

氏 名	田 天 (Tian TIAN)
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	理 学
学位授与番号	博甲第 7 2 7 3 号
学位授与の日付	2 0 2 5 年 3 月 2 5 日
学位授与の要件	自然科学研究科 学際基礎科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文の題目	Palladium-Catalyzed Decarbonylative Halogenation of Carboxylic Acid Derivatives (パラジウム触媒によるカルボン酸誘導体の脱カルボニル化を伴うハロゲン化反応)
論文審査委員	教授 西原 康師 教授 門田 功 准教授 高村 浩由
学位論文内容の要旨	
<p>Organic halides, particularly aryl halides, are versatile synthetic building blocks in synthetic organic chemistry and are fundamental components of organic synthesis. To enhance the efficiency of halogenation methods, exploring nucleophilic halogenation appears to be a promising approach due to the non-toxicity and cost-effectiveness of nucleophilic halogenating agents.^[1] Notably, transition-metal-catalyzed nucleophilic halogenation can significantly improve the efficiency of this process. However, this transformation has rarely been reported due to two inherent challenges: 1) the weak nucleophilicity of nucleophilic halogenating agents; and 2) the thermodynamically unfavorable reductive elimination of C–X bonds.^[2] To address these intrinsic limitations and develop the desired protocol, the Author proposes the concept of decarbonylation and hypothesizes that the CO produced during decarbonylation will render the transition metal center more electron-deficient, which could theoretically enhance the reductive elimination of C–X bonds, particularly C–I bonds.^[3] Based on this premise, this PhD Thesis focuses on the palladium-catalyzed decarbonylative nucleophilic halogenation of carboxylic acid derivatives via the reductive elimination of C–X bonds. This study aims to efficiently synthesize a variety of aryl iodides, bromides, and chlorides, achieving high atom utilization and excellent efficiency.</p> <p>In Chapter 2, the Author presents a practical and versatile method for palladium-catalyzed decarbonylative nucleophilic halogenation of acyl fluorides and chlorides. Xantphos plays a dual role in this process; it not only facilitates the challenging reductive elimination of Ar–I, Ar–Br, and Ar–Cl bonds due to its large bite angle, but it also acts as a non-innocent additive that promotes unique outer-sphere nucleophilic substitutions by forming phosphonium halides. Excitingly, highly reactive acyl iodides were identified as unique reaction intermediates, enabling the <i>in-situ</i> generation of acyl iodides from stable acyl fluorides. This approach facilitates indirect unimolecular fragmentation coupling (UFC) via decarbonylation under mild and practical conditions. Kinetic studies indicate that the rate of acyl iodide formation is crucial for the success of this transformation; it is expected to occur slowly and gradually, which helps to effectively prevent catalyst poisoning.</p> <p>In Chapter 3, the Author explores the use of stable, active, and inexpensive acid anhydrides as substrates for catalytic decarbonylative halogenation. This approach effectively avoids the issues associated with the instability of acyl chlorides and the high cost of acyl fluorides. Notably, the Authors enhance reaction efficiency for substrates with electron-donating groups by allowing potential catalyst poisons to escape through an open system. Additionally, the unique properties of the anhydride facilitate a reaction with iodide salts, producing antagonistic carboxylate during the formation of acyl iodides. This process further decreases the formation rate of acyl iodides, ensuring high catalytic efficiency.</p> <p>The two projects outlined in this PhD Thesis will significantly enhance the synthesis of aryl halides, particularly aryl iodides. Additionally, they will lay the groundwork for future research in this area, generate new research ideas, and accumulate valuable research experience.</p>	
<p>[1] Petrone, D. A.; Ye, J.; Lautens, M. <i>Chem. Rev.</i> 2016, <i>116</i>, 8003. [2] Jones, D. J.; Lautens, M.; McGlacken, G. P. <i>Nat. Catal.</i> 2019, <i>2</i>, 843. [3] (a) Torres, G. M.; Liu, Y.; Arndtsen, B. A. <i>Science</i> 2020, <i>368</i>, 318. (b) Kinney, R. G.; Tjutrins, J.; Torres, G. M.; Liu, N. J.; Kulkarni, O.; Arndtsen, B. A. <i>Nat. Chem.</i> 2018, <i>10</i>, 193.</p>	

論文審査結果の要旨

申請者は、本学位論文において、脱カルボニル化を伴うカルボン酸誘導体のハロゲン化（ヨウ素化、臭素化、塩素化）反応を通じて、多様な炭素－ハロゲン結合を効率的に構築する環境調和型の新規合成手法を開発した。

本研究で基質として用いた芳香族フッ化アシル、塩化アシル、および酸無水物は、天然に豊富なカルボン酸から容易に調製可能であることから、アリール源としての利用が近年注目を集めている。特に、フッ化アシルは脱カルボニル化を介した炭素－炭素結合形成において重要なビルディングブロックとして知られるが、ハロゲン化の研究は未開拓分野であった。有機合成化学において、ハロゲン化アリールは汎用される構成単位であるため、ハロゲン化アリールの合成は、有機化学やその関連分野の進歩に多大な影響をもたらすことが期待される。その重要性は、炭素－ハロゲン結合が天然物の全合成、有機機能性材料、製薬および農業関連産業、殺虫剤、分子認識など様々な用途で広く使用されていることから明らかである。

申請者はまず、ハロゲンのアルカリ金属塩をフッ化アシルに作用させ、パラジウム触媒を利用することで脱カルボニル化を伴いながら、種々の置換基を有するハロゲン化アリールを高収率で得ることに成功した。また、本手法は安価かつ容易に入手可能な塩化アシルに適用することができ、同様のハロゲン化アリールをより高収率で合成できることが明らかとなった。本反応に関して基質適用範囲の拡張および反応機構に関する詳細な検討がなされた結果、より反応性の高いヨウ化アシルが反応中間体として存在しており、脱カルボニル化による間接的な単分子フラグメントカップリング (UFC) により反応が進行していることが明らかとなった。さらに、申請者は、速度論的研究により、アルカリ金属イオン種の選択が鍵であり、反応系中で生じるヨウ化アシルの生成速度が本反応の成功に極めて重要であることを示した。

さらに、申請者は、反応性の観点からフッ化アシルと塩化アシルの中間に位置する酸無水物を基質とした脱カルボニル化を伴うハロゲン化反応も検討し、前出の反応と同様に様々なハロゲン化アリールを合成することに成功した。本研究は、酸無水物を求電子剤とする脱カルボニル型ハロゲン化反応の初の成功例であり、フッ化アシルや塩化アシルに代わる基質として酸無水物を活用する可能性を示した。

以上、申請者はカルボン酸誘導体を基質として用いて脱カルボニル化を伴うハロゲン化反応を介した炭素－ハロゲン結合の構築における新しい概念を提供し、カルボン酸誘導体の新たな応用領域を切り開いた。本研究は有機合成化学分野への多大な貢献をなし得るものであり、関連分野においてさらなる応用が期待される。

したがって、本論文は博士（理学）の学位に相当するものと認められる。