

論文題目 Inert Bond Transformations by New Bidentate Phosphine Metal Catalysis  
(新規二座ホスフィン-金属触媒による不活性結合変換)

氏名 瀧瀬 瞭介

博士論文の要約

遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応は炭素-炭素、炭素-ヘテロ原子結合を構築する最も信頼性の高い手法の一つである。近年の目覚ましいカップリング技術の発展・深化を支えるのは新規な触媒ならびにその構成要素である配位子の開発に他ならない。例えば、従来のカップリング反応でアリール求電子剤として頻繁に利用される有機ハロゲン化物や含硫黄擬ハロゲン化物は、反応後に環境に悪影響を及ぼす含ハロゲン/含硫黄廃棄物を排出するという問題がある。しかしながら嵩高く電子豊富なリン配位子やカルベン配位子の登場により、アニリンや芳香族カルボン酸、ニトロアレーンなどの芳香族化合物が代替アリール求電子剤として利用可能になった。これらは環境負荷の高い化学種の利用を回避できるだけでなく、有機合成化学に新たな合成戦略を提供した点においても極めて重要な研究である。

フェノール誘導体や芳香族エステルは、入手や調製の容易さ、多様性、そして環境調和に優れた次世代型のアリール求電子剤として注目を集めている。有用性の高いアリール源である反面、これらの化学種は不活性結合(炭素-酸素、炭素-炭素結合)を有するため、クロスカップリング反応においてアリール求電子剤として用いることは困難であった。近年、ニッケルやパラジウムと電子供与性の高い配位子を併せ用いた金属触媒が、フェノール誘導体や芳香族エステルの不活性結合切断に有効であることが明らかになりつつある。しかしながら、様々な分子変換が可能な有機ハロゲン化物と比較して導入可能な官能基(求核剤)の種類は未だ少なく、汎用性の高いアリール求電子剤として確立されていない。本申請者は新規触媒に課題解決の糸口を求め、不活性結合切断とカップリング剤間の結合形成を同時に促進する触媒の合成を発端とした、新規触媒反応の開発を行った。本論文は五章構成である。

第一章、第二章ではニッケル触媒によるフェノール誘導体を用いたカルボニル化合物(ケトン、エステル、アミド)の $\alpha$ -アリール化反応について論じている。従来のカルボニル化合物の $\alpha$ -アリール化反応は、高価なパラジウム触媒や強塩基の利用に加え、アリール化剤として有機(擬)ハロゲン化物を用いる必要があるという課題があった。本申請者は安価なニッケルがフェノール誘導体の炭素-酸素結合に対して優れた活性化能をもつ点に着目し、フェノール誘導体によるカルボニル化合物の $\alpha$ -アリール化を実現する触媒(配位子)の探索を行った。種々検討した結果、標的反応を劇的に促進する二座ホスフィン配位子 3,4-ビスジシクロヘキシルホスフィノチオフェン(dcypt)の開発に成功した。本反応の基質適用範囲は広く、ケトン、エステル、アミド

の $\alpha$ -アリール化が効率よく進行する。また、複雑骨格を有するエストロン誘導体やチロシン誘導体をアリール求電子剤に用いることが可能である。反応機構解析実験により、フェノール誘導体のニッケル/dcyp<sub>t</sub> 触媒に対する酸化的付加錯体が反応中間体であることを強く示唆する結果を得た。

第三章ではニッケル触媒によるアミノアセトニトリルを用いたフェノール誘導体のシアノ化反応について論じている。有機ハロゲン化物に対する従来の触媒的シアノ化反応は、シアノ化剤に金属シアニドを用いており、毒性の高いシアン化水素が発生する危険性から、安全な代替有機シアノ化剤が強く望まれている。本申請者はアミノアセトニトリルが新規有機シアノ化剤として機能することを明らかにし、ニッケル/dcyp<sub>t</sub> 触媒の存在下に、フェノール誘導体に作用させることで、ベンゾニトリル類を良好な収率で与えることを見出した。本シアノ化反応はフェノール誘導体に限らずエノール誘導体に対しても有効であり、様々なビニルシアニドが合成できる。本手法は毒性の低い有機シアノ化剤を用いるだけでなく、空気中で安定な臭化ニッケルを触媒前駆体として用いており、煩雑な操作を必要としない実用性の高い反応である。

第四章では芳香族エステル触媒的脱カルボニル型エーテル化反応について論じている。近年、芳香族エステルは安価で入手容易なアリール化剤として注目を浴びている。申請者は、芳香族エステルを用いた種々のカップリング反応における想定中間体  $Ar^1-M-OAr^2$  (M:金属触媒) に着目した。すなわち、想定中間体からの還元的脱離が進行すればジアリールエーテルが得られるという作業仮説を立てた。検討の結果、ニッケルまたはパラジウムと dcyp<sub>t</sub> を触媒に用いることで、アジンカルボキシレート触媒的脱カルボニル型エーテル化反応が効率的に進行することを見出した。本反応は複雑骨格を有する芳香族エステルに対しても有効であり、グラムスケールでも問題なく進行する。従来のハロゲン化アリールとフェノール類を出発原料に用いるジアリールエーテル合成法とは全く異なる形式の手法である。

第五章ではパラジウム触媒を用いた芳香族エステル触媒的エステル転位反応について論じている。上述した芳香族エステルを用いたジアリールエーテル合成法の開発段階において、副生成物として芳香族エステル触媒的カルボキシル基が 1,2-転位した位置異性体が見られることを発見した。条件検討の結果、触媒量の炭酸水素カリウムの存在下で、パラジウム/dcyp<sub>t</sub> 触媒が本反応を促進することを明らかにした。本手法は芳香族エステル触媒的一段階位置異性体合成を可能にする新反応として合成化学的に興味深い。

以上、申請者は新規二座ホスフィン配位子 dcyp<sub>t</sub> を開発することでフェノール誘導体や芳香族エステル触媒的不活性結合活性化を伴う種々の新規反応を開発した。本研究は従来のカップリング技術が内包する課題解決の一端を担うだけでなく、結合形成反応の新規方法論の一つとして有機合成化学への多大な貢献が望める。