

(続紙 1)

京都大学	博士 (理学)	氏名	武島 愛夏
論文題目	Development of the Cross-Coupling Reactions Using α -Bromocarbonyl Compounds (α -ブロモカルボニル化合物を用いたカップリング反応の開発)		
(論文内容の要旨)			
<p>ジブロモカルボニル化合物はカルボニル部位と α 位炭素の二か所に反応点を有し、反応条件によって求核剤、求電子剤、ラジカル、カルベノイドなど様々な反応活性種として用いることができる。そのため、重要なビルディングブロックとして合成化学において用いられている。しかし、求核剤としての利用法は比較的限られており、構築可能な骨格に制限があった。これは、ジブロモカルボニル化合物を求核剤として活性化する際に還元的条件や塩基性条件となるため、適用可能な求電子剤が限定されることに起因している。</p> <p>申請者は自身の先行研究において、トリブロモメチルケトン臭素化剤として利用したアルデヒドの臭素化反応を報告している。この反応の結果、α-ブロモアルデヒドと臭素化剤由来のジブロモメチルケトンが生じる。申請者は、ジブロモカルボニル化合物が温和な条件下で求核剤として機能することを利用して、①ジブロモケトン求核剤前駆体、α-ブロモアルデヒドを求電子剤として活用したクロスカップリング反応を開発した。また、②その反応を応用してヘテロ環合成を達成した。以下に①②それぞれの概略を示す。</p> <p>①1,4-ジカルボニル構造は、生理活性物質にも含まれる重要な基本構造である。その合成法の一つに、二種類のカルボニル化合物のクロスカップリングによる2,3位間の炭素-炭素結合を形成する方法がある。このとき、ホモカップリングを防ぐため、二種類のカルボニル化合物を求核剤と求電子剤に役割分担する必要がある。そこで申請者は、電気陰性な原子が多く結合したsp^3炭素上でハロゲン金属交換が起こりやすいことに着目した。適切な有機金属試薬を作用させることで、カルボニルα位の臭素の数による二種類のカルボニル化合物の役割分担が可能になると想定して検討を進めた。有機金属試薬としてジエチル亜鉛を用いると、ジブロモカルボニル化合物を求核剤前駆体、モノブロモカルボニル化合物を求電子剤とする種々のカルボニル化合物間でのクロスカップリング反応が可能であることを見出した。また、申請者が以前に報告したトリブロモアセトフェンを臭素化剤として利用するアルデヒドの不斉臭素化反応と上記クロスカップリング反応を組み合わせた。この連続反応によって、1,4-ジカルボニル化合物の不斉合成を達成した。</p> <p>②フランは生物活性物質や医薬品に含まれる有用な芳香族ヘテロ環化合物である。しかし、既存の合成法では、酸や加熱のような激しい反応条件を必要とし、または前駆体を多段階合成によって合成する必要があった。このような背景から、温和な条件下、入手容易な原料から様々な官能基を有した多置換フランを合成できる手法が望まれていた。申請者は、上記カップリング反応における中間体がPaal-Knorrフラン合成の中間体に類似していることに着目し、カップリング反応後に、適切な脱水剤を加えることで、温和な条件下で入手容易なブロモカルボニル化合物を原料としたフラン合成を達成した。また、本手法がメトキシカルボニル基やアリル基などの酸性条件下で副反応が懸念される官能基を有した基質にも適用可能であることを見出した。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、ジブロモカルボニル化合物を前駆体とする求核種発生方法に着目し、これを用いた新規反応開発に取り組んだ。その結果、ジブロモカルボニル化合物から還元的または塩基性条件で発生させたエノラートを、求電子剤となるモノブロモカルボニル化合物と作用させることで、有用な化合物へと変換できることを見出した。

第二章では、ジエチル亜鉛を還元剤として用いることで、ジブロモカルボニル化合物を求核剤、モノブロモカルボニル化合物を求電子剤とするクロスカップリング反応が進行することを明らかにした。反応の結果、有用な構造である1,4-ジカルボニル化合物が得られた。また、申請者の先行研究である、トリブロモケトン臭素化剤として利用するアルデヒドの不斉臭素化反応と、上記のクロスカップリング反応を組み合わせることで1,4-ジカルボニル化合物の不斉合成を達成した。今回申請者が開発した1,4-ジカルボニル化合物の新規合成法は、既存の合成法とは反応機構が異なり、一般的に構築の困難な四級炭素を有する生成物の合成も可能という点で有用であることを示した。また、反応機構について様々な観点から調査を行い、一定の知見を得ることができた。

さらに、塩基性条件でジブロモカルボニル化合物から求核種が発生することを利用したモノブロモアルデヒドとのDarzens反応によって、ケトエポキシドが得られることを見出した。当該ケトエポキシドの不斉合成を志向して、アルデヒドの不斉臭素化とDarzens反応を組み合わせたが、Darzens反応の過程で光学純度が低下することを明らかにした。上記の還元的条件でのカップリング反応の結果と比較し、エノラート発生速度の差が生成物の光学純度に顕著に影響していることを示した。

第三章では、ジエチル亜鉛によるブロモカルボニル化合物間のクロスカップリング反応における中間体に対し、適切な脱水剤やアミンを作用させることで、対応するフランやピロールが得られることを明らかにした。この新規合成法は、酸性条件での副反応が懸念される官能基を有した基質にも適用可能であり、入手容易な原料を用いた温和な条件でのフラン類の合成法として有用であることを示した。

以上の成果は、ジブロモカルボニルから生じるエノラートの性質解明という点に加え、新たな炭素-炭素結合形成反応を実現する上で非常に興味深い知見である。また、一連の研究の中で、反応機構上二度生じると想定されるエノラート型中間体をそれぞれ利用できる可能性を示した。これらは、エノラートの化学の更なる発展に繋がるものと考えられる。

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6年1月16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。なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日： 年 月 日以降