

称号及び氏名 博士（工学） 玉井 太一

学位授与の日付 平成 28 年 3 月 31 日

論文名 「16 族ヘテロ元素化合物の炭素-炭素不飽和結合に対する  
高選択的な付加反応に関する研究」

論文審査委員 主査 小川 昭弥  
副査 長岡 勉  
副査 松本 章一

## 論文要旨

有機合成は、石油や天然ガスなどの化石資源から人々の生活に必要な化学製品を生み出す基盤技術であり、豊かな現代社会を支えてきた。特に近年では、有機合成は急速な発展を遂げ、極めて複雑な有機分子を合成することが可能となり、多様なファインケミカルの合成が達成されている。その反面で、これらの精巧な分子を合成する際に生じる多量の産業廃棄物が大きな問題となっており、ファインケミカルにおいては目的生成物量の 5～50 倍、医薬品においては目的生成物量の 25～100 倍もの産業廃棄物が副生するとされている。そのため、いかに廃棄物を出さずに目的物を合成することができるか、ということが現代社会の大きな研究課題となっている。

精密合成によって生み出される機能化学品の多くは、炭素骨格の特定の位置にヘテロ元素を組み込むことによりその特性を発現している。そのため、有機分子に対して特定の元素群を選択的かつ効率的に導入する手法の重要性が高まり、盛んに研究がなされている。特に、硫黄やセレン、テルルといった 16 族ヘテロ元素は、日本が世界的な生産量を誇る数少ない元素群であり、資源、エネルギーの乏しい日本において、これらの日本特有の資源を効率的に利用する手法は強く求められている。実際に、近年の有機典型元素化学の目覚ましい発展によって、多くの 16 族ヘテロ元素化合物が優れた材料特性や生物活性を示すことが明らかにされ、合成中間体、機能性材料、医薬品などの多くの機能性分子によく含まれる元素群となっている。

数多くの化学反応の中で、不飽和結合に対する付加反応は効率的な化学反応の一つである。付加反応は反応剤が生成物の骨格中にすべて含まれる反応を構築可能であり、持続可能な社会を目指す現代において、原子効率が高く、副生成物の少ない化学反応である。一般的に、付加反応の様式は、イオン反応、ラジカル反応、遷移金属触媒反応の 3 つに大別される。16 族ヘテロ元素

化合物の付加反応に関しては、古くから酸や塩基などの添加剤を用いるイオン反応が開発され、広く利用されてきた。比較的最近になって、16族ヘテロ元素化合物の持つラジカル反応特性を活かした、ラジカル開始剤の添加や光照射条件下における16族ヘテロ元素化合物の選択的な付加反応が開発された。一方で、16族ヘテロ元素化合物の遷移金属触媒反応については、16族ヘテロ元素が金属に対して強く配位する特性から、16族ヘテロ元素が触媒毒として働き、遷移金属触媒反応を妨げることが知られており、他のヘテロ元素に比べて開発が大きく立ち遅れていた。しかし近年、遷移金属触媒の配位形態を制御することによって、アルキンに対して効率的に遷移金属触媒反応を進行させる手法が開発され、16族ヘテロ元素化合物のより選択的な導入が可能となってきた。

このような背景から、本研究では16族ヘテロ元素の反応特性を最も活かせる反応であるラジカル付加反応、および未開拓領域であるアルケンに対する遷移金属触媒反応に着目し、炭素骨格に対して16族ヘテロ元素群を直接的に導入する高選択的な付加反応を構築することを目指して研究を行った。

本論文は、16族ヘテロ元素化合物の不飽和結合に対する高選択的な付加反応を目指し、多様な16族ヘテロ元素の反応特性を利用した新規反応の開発に関する研究について述べたものであり、全6章から構成されている。各章の内容は以下の通りである。

第1章では、本研究の背景、目的、および概要について述べた。

第2章では、16族ヘテロ元素のラジカル反応特性に基づいて、アルキンに対する光誘起ペルフルオロアルキルテルロ化反応の開発について述べた。

ヘテロ元素化合物の不飽和結合に対するラジカル付加反応は、有機分子に対して簡便にヘテロ原子を導入する手法の1つである。有機テルル化合物は、テルル官能基のテルルーリチウム交換反応やクロスカップリング反応による変換が可能であり、優れた合成中間体の一つとして知られている。有機テルル化合物であるジテルリドは、炭素ラジカルを捕捉する能力が非常に高いことが知られており、他のヘテロ元素化合物と組み合わせることで、高効率・高選択的な付加反応を構築する手法が報告されている。

一方で、近年のフルオラスケミストリーの進展により、フッ素元素を多数有するペルフルオロアルキル基（フルオラス基）が導入された化合物を、フッ素系溶媒で抽出することにより、簡便に分離・精製できることが明らかにされている。すなわち、ペルフルオロアルキル基を有機分子に導入することで、目的生成物の簡便な単離精製が可能となり、それに伴って廃棄物の副生量の低減が期待できる。ペルフルオロアルキルヨードは、有機分子にフルオラス基を導入する上で非常に利用しやすく、光照射条件下において不飽和結合に対して選択的に付加することが知られている。そこで、ジフェニルジテルリドとペルフルオロアルキルヨードを組み合わせることで、テルロ基とフルオラス基を有する化合物の直截的な合成法の開発を目指した。

種々の反応条件を検討し、400 nm以上の波長の光を照射することによって、位置および立体選択的にペルフルオロアルキルテルロ化反応が進行することを見出した。さらに、得られた生成物はテルルーリチウム交換反応によって、簡便にビニルアニオンを発生させることが可能であり、フルオラス基を含む原子団を有機分子に一気に導入する合成中間体として利用可能である。

第3章では、遷移金属触媒を用いた16族ヘテロ元素の導入法として、パラジウム触媒を用いたビニルエーテルおよびビニルラクタム類に対するヒドロチオレーションについて述べた。

遷移金属触媒を用いた有機硫黄化合物の付加反応は、硫黄が触媒毒としての性質を有しているため、困難な化学反応の一つである。近年、配位力の高いアルキンを遷移金属触媒に配位させることで、触媒の被毒を防ぐ手法が開発された。しかしながら、その手法は金属に対する配位力が優れているアルキン類に限定されており、アルケン類に対する反応は未開拓な分野であった。そこで本章では、金属に配位可能なヘテロ元素を有するアルケンを用いることで、アルケン類への

遷移金属触媒による硫黄官能基導入反応の開発を検討した。ヘテロ原子として酸素原子を有するアルケンであるビニルエーテルを用いて、パラジウム触媒によるチオール付加反応を検討したところ、良好な収率で位置選択的にマルコフニコフ型の付加体が得られた。

本反応のさらなる展開として、ヘテロ原子として酸素原子ではなく、窒素原子を有するアルケンを用いることで *N,S*-アセタール誘導体の合成が可能ではないかと考え検討した。その結果、ビニルラクタムのヒドロチオレーションが位置選択的に進行し、対応する *N,S*-アセタール誘導体が高収率で得られることを見出した。本ヒドロチオレーション反応は生理活性物質や極性転換に用いられる *O,S*、*N,S*-アセタール類を簡便に構築する手法として有用である。

第4章では、ビニルラクタム類に対する、高効率・高選択的なヒドロセレネーションによる *N,Se*-アセタール誘導体の合成法について述べた。

近年、有機セレン化合物は、優れた生理活性やその特異な反応性から医薬品や合成中間体としての有用性が示されており、有機分子に高選択的にセレン部位を導入する手法は重要な研究課題である。しかしながら、有機セレン化合物の遷移金属触媒反応の開発は、上述の有機硫黄化合物よりもさらに立ち遅れており、アルケン類に対する反応はこれまで報告されていない。そこで、アルケン類として窒素原子によって活性化されているビニルラクタム類に対するヒドロセレネーションについて詳細に検討した。末端ビニルラクタムでは遷移金属触媒非存在下でもヒドロセレネーションが進行するが、内部ビニルラクタムの場合には、無触媒では付加反応が生起しない。これに対して、パラジウム触媒を用いることで位置選択的なヒドロセレネーションが進行し、マルコフニコフ型付加生成物が選択的に得られることを見出した。以上のように、遷移金属触媒を用いたアルケン誘導体に対するセレン官能基の導入が初めて達成された。

第5章では、不活性アルケンに対する金触媒を用いたヒドロチオレーションについて述べた。

第3章、第4章において、ビニルエーテルおよび、ビニルラクタム類に対する遷移金属触媒によるヒドロチオレーション、およびヒドロセレネーションについて述べたが、これらの反応はアルケンに酸素や窒素で活性化することによってアルケンへの反応を初めて可能にしている。その一方で、不活性アルケンに対する反応はいまだ未解決な課題であり、この課題を解決に導くために、遷移金属触媒によって不飽和結合を直接活性化することができないかと考えた。金触媒は、 $\pi$ 結合をルイス酸的に強く活性化することが知られているため、金触媒を用いた不活性アルケンのヒドロチオレーションを検討した。種々の反応条件を検討し、金触媒を用いることで不活性アルケンに対するヒドロチオレーションが逆マルコフニコフ選択的に進行することを明らかにした。本反応は、幅広い不活性アルケンに対して適応可能であり、これまで全く達成されていなかった不活性アルケンに対する有機硫黄化合物の遷移金属触媒反応を見出した。

第6章では、本論文の研究成果を総括した。

以上、本論文では、16族ヘテロ元素群を有機分子に選択的に導入する付加反応の開発を目的とし、16族ヘテロ元素のラジカル付加反応、および遷移金属触媒反応について述べた。特に、新たな研究領域を開拓した16族ヘテロ元素化合物のアルケン類への遷移金属触媒による付加反応は、有機硫黄化合物の環境に調和した精密合成への道を切り開くものである。

## 審査結果の要旨

本論文は、16族ヘテロ元素化合物の不飽和結合に対する高選択的な付加反応の開発を目的に、16族ヘテロ元素固有の反応特性の解明とそれを利用した新しい有機反応の開発に関する研究について述べたものであり、以下の成果を得ている。

- (1) 16族ヘテロ元素のラジカル反応特性に基づいて、ジフェニルジテルリドとペルフルオロアルキルヨージドを組み合わせることによって、アルキンに対する光誘起ペルフルオロアルキルテルロ化反応の開発を達成し、さらに生成物の合成中間体としての有用性を明らかにしている。
- (2) 硫黄化合物が触媒毒として作用するため、これまで達成が困難であった遷移金属触媒によるチオールアルケン類への付加反応が、隣接する酸素原子や窒素原子により活性化されたアルケンを用いることで、マルコフニコフ選択的に進行することを初めて明らかにしている。
- (3) アルケン類として末端ビニルラクタムを用いた場合に、触媒を必要としないマルコフニコフ選択的なヒドロセレネーションが生起することを見出している。さらに、内部ビニルラクタムの場合に、無触媒条件下の反応が進行しにくいのに対して、パラジウム触媒を添加することで、ヒドロセレネーションがマルコフニコフ選択的に進行することを明らかにしている。
- (4) 不活性アルケンに対する遷移金属触媒によるヒドロチオレーションを、金触媒を用いることで初めて達成し、さらにその位置選択性がアンチマルコフニコフ型であることを明らかにしている。

以上の諸成果は、16族ヘテロ元素である硫黄、セレン、およびテルルを含む官能基を高選択的に有機分子に導入する新規な付加反応群であり、有機合成化学の分野に大きく貢献するものである。また、申請者が自立して研究活動を行うにあたり、十分な能力と学識を有することを証するものである。