

氏名（本籍） ^さ ^{とう} ^{かず} ^や 佐藤和哉（東京都）
学位の種類 博士（工学）
学位記番号 甲第1086号
学位授与の日付 2021年3月18日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
学位論文題目 **Development of a Novel Palladium-catalyzed Synthetic Approach to Vinyl-substituted Heterocycles using Propargylic Compounds**
(パラジウム触媒によるプロパルギル化合物を用いたビニル基置換複素環式化合物類の新規合成法の開発)

論文審査委員 (主査) 教授 坂井 教郎
教授 郡司 天博 嘱託教授 西原 寛
教授 倉持 幸司 教授 青木 伸

論文内容の要旨

本論文は、緒言、二つの章からなる本論、および総括の四つから構成されている。

まず、緒言について述べる。

環内にビニル基を有する複素環式化合物は、生理活性物質や医薬品などの主成分の部分骨格に多くみられ、また全合成における合成中間体として広く利用されている。そのため、これらの有用な複素環式化合物の合成手法の開発は、有機合成化学における重要な分野の一つであるといえる。遷移金属触媒を用いた炭素-ヘテロ原子結合の形成を伴う環化反応は、ビニル基の形成と複素環系の構築を同時に行うことができるため、ビニル基置換複素環式化合物類の強力な合成戦略である。しかし、アレンやアルケンなどを用いた多彩な環化反応が報告されている一方で、同じ不飽和化合物であるアルキンを利用した合成研究は、数例を除いてほとんど行われていない。そこで、本論の第一章では、アルキンの一種であるプロパルギル基を有するサリチル酸の分子内環化反応による、ビニル基置換複素環式化合物の新規合成法の開発を目指した。また、第二章では、第一章で確立した分子内環化反応を基にして、入手容易なサリチル酸とプロパルギルアルコール誘導体の分子間環化反応による、ビニル基置換複素環式化合物合成法の開発を目指した。

以下には、それらの結果を詳述する。

第一章では、フェノール部位にプロパルギル基が置換したサリチル酸誘導体を基質とした、パラジウム触媒による新規分子内環化反応に関する諸検討について述べる。同一分子内にカルボン酸とアルキンを有するアルキン酸の分子内環化反応は、多くの複素環式化合物を効率的に合成する手法の一つとして知られている。古典的なものとしては、ルイス酸触媒によるアルキンの活性化を経た、アルキン炭素上での炭素-酸素結合形成によるアルキリデンラクトン類の合成反応が知られている。また、それらの相補的な反応として、パラジウムやロジウムなどの後周期遷移金属触媒を用いた、異なる環化様式による分子内環化反応も報告されている。これらに対して本研究では、サリチル酸から誘導されるアルキン酸に対し、パラジウム触媒と適切なホスフィン配位子を作用させることで、全置換アリル炭素を有するビニルジオキサノンが得られることを見出した。本環化反応は、従来のアルキン酸の分子内環化反応と異なる環化様式により、これまでにほとんど合成例のない複素環式化合物が得られるという点で興味深い。そこで、第一章では、見出した分子内環化反応の条件検討および基質一般性の拡張、および機構研究を実施した。

まず、5mol%のビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム触媒存在下、110 °C、1時間の反応条件のもとで、種々のホスフィン配位子について検討した。その結果、2-ジ-*tert*-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル(BuXPhos)が最も効果的であり、目的の環状化合物が86%の収率で得られた。その後、得られた最適条件を基に基質一般性の拡張を行ったところ、電子供与性および電子求引性置換基を有する様々な基質に対して、本反応が適用可能であることが分かった。また、ナフチル骨格を有する生成物に対し、単結晶 X線構造解析を行い、その構造を決定した。さらに、アルキン末端の置換基をメチル基から他のアルキル基やフェニル基に変更した場合にも本反応は進行し、全置換炭素上にメチル基以外の置換基を導入したビニル基置換六員環状化合物を得ることが出来た。

その後、用いる基質をサリチル酸誘導体からサリチルアミド誘導体へと変更した場合、(2-ピフェニル)ジ-*tert*-ブチルホスフィン(JohnPhos)を作用させることで、含窒素複素環式化合物の合成にも成功した。この検討においても、多様な置換基を有するサリチルアミド誘導体が適用できたものの、窒素上にアルキル基が置換した基質を用いた場合には、目的の生成物の代わりに、フェノール基がジエン化された生成物が得られることが判明した。これら誘導体検討の結果を踏まえ、分子内環化反応における重水素標識実験、クロスオーバー実験などの反応機構研究を行った結果、パラジウム触媒によるプロパルギル部位の炭素-酸素結合の切断を反応機構中に含むことが明らかになった。よって、この分子内環化反応は、パラジウム触媒の作用により生じたプロパルギルパラジウム中間体を経て進行することが示唆された。またサリチルアミド誘導体を用いた¹H NMRによる反応モニターを行うと、環化生成物に加えて、ジエン化合物が反応途中で観測されることが明らかになった。

第二章では第一章の結果を踏まえ、サリチル酸と炭酸プロパルギルエステルに対してパラジウム触媒と適切な配位子を作用させることで、系中でプロパルギルパラジウムが生成すると予想した。すなわち、サリチル酸をはじめとする求核分子と炭酸プロパルギルエステルから、分子内環化反応の場合と同様の反応中間体の生成を経て、分子間環化反応が

進行すると予想した。以下にはその詳細を詳述する。

サリチル酸に対して炭酸プロパルギルエステル 1.5 当量を用いて、パラジウム触媒とホスフィン配位子である JohnPhos をトルエン溶媒中、100 °C、12 時間の条件で作用させたところ、目的のビニルジオキサノンが GC 収率 94% で得られた。この条件を基にして誘導体の拡張を検討した結果、サリチル酸およびサリチルアミド誘導体から、全置換アリル炭素を有する様々な 6 員環状化合物が良好な収率で得られた。また、1,8-ジヒドロキシナフタレン、1,8-ジアミノナフタレン誘導体やベンジル酸なども本反応において適用可能であり、サリチル酸誘導体とは異なる骨格の、新規複素環式化合物の合成にも成功した。さらに、用いる炭酸プロパルギルエステルの基質に関しても拡張を検討した結果、プロパルギル位にアルキル基が置換した基質を用いることで、置換アルケンを有する複素環式化合物が得られることも判明した。

最後に、第一章および第二章で得られた知見の総括について述べる。まず、第一章では、プロパルギル基が置換したサリチル酸およびサリチルアミド誘導体を用いたビニル基置換複素環式化合物の新規合成法を開発し、その機構研究を行った。次に、第二章では、見出した分子内環化反応の機構研究を基に、サリチル酸をはじめとする求核分子と炭酸プロパルギルエステルとの分子間環化反応の開発も行った。以上、本博士論文ではプロパルギル化合物を用いた分子内および分子間環化反応によるビニル基置換複素環式化合物の新規合成法を開発し、今まで合成例のなかった 48 例の複素環式化合物を創出することに成功した。

論文審査の結果の要旨

本学位論文は全四章から構成され、パラジウム触媒によるビニル基置換複素環式化合物の合成研究について結果をまとめたものである。審査では、申請者が研究内容についてスライドを用いて発表し、その後の質疑応答によって、学位論文および申請者の研究者としての能力について評価した。

環内にビニル基を有する複素環式化合物は、多くの生理活性物質の部分骨格にみられる他、天然物の全合成における合成中間体として広く利用されている。そのため、これら複素環式化合物合成法の開発と、新規複素環式化合物の合成は、有機合成化学における重要な分野の一つであるといえる。アルコールやアミンなどの求核部位を有するアレンの分子内環化反応は、ビニル基置換複素環式化合物合成法の一つとして古くから利用されているが、アレンは空气中で不安定な基質であり、その取り扱いの難しさは合成上の課題として挙げられる。この一方で、アルキンの一種であるプロパルギルアルコールとその誘導体は、入手および取り扱いが容易な化合物である一方で、パラジウムなどの適切な遷移金属触媒を作用させることにより、アレンへと変換可能な基質であることが知られている。このことから申請者は、プロパルギル化合物を用いたビニル基置換複素環式化合物の効率的な合成法を開発し、これを用いた新規複素環式化合物の合成を目的

として研究を遂行した。

序論では、これまでに報告されているビニル基置換複素環式化合物の合成法に関してまとめ、プロパルギル化合物を用いた合成反応の開発意義について詳述している。

第二章では、パラジウム触媒によるサリチル酸から誘導されるプロパルギル化合物の分子内環化反応の反応条件および誘導体の検討、また、機構解明について述べている。申請者は、サリチル酸から誘導されるプロパルギル化合物に対し、パラジウム触媒と適切なホスフィン配位子を作用させることで、ビニル基が置換した全置換炭素を有する複素環式化合物が得られることを新たに見出している。また、基質一般性の拡張の結果、本反応が電子供与性および求引性置換基を有する種々の誘導体に対してだけでなく、求核部位をカルボン酸から芳香族アミドへと変更した基質にも適用可能であることを示している。さらに重水素標識実験等を基にし、見出した分子内環化反応が、プロパルギルパラジウム中間体を経た骨格転位を伴う、非常に興味深い反応機構で進行することを実証している。

第三章では、第二章で明らかにした反応機構を基に、プロパルギルアルコール誘導体である炭酸プロパルギルエステルと、サリチル酸をはじめとする求核分子を用いた、分子間環化反応によるビニル基置換複素環式化合物の合成について述べている。本反応ではサリチル酸やサリチルアミド誘導体に加え、1,8-ジヒドロキシナフタレン、1,8-ジアミノナフタレン誘導体やベンジル酸といった求核分子を用いることにより、異なる骨格のビニル基置換複素環式化合物の合成が可能であることを見出している。さらに、プロパルギル位にアルキル鎖を有する炭酸プロパルギルエステルを基質として用いることで、ビニル基の末端に置換基を有するアルケニル置換複素環式化合物が得られることも明らかにしている。これらの成果は、分子間環化反応がより多様かつ複雑な高次構造を有するビニル基置換複素環式化合物の高効率合成に適用可能なことを実証している。

結言では、第二章および第三章の研究結果を総括して結論を述べている。

本研究では、プロパルギル化合物を用いたビニル基置換複素環式化合物の新規合成法を開発し、48種類の新規複素環式化合物類の合成に成功した。得られた新規化合物は、高分子のモノマーや医薬品の合成中間体として囑望される複素環式化合物の基本骨格を構成しており、このことから本学位論文の成果は、有機化学や有機材料化学のみならず、生化学をも包括した多岐に渡る工学分野への貢献が大きく期待される。よって本審査において、本論文は博士(工学)の学位論文として極めて十分に価値があるものと認める。