

京都大学	博士（工 学）	氏名	豊島 武春
論文題目	Synthesis of Oxindoles by Palladium Catalyzed Cyclization Reactions of 2-(Alkynyl)aryl Isocyanates with Nucleophiles (パラジウム触媒による 2-(アルキニル)アリアルイソシアナートと求核剤との環化反応を利用したオキシインドール類の合成)		
(論文内容の要旨)			
本論文はパラジウム触媒による 2-アルキニルアリアルイソシアナートと求核剤の環化反応によるオキシインドール誘導体の合成法の開発、およびロジウム触媒によるアレン 2 分子とアルデヒド 1 分子の位置選択的な 3 成分連結反応の開発について述べており、序章と全 6 章の本章から成っている。まず序章で本論文の背景および成果の要旨について述べた後に、本章にて実際の検討結果を論じている。 第 1 章から第 5 章ではパラジウム触媒による 3-アルキリデンオキシインドールの立体選択的合成法の開発および 4 置換オキシインドールの合成法の開発について記述されている。オキシインドール類は天然物、医薬品および農薬などに多く見られる重要な化合物群である。しかし従来法によるオキシインドール類の合成法には限界があり、高度にデザインされたオキシインドール誘導体の合成にも適用し得る新しい手法を開発することが求められている。一方遷移金属触媒を用いた環化反応は複数の化学結合を一挙に構築できる点や、位置および立体の選択性を高度に制御できる点で優れている。そこで本研究ではパラジウム触媒を用いた環化反応により、入手容易な原料から高度にデザインされたオキシインドール誘導体を与えうる新しい合成手法を開発することを目的として検討を行った。 第 1 章から第 4 章ではパラジウム触媒と様々な求核剤を用いた 2-アルキニルアリアルイソシアナートの環化反応により、オキシインドール環の 3 位に環外二重結合部位を有する 3-アルキリデンオキシインドールを立体選択的に合成する手法を開発したことについて述べている。本反応では、まずパラジウムと基質のアルキン部位およびイソシアナート部位との酸化的環化によりオキサパラダサイクルが生じ、次いで求核剤とのカップリング反応が起こっていると考えられる。本機構はイソシアナート部位のカルボニル基とパラジウムがアルキン部位ヘシス付加する形式をとるため、いずれの求核剤を用いた際も求核剤に由来する置換基がオキシインドール環上のアミド部位に対してシス位に立体選択的に導入されることを特徴とする。また本合成法はオキサパラダサイクルのパラジウム - 酸素結合が塩基として求核剤を活性化するため、外部塩基などの余分な活性化剤を添加する必要がない点で、原子効率のよい合成法と考えられる。 第 1 章では、パラジウム(0)触媒の存在下で 2-アルキニルアリアルイソシアナートに有機ボロン酸を作用させたところ、対応する 3-アルキリデンオキシインドールが良好な収率かつ高い立体選択性で得られたことについて論じている。過去に報告されているロジウム触媒を用いた合成法と比べて基質およびボロン酸反応剤の適用範囲が大幅に広がった。 第 2 章では、求核剤としてシアン化銅を作用させてシアノ基を有する 3-アルキリデンオキシインドールを立体選択的に合成する手法を開発したことについて論じている。これにより分子内でのシアノアシル化を経由する既知法と比べて高い立体選択性で目的物が得られた。 第 3 章および第 4 章では、金属求核剤に変えてアミド、チオールおよびアルコールなどのプロトン性求核剤を用いた際も同様の環化反応が進行し、ヘテロ元素を環外二重結合部位に有する 3-アル			

キリデンオキシインドールがそれぞれ立体選択的に得られたことについて論じている。これらの骨格は抗ガン剤の候補品にも見られる重要な骨格であり、本反応はその簡便な合成を提供するものである。本反応はオキサパラダサイクルのパラジウム上での配位子交換を経て進行すると考えられ、オキサパラダサイクルのパラジウム - 酸素結合が形式的に塩基として働いている。第 5 章では、パラジウム触媒による 4 置換オキシインドールの合成法を開発したことについて論じている。パラジウム触媒の存在下で 2-アルキニルアリールイソシアナートにベンジルアルコールを作用させると、上述の環化反応によりまず 3-(ベンジルオキシアルキリデン)オキシインドールが生じ、次いで同一のパラジウム触媒によるベンジル基の 1, 3-転位反応が進行して 3 位にベンジル基を有する 4 置換オキシインドールが生成したと考えられる。ベンジルアルコールに代えてアリルアルコールを用いた際も同様のタンデム型の反応が進行することについても述べている。

第 6 章では、ロジウム触媒の存在下でアレン 2 分子およびアルデヒド 1 分子の 3 成分連結反応が進行することについて論じている。遷移金属錯体はアレン 2 分子と酸化的環化を起こして 5 員環メタラサイクルを形成することが知られている。これを中間体として利用することにより、アレン 2 分子と求核剤 1 分子の触媒的な 3 成分連結反応が知られていたが、求核剤に代えて求電子剤を用いた例は今までに報告例がなかった。そこでロジウム触媒の存在下でアレンおよびアルデヒドを混合させたところ、5 員環ロダサイクルの生成を起点としたアレン 2 分子とアルデヒド 1 分子の 3 成分連結反応が進行して β -アルキリデン- γ , δ -不飽和ケトンが生成することが明らかになった。本反応はまずロジウムとアレン 2 分子との酸化的環化により生じた 5 員環ロダサイクルに対しアルデヒドが挿入し、さらにベンジル位水素の脱離および還元的脱離を経て進行するものと考えられる。使用するロジウム錯体を中性錯体からカチオン性錯体に代えると、カルボニル基の位置に関する構造異性体が位置選択的に得られた。これはビスアリルロジウム中間体においてロジウムが 1, 3-アリル転位することに起因すると説明できる。

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、パラジウム触媒による 2- (アルキニル) アリールイソシアナートと求核剤との環化反応を用いたオキシインドール類の合成法の開発およびロジウム触媒によるアレン 2 分子とアルデヒド 1 分子の位置選択的な連結反応の開発についてまとめたものであり、得られた主な成果は次のとおりである。

第 1-4 章 パラジウム触媒の存在下で 2-(アルキニル)アリールイソシアナートに対して有機ボロン酸、シアン化銅、アミド、アルコールあるいはチオールといったさまざまな求核剤を作用させることにより、環外二重結合部位に求核剤に由来する置換基が導入された 3-アルキリデンオキシインドールをそれぞれ立体選択的に合成した。本反応では求核剤に由来する置換基がオキシインドール環上のアミド部位に対してシス位に立体選択的に導入される。まず、パラジウム触媒と基質のアルキン部位とイソシアナート部位との酸化的環化によりオキサパラダサイクルが形成されると考えられる。これが金属求核剤の活性化あるいはプロトン性求核剤の脱プロトン化を促進するため、余分な活性化剤や外部塩基の添加を必要としない。

第 5 章 同一のパラジウム触媒により環化反応、クロスカップリング反応、および転位反応を 1 ポットで行うタンデム型反応を見出した。パラジウム触媒の存在下で 2-アルキニルアリールイソシアナートに対して高温条件下でベンジルアルコールを作用させると、まず上述の環化反応により 3-(ベンジルオキシアルキリデン)オキシインドールが生じる。次いで同一のパラジウム触媒によるベンジル基の [1, 3] 転位反応が速やかに進行し、3, 3-二置換オキシインドールが得られたと考えられる。

第 6 章 ロジウム触媒によるアレンとアルデヒドの 3 分子の反応により β -アルキリデン- γ , δ -不飽和ケトンが選択的に得られることを見出した。まずロジウム触媒とアレン 2 分子との酸化的環化により 5 員環ロダサイクル中間体が生じ、次いでアルデヒドの挿入、ベンジル位水素の脱離、還元的脱離を経て反応が進行するものと考えられる。使用するロジウム錯体を中性錯体からカチオン性錯体に代えると、カルボニル基の位置に関する構造異性体が位置選択的に得られた。これはビスアリルロジウム中間体においてロジウムが 1, 3-アリル転位することに起因する。

以上、本論文はパラジウム触媒による 2- (アルキニル) アリールイソシアナートと求核剤との環化反応を用いたオキシインドール類の合成法の開発およびロジウム触媒によるアレン 2 分子とアルデヒド 1 分子の位置選択的な連結反応の開発について述べたものであり、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) の学位論文として価値あるものと認める。また、平成 23 年 4 月 23 日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行って、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。