

称号及び氏名	博士（工学） 樋口 嘉博
学位授与の日付	平成 25 年 9 月 30 日
論文名	「Studies on Cobalt-Catalyzed Thiolative Carbonylation of Alkynes with Carbon Monoxide and Organosulfur Compounds (コバルト触媒を用いた硫黄官能基の導入を伴うアルキン類のカルボニル化反応に関する研究)」
論文審査委員	主査 小川 昭弥 副査 河野 健司 副査 池田 浩

## 論文要旨

近年の医薬品や農薬、機能性分子の多様化は、これらの分子の炭素骨格の構築だけではなく、多種類のヘテロ官能基の高効率、高選択的な自在調製法の開発を不可欠なものとしている。さらにグリーンケミストリーの観点から、高い原子効率で進行する触媒反応の開拓が非常に重要な研究課題となっている。ヘテロ原子化合物の遷移金属触媒反応は、13 族のホウ素、14 族のケイ素、スズ、17 族のハロゲンでは非常に重要な反応群となっており、特にこれらヘテロ原子化合物の炭素-炭素不飽和化合物への付加反応は原子効率の高い環境調和型の触媒反応として、医薬品や農薬、機能性分子の合成に有効に利用されている。これに比べると、16 族の有機硫黄化合物や有機セレン化合物は、合成中間体として非常に有用であるだけでなく、その機能性材料としての特性や医薬品における重要性が増しているにもかかわらず、上記のヘテロ原子化合物の遷移金属触媒反応の例はかなり限定されている。これは、これらのヘテロ原子が遷移金属に対して高い親和性があり、金属への配位力が強いことから、時として触媒毒として働くためである。すなわち、これらのヘテロ原子が金属間に架橋し、クラスター化することにより有機系溶媒に不溶となり、触媒が失活すると考えられている。従って、クラスター化を抑制すれば、有機硫黄化合物や有機セレン化合物についても触媒反応が可能であると期待される。

本論文は、有機硫黄化合物、特に基幹硫黄化合物であるチオールとジスルフィドを用いる遷移金属触媒反応について取り上げ、硫黄化合物の炭素-炭素不飽和結合への付加反応と一酸化炭素によるカルボニル化反応を同時に、かつ高選択的に達成できる新触媒反応の開発について詳細に検討した結果を述べたものである。本論文は全 6 章から構成されており、各章の内容は以下の通りである。

第 1 章では、本研究の背景と目的、および概要について述べた。

第 2 章では、遷移金属触媒存在下、一酸化炭素とチオールを用いる末端アルキン類のカルボニル化反応について述べた。すなわち、コバルトカルボニル錯体 ( $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ ) がチオールのアルキンへの付加と 2 分子の一酸化炭素によるダブルカルボニル化に触媒として有効に作用し、さらに

環化が進行するという全く新しいラクトン化反応の開発に成功した。本ラクトン化反応は高い位置選択性で進行し、 $\beta$ 位に硫黄官能基を有するブテロリド誘導体が良好な収率で得られた。さらに、本触媒系に二座ホスフィン配位子を添加すると、反応系がクリーンとなり、ブテロリド誘導体が高い選択性で生成することが見出された。通常、パラジウムや白金、ロジウム等の遷移金属触媒を用いたチオールと一酸化炭素、アルキンとの反応では、硫黄官能基の導入を伴うモノカルボニル化が進行する。これに対してコバルトカルボニル触媒では、ダブルカルボニル化と環化が一挙に進行する点が画期的であるといえる。一般的に、パラジウムや白金、ロジウム錯体の場合には、遷移金属に対してヘテロ原子化合物が酸化的付加または配位子交換反応することにより、金属スルフィド錯体を鍵活性種として与える。これに対して、コバルトカルボニル錯体を用いた場合には、コバルトカルボニル錯体とアルキンがコバルト-アルキン錯体を優先して生成するため、パラジウムや白金、ロジウム等の遷移金属触媒と異なる反応性を示し、ラクトン化が進行したものと考えられる。そこで、コバルト-アルキン錯体を合成・単離し、これを用いても触媒反応が効率よく進行することを確認した。ブテロリド誘導体は、医薬品の重要な骨格として知られる化合物であり、本カルボニル化反応は1段階でブテロリド骨格が構築できる点で合成化学的に有用であると考えられる。

第3章では、第2章で述べたコバルト触媒による一酸化炭素、チオールを用いる末端アルキンのラクトン化反応が内部アルキンにも適用可能であることを明らかにした結果について述べた。一般的に内部アルキンの遷移金属触媒反応は内部アルキンの立体的な嵩高さのため、末端アルキンに比べて金属への配位が困難となる場合が多く、触媒反応が阻害されると考えられており、報告例は非常に限られている。これに対し、コバルトカルボニル錯体を用いた場合には、まずコバルトカルボニルが内部アルキンとも容易に反応してコバルト-アルキン錯体を形成するため、一般には困難とされる内部アルキンの触媒的カルボニル化反応が効率よく進行することが見出された。すなわち、コバルトカルボニル触媒共存下、内部アルキンへの硫黄官能基の導入を伴うダブルカルボニル化が効率よく進行し、ブテロリド誘導体が良い収率で得られた。非対称の内部アルキンを基質として用いた場合には、立体的に空いている側にカルボニル基が結合したブテロリド誘導体が優先的に生成することが示された。また、単離したコバルト-アルキン錯体を用いて本ラクトン化反応を詳細に検討した結果、反応はコバルト-アルキン錯体を鍵活性種として進行していることが強く示された。

第4章では、有機硫黄化合物として第2章、第3章で使用したチオールの代わりにジスルフィドを用いて内部アルキンの触媒的カルボニル化反応について詳細に検討した結果について記述した。コバルトカルボニル触媒存在下、有機硫黄化合物としてジスルフィドを用いて、一酸化炭素と内部アルキンとの反応について検討した結果、この場合には、チオールを使用した場合のような環化ラクトン化反応は少量しか進行せず、内部アルキンのモノカルボニル化を伴うジスルフィドの付加反応が高選択的に進行し、チオ基とチオカルボニル基がビシナル位に選択的にシン付加したアルケンが良好な収率で生成することが明らかとなった。これまでに末端アルキンを用いた同様の付加カルボニル化反応が、パラジウム触媒や白金触媒を用いた場合に報告されているが、これらの反応系は立体的な要因のために内部アルキンのカルボニル化には適用できていなかった。従って、本章で述べている内部アルキンへのチオカルボニル化反応は、合成中間体としての利用が期待される $\beta$ -チオ- $\alpha,\beta$ -不飽和チオエステル of 新しい合成ルートとして有用であると考えられる。本触媒系においても、コバルト-アルキン錯体が触媒機能を示すかについて検討し、コバルト-アルキン錯体が優れた触媒として作用し、本内部アルキンのチオカルボニル化が進行することが確認された。このことから、ジスルフィドを用いる本触媒反応においても、コバルト-アルキン錯体が鍵触媒活性種であると推定される。

第5章では、コバルト触媒存在下でのアルキンと一酸化炭素によるクアドリプルカルボニル化反応について述べた。第4章で述べたコバルト触媒によるジスルフィドと一酸化炭素を用いる内部アルキンのチオカルボニル化の詳細な反応条件検討において、より高圧の一酸化炭素加圧条件下での反応を行った。その中で、硫黄官能基の導入を伴わないが、一酸化炭素が4分子導入され

たクアドリプルカルボニル化反応が進行することが見出された。生成物の構造は X 線結晶構造解析により正確に決定され、2 分子の内部アルキンと 4 分子の一酸化炭素から構成される 2 つのブテノリド骨格を有するカルボニル化生成物であることが示された。このようなクアドリプルカルボニル化生成物はこれまでに数例報告例が存在するが、それによると選択的にクアドリプルカルボニル化生成物を得るためには、80 MPa の一酸化炭素の加圧条件が必要であり、また内部アルキンについては効率よく生成した例は報告されていない。これに対し、本章で述べているクアドリプルカルボニル化反応はジフェニルジスルフィドを共存させることにより、比較的温和な条件下 (4 MPa の一酸化炭素) で、かつ 4 - オクチンのような内部アルキンを用いても反応が良好に進行することが明らかになった。ジスルフィドの役割や正確な反応経路についてはまだ十分明らかではないが、本クアドリプルカルボニル化反応がコバルト-アルキン錯体を鍵活性種として、ブテノリドコバルト錯体を經由して反応が進行する可能性があることを述べた。ブテノリドコバルト錯体は潜在的に有用な鍵有機金属錯体と期待され、ジスルフィドの添加により比較的温和な条件下で取り扱うことが可能と推定され、今後の展開に興味を持たれる。

第 6 章では、本論文で得られた結果を総括した。

以上、本論文では、コバルトカルボニルを触媒として用いるアルキン類のカルボニル化反応について詳細に検討することにより、有機硫黄化合物としてチオールを用いた場合には硫黄官能基の導入を伴うダブルカルボニル化が進行し、ブテノリド誘導体が一挙に合成できることを見出した。さらに、有機硫黄化合物としてジスルフィドを用いた場合には、低圧の一酸化炭素加圧下では硫黄官能基の導入を伴うモノカルボニル化が進行し、一方、高圧の一酸化炭素条件下では、硫黄官能基の導入を伴わないクアドリプルカルボニル化が進行することを明らかにした。一連のカルボニル化反応は、16 族ヘテロ原子化合物の遷移金属触媒反応の新展開に大きく寄与するものである。

## 審査結果の要旨

本論文は、硫黄化合物の炭素-炭素不飽和結合への付加反応と一酸化炭素によるカルボニル化反応を同時に、かつ高選択的に達成できる新触媒反応の開発について詳細に研究したものであり、以下の成果を得ている。

- (1) コバルトカルボニル錯体が、チオールの末端アルキンへの付加と 2 分子の一酸化炭素の関与するダブルカルボニル化を有効に触媒することを見出し、さらに環化が同時に進行するという全く新しいラクトン化反応を開発している。本ラクトン化反応は高位置選択的に進行し、 $\beta$ 位に硫黄官能基を有するブテロリド誘導体を良好な収率で与えるとともに、二座ホスフィン配位子の添加によるクリーンな反応系を確立している。
- (2) 一般的に内部アルキンの遷移金属触媒反応は、立体的な嵩高さのため、報告例は極めて限られている。これに対し、コバルトカルボニル錯体が内部アルキンと容易に錯体を形成することを利用し、内部アルキンの触媒的カルボニル化反応を高効率で進行させることに成功している。
- (3) コバルトカルボニル触媒存在下、内部アルキンのモノカルボニル化を伴うジスルフィドの付加反応が高選択的に進行することを明らかにし、合成中間体として重要な $\beta$ -チオ- $\alpha,\beta$ -不飽和チオエステルの新しい合成法を開発している。
- (4) コバルトカルボニル触媒存在下、一酸化炭素が 4 分子導入されたクアドリプルカルボニル化反応がジスルフィドを共存させることにより、温和な条件下、良好に進行することを見出し、X 線結晶構造解析により分子構造を正確に決定することに成功している。

以上の研究成果は、コバルト触媒を用いた硫黄官能基の導入を伴うアルキン類のカルボニル化反応に関する研究に対し、重要な知見を与えるものであり、本分野の学術的発展に貢献するところ大である。また、申請者が自立して研究活動を行うのに必要な能力と学識を有することを証したものである。