

学 位 論 文 題 名

Efficient Cross-coupling Reaction Using Electrogenenerated
Highly Reactive Zinc and a Palladium Catalyst:
Application to a Synthesis of the Precursor
of Anti-inflammatory Agents

(電解調製された高活性亜鉛とパラジウム触媒を用いる
高効率クロスカップリング反応：抗炎症剤前駆体合成への応用)

学位論文内容の要旨

有機合成化学において環境調和的な合成反応を達成するためには、クリーンな反応手法、反応溶媒あるいは反応試剤を用い、できるだけ温和な条件下で選択的な合成反応を行うことが望ましい。電解反応による合成（電解合成）は有害な金属酸化物や還元剤を用いることなく、クリーンな電子の移動で合成反応が達成されるので、無公害型の反応手段として以前から注目されてきた。

一方、有機合成において、有機亜鉛化合物は炭素-炭素結合の形成に重要な有機金属化合物のひとつである。一般に、有機亜鉛化合物は亜鉛金属の有機ハロゲン化合物への直接的挿入で調製されるが、市販の亜鉛金属は十分な活性を有しておらず、亜鉛金属の活性化が必要とされている。例えば、アルカリ金属あるいはアルカリ金属ナフタリニドによるハロゲン化合物の還元等のさまざまな方法が知られているが、これらの方法は高温や長時間の反応、あるいは激しい攪拌が必要であり、合成反応として必ずしも満足できるものではない。

そこで本論文では、ナフタレンをメディエーターとする電解反応を利用して高活性な亜鉛金属 (EGZn/Naph) を調製し、それを用いて様々なハロゲン化アルキルを相当する有機亜鉛化合物に効率よく変換し、さらに、有機合成反応に利用することを検討した。例えば、有機亜鉛化合物をパラジウム触媒存在下で、様々なハロゲン化アリールとクロスカップリング反応を行うことにより、相当するカップリング生成物を高収率で合成することができた。また、この EGZn/Naph を用い、抗炎症剤の前駆体を高効率的に合成することについても成功した。

本論文は 5 章から構成されている。

第1章は序論であり、本研究の背景及び目的について述べた。

第2章では、高活性な亜鉛金属の電解による調製法、電解条件の検索および反応性について述べた。ナフタレン存在下、白金陰極－亜鉛陽極を用いて電解することによって、高活性な亜鉛金属 (EGZn/Naph) を調製することに成功した。これを用い、温和な条件下で4-ブロモブタン酸エチルを効率よく相当する有機亜鉛に変換できることを見出している。また、EGZn/Naph は他の亜鉛金属に比べて非常に反応性が高いことについても述べた。

第3章では、電解で調製した EGZn/Naph を用いることによって、有機亜鉛の形成が比較的困難な臭化アルキルを相当する有機亜鉛化合物に効率よく変換することができ、その後、パラジウム触媒存在下、THF 溶媒中、臭化アリールとクロスカップリング反応させることによって、カップリング生成物が高収率で得られることを見出したので、それらの結果について述べた。用いたナフタレンは反応終了後に回収・再利用することができるので、非常に効率的である。

第4章では、電解で調製した EGZn/Naph を用いることによって、ビニル系を有する 2-ブロモアクリル酸エチルを相当する有機亜鉛化合物に変換できることについて述べた。様々な条件検索の結果より、この反応では反応温度が重要な役割を果たすことを明らかにした。その後、調製した有機亜鉛を用い、パラジウム触媒存在下、様々なヨウ化アリール及び臭化アリールとクロスカップリング反応させることによって、カップリング生成物を高収率で与えることを見出し、その結果について述べた。

最後に、第5章では、抗炎症剤前駆体の高効率合成について述べた。第4章では、EGZn/Naph を用いることによって、2-アリールプロペン酸エチルが高収率で得られたことについては述べたが、本章では、抗炎症剤前であるイブプロフェンやナプロキセン等の前駆体の合成への応用を検討した。その結果、第4章で調製した 2-ブロモアクリル酸エチルの有機亜鉛を用い、様々なヨウ化アリール及び臭化アリールとクロスカップリング反応させることによって、目的とした抗炎症剤前駆体を高収率で合成することに成功したので、その結果について述べた。

学位論文審査の要旨

主査	教授	徳田昌生
副査	教授	宮浦憲夫
副査	教授	原正治
副査	助教授	折登一彦
副査	助教授	仙北久典

学位論文題名

Efficient Cross-coupling Reaction Using Electrogenenerated Highly Reactive Zinc and a Palladium Catalyst: Application to a Synthesis of the Precursor of Anti-inflammatory Agents

(電解調製された高活性亜鉛とパラジウム触媒を用いる
高効率クロスカップリング反応：抗炎症剤前駆体合成への応用)

21世紀に入り環境調和的な有機合成反応への要請が益々高くなってきた。電解反応による合成（電解合成）は、有害な金属酸化物や還元剤を用いることなく、温和な条件下、クリーンな電子の移動で選択的な合成反応が達成されるので、無公害型の反応手段として近年多くの注目を集めている。

本論文は、電解反応を用いることによって極めて高活性な亜鉛金属をつくり、それを用いて高効率で有用な合成反応を達成した研究成果をまとめたものである。本論文は6章から構成されているが、著者が開発した新規手法と高効率合成反応、ならびに評価できる成果などについて以下に述べる。

1) 有機亜鉛化合物は一般に活性な亜鉛金属を用いて有機ハロゲン化合物から調製される。活性亜鉛を得る代表的な方法としてハロゲン化亜鉛をアルカリ金属あるいはアルカリ金属ナフタリニドによって還元する方法がよく知られているが、高温や長時間の反応、また激しい攪拌などが必要であり、合成手法として必ずしも満足できるものではない。著者は、ナフタレンの存在下、白金陰極－亜鉛陽極を用いて電解することによって高活性な亜鉛金属（EGZn/Naph）を調製する

ことに成功し、得られた EGZn/Naph が他の金属亜鉛より極めて高活性であることを明らかにした。

2) 電解で調製した高活性な亜鉛金属 (EGZn/Naph) を用いることによって、有機亜鉛化合物の生成が比較的困難な臭化アルキルを相当する有機亜鉛化合物に高効率で変換できることを見出した。さらに、この有機亜鉛化合物を用い、パラジウム触媒存在下、THF 溶媒中、臭化アリールとクロスカップリング反応させることによって、カップリング生成物が高収率で得られることも見出している。

3) 電解で調製した EGZn/Naph を用いて 2-ブロモアクリル酸エチルから有機亜鉛化合物を高効率で合成する反応条件を見出し、その有機亜鉛化合物をパラジウム触媒の存在下、様々なヨウ化アリール及び臭化アリールとクロスカップリング反応させることによって、カップリング生成物である 2-アリールプロペン酸エチルをほぼ定量的収率で合成することに成功している。本手法は 2-アリールプロペン酸エチルの一般的合成法として極めて優れている。

4) 3) で述べた 2-アリールプロペン酸エチルの合成を抗炎症剤前駆体の合成に巧みに応用し、注目すべき成果をあげている。すなわち、2-ブロモアクリル酸エチルから得られる有機亜鉛をヨウ化アリール及び臭化アリールとクロスカップリング反応させることによって、イブプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、シクロプロフェン、フルルピプロフェン、ロキソプロフェン、スプロフェンおよびインドプロフェン等の抗炎症剤の前駆体を高収率で合成することに成功している。

これを要するに、著者は電解によって調製した高活性な亜鉛金属を用いて有機ブロモ化合物から相当する有機亜鉛化合物に高効率で変換し、さらにハロゲン化アリールとクロスカップリングさせることによって医薬品として有用な抗炎症剤の前駆体を極めて高収率で合成することに成功したものであり、有機工業化学ならびに有機合成化学の発展に寄与するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士 (工学) の学位を授与される資格あるものと認める。