

## 別紙 4

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

## 主 論 文 の 要 旨

論文題目 Novel Coupling Reactions via C-H, C-C, and C-O Bond Activation by Nickel Catalyst

ニッケル触媒を用いた炭素-水素、炭素-炭素、炭素-酸素結合活性化に基づく新規カップリング反応

氏 名 武藤 慶

## 論 文 内 容 の 要 旨

芳香環-芳香環結合をもつビアリアル骨格は医薬品や有機エレクトロニクス分子に頻繁に見られる基本骨格の一つであり、その炭素-炭素(C-C)結合の効率的な形成を可能にする方法論の開拓は有機合成化学の重要課題である。従来、遷移金属触媒存在下、アリール金属化合物とハロゲン化アリールとを反応させるクロスカップリング反応が最も信頼性の高い手法の1つとして広く用いられてきた。しかし、用いるアリール金属化合物は単純な芳香族分子から多段階を経て合成されるため、カップリング工程は多段階プロセスとなる。さらにハロゲン化アリールを用いるため、反応後、環境に有害な金属ハロゲン化物の排出は避けられない。これらの従来法が抱える問題点に対し、近年、アリール金属化合物やハロゲン化アリールよりも簡便に合成可能であり、環境調和性や入手容易性に優れた新規カップリング剤を用いた「次世代型カップリング反応」の開発が求められている。また、これまで頻用されてきたパラジウム触媒に代わり、安価で毒性の低い遷移金属触媒の開発も重要である。本研究では、従来法にかわり、新規カップリング剤として芳香環(C-H結合)、カルボン酸誘導体(C-C結合)およびフェノール誘導体(C-O結合)を用い、各結合の活性化によりC-C結合形成を可能にする新規ニッケル触媒の開発を行った。さらに反応機構の解明、有用物質群の合成への応用を行った。本論文は五章より構成されている。

第一章では、ニッケル触媒を用いた1,3-アゾールとハロゲン化アリールとのカップリング反応(C-H/C-Xカップリング)について論じている。当研究室で開発に成功したアゾール-芳香環結合の迅速構築を可能にするNi(OAc)<sub>2</sub>/bipy(2,2'-ビピリジル)/LiOt-Bu触媒系の改良を行った。これはニッケル触媒を用いた初の芳香環C-H結合直接アリール化反応であったが、用いたLiOt-Buの強塩基性のため基質一般性に乏しく、それが有用物質の実践的合成への応用を妨げていた。医薬品や天然物合成への応用を狙い、反応条件の再検討を行った結果、安価かつ官能基許容性に優れたMg(Ot-Bu)<sub>2</sub>を塩基に用いる新反応条件を見出した。本反応を用いて痛風治療新薬フェブキソスタット、神経障害治療薬タファミディス、抗結核作用をもつテキサリンの短工程合成にも成功した。

第二章では、ニッケル触媒を用いたエステルと有機ボロン酸との脱カルボニル型鈴木-宮浦カップリング反応について論じている。カルボン酸誘導体は市販試薬、合成中間体として最も入手容易な構造単位の一つである。また、ヘテロ芳香環合成における原料はカルボン酸誘導体であり、合成後のヘテロ芳香環上にカルボキシル基は保持される。このカルボキシル基のC-C結合を活性化し、直接脱離基とする手法は、合成戦略を一変させる可能性を秘める。このような背景のもと、有機ハロゲン化物に代わるカップリング剤としてエステルを用いて研究を行った。その結果、極めて安価なNi(OAc)<sub>2</sub>/P(*n*-Bu)<sub>3</sub>触媒を用いると、フェニルエステル(CO<sub>2</sub>Ph)化合物と有機ボロン酸のカップリング反応が進行することを見出した。この反応はフェニルエステル選択的に進行し、アルキルエステルは全く反応しない。量子化学計算により、本反応の触媒サイクルとフェニルエステル選択性発現機構を明らかにした。さらに、開発したカップリング反応と、後述のカップリング反応を併せ用い、オルソゴナルな分子変換技術の確立にも成功した。

第三章、四章、五章では、1,3-アゾールとフェノール誘導体とのカップリング反応(C-H/C-Oカップリング)の開発と機構解明研究について論じている。フェノール誘導体は安価で入手容易かつ環境調和に優れ、次世代型アリール化剤として注目されているが、芳香環C-O結合の活性が低いため、アリール化剤として用いることは困難であった。高い電子密度を持つニッケル触媒を設計し種々検討を行った結果、Ni(cod)<sub>2</sub>/dcype (dcype: 1,2-ビスジシクロヘキシルホスフィノエタン)触媒と塩基にCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を用いることでアゾールC-H結合とフェノール誘導体C-O結合を同時に活性化し、C-H/C-Oカップリングが進行することを見出した。開発した反応を用いて、芳香環C-O結合をもつ天然物の迅速な誘導化や、天然物の短段階合成を達成した。本反応開発の成功の鍵は電子供与性の高い二座配位子dcypeを用いたことであり、他の配位子を用いた場合では反応は全く進行しない。触媒サイクル中間体の単離、速度論実験などの機構解明研究により、この配位子の効果が、①配位子の高い電子供与性によるC-O結合切断段階の促進、②二座配位構造による触媒反応中間体の安定化、であることを突き止めた。また、量子化学計算により、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>がニッケルとクラスター形成することで、アゾールのC-H結合変換段階が加速されることも明らかにしている。これら一連の機構解明研究を通じて得た知見をもとに、従来ほとんど用いられていなかった*t*-アミルアルコールを溶媒に用い、空気に安定なニッケル二価錯体を触媒とする改良反応条件を開発した。改良反応条件により、これまで反応しなかったイミダゾール類のC-Hカップリングの開発にも成功した。

以上、本申請者は不活性結合を活性化する新規ニッケル触媒を開発し、C-H、C-C、C-O結合変換による次世代型カップリング反応の開発に成功した。これらの次世代型カップリングは、これまでクロスカップリングが抱えていた問題を解決するだけでなく、新たな結合変換を実現しており、有機合成化学における新たな局面を拓く可能性を秘める。これらの簡便な分子変換法は医薬品の迅速合成のみならず、ライブラリー構築に基づく医薬品候補分子群の迅速な同定プロセスにおいて絶大な威力を発揮することが期待できる。