

京都大学	博士（理学）	氏名	内山 七瀬
論文題目	Generation of Aromatic Radical Species and Its Application to Organic Synthesis （芳香族ラジカル種の発生およびその有機合成への応用）		
(論文内容の要旨)			
アリールラジカルは極めて高い反応性を持つため有用な中間体であり、それを利用した炭素-炭素結合形成反応がこれまで数多く研究されてきた。しかしこの種の反応を簡便に進行させるには高エネルギー状態のラジカル源を事前に調製する必要があるなど、これとは逆に安定で入手容易なラジカル源を用いる場合は面倒な反応条件が必要になるなど、ラジカル源の調達しやすさと、反応の容易さを両立した例はなかった。この状況に対し、申請者は安定で入手容易なラジカル源を利用し、かつ簡便な反応条件を用いた、新しいラジカル炭素-炭素結合形成反応を三つ開発した。 一つは入手容易なアリールボロン酸をラジカル源として利用した、鉄触媒を用いたアリールボロン酸と芳香族化合物の酸化的カップリング反応である。申請者は、修士課程で開発した鉄触媒を用いたアルキルアミドと芳香族化合物の酸化的カップリング反応における、鉄触媒とジ(<i>tert</i>-ブチル)ペルオキシドを用いた酸化システムが、アリールボロン酸を用いた芳香族ラジカル置換反応に適応できると考え、研究を開始した。その結果、実際にアリールボロン酸を芳香族化合物中、触媒として3価の鉄トリフラート、配位子としてフェナントロリン誘導体、酸化剤としてジ(<i>tert</i>-ブチル)ペルオキシドを用いて反応させることで、ビアリールが得られることを見つけた。また、反応機構を考察する中で、アリールボロン酸が <i>tert</i>-ブトキシラジカルに1電子酸化されることでアリールラジカルを発生することを初めて実験的に示した。今後、この簡便なアリールラジカル発生法を用いた新しいラジカル炭素-炭素結合形成反応の開発が期待できる。 二つ目は、アリールボロン酸と銅触媒を用いたアルケンのアリール化反応である。申請者は上記の鉄触媒を用いた反応と同様の酸化システムを利用することで、1価の銅トリフラートと過安息香酸 <i>tert</i>-ブチル存在下、アセトニトリル中でアリールボロン酸をアルケンと反応させると、アリールボロン酸からアリールラジカルが生じ、このアルケンへの付加を経由してアルケンのアリール化が進行することを明らかにした。また同様の反応条件を用いることで、ベンゾフェノンイミンの <i>N</i>-アリール化、およびアリールボロン酸のベンゾイロキシ化も進行することを見つけた。 三つ目は、ハロゲン化アリールをラジカル源として用いたアリール Grignard 反応剤とのクロスカップリング反応である。この種の反応にはこれまで専らパラジウムのような遷移金属触媒が用いられてきた。これに対し申請者は、古くから研究されている $S_{RN}1$ 機構を利用することでこのカップリング反応が遷移金属触媒なしで進行することを見いだした。基質として様々なアリール Grignard 反応剤とハロゲン化アリールを用いることができ、高い収率でカップリング体のビアリールが得られる。また、申請者は反応機構について詳細に調べ、ハロゲン化アリールへの1電子移動を含む機構で反応が進行していることを実験的に確認した。また $S_{RN}1$ 機構では、ハロゲン化アリールの1電子還元で生じたアニオンラジカルから直ちにハロゲン化物イオンが脱離してアリールラジカルが発生すると考えられていたが、ここではハロゲン化物イオンは脱離せずに、アニオンラジカルが直接 Grignard 反応剤と反応していることを明らかにした。反応性の高いアリールラジカルが中間体として含まれていないことが高収率につながっており、今後このアニオンラジカル中間体を様々な求核剤と反応させることができれば、新しいラジカル合成反応の開発が期待される。			

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、安定で入手容易なラジカル源と簡便な方法を用いた芳香族ラジカル種の発生活およびそれを利用した炭素-炭素結合形成反応を三つ開発した。

一つ目は、アリールボロン酸をラジカル源とした、鉄触媒を用いたアリールボロン酸と芳香族化合物の酸化のカップリング反応である。酸化剤としてジ(*tert*-ブチル)ペルオキシド、触媒として3価の鉄トリフラートとフェナントロリン配位子を用いることでこの酸化のカップリング反応が進行することを見つけた。また、反応機構の考察として、*tert*-ブトキシラジカルによるアリールボロン酸の1電子酸化によって容易にアリールラジカルが発生することを実験的に初めて明らかにした。全て入手容易なものを用いて反応性の高いアリールラジカルを発生させ、それを炭素-炭素結合形成反応に結びつけており、これまでにないアリールラジカル源の調達しやすさと反応の容易さを両立させた新しいラジカル炭素-炭素結合形成反応を開発したと言える。

また、この酸化反応システムは芳香族化合物だけでなくアルケンにも適応可能であり、これを利用することで、アリールボロン酸と銅触媒を用いたアルケンのアリール化反応を進行させることに成功している。またこの酸化システムは、炭素-炭素結合形成だけでなく、炭素-窒素、炭素-酸素結合形成反応にも利用でき、ベンゾフェノンイミンの *N*-アリール化およびアリールボロン酸のベンゾイロキシ化が同様の反応条件下で進行することを見つけた。上記の鉄触媒を用いた反応と同様、アリールラジカル源の調達しやすさと反応の容易さを両立させた新しいラジカル反応の開発に成功していると言える。

さらに申請者は、ハロゲン化アリールをラジカル源とするアリール Grignard 反応剤とのクロスカップリング反応を開発している。この種の反応にはこれまで専ら、パラジウムのような遷移金属触媒が用いられてきたが、申請者はこのカップリング反応が1電子移動を利用することで遷移金属触媒なしに進行することを初めて明らかにした。反応機構に関する研究も行い、実験事実によって、アリール Grignard 反応剤からハロゲン化アリールへの1電子移動が起きていること、またその結果生じるハロゲン化アリールのアニオンラジカルは、ハロゲン化物イオンを脱離させてアリールラジカルになることなしに直接アリール Grignard 反応剤と反応していること、およびそこで生じたビアリールのアニオンラジカルからハロゲン化アリールへの1電子移動が起きてハロゲン化アリールのアニオンラジカルが再生されて反応が進行していることを明らかにした。入手容易な基質を混ぜるだけで反応が進行しており、こちらでも、アリールラジカル源の調達しやすさと反応の容易さを両立した反応を開発したと言える。反応性の高いアリールラジカルを経由していないため、収率が高く、高いエネルギーを持つアリールラジカルを発生させるためのエネルギーが必要ないという点でこれまでよりずっと効率の良い反応である。また、見方を変えるとハロゲン化アリールに対して受け渡された1電子は、触媒としてこの反応を促進していると見ることができる。遷移金属触媒より遥かに小さいものを触媒として用いた新しい有機合成反応を開発することに成功している。

以上の結果から、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。また平成25年1月15日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行った。その結果合格と認めた。