

審査の結果の要旨

氏名 王 東宇

有機金属化合物を用いる炭素-炭素結合形成反応は現代の有機合成化学に不可欠であり、創薬化学をはじめとする物質科学・ものづくり研究において幅広く応用されている。有機スズ化合物は最も古くから知られる有機金属化合物の一つである。スズ-炭素結合の分極は小さく、水や空気に対して比較的安定である。この求核性の低さから、長らく有機リチウム試薬、Grignard 試薬の陰に隠れた存在であったが、Stille カップリング反応の発見を皮切りに、現在では有機合成における重要中間体としての地位を占めるに至っている。しかしながら、有機スズ化合物の調製法は必ずしも容易ではなく、このことが有機スズ化学のさらなる展開に向けての課題とされてきた。以上の背景のもと王は、有機スズ化合物の簡便かつ効率的な合成法の開拓に取り組んだ。さらに、有機スズ化合物を用いる初めての C-N 結合切断型 Stille カップリング反応の開発にも成功した。

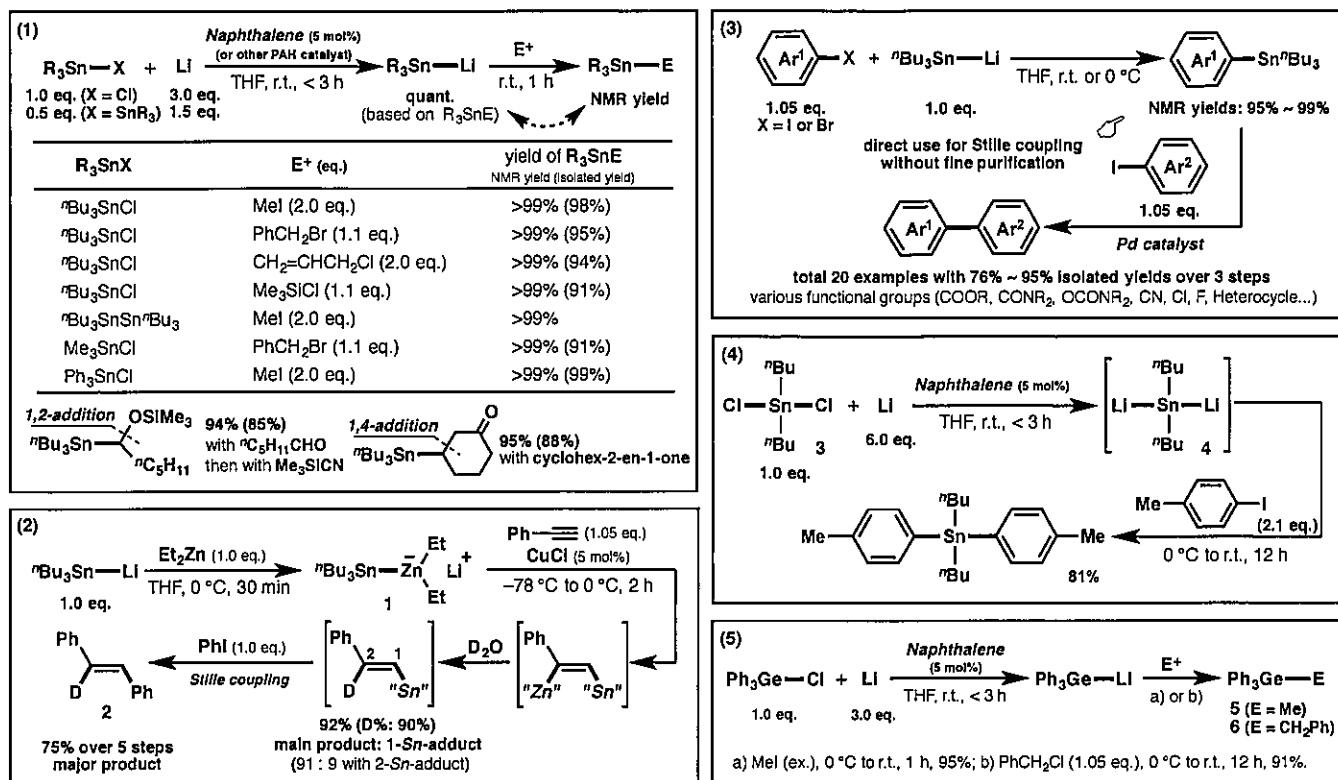
本論文は、「スタニルリチウム (Sn-Li) の新たな調製法および Stille カップリング反応への応用」ならびに「アンモニウム塩を用いた新しい Stille カップリング反応の開発」について論述している。

スズリチウムの新たな調製法の開拓

従来の Sn-Li の調製法 (例えば、ジアルキルスズと有機リチウム試薬の反応、ジスタンナンと有機リチウムの反応、水素化トリアルキルスズと LDA の反応など) は、低収率に留まることが多く、再現性、反応時間、大過剰の原料の使用や副生成物の生成など多くの課題が残されていた。

王は、触媒量の PAH (polycyclic aromatic hydrocarbon) 存在下、塩化スズあるいはジスタンナンをスズ源として、適量のリチウムを用いる高効率・迅速かつ簡便な Sn-Li の合成法を開発した。得られた Sn-Li は非常に高い安定性を有し、室温で長時間の保存が可能であった。また、王は、塩化スズをスズ源として用いた時には Sn-Li とともに LiCl が生成するが、ジスタンナンを用いた場合には、副生成物の生成を伴わず、純粋な Sn-Li を得ることができた。

王の手法で調製した Sn-Li は種々の基質と円滑に反応し、高収率にて有機スズ化合物を与えた。これにより従来の合成法に存在した問題点 (収率、選択性、副生成物の発生など) が一挙に解決された。また、王はフェニルアセチレンのスズ亜鉛化反応を実現することにも成功し、高収率で多置換アルケンを合成する手法を開拓した (Scheme 1-2)。また、調製した Sn-Li はハロゲン化アリールと円滑に反応し、様々な芳香族スズ化合物が高収率にて得られた (Scheme 1-3)。この反応は、高い官能基許容性を有し、エステル、シアノ基をはじめとする極性官能基やハロゲンを有する基質、ヘテロ芳香環基質を用いることができた。さらに、調製した芳香族スズ化合物を単離することなく、直接 Stille カップリングに利用することも可能であった。また、触媒量の PAH 存在下、二塩化スズと適量のリチウムを用いることで、ジリチオスタンナンが得られた (Scheme 1-4)。王の手法にて、ゲルミルリチウム種 (Ge-Li) も調製可能であった (Scheme 1-5)。



Scheme 1

C-N 結合切断型 Stille カップリング反応の開発

Stille カップリングは、温和な条件下で反応が円滑に進行するため、天然物や機能性分子などの合成に幅広く応用されてきた (Figure 1)。求電子剤としては、主にヨウ化物や臭化物を代表とするハロゲン化物が用いられてきた。王は、ハロゲン化物の代わりに天然に広く存在する芳香族アミノ化合物の誘導体を用いた新しい Stille カップリング反応の開発に取り組んだ。

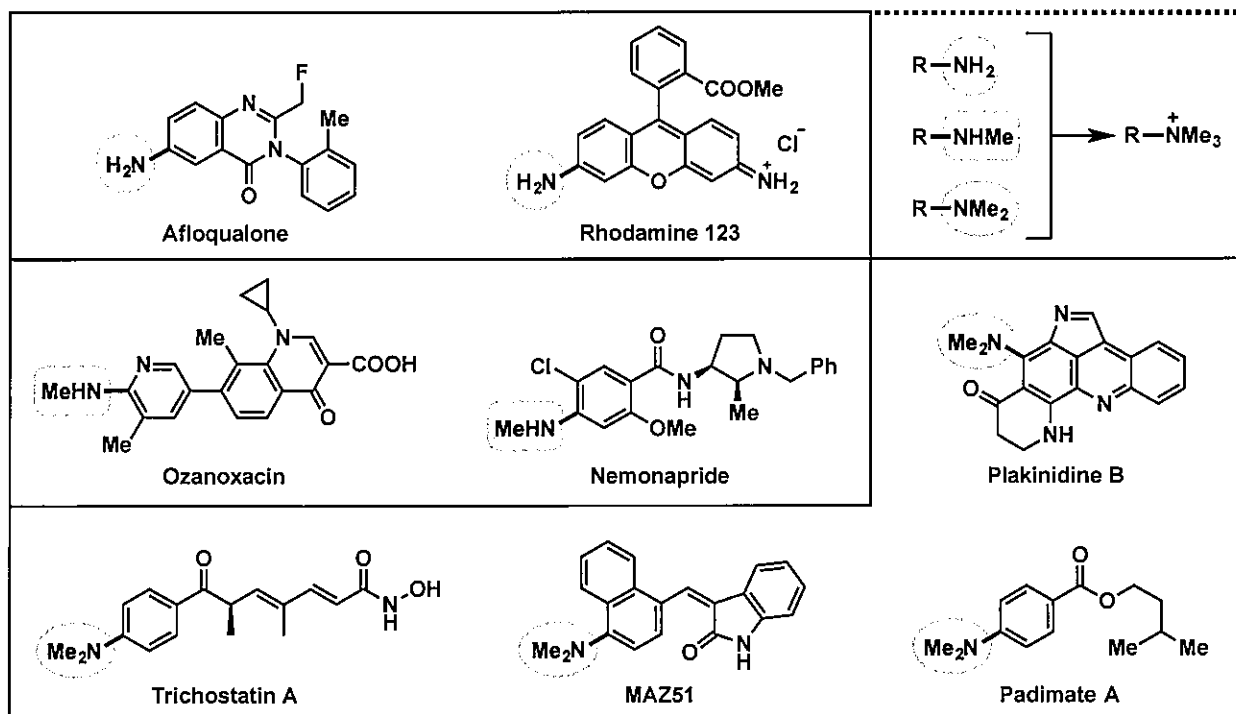
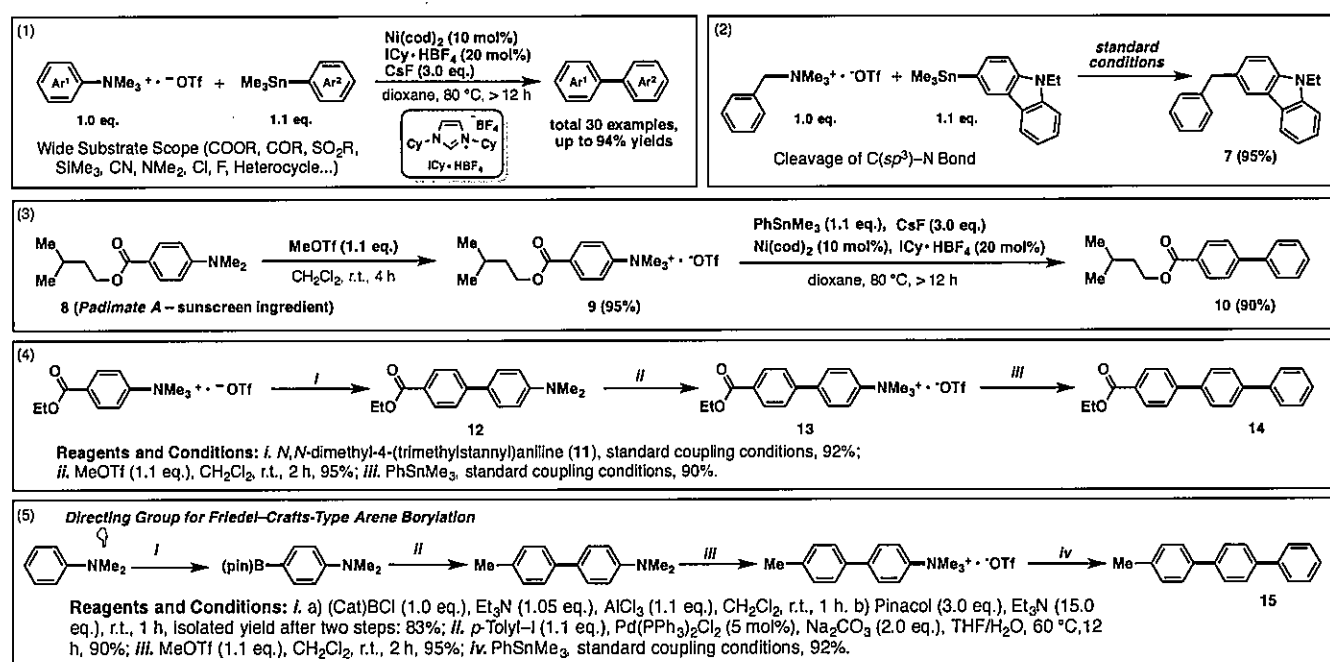


Figure 1

王は、種々反応条件検討の結果、市販の $\text{Ni}(\text{cod})_2$ と N-ヘテロ環状カルベン配位子 (ICy) からなる触媒およびフッ化セシウム存在下、ジオキサン中 80°C 下において、トリフラートを対アニオンとしたアンモニウム塩と芳香族スズ化合物とのカップリング反応が高収率で進行することを見いだした (Scheme 2-1)。本反応は様々な基質に適用可能であり、種々の官能基共存下において、高収率にて目的物が得られた。さらに、 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-N}$ 結合切断にも適用可能であった (Scheme 2-2)。また、医薬品成分化合物 Padimate A の誘導体化にも応用可能であった (Scheme 2-3)。ジメチルアミノ基を有する芳香族スズ化合物を用い、Stille カップリングで得られるビアリールのアミノ基をアンモニウム塩に変換することにより、逐次的に Stille カップリングを行うことが可能であった (Scheme 2-4)。更に、ジメチルアミノ基の配向基としての特徴を活かし、アニリンから一連の連続反応を進行させることも可能であった。王は、*N,N*-dimethylaniline を用いて芳香族求電子的ホウ素化し、パラ位にボロン酸エステル基を選択的に導入した後、Suzuki カップリング、アンモニウム塩への変換を経て、Stille カップリングを行うことにより、高収率でターフェニル生成物を得ることができた (Scheme 2-5)。



Scheme 2

次に、王は反応機構を解明するために検証実験を行い、フッ素アニオンが触媒サイクルの C-C 結合の生成に関与していることを明らかにした。更に、アリールニッケル中間体の単離、およびその X 線結晶構造解析に成功した。

続いて、DFT 計算を行い、合理的な反応経路を推定した (Figure 2)。ニッケル触媒が $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 様置換反応 (酸化的付加) を経由して C-N 結合の切断が起こり、2 価の *cis*-ニッケル中間体 CP2-1 が生成する。続くアリールスタナンからのトランスメタル化反応 (TS2) は、 $\text{F}\cdots\text{Sn}$ 相互作用を伴いながら円滑に進行し、CP3-1 が生成する。F-SnMe₃ の脱離の後 (CP3-2)、還元的脱離が進行し、カップリング生成物が解離し、Ni(0) 触媒が再生する。スズ化合物を添加しない場合には、CP2-1 は *trans* 体 RS に異性化し、反応が停止することが示唆された。

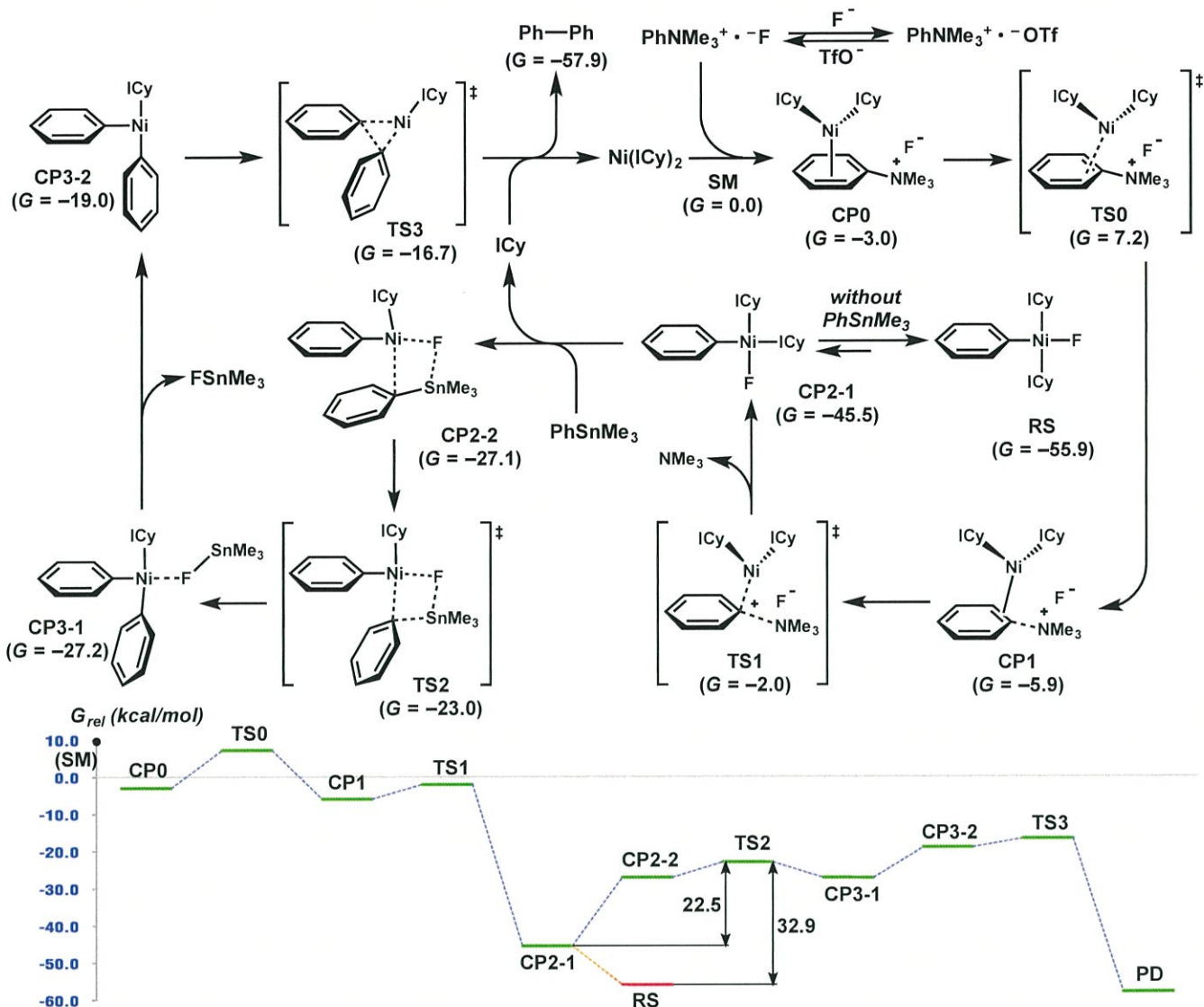


Figure 2. Reaction route located by means of DFT calculations. Optimizations: B3LYP/LANL2DZ (Ni, Sn) & 6-31G* (H, C, N, F). Single point energies: M06/SDD (Ni, Sn) & 6-311++G** (H, C, N, F), SCRF=(PCM, solvent = 1,4-dioxane)

以上のように王は、高効率・迅速かつ簡便なスタニルリチウムの新たな調製法を開発した。反応性・安定性に優れる Sn-Li 化合物は市販化も可能であると考えられており、材料化学、医薬品の創製などに幅広く応用されることが期待される。また、初めての C-N 結合切断型 Stille カップリング反応の開発にも成功した。検証実験や理論計算などの手法を利用して、合理的な反応機構を推定することができた。

これらの業績は、創薬化学に大きく貢献するものであり、博士（薬科学）の学位を授与するに値するものと認めた。