

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	鉄塩共存下の脂肪族グリニャール試薬による , , , -不飽和エステルまたはアミドへの位置かつ立体選択的共役付加反応の開発
Title(English)	
著者(和文)	菅野剛志
Author(English)	Goshi Sugano
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11104号, 授与年月日:2019年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:占部 弘和,秦 猛志,湯浅 英哉,中村 浩之,松田 知子,布施 新一郎
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11104号, Conferred date:2019/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻： Department of	生体分子機能工学	専攻	申請学位 (専攻分野)： Academic Degree Requested	博士 Doctor of	(工学)
学生氏名： Student's Name	菅野 剛志		指導教員 (主)： Academic Supervisor(main)	占部 弘和	
			指導教員 (副)： Academic Supervisor (sub)	秦 猛志	

要旨 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

本論文は、「鉄塩共存下の脂肪族グリニヤール試薬による $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和エステルまたはアミドへの位置かつ立体選択的共役付加反応の開発」と題し、鉄触媒あるいは化学量論量の鉄塩共存下での脂肪族グリニヤール試薬による、 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和エステルまたはアミドへの選択的な共役付加反応の開発について述べたものであり、以下の5章より構成されている。

第1章「緒論」

α,β -不飽和カルボニル化合物への求核試薬の共役付加反応は、有機合成上最も基本的な反応の一つである。この基質からさらに共役系を伸延した $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物への同反応では、付加する位置および生成オレフィンの位置と立体化学により多数の異性体が生成する可能性があり、実用的に満足できる選択的な反応について、いまだ報告例が少ない。この背景のもと、いくつか知られている実用的な報告例のなかで、鉄触媒存在下で芳香族グリニヤール試薬が $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和エステルまたはアミドに δ 位選択的に付加し、 δ -アリーール-*cis*- β,γ -不飽和エステルまたはアミドを単一の異性体として与える反応は、その選択性の観点から斬新である。しかしこの反応は、芳香族グリニヤール試薬に限られる難点があった。そこで今回、この反応の適用性を脂肪族グリニヤール試薬に拡張し、合成反応としての一般性を格段に向上することとした。

第2章「鉄触媒共存下でのメチルおよびシクロプロピルグリニヤール試薬による $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和エステルまたはアミドへの位置かつ立体選択的付加反応の開発」

まず、脂肪族グリニヤール試薬として最も基本的なメチルグリニヤール試薬(MeMgBr)で検討を行った。 MeMgBr と FeCl_2 (触媒量)を *tert*-ブチル (2*E*,4*E*)-2,4-オクタジエノエートに作用させると、反応条件を最適化することにより目的の *tert*-ブチル (Z)-5-メチル-3-オクテノエート(Z/E = 96:4)が位置選択的に収率良く得られた。さらに、 MeMgBr より長鎖のアルキルグリニヤール試薬では目的物が得られなかったが、シクロプロピルグリニヤール試薬を用いた場合には、 FeCl_2 (触媒量)および *tert*-ブチル (2*E*,4*E*)-2,4-ヘキサジエノエート(**1**)から、目的の *tert*-ブチル (Z)-5-シクロプロピル-3-ヘキセノエートが単一の異性体で収率良く得られた。これらの反応は、種々の $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和エステルまたはアミドに適用でき、さらに中間体として生成しているエノラートにハロゲン化アルキルを作用させるとカルボニル基の α 位アルキル化反応が進行した。これにより不飽和エステルまたはアミド、グリニヤール試薬、およびハロゲン化アルキルの3成分カップリング反応も実現できた。

第3章「鉄-NHC 錯体触媒共存下での脂肪族グリニヤール試薬による $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和エステルまたはアミドへの位置かつ立体選択的共役付加反応の開発」

第2章では、メチルおよびシクロプロピルグリニヤール試薬の反応について好結果が得られたのでさらに検討を進めたところ、鉄触媒に新たに *N*-ヘテロ環状カルベン(NHC)配位子を併用することにより、一般的な脂肪族グリニヤール試薬でも、目的の反応が進行することを明らかにした。1 に、FeCl₂(触媒量)と NHC 前駆体(触媒量)共存下でデシルグリニヤール試薬(2)を反応させると、*tert*-ブチル (*Z*)-5-メチル-3-ペンタデセノエートが単一の異性体として収率良く得られた。基質としてアミドも、またアセタールなどの官能基を有する脂肪族グリニヤール試薬も利用可能である。共役付加後に中間体として生成しているエノラートは、カルボニル基の α 位アルキル化に利用でき、例えば1と2を同条件で反応し、その後ヨードメタンを加えると *tert*-ブチル (*Z*)-2,5-ジメチル-3-ペンタデセノエート(ds = 59:41)が単一のオレフィン異性体として得られた。さらに鉄触媒に *N*-ヘテロ環状カルベン(NHC)配位子を添加すると進行する本反応の反応機構の考察も行った。

第4章「鉄塩とエチルグリニヤール試薬による $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和アミドまたはエステルの位置かつ立体選択的還元-アルキル化反応の開発」

第3章の検討過程で鉄塩にホスフィン配位子として用いた場合に、脂肪族グリニヤール試薬のアルキル基ではなく、それ由来のヒドリドが $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和エステルまたはアミドに共役付加し、還元体が得られることを見出した。すなわち FeCl₂、ホスフィン、およびエチルグリニヤール試薬を(2*E*,4*E*)-*N,N*-ジエチル-2,4-オクタジエンアミド(3)に作用させると、(*Z*)-*N,N*-ジエチル-3-オクテンアミド(*Z/E* = 95:5)が位置選択的に収率良く得られた。さらにこの反応で3より発生したエノラートへヨードメタンを作用させると、(*Z*)-*N,N*-ジエチル-2-メチル-3-オクテンアミド(*Z/E* = 98:2)がワンポットで得られた。この一連の反応はエステルにも適用可能である。したがって本反応は官能性ジエンの *cis*-オレフィンへの位置かつ立体選択的還元を達成しただけでなく、同時にエノラート中間体を利用して、カルボニル基の α 位での炭素鎖伸長反応も行えるため、従来の水素添加による方法に対して合成的利点がある。また、鉄塩とホスフィン配位子により進行する本反応の反応機構の考察も行った。

第5章「総括」

本研究で得られた成果について総括した。さらに本反応を利用する分子内アルキル化反応による脂肪族環状化合物の合成や、光学活性 NHC 配位子を用いた触媒的不斉共役付加反応の可能性など、今後の展望について述べた。

以上述べたように、本論文の研究では、 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和エステルまたはアミドへの脂肪族グリニヤール試薬の位置かつ立体選択的な共役付加反応を、鉄触媒あるいは化学量論量の鉄塩と配位子を駆使することにより新たな有機合成手法として確立し、*N*-ヘテロ環状カルベン(NHC)配位子の新たな利用法も明らかにした。

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1 copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).

論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻： 生体分子機能工学 専攻
Department of
学生氏名： 菅野 剛志
Student's Name

申請学位 (専攻分野)： 博士 (工学)
Academic Degree Requested Doctor of
指導教員 (主)： 占部 弘和
Academic Supervisor(main)
指導教員 (副)： 秦 猛志
Academic Supervisor(sub)

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

This thesis, entitled "Iron-catalyzed or -Mediated Regio- and Stereoselective Addition of Aliphatic Grignard Reagents to $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Unsaturated Esters or Amides," consists of the following 5 chapters.

Chapter 1. "Introduction"

While the conjugate addition of nucleophiles to α,β -unsaturated carbonyl compounds furnishes basically a single isomer, that to $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated carbonyl compounds could give several isomers regarding the position of the addition and the regio- and stereochemistries of the remaining olefin. In this study, iron-catalyzed selective conjugate additions of aliphatic Grignard reagents to $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated esters and amides have been established.

Chapter 2. "Iron-catalyzed Regio- and Stereoselective Addition of Methyl or Cyclopropyl Grignard Reagents to $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Unsaturated Esters or Amides"

When *tert*-butyl (*2E,4E*)-2,4-hexadienoate (**1**) was allowed to react with MeMgBr in the presence of a catalytic amount of FeCl₂, *tert*-butyl (*Z*)-5-methyl-3-hexenoate was obtained as a single isomer and in good yield. Besides esters or methyl Grignard reagent, amides or cyclopropyl Grignard reagent was also found good. In these reactions, the intermediate enolates can be used for α -alkylation of the carbonyl group of the above products.

Chapter 3. "Iron-NHC Complex-catalyzed Regio- and Stereoselective Addition of Aliphatic Grignard Reagents to $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Unsaturated Esters or Amides"

The iron catalyst combined with an *N*-heterocyclic carbene (NHC) ligand surprisingly effected the δ -addition of general alkyl Grignard reagents to $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated esters or amides to give δ -alkyl-*cis*- β,γ -unsaturated esters or amides. The intermediate enolates can be alkylated with alkyl halides, giving homologous *cis*-olefins. The mechanism of this reaction has been also proposed.

Chapter 4. "Regio- and Stereoselective Reduction of $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Unsaturated Amides or Esters with an Iron Salt and Ethyl Grignard Reagent"

Stoichiometric amounts of FeCl₂ and a phosphine were found useful for the regio- and stereoselective reduction of $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated esters or amides with alkyl Grignard reagent to give *cis*- β,γ -unsaturated esters or amides. The intermediate enolates can be also alkylated with alkyl halides, which is an advantage over the ordinary hydrogen addition. The mechanism of this reaction has been also proposed.

Chapter 5. "Conclusion"

The iron-catalyzed selective conjugate additions to $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated carbonyl compounds have been achieved with a wide variety of aliphatic Grignard reagents.

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note: Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1 copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).