

氏名	マツキヒラ タクヤ 松木平 琢也
学位の種類	博士(工学)
学位記番号	富生命博甲第63号
学位授与年月日	平成26年3月21日
専攻名	先端ナノ・バイオ科学専攻
学位授与の要件	富山大学学位規則第3条第3項該当
学位論文題目	Pd触媒を用いた位置選択的分子内ビアールカップリング反応に関する研究
論文審査委員 (主査)	教授 阿部 仁 教授 樋口 弘行 教授 豊岡 尚樹

## 【学位論文の要旨】

従来のビアリールクロスカップリング反応では、あらかじめハロゲン等の脱離基と有機ホウ素や有機スズなどの官能基を導入する必要があるため、工程数が多く必要である。また、副産物として使用済みの金属残渣の回収・廃棄が問題となっている。一方、近年、脱離基を必要とせず、有機化合物中に最も一般的に見られる C-H 結合の活性化を利用したカップリング反応の研究が盛んに行われている。

C-H 活性化を経由した反応ではその副生成物が生じないことが最大の利点であるが、従来の官能基を有する酸化的付加反応とは異なり、芳香族環の複数ある C-H 結合の中からどのように望みの結合を活性化するかという難題に直面することになる。本研究では、Pd 触媒を用いた分子内ビアリールカップリング反応により、様々な閉環前駆体から 6H-dibenzo[b,d]pyran-6-one 骨格の構築の過程において問題となる位置選択性について詳細に検討した。

まず、フェニルベンゾエートのフェノキシ部位の 3 位にメトキシ基を有する閉環前駆体を DMA 加熱還流下、触媒量の Pd(OAc)<sub>2</sub> を用いる分子内ビアリールカップリング反応において、塩基として K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を用いた場合に比べ、Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を用いた反応では ligand の有無によって、位置選択性が大きく異なることがわかった。この位置選択性の差異について、メトキシ基の代わりにメチル基を有する閉環前駆体を用いた反応では ligand 及び塩基に大きく依存する現象は認められないことから、メトキシ基に依存する現象であることを明らかとした。

また、フェノキシ部位の 3 位にメトキシ基、5 位にメチル基を有する閉環前駆体を同様に反応させ、位置選択性を検討した。その結果、反応条件によって主成績体が異なることやその比率が反応条件に大きく依存することなどが見いだされた。

さらに、6H-dibenzo[b,d]pyran-6-one 骨格の構築で生じる位置選択性を決定づけるメカニズムをさらに検証するため、フェノキシ部位の 3,4 位にアルコキシ基を有する閉環前駆体を調製し検討を加えた。すなわち、メトキシ基及びベンジル基を有する化合物では、これまで同様に Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を用いた反応では ligand の有無によって、位置選択性が大きく異なることが明らかになった。

これらの結果から、位置選択性発現の機構はその遷移状態を考えることで合理的に説明できる。まず、ligand を用いた場合、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を使用した条件ではアルコキシ基と ligand との立体障害を避ける遷移状態が優位になる一方、Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を使用した条件では、ソフトな銀イオンがヨウ素原子に配位することにより、Pd 上の電子密度を低下させ、Pd へのアルコキシ基の配位の寄与が増加すると考えられる。

さらに、**ligand** を用いない場合では、溶媒である **DMA** が **Pd** に配位することで、**DMA** とアルコキシ基との静電反発を避けるような遷移状態が優先的に形成することでパラ選択性が優位になると考えられる。また、**Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>** を使用した条件では、**Pd** 上の電子密度が低下され、**DMA** の **Pd** への配位が起こりやすくなると考えられる。より剛直なメチレンジオキシ基を有する閉環前駆体を用いた場合は、より強固なキレーション効果による遷移状態の安定化が起こると考えられる。

以上のように、**Pd** 触媒を用いた分子内ビアリールカップリング反応による **6H-dibenzo[b,d]pyran-6-one** 骨格の構築で生じる位置選択性は、**ligand** 及び塩基の組み合わせによるキレーション効果と立体反発により制御されるものであることがわかった。

上述の遷移状態モデルに基づき、本論文では、**graphislactone G**、**altertenuol**、および **nigricanin** などのフェノール性天然物の全合成についても言及した。

## 【論文審査の結果の要旨】

当学位論文審査委員会は、当該論文を詳細に査読し、かつ博士論文発表会を2014年2月17日に公開で実施した。その後、審査委員会を開催し、論文内容について慎重に審査を行なった。

本論文は、フェニルベンゾエート誘導体の分子内ビアリールカップリング反応における位置選択性を詳細に論じたものであり、合成化学的に価値の高い内容を含んでいる。すなわち、単純な置換パターンを有するフェニルベンゾエート誘導体を用いて、成積体の生成比を網羅的に求めることにより、反応条件と反応性の関係を導き出した。本学位申請者は、得られた結果を基に、反応の遷移状態モデルを提唱しその位置選択性の変動を論理的に証明した。これにより、用いた塩基、リンリガンド、溶媒の効果をすべて明らかとすることができた。この成果は、ビアリール型分子の構築法に新たな道を拓いたものと考えられることができ、幅広い応用が期待される。

また、本論文ではこの理論を用いて、いくつかのフェノール性天然有機分子の全合成が達成されており、その有用性をも証明している。本手法は、より複雑な構造を有するビアリール型天然分子の合成にも適用可能であり、意義が大きい。

以上の内容を総合的に判断し、当審査委員会は、本論文が博士の学位を授与するに値するものであると認めた。