The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Studies on C-H Coupling Reactions with Small-Sized Heterocycles by Assistance of Bidentate Auxiliaries
Author(s)	徐, 士博
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/82207
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

Form 3

Abstract of Thesis

Name (徐 士博)	
Title	Studies on C-H Coupling Reactions with Small-Sized Heterocycles by Assistance of Bidentate Auxiliaries (二座型配向基補助を利用したヘテロ小員環化合物とのC-Hカップリング反応に関する研究)

Abstract of Thesis

Owning to the intrinsic ring strain, small-sized heterocycles have received much attention in organic transformations via ring-opening reactions. Among them, metal-promoted ring expansions, by the insertion of CO_2/CO or intra/inter-cycloaddition with reactive components, represent an elegant approach to heteroatom-containing scaffolds. On the other hand, transition-metal-catalyzed C-H functionalization has emerged as a sustainable alternative to a diverse array of traditional cross-coupling reactions because of its higher atom and step economies. However, the chemistry combining metal-catalyzed C-H activation and ring-opening reaction of small-sized heterocycles to construct a new C-C bond is relatively less explored.

In this thesis, with the assistance of *N,N*-bidentate auxiliaries, the nickel-catalyzed C-H coupling reactions of benzamides and small-seized heterocycles were developed. This part is composed of three chapters.

In chapter 2, a $Ni(OAc)_2$-catalyzed C-H coupling of 8-aminoquinoline-derived benzamides with epoxides was developed. The reaction proceeded with concomitant removal of the 8-aminoquinoline auxiliary to form the corresponding 3,4-dihydroisocoumarins directly. Additionally, the nickel catalysis is stereospecific, and the *cis*- and *trans*-epoxides were converted into the corresponding *cis*- and *trans*-dihydroisocoumarins with retention of configuration, which is complementary to previous palladium catalysis. Moreover, the C_{sp3}-H functionalization was also achieved under the modified $NiCl_2$ catalysis.

In chapter 3, the regioselective C-H coupling of benzamides with oxetanes to form seven-membered benzolactones was disclosed under $NiCl_2$ catalysis. Additionally, no stereochemical erosion was observed during the course of the reaction, and the use of enantioenriched and substituted oxetane thus provided a new avenue to the optically active benzolactone.

In chapter 4, a series of benzolactams could be synthesized by the nickel-catalyzed C-H coupling of benzamides with aziridines. Notably, the alkyl-substituted aziridines were also applicable. In the three chapters, the key to success is the use of 8-aminoquinoline-based *N,N*-bidentate auxiliary. The auxiliary-directed C-H alkylations are followed by intramolecular esterification/amidation to deliver the corresponding lactones/lactams in one operation.

Additionally, in the course of studies on the bidentate auxiliary-directed C-H functionalization reactions, a related regioselective C-H alkenylation and alkynylation of allylic alcohols under palladium catalysis with the assistance of bidentate phenanthroline auxiliary was also achieved (Chapter 5). This catalytic system enables the C-H activation selectively at the proximal position over the conceivable allylic C-O activation. The salient feature of this protocol is the broader scope of allylic alcohols: *cis*-, *trans*-, and even more challenging trisubstituted substrates were tolerated.

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　徐　士博　）		
論文審査担当者	（職）	氏　名
	主 査　教授	三浦　雅博
	副 査　教授	安田　誠
	副 査　教授	鳶巣　守
	副 査　教授	茶谷　直人
	副 査　教授	木田　敏之
	副 査　教授	松﨑　典弥
	副 査　教授	正岡　重行
	副 査　教授	生越　専介
	副 査　教授	菊地　和也
	副 査　教授	伊東　忍
	副 査　教授	藤塚　守
	副 査　教授	家　裕隆
	副 査　教授	芝田　育也

論文審査の結果の要旨

本論文では、二座型配向基補助を利用した炭素―水素結合とヘテロ小員環化合物との新規カップリング反応の開発について述べられている。

第一章では、研究を行うに至った背景や重要性について的確に概観している。

第二章では、アミノキノリン型の二座型配向基を用いることで、ニッケル触媒による芳香族ならびに脂肪族アミドの炭―水素結合と含酸素三員環分子であるエポキシドの立体特異的カップリングによる六員環ラクトン類の高立体選択的合成について述べられている。

第三章では、第二章の基質適用範囲の拡張を目指し、エポキシドに代えて類似の含酸素四員環分子であるオキセタンを用いることで、従来法では得難い七員環ベンゾラクトンの合成に成功している。

第四章では、第二章および第三章で用いた含酸素小員環化合物から含窒素三員環分子であるアジリジンへと研究対象を拡大し、対応する六員環ラクタム類の高立体選択的合成法を開発すると同時に、酸素と窒素で異なる立体選択性が発現することを明らかとしている。

第五章では、アミノキノリンに類似する二座型配向基としてフェナントロリンを用いることで、パラジウム触媒によるアリルアルコールの位置選択的炭素―水素結合アルケニル化およびアルキニル化が可能になることが示されている。

以上のように、本論文では二座型配向基と適切な金属触媒を巧みに組み合わせることで、炭素―水素結合切断を伴う直接カップリング法に基づいた新規有機合成反応を多数見出している。また、これらの結果は学術論文として発表後に多くの引用を受けており、当該分野の発展に大きく貢献している。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。