

# 博士学位論文の要約

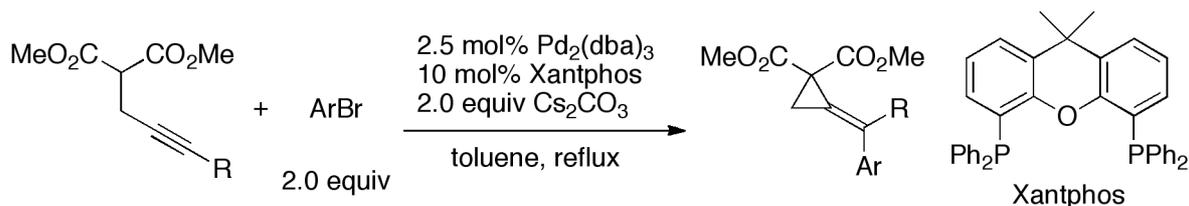
論文題目：Studies on Palladium-Catalyzed Arylative Cyclization Reactions  
(パラジウム触媒による環化を伴うアリール化反応の研究)

氏 名 藤野 大士

環状骨格は天然物や生理活性物質に幅広く見られる骨格であり、その構築法の開発は重要である。中でも遷移金属触媒を用いた不飽和化合物の分子内環化反応は、温和な条件で反応が可能であるためこれまで盛んに研究されてきた。しかしながら、これらの反応の多くは単純な環化で終わり、環化と同時に新たな官能基を導入することは困難であった。一方、パラジウム触媒による環化を伴うアリール化反応は、比較的単純な骨格からアリール基を有する環状化合物を一挙に構築することができる。これらの反応では、アリールパラジウムが不飽和結合活性化のためのルイス酸として働くことでアンチ選択的に反応は進行する。しかしながら、環化は速度論的にも熱力学的にも有利な *5-exo* 型が多く、熱力学的に不利な *3-exo* 型の環化や速度論的に不利な *endo* 型の環化反応は未だに困難である。それに対し申請者は、適切な配位子を用いることでアリールパラジウムの反応性を制御し、これらの環化反応が達成できるのではないかと考えた。その結果、申請者はプロパルギル置換マロン酸エステルを用いた、歪みの大きな小員環の構築を伴うアリール化反応の開発に成功した。また嵩高いビアリール配位子を用いることで、ホモプロパルギル置換ジカルボニル化合物の *endo* 選択的環化が進行することを見いだした。さらに配位子を適切に選択することで、 $\omega$ -ヒドロキシイナミドの環化を伴うアリール化反応における位置選択性を制御することに成功した。

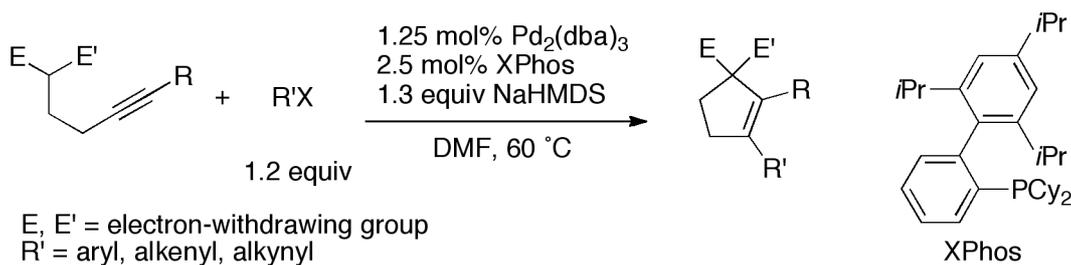
## 1. パラジウム触媒を用いたプロパルギル置換マロン酸エステルとハロゲン化アリールの反応によるアルキリデンシクロプロパンの合成

アルキリデンシクロプロパン(ACP)は合成中間体として有用であるだけでなく、天然物や生理活性物質に広く見られる骨格である。そのため、ACPの合成法はこれまで盛んに研究されてきた。しかしながら、従来の方法では原料にシクロプロパンやアレンを用いなければならず、合成に多段階を要する。さらにこれらの手法では、ACPの二重結合の立体化学を制御することは困難であった。それに対し申請者は、入手容易なプロパルギル置換マロン酸エステルから環化を伴うアリール化反応が進行すれば、短工程で多置換 ACP が得られるのではないかと考えた。検討の結果、パラジウム触媒存在下、Xantphos を配位子に用い臭化アリールをプロパルギル置換マロン酸エステルに作用させたところ、歪みの大きな小員環の構築を伴うアリール化反応が進行し、多置換 ACP が収率良く得られることを明らかにした。また反応は立体選択的に進行し、マロン酸エステル部位と導入されるアリール基がトランス配置の生成物が得られた。



## 2. パラジウム触媒を用いたホモプロパルギル置換ジカルボニル化合物と有機ハロゲン化物の反応による1,2-二置換シクロペンテンの合成

次に申請者は炭素鎖の一つ長いホモプロパルギル置換ジカルボニル化合物と有機ハロゲン化物の反応を検討した。その結果、1.の反応とは異なり環化は *endo* 選択的に進行し、多置換シクロペンテンを与えた。このような *endo* 型環化反応によるシクロペンテンの合成は、これまでタングステンや金触媒など、高いルイス酸性を有する触媒に限られていた。しかしながら、これらの反応において環化と同時に新たな炭素-炭素結合形成を行う反応は達成されていない。今回申請者は、嵩高いピアリール配位子を有する有機パラジウムをルイス酸として用いることにより、効果的にアルキンを活性化すると同時に新たな官能基の導入を可能にした。本反応は幅広い基質適用範囲を有しており、アリール基の他にアルケニル基やアルキニル基も環化と同時に導入可能である。



## 3. パラジウム触媒による位置選択性を制御したアルキノールの環化を伴うアリール化反応

これまでに示したように、環化を伴うアリール化反応は位置および立体選択的に進行する優れた反応である。しかしながら、環化の選択性は基質の構造に大きく依存し、反応条件によって位置選択性を制御することはこれまで困難であった。申請者はこれまでの研究 1 および 2.において、適切な配位子の選択が環化を進行させる上で重要であることを明らかにした。そこで、配位子によってアリールパラジウムの反応性を精密に制御することで、環化における位置選択性を制御できるのではないかと考え検討した。

その結果、パラジウム触媒存在下、Xantphos を配位子に用い  $\omega$ -ヒドロキシイナミドに対しアリールトリフラートを作用させると、*endo* 選択的に環化アリール化反応が進行し、ジヒドロピラン誘導体が効率良く得られることを見出した。配位子が *endo* 選択性に及ぼす影響は大きく、酸素原子で架橋された二座配位子を用いた場合でのみ *endo* 選択的に環化反応が進行した。



一方、XPhos を配位子に用い、同じ基質に対し臭化アリールを反応させると、*exo* 選択的に環化反応が進行し、テトラヒドロフラン誘導体が得られた。本反応は高い立体選択性で進行し、アルキンに対し酸素原子とアリール基がシン付加した生成物が得られる。この *exo* 選択的環化反応では、従来のアンチ付加とは異なる立体選択性で反応が進行することが明らかになった。

