



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Mechanochemical Synthesis of Organometallic Compounds and Their Applications to Organic Synthesis [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	高橋, 里奈
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(工学)
Dissertation Number	甲第14917号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85286
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	TAKAHASHI_Rina_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（工学） 氏名 高橋 里奈

学位論文題名

Mechanochemical Synthesis of Organometallic Compounds and Their Applications to Organic Synthesis

(有機金属化合物のメカノケミカル合成と有機合成への応用)

有機金属試薬および有機金属錯体は有機合成化学において重要な反応剤であり、様々な合成法ならびに取り扱い方法が確立されてきた。一般に、このような有機金属化合物の合成は水や酸素の存在下で不安定な反応中間体を經由する 경우가多く、不活性ガス雰囲気での実験操作が求められる。そのため、グローブボックスやシュレンクラインのような高価な設備や、脱気・脱水処理した有機溶媒の使用、およびそれらを用いるための煩雑な実験操作が必要とされてきた。このような有機金属化合物の合成を空气中で簡便に行う方法を開発できれば、有機合成プロセスや得られる化合物の実用性を高めることができると期待される。

これらの課題を克服するため、ボールミルによる粉碎の力を利用するメカノケミカル有機合成に着目した。有機溶媒を用いないメカノケミカル有機合成を従来の溶媒中で行う反応と比較すると、固体の反応混合物の内部には気体状態の水や酸素が拡散しにくく、これらの気体が反応に与える影響は小さいと考えられる。本研究ではこのようなコンセプトのもと、不安定な有機金属化学種が関与する反応を空气中で簡便かつ迅速に行う手法の開発を行った。

本論文は3章から構成されており、序章として本研究の背景について述べた。

第1章では、0価パラジウム中間体に対するアリールハライドの酸化的付加による、パラジウム酸化的付加錯体のメカノケミカル合成について述べた。パラジウム酸化的付加錯体は有機合成において重要な化合物である。クロスカップリング反応の触媒前駆体や反応機構解析における反応剤として用いられる他、巨大な生体分子や医薬品化合物に対するアリール化修飾試薬として使われている。しかし、その合成は酸素に対して不安定な0価パラジウム中間体を經由するため、不活性ガス雰囲気下での実験操作を必要としていた。これに対して本研究では、ボールミル装置を使用したメカノケミカル有機合成を適用することにより、有用なパラジウム酸化的付加錯体を空気下で短時間かつ簡便に合成する方法を見出した。本手法は幅広いアリールハライドに対して適用でき、多核錯体の合成も可能である。また、小スケールの反応からグラムスケールでの反応まで再現良く実施できることを確認した。

第2章では、クロスカップリング反応において、Xantphos 配位子を有するパラジウム(II) ジアルキル錯体が優れた触媒前駆体となることについて述べた。第1章の研究を遂行する中で、新規パラジウム(II) 錯体 (Xantphos)Pd(CH₂TMS)₂ の合成に偶然成功した。その反応性を調査したところ、溶媒中で加熱することにより0価パラジウム種を速やかに生じることが確認された。この0価パラジウム種は、クロスカップリング反応において高活性な触媒活性種として働くことが知られているため、本パラジウム錯体の触媒前駆体としての応用を試みた。その結果、本錯体がC-C、C-N、C-S カップリング反応に対して高い触媒活性を示すことを明らかにした。本錯体は触媒の活性化に試薬を必要としないことと、触媒毒となる副生物を生じないことから、既存のパラジウム触媒前駆体の課題点を克服する有用な触媒設計のひとつになると期待される。

第3章では、有機マグネシウム試薬のメカノケミカル合成とその応用について述べた。Grignard 試薬は一般式 RMgX で表される有機マグネシウム試薬で、1900年に報告されてから現在まで120年以上にわたって有機合成に用いられている。Grignard 試薬の一般的な合成法は、金属マグネシウムと有機ハロゲン化合物をエーテル溶媒中で反応させる方法である。この方法では生成した Grignard 試薬が水や酸素、二酸化炭素と反応することを防ぐため、不活性ガス雰囲気中で脱水溶媒を使用する。また、反応を効率よく進行させるため、金属マグネシウム表面の酸化皮膜を反応前に除去する必要がある。

る。これに対して本研究では、ごく少量のエーテルを添加してマグネシウム片と有機ハロゲン化物を粉砕することで、有機マグネシウム試薬を空気下で簡便に合成することに成功した。種々のアリールハライド、第一級および第二級アルキルハライドからボールミル装置を用いて有機マグネシウム試薬を合成し、得られた試薬をペースト状のまま求電子剤とワンポットで反応させることができる。求電子剤としてアルデヒドやケトン、エステル、ニトリルを用いた反応のほか、遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応や C-Si 結合形成反応が良好に進行することを確認した。また、本反応は有機溶媒への溶解性が低いアリールハライドにも適用できることから、溶媒を用いる従来の方法では合成困難な有機マグネシウム試薬の合成と反応への応用が可能となった。さらに、ペースト状試薬の構造に関する情報を得るために X 線吸収微細構造の分析を行い、C-Mg 結合の形成を確かめた。