

| | |
|-------------|--|
| Title | Development of Iron-Catalyzed Cross-Coupling Reactions with Organoaluminum, -magnesium, and -zinc Reagents Directed toward Controlled Organic Synthesis(Abstract_要旨) |
| Author(s) | Kawamura, Shintaro |
| Citation | Kyoto University (京都大学) |
| Issue Date | 2013-03-25 |
| URL | http://hdl.handle.net/2433/174951 |
| Right | 許諾条件により要旨は2014-01-21に公開 |
| Type | Thesis or Dissertation |
| Textversion | none |

| | | | |
|--|--|----|--------|
| 京都大学 | 博士 (工 学) | 氏名 | 河村 伸太郎 |
| 論文題目 | Development of Iron-Catalyzed Cross-Coupling Reactions with Organoaluminum, -magnesium, and -zinc Reagents Directed toward Controlled Organic Synthesis (精密有機合成を目指した有機アルミニウム, マグネシウムおよび亜鉛反応剤を用いる鉄触媒クロスカップリング反応の開発) | | |
| <p>(論文内容の要旨)</p> <p>本論文は、精密有機合成への応用を目指した有機アルミニウム, マグネシウムおよび亜鉛反応剤を用いる鉄触媒クロスカップリング反応の開発研究の結果をまとめたものであって、序論および結論を含む全7章からなっている。</p> <p>序章は序論であり、鉄触媒クロスカップリング反応の開発の背景と最近の発展について述べている。鉄触媒クロスカップリング反応の有機合成化学への応用における現状および課題を示し、本研究の意義について述べている。</p> <p>第一章では、芳香族アルミニウム反応剤を有機金属求核剤として用い、ハロゲン化アルキルとの効率の良い鉄触媒クロスカップリング反応を実現した。鉄触媒クロスカップリング反応に有機アルミニウム反応剤を用いた例は知られていなかった。中性のトリフェニルアルミニウム (Ph_3Al) は、パラジウム触媒を用いる同反応にこれを用いた場合、目的の反応は全く進行しない。一方で、塩化アルミニウムと3当量の芳香族マグネシウム塩化物より系中で調製した芳香族アルミニウム反応剤は、ハロゲン化アルキルとの鉄触媒クロスカップリング反応を効率よく進行させることが明らかとなった。本反応において、芳香族アルミニウム反応剤の調製時に副生する共存塩が求核剤の動的平衡に影響し、系中でより金属交換能の高いアルミネートを形成することが反応進行の鍵であることが ^{27}Al NMR およびガスクロマトグラフィー分析による反応過程の追跡により明らかになった。また、トリメチルシリル置換基を有する σ-フェニレンジホスフィン配位子 (TMS-SciOPP) を補助配位子として用いることにより高収率で目的生成物を与えることも同時に見出されている。</p> <p>第二章では、無保護のクロロヒドリン類を基質とする鉄触媒クロスカップリング反応が、芳香族アルミニウム反応剤を有機金属求核剤として用いることで効率よく進行することが見出された。さらに、系中で生じるアルミニウムアルコキシドの反応加速効果およびジアステレオ選択性の誘起効果について述べられている。鉄触媒クロスカップリング反応において、無保護の水酸基を有する基質を用いることは容易ではない。系中で基質と有機金属求核剤から生じる金属アルコキシドが、鉄の高い酸素親和性のために触媒毒となるためである。本章では、より酸素親和性の高いアルミニウム求核剤を用いることで無保護のハロヒドリンを基質とする鉄触媒クロスカップリング反応が触媒量の鉄ビスホスフィン錯体 $\text{FeCl}_2(\text{TMS-SciOPP})$ 存在下、高効率で進行することを見出している。さらに、環状ハロヒドリンを基質とする反応では、アルミニウムアルコキシドがジアステレオ選択性を誘起することが明らかとなった。水酸基の指向効果を利用した本反応は、クロスカップリング反応において立体化学を制御する新規手法である。</p> <p>第三章では、有機アルミニウム反応剤を用いる鉄触媒クロスカップリング反応による位置および立体選択的な多置換オレフィンの合成手法の開発が述べられている。位置および立体選択的な多置換オレフィンの合成手法の開発は、有機合成化学の分野において長きにわたって研究がなされている重要研究課題の一つである。本章では、アルキン類のヒドロアルミニウム化およびカルボアルミニウム化反応によって系中で調</p> | | | |

| | | | |
|--|----------|----|--------|
| 京都大学 | 博士 (工 学) | 氏名 | 河村 伸太郎 |
| <p>製したアルケニルアルミニウム反応剤とハロゲン化アルキルとの鉄触媒クロスカップリング反応の開発が行われている。アルケニルアルミニウムを用いる Negishi カップリングでは化学量論量または触媒量の亜鉛塩を添加し、系中で反応性の高い有機亜鉛反応剤として用いられる。しかし、同手法はハロゲン化アルキルを基質とする鉄触媒クロスカップリング反応には無効であり、目的生成物はほとんど得られない。同鉄触媒クロスカップリング反応における有機アルミニウム反応剤の直截的な活性化手法の検討を行った結果、フッ化カリウムを添加することで触媒量の $\text{FeCl}_2(\text{TMS-SciOPP})$ 存在下、目的の反応が効率よく進行することが明らかとなった。本手法は、アルキンより系中で調製したアルケニルアルミニウム反応剤をハロゲン化アルキルと立体特異的にカップリングさせることができるため多置換オレフィン類の位置および立体選択的な合成に有効である。</p> <p>第四章では、鉄触媒クロスカップリング反応を用いた種々のアリアル C-グリコシド合成について述べられている。本章では、鉄触媒クロスカップリング反応の実用的な応用を目指し、ハロゲン化糖を出発原料とする同反応によるアリアル C-グリコシドの合成手法が検討された。触媒量の $\text{FeCl}_2(\text{TMS-SciOPP})$ 存在下、塩化亜鉛-TMEDA と芳香族 Grignard 反応剤より調製した芳香族亜鉛反応剤とハロゲン化糖の効率的なクロスカップリング反応が進行する。従来の Friedel-Crafts 型の置換反応による手法は、導入可能な芳香環が電子豊富なものに制限され、かつ厳しい温度条件や酸または塩基に強い保護基を必要とすることが多いが、本手法は穏和な条件下で多様な芳香環をアセチル保護した種々の糖基質に導入できる。アリアル C-グリコシド類は、様々な生理活性を示すだけでなく酵素による分解に対し高い安定性を有する。このため、2型糖尿病治療薬 SGLT2 阻害剤などの医薬品候補として注目を集めている。鉄を触媒とする本手法は、生体毒性が低く製薬を指向したアリアル C-グリコシド類の効率的な合成を可能にするものである。</p> <p>第五章では、塩化ベンジルと芳香族 Grignard 反応剤とのカップリング反応におけるホモカップリングおよびクロスカップリング反応の選択性を配位子によって制御し、種々のジアリアルメタン化合物の合成へ応用した研究が述べられている。ハロゲン化ベンジルと芳香族 Grignard 反応剤との鉄触媒クロスカップリング反応は、基質同士のホモカップリング反応が競合するため、目的生成物を効率よく与えることは困難であった。本章では、<i>o</i>-フェニレンビスホスフィン配位子の電子的な制御によって塩化ベンジルと芳香族 Grignard 反応剤との選択的なクロスカップリング反応が達成されている。電子不足な補助配位子を用いた場合、塩化ベンジルの還元的ホモカップリングを促進するが、電子豊富な補助配位子を用いた場合は目的のクロスカップリング生成物を優先的に与えた。中でもジメチルアミノ基を有する $\text{FeCl}_2(4\text{-Me}_2\text{N-dppbz})_2$ は、最も良好な収率で目的生成物を選択的に与え、種々の芳香族 Grignard 反応剤と塩化ベンジル誘導体との反応に置いてその基質一般性が検討されている。ジアリアルメタンは医薬品や染料などの化合物に見られる重要骨格であり、本手法は直截的かつ高効率で目的生成物を合成できる。</p> <p>終章は結論であり、本論文で得られた成果について要約し、本研究の学術的な位置づけおよび合成化学における重要性が述べられている。</p> | | | |

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、精密有機合成への応用を目指した有機アルミニウム、マグネシウムおよび亜鉛反応剤を用いる鉄触媒クロスカップリング反応の開発研究の成果についてまとめたものであり、得られた主な成果は次のとおりである。

1. ハロゲン化アルキルを基質とする鉄触媒クロスカップリング反応において、有機アルミニウム反応剤を用いる新規な手法を開発した。芳香族 Grignard 反応剤と塩化アルミニウムとから調製した芳香族アルミニウム反応剤が、触媒量の塩化鉄およびホスフィン配位子存在下、高収率で目的生成物を与えることを明らかにした。反応溶液の NMR 解析および生成物量の経時解析から、反応系中に僅かに発生するアルミニウムアールト化合物が金属交換活性を有し、同反応に主に関与することを示した。

2. 有機金属求核剤として芳香族アルミニウム反応剤を用いることで無保護のクロロヒドリンを基質に用いる鉄触媒クロスカップリング反応が、高効率に進行することを見出した。さらに、系中で基質と有機金属求核剤から生ずるアルミニウムアルコキンドがカップリング反応を加速すること、および環状ハロヒドリンを基質とした場合、高いジアステレオ選択性が誘起され立体選択的な芳香族置換脂肪族アルコール類の合成へ応用可能であることを示した。

3. アルキンより反応系中で調製したアルケニルアルミニウムとハロゲン化アルキルとの鉄触媒クロスカップリング反応が、フッ化カリウムの添加によって高収率で進行することを見出した。本反応は、立体特異的に進行するため位置および立体選択的な多置換オレフィン類の合成に有用な手法となることを示した。

4. クロスカップリング反応によるアリアル C-グリコシド類の新規合成法を開発した。鉄ホスフィン錯体存在下、芳香族亜鉛反応剤による種々のハロゲン化糖のアリアル化反応が高収率で進行することを見出した。本手法で合成されるアリアル C-グリコシドは 2 型糖尿病治療薬 SGLT2 阻害剤などの医薬品候補群として注目されており、本反応がその合成手法として有用であることを示した。

5. ジアリアルメタンは医薬品や染料化合物に広くみられる基本骨格である。ここでは、塩化ベンジルと芳香族 Grignard 反応剤とのカップリング反応に置けるホモ/クロスカップリング反応の選択性を鉄ホスフィン錯体触媒によって制御し、ジアリアルメタン合成へ応用することが可能であることを示した。

以上、本論文は、複雑な分子構造を有する機能性分子の選択的合成に鉄触媒クロスカップリング反応を応用することが可能であることを示し、反応活性種の解明を行うなど学術的にも重要な知見を提供するものである。今後、生理活性物質などの合成への利用も期待され、合成化学および関連領域の進歩に貢献するものであり、学術上、実際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成 25 年 2 月 22 日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行って、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。