

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

## 主論文の要旨

論文題目 典型元素触媒系によるアルケン及びアルキンの分子内ヒドロ官能基化反応の開発

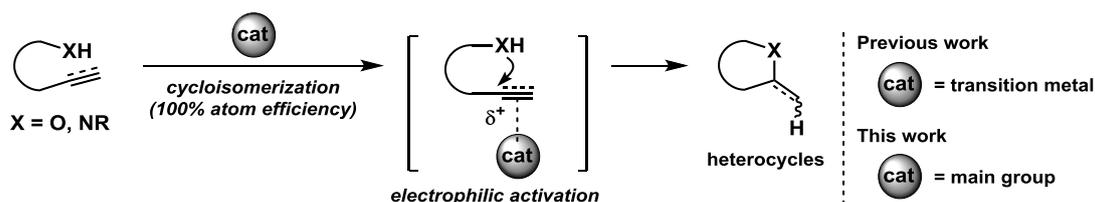
氏名 藤田 将史

## 論文内容の要旨

### 1. 研究背景と目的

テトラヒドロフランやピロリジンなどの含酸素及び含窒素複素環は、様々な医薬品や農薬、天然物に含まれる重要な構造単位である。複素環は多岐にわたる置換基の組み合わせが存在するために、それらを網羅的に合成できる汎用性の高い手法の開発は創薬科学における重要な課題である。また、そのような構造を高温高圧といった過酷な条件を用いず、最小限の原子損失で効率的に合成できる手法が望ましい。

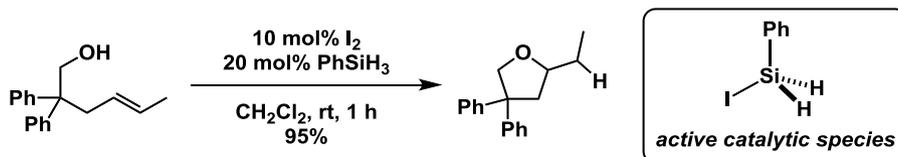
私は効率的かつ汎用性の高い複素環合成法として、アルケン及びアルキンの分子内ヒドロ官能基化反応に着目した。この反応はアルコールやアミンを有する鎖状アルケン及びアルキンから、100%の原子効率で環状エーテルや環状アミンを合成できる理想的な手法である。そのため現在までに活発な研究が行われており、その中でも $\pi$ 酸性の遷移金属触媒は炭素-炭素不飽和結合を求電子的に活性化できることから、多くの手法が開発されている。これに対して、典型元素触媒を用いる手法は例が少なく、詳細な研究が行われていない。従って、典型元素触媒系による分子内ヒドロ官能基化反応が実現できれば、その特性を反映した特異な反応性や選択性を持った反応開発ができるものと考えた。多くの典型元素は、入手容易で十分な資源があるユビキタス元素であり、元素戦略の観点からも重要である。このような背景のもと、私は典型元素触媒系を利用したアルケン及びアルキンの分子内ヒドロ官能基化反応の開発を目指し研究に取り組んできた。その結果、ヨウ素/シラン触媒系と超強酸/シラン触媒系の2種の新規典型元素触媒系によるアルケン及びアルキンの分子内ヒドロ官能基化反応の開発に成功した。以下、その詳細について述べる。



## 2. ヨウ素/シラン触媒系によるアルケンの分子内ヒドロアルコキシ化反応の開発

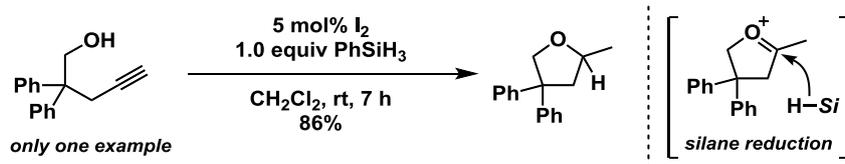
私はアルケンのヨードエーテル化などの、ヨウ素によるアルケンの求電子的反応が広く知られていることに着目し、分子状ヨウ素を触媒とするアルケンの分子内ヒドロアルコキシ化反応の開発を目的として研究を行った。その結果、触媒量のヨウ素とフェニルシランを用いるとジクロロメタン溶液中室温条件下でアルケンの分子内ヒドロアルコキシ化が進行することを見出した。この触媒系では、ヨウ素とフェニルシランからヨードフェニルシランが発生し、これが触媒活性種となって反応が進行する。ヨードフェニルシランの調整法は知られていたが、化学反応の触媒として用いた例は本研究が初めてである。

見出した触媒条件を用いて基質一般性の確認を行った結果、求電子的活性化が難しい一置換アルケンや 1,2-二置換アルケンを始めとする様々なアルケンに対し、室温で効率よく分子内ヒドロアルコキシ化が進行することが明らかとなった。過去に報告されている  $\pi$  酸性遷移金属触媒を用いる手法のほとんどは、加熱条件や長時間の反応条件を必要とするため、この結果は典型元素触媒のアルケンの求電子的活性化に対する高い反応性を示したといえる。

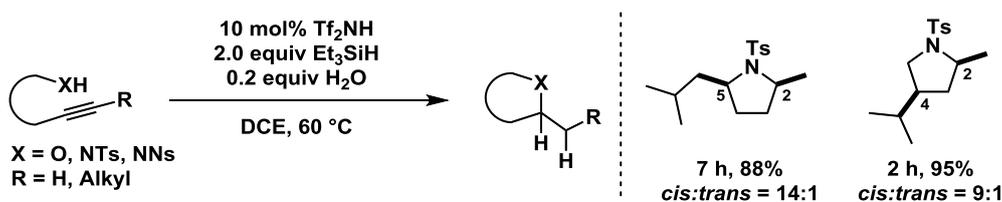


## 3. 超強酸/シラン触媒系によるアルキンの分子内ヒドロ官能基化—還元反応の開発

アルキンの分子内ヒドロ官能基化は、ビニルカチオンの不安定性に起因してアルケンに対する反応より難しいことが懸念される。開発したヨードフェニルシラン触媒をアルキンの分子内ヒドロ官能基化にも適用したところ、アルケンの分子内ヒドロアルコキシ化と同様の飽和環状エーテルが収率良く得られることを見出した。これは、ヨードフェニルシランによってアルキンが求電子的に活性化され環化が進行したことを示しており、生成した 2-アルキリデン環状エーテルは酸性条件下シランによって還元され、飽和環状エーテルが得られたものと考えられる。典型元素触媒を用いてアルキンの求電子的活性化、及び分子内ヒドロ官能基化を達成した例はほとんどないため、この結果は典型元素の持つ潜在的な反応性の一端を明らかにしたという点で重要である。しかしながら、この手法はヨウ化物イオンの求核性に起因する副反応が進行するため、基質一般性が限定的であった。



当研究室阿部修士は、超強酸とシランを用いる 2,5-二置換ピロリジン触媒系によって分子内ヒドロアルコキシ化—還元における基質一般性の問題が解決できることを明らかにした。<sup>1</sup> この結果を受け、私は分子内ヒドロアミノ化—還元反応へ展開した。検討の結果、アルキニルスルホンアミドの分子内環化—還元反応が進行することを見出した。特に 2,4-及び 2,5-二置換ピロリジンは高ジアステレオ選択的に生成した。 $\pi$  酸性遷移金属触媒を用いるアルケンの分子内ヒドロアミノ化によって 2,5-*trans* ピロリジンが高ジアステレオ選択的に構築される報告はあるものの、分子内ヒドロアミノ化によって 2,4-及び 2,5-*cis* ピロリジンが高ジアステレオ選択的に構築される報告は初めてであり、典型元素触媒系の特異な選択性を示す結果であるといえる。



#### 4. ヨウ素/シラン触媒系によるアルキンの分子内ヒドロ官能基化—還元反応の開発

超強酸/シラン触媒系は様々なアルキンに対し分子内ヒドロ官能基化—還元反応を進行させるが、60°Cの加温を必要とする。一方ヨウ素とフェニルシランを用いる条件は室温でも反応が進行するが、ヨウ化物イオンの求核性に起因する副反応が課題である。したがってヨウ素/シラン触媒系の副反応を抑制できれば、様々なアルキンに対し室温条件で進行するより効率的な反応になるものと考え検討を継続した。検討の結果、フェニルシランよりヒドリド供与能の高いトリエチルシランを用いると副反応が抑制され、アルキンに対する分子内ヒドロ官能基化—還元が室温条件下効率良く進行することを明らかにした。反応温度が室温になったことで、二置換テトラヒドロフラン及びピロリジンのジアステレオ選択性は超強酸/シラン触媒系に比べ向上した。

#### 5. 結論

創薬科学において重要な含酸素及び含窒素複素環を、原子損失なく合成できるアルケン/アルキンの分子内ヒドロ官能基化反応の研究に取り組み、未開拓領域であった典型元素触媒系を用いる手法の開発に成功した。本触媒系が反応性や選択性の点において、遷移金属とは異なるユニークかつ有用な特徴を示すことを明らかにした。

#### 6. 参考文献

(1) 阿部 柁律, 平成 27 年度名古屋大学大学院創薬科学研究科修士論文.