



Title	Studies on Insertion of C1 Unit into Carbon-Carbon/Carbon-Halogen Bond: Lewis Acid-Promoted Carbon Chain Elongation of Benzylic Ethers, Acetates, Acetals, or Halides with Diazo Compounds
Author(s)	Wang, Fei
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/89604
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

Abstract of Thesis

Name (W A N G F E I)	
Title	Studies on Insertion of C ₁ Unit into Carbon-Carbon/Carbon-Halogen Bond: Lewis Acid-Promoted Carbon Chain Elongation of Benzylic Ethers, Acetates, Acetals, or Halides with Diazo Compounds (炭素-炭素および炭素-ハロゲン結合への1炭素挿入反応に関する研究: ルイス酸触媒によるジアゾ化合物を用いたベンジルエーテル、アセテート、アセタールおよびハライドの炭素鎖伸長反応の開発)
<p>Abstract of Thesis</p> <p>An insertion of one-carbon-unit (C₁ unit) into a chemical bond is a powerful method to elongate carbon frameworks and diversify the structural complexity of organic molecules. This efficient method is accompanied with the introduction of functional groups and provides opportunities to streamline the synthetic routes of natural products in pharmaceutical chemistry and agrochemistry. Many C₁ sources have been widely applied in this field, such as CO, ylides, isocyanides, and <i>N</i>-tosylhydrazones. Among which the diazo compounds have been recognized as the most efficient one due to their diversity and ready availability. The insertion into C–H bond using metal carbenoids generated from transition metal catalysts and diazo compound has been well established. Other groups reported an insertion of diazo compounds into C–B bonds of boronic acids to prepare elongated organoboron compounds, and Brønsted acid-catalyzed insertion of isocyanides into C–O bonds of acetals. The insertion of a C₁ unit into a C–C σ-bond can realize the effective construction of complex carbon skeletons. However, the insertion into acyclic compounds has remained a challenging issue. According to previous studies, it is essential that a carbonyl group works as a foothold and affords a driving force by re-establishment of the carbonyl group. It obviously limits the diversity of applicable substrates and has hampered progress in this field. The insertion of a C₁ unit into a carbon–halogen bond is also challenging and remains underdeveloped.</p> <p>Chapter 1 describes an elongation of benzylic acetates and ethers catalyzed by a combined Lewis acid InI₃/Me₃SiBr and an elongation of acetals catalyzed by InBr₃ via the insertion of diazo compounds into C–C σ-bonds. Various types of benzylic ethers, acetates, acetals, and diazo compounds were applicable. In these elongations, the abstraction of alkoxy or acetoxy group by an indium catalyst, the electrophilic addition of a carbocation or an oxonium ion to diazoesters followed by the rearrangement of aryl group proceeds to provide a cation intermediate. The leaving group is re-captured by the carbocation intermediate to furnish the elongated products.</p> <p>Chapter 2 describes a Lewis acid-catalyzed elongation of benzylic halides via the insertion of diazoesters into C–C σ-bonds. This reaction proceeds via C–X (X = F, Cl, Br) bond cleavage and C–X bond re-formation at the benzylic position. α,β-Diaryl-β-haloesters were obtained with a high level of diastereoselectivity. DFT study revealed that the diastereoselectivity was determined by the aryl migration step. The high functional compatibility of the present elongation demonstrated its potential for use in the synthesis of pharmaceutical building blocks.</p> <p>Chapter 3 describes a BF₃-catalyzed insertion of diazoesters into C–F bonds of benzylic fluorides. This elongation exhibited high level of diastereoselectivity, and various benzylic fluorides and diazoesters were applicable to afford α,β-diaryl-α-fluoroesters. DFT study suggested that the abstraction of F[–] by BF₃ and the re-formation of a C–F bond mediated by BF₄[–] led to the unique catalytic activity of BF₃. In contrast to the C–C bond insertion mentioned in previous chapters, this reaction proceeds without aryl rearrangement and enables the re-capture of F[–] at α-position of a carbonyl group. Moreover, the present strategy was successfully applied to synthesize other organic halides via C–Cl, C–Br, and C–I bond insertions.</p> <p>As mentioned above, the insertion of diazo compounds into C–C or C–X bond catalyzed by a Lewis acid have been established in this doctoral dissertation. The insights obtained from the present study have a great contribution to the methodology for the construction of highly-functionalized organic compounds.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (W A N G F E I)		
	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	教授 安田 誠
	副 査	教授 鷹巣 守
	副 査	教授 芝田 育也
	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 生越 専介
	副 査	教授 菊地 和也
	副 査	教授 伊東 忍
	副 査	教授 藤塚 守
	副 査	教授 家 裕隆
	<h3>論文審査の結果の要旨</h3> <p>本論文で学位申請者は、炭素-炭素もしくは炭素-ハロゲン結合へのジアゾ化合物の挿入反応による有機化合物の炭素鎖伸長手法の開発に取り組んでいる。</p> <p>第一章では、インジウム触媒による炭素-炭素結合へのジアゾ化合物の形式的挿入によるアルキルエーテル、アセテート、およびアセタールの炭素鎖伸長反応を見出している。インジウム触媒が適切なルイス酸性を有しており、アルコキシ基およびアセトキシ基の引き抜きと放出を両立できていることが反応達成の鍵である。本手法は幅広い基質に適用することが可能であり、様々なベンジルエーテル、アセテート、アセタールおよびジアゾ化合物が利用可能であることを明らかにしている。</p> <p>第二章では、有機ハロゲン化物の炭素-炭素結合への1炭素ユニットの挿入反応について述べられている。有機ハロゲン化物としては、ベンジルフルオリド、クロリド、ブロミドが利用可能であり、本手法が一般性の高い合成法であることを見出している。ベンジルクロリドとブロミドを用いた反応においてはインジウム触媒が最も効果的であり、ベンジルフルオリドにはフッ化ホウ素触媒が効果的であることを明らかにしている。量子化学計算により反応機構の解明に成功している。また、対照実験により、溶媒に酢酸エチルを用いることが逆反応の進行を抑制し、高いジアステレオ選択性達成の鍵であることを明らかにしている。本反応を環状の有機ハロゲン化物に適用することで環拡大反応にも成功している。</p> <p>第三章では、炭素-フッ素結合へのジアゾエステルの挿入反応を確立している。強固な炭素-フッ素結合への炭素ユニットの挿入はほとんど報告されていないが、三フッ化ホウ素触媒の適度なフッ化物イオン親和性を活用することで本研究では目的の挿入反応を達成している。高いジアステレオ選択性でα-フルオロエステルが得られることを利用してTRPCチャンネル阻害剤のフッ化物類縁体の合成を行っている。</p> <p>以上のように、ルイス酸触媒を利用することで、炭素-炭素もしくは炭素-ハロゲン結合への1炭素ユニットの新しい挿入反応を見出し、有機化合物の炭素鎖伸長手法を確立した意義の大きい研究である。本研究で得られた知見は、高度に修飾された有機化合物の短工程合成のさらなる発展につながると期待される。</p> <p>よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。</p>	