

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	カチオン性ロジウム錯体触媒を用いたエナミドと不飽和化合物との不斉分子間[2+2+2]付加環化反応の開発
Title(English)	
著者(和文)	藤井 航平
Author(English)	Kohei Fujii
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11796号, 授与年月日:2022年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:田中 健,村橋 哲郎,田中 克典,伊藤 繁和,桑田 繁樹
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11796号, Conferred date:2022/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

(博士課程)

Doctoral Program

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： Department of, Graduate major in	応用化学 応用化学	系 コース	申請学位 (専攻分野)： 博士 Academic Degree Requested Doctor of	(工学)
学生氏名： Student's Name	藤井 航平		指導教員 (主)： Academic Supervisor(main)	田中 健
			指導教員 (副)： Academic Supervisor(sub)	

要旨 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

本論文は、「カチオン性ロジウム錯体触媒を用いたエナミドと不飽和化合物との不斉分子間[2+2+2]付加環化反応の開発」と題し、キラルカチオン性ロジウム錯体触媒を用いた[2+2+2]付加環化反応に対し、含窒素オレフィンであるエナミドを基質として用いることで、環状キラルアミンの触媒的不斉合成法の開発について述べられており、5章から構成されている。

第1章「序論」では、医薬品や天然物などの生物活性物質において、1. キラリティー、2. 環状骨格、3. 含窒素化合物(アルカロイド)という3つの重要な構成要素があり、これらをすべて満たす脂環式キラルアミンの触媒的不斉合成において、カチオン性ロジウム錯体触媒によるエナミドを用いた不斉[2+2+2]付加環化反応の有用性を示している。また、脂環式キラルアミンとして、シクロヘキサリルアミン、インドール還元体の触媒的不斉合成法について、1. 環骨格構築法と2. 窒素原子導入法の2点に着目して、これまでの報告例を概観し未達成な課題を明確としている。さらにエナミドを用いた不斉付加環化反応の報告例について述べ、合成化学の応用に課題が残されていることを指摘し、本研究の位置づけを明らかにしつつ、本論文の構成について述べている。

第2章「エナミド、アセチレンカルボン酸エステル、および末端アルキンの化学/位置/ジアステレオ/エナンチオ選択的分子間[2+2+2]付加環化反応」では、カチオン性ロジウム/ビアリールビスホスフィン錯体触媒存在下、エナミドと異なる2種類のアルキンとの分子間交差環化三量化反応が進行し、多置換キラルシクロヘキサジエニルアミドを高選択的に与えることを見出している。*cis*体のエナミドを用いると7員環ロダサイクル中間体からのβ水素脱離が抑制され、還元的脱離が選択的に進行することを明らかにし、種々の末端アルキンを用いて種々のシクロヘキサジエニルアミドを合成している。さらに、得られたキラルシクロヘキサジエニルアミドは、様々な変換が可能であり医薬品開発への応用が期待される。

第3章「エナミド、アセチレンカルボン酸エステル、および末端アルキンの化学/位置/ジアステレオ/エナンチオ選択的分子間[2+2+2]付加環化反応における触媒反応機構」では、第2章で見出した交差環化三量化反応の反応機構について、実験的・計算化学的手法を用いて解析している。実験的解析により、ロジウムへエナミドが強固に配位することで副反応が抑制され、アルキン2成分による酸化的環化とエナミドの挿入が進行する反応機構を提唱している。さらにDFT計算により、ロジウム錯体に対して基質が順次配位することで、化学選択的に交差三量化反応が進行することを見出している。また、還元的脱離において7員環ロダサイクルとロダノルボルナジエンという2つの中間体を経由すること、*cis*体のエナミドを用いることでβ水素脱離が不利であることを示唆する結果を得ている。

第4章「ホモプロパルギルエナミドとアルキンとの不斉[2+2+2]付加環化反応の開発」では、アルキン部位を有するエナミドであるホモプロパルギルエナミドを用いた不斉[2+2+2]付加環化反応の開発について述べている。これまで、合成例がほとんどないエナミド部位を有する1,6-エンインであるホモプロパルギルエナミドの合成法を確立し、カチオン性ロジウム錯体触媒存在下、アルキンとの不斉[2+2+2]付加環化反応が進行し、光学活性インドール還元体が得られることを見出している。

第5章「総括」では、本研究で得られた成果を総括し、今後の展望について述べている。有機遷移金属錯体に対するエナミドの配位力を活用し、反応性を制御することによる高選択的な反応が進行することを見出すとともに、実験的・計算化学的手法により、エナミドのアルケン部位とカルボニル酸素、もしくはアルキン部位による二座配位が高選択的な反応に重要であることを明らかにした。

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： Department of, Graduate major in	応用化学 応用化学	系 コース	申請学位 (専攻分野)： Academic Degree Requested	博士 Doctor of	(工学)
学生氏名： Student's Name	藤井 航平		指導教員 (主)： Academic Supervisor(main)	田中 健	
			指導教員 (副)： Academic Supervisor(sub)		

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

In this thesis, entitled "Development of cationic rhodium-catalyzed asymmetric intermolecular [2+2+2] cycloaddition of enamides with unsaturated compounds", I described the development of a method for the catalytic asymmetric synthesis of chiral cyclic amines or chiral bicyclic amines by using enamides as substrates for chiral cationic rhodium complex-catalyzed [2+2+2] cycloadditions.

In chapter 1, "Introduction", I described the advantage of cationic rhodium-catalyzed asymmetric intermolecular [2+2+2] cycloaddition of enamides with unsaturated compounds for the catalytic asymmetric synthesis of chiral cycloalkyl amines. In addition, the catalytic asymmetric syntheses of chiral cyclohexylamine and chiral bicyclic amines were reviewed, focused on two points: 1) the method of construction of cyclic skeletons and 2) nitrogen atom introduction. Furthermore, examples of asymmetric cycloaddition reactions using enamides were described, and the remaining problems in synthetic applications were pointed out.

In chapter 2, "Chemo-, regio-, diastereo- and enantioselective intermolecular [2+2+2] cycloaddition of enamides, acetylene carboxylates, and terminal alkynes", I described the intermolecular cross-cyclotrimerization of enamides with two different alkynes in the presence of a cationic rhodium/biaryl bisphosphine complex as a catalyst. The use of *cis*-enamides suppressed the β -hydrogen elimination from the 7-membered rhodacycle intermediates and selectively promoted the reductive elimination. The synthesis of cyclohexadienylamides was succeeded by using various terminal alkynes. Furthermore, the synthetic utility of this reaction was demonstrated by various chemical transformations.

In chapter 3, "Mechanism of Chemo-, regio-, diastereo- and enantioselective intermolecular [2+2+2] cycloaddition of enamides, acetylene carboxylates, and terminal alkynes", I described the mechanistic studies of the cross-cyclotrimerization reactions described in chapter 2, analyzed using experimental and computational methods. Experimental mechanistic studies suggested that the strong coordination of enamides to rhodium suppresses the side reaction, and the reaction mechanism is based on the oxidative cyclization of the two alkynes and the insertion of enamides. Furthermore, DFT calculations showed that the cross-trimerization reaction proceeded by sequential coordination of substrates to the rhodium complex. This analysis also suggested that the reductive elimination proceeded through two intermediates, the seven-membered rhodacycle and rhodanorbornadiene, and that the use of *cis*-enamides was unfavorable for β -hydrogen elimination.

In chapter 4, "Development of asymmetric [2+2+2] cycloaddition of homopropargyl enamides with alkynes," I described the development of asymmetric [2+2+2] cycloaddition reactions using homopropargyl enamides that possess enamide moieties as new 1,6-enynes. First, I synthesized homopropargyl enamides by efficient and general synthetic routes. The rhodium-catalyzed asymmetric [2+2+2] cycloaddition of the obtained homopropargyl enamides with alkynes produced tetrahydroindole derivatives with high yields and ee values.

In chapter 5, "Summary," this thesis was summarized.

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note: Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1 copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ (T2R2) にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).