



Title	炭素-炭素 σ 結合または炭素-酸素 σ 結合の切断と炭素-炭素結合および炭素-ヘテロ原子結合同時形成新規反応の開発-アルキルボロン酸エステル・多置換ベンゾフランの合成-
Author(s)	窪木, 勇一
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/87983
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (窪木勇一)	
論文題名	炭素—炭素 σ 結合または炭素—酸素 σ 結合の切断と炭素—炭素結合および炭素—ヘテロ原子結合同時形成新規反応の開発 —アルキルボロン酸エステル・多置換ベンゾフランの合成—
論文内容の要旨	
<p>化合物内の任意のπ結合を切断し、新たな結合を形成する化学変換は古くから知られている反応の一つである。しかし、σ結合を切断し、新たな炭素—炭素σ結合または炭素—ヘテロ原子σ結合を同時に生成する方法は限られている。通常、炭素—炭素σ結合や炭素—酸素σ結合は不活性であり、その結合を活性化するための方法として、(A) 隣接位のヘテロ原子が、炭素—炭素σ結合の電子状態を偏らせ活性化する、あるいは(B) 小員環化合物の歪みを利用するという2つのアプローチを組み合わせることで、σ結合の切断と続く炭素—炭素σ結合または炭素—ヘテロ原子σ結合を同時に形成する反応が報告されている。しかし、本反応はいまだ未開拓な研究分野であり、基質や生成物、遷移金属触媒が限られていた。このような背景下、著者は(i)「三塩化ホウ素を用いたアリールシクロプロパンの開裂を伴う1,3-アリールホウ素化反応の開発」と(ii)「パラジウム触媒を用いた3-フェノキシアクリル酸誘導体の炭素—酸素結合切断反応/炭素—炭素結合形成反応によるベンゾフラン誘導体の反応性解析」に成功した。(i)シクロプロパンは、高い歪みエネルギー(27.5 kcal/mol)を持つ環状化合物であり、1960年代から光や熱を用いた開環反応が研究されている。しかし、シクロプロパンにホウ素官能基を導入する方法はこれまで挑戦的な課題とされてきた。本研究背景下、2010年にStephanらはFrustrated Lewis Pairとアリールシクロプロパンの反応を報告しているが、その反応成績体は反応性の低いアルキルボレンウム塩である。2018年にZhuらは実用的なアリールシクロプロパンのヒドロホウ素化反応を報告した。本ヒドロホウ素化反応におけるアルキルボランの生成機構は、段階的に進行すると考えられている。はじめにシクロプロパンが三臭化ホウ素と反応するとシクロプロパン環が開環し、生じたベンジルカチオンにPhSiH₃由来のヒドリドが付加し1,3-ヒドロホウ素化が進行する。著者はこの研究に関して、ベンジルカチオンを安定化する条件を見出すことができれば、求核力の低い芳香族化合物の付加反応が進行するのではないかと考えた。はじめに、シクロプロピルベンゼン、トルエン、各種ホウ素化試薬を用いてシクロプロパンとホウ素化試薬の反応性を調べた。ジクロロメタン中、三塩化ホウ素(BCl₃)を室温で攪拌したところ、目的とする1,3-アリールホウ素化が進行した化合物は確認できなかった。反応時間、温度、ホウ素化試薬の当量、添加剤などを種々調査した結果、ジクロロメタン溶媒中、トルエンを10等量、BCl₃を5当量加えて-30℃で48時間攪拌後、ピナコールとトリエチルアミンで反応液を処理すると、目的の3,3-ジアリールプロピルボロン酸エステル誘導体を81%の収率で単離することができた。本反応は、アルキル鎖、フェノキシドやハロゲン(クロロ基、プロモ基)を4位に有するアリールシクロプロパンでも適用可能であった。また、トルエン以外のアルキル鎖を有する芳香族炭化水素化合物でも同様の反応が進行することを明らかにした。本反応では、はじめにアリールシクロプロパンとBCl₃が反応することで、シクロプロパン環の開裂、トリクロロボリル基との付加反応が進行し、続く芳香環のFriedel-Crafts型の反応により3,3-ジアリールアルキルボラン中間体が得られると考えられる。他にも、著者はこの中間体に対し、ピナコールとトリエチルアミンの代わりに塩基と過酸化水素で処理すると、アルコール誘導体が、アジ化ベンジルで処理すると、2級アミン誘導体が中程度以上の収率で得られることも見出した。</p> <p>(ii)炭素—酸素σ結合を切断し、炭素—炭素σ結合または炭素—ヘテロ原子σ結合を同時に生成する反応機構でベンゾフラン誘導体を合成する方法は、遷移金属触媒を用いた転移を伴う環化異性化反応に限られている。ベンゾフランは医薬品や農薬などの機能性分子に多く含まれる有用な骨格であるが、転位できる官能基としては、アリル基、含ホウ素官能基、ビニル基、カルボニル基、プロパルギル基に限られている。このような背景下、当研究室では、ニッケル触媒を用いたアクリル酸の転位による2,3-二置換ベンゾフランの合成を報告している。この反応は、ニッケル触媒によるアクリル酸エステルの転位反応を利用した初の合成法であるが、現在ではインドールの合成も報告されている。いずれの例でもニッケル触媒が使われている。ところで、著者が所属する研究室では、本反応がパラジウム触媒でも進行することを見出していたが、その場合の反応条件最適化、基質一般性や反応機構に関する考察については未解明であった。パラジウム触媒によるアクリル酸エステルの転移を伴う環化異性化反応は初の例であり、その反応性に興味を持たれる。基質には二工程で合成できるσ(フェニルアルキニル)-フェノキシアクリル酸メチ</p>	

ルを用いた。種々条件を検討した結果、基質、Pd(dba)₂ (10 mol%) とPCy₃ (20 mol%) のジメチルホルムアミド (DMF) 溶液を110 °Cで7時間加熱攪拌したとき、目的の2-フェニル-3-アクリル酸メチル-ベンゾフラン誘導体を95%の収率で得ることに成功した。また、本反応の基質一般性について検討した結果、アルケン上にアルキルエステル、アルキン上に芳香環が必要なことを明らかにした。他にも、ベンゼン環上にメチル基やクロロ基を有する場合の反応性についても調査した。また、クロスオーバー実験などによる反応機構の考察についても調べた結果、これまでのニッケル触媒を用いた転移を伴う環化異性化反応と同様に、5員環メタラサイクルを経由する反応で進行することが示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (窪 木 勇 一)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	有澤 光弘
	副 査	教授	小比賀 聡
	副 査	准教授	浅原 時泰
論文審査の結果の要旨			
<p>本論文は、「炭素—炭素σ結合または炭素—酸素σ結合の切断」と「炭素—炭素結合および炭素—ヘテロ原子結合同時形成新規反応」の開発についてまとめたものである。具体的には、「三塩化ホウ素を用いたアリアルシクロプロパンの開裂を伴う1,3-アリアルホウ素化反応の開発」および「パラジウム触媒を用いた3-フェノキシアクリル酸誘導体の炭素—酸素結合切断反応/炭素—炭素および炭素—酸素結合形成反応によるベンゾフラン誘導体の合成」の、二つの研究に取り組んでいる。</p> <p>前者の研究は、アリアルシクロプロパンのシクロプロパン環を開裂し芳香環化合物とホウ素官能基を一挙に導入する反応の開発である。申請者は、アリアルシクロプロパンに三塩化ホウ素と求核剤として芳香環化合物を加え攪拌すると、シクロプロパン環の開裂後アリアルホウ素化が進行し、得られる中間体をピナコールとトリエチルアミンで処理することによりアルキルホウ素誘導体が得られることを見出した。申請者は本反応の基質一般性について検討している。また、申請者は本中間体に対し、ピナコールとトリエチルアミンの代わりに塩基と過酸化水素で処理するとアルコール誘導体が、アジ化ベンジルで処理すると、2級アミン誘導体が中程度以上の収率で得られることも見出した。アリアルシクロプロパンの1,3官能基化反応は報告例が少なく、特に芳香環とホウ素官能基では、いずれもヒドロアリアル化とヒドロホウ素化しか報告例が無い。このような背景下、申請者の報告したアリアルシクロプロパンのアリアルホウ素化反応はアリアルシクロプロパンの新たな1,3官能基化の例として価値のあるものであると考えられる。</p> <p>後者の研究は、パラジウム触媒を用いたアクリル酸エステルの転位によるベンゾフラン合成法に関する官能基許容性および反応機構解析研究である。申請者の所属研究室の大野はパラジウム触媒を用いることでアクリル酸エステルが転移し、環化異性化反応が進行しベンゾフラン誘導体が得られることを見出していたが、その詳細については解明されていなかった。今回、申請者は本反応の反応条件最適化を検討し、確立した。また、基質一般性を調査し、パラジウム触媒を用いた際の官能基許容性についても明らかにした。また、クロスオーバー実験などによる反応機構解析を実施し、アクリル酸エステルが転位する分子内反応で進行することも報告した。遷移金属触媒を用いた転移を伴う環化異性化反応は一度の操作で多置換ベンゾフランを合成できる有用な方法であり、近年精力的に研究されてきた。一方で、パラジウム触媒のみを金属試薬に用いる反応系に限定すれば、官能基の転位を伴う環化異性化反応でのベンゾフラン合成法は転位する官能基がアリル基やプロパルギル基の2例のみであった。また、アクリル酸エステルの転位を伴う環化異性化反応はニッケル触媒でのみ報告例がある。このような背景下、パラジウム触媒によるアクリル酸エステルの転位を伴う環化異性化反応でのベンゾフラン合成は価値がある。さらに、本反応はアリル基やプロパルギル基とは異なる、5員環パラダサイクルを経由する機構で進行していることもパラジウム触媒の反応性の新しい知見として本分野に貢献している。本論文はアリアルシクロプロパンと三塩化ホウ素の温度による反応中間体の制御によるアリアルホウ素化反応の達成やパラジウム触媒のアクリル酸エステルの環化異性化反応を解析し、その反応性や機構について明らかにしたことから、価値ある博士論文と考えられる。</p> <p>以上、申請者はアリアルシクロプロパンの1,3官能基化反応およびパラジウム触媒の環化異性化反応の両分野について新規反応や論理を見出し、それらの発展に貢献したことから、博士(薬科学)の学位論文に値するものと認める。</p>			