

京都大学	博士 (工学)	氏名	縣 亮介
論文題目	Development of Iron-Catalyzed Selective Cross-Coupling Reactions toward Natural Product Synthesis (精密鉄触媒クロスカップリング反応の開発と天然物合成への応用)		

遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応は、天然物や生理活性物質などの複雑な構造を有する分子の合成において極めて重要な手法であり、古典的な有機反応では困難な新しい合成戦略を可能としている。これまで遷移金属触媒としてパラジウムなどの希少金属が主に用いられてきたが、近年、安価で入手容易かつ毒性が低い鉄を触媒とするクロスカップリング反応が、これら有用分子の安定供給に資する合成手法として注目を集めている。加えて、鉄は多様な酸化数、スピン状態、そして配位形式を有するため、従来の触媒系にはない特徴的な反応性や選択性を示すことが明らかとなりつつある。一方で、鉄はその多様な性質ゆえに従来の遷移金属触媒と比べて反応制御が困難であり、また基質適用範囲が限られていることなどから、多様な官能基を有する複雑分子の合成に応用された例は少ない。したがって、反応開発と複雑分子合成へと広く展開していくためには配位子や添加剤、反応剤などによる反応制御法の開発と反応機構の理解の双方が必要不可欠である。

本学位論文は、天然物や生理活性物質の高効率合成を指向した鉄触媒クロスカップリング反応の開発と機構研究、そして天然物合成への応用に関する成果をまとめたものであり、序論を含む全六章から構成されている。

第一章では、鉄触媒による不活性芳香族塩化物とアルキル Grignard 反応剤とのクロスカップリング反応の開発について述べられている。芳香族求電子基質とアルキル Grignard 反応剤との鉄触媒クロスカップリング反応は、生理活性物質や機能性材料等の簡便かつ持続可能な合成戦略である。その一方で、従来の鉄触媒系ではメチル基などのβ-水素原子を持たないアルキル Grignard 反応剤や電子豊富で不活性な芳香族塩化物は適用困難であるといった合成上の制約があった。これに対し本申請者は、フッ化鉄/SIPr (1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾリジン-2-イリデン) 触媒系を用いることで、広範なアルキル Grignard 反応剤と芳香族塩化物から良好な収率で目的のクロスカップリング体が得られることを見出した。特に、メチル基や Me<sub>3</sub>SiCH<sub>2</sub> 基などβ-水素原子を持たないアルキル基を電子豊富で不活性な芳香族塩化物に導入することに初めて成功した。

第二章では、第一章で開発したフッ化鉄/SIPr 触媒系の反応機構研究が行われた。対象原子の酸化数や隣接原子の種類、結合距離の情報が得られる溶液 XAS (X線吸収分光法) および DFT 計算を用いることにより、反応溶液中で+II 価のアクト錯体 [MgX][Fe<sup>II</sup>F<sub>2</sub>(SIPr)(Me/alkyl)] (S=2) が形成されていることが明らかになった。加えて DFT 計算の結果から、本反応はアクト錯体を反応活性種とする Fe<sup>II</sup>/Fe<sup>IV</sup> 触媒サイクルで進行し、フッ素配位子とマグネシウムカチオンが重要な役割を果たしていることが示唆された。すなわち、フッ化鉄に架橋配位しているルイス酸性のマグネシウムカチオンが芳香族塩化物の脱離能向上に寄与し、酸化的付加反応を促進していることが示された。本機構研究は、フッ化鉄/SIPr 触媒系が従来の鉄触媒系と全く異なる機構を経由して進行していることを明らかにしただけでなく、さらなる触媒開発・反応設計へと繋がる知見を与えた。

第三章では、有機アルミニウム反応剤の特徴を活かした鉄触媒根岸型アルキル-アルキルカップリング反応の開発について示されている。ハロゲン化アルキルとアルキル金属反応剤とのクロスカップリング反応は、テルペン類や脂質などの天然物合成に有効とされる一方で、副反応を制御して選択的に望みのクロスカップリング生成物を得ることが困難な反応の一つでもある。本学位申請者は、触媒量の鉄アセテート/Bn-Nixantphos と化学量論量のフッ化カリウム存在下、アルキルアルミニウム反応剤を用いることで多様な官能基を有するハロゲン化アルキルとのクロスカップリング反応が進行することを見出した。本反応には、通常保護基を必要とするアルコール水酸基やカルボキシル基、インドリル基を有するハロゲン化アルキルも適用可能であった。また、従来の鉄触媒系ではブチルリチウムで活性化したホウ素反応剤や反応性の高い Grignard 反応剤を用いる必要があったが、本反応ではフ

京都大学	博士 (工学)	氏名	縣 亮介
<p>フッ化カリウムを添加するという簡便な方法でアルミニウム反応剤の活性化が可能であった。これはフッ素アニオンとアルミニウム反応剤が反応することで、アニオン性が高く、トランスメタル化能に優れたアルミナートが形成されたためであると考察されている。</p> <p>第四章では、触媒量の塩化鉄とマグネシウムブロミド存在下、種々のプロパルギル求電子基質と <i>E</i> 体および <i>Z</i> 体のアルケニルホウ素反応剤とのクロスカップリング反応が高効率かつ高 <math>S_N2</math> 型で選択的に進行し、対応する 1,4-エンイン類を与えることが見出されている。1,4-エンイン類は天然物や生理活性物質の鍵中間体として広く利用されているため、本反応の有用性は高い。本反応は高い立体特異性、化学選択性、および官能基共存性を示すだけでなく、四置換アルケニルホウ素反応剤も適用可能であり、対応する四置換 1,4-エンイン類を効率良く与えた。尚、<i>Z</i> 体および多置換のアルケニル基の導入は、1,4-エンイン類の合成手法として最も広く利用されている銅触媒アリル位置換反応においても困難であることから、本反応は幅広い基質に対して利用可能であることが示された。</p> <p>第五章では、鉄触媒クロスカップリング反応を鍵反応とする天然型ウルシオール合成研究が行われている。ウルシオールは日本の伝統的な工芸品として重用される漆に含まれるカテコール性脂質である。特に (8<i>Z</i>,11<i>E</i>,13<i>Z</i>)-ペンタデカトリエニル側鎖を有するウルシオールは、日本産漆の脂質中で最も多い成分であり、その合成には位置および立体選択的なオレフィン骨格の導入と効率的なカテコール骨格の導入が求められる。本学位申請者は鉄触媒クロスカップリング反応による (8<i>Z</i>,11<i>E</i>,13<i>Z</i>)-ペンタデカトリエニル側鎖の選択的合成とカテコール骨格の新規導入法の開発に取り組んだ。まず第四章で開発した鉄触媒鈴木型カップリング反応と新規鉄触媒アルケニル-アルケニルカップリング反応によるトリエニル側鎖の合成検討が行われた。ジッパー反応、アップル反応、およびアルキンの <i>Z</i> 選択的ヒドロホウ素化によりアルケニルホウ素反応剤を調製した後、鉄触媒鈴木型カップリング反応により 1,4-エンインを効率的に合成した。その後、脱シリル化して得られる末端アルキンのヒドロアルミニウム化/ヨウ素化反応によりヨウ化アルケニルを合成した後、フッ化鉄/SIPr 触媒系によるアルケニル-アルケニルカップリングにより、(8<i>Z</i>,11<i>E</i>,13<i>Z</i>)-ペンタデカトリエニル側鎖の合成に成功した。さらにモデル基質を用いて、鉄触媒クロスカップリング反応による側鎖導入検討が行われた。その結果、二重結合の位置および立体化学を損なうことなく、カテコール骨格への側鎖導入が可能であることを見出し、本合成アプローチの実効性を示した。</p> <p>以上、本学位論文に示された鉄触媒クロスカップリング反応の開発、反応機構研究、および天然型ウルシオール合成研究は、さらなる反応開発のための知見と指針を提供するのみならず、従来法ではなし得なかった有用分子合成へと応用展開されていくものと期待される。</p>			

本学位論文は、複雑有機分子合成を指向した鉄触媒アルキル化反応の開発とその反応機構研究ならびに天然物合成への応用をまとめたものであり、概要は以下の通りである。

第一章：フッ化鉄/SIPr (1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾリジン-2-イリデン) 触媒系を用いることにより、広範なアルキル Grignard 反応剤と芳香族塩化物とのクロスカップリング反応が効率的に進行することを見出した。特に、従来の鉄触媒系では適用不可能であったメチル基や  $\text{Me}_3\text{SiCH}_2$  基などの  $\beta$ -水素原子を持たないアルキル基を電子豊富で不活性な芳香族塩化物に導入することに初めて成功した。

第二章：第一章で開発した反応の反応性と選択性がフッ化鉄/SIPr 触媒系に特有のものであったことから、同反応の機構研究を行った。X 線吸収分光法 (XAS) と DFT 計算の結果から、+II 価のアクト錯体  $[\text{MgX}][\text{Fe}^{\text{II}}\text{F}_2(\text{SIPr})(\text{Me}/\text{alkyl})]$  ( $S = 2$ ) を反応活性種とする  $\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Fe}^{\text{IV}}$  触媒サイクルで反応が進行していることが示唆された。

第三章：アルキ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根岸型クロスカップリング反応を開発した。アルキルアルミニウム反応剤を用いることにより、通常保護が必要なアルコール水酸基やカルボキシル基、インドリル基を有する基質をそのまま適用でき、官能基許容性に優れた反応であることが明らかとなった。

第四章：触媒量の塩化鉄とマグネシウムブロミド存在下、プロパルギル求電子基質と E 体および Z 体のアルケニルホウ素反応剤とのクロスカップリング反応が  $\text{S}_{\text{N}}2$  型で選択的に進行し、高収率で 1,4-エンイン類が得られることを見出した。本反応は、高い立体特異性、化学選択性、および官能基許容性を示すだけでなく、四置換アルケニルホウ素反応剤も適用可能であった。

第五章：鉄触媒クロスカップリング反応を鍵反応とする天然型ウルシオール合成研究に取り組んだ。鉄触媒鈴木型クロスカップリング反応と鉄触媒アルケニル-アルケニルクロスカップリング反応を含む七段階の反応により、天然型ウルシオールのトリエンル側鎖を立体選択的に合成した。さらにモデル基質を用いた側鎖導入検討では、鉄触媒クロスカップリング反応により、側鎖の二重結合の位置および立体化学を損なうことなくカテコール骨格への側鎖導入が可能であることを明らかにした。これにより鉄触媒クロスカップリング反応を鍵反応とする本合成アプローチの実効性が示された。

以上、本学位論文に示された鉄触媒クロスカップリング反応の開発と反応機構研究、および天然型ウルシオール合成研究は、さらなる鉄触媒反応を開発・応用するための重要な知見と指針を提供するものであり、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 31 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。

なお、本論文は、京都大学学位規程第 14 条第 2 項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。