, Takashi Nishikata, "A Copper-Catalyzed Formal [3 + 2]-Cycloaddition for the Synthesis of All Different Aryl-Substituted Furans and Thiophenes", *J. Org. Chem.*, 2015, 80, 7555-7563.
- 4) Masaru Wada, Yushi Noda, Takashi Nishikata, "Exchanging alkyl groups via unstrained C-C bond cleavage in the presence of a copper catalyst", *Chem. Asian J.*, 2017, 12, 978-981.
- 5) Yushi Noda, Takashi Nishikata, "Highly Efficient Cu Catalyst System for the Radical Reactions of α -Bromocarbonyls", *Chem. Commun.*, 2017, 53, 5017-5019.