

(続紙 1)

京都大学	博士 (理学)	氏名	王 燦
論文題目	Generation and Utilization of Organoalkali Reagents via Reduction or Decarboxylation (還元あるいは脱カルボキシル化を利用した有機アルカリ金属反応剤の発生と利用)		
(論文内容の要旨) 古典的な有機金属化合物である有機アルカリ金属反応剤は、今なお有機合成における重要な反応剤である。その発生法として、単体アルカリ金属による炭素—ハロゲン結合の還元的切断や他の有機アルカリ金属反応剤を用いたハロゲン—金属交換が代表的である。炭素—炭素結合の切断を利用して有機アルカリ金属反応剤を発生する方法もあるが、その例は極めて少ない。また、有機アルカリ金属反応剤として有機リチウム反応剤の発生法とその利用法は広く研究されているが、有機ナトリウム反応剤および有機カリウム反応剤に関する研究はその高すぎる反応性ゆえに遅れている。しかし、希少元素であるリチウムと比べてナトリウムおよびカリウムは地球上に多く存在しているため、有機ナトリウム反応剤および有機カリウム反応剤の活用が期待されている。そのような状況のもと申請者は、有機ナトリウム反応剤および有機カリウム反応剤の効率的な発生と利用を目指した。 申請者は金属ナトリウムを用いたシクロプロパンの開環二官能基化反応を達成した。メトキシピナコラートボランを求電子剤として還元反応系中に共存させることで、生じる1,3-ジアニオンの速やかな捕捉が可能になり、目的の1,3-ジボリル化体が高収率かつ高いシン選択性で得られた。ジボリル化生成物から酸化反応やカップリング反応により立体保持での分子変換も実現した。ホウ素求電子剤のほかに、エポキシド、オキセタン、ホルムアルデヒドを用いても良好な収率で目的の二官能基化生成物を得ることができた。 さらに申請者は出発物質としてアミド基を有するアリールシクロプロパンを用いて、開環ボリル化反応を検討したところ、六員環ボロンエノラート中間体が生成することを見出した。この六員環ボロンエノラート中間体をプロトン化すると、開環ボリル化生成物が得られた。一方、このボロンエノラートを様々な求電子剤で捕捉することで、高収率かつ高アンチ選択的に目的の二官能基化生成物を得ることができた。アリールシクロプロパンカルボキシアミドだけでなく、チオアミドやカルボキシル基を有するアリールシクロプロパンも開環ボリル化に適用できる。また、不斉補助基を有する基質を用いることで、遠隔 γ 位での立体選択的ボリル化を実現した。さらに、三置換シクロプロパンカルボキシアミドを用いて開環ボリル化反応を検討したところ、反応温度によって開環反応の位置選択性を制御できることも見つけた。 また申請者は、トリフェニル酢酸カリウムを強塩基と二酸化炭素源の二つの役割を果たす二機能性反応剤として利用することで、温和な条件下でアレーン類やアルキン類のC-Hカルボキシル化反応を達成した。本反応では、様々なヘテロアレーン、アレーン、アルキンに適用できる。また、この手法を利用することで、生理活性物質や医薬品中間体の合成にも成功した。炭素13同位体を有するカルボン酸塩を用いてカルボキシル化を行ったところ、効率よく炭素13を含むカルボキシル基を導入することができた。また、この手法ではモデル反応の生成物である2-ベンゾチアゾールカルボン酸エステルの大量合成および二機能性反応剤であるカルボン酸塩の調製と目的物であるカルボン酸エステルのone-pot合成にも成功し、トリフェニル酢酸カリウムの有用性を示した。			

(論文審査の結果の要旨)

申請者はまず金属ナトリウムを用いたシクロプロパンの開環二官能基化反応を検討し、ホウ素求電子剤を用いれば低温で高収率かつ高いシン選択性で開環ボリル化を実現できることを見つけた。反応系中で瞬間的に生じる有機ナトリウム種を速やかに共存する耐還元性求電子剤であるトリアルコキシボランで捕捉することが成功の鍵である。耐還元性求電子剤として、ホウ素求電子剤のほかにエポキシドやオキセタンなどを用いても良好な収率で目的の二官能基化生成物が得られた。ジボリル化生成物は過酸化水素酸化によってジオールへ容易に変換できるだけでなく、2-リチオチオフェンの酸化のカップリング反応が立体保持で進行することも明らかにした。

さらに申請者はアリアルシクロプロパンカルボキシアミドを用いて、開環ボリル化で生じたボロンエノラートをほかの求電子剤で捕捉すると、高いアンチ選択性でアミド基の α 位に官能基を導入できることを述べている。カルボキシアミドのほか、カルボチオアミドやカルボン酸を用いても同様の開環ボリル化が円滑に進行した。また、光学活性アミノ基を持つ基質を用いることで、選択性は中程度ながらも遠隔 γ 位での立体選択的ボリル化を達成した。*vic*-ジフェニル置換シクロプロパンカルボキシアミドを用いた場合、温度制御によって開環ボリル化の位置選択性が逆転する特異な現象を発見し、低温で生成する速度論的中間体から熱力学的中間体へ異性化を提唱した。

また申請者は、容易に調製可能なトリフェニル酢酸カリウムを強塩基と二酸化炭素源の二つの役割を果たす二機能性反応剤として利用できることを明らかにし、温和な条件で酸性度の高いアレーン類やアルキン類のC-Hカルボキシル化を実現した。二酸化炭素を用いたC-Hカルボキシル化の先行研究に比べると、高圧な二酸化炭素ガスを用いずに温和な条件でC-Hカルボキシル化できる点で優位性が高い。トリフェニル酢酸カリウムからの脱炭酸により強塩基性のトリフェニルメチルカリウムが発生することが成功の鍵である。本反応の基質適用範囲は広範であり、生理活性物質や医薬品中間体の合成にも利用可能であった。高価な炭素13同位体を有するカルボン酸塩を一当量だけ使用することで、効率よく炭素13を含むカルボキシル基を導入することにも成功している。また、この手法が大量合成に資することも明確にした。

以上のように、申請者は金属ナトリウムを用いたアリアルシクロプロパン類の開環二官能基化反応を高収率かつ高立体選択性で達成した。生成物の多くは有機合成上有用な有機ホウ素化合物であり、ビルディングブロックとしての活用が期待される。また、トリフェニル酢酸カリウムを強塩基かつ二酸化炭素源として機能する二機能性反応剤として用いて、温和な条件下でアレーン類やアルキン類のC-Hカルボキシル化反応も達成した。カルボン酸誘導体の有機化学における重要性に鑑みて本カルボキシル化の有用性は特に医農薬産業にも波及すると期待できる。いずれも反応系中で反応性の極めて高い有機アルカリ金属反応剤が効率的に発生している点が肝要であり、これまで活用されてこなかった有機ナトリウムおよび有機カリウム反応剤の有機合成的利用の発展に資する重要な基礎的知見を与えるものである。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5年1月17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