

## 別紙 4

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

## 主 論 文 の 要 旨

論文題目 Design of New Reactions and Ligands for Oxidative Coupling

酸化のカップリングのための新しい反応と配位子の設計

氏 名 秦 一 博

## 論 文 内 容 の 要 旨

遷移金属触媒を用いたカップリング反応は合成化学において最も重要な反応のひとつである。特に近年多くの研究者らが、有機合成化学・物質科学・天然物合成などの分野において有用なビアリール骨格を構築する芳香族化合物の連結反応を開発してきた。鈴木-宮浦クロスカップリングに代表される様に、一般に芳香環連結反応は遷移金属触媒存在下で求電子剤であるハロゲン化アリールと求核剤であるアリール金属反応剤との反応によって達成させる。これに対し近年注目を集めている酸化のカップリング反応では求核剤同士を反応に用いることができ、一般的なクロスカップリング反応では実現困難な基質の組み合わせでカップリングを行うことが可能である。これらに加え、用いる触媒、酸化剤、求核剤の組み合わせ次第では3つ以上の求核剤を用いた酸化的多成分カップリング反応も行えることが知られている。これら酸化のカップリング反応は既存の反応では成し得ない複雑骨格の構築や効率的分子変換を可能にするが、適用範囲の狭さや合成上の問題点も多いため未だ発展途上である。従って、酸化のカップリング反応における新しい反応の開発や効率的反応を実現しうる触媒や配位子の開発は非常に重要である。

本博士論文では、新しい酸化のカップリング反応の開発と、効率的な酸化のカップリング反応を可能にする新規配位子の設計と開発を行った。

第一章では、パラジウム触媒による酸化の三成分カップリング反応を用いた多置換ジヒドロベンゾフランの合成を行った。天然物に多く見られる多置換ジヒドロベンゾフラン骨格への迅速な変換法の開発は、医薬・農薬などへの応用が期待できるため重要である。本章では、入手容易なベンゾフランに対し、フェニル基とアシロキシ基を一挙に導入して多置換ジヒドロベンゾフランを得る新たな酸化のカップリング反応の開発について述べている。パラジウム触媒と2,2,6,6-テトラメチルピペリジン *N*-オキシド(TEMPO)存在下、2-メチルベンゾフランに対してフェニルボロン酸と酢酸を作用させると、三成分カップリング生成物 2-フェニル-3-アセトキシ-2,3-ジヒドロベンゾフランが93%の高収率で得られる。アリール基はC2位に、アセトキシ基はC3位にそれぞれ位置選択的かつトランス選択的(93% *ds*)に付加する極めて選択性の高い反応である。本反応は様々なアリールボロン酸やカルボン

酸が適応可能であり、種々の置換ベンゾフラン誘導体を高収率かつ高ジアステレオ選択的に合成できる。

第二章では、酸化的カップリング反応への適用を視野に入れた、新規カルベン配位子の開発について述べている。含窒素ヘテロ環カルベン(NHC)は通常の中性配位子より高い電子供与性を持ち、金属錯形成時において錯体を大きく安定化できることが知られている。本研究では、電子供与能が従来の NHC 配位子よりも特段に高いと予測されているピリジリデン配位子の設計と合成を行った。これまで金属が配位していないピリジリデンは不安定であるため、単離の例は報告されていなかった。そこでピリジンの 1,3,5-位に嵩高いアリール基を導入することで、ピリジリデンが速度論的安定化を受け合成が可能になると考えた。ピリジンの 1 位にメシチル基、3,5 位にキシリル基を導入した 1,3,5-トリアリールピリジニウム塩をカルベン前駆体として調製し、強塩基による脱プロトン化によって 1,3,5-トリアリール-2-ピリジリデンの発生を試みた。反応系中に硫黄や塩化金-ジメチルスルフィド錯体を加えたところ、ピリジリデンの捕捉に成功し、対応するピリジンチオンや(ピリジリデン)塩化金錯体の単離にも成功した。さらにピリジリデン-金錯体の X 線結晶構造からピリジリデンが従来の NHC 配位子を凌ぐ高い電子供与性をもつことを明らかにした。

第三章では、第二章で開発したピリジリデン-金錯体を触媒として用いたヘテロ芳香環の酸化的 C-H アリール化反応への適用と配位子による反応加速効果について述べている。金触媒による酸化的 C-H カップリング反応は近年非常に注目を集めているが、酸化的条件下における基質の分解や基質適用範囲の狭さなど、改善すべき問題が残っていた。これらの問題は金触媒のチューニング、特に適切な配位子の適用によって解決できる可能性を秘めているが、配位子の酸化や金属からの脱離によって効果的な配位子効果は発現されない。本研究では、開発した電子供与性ピリジリデン配位子が酸化的条件下においても解離することなく金に配位し、金触媒 C-H アリール化反応を効果的に促進することを突き止めた。例えば、ピリジリデン-塩化金触媒、ヨードソ安息香酸、カンファースルホン酸存在下、5-メチルイソオキサゾールに対し 4-ブロモフェニル(トリメチル)シランを作用させると、オキサゾール 4 位の C-H アリール化体が収率 55%で得られる。さらに一般的に良く用いられているトリフェニルホスフィンや NHC 配位子を上回る、ピリジリデン配位子の高い反応加速効果を見出した。化学量論的な酸化反応実験から、高い電子供与能を有するピリジリデンが金の一価から三価への酸化過程を促進し、生じた金(III)錯体を安定化することによって反応全体を加速していることを示唆する結果を得た。

以上本申請者は、新規酸化的カップリング反応の開発と効率的酸化的カップリングのための新規配位子の開発に取り組んだ。その結果、パラジウム触媒によるベンゾフランの酸化的多成分カップリング反応による多置換ベンゾフラン類の効率的合成に成功した。また、強力な電子供与能をもつ新規ピリジリデン配位子の合成を行った。さらに調製したピリジリデン-金錯体がヘテロ芳香環の酸化的 C-H アリール化反応で高い反応加速効果を発現することを見いだした。本研究で開発した新反応や新配位子は既存の酸化的カップリング反応の適用範囲を広げ、複雑な骨格の迅速合成や反応の効率化に繋がることから有機合成化学を含む諸分野の発展に大きく貢献できると期待される。