

称号及び氏名	博士（工学） 三田村 健範
学位授与の日付	平成 23 年 3 月 31 日
論文名	「Studies on the Development of Novel Synthetic Reactions Based on the Characteristic Features of Organochalcogen Compounds toward Unsaturated Bonds (有機カルコゲン化合物の不飽和結合に対する反応特性に基づく 新規合成手法の開発に関する研究)」
論文審査委員	主査 小川 昭弥 副査 水野 一彦 副査 白井 正充

論文要旨

希少元素を利用した工業プロセスは日用品や医薬品、感光体や液晶などの高付加価値な化合物群の創出、及び製造過程の効率化に多大な貢献を与えており、社会基盤を支える上で不可欠な技術である。しかしながら、これらは埋蔵量の少ない希少元素への依存が大きく、さらに、現代の世界における希少元素の獲得競争の激化により、その将来的な利用が脅かされつつある。それに対して日本国内に目を向けると、希少元素のうちセレンやテルル、ヨウ素などの世界的な生産量を誇る高周期ヘテロ原子の一群が存在している。資源、エネルギーの乏しい日本において、これら日本特有の資源を利用した従来法に代わる新しい技術の開発が強く望まれている。

近年の有機典型元素化学の目覚ましい発展にともない、硫黄、セレン、テルルなどの 16 族ヘテロ原子 (カルコゲン原子) に関しても、それら固有の性質が明らかにされつつある。例えば、カルコゲン原子を含む化合物の多くが優れた材料物性や生理活性を示すことが見出されており、これまでに超電導性や発光特性を有する材料分子、制がん作用や抗菌活性、血圧降下作用を有する医薬化合物が開発されている。さらに、炭素—カルコゲン結合は適切な処理による官能基化が可能であり、カルコゲン化合物を合成中間体として用いる医薬化合物や新規材料分子への誘導法についても種々展開されている。しかしながら、これまでに開発された手法は強力な酸や塩基、爆発性を有する酸化剤、有毒な試薬などを過剰量必要とし、厳しい条件で行う手法が多く、温和な条件下での実施が可能な環境に調和した新手法の開発が強く望まれている。

当研究室では、これまでに遷移金属触媒、及び光照射を利用した炭素—カルコゲン結合の形成反応を報告してきた。すなわち、遷移金属触媒、及び光照射によるカルコゲン原子間結合 (Ch—Ch) の活性化と、続く不飽和結合に対するカルコゲン原子の導入を経る反応である。特に光照射を利用する場合、アセチレンやアレン、共役ジエン、アルケンなどの種々の不飽和結合に対するカルコゲン原子の導入を達成している。この光誘起反応は温和な条件下での実施が可能な環境負荷低減型の手法である。しかしながら、この手法を材料分子や医薬化合物などの創出法として応用された例は未だにほとんど検討されていない。したがって、この光誘起反応を、例えば含窒素複素

環類などの合成反応へ展開することが出来れば、その有用性はさらに増すものと期待される。

以上の背景を踏まえ、本研究では国産希少元素である高周期ヘテロ原子を利用した新手法の開発を目指し、特に 16 族ヘテロ原子を取り上げ、その簡便かつ直截的な分子変換法の開発、及び新規有用分子創出法への応用研究を行った。本論文はその成果をまとめたものであり、序章と結論を含む全 9 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、及び概論について述べた。

第 2 章では、セレンアミドの脱セレン化を伴う新合成手法の開発について述べた。

炭素—セレン二重結合を有するセレンアミドを、金属銅 (0 価) の存在下において加熱することにより、セレンの銅に対する高い親和性を駆動力とするセレンの脱離を伴う反応が生起することを以前に見出している。この反応を合成化学的に展開するため、オレフィンの存在下における反応を検討した。その結果、セレンアミドの脱セレン化を伴う三員環形成反応が進行し、対応するアミノシクロプロパンが良好な収率で得られた。この反応にアクリロニトリルを用いた場合、2 分子のアクリロニトリルが反応し、対応するアミノシクロペンタンが得られた。さらに、末端アセチレンを用いた反応において、対応するプロパルギルアミンの定量的な合成手法を開発した。これら一連の新反応はアミノカルベン種を鍵活性種として含み、不飽和結合への付加反応により環化付加生成物が得られ、また、アセチレン末端の C—H 結合への挿入反応によりプロパルギルアミンが生成したものと考えられる。このように、国産希少元素であるセレンとユビキタス元素である銅を組み合わせた新手法の開発に成功した。

第 3 章では、パラジウム触媒によるアルキニルセレニドの触媒的分子変換反応について述べた。

アルキニルセレニドは反応点としての利用が可能なアセチレン部位と炭素—セレン結合を有しており、種々の化合物への誘導が期待される。その触媒的分子変換法について新たに開発するため、パラジウム触媒を用いた反応を試みた。まず、0 価パラジウム種を用いてアセチレンジカルボン酸ジエステル存在下における反応を検討したところ、アルキニルセレニドの *sp* 炭素—セレン原子間結合が容易に切断され、対応するエンインユニットを有するセレン化合物の直截的な合成に成功した。一方、この反応に 2 価パラジウム種を用いたところ、アルキニルセレニドのアセチレン部位のみを反応点とする触媒的 [2+2+2] 環化付加反応により、多置換芳香環を有する非対称セレニドが得られた。このように、アルキニルセレニドと利用する反応活性種を制御することにより、従来法では達成できなかった触媒的、かつ選択的な誘導法の開発を達成した。

第 4 章では、有機ジカルコゲニドの光反応特性を利用した新規含窒素複素環化合物の構築法について述べた。

含窒素複素環骨格の前駆体として *o*-ビニル芳香族イソシアニドを取り上げ、ジフェニルジテルリドの存在下、芳香族ジスルフィドとの反応を検討したところ、二個の硫黄官能基が導入されたインドール誘導体が選択的に得られた。一方、この反応にビス(2-アミノフェニル)ジスルフィドを用いたところ、キナゾリン骨格とベンゾチアゾール骨格の縮環構造を有する四環系化合物が直截的に生成することを見出した。また、この反応の副生成物として生じるテルル化合物は回収、再利用が可能である。そのため、この反応は光照射のみによって行うことができ、余分な試薬を必要としない環境調和型の手法であるといえる。

第 5 章では、光照射下、*o*-アルキニル芳香族イソシアニドを利用するカルコゲン原子を含むキノリン誘導体の新規合成法について述べた。

光照射下、*o*-アルキニル芳香族イソシアニドと有機ジカルコゲニド (ジセレニド、またはジテルリド) との反応を行ったところ、2,4 位にセレン官能基、およびテルル官能基を有するキノリン誘導体が選択的、かつ良好な収率で得られた。この反応は第 4 章と同様の条件であるが、インドール誘導体は生成しない。この反応にスズヒドリドやゲルミルヒドリド、ヒドロシラン、脂肪族チオール、ベンゼンセレノールなど、種々の水素供与体を用いた場合、2,4 位に水素の導入されたキノリンのみが得られた。したがって、この反応は対応するキノリニル 2,4-ビラジカル種の生成を経て進行すると推定される。すなわち、*o*-アルキニル芳香族イソシアニドの光誘起アザバグマン環化反応によるビラジカル種の生成、及びラジカル捕捉剤によるビラジカル種の捕捉

を経た反応であると考えられる。また、本章で用いたイソシアニドをトリエチルアミン中、芳香族チオールと反応させることにより、2-硫化キノリンの選択的な合成も同時に達成した。

本章では、適切な反応条件を選択することによる、種々のカルコゲン原子を有するキノリン誘導体の温和な条件における合成を達成した。本反応は、*o*-アルキニル芳香族イソシアニドの光誘起アザ-バグマン環化反応挙動を世界で初めて示した例である。

第6章では、*o*-アルキニル芳香族イソシアニドの特異な反応性を利用したハロゲン化キノリン類の合成について述べた。

国産希少元素であるヨウ素は、優れた炭素ラジカル捕捉能を有することが知られている。そこで、*o*-アルキニル芳香族イソシアニドの光誘起反応にヨウ素を用いて検討したところ、対応する2,4-ジヨードキノリン誘導体を選択的に得られることを見出した。得られたジヨードキノリンは遷移金属触媒反応による官能基化への展開も可能であった。また、アミン類の存在下における反応では、2-ハロゲン化キノリン類の合成も達成した。すなわち、*o*-アルキニル芳香族イソシアニドをクロロホルム、またはブロモホルムとトリエチルアミン中で処理することにより、対応する2-塩化、2-臭化キノリン誘導体が高収率で得られた。さらに、この反応にハロゲン化アンモニウム塩を用いると、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を2位に有するキノリン誘導体が優れた収率で得られることを明らかにした。

第7章では、*o*-アルキニル芳香族イソシアニドの熱誘起アザ-バグマン環化反応によるキノリン誘導体の新規合成反応について述べた。

これまでに見出されているバグマン型環化反応は、光誘起反応とともに熱誘起反応についても併せて報告されている。したがって、*o*-アルキニル芳香族イソシアニドの場合も、熱による反応の進行が期待される。まず、*o*-アルキニル芳香族イソシアニドとジセレニド、およびジテルリドとの反応を検討したところ、アザ-バグマン環化反応が40 °Cにおいて誘起され、対応する2,4-ジカルコゲノ化キノリンが良好な収率で得られることを見出した。この反応にはヨウ素の適応も可能であった。通常、エンジンをを用いたバグマン環化反応は200 °Cと高温を必要とする。それに対して、本反応は比較的低温で誘起され、効率よく生成物を与える手法である。

第8章では、光照射下においてチオールとジセレニドを組み合わせて用いた、共役ジエンのアルケンへの選択的な還元反応について述べた。

第9章では、本研究において得られた研究成果を総括した。

以上本論文では、有機カルコゲン原子を用いた新規合成手法の開発研究を行った。その結果、セレン化合物の直截的な新規分子変換手法を開発し、さらに、高周期ヘテロ原子の反応特性を活かした種々の含窒素複素環骨格の新規構築法を開発を達成した。

審査結果の要旨

本論文は、国産希少元素を利用した新合成手法の開発を目的に、有機カルコゲン化合物の不飽和結合に対する特異な反応性を利用した新規物質変換反応について研究したものであり、以下の成果を得ている。

- (1) 炭素—セレン結合の遷移金属種に対する反応性の解明に基づく高選択的な炭素—炭素結合生成反応の開発に成功している。すなわち、炭素—セレン二重結合の金属銅による活性化を駆動力として、アルケンやアルキンとの高選択的なカップリング反応を達成している。さらに、アルキニルセレニドの *sp* 炭素—セレン結合がパラジウム触媒により活性化可能であることを見出し、アルキン類のカルボセレネーションに成功している。
- (2) ジスルフィド、およびジテルリドから構成される複合反応系が、*o*-ビニル芳香族イソシアニドを用いた硫黄官能基の導入を伴う含窒素複素環類の合成に有効であることを明らかにしている。本反応は可視光によって誘起される反応であり、従来のインドール合成法と比較して環境負荷の低い手法である。さらに、本手法を応用した新たな四環系化合物の直截的な合成法も見出している。これは、本ヘテロ環構築法が、より複雑な含窒素複素環類の合成に有効であること示す重要な研究成果である。
- (3) *o*-アルキニル芳香族イソシアニドのアザ-バーグマン環化反応をはじめ明らかにし、この手法を用いることにより、医農薬の基幹骨格のひとつであるキノリン誘導体の高選択的な合成を達成している。本反応は光、または熱により誘起され、セレン、テルル、ヨウ素などのヘテロ原子の高選択的な導入を伴ってキノリン骨格を構築することが可能である。さらに、導入したヘテロ官能基を手がかりとする多様なキノリン誘導体の合成が可能であることを示している。
- (4) チオールとジセレニドを組み合わせた光反応系が、共役ジエンの選択的な還元にも有効であることを明らかにしている。

以上の諸成果は、有機カルコゲン化合物の新たな反応特性、ならびに合成化学的有用性を開拓するものであり、国産希少元素を積極的に利用した新手法の発展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したものである。