OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Transition Metal-Catalyzed Unimolecular Fragment Coupling of Amides and Esters
Author(s)	島住, 竜馬
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/96031
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　島住　竜馬　）	
論文題名	Transition Metal-Catalyzed Unimolecular Fragment Coupling of Amides and Esters （遷移金属触媒を用いるアミドおよびエステルのフラグメントカップリング反応の開発）

論文内容の要旨

遷移金属触媒による有機ハロゲン化物と有機金属試薬とのクロスカップリング反応は、炭素-炭素結合や炭素-ヘテロ原子結合を形成するための有用な手法であり、天然物、医薬品、有機材料の合成に幅広く応用されている。しかし、依然として課題は残されている。例えば、事前に有機金属試薬の調整が必要な点や、化学量論量の金属廃棄物が生じてしまうことなどである。

これに対し、新たな結合形成反応として、リンカーを持つ分子を遷移金属触媒の存在下反応させ、リンカーである部分を脱離させたのち、残る両端のフラグメントをカップリングさせる形式の反応が報告されている。この様な反応を総称して、本研究では「フラグメントカップリング」と記述する。このフラグメントカップリングは、原料が入手容易であり、作りたい結合がクロスカップリングなどの分子間反応では直接形成が難しい場合、有用な手法となる。また、触媒以外の反応剤を添加する必要がないため、官能基許容性が一般に高く、late-stage での結合形成にも適した反応となり得る。そのような背景のもと、本研究では、これまでに報告例のなかった3つの新形式の遷移金属触媒を用いるフラグメントカップリング反応を開発した。

第1章では新形式のフラグメントカップリングとして、パラジウム触媒存在下、アミドからアミド基部分をイソシアネートとして脱離させるフラグメントカップリング反応が進行することを見出した。 この反応は、イソシアネートの脱離をともなう初めてのフラグメントカップリング反応であり、炭素-炭素、炭素-窒素、炭素-硫黄結合など様々な結合形成反応へ利用可能であることを明らかにした。

第2章では、第1章で開発したアミドのフラグメントカップリング反応において、脱離したイソシアネートを分子内求核剤により捕捉し、アミド基が分子中央から末端へと転位する形式のフラグメントカップリング反応を開発した。そのようなフラグメントカップリングカップリングにおいて脱離する分子が異なる反応点で再度反応する「転位型のフラグメントカップリング」の初めての例となった。

第3章では、ニッケルと光触媒の共触媒系を用いるアリルエステルからアルコキシ酸素のみを取り除く新規フラグメントカップリング反応を開発した。これまでエステルのフラグメントカップリングとして報告例のある脱炭酸型、脱カルボニル化型いずれとも異なる新形式のフラグメントカップリングを実証することが出来た。

本研究によりパラジウム、およびニッケル触媒を用いてアミドとエステルを原料に用いた新規フラグメントカップリング反応が進行することが明らかとなった。

今回得られたフラグメントカップリング反応への知見は、近年著しく発展している「骨格編集」反応の進展に寄与するものである。分子の骨格そのものに原子団を挿入・削除・置換する「骨格編集」反応は、分子のlate-stage修飾という点で医薬品創出など様々な分野において応用が期待されてる。例えば、フラグメントカップリング反応により、堅牢な分子骨格、すなわちアミド基など様々な汎用性官能基を除去・置換することができれば、全く新しい分子骨格へと直接的な変換が可能になる。アミドやエステル等のフラグメントカップリング反応をさらに一般化することにより、様々な汎用性官能基を利用した「骨格編集」反応の更なる発展に寄与することが期待される。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名	（　島住　竜馬　）	
	（職）	氏　名
論文審査担当者	主 査　教授	鳶巣　守
	副 査　教授	家　裕隆
	副 査　教授	平野　康次
	副 査　教授	安田　誠
	副 査　教授	木田　敏之
	副 査　教授	松崎　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	芝田　育也

論文審査の結果の要旨

遷移金属触媒による有機ハロゲン化物と有機金属試薬とのクロスカップリング反応は、炭素-炭素結合や炭素 -ヘテロ原子結合を形成するための有用な手法であり、天然物、医薬品、有機材料の合成に幅広く応用されている。しかし、依然として課題は残されている。例えば、事前に有機金属試薬の調整が必要な点や、化学量論量の金属廃棄物が生じてしまうことなどである。これに対し、新たな結合形成反応として、リンカーを持つ分子を遷移金属触媒の存在下反応させ、リンカーである部分を脱離させたのち、残る両端のフラグメントをカップリングさせる形式の反応が報告されている。この様な反応を総称して、本研究では「フラグメントカップリング」と記述する。このフラグメントカップリングは、原料が入手容易であり、作りたい結合がクロスカップリングなどの分子間反応では直接形成が難しい場合、有用な手法となる。そのような背景のもと、本研究では、これまでに報告例のなかった 3 つの新形式の遷移金属触媒を用いるフラグメントカップリング反応を開発している。

第 1 章では新形式のフラグメントカップリングとして、パラジウム触媒存在下、アミドからアミド基部分をイソシアネートとして脱離させるフラグメントカップリング反応が進行することを見出している。 この反応は、イソシアネートの脱離をともなう初めてのフラグメントカップリング反応であり、炭素-炭素、炭素-窒素、炭素-硫黄結合など様々な結合形成反応へ利用可能であることを明らかにしている。

第 2 章では、第 1 章で開発したアミドのフラグメントカップリング反応において、脱離したイソシアネートを分子内求核剤により捕捉し、アミド基が分子中央から末端へと転位する形式のフラグメントカップリング反応を開発 している。そのようなフラグメントカップリングカップリングにおいて脱離する分子が異なる反応点で再度反応する「転位型のフラグメントカップリング」の初めての例となる。

第 3 章では、ニッケルと光触媒の共触媒系を用いるアリルエステルからアルコキシ酸素のみを取り除く新規フラグメントカップリング反応を開発している。これまでエステルのフラグメントカップリングとして報告例のある脱炭酸型、脱カルボニル化型いずれとも異なる新形式のフラグメントカップリングを実証することが出来ている。

本研究によりパラジウム、およびニッケル触媒を用いてアミドとエステルを原料に用いた新規フラグメントカップリング反応が進行することが明らかとなった。

今回得られたフラグメントカップリング反応への知見は、近年著しく発展している「骨格編集」反応の進展に寄与するものである。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。