

	カトウ テルマサ
氏 名	加藤 輝将
学位の種類	博士 (工学)
学位記番号	博第1017号
学位授与の日付	平成28年3月23日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当 課程博士
学位論文題目	N-ヘテロ環状カルベンによるマイケル受容体の極性転換反応の開発 (Development of umpolung reactions of Michael acceptors mediated by N-heterocyclic carbene)
論文審査委員	主査 教授 鈴木 将人 教授 高須 昭則 准教授 高木 幸治

## 論文内容の要旨

第一章では、本研究の背景や意義について述べた。N-ヘテロ環状カルベン(NHC)は、その特有の電子状態から近年多くの化学分野で用いられて、特にアルデヒドの極性転換は盛んに研究が行われてきた。極性転換により電子不足炭素が電子豊富になり、これまでに不可能であった求核剤との反応が達成できるようになる。一方、マイケル受容体は汎用的に用いられる安価な物質であり、合成化学上の原料として優れた物質であるが、 $\beta$ 炭素上への求電子剤の導入が達成されていない。そのため、その極性転換反応が可能になれば、物質の合成可能性を大幅に拡大できる有力な手法になり得る。マイケル受容体の極性転換反応はNHCを用いた反応が数例知られているが、その詳細なメカニズムなど不明瞭な部分が多く、またその応用反応の開発などは進んでいない状況である。そこで申請者は「NHCによるマイケル受容体の極性転換反応の開発」を研究目的とし、反応機構の解明や新規反応の開発を行った。

第二章では、「NHC触媒によるメタクリル酸メチルのTail-to-Tail二量化反応：反応機構の実験的手法による解明」について述べた。この反応はマイケル受容体の極性転換を経た分子間反応の代表例であるが、不明瞭な点が多く反応の改良やその応用が難しい状況であ

った。そこで、この反応の機構を実験的に明らかにした。種々の手法を用いて 2 種類の反応中間体の構造を決定した。次に、様々な反応条件下で各中間体、生成物、原料の量を測定した。また、外部の重水素源を用いて重水素ラベリング実験を行った。これら種々の実験から、中間体の反応性、プロトン移動機構、各段階の相対的な反応速度、可逆性など反応機構の詳細を明らかにした。

第二章の結果を応用して、第三章では「NHC/ブレンステッド酸の協奏機能触媒によるメタクリロニトリル(MAN)の Tail-to-Tail 二量化反応」について記述した。NHC 触媒とブレンステッド酸の存在下で反応を行うことで、初の MAN 二量化反応を見出した。種々の反応条件、添加物を検討して条件の最適化を行い、従来の MMA 二量化反応よりも高活性な触媒系で達成した。また、様々な条件下でブレンステッド酸を添加して反応を行い、添加しない系と二量体の収率を比較することで具体的な添加効果を明らかにした。

第四章では、「N-ヘテロ環状カルベンと水による水素移動還元反応」について述べた。NHC を用いることで、水をプロトン源とした不飽和結合の選択的な水素移動還元を、達成した。この反応は NHC を還元剤として用いた反応の最初の例である。反応条件の最適化を行い、不飽和結合の 1,2 位に直接電子吸引性基が結合している構造を有する種々の反応基質で適用可能であることが明らかにした。具体的にはマイケル受容体の C=C 結合、イミンやカルボジイミドの C=N 結合、アゾジカルボン酸類の N=N 結合などであった。重水を用いた重水素ラベリング実験を行うことで反応機構を考察した。

第五章では、「N-ヘテロ環状カルベンを還元剤として用いた縮合反応」について記した。これは第四章で見出した「NHC を還元剤として用いる」という手法を応用したものである。NHC とキノンなどの酸化剤を組み合わせることで、アルコールとフェノール類からアルキルアリールエーテルへの縮合反応を高収率で達成した。酸化剤や NHC の検討など、最適条件を決定し、また種々の反応基質を用いて反応を行った。フェノールの代わりにカルボン酸を用いても中程度の収率でエステル化反応は進行した。エーテルをアルコールの代わりに用いた反応も検討した。この手法は、光延反応と類似の反応であることが考察された。しかし、光延反応に比べて副生成物の除去が比較的容易であるという利点が考えられた

第六章では、本研究を総括した。これらの結果は NHC によるマイケル受容体極性転換の基礎として有用な知見を与え、また NHC を還元剤として利用するという概念は NHC の新規応用可能性を提示するものである。

## 論文審査結果の要旨

N-ヘテロ環状カルベン(NHC)は近年、金属錯体の配位子や有機分子触媒などとして注目されている物質であり、特にアルデヒドの極性転換反応の触媒としての利用が盛んに行われている。一方、マイケル受容体は汎用的かつ安価な物質として合成化学上の有用な原料であるが、 $\beta$ 炭素上への求電子剤の導入が達成されていない。それが極性転換反応によって可能となれば、物質合成の可能性を大きく拡大できる。実際、NHCを用いたその種の反応が数例報告されているが、その詳細な機構は不明瞭な点が多く、またその概念を応用した反応開発もされていない。そこで申請者は「NHCによるマイケル受容体の極性転換反応の開発」を研究目的とし、新規反応の開発とそれらの機構の解明を行った。

本論文は六章より構成されており、第一章ではNHCの研究の現状を本研究と関連する反応とともに解説し、合わせて本研究の目的を述べている。

第二章では、NHC触媒によるメタクリル酸メチル(MMA)のTail-to-Tail二量化反応の機構を実験的な手法で解明した。中間体の捕捉や、交差二量化反応、MMA-d8を用いた重水素同位体効果の検証や各種重水素ラベリング実験などを行った。これにより、中間体の反応性、プロトン移動機構、各段階の相対的な反応速度や可逆性などに関する詳細な反応機構を明らかにした。

第三章では、NHCとプレンステッド酸からなる協奏機能触媒を用いることで、メタクリロニトリル(MAN)のTail-to-Tail二量化反応を達成した。これは金属触媒でも達成されていない新規な反応である。NHC触媒単独では反応がほとんど進行しなかったが、プレンステッド酸であるアルコールを添加することで触媒反応が進行することを見出した。等量反応や重水素ラベリング実験などを行うことで、添加したアルコールが触媒反応のプロトン移動を促進していることを明らかにした。

第四章では、NHCと水による各種不飽和化合物の水素移動還元を行った。フマル酸ジブチルを基質に用い、NHCの構造や反応条件の最適化を行い、高収率・高選択的に還元反応が進行することを見出した。不飽和結合の1,2位に直接電子吸引性基が結合している種々の反応基質のC=C、C=N、N=N二重結合の単結合への選択的な還元反応を見出した。重水素化ラベリング実験を行うことで、水がプロトン源となっていることと、プロトン移動機構を含めた反応機構を明らかにした。また、この反応によりNHCを還元剤として用いる新規概念を提唱した。

第五章では、NHCを還元剤として用いた縮合反応を見出した。酸化剤を併せて用いることで、アルコールとフェノール類からアルキルアールエーテルへの縮合反応を高収率で達成した。反応試薬と条件を最適化し、反応基質の適用範囲を調べた。フェノールの代わりにカルボン酸を用いても中程度の収率でエステル化反応が進行した。

第六章では本研究の総括を述べた。

以上、本論文ではNHCを触媒もしくは反応試薬として用いることで、マイケル受容体の複数の新規反応の開発とそれらの反応機構の解明を行っており、これらは今後の有機・高分子合成分野の発展に大きく寄与できるものである。よって、本論文は博士(工学)の学位論文に値すると認められる。