



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Pd触媒による α -ヒドロキシケトン誘導体のC-O結合切断を鍵とした脱炭酸型アルキニル化反応 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	藪田, 明優
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第15321号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89900
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Akimasa_Yabuta_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学）氏 名 藪 田 明 優

審査担当者	主 査	教 授	佐 藤 美 洋
	副 査	教 授	松 永 茂 樹
	副 査	准教授	吉 野 達 彦
	副 査	准教授	大 西 英 博

学 位 論 文 題 名

Pd 触媒による α -ヒドロキシケトン誘導体の C-O 結合切断を鍵とした
脱炭酸型アルキニル化反応

博士学位論文審査等の結果について（報告）

Pd触媒による β -ケトエステルの脱炭酸を伴うカップリング反応は、1) 基質の合成が容易、2) 副生成物が二酸化炭素のみ、3) 反応の進行に塩基や酸を必要としない等、既存のケトンの α 位アルキル化反応と比較して多くの利点を有する。この反応では、アリル位またベンジル位の C-O 結合が Pd 触媒に酸化的付加し生じる π -アリル Pd 中間体から脱炭酸が起こり、Pd エノラートが生成する。このエノラートと π -アリル Pd 中間体の対陽イオン部とのカップリング反応が進行し α -置換体を得られる。これらの反応は触媒的不斉反応にも展開され、全合成の鍵反応としても利用されている。しかし、Pd 触媒に酸化的付加できる基質にしか適用できず、カルボニル基 α 位のアリル化とベンジル化反応に制限され、本反応ではカルボニル基 α 位に sp^2 および sp 炭素を結合させることは困難である。一方、 α -ヒドロキシケトン誘導体も Pd 触媒に酸化的付加し、Pd エノラートが生成することが知られている。この反応形式では、アリル基やベンジル基など基質に制限されることなく、様々な置換基をケトン α 位に導入できる可能性を秘めているものの、反応例は限られている。藪田氏は、 α -ヒドロキシケトン誘導体から生じる Pd エノラートの反応性に注目し、新たなケトンの α 位官能基化反応を開発した。すなわち、 α 位にアシル基を持つヒドロキシケトン誘導体と Pd 触媒を反応させると、酸化的付加による C-O 結合の切断を経て Pd エノラートが生成する。この Pd エノラート中間体から、脱炭酸、引き続く還元的脱離が進行するならば、 α 位が官能基化されたケトンが得られ、アシル基部分を変えることにより、従来の α 位官能基化では達成困難と考えられる sp 炭素を有するアルキニル基の導入に成功した。更に、本反応の機構に関する情報を得るために、鍵中間体の単離を行った。すなわち、量論量の Pd(0) 錯体を用いた、原料の側鎖にアルキンを持つ α -ヒドロキシケトン誘導体と配位子 XPhos のトルエン溶液に、Pd(0) 錯体前駆体 Pd(cod)(CH₂TMS)₂ を室温で加えることにより、

鍵中間体であるPdエノラートの単離に成功し、その構造をX線結晶構造解析によって確認した。この結果から、Pd(0)への酸化的付加が室温で進行すること、及び脱カルボキシル化反応は室温下では起こらないことが明らかとなった。更にこのPdエノレート錯体を130℃で加熱すると、目的物である α -アルキニルケトンが生成することを確認し、本反応がこのPdエノレート中間体を經由して進行していることを示した。

以上の結果から、酸化的付加によるPdエノラートの生成は室温でも進行し、一方、その後の反応過程の進行が遅いことが明らかとなった。藪田氏はそのことに着目し、分子内に他の多重結合が存在すれば、中間体のPd-C結合への挿入反応が進行し、脱炭酸を經由して、計二つのC-C結合を形成しつつ環構築できると考えた。そこで藪田氏は、挿入する多重結合としてアレンを選択し、 α -ヒドロキシケトン誘導体の分子内にアレン部位を持つ基質とPd触媒との反応を検討することとした。アレンは集積型二重結合の一つであり、他の多重結合よりも反応性が高いため、Pdエノレートにおいて挿入反応が起こることが期待された。実際、5 mol%のCp(Allyl)Pd、10 mol%のBrettPhos配位子存在下、ジメトキシエタン溶媒中、基質を100℃で加熱すると、高い収率で目的の環化体が得られることを見出した。本環化反応では、新しいC-C結合がカルボニル基の α 炭素とアレンの β 炭素との間に形成され、アルキニル基の γ 炭素への移動とともに、さまざまなシクロヘキサノン誘導体が生成できる。本反応における想定メカニズムでは、酸化的付加によって生じたPdエノラートのPd-C結合に側鎖のアレンが挿入し、脱炭酸を経て環化体を与えるものと考えられるが、一方Pdエノレートにおいて、最初に脱炭酸が起こり、続いてアレンが挿入し、目的の環化体を与える経路も考えられる。そこで、これら二つの経路のどちらが優先するのか明らかにするべく、密度汎関数法(DFT)による理論計算を行なった。その結果、Pdエノレート形成後にまずPd-C結合へのアレンの挿入が起こり、その後、脱炭酸、還元的脱離を経て反応が進行する経路が最も有利であることを示した。

以上のように藪田氏は、従来の方法では困難であった、ケトンの脱炭酸型 α 位アルキニル化応を開発した。また、本過程で生成するPdエノレート中間体の性質を巧みに利用し、更に多重結合の挿入を伴う新しい環化反応の開発にも成功した。よって、審査担当者一同は、藪田明優氏が北海道大学博士(薬科学)の学位を授与される資格があるものと認める。