

(続紙 1)

京都大学	博士 (理 学)	氏名	柳 智征
論文題目	Studies on Biaryl Synthesis via Sigmatropic Rearrangement of Arylsulfonium Species (アリアルスルホニウム種のシグマトロピー転位を経るビアリール合成に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>ビアリール骨格は有機触媒分子や機能性材料、医薬品など様々な化合物中に含まれる重要骨格である。ビアリール骨格の構築には遷移金属触媒を用いたクロスカップリングが信頼性の高い手法として広く利用されているが、反応機構に起因する制約から迅速な合成が困難なビアリール化合物が依然数多く存在する。申請者は全く異なる作用機構に基づくビアリール骨格構築へのアプローチとして、修士課程においてシグマトロピー転位を炭素-炭素結合形成に利用したアリアルスルホキシドとフェノールのカップリング反応の開発に取り組んだ。その過程で本手法は遷移金属触媒ではしばしば構築困難な配位性のヘテロ原子官能基を有するビアリールや反応点周辺が立体的に込み入った軸不斉ビアリールの合成法として非常に有用であることを見いだした。</p> <p>以上の知見をもとに申請者は博士後期課程において、シグマトロピー転位を炭素-炭素結合生成に利用するビアリール合成法の一般化を志向し、アリアルスルホキシドとアニリンを基質として用いるアミノビフェニル合成に取り組んだ。しかし、窒素-硫黄結合の強固さゆえに当初想定していたカチオン性の転位活性種からの転位が進行しないことが問題となった。検討の結果、強酸の添加による窒素原子のプロトン化によってジカチオン性の化学種へと変換することで、硫黄-窒素結合が弱まり転位生成物が得られることを明らかにした。このジカチオン性中間体を経る転位過程は、単離した反応中間体を用いた各種検討及びDFT計算によってサポートされた。</p> <p>また、申請者は本形式のビアリール合成で容易に構築可能な二官能基性ビアリール化合物の合成的有用性を活用した合成戦略の開発に取り組んだ。アリアルスルホキシドを用いた上述のビアリール合成反応においてスルホキシド部位は反応の過程でスルフィドへと還元され反応活性を失う。一方で、スルフィド部位に対し酸化を施すことで容易に再活性化可能である。このように硫黄官能基を反応活性の切替可能なスイッチとして利用し、1ユニットずつアレーン鎖を伸長することで、様々な連結形式のオリゴアレーンの精密伸長合成を達成した。</p> <p>また、申請者が開発したビアリール合成法の反応生成物は、両芳香環のオルト位にヘテロ原子官能基が導入されるため環化反応による多環芳香族分子合成における優れた前駆体である。そこでビススルフィニルナフタレンと2分子の2-ナフトールから得られる本手法の反応生成物のターナフタレンを共通中間体としたヘテロヘリセンの系統的な不斉合成に取り組んだ。まず共通中間体を合成したのち、2種類の環化条件の使い分けすることでジオキサまたはジチア[8]ヘリセンの合成に成功した。また、近年所属研究室で開発が進められている芳香環メタモルフォシス法によって、ジチアヘリセンは対応する窒素あるいは炭素類縁体へ変換することができた。共通中間体は不斉補助基を用いた光学分割が可能であり、すべてのヘリセンを高い光学純度で得ることに成功した。さらに、環内の原子の違いに着目した系統的な構造・物性の検討を行い、末端芳香環の重なり面積とらせんの反転の活性化自由エネルギーの相関や、発光効率やキラル光学物性の違いを明らかにした。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

申請者はまずシグマトロピー転位を経るアミノビフェニル合成反応の開発に取り組み、アリアルスルホキシドとアニリンに対してトリフルオロメタンスルホン酸無水物とトリフルオロメタンスルホン酸を順次加えることで、目的生成物が生じることを見いだした。さらに反応中間体のモノカチオン性のスルホニウム塩の単離と単結晶X線構造解析による構造の同定に成功した。また、単離したモノカチオン性のスルホニウム塩は酸の濃度に一次の反応速度で転位を起こしビアリアルが生成することからジカチオン種の転位への関与が明らかになった。DFT計算による検討の結果、モノカチオン性のスルホニウム種からの転位には大きな活性化自由エネルギーが必要であり室温では進行しえないが、ジカチオン種を経由することで転位の活性化自由エネルギーが大きく低下することが示された。さらに、ジカチオン性化学種の[5,5]転位過程は、協奏的なシグマトロピー転位ではなく、段階的な硫黄-窒素結合の開裂と炭素-炭素結合形成を経て進行することを明らかにした。

また申請者は、スルホキシド部位を反応活性の切替可能なスイッチとして活用したオリゴアレーンの精密伸長合成を達成した。これまでオリゴアレーン合成にはもっぱらハロゲン部位と有機金属部位を有する二官能基性の芳香族モノマーを用いた遷移金属触媒による反復クロスカップリング反応が利用されてきた。本手法は全く異なる原理に基づくオリゴアレーン構築法であり、これまで構築困難であった様々な連結形式のオリゴアレーンの合成に成功している。

さらに申請者は、自身の開発したビアリアル合成法のヘテロヘリセンの系統的な不斉合成への応用を構想した。酸化度に応じて多様な反応性を示す硫黄官能基を巧妙に活用した合成経路設計によって、従来ヘリセン合成に汎用されていた高価な遷移金属触媒反応や、高希釈反応条件を必要としスケールアップの困難な光環化反応を用いることなく、共通のらせん骨格を有する各種ヘテロヘリセンを高い光学純度で合成することに成功した。さらにこのような系統的合成戦略の長所を生かし、適切な合成手法の欠如から従来困難であったヘテロヘリセン中の元素の違いに着目した構造・物性の系統的な評価を行った。

以上のように、申請者はアリアルスルホニウム種のシグマトロピー転位を鍵とする新規ビアリアル合成反応の開発及び有機合成への利用を志向したオリゴアレーンの精密伸長合成とヘテロヘリセンの系統的な不斉合成を達成した。前者は反応の新規性のみならず、いまだ理解が十分ではない本形式のビアリアル合成反応における転位過程に関して重要な知見を与えるものである。また後者の研究は、有機硫黄化合物の反応性を巧みに利用することで既存の有機ハロゲン化合物ベースの合成手法では実現困難な分子変換を達成している。新規反応の開発・機構解析から合成的有用性の例示まで一貫して行った本研究は、有機硫黄化合物を活用する有機合成に新たな展開をもたらす非常に有意義な研究であるといえる。よって、本論文は博士(理学)の学位論文として価値あるものと認める。また、令和3年1月19日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： 年 月 日以降