

## 学 位 論 文 要 旨

(Summary of the Doctoral Dissertation)

学位論文題目 (Dissertation Title)	Development of catalyzed reaction for the synthesis of tetrasubstituted carbon compounds “cyclization, C-C bond cleavage reaction, stereospecific reaction” (四置換炭素化合物合成用触媒反応開発“環化反応, C-C 結合開裂反応, 立体特異的反応” )
氏 名 (Name)	土屋 直輝

### 1. 緒言

四置換炭素骨格を構築するために、立体的に非常にかさ高い第三級アルキル求電子剤である  $\alpha$ -ハロカルボニル化合物を使用した置換反応が数多く開発されており、求核置換反応 ( $S_N1$ ,  $S_N2$  反応) やラジカル反応がある。 $S_N2$  反応は、アルキル求電子剤の立体障害の影響を強く受けるため、利用できる求電子剤が第一級、二級アルキル求電子剤に制限されてしまう。 $S_N1$  反応、ラジカル反応は、中間体の安定性が大きい第三級アルキル求電子剤が置換反応に最も適している。今回私は、遷移金属触媒や光触媒存在下、 $\alpha$ -カルボニル化合物を利用した第三級アルキル化反応を開発し、合成した四置換炭素化合物のかさ高い立体を利用したホウ素保護基としての利用法も開発した。

### 2. 銅触媒存在下におけるキラル第三級アルキルハロゲン化物に対する立体特異的フッ素化反応開発

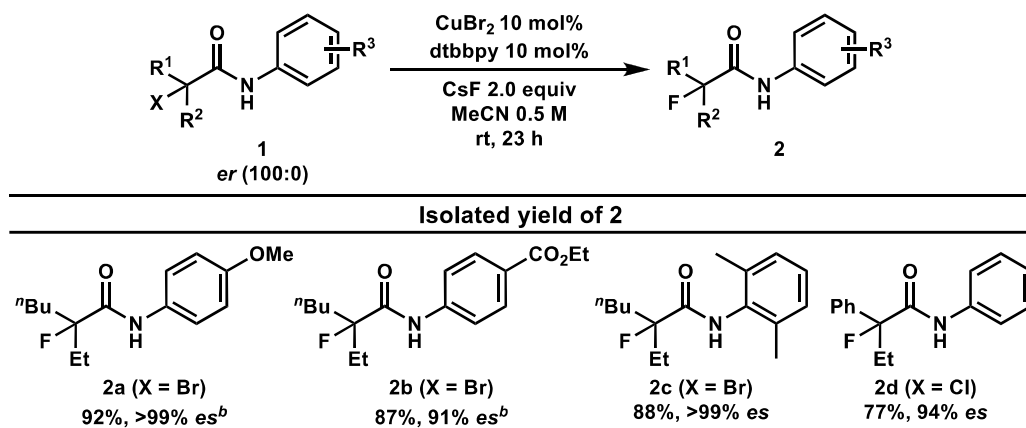
#### 2.1 イントロダクション

キラル原料の立体構造を、生成物の立体構造に反映することができる立体特異的反応は、有機合成において最も重要な研究の一つである。キラルアルキル求電子剤に対する立体特異的な求核剤導入法として、一般的に  $S_N2$  反応があるが、第三級アルキル求電子剤に適応させるのが難しい。また、 $S_N1$  やラジカル反応では、平面性中間体を經由するため、キラル基質の立体化学を維持して反応を行うことは非常に困難である。そのため、第三級アルキル求電子剤の立体化学を制御するための立体特異的な反応は困難である。今回私は、第三級アルキル求電子剤として  $\alpha$ -ハロアミドを使用し、遷移金属触媒存在下において、立体特異的にフッ素原子を導入することに成功した。

#### 2.2 検討結果

以前に報告した第三級アルキルハロゲン化物に対するフッ素化反応では、配位子にラジカル生成速度が速い PMDETA を使用していたため、キラル第三級アルキルハロゲン化物を反応に付すと立体情報の維持を達成できなかった。そこで、ラジカル生成速度が遅いビピリジル系配位子を使用するとフッ素化生成物の収率、立体保持率の大幅な改善に繋がった。

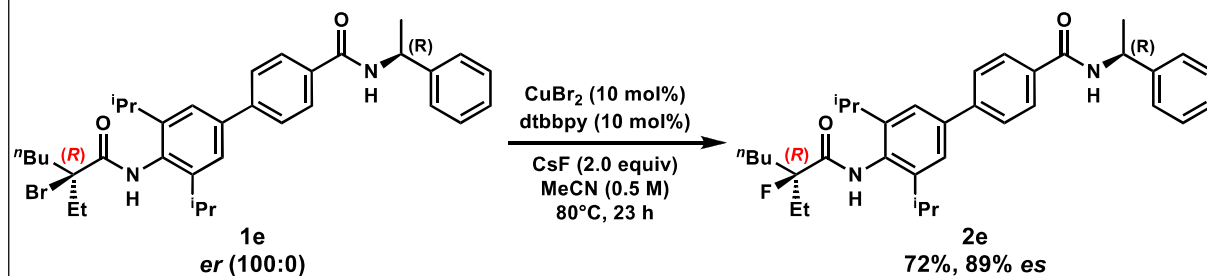
そして、最適化した反応条件を使用して基質適応範囲の検討を行った結果、さまざまな $\alpha$ -ハロアミド化合物を許容し、収率、立体保持率ともに良好な結果が得られた。



<sup>a</sup>The ee values were determined by HPLC analysis. es = product ee / starting material ee

<sup>b</sup>The reaction was carried out at 80 °C.

次に、本反応において立体保持か反転のどちらで進行しているのか確認するために、 $\alpha$ -ブロミアミド **1e** を使用して同様のフッ素化を行い、目的のフッ素化生成物 **2e** を中程度の収率かつ良好な立体保持率で得ることができた。その後、単結晶 X 線結晶構造解析を行った結果、本反応が立体保持で進行していることが分かった。



### 3 第三級アルキル骨格を使用するカップリング用ホウ素試薬の保護基開発

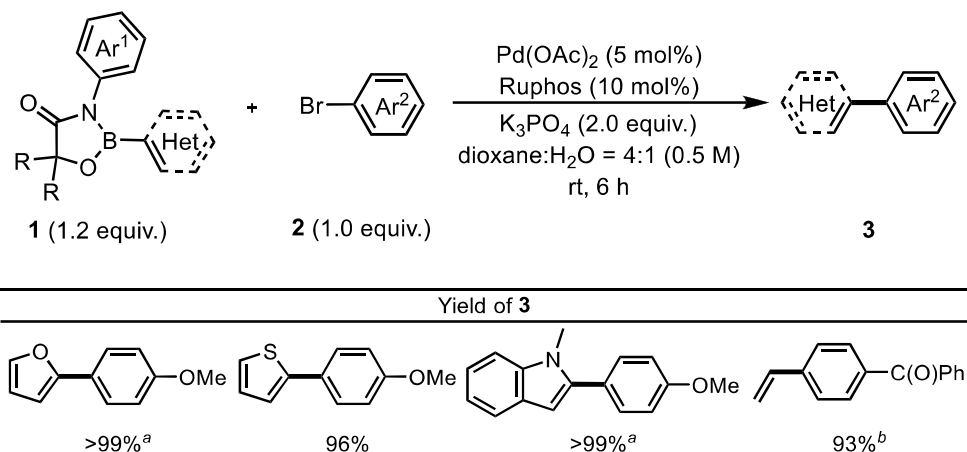
#### 3.1 イントロダクション

鈴木-宮浦カップリングを効率的に進行させるためには、有機ホウ素化合物のホウ素中心のルイス酸性を制御することが非常に重要である。ホウ素中心のルイス酸性を制御するために、これまでに様々な化合物をボロン酸の保護基として利用する例が数多く報告されており、例えば N-メチルイミノ二酢酸 (MIDA) や 1,8-ジアミノナフタレン (DAN) をホウ素上に配置させることで不安定なホウ素試薬の安定化や反復型カップリングを達成している。中でも MIDA ボロネートは、MIDA に存在する窒素原子のホウ素 p 軌道に対する容易な脱着が可能であるため、ホウ素試薬の活性を、電子効果を利用することで自由自在に制御している。一方で、保護基の立体障害を利用して、ホウ素試薬の活性を制御する試みは殆どなされていない。今回私は、立体的にかさ高い第三級 $\alpha$ -ヒドロキシアミドをホウ素保護基とした新たな有機ホウ素試薬 (オキサザボロリジノン) を開発し、保護基の立体障害がホウ素試薬の反応性や安定性にどのような影響を与えるかを、不安定ホウ素試薬の鈴木-宮浦カップリングや反復型カップリングを通して調査した。

#### 3.2 不安定ホウ素試薬の鈴木-宮浦カップリング

ヘテロアリアルもしくはビニルオキサザボロリジノン **1** を合成し、アリアルブロミドとのパラジウム触媒存在下での鈴木-宮浦カップリング反応を検討した。その結果、カップリング生成物 **3** を高収率で

得ることができた。これらの結果から、不安定ホウ素試薬のオキサザボロリジノンの安定性が向上し、鈴木-宮浦カップリングにおいて効率的に利用することができることを確認できた。

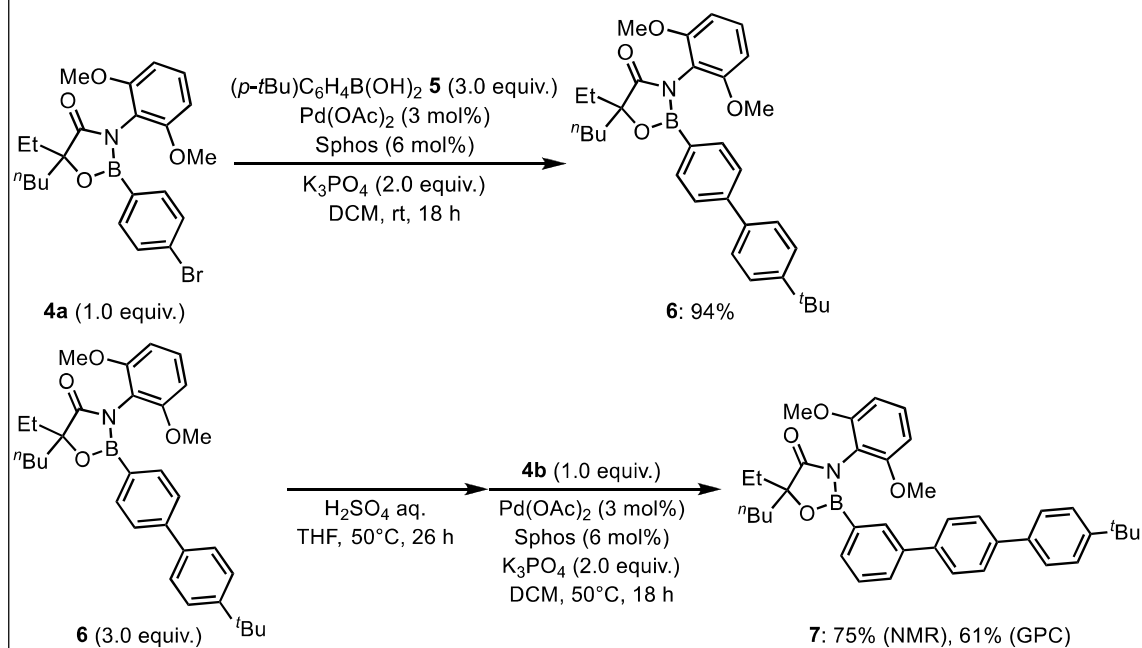


<sup>a</sup> **1** (1.5 equiv.) and Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> instead of K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 80°C, 17 h.

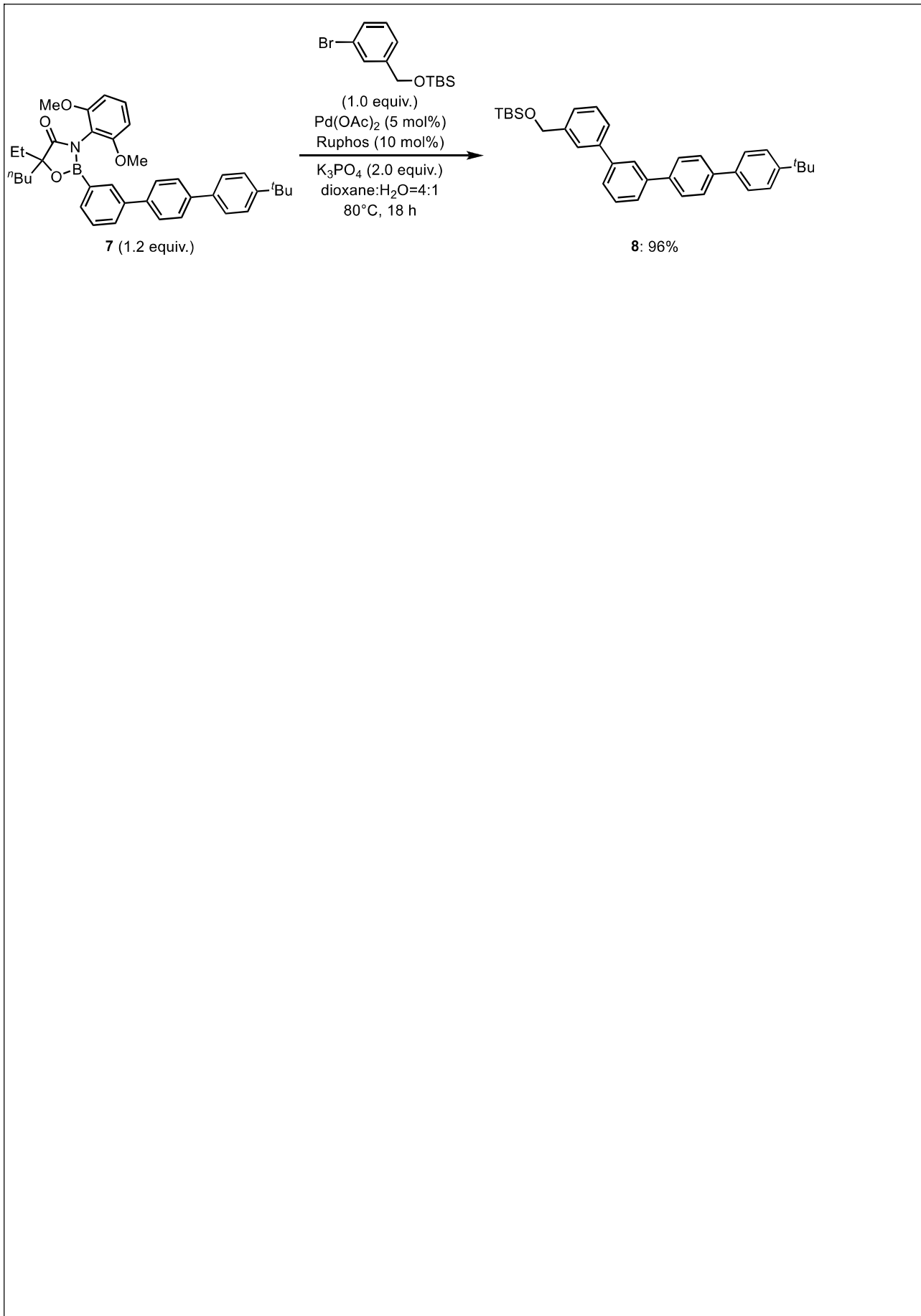
<sup>b</sup> **1** (1.5 equiv.) and 100°C, 2 h.

### 3.3 オキサザボロリジノンを使用した反復型カップリング

ベンゼン環を順序よく連結させる手法として反復型鈴木-宮浦カップリングは有効な手法であるが、ハロゲン置換基を有する無保護のボロン酸を使用すると、しばしば連結順序を制御することが困難であり、オリゴマー化やポリマー化が問題となる。この課題を克服するために、ハロゲン置換アリールオキサザボロリジノンを使用した反復型カップリングを検討した。オキサザボロリジノン **4a** とアリールボロン酸 **5** をパラジウム触媒存在下で反応を行った結果、C-B 結合を損なうことなく、カップリング生成物 **6** を得られた。続いて **6** を硫酸水溶液で加水分解をした後、オキサザボロリジノン **4b** との鈴木-宮浦カップリングを行った結果、カップリング生成物 **7** を効率よく得ることができた。最後にオキサザボロリジノン **7** をアリールブロミドと反応させることで、quarter アリール化合物 **8** を高収率で得られた。これらの結果から、ホウ素保護基の立体効果によりホウ素の反応性を自由自在に制御できることを確認できた。



様式7号 (第12条, 第31条関係)  
(様式7号) (Format No.7) 日本語版



(和文 2,000 字程度 / 英文 800 語程度)  
(about 800 words)

## 学 位 論 文 要 旨

(Summary of the Doctoral Dissertation)

学位論文題目

(Dissertation Title)

Development of catalyzed reaction for the synthesis of tetrasubstituted carbon compounds “cyclization, C-C bond cleavage reaction, stereospecific reaction”

(四置換炭素化合物合成用触媒反応開発“環化反応, C-C 結合開裂反応, 立体特異的の反応”)

氏 名 (Name)

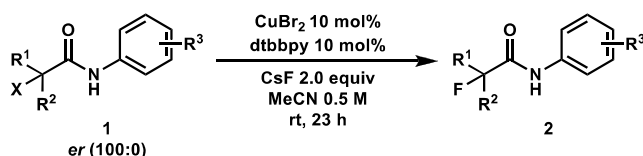
TSUCHIYA Naoki

1. Introduction

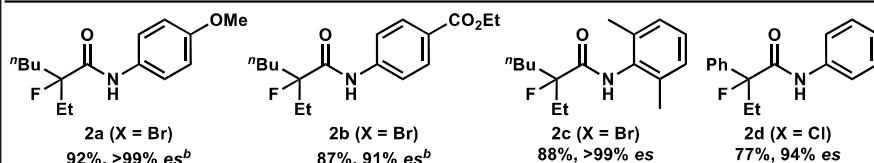
To construct a tetrasubstituted carbon moiety, many substitution reactions using  $\alpha$ -halocarbonyl compounds have been developed. Since the  $S_N2$  reaction is strongly affected by the steric hindrance of the alkyl electrophile, the electrophiles that can be used are limited to primary and secondary alkyl electrophiles. On the other hand,  $S_N1$  and radical reaction, tertiary alkyl electrophiles with more stable intermediate are most suitable for substitution reaction. In these studies, I developed a tertiary alkylation using  $\alpha$ -carbonyl compound in the presence of transition metal catalyst and photocatalyst, and developed method for using the bulky tetrasubstituted carbon compound as a boron protecting group.

2. Development of stereospecific fluorination to chiral tertiary alkyl halides in the presence of copper catalyst

Stereospecific reaction is one of the most important studies in organic synthesis. The  $S_N2$  reaction is generally used as a stereospecific nucleophilic substitution for chiral alkyl electrophiles, but it is difficult to adapt it to tertiary alkyl electrophiles. On the other hand, because  $S_N1$  and radical reaction pass through planar intermediates, it is very difficult to maintain the stereochemistry of the chiral substrate. Therefore, it is difficult to perform a stereospecific reaction to control the stereochemistry of the tertiary alkyl electrophile. In these studies, I developed enantiospecific fluorination and hydroxylation of  $\alpha$ -haloamide in the presence of a transition metal catalyst.

Results

## Isolated yield of 2

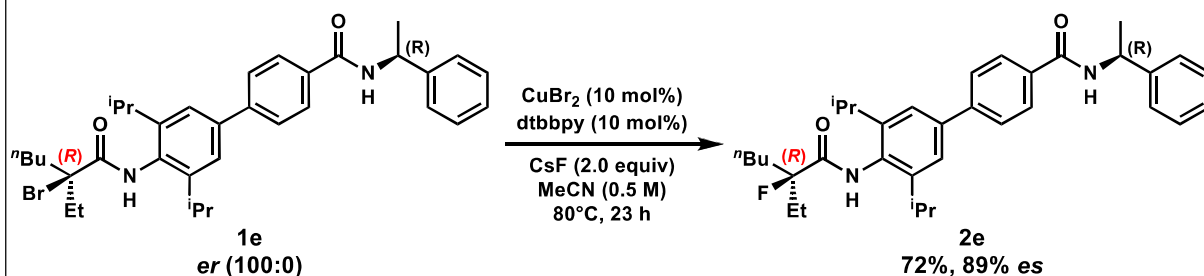
<sup>a</sup>The *ee* values were determined by HPLC analysis. *es* = product *ee* / starting material *ee*<sup>b</sup>The reaction was carried out at 80 °C.

In the previous report, the

(和文 2,000 字程度 / 英文 800 語程度)

(about 800 words)

maintenance of stereochemistry could not be achieved when chiral tertiary alkyl halides were applied to the reaction because PMDETA was used as a ligand. Therefore, the use of a bipyridyl ligand, led to a significant improvement in the yield and enantiostability of fluorinated products. From the results of examining the substrate scopes, various  $\alpha$ -haloamide compounds were tolerated. Next, to confirm whether the reaction proceeds by steric retention or inversion, stereospecific fluorination was performed using  $\alpha$ -bromoamide **1e**, and the desired fluorination product **2e** was obtained with moderate yield and good diastereostability. Subsequently, as a result of single crystal X-ray crystal structure analysis, it was found that this reaction proceeded with stereo retention.

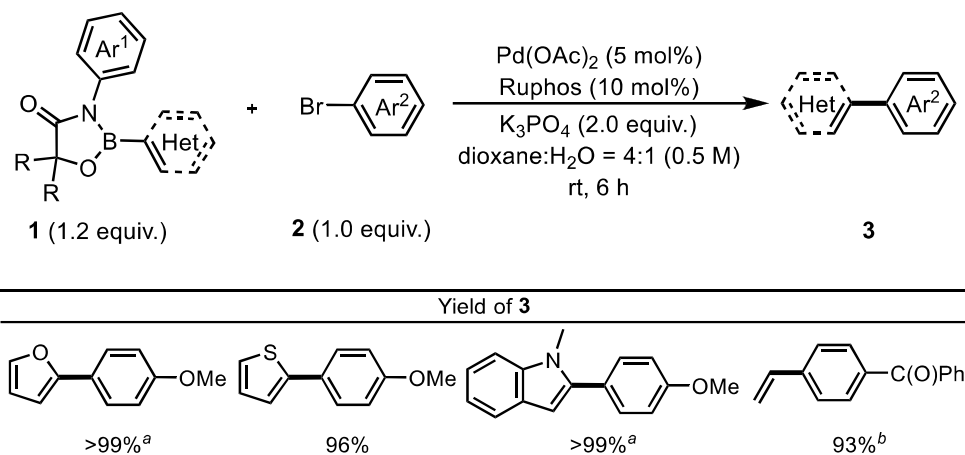


### 3 Development of protecting group of boron reagent using tetrasubstituted carbon compound

In order to efficiently proceed with the Suzuki-Miyaura coupling, it is very important to control the Lewis acidity of the boron center of the organoboron compound. In order to control the Lewis acidity of the boron center, many examples have been reported. There have been few attempts to control the activity of boron reagent by using the steric hindrance of the protecting group. In this study, I developed a new organic boron reagent (oxazaborolidinone) using a sterically bulky tertiary  $\alpha$ -hydroxyamide as a boron protecting group, and investigated reactivity and stability.

### Results

Heteroaryl or vinyl oxazaborolidinone **1** was synthesized and the Suzuki-Miyaura coupling with aryl bromide in the presence of palladium catalyst was investigated. As a result, the coupling product **3** could be obtained in high yield.

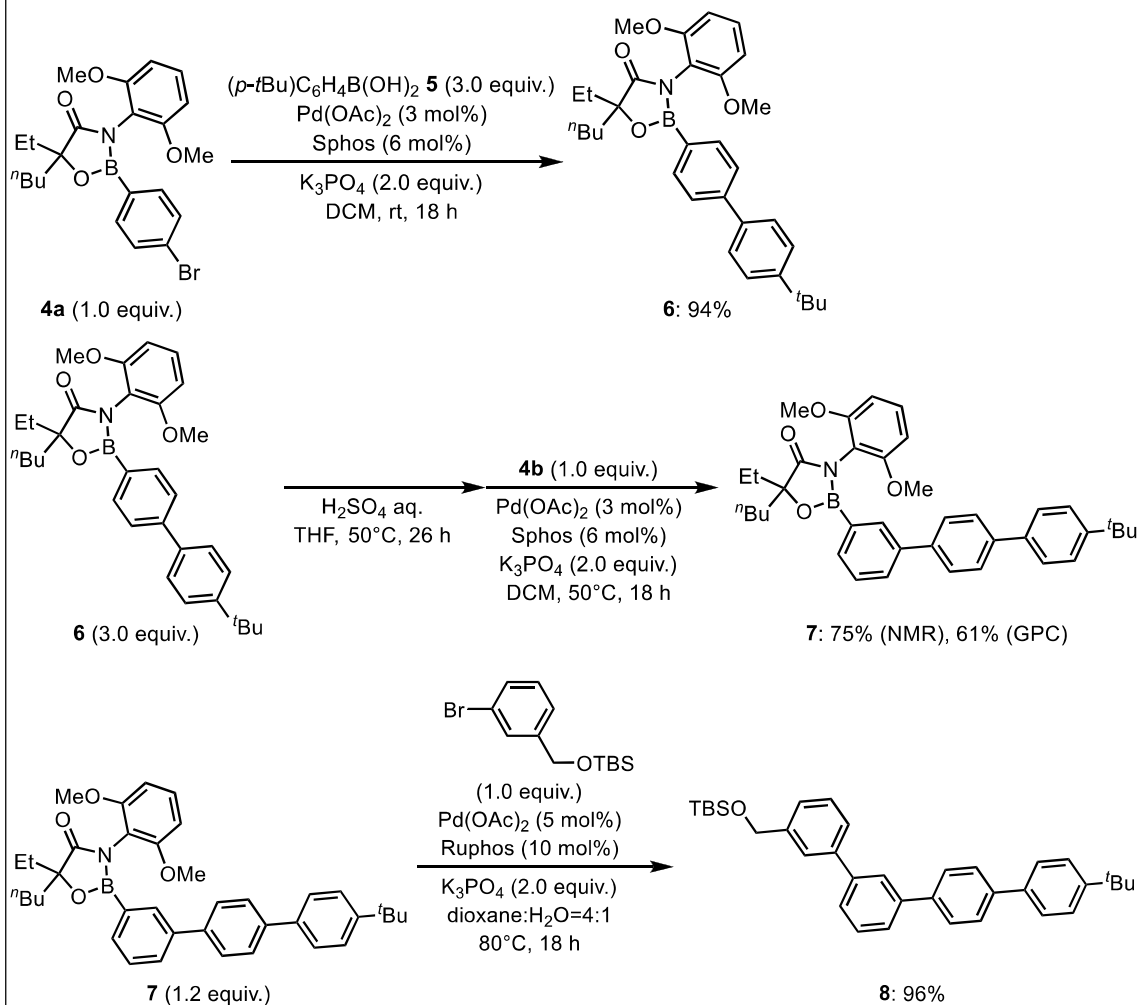


<sup>a</sup> **1** (1.5 equiv.) and  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  instead of  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 17 h.

<sup>b</sup> **1** (1.5 equiv.) and  $100^\circ\text{C}$ , 2 h.

Iterative Suzuki-Miyaura coupling is an effective method but when unprotected boronic acid with halogen

substituents is used, it is often difficult to control the coupling. We examined iterative coupling using halogen-substituted oxazaborolidinone. As a result of the reaction of oxazaborolidinone **4a** and arylboronic acid **5** in the presence of palladium catalyst, a coupling product **6** was obtained. Subsequently, **6** was hydrolyzed, and Suzuki-Miyaura coupling with oxazaborolidinone **4b**, the coupling product **7** could be efficiently obtained. Finally, by reacting oxazaborolidinone **7** with aryl bromide, quarter aryl compound **8** was obtained in high yield.



(様式 9 号)

## 学位論文審査の結果及び最終試験の結果報告書

山口大学大学院創成科学研究科

氏 名	土屋 直輝
審 査 委 員	主 査：西形 孝司
	副 査：上村 明男
	副 査：鬼村 謙二郎
	副 査：山吹 一大
	副 査：川本 拓治
論 文 題 目	Development of catalyzed reaction for the synthesis of tetrasubstituted carbon compounds “cyclization, C-C bond cleavage reaction, stereospecific reaction (四置換炭素化合物合成用触媒反応開発 “環化反応, C-C 結合開裂反応, 立体特異的反応”)
<p><b>【論文審査の結果及び最終試験の結果】</b></p> <p>内容の概要： 立体的にかさ高い第三級アルキル基は、その立体障害のため導入が非常に難しい。この解決には、カチオンを用いる研究が主流であるが、導入できる官能基の観点から問題が多かった。そこで、本研究では、遷移金属や光増感剤による電子移動反応に着目した研究に取り組んだ。その結果、電子移動により発生させた第三級アルキルラジカル種や対応する活性種の反応性制御に成功し、効率的にかさ高い分子の合成法開発に成功した。例えば、銅触媒から発生させた第三級アルキルラジカルを安定な芳香環への付加反応に用いると、立体的に非常にかさ高い連続第四級炭素を持つ脱芳香族付加体を得ることに成功した。さらに、ここで得られた生成物の C-C 結合を切断する手法を開発することで、脱芳香族付加体を第三級アルキル源として使用することにも成功した。次に、キラル第三級アルキルハロゲン化物を原料として用い、その立体化学を損なうことなくフッ素化、ヒドロキシル化、アルキニル化することに成功した。また、第三級アルキル化合物はかさ高いため反応が困難であったが、これを逆が手にとり保護基として利用する研究を展開した。その結果、第三級 <math>\alpha</math>-ヒドロキシアミドの立体的なかさ高さを利用した新たなホウ素試薬を開発した。なお、本審査申請時の論文題目は、「 Development of synthesis and utilization methods of tetrasubstituted carbon compounds (四置換炭素化合物の合成法と利用法の開発) 」としていたが、本審査での意見を受けて「 Development of catalyzed reaction for the synthesis of tetrasubstituted carbon compounds “cyclization, C-C bond cleavage reaction, stereospecific reaction (四置換炭素化合物合成用触媒反応開発 “環化反応, C-C 結合開裂反応, 立体特異的反応”) 」に修正された。</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 反応コンセプトにおける用語の定義。</li> <li>・ 反応の効率がどのようにになっているのか。</li> <li>・ 光触媒の励起波長・電位と反応の関係。</li> </ul>	



(様式 9 号)

・銅の価数と生成物のキラリティの関係。

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。

以上より本研究は独創性、信頼性、有効性、実用性ともに優れ、博士（生命科学）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、主要な関連論文の発表状況は下記のとおりである。（関連論文 計 5 編、参考論文 計 1 編）

#### 関連論文

- 1) Naoki Tsuchiya, Takashi Nishikata, Construction of Vicinal Quaternary Carbons via Cu-catalyzed Dearomative Radical Addition, *Chem. Lett.*, 2019, 48, 718-721.
- 2) Naoki Tsuchiya, Yusei Nakashima, Goki Hirata, Takashi Nishikata, Atom-transfer radical cyclization of  $\alpha$ -bromocarboxamides under organophotocatalytic conditions, *Tetrahedron Lett.*, 2021, 69, 152952-152956.
- 3) Hiroki Akagawa, Naoki Tsuchiya, Asuka Morinaga, Yu Katayama, Michinori Sumimoto, Takashi Nishikata, Carboxamide-Directed Stereospecific Couplings of Chiral Tertiary Alkyl Halides with Terminal Alkynes, *ACS Cat.* 2022, 12, 9831-9838.
- 4) Naoki Tsuchiya, Tetsuhiro Yamamoto, Hiroki Akagawa, Takashi Nishikata, Interaction between Divalent Copper Fluoride and Carboxamide Group Enabling Stereoretentive Fluorination of Tertiary Alkyl Halides, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2023, 62, e202301343.
- 5) Naoki Tsuchiya, Takaki Nojiri, Takashi Nishikata, Oxazaborolidinones: Steric Coverage Effect of Lewis Acidic Boron Center in Suzuki-Miyaura Couplings, *Chem. Eur. J.* 2023, 29, e202303271.

#### 参考論文

- 1) Naoki Tsuchiya, Tom D. Sheppard, Takashi Nishikata, Tertiary Alkylative Suzuki-Miyaura couplings, *Synthesis*, 2022 9, 480-491.