

論文内容要旨

(NO. 1)

氏名	石田 恭裕	提出年	平成29年
学位論文の 題目	銅触媒を用いた N-O 結合開裂を経由するドミノ転位反応		

論文目次

第1章 序論

第2章 銅触媒を用いた *O*-プロパルギルオキシムからアミドジェンへのドミノ転位反応

第3章 銅触媒を用いたオルト位置換 *N*-アルコキシアニリンのドミノ [1,3]/[1,2]-転位反応

第4章 結論

論文内容要旨

第1章 序論

ドミノ反応は、複数の結合形成が連鎖的に進行する連続反応である。筆者は新たな有機合成手法として、ドミノ反応の中でも複数の転位反応からなるドミノ転位反応に着目した。ドミノ転位反応は、複数の結合の開裂と形成を経由するため単工程で分子骨格を大きく変化させることが可能である。特に金属触媒によるドミノ転位反応においては、一段階目の転位により通常基質として調製することが困難な反応性中間体を形成し、この中間体からの二段階目の転位が進行することで、従来法では困難な分子構築が単工程で実現可能であると考えられる。また、この複数の反応部位が集積した反応性中間体が多様な反応性を示せば、触媒や置換基の導入による反応の精密制御により反応経路を大きく変え、多様な分子変換へ展開可能となる。この特徴から金属触媒を用いたドミノ転位反応の開発により、従来法では困難な分子骨格の構築法を提供するだけでなく、得られる反応性中間体に関する知見により、更なる分子変換反応の開発を実現するものと期待できる。

この構想の下、本研究で筆者は比較的反応性の高いN-O結合に着目し、N-O開裂を推進力とするドミノ転位反応による窒素、酸素官能基化された分子骨格の構築法の開発を行った。

第2章 銅触媒を用いた*O*-プロパルギルオキシムからアミドジエンへのドミノ転位反応

近年、 π 酸性遷移金属触媒を用いたアルキンの活性化を起点としたドミノ反応の開発が盛んに行われており、主な基質として1,*n*-エンインやプロパルギルエステルが用いられてきた。

一方当研究室では、基質として*O*-プロパルギルオキシムに着目し研究開発を行っている。この*O*-プロパルギルオキシムは、 π 酸性遷移金属触媒による形式的な[2,3]-転位を経由し、反応性中間体である*N*-アレニルニトロン中間体を与える。この*N*-アレニルニトロン中間体は多様な反応性を示し、その反応性を利用した多様な変換反応により多様なドミノ反応が進行し、種々のヘテロ環化合物を与えることを見出してきた。

本章において筆者は、この*O*-プロパルギルオキシムの π 酸性遷移金属触媒を用いた[2,3]-転位を一段階目の転位として用いドミノ転位反応の開発を行った。本研究において、電子供与性の官能基を持つ*O*-プロパルギルオキシムを基質として用い検討を行った。その結果、[2,3]-転位と続くN-O結合開裂を伴うニトロンからアミドへの転位が進行することを見出した。さらに形成するアレン部位の異性を制御することで比較的合成困難な1-アミドジエン、2-アミドジエン、 α,β -不飽和-*N*-アシルケチミン骨格をそれぞれ効率的に与えることを見出した。

第3章 銅触媒を用いたオルト位置換*N*-アルコキシアニリンのドミノ[1,3]/[1,2]-転位反応

N-ヒドロキシルアニリン誘導体は、対応するニトロベンゼンの還元を経由することで容易に調整可能な化合物である。また、反応性の高いN-O結合を有するものの安定で長期保存可能である。そのため、アニリン誘導体の合成前駆体として用いることができる。特にN-O結合開裂を経由する転位反応は、多置換アニリンを立体選択的に合成する強力な手法である。

最近筆者らは*N*-ヒドロキシルアニリン誘導体である*N*-アルコキシアニリンに対し、NHC配位子を持つカチオン性銅錯体を作用させることで[1,3]-アルコキシ転位反応が触媒的に進行し、2-アルコキシアニリンを効率的に与えることを初めて見出した。

この知見を下に本章において筆者は、オルト位に置換基を持つ *N*-アルコキシアニリンに対し、NHC 配位子を持つカチオン性銅錯体を作用させることでドミノ [1,3]/[1,2]-転位反応が進行することを見出した。この反応は合成の難しい三連続置換型の 3 位置換 2-アルコキシアニリンを効率的に与える。さらに詳細な反応機構解析により本反応がオルトキノールイミン中間体を經由し進行することを明らかにした。また、銅触媒は [1,3]-アルコキシ転位及びセミピナコール型の [1,2]-転位いずれも促進することを明らかにした。

中間体であるオルトキノールイミンは多様な反応性部位を持つ化合物である。そこで研究の更なる展開として、一段階目の転位である [1,3]-アルコキシ転位をオルトキノールイミンの系中発生法として用いた反応探索を行った。

第 4 章 結論

本博士研究では、金属触媒を用いた N-O 結合開裂経由するドミノ転位反応の開発を行った。第 2 章では、比較的合成困難なアミドジェン骨格の挙構築を実現し、第 3 章では、合成困難な立体的に混んだアニリン誘導体の効率的な合成を実現した。このように金属触媒を用いたドミノ転位反応が、合成困難な分子骨格の単工程での挙構築、あるいは特異な選択性を示す官能基導入といった従来法では困難な有機合成を実現する強力な手法であると示せたものと考えている。また、本研究で得られたオルトキノールイミン中間体に関する知見は、その反応性を利用した多様な分子変換へ展開できることが示唆された。

今後金属触媒を用いたドミノ転位反応の更なる設計、開発により、困難な分子骨格の構築法を提供し、さらに研究の過程で得られる反応性中間体に関する知見が更なる分子変換反応を開発する上での礎になると期待している。

論文審査の結果の要旨

ドミノ反応は、単工程で複数の結合形成が連鎖的に進行する連続反応であり、有機合成における工程の短縮及び効率化に用いられる有用な反応である。中でも複数の転位反応が連続するドミノ転位反応は複数の結合開裂と形成を経由し、基質の分子骨格を大きく組みかえる。そのため、従来法では困難な分子骨格の一挙構築を可能にする。「銅触媒を用いた N-O 結合開裂を経由するドミノ転位反応」と題する石田恭裕氏提出の博士論文では、比較的反応性の高い N-O 結合に着目し、N-O 結合開裂を推進力とするドミノ転位反応の開発を行っている。これにより、窒素、酸素官能基化された合成困難な分子骨格の合成法の確立に成功している。

第二章では、銅触媒を用いた O-プロパルギルオキシムからアミドジェンへのドミノ転位反応の開発に成功した。 π 酸性の銅触媒によるアルキンの活性化を起点とした [2, 3]-転位をドミノ転位反応の一段階目の転位として、続くニトロンからアミドへの転位からなるドミノ転位反応から構成されていることを見出している。このドミノ転位反応により比較的合成困難な 1-アミドジェンが効率的に得られることを示している。さらに反応機構解析研究の知見をもとに、基質設計と金属触媒及び酸触媒によりアレンの異性化過程を制御することで、2-アミドジェン、 α, β -不飽和-N-アシルケチミンをそれぞれ効率的に得ることに成功している。

第三章では、銅触媒を用いたオルト位に置換基を持つ N-アルコキシアニリンのドミノ [1, 3]/[1, 2]-転位反応の開発を行い、立体的に混んだ置換様式を有する 3 位置換 2-アルコキシアニリンを効率的に得ることに成功した。置換基の検討により、種々の官能基を導入した場合においてもドミノ転位反応が進行することを明らかにしており、多様な置換基を持つ多置換アニリンが効率的に得られることを示している。さらに反応機構解析により、本反応がオルトキノールイミン中間体を経由し進行することを明らかにしている。

本研究の成果は、金属触媒を用いたドミノ転位反応が合成困難な分子骨格の単工程での一挙構築、あるいは特異な位置選択性を示す官能基導入といった従来法では困難な有機合成を実現する強力な手法であることを示している。これらの研究は、筆者が自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。したがって、石田恭裕氏提出の博士論文は、博士（理学）の学位論文として合格と認める。