

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 13119 号
------	---------------

氏 名 佐原 直登

論 文 題 目

Development of Hypohalite-Mediated Oxidative Chemoselective
Coupling Reaction

(次亜ハロゲン酸塩による酸化化学選択的カップリング反応の開発)

論文審査担当者

主査	名古屋大学	教授	石原 一彰
委員	名古屋大学	教授	大井 貴史
委員	名古屋大学	教授	山本 芳彦
委員	名古屋大学	教授	西川 俊夫

論文審査の結果の要旨

佐原直登君提出の論文「Development of Hypohalite-Mediated Oxidative Chemoselective Coupling Reaction (次亜ハロゲン酸塩による酸化的化学選択的カップリング反応の開発)」は、次亜ハロゲン酸塩を用いる(1)アレノール類の酸化的脱芳香族型塩素化反応、(2)アレノール類の酸化的スピロエーテル化及びスピロアミノ化反応、(3)カルボニル化合物のアジド化反応を開発している。各章の概要は以下のとおりである。

第1章では、研究背景及び目的について述べている。ハロゲン(X)は地球上に豊富な元素の一つである。これらの化合物は生体内でハロゲン化酵素によって調製された次亜ハロゲン酸(XOH)による酸化的ハロゲン化反応によって生合成されている。一方で、有機合成化学では、従来分子状ハロゲンやN-ハロスクシンイミドのような求電子的ハロゲン化剤を用いてハロゲン化反応が行われてきた。しかし、分子状ハロゲンは毒性や腐食性が高く扱いが難しく、N-ハロスクシンイミドのような求電子的ハロゲン化剤はアトムエコノミーが低いなどの課題を有している。これらの問題を解決するために、近年、ハロゲン化物イオンと酸化剤からin situで調製させる次亜ハロゲン酸を用いる酸化的ハロゲン化反応の開発が進められている。特に、アンモニウム次亜ヨウ酸塩触媒による酸化的カップリング反応の開発については当研究室の寄与が大きい。以下の章で、次亜ハロゲン酸塩の求電子能や酸化能を利用した酸化的塩素化反応及び次亜ヨウ素酸塩触媒による酸化的カップリング反応の開発について述べている。

第2章では、NaCl/oxoneを用いるアレノール類の位置選択的酸化的塩素化反応を開発している。アレノール類の脱芳香族化反応は様々な天然物や生物活性物質を合成する上で有用な鍵反応の一つである。特に、ハロゲン化を伴う脱芳香族化反応は入手容易な平面分子から四級炭素を含む複雑な三次元分子のビルディングブロックを合成できるため有用な反応である。これまでは塩素ガスやN-クロスクシンイミド(NCS)などの求電子的塩素化剤を用いる手法が報告されているが、生成物の過剰反応や官能基耐性の低さが課題であった。そこで、安全安価な塩化ナトリウムを塩素源に、oxone(2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄)を酸化剤に使い、in situで調製された次亜塩素酸塩を用いたアレノール類の酸化的脱芳香族型塩素化反応を開発した。本手法は高い官能基許容性を示し、アルキンやアルケンを有する基質でも良好な収率で目的生成物が得られた。また、本手法を拡張し、キラル相間移動触媒存在下反応を行うことで、エナンチオ選択的脱芳香族型塩素化反応にも成功した。

第3章では、I⁺/oxone触媒を用いるアレノール類の酸化的スピロエーテル化及びスピロアミノ化反応を開発している。アレノール類の脱芳香族的スピロ環化は、これまでに酸化的スピロラクトン化反応が数多く報告されているが、酸化的スピロエーテル化およびスピロアミノ化反応の報告例は少ない。最近、酸化剤として*m*-CPBA存在下、超原子価ヨウ素触媒を用いる手法も報告されているが、基質適用範囲は狭く、多くの場合、副生する*m*-CBAによる分子間カップリングと競合し、収率は中程度に留まっている。一方、当研究室では酸化剤としてoxoneを用いるキラル第四級アンモニウム次亜ヨウ素酸塩触媒によるアレノール類のエナンチオ選択的酸化的スピロラクトン化を報告している。この触媒システムでは、酸性条件下での水素結合相互作用またはin situで生成された触媒種であるI₂とのハロゲン結合相互作用を介したヨウ化物の還元的脱離の加速により、これまでのI⁺/(H₂O₂またはROOH)システムと比較して高活性の触媒作用を示す。そこで、I⁺/oxone触媒システムを用いたアレノール類の酸化的スピロエーテル化及びスピロアミノ化反応を開発した。触媒量は0.1 mol%まで削減することができ、最高触媒回転数(TON)と回転頻度(TOF h⁻¹)はそれぞれ900と450を達成した。

第4章では、次亜ヨウ素酸塩触媒を用いるカルボニル化合物の酸化的α-アジド化反応を開発している。アジド基は様々な分野で幅広く使用されている重要な官能基である。例えば、合成化学においてアジド基は還元することによりアミノ基へ、クリック反応によりトリアゾール基へ容易に変換が可能である。開発した酸化的α-アジド化法は温和な条件下で反応が進行するため、複雑な構造である様々な生物活性物質にアジド基を導入することができ、合成後期のアジド化反応として有用な手段である。また、β-オキシカルボン酸を基質に用いる脱炭酸のアジド反応を開発し、対応するα-アジドモノカルボニル化合物を高収率で得た。本反応はα-二置換β-オキシカルボン酸を基質に用いても円滑に反応が進行するため、第四級炭素が構築できる有用性の高い反応である。また、スピロ型キラル第四級アンモニウムカチオンを対カチオンに用いてエナンチオ選択的酸化的α-アジド化反応の開発にも成功した。これは、キラル次亜ヨウ素酸塩触媒を用いる初めてのエナンチオ選択的分子間カップリング例である。

以上のように、本論文では、次亜ハロゲン酸塩を用いる酸化的ハロゲン化およびカップリング反応を開発している。第一に次亜塩素酸塩を用いるアレノール類の酸化的脱芳香族型塩素化反応であり、対応する塩素化合物を高収率で得ることに成功した。第二にI⁺/oxone酸化システムを用いるアレノール類の酸化的スピロエーテル化及びスピロアミノ化反応であり、従来法よりも高い収率で対応するスピロ環化体を得ることに成功した。第三に次亜ヨウ素酸塩触媒を用いるカルボニル化合物のアジド化反応であり、複雑な骨格を有する医薬品や天然物の誘導体へアジド基の導入を成功した。これらの開発研究並びに得られた結果は、医薬品や機能性有機材料の開発や効率的製造を実現するために重要であり、工学の発展に寄与するところが大きいと判断できる。よって、本論文の提出者である佐原直登君は博士(工学)の学位を受けるに十分な資格があると判断した。