

新規エノラート化機構によるカルボン酸の触媒的 α -官能基化反応

田中, 津久志

<https://hdl.handle.net/2324/4784551>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (創薬科学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :



氏名	田中 津久志
論文名	新規エノラート化機構によるカルボン酸の触媒的 α -官能基化反応
論文調査委員	主査 九州大学 教授 大嶋 孝志 副査 九州大学 教授 平井 剛 副査 九州大学 准教授 谷口 陽祐 副査 九州大学 准教授 麻生 真理子

論文審査の結果の要旨

田中津久志氏は、カルボン酸のケミカルスペース拡張および効率的な化学修飾法の開発を目的とし、カルボン酸の触媒的な新規エノラート化機構による α -官能基化反応の開発研究を行なった。

カルボン酸は有機化合物中に広く存在する基本的な構造であり、アミノ酸などの生体構成分子や数多くの医薬品中にも含まれるため、特に重要な化合物である。また、様々な官能基に容易に変換可能であり、前駆体としても汎用されるため、合成化学的にも重要な化合物である。そのため、より多様なカルボン酸にアクセス可能な、直接的なカルボン酸の新規化学修飾法の開発が重要である。エステルなどのカルボン酸誘導体は塩基による α 水素の脱プロトン化によるエノラート形成が容易である一方で、カルボン酸はエノラート化にジアニオン形成が必要であり、触媒的なエノラート化は困難とされてきた。それに対し田中氏は、①鉄とアルカリ金属による新規異種金属協働型エノラート化機構、②触媒量の酸無水物による混合酸無水物エノラート化機構を開発することで、カルボン酸の触媒的 α -官能基化反応の開発に成功した。

①ラジカル機構によるカルボン酸の触媒的 α -酸化反応：田中氏は先に開発した「ラジカル機構によるカルボン酸等価体の触媒的 α -アルキル化反応」を基盤に、より難易度の高い「ラジカル機構によるカルボン酸の触媒的 α -官能基化反応」の開発に取り組んだ。二電子型反応によるカルボン酸の触媒的な α -官能基化反応は報告されていたが、ラジカル機構による触媒的な α -官能基化反応は全く報告例のない反応であった。それに対し田中氏は、レドックス活性な鉄触媒とラジカル試薬の **TEMPO** を用いることで、カルボン酸の触媒的 α -酸化反応の開発に成功した。本触媒系は複雑な構造を有する医薬品群に対しても適用可能な温和な系であり、ユビキタスなカルボン酸の効率的な分子変換プロセスとしてさらなる応用が期待できる。本反応は従来法と異なり化学量論量の外部塩基による酸性プロトンの中和を必要としないカルボン酸のエノラート化が可能である。また、本触媒系の反応機構解析にも取り組み、カルボン酸と **MS4A** より生じるアルカリ金属カルボキシラートが **Brønsted** 塩基触媒として機能し、鉄とアルカリ金属による新規異種金属協働型エノラート化機構で反応が進行していることが明らかとなった。

②カルボン酸の触媒的 α -重水素化反応：上記の検討結果をもとに、田中氏はより安定なモノアニオン性エノラートを活性中間体とする戦略を考案し、より低活性な脂肪族カルボン酸への基質適用範囲拡大に取り組んだ。軽水素/重水素交換を指標にエノラート化の評価を行い、炭酸カリウム、ピバル酸無水物、**DMAP** をそれぞれ触媒量用いることでカルボン酸の触媒的 α -重水素化反応を達成した。本触媒系では系中発生した混合酸無水物から形成されるモノアニオン性エノラート中間体を経て反応が進行していることが示唆されている。本反応ではカルボキシ基を有する医薬品や天然物への重水素の導入が可能であり、実際に、本反応を利用して生物活性化合物の重水素置換体合成を達成されている。

最終試験において、田中氏はこれらの研究に関する発表・質疑応答を行い、十分な回答が得られた。

以上のように、田中氏は博士論文にふさわしい研究結果を十分に得ており、本審査における発表・質疑・応答も博士の学位を授与するに十分なものであったため、博士（創薬科学）の学位に値すると認める。