

学位論文要旨

(Summary of the Doctoral Dissertation)

学位論文題目 (Dissertation Title)	炭素-酸素結合開裂を伴う第三級アルキルラジカル生成法と立体選択的第三級アルキル化反応の開発 (Tertiary alkyl radical generation with carbon-oxygen bond cleavage and development of stereoselective tertiary alkylation reactions)
氏名 (Name)	中島 悠成

第四級炭素中心は天然物や生理活性物質に散見される重要な骨格である。第四級炭素中心の構築には様々な方法が存在するが、第三級アルキル基を直接導入することができれば、一挙に第四級炭素中心を構築可能であるため、最も合理的かつ効率的な反応であると言える。第三級アルキル基を導入する手法として、第三級 α ハロカルボニル化合物の一電子還元により生じるアルキルラジカルを利用する手法が知られている。その他にも様々な第三級アルキルラジカル前駆体が報告されているが、前駆体の合成の手間がかかる点や前駆体の安定性、官能基化された分ラジカルが生じた際に化学量論量の廃棄物が生じる。そのため安定で汎用性の高い前駆体を利用した多彩な反応開発が求められる。また第三級アルキルラジカルを利用した反応においては、不活性な反応点に対する第四級炭素中心の構築や精密な合成には課題が残されている。

当研究室では α プロモカルボニル化合物をこれまで第三級アルキルラジカル前駆体として利用してきたが、本研究ではエステルのC(sp³)-O結合の切断を伴うラクトン合成に着手した。エステルの還元電位は $>-2.3V$ とラジカルを発生するのが難しいが、ビスジアリールアミノベンゼンを光触媒として、アルキルラジカルを生成しラクトンが合成可能なことを見出した(第1章)。

内部オレフィンとは末端オレフィンと比較すると数十倍から数千倍ほど反応性が低いことが知られている。さらに置換基の立体配置によってE体とZ体の異性体が存在するうえ、その立体制御は極めて困難である。特に内部オレフィンに対する立体選択的な分子変換についての研究はほとんどない。そこで反応性の高いアルキルラジカルを利用し、反応性が低く立体制御が困難な内部オレフィンに対する第三級アルキル化反応に取り組んだ。本研究では原料としてE体とZ体が混合した内部オレフィンに対して鉄触媒存在下、第三級アルキルハロゲン化エステルを反応させると立体選択的にE体の生成物を与えることを見出した(第2章)。本手法は四級炭素を中心とするジアステレオマー的に純粋な三置換アルケンの調製に有用であると考えられる。また分子内反応を検討してみるとアルキルラジカル種はスチレンの α 位に付加し六員環生成物を与えるとともに、反応条件を切り替えることで原子移動ラジカル付加生成物と置換生成物とを作り分けることに成功した(第3章)。さらにE体とZ体が混合した内部オレフィンに対して鉄触媒存在下、第三級アルキルハロゲン化アミドを反応させると立体選択的にトランス体のラクタムを与えることを見出した。本手法も同様に入手が容易ではない純粋な異性体を使用せずに立体選択的に環化体を得ることが可能である(第4章)。これまでの報告例ではE体とZ体が混合した原料を用いた場合、生成物の立体選択性はほとんど得られなかった一方で、今回見出した手法は原料の立体情報が混合した内部オレフィンを用いたにも関わらず、立体選択的に第三級アルキル化生成物を与えることが可能である。

第5章以降では立体的に嵩高い反応点に対する選択的官能基化に取り組んだ。

芳香族(ハロゲン化物)に対するホウ素化反応は立体障害の影響を受けやすく、立体障害の小さなパラ位、メタ位へのホウ素化反応は効率的に進行する一方、立体的に込み入ったオルト位へのホウ素化反応は難しいことが知られている。本研究ではアミドのホウ素p軌道への配位を利用し、オルト位にアミドを有する芳香族ハロゲン化物に対して光酸化還元触媒条件下、光を照射すると従来の金属触媒や光触媒条件とは異なりオルト位に対して特異的にホウ素化反応が進行することを見出した。本手法により反応点を二つ有するジハロゲン化合物を用いると、他のハロゲンを損なうことなくオルト位のヨウ素原子のみが選択的にホウ素化されることを見出した。機構解明実験の結果、既往のアリールラジカルを経由するホ

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

様式7号 (第12条, 第31条関係)

(様式7号) (Format No.7) 英語版

ウ素化反応ではなく、可視光存在下ヨードアレーンにホウ素が配位することで Ir 触媒による一電子移動が起き、ホウ素化が進行していることが分かった。さらにアミドがホウ素に配位することで橋掛けの5員環遷移状態を経てホウ素化が進行するため、オルト位の立体障害を越えてオルト位のみが特異的にホウ素化されたと考えられる。(第5章)

光触媒によりトリフルオロヨードメタンを一電子還元するとトリフルオロメチルラジカルを生成し、フェノールのオルト位が二カ所選択的にトリフルオロメチル化されることを見出した。従来のフェノールオルト位へのトリフルオロメチル化はホモリティックな芳香族ラジカル置換反応を中心にいくつか報告されているものの、モノトリフルオロメチル化やビストリフルオロメチル化が混合する傾向にある。一方本研究では安価なトリフルオロヨードメタンを原料とし、選択性高くビストリフルオロメチル化が進行することを見出した(第6章)。

学 位 論 文 要 旨

(Summary of the Doctoral Dissertation)

学位論文題目 (Dissertation Title)	炭素-酸素結合開裂を伴う第三級アルキルラジカル生成法と立体選択的第三級アルキル化反応の開発 (Tertiary alkyl radical generation with carbon-oxygen bond cleavage and development of stereoselective tertiary alkylation reactions)
氏 名 (Name)	NAKASHIMA Yusei

Quaternary carbon centers are important skeletons found in natural products and bioactive substances. There are various methods for the construction of quaternary carbon centers. The direct introduction of a tertiary alkyl group is the most rational and efficient reaction because it allows the construction of a quaternary carbon center in a single step. The introduction of the tertiary alkyl groups method is the use of alkyl radicals generated by the one-electron reduction of tertiary α -halocarbonyl compounds. Various other tertiary alkyl radical precursors have been reported, but they require time-consuming synthesis of the precursor, the stability of the precursor, and the generation of stoichiometric amounts of byproduct when the radical is generated. Therefore, we need to develop the various reactions using stable and user-friendly precursors. Also, in reactions using tertiary alkyl radicals, challenges remain in the construction of quaternary carbon centers to inert reaction sites and precise synthesis using tert-alkyl radicals.

In our laboratory, α -bromocarbonyl compounds have been used as tertiary alkyl radical precursors, and in this study, we started lactone synthesis using C(sp³)-O bond cleavage of the ester. Although the reduction potential of the ester is >-2.3 V, making radical generation difficult, we found that bis-(diaryl-amino) benzene could be used as a photocatalyst to generate alkyl radicals from ester (Chapter 1).

It is known that internal olefins are tens to thousands of times less reactive than terminal olefins, and their *E/Z* control is difficult. In particular, there have been few studies on stereoselective synthesis toward internal olefins. Therefore, we have studied tertiary alkylation of *E/Z* mixed internal olefins, which are difficult to their stereoselective control and low reactivity, using highly reactive alkyl radicals. In this study, we found that the reaction of tertiary alkyl halogenated esters with a mixture of *E/Z*-mixed internal olefins in the presence of an iron catalyst gave stereoselective alkylated products. This methodology could therefore be considered useful for the preparation of diastereomerically pure trisubstituted alkenes bearing a quaternary carbon center (Chapter 2). In addition, by switching the reaction conditions, we succeeded in producing intramolecular atom transfer radical addition products and substitution products (Chapter 3). Furthermore, we found that the reaction of tertiary alkyl halogenated amides with *E/Z*-mixed internal olefins in the presence of an iron catalyst gives only trans-lactams. Our methodology does not require sterically pure internal olefins, which are not easily available (Chapter 4). In the previous reports, stereoselectivity of the products was not obtained when *E-/Z*-mixed internal olefins as raw materials were used, whereas these methods gave stereoselective tertiary alkylated products despite the use of internal olefins with mixed *E/Z* isomers.

In Chapter 5 and Chapter 6, we studied the selective functionalization of sterically bulky reaction sites.

It is known that borylation to aromatics (halides) is affected by steric hindrance. While borylation to para- and meta-substituted aryl-halogenated compounds with small steric hindrance proceeds efficiently, borylation to ortho-substituted aryl-halogenated compounds is difficult for their steric hindrance. In this study, we found that the ortho-specific borylation of iodoarenes possessing a carboxamide group with bis(pinacolato)diboron. The reactions only occur at the ortho-position. When a haloarene possessing both C-I and C-X bonds is employed as a substrate, another C-X bond (not ortho) remains intact during the reaction (no mesolytic cleavage). The reaction occurs via a visible-light-induced SET process between the Ir catalyst and diboron-coordinated-iodoarene. To

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

conduct this reaction successfully, diboron-bridged five-membered ring needs to be generated as a transition state. The diboron-bridged five-membered ring and benzene ring are perpendicular to each other because of the steric repulsion of the iodine atom at the ortho-position. Thus, we thought that this borylation proceeds ortho-specific borylation of iodoarenes possessing a carboxamide group (Chapter 5).

We found that selective ortho bis-trifluoromethylation of phenol using CF_3I under photocatalytic conditions. Although several conventional trifluoromethylations to the ortho-position of phenol have been reported, mainly homolytic aromatic radical substitution reactions, mono-trifluoromethylations, and bis-trifluoromethylations tend to be mixed. On the other hand, in this study, we used inexpensive trifluoroiodomethane as a raw material and found that bis-trifluoromethylation proceeds with high selectivity (Chapter 6).

(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	中島 悠成
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	炭素-酸素結合開裂を伴う第三級アルキルラジカル生成法と立体選択的第三級アルキル化反応の開発 (Tertiary alkyl radical generation with carbon-oxygen bond cleavage and development of stereoselective tertiary alkylation reactions)

【論文審査の結果及び最終試験の結果】

内容の概要： 有機合成において結合開裂・形成は基本的な要素であるが、反応性や選択性の観点から潜在的に困難な反応が多い。この解決に向けて、遷移金属やイオン反応など各種有機合成的手法が開発されてきたが、その反応性の根幹である電子を制御しながら立体障害の大きな第三級アルキル基を分子に導入する反応は未だに困難である。そこで、本研究では、①反応性の低い内部オレフィンに対する立体選択的反応、②立体的に込み入った芳香族ハロゲン化物に対するホウ素化反応、③強固な結合であるエステルC(sp³)-O結合開裂を伴う分子変換反応、そして④フェノール類への選択的なビストリフルオロメチル化反応の開発に焦点を絞り、新しい反応方法論の開発に取り組んだ。その結果、電子を銅、鉄、そして、光触媒により制御することで立体障害が大きく反応困難な部位への官能基導入や新たな結合開裂による新規アルキル化法やボリル化法の開発に成功した。これにより、混雑したオレフィンやホウ素化合物などの合成中間体として有用な分子の簡便な合成が実現したことから、今後、本分野での医薬品や電子材料の合成に役立つと期待している。なお、本審査申請時の論文題目は、「鉄触媒による立体選択的第三級アルキル化反応と光反応-ホウ素化・ラクトン化・トリフルオロメチル化反応-の開発 (Development of Iron-catalyzed stereoselective tertiary alkylation and photoredox reaction-borylation•lactonization•trifluoromethylation-)」としていたが、本審査での意見を受けて「炭素-酸素結合開裂を伴う第三級アルキルラジカル生成法と立体選択的第三級アルキル化反応の開発 (Tertiary alkyl radical generation with carbon-oxygen bond cleavage and development of stereoselective tertiary alkylation reactions)」に修正された。

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。

- ・アルコールからエステルを合成する利点とその反応開発の意義の関係。
- ・重酸素を含む水の生成物への取り込みに関して。
- ・触媒と基質間の電子移動について。消光実験の的確さ。

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。

(様式 9 号)

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 4 編、参考論文 計 1 編）

関連論文

- 1) Yusei Nakashima, Junki Matsumoto, Takashi Nishikata, Iron-Catalyzed Stereoconvergent Tertiary Alkylation of (*E*)- and (*Z*)-Mixed Internal Olefins with Functionalized Tertiary Alkyl Halides. *ACS Catal.*, 2021, 11, 11526-11531.
- 2) Junki Matsumoto, Yusei Nakashima, Takashi Nishikata, Cu- or Fe-catalyzed Atom-Transfer Radical Reactions in Cyclizations. *Chem. Lett.*, 2022, 51, 278-280.
- 3) Yusei Nakashima, Shinya Ishimaru, Takashi Nishikata, Trans-selective cyclizations of alpha-bromocarboxamides and *E/Z*-mixed internal olefins catalyzed by a Fe salt. *Chem. Commun.*, 2022, 58, 11977-11980.
- 4) Yusei Nakashima, Michinori Sumimoto, Takashi Nishikata. Carboxamide-accelerated Chemoselective Borylation of Iodoarenes under Photoirradiation. *Synthesis*, 2023(DOI: 10.1055/a-2202-2263).

参考論文

- 1) Yusei Nakashima, Goki Hirata, Tom D. Sheppard, and Takashi Nishikata, The Mizoroki-Heck Reaction with Internal Olefins: Reactivities and stereoselectivities, *Asian J. Org. Chem.*, 2020, 9, 480–491.