

京都大学	博士 (工学)	氏名	村井 征史
論文題目	Synthesis of Heterocycles Based on Transition Metal-catalyzed Cycloisomerization Reactions of Nitriles Having Multifunctionalities (多官能基化ニトリルの触媒的環化異性化反応によるヘテロ環化合物の合成)		
(論文内容の要旨)			
<p>本論文は、多官能基化ニトリルを用いる環化異性化反応の触媒的制御により、種々のヘテロ環化合物の効率的な合成法の開発に関する研究の成果をまとめたものであり、序章と六章から成っている。</p> <p>序章では、遷移金属触媒によるニトリルの付加反応を概観した後、その環化異性化反応を利用したヘテロ環化合物の合成法を開発する意義を論じている。環化異性化反応には、種々のヘテロ環化合物を置換基の様式を制御しながら、原子効率的に合成できる利点があるが、これまではアルキンやアルケン、アレンを始めとする炭素-炭素多重結合に関する報告がなされているのみで、ニトリルを用いた一般性の高い手法の開発が求められていた。このような背景のもと、多官能基化ニトリルを用いてそれを制御する本研究の目的と各章の概要が述べられている。</p> <p>第一章では、銅触媒の存在下、エノンと共役したシアノ基を有するカルボニル-エン-ニトリル化合物と種々の求核剤との反応により、2-ピロリノンが得られることが述べられている。反応には、求核剤としてアルケンやアルキン、芳香族化合物、アリルシラン、アルコールを始めとする様々なものが適用可能であり、ピロリノンの5位に様々な置換基を導入することに成功している。また、反応がカルボニル-エン-ニトリル化合物の水和と脱水環化によって生じる2-アザ-2,4-シクロペンタジエノン中間体を經由して進行することを、$H_2^{18}O$を用いた標識実験を行うことにより明らかにしている。</p> <p>第二章では、銅触媒の存在下、カルボニル-エン-ニトリル化合物とケトンとの付加反応により、5位にアセチル基を有する種々の2-ピロリノン誘導体が原子効率的に合成できることが述べられている。2-ピロリノンは、2-アザ-2,4-シクロペンタジエノンのケチミン部位とケトンから生じるエノールとの付加反応を経て生成しており、報告例の少ないケチミンに対するマンニッヒ型反応が進行することを明らかにしている。また、このマンニッヒ型反応を利用することにより、インドリジジンアルカロイドの部分骨格の構築にも成功している。</p> <p>第三章では、白金触媒の存在下、プロパルギルエステルから系中で発生するビニルカルベ</p>			

ン錯体中間体とカルボニル-エン-ニトリル化合物との反応により、 α -アルキリデン-*N*-フリルイミンが得られることが述べられている。本反応では、カルボニル-エン-ニトリル化合物が環化異性化反応を経て、2-フリルナイトレン等価体として形式的に働いており、含窒素複素環化合物の合成に応用可能な α -アルキリデン-*N*-フリルイミンの原子効率的な合成法の確立に成功している。

第四章では、ガリウム触媒によるアルキンと臭化シアンの付加反応が述べられており、塩化ガリウムによる臭化シアンの活性化を経て反応が進行する機構を明らかにし、 β -プロモアクリロニトリルの位置及び立体選択的な合成を達成している。また、パラジウム触媒を用いた β -プロモアクリロニトリルのクロスカップリング反応により多官能基化ニトリルへの誘導化にも成功し、それらが環化異性化反応を利用したヘテロ環化合物の合成に利用可能であることを明らかにしている。

第五章では、2-(シアノメチル)フェニルエステルの環化異性化反応による 3-アシル-2-アミノベンゾフランの合成について述べられている。パラジウム触媒と亜鉛触媒を併用することで、これまで困難とされてきたエステルのアシル-酸素結合の酸化的開裂が効率よく進行することが明らかにされている。また、本反応によって合成できるベンゾフラン誘導体は隣接するアミノ基とアシル基を有しており、キナーゼ阻害作用を有する **Elbfluorene** を始め、ベンゾフランが縮環した種々のヘテロ環化合物の合成に利用できることを明らかにした。

第六章では、パラジウム触媒を用いた 2-(シアノメチル)フェノール、ハロゲン化アリール及び一酸化炭素の三成分連結反応により、3-アシル-2-アミノベンゾフランがワンポットで合成できることが述べられている。用いるパラジウム触媒や塩基の種類により、3-アシル-2-アミノベンゾフランと 3-アシル-2-(*N*-アシルアミノ)ベンゾフランを作り分けられることが明らかにされている。

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、多官能基化ニトリルを用いた環化異性化反応の触媒的制御に基づく、種々のヘテロ環化合物の効率的合成法の開発に関する研究について述べたものであり、主な成果は以下の通りである。

- 1) エノンと共役したシアノ基を有するカルボニル-エン-ニトリル化合物に対し、銅触媒の存在下、アルケンやアルキン、芳香族化合物、アルコールを始めとする求核剤を作用させることにより、2-ピロリノンが得られることを見出し、カルボニル-エン-ニトリル化合物の環化異性化反応により 2-アザ-2,4-シクロペンタジエノンが発生して反応が進行することを明らかにした。
- 2) 2-アザ-2,4-シクロペンタジエノン中間体に対するケトンの付加反応が、銅触媒を用いることで進行し、5 位にアセチル基を有する種々の 2-ピロリノン誘導体の合成法を確立した。また、本反応を用いることにより、インドリジジンアルカロイドの骨格合成にも成功した。
- 3) 白金触媒の存在下、プロパルギルエステルから系中で発生するビニルカルベン錯体中間体とカルボニル-エン-ニトリル化合物との反応により、 α -アルキリデン-N-フリルイミンが得られることを見出し、カルボニル-エン-ニトリル化合物が2-フリルナイトレン等価体として働くことを明らかにした。
- 4) ガリウム触媒によりアルキンと臭化シアンの付加反応が効率的に進行することを見出し、 β -ブromoアクリロニトリルの位置及び立体選択的な合成法を確立した。また、得られる生成物が、環化異性化反応の前駆体である多官能基化ニトリルの合成中間体として利用できることも明らかにした。
- 5) パラジウム触媒と亜鉛触媒を用いた 2-(シアノメチル)フェニルエステルの環化異性化反応により、3-アシル-2-アミノベンゾフランが得られることを見出した。また、本反応によって合成できるアミノベンゾフランを利用して、キナーゼ阻害作用を有する Elbfluorene の全合成を達成した。
- 6) パラジウム触媒により 2-(シアノメチル)フェノール、ハロゲン化アリール及び一酸化炭素の三成分連結反応が進行することを見出し、3-アシル-2-アミノベンゾフランのワンポット合成法を確立した。また、用いる塩基の種類により、二種類の異なる 3-アシル-2-アミノベンゾフランが選択的に得られることを明らかにした。

以上要するに、本論文は、多官能基化ニトリルの環化異性化反応を基軸とした新規触媒反応の開発を行った成果をまとめたものであり、これらの反応を利用することによって種々のヘテロ環を含む生理活性物質の合成に成功しており、その成果は学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として価値あるものと認める。また平成 22 年 2 月 24 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。