

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 武藤 慶

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)

論文審査担当者

主 査 名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所
教授 博士(工学) 伊丹 健一郎
委 員 名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所
教授 博士(工学) 山口 茂弘
委 員 名古屋大学大学院理学研究科 教授 博士(工学) 斎藤 進

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

ビアリールは医薬品や機能性有機材料に頻出する重要骨格である。従来、このビアリール骨格の構築法としてパラジウム触媒を用いた金属アレーンとハロゲン化アリールとのクロスカップリングが用いられてきた。しかし、用いる金属アレーンは単純な芳香族分子から多段階を経て合成され、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。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ビアリール合成を可能にする新規ニッケル触媒の開発を行った。

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)₂/bipy(2,2'-ビピリジル)/LiOt-Bu触媒系の改良を行った。その結果、LiOt-Buに比べ安価かつ官能基許容性に優れるMg(Ot-Bu)₂を塩基に用いる新反応条件を見出した。さらに、本反応を用いてフェブキソスタット、タファミディスやテキサリンなどの生物活性物質の短工程合成に成功した。

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クロス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、合成中間体として入手容易な構造単位である。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、合成戦略を一変する可能性を秘める。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し、極めて安価なNi(OAc)₂/P(*n*-Bu)₃触媒によって、フェニルエステル(R-CO₂Ph)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。この反応は広い基質一般性をもち、複雑な構造をもつ医薬品テルミサルタンのカップリングにも適用できた。

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ハロゲンを含まず、安価で入手容易な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。高い電子密度をもつニッケル触媒を設計し種々検討した結果、Ni(cod)₂/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Cs₂CO₃を用いることで目的のC-H/C-Oカップリングが進行することを見出した。開発した反応は、天然物の短段階合成へと展開することができた。本反応はdcype配位子を用いた場合のみ進行し、劇的な配位子効果を示す。実験と量子化学計算を併せ用いた機構解明研究により、触媒サイクルと、配位子の効果を明らかにした。さらに機構解明研究を通じて得た知見をもとに、*t*-アミルアルコールを溶媒に用いる改良反応条件を開発し、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、これまで古典的なクロスカップリング反応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ことが期待できる。以上の理由により、申請者は博士(理学)の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。