



Title	Studies on Formation of Heterocycles and Functionalization of C-F Bonds via Carbo- or Oxymetalation
Author(s)	矢田, 哲治
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/88016
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (矢 田 哲 治)

論文題名

Studies on Formation of Heterocycles and Functionalization of C-F Bonds via Carbo- or Oxymetalation (オキシメタル化またはカルボメタル化による複素環合成および炭素-フッ素結合変換反応に関する研究)

論文内容の要旨

有機典型金属化合物は広く研究されており、Grignard反応剤に代表されるように、有機合成にきわめて多く活用されている。したがって、有機典型金属化合物の合成法の開発は重要な課題である。炭素-炭素多重結合に対するカルボメタル化およびヘテロメタル化は炭素-炭素結合あるいは炭素-ヘテロ原子結合形成と同時に、炭素-金属結合を形成可能な優れた反応様式であり、代表的な有機金属化合物の合成手法のひとつである。例えば、有機典型金属化合物の中でも代表的な有機リチウム化合物や有機マグネシウム化合物の合成において、アルキンやアルケンに対するカルボメタル化やヘテロメタル化を用いた手法が確立されている。しかし、反応性の高さゆえに官能基許容性に課題が残されていた。また、有機亜鉛化合物や有機ホウ素化合物も多重結合に対するカルボメタル化やヘテロメタル化を用いた合成が可能である。これらの金属種は比較的穏和な反応性を有することから、官能基許容性の課題を解決できる。しかし、カルボメタル化もしくはヘテロメタル化段階において、遷移金属触媒を用いる必要があった。一方、ガリウムやインジウムなどの高周期典型金属塩は中程度の反応性を有しているため、官能基許容性に優れた直接的カルボメタル化あるいはヘテロメタル化を可能にする。この反応形式を用いた有機金属種の合成および、それを中間体とした触媒反応の開発はこれまでさかんに研究されてきた。当研究室においても、ガリウム塩やインジウム塩を用いた、アルキンおよびアルケンの有機ケイ素求核種による位置選択的なカルボメタル化反応を報告している。また分子内にエステル部位を有するアルキンの分子内オキシインジウム化を用いた複素環合成法も開発されてきた。上記の知見をもとに、本研究では不飽和結合に対し親和性を有する金属塩を用いた、オキシメタル化およびカルボメタル化を経由した新規合成反応の開発を目指した。

第一章 オキシインジウム化による2-ピロン骨格への位置選択的な炭素-金属結合の導入と多置換2-ピロンの合成

2-ピロンは天然物や薬理活性を示す化合物に広くみられる含酸素複素環骨格であり、その効率的かつ位置選択的な合成法の開発が求められている。本研究ではオキシインジウム化を活用し、金属化された四置換2-ピロン種の位置選択的合成法を開発した。2-ピロン骨格を有する有機インジウム化合物はハロゲン化反応やクロスカップリング反応に応用可能であった。また、カップリング反応により得られた4置換2-ピロン種は凝集誘起発光特性を有していた。量子化学計算を用いて13族金属塩を比較することにより、インジウム塩の特徴的な性質を理解した。

第二章 オキシインジウム化とβ-フッ素脱離を鍵とした含フッ素イソクマリン合成

フッ素原子を複素環化合物に導入することは、代謝安定性の向上に加え、動態変化に大きく影響することから、医薬や農業分野において注目を集めている。したがって、複素環に対するフッ素原子の新たな導入手法の開発は重要である。しかしフッ素化されたイソクマリンの合成手法は非常に限られていた。本研究では、合成容易なgem-ジフルオロアルケンを出発物質とし、含フッ素イソクマリンが得られることを見出した。インジウム塩のみでは触媒的に進行しなかったが、添加剤として、等量の亜鉛塩を用いることで、触媒化を達成した。本反応は分子内オキシインジウム化と続くβ-フッ素脱離を経由することを、量子化学計算を用いて明らかとした。

第三章 カルボボリル化によるシリリウムイオンの発生を鍵としたビニル位炭素-フッ素結合変換

近年、シリリウムイオンを用いた、炭素-フッ素結合変換の開発がさかんにおこなわれている。しかし、sp³炭素-フッ素結合変換への応用例は数多く報告されているが、ビニル位sp³炭素-フッ素結合変換反応は達成されていなかった。本研究では、α-フルオロスチレンに対する、シリルケテンアセタールとB(C₆F₅)₃の1,2-カルボボリル化反応を起点とし、分子内シリリウムイオンの発生を鍵とした、ビニル位C-F結合変換を見出した。本手法は幅広い官能基許容性を有していた。さらに、詳細な機構を量子化学計算により明らかにした。

本研究ではオキシメタル化、カルボメタル化を利用し、様々な複素環の合成手法の開発および炭素-フッ素結合変換反応を確立した。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (矢 田 哲 治)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	安 田 誠
	副 査	教授	茶 谷 直人
	副 査	教授	芝 田 育也
	副 査	教授	生 越 専介
	副 査	教授	木 田 敏之
	副 査	教授	松 崎 典弥
	副 査	教授	正 岡 重行
	副 査	教授	鷹 巢 守
	副 査	教授	菊 地 和也
	副 査	教授	伊 東 忍
	副 査	教授	家 裕 隆
	副 査	教授	藤 塚 守

論文審査の結果の要旨

本論文で学位申請者は、典型金属ルイス酸による不飽和結合の活性化を利用した有機合成反応の開発に取り組んでいる。特に、アルキンもしくはフルオロアルケンに対する、オキシメタル化またはカルボメタル化を経由する複素環合成法の開発および炭素－フッ素結合変換反応の開発に取り組んでいる。

第一章では、インジウム塩を用いて、カルボニル－エン－イン化合物のオキシインジウム化による新たな 2-ピロン合成法を見出している。従来の 2-ピロン合成法では多置換 2-ピロンを位置選択的に合成することが困難であったが、本手法ではその問題を解決でき、高い官能基許容性を有していることを見出している。また、得られた金属種の単離および構造決定により、反応機構に重要な知見を得ている。

第二章では、インジウム触媒によるフルオロイソクマリン合成について述べられている。第一章において確立したオキシインジウム化反応を *gem*-ジフルオロアルケンに適用することで、続く β -フッ素脱離が進行することを見出している。一般的な複素環化合物のフッ素化法はイソクマリン化合物に適用できない背景の中、本手法は高効率かつ一般性の高い合成法であることを見出している。詳細な反応機構を量子化学計算を用いて行い、 β -フッ素脱離過程におけるインジウムの役割を明らかにしている。

第三章では、トリスペンタフルオロフェニルボラン触媒によるカルボボリル化を経由した、ビニル位炭素－フッ素結合変換反応を達成している。強力なルイス酸による sp^2 炭素－フッ素結合の切断は困難であるなか、カルボボリル化により、ケイ素求核種から安定化されたシリリウムイオンを系中で発生させることで、ビニル位炭素－フッ素結合の変換反応を達成している。炭素－クロロ結合、炭素－ブromo結合存在下でも炭素－フッ素結合を選択的に変換できることを見出しており、その反応性の違いを量子化学計算を用いて明らかにしている。

以上のように、オキシメタル化およびカルボメタル化を利用し、様々な複素環化合物の合成と炭素－フッ素結合の変換手法を開発した意義深い研究である。本研究で得られた知見は、様々な複素環骨格への応用や、典型金属塩を用いた炭素－フッ素結合変換の更なる発展につながると期待される。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。