

京都大学	博士（工学）	氏名	林 竜太郎
論文題目	Organic Reactions Using Electrooxidatively Generated Cationic Intermediates (電解酸化により発生させたカチオン性中間体を用いる有機反応)		
(論文内容の要旨)			
<p>有機化合物は食品・医薬品のような生命に直接関わるものから繊維・プラスチックのような身の周りの物など現代人の生活の中に多数存在し、有機化合物を合成することは生活の向上に繋がる。しかし目的の有機化合物を合成するには、一般に多段階の反応を行う必要があり、多大な時間、労力、費用を必要とする。そこで合成をより効率的に進めるため有用な有機反応の開発が求められる。</p> <p>酸化反応は有機合成における基本的な反応の1つであり、電気化学的手法は有機化合物の酸化に有用な方法である。電解酸化は温和な条件下で C-H、C-S 結合などを切断し有機カチオン種に変換できるため、それらを利用した分子変換が可能である。しかし有機カチオン種は不安定なものが多いため求核剤存在下で電解酸化を行う必要があり、出発物質が求核剤および生成物よりも酸化されやすい場合にしか適用できない。一方求核剤非共存下で有機カチオン種を発生・蓄積させ、電解酸化終了後に求核剤を加えれば求核剤と生成物は酸化条件にさらされることがなく様々な変換が可能になる。しかし極低温においても蓄積できない有機カチオン種も多々あり、適用範囲の問題がある。</p> <p>本論文は通常不安定で蓄積できない有機カチオン種を適切な求核剤の存在下に電解酸化により発生させ、求核種との反応により蓄積可能なカチオン性中間体へと変換し、それを合成反応に利用する手法を述べたものであり、全五章で構成されている。本反応は求核剤の選択が鍵であり、次の3点が求められる。(1)出発物質より酸化されにくい。(2)不安定な有機カチオン種と反応して、蓄積可能なカチオン性中間体に変換できる。(3)安定化されたカチオン性中間体は様々な分子変換に利用できる。</p> <p>第一章は安定化カチオンプール法を用いたベンジル位 C-H 結合と芳香族 C-H 結合のクロスカップリング反応について述べたものである。</p> <p>ベンジルカチオンは不安定で蓄積できないカチオン種の1つであるため、これまでのカチオンプール法は適用できず、求核剤存在下で電解酸化を行う必要があった。そこで、スルフィリミンの存在下でベンジルカチオンを発生させ、安定化カチオンプールとしてベンジルアミノスルホニウムイオンを蓄積することを試みた。スルフィリミンが安定化のための求核剤として有効に働くことを見出した。そして蓄積されたベンジルアミノスルホニウムイオンがベンジルカチオンの等価体として種々の芳香族求核剤と反応しジアリールメタンを与えることを明らかにした。この際安定化に用いたスルフィリミンは反応で消費されず定量的に回収することができた。さらに本手法を用いて PTPase 阻害剤を合成し、本反応の合成上の有用性を示した。</p> <p>第二章は電解酸化により発生したベンジルアミノスルホニウムイオンを用いたベンジル位の C-H アミノ化について述べたものである。</p> <p>金属触媒を用いないベンジル位の C-H アミノ化反応は種々報告されているが、炭素基質を窒素化剤に対し過剰に用いる必要があるといった制限があった。本章では、第一章と同様の手法で発生させたベンジルアミノスルホニウムイオンをベンジルアミンへと変換する方法を開発した。すなわち、ベンジルアミノスルホニウムイオンにテトラブチルアンモニウムヨードを作用させると N-S 結合が切断されベンジルアミンが</p>			

京都 大学	博士（工学）	氏名	林 竜太郎
<p>得られた。本手法はスルフィリミンが高い酸化電位を持ち酸化されにくいため種々のトルエン誘導体に適用できた。</p>			
<p>第三章は電解酸化により発生した β-ハロアルコキシスルホニウムイオンを用いたハロヒドリンとエポキシドの合成について述べたものである。</p>			
<p>ハロゲンのカチオンは低温においても不安定だがジメチルスルホキシドに安定化された状態では蓄積可能である。このカチオン種はアルケンと反応し β-ハロアルコキシスルホニウムイオンイオンに変換した後、塩基で処理し α-ハロカルボニル化合物へと変換できる。本章では β-ハロアルコキシスルホニウムイオンと反応させる塩基の種類を変えることにより、ハロヒドリンとエポキシドへと変換する方法を開拓した。すなわち、水酸化ナトリウムを用いるとハロヒドリンが、ナトリウムメトキシドを用いるとエポキシドが得られた。</p>			
<p>第四章は電解酸化により発生した β-ヨードアルコキシスルホニウムイオンを用いたアルケン C-H 結合と芳香族 C-H 結合のクロスカップリング反応について述べたものである。</p>			
<p>第三章では β-ハロアルコキシスルホニウムイオンがハロヒドリンやエポキシドに変換できることを示したが、いずれも DMSO 由来の酸素が炭素上に導入されている。本章では、安定化剤を DMSO からジフェニルスルホキシドに変更することにより、スチレン誘導体より発生させた β-ヨードアルコキシスルホニウムイオンをベンジルカチオンの等価体として利用できることを見出した。求核剤として芳香族化合物と反応させ、さらにワンポットで HI の脱離反応を行うとジアリールエチレンが得られ、全体としてアルケン C-H 結合と芳香族 C-H 結合のクロスカップリング反応が達成された。</p>			
<p>第五章は電解酸化により発生したグリコシルトリフラートをを用いたオリゴ糖の合成について述べたものである。</p>			
<p>グリコシルカチオンはチオグリコシドの電解酸化により発生すると考えられているが、不安定で蓄積することができない。しかし、トリフラートアニオンを作用させてグリコシルトリフラートとして蓄積することが可能である。グリコシルトリフラートは水酸基を持つチオグリコシドなどのグリコシルアクセプターと反応し、二糖を与える。この特徴を踏まえ、本章では電解酸化を用いたグリコシル化を繰り返し行いオリゴ糖の合成を行う手法とそれに基づいた自動糖鎖合成装置を開拓した。本手法を用い六糖までの合成に成功した。</p>			
<p>以上に示したように、本論文は、通常不安定で蓄積できない有機カチオン種を、適切な求核剤の存在下での電解酸化により発生させ安定化されたカチオン性中間体として蓄積し、合成反応に利用する手法をまとめたものである。本論文で述べた手法は電解酸化により発生できる多くの有機カチオン種に適用できる可能性を持っており、今後の有機電解合成の発展に大いに貢献するものと期待される。</p>			

本論文は、通常は不安定で蓄積できない有機カチオン種を適切な求核種との反応により別の蓄積可能なカチオン性中間体へ変換した後、それを合成反応に利用する手法を述べたものである。以下にその概要を示す。

1. スルフィリミンの存在下でベンジルカチオンを発生させるとベンジルアミノスルホニウムイオンとして蓄積できることを明らかにした。このカチオン種は芳香族求核剤とはベンジルカチオンの等価体として反応し、ジアリールメタンを与えた。本手法は芳香族求核剤やジアリールメタンを酸化条件にさらさずにすむため、酸化されやすいジアリールメタンの合成にも適用可能である。一方ベンジルアミノスルホニウムイオンはヨウ化物イオンで処理するとスルフィリミン由来の窒素官能基も導入することができ、ベンジラミンの合成にも適用できることを明らかにした。

2. ジメチルスルホキシドに安定化されたハロゲンのカチオンとアルケンの反応により生成する β -ハロアルコキシスルホニウムイオンに対し、水酸化ナトリウムを加えるとハロヒドリンが、ナトリウムメトキシドを加えるとエポキシドが得られることを示した。また、安定化剤をジフェニルスルホキシドにしたヨウ素カチオンをスチレン誘導体と反応させて生成した β -ヨードアルコキシスルホニウムイオンがベンジルカチオンの等価体として利用できることも示した。この場合は芳香族求核剤と反応させた後、ワンポットでHIの脱離反応を行うとジアリールエチレンが得られ、全体としてアルケンC-H結合と芳香族C-H結合のクロスカップリング反応が達成された。

3. トリフラートアニオンにより安定化されたグリコシルカチオンを用い、ワンポットでグリコシル化を繰り返し行いオリゴ糖の合成を行う手法とそれに基づいた自動糖鎖合成装置を開発した。本手法を用い六糖までの合成ができることも明らかにした。

以上、本論文は、電解酸化により発生させたカチオン性中間体を用いる有機反応の新しい可能性を開くもので、新規で有用な知見を多く含んでおり、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）の学位論文としての価値のあるものと認めた。また、平成30年2月16日、論文内容とそれに関連する事項について試問を行った結果、合格と認めた。