

氏 名	山本 雄一		
授与した学位	博 士		
専攻分野の名称	理 学		
学位授与番号	博甲第	7 3 7 9	号
学位授与の日付	2 0 2 5 年 9 月 2 5 日		
学位授与の要件	自然科学研究科 学際基礎科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)		
学位論文の題目	銅による炭素－水素結合活性化を利用したアルケンの二官能基化反応		
論文審査委員	教授 西原 康師	教授 門田 功	准教授 高村 浩由
学位論文内容の要旨			
<p>遷移金属を用いたアルケンの二官能基化反応は、アルケンに対して一段階で二つの官能基を一挙に導入できる効率的な手法である。中でも、アルキル化を伴う反応は、簡便に炭素骨格を形成する反応として知られている。アルキル化剤には、ハロアルカンなどが古くから使用されてきたが、近年では、原料合成を簡便化できることからアルカンなどの炭素－水素結合を直截活性化する手法が注目されている。本学位論文では、炭素－水素結合活性化を介して生じるアルキルラジカルを利用することで、銅によるアルケンの二官能基化反応の開発に成功した。</p> <p>一つ目の反応として、銅触媒によるエーテル、トリメチルシリルアジド、およびアルケンの三成分カップリング反応を開発した。触媒量の銅粉の存在下、アルケンに対してエーテル溶媒中で、トリメチルシリルアジドとジ-<i>tert</i>-ブチルペルオキシドを作用させることで、2-(2-アジドアルキル)エーテルを高収率で得た。基質適用範囲の検討では、様々なアルケンに反応へ適用した結果、芳香族の末端アルケンを用いた場合に望みの目的物が良好な収率で得られた。さらに、アルケンの置換基が大きくなると目的物のジアステレオ選択性が向上する傾向が見られ、1-ビニルナフタレンを用いた場合は、目的物が 7:1 のジアステレオマー比で生成した。エーテルについては、入手容易な環状エーテルの 1,4-ジオキサンやテトラヒドロフランのみならず、鎖状エーテルのジプロピルエーテルからも望みの三成分カップリング体が合成可能であった。さらに、対照実験により、本反応はエーテルからのラジカル生成、アルケンへのラジカル付加によって進行していることが分かった。</p> <p>二つ目の反応として、銅塩を用いたアルケンと [プロモ(ニトロ)メチル]アレーンのラジカル環化を利用した 2-イソオキサゾリン <i>N</i>-オキシドの合成を開発した。化学量論量の水酸化銅(II) の存在下、アルケンに対して [プロモ(ニトロ)メチル]アレーンを作用させることで、望みの 2-イソオキサゾリン <i>N</i>-オキシドを短時間で収率よく得た。本反応の基質一般性を検討した結果、スチレン誘導体以外に多置換のアルケンも反応に使用可能であった。臭化物も幅広い官能基許容性を持ち、電子供与性および電子求引性の官能基を有する基質から目的の 2-イソオキサゾリン <i>N</i>-オキシドが合成可能であった。対照実験の結果、先行研究では反応が 1,3-双極子付加環化で進行するのに対して、本反応はラジカル機構で進行していることを明らかにした。さらに、合成した 2-イソオキサゾリン <i>N</i>-オキシドは、含窒素複素環式化合物の 2-イソオキサゾリンやイソオキサゾールへ誘導することも可能であった。</p> <p>以上から、本学位論文では、銅触媒または銅塩を用いた炭素－水素結合活性化によるアルキルラジカルの生成とそれを利用したアルケンの二官能基化反応を二つ開発した。これらは、安価な銅を使用して入手容易なアルケンとアルキル化剤から一挙に複雑な分子骨格を構築できる有用な反応であると言える。</p>			

論文審査結果の要旨

申請者は、本学位論文において、銅を用いた炭素－水素結合活性化を介してアルキルラジカルを生成し、アルキル化を伴うアルケンの二官能基化反応を開発した。

炭素－ヘテロ原子結合の開裂によりアルキルラジカルを生じる反応剤は、望む位置でラジカルを発生させることができるため、有用なアルキル化剤として利用されてきた。しかし、その反応剤を調製するには、炭化水素などの炭素－水素結合を複数段階の反応を経て官能基化する必要がある。したがって、炭素－水素結合を直接的に活性化し、アルキルラジカルを与える反応は、合成工程の短縮と廃棄物削減の観点から極めて重要である。本研究では、炭素－水素結合の開裂から生じたアルキルラジカルと入手容易なアルケンを組み合わせ、有機化学および医薬化学において重要な中間体の合成に取り組み、効率的な合成法の開発に成功している。

まず申請者は、銅触媒と過酸化物の存在下で、エーテル、トリメチルシリルアジド、およびアルケンの三成分カップリング反応が進行することを見出した。本手法により、入手容易なエーテルとアルケンから多様な三成分カップリング体を得ることができた。特に、エーテルの基質適用範囲の検討では、ジオールやカルボニル化合物の保護基と見なせるアセタール基を有する化合物も良好な収率で合成可能であった。さらに、合成した化合物のアジド基を変換反応に利用することでアミンやトリアゾールを得ることに成功し、本手法が含窒素化合物の中間体合成に有用であることを示した。

次に申請者は、銅塩を用いることで [プロモ(ニトロ)メチル]アレーンとアルケンの環化反応が円滑に進行し、2-イソオキサゾリン *N*-オキシドを合成できることを見出した。本反応はラジカル捕捉実験およびラジカルクロック実験により、ラジカル機構で進行していることが明らかとなった。さらに、第三級臭化物を用いた反応や金属種を変更した対照実験の結果、この反応は従来研究とは異なり、臭化物の脱プロトン化に続く銅塩による一電子酸化を経由して進行することが示された。その結果、従来法では利用できなかった臭化物やアルケンを用いた反応が可能となり、多様な生成物を合成することが示された。

以上より、申請者は、銅触媒あるいは銅塩を用いた炭素－水素結合活性化を鍵とするアルキル化を伴うアルケン二官能基化反応を新たに開発し、これらの手法が効率的な合成法の確立に有用であることを明らかにした。本研究は、有機合成化学分野に多大な貢献をなし得るものであり、関連分野への波及的応用も期待される。

学位論文審査会では、研究成果の発表を適切におこない、質疑に対する応答も充分であった。したがって、本論文は博士（理学）の学位に十分相当するものと認められる。