

称号及び氏名	博士（工学） 跡部 真吾
学位授与の日付	平成 24 年 3 月 31 日
論文名	「トランス配位型二座配位子存在下におけるパラジウム触媒によるアセチレン類のカップリング反応に関する研究」
論文審査委員	主査 小川 昭弥 副査 中澄 博行 副査 久本 秀明

### 論文要旨

有機合成化学は、化合物の物質変換を基盤として医薬品や機能性物質などのような現代社会には欠かせない有用化合物の創出を担う化学分野の一つである。その基盤となる物質変換法（有機化学反応）は有機合成化学を支える重要なツールであり、これまでに多種多様な有機化学反応が開発され、現在もなお、より高性能かつ高活性な反応の開発を求めて研究が続けられている。さらに近年、環境保護の観点から、環境に調和した合成手法、すなわち、廃棄物を産出しない、省エネルギー型、高選択的かつ高効率な手法の開発が求められている。この要求に応えるために、遷移金属錯体を触媒として利用する有機合成反応、いわゆる遷移金属触媒反応が注目されている。遷移金属触媒反応には、穏和な反応条件や中性条件、合成段階の短縮や不斉合成など、合成手法として魅力的な利点を有するものが多く知られており、有機合成における非常に強力なツールとして認識されている。以上のような背景から、より利便性の高い有機合成手法の開発を目的として、均一系遷移金属触媒反応の開発に関する研究が盛んに行われている。

均一系遷移金属触媒反応系において、その反応性・選択性を制御するための重要な因子の一つに配位子が挙げられる。配位子とは、中心金属に結合している原子または原子団のことをいい、配位子の種類によって金属近傍の電子的・空間的環境が大きく変化することが知られている。実際、同一の金属種を触媒源として用いた場合、添加する配位子を変えることで金属触媒反応の反応性や選択性が大きく変化するため、現在も数多くの研究者が配位子による触媒反応の制御に関する研究を行っている。また、金属元素に配位することが可能な配位点を二つ有する配位子は二座配位子と呼ばれる。二座配位子は金属に配位する形態により、大きく二つの配位形態に分類される。すなわち、配位子内の二つの配位点が中心金属に対して同じ側にあるシス配位型二座配位子と、配位子が中心金属を跨いで配

位するトランス配位型二座配位子である。一般に、触媒サイクルを構成する素反応として重要な酸化付加や還元的脱離はいずれもシス位の関係にある配位場を利用して進行する。そのため、トランス配位型二座配位子は「触媒反応の反応性を大幅に低下させる」と広く認識されており、触媒反応に関する研究に利用される二座配位子はシス配位型がほとんどである。そのため、トランス配位型の配位子を金属触媒反応に利用した例は希少で、配位子の効果に関する知見は十分に得られていない。しかし、トランス配位型二座配位子が形成する特徴的な配位環境には、シス配位型にはない立体的な影響や電子的な影響が期待でき、錯体の安定性や反応の選択性などへの効果に興味を持たれる。これらの背景のもと、本研究では、トランス配位型二座配位子を用いた新規遷移金属触媒反応系の開発、およびその配位子が遷移金属触媒反応において与える影響の解明を目的として研究を行った。

本論文は、トランス配位型二座配位子を用いた遷移金属触媒反応、特にパラジウム触媒によるアセチレン類のカップリング反応に関する研究について述べたものであり、全 6 章から構成されている。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、目的、および概要について述べた。

第 2 章では、トランス配位型二座配位子の合成とその錯体形成について述べた。

トランス配位型二座配位子が金属触媒反応の反応性を低下させることについては既に触れた。

本章では、配位子の金属に対する配位力の調節によって反応性の低下を緩和できるという予想のもとに、3 種類のトランス配位型二座配位子を設計・合成した。次に、合成したトランス配位型二座配位子の遷移金属元素に対する錯体形成の様子を、各種分光分析法により測定したところ、NMR 分光法の測定結果から、合成した配位子の配位力に明確な違いが存在することが示唆された。また、合成した配位子の金属に対する配位様式について、計算化学を用いて構造の推察を行った。DFT 計算の結果、合成した配位子はいずれも金属中心に対してトランス位を占めた状態が最安定構造であると算出された。さらに、予備実験として、トランス配位型二座配位子を添加していくつかの遷移金属触媒反応について検討した。

第 3 章では、トランス配位型二座配位子を用いた銅フリー菌頭カップリング反応について述べた。

アルキンは、天然物、機能性化合物、合成中間体などに見受けられる重要な炭素骨格の一つであり、炭素-炭素三重結合を自在に有機分子に導入する反応の開発は重要な研究課題の一つである。パラジウム触媒存在下、末端アルキンと芳香族ハライドとのクロスカップリング反応（菌頭反応）は、直接的にアルキンを他の炭素骨格に導入することのできる非常に利便性の高い反応である。しかし、菌頭反応には助触媒として銅塩を添加する必要があるために、しばしば銅塩による副生成物の発生が問題として挙げられてきた。この観点から副生成物の生成しない系として銅を添加しない菌頭反応（銅フリー菌頭反応）の開発が熱望されている。一般的な菌頭反応において、銅は末端アルキンと作用して銅アセチ

リド中間体を形成し、これがアリールパラジウムハライド中間体と速やかに金属交換反応を起こす。これによりアリールパラジウムアセチリド中間体が生成してクロスカップリング反応が進行すると考えられている。銅を用いない場合、アリールパラジウムハライド中間体と末端アルキンとの直接的な反応の制御が困難であるため、目的とする触媒サイクルが選択的に進行しない。一方、本研究で合成したトランス配位型二座配位子を添加すれば、配位子のトランス配位効果によってアリールパラジウムハライド中間体が相対的に安定なトランス体として存在し、その後続く末端アルキンとの交換反応が制御できるものと予想した。そこで、二つのチオフェン環を配位部位とするトランス配位型二座配位子を添加し、銅の無い条件での菌頭反応を検討したところ、良好な収率で期待したクロスカップリング生成物が選択的に得られた。また、比較対象として、チオフェン環を有しているがトランス型配位しない化合物を添加した場合、目的生成物は低収率でしか得られなかった。この結果から、トランス配位型二座配位子が本銅フリー菌頭反応系において、重要な役割を持つことが明らかになった。

第 4 章では、トランス配位型二座配位子を用いた、パラジウム触媒存在下における酸クロリドと末端アルキンとのクロスカップリング反応について述べた。

共役アルキノンは、ヘテロ環化合物を合成するための合成中間体として非常に有用な骨格であるにもかかわらず、その合成法については十分には研究されていない。近年では、対応するプロパルギルアルコールを合成し、アルコール部位を酸化することで目的のアルキノンを合成する方法が主流となっている。より直截的な合成手法としては、菌頭反応と同様の反応条件におけるパラジウム/銅触媒を利用した酸ハライドと末端アルキンのクロスカップリング反応が挙げられる。しかし、基質適応範囲が十分に明らかではない点や銅による副生成物の生成など、改善すべき点が多数残っており、より高効率なアルキノン合成法の開発が望まれている。このような背景のもと、本章ではパラジウム触媒存在下、トランス配位型二座配位子を利用したアルキノン合成法について検討した結果を述べる。第 3 章と同様の反応条件および配位子を用いた結果、中程度の収率で期待したカップリング生成物が得られた。反応条件の最適化実験を行った結果、チオフェン環とピリジン環を一つずつ有するトランス配位型二座配位子を用いた場合に、目的の共役アルキノン化合物が高収率で得られることを見出した。本反応は広い基質適応範囲を有しており、芳香族アルキン、脂肪族アルキンにかかわらず穏和な反応条件で目的とする生成物が得られることが明らかとなった。

第 5 章では、パラジウム触媒による、空気雰囲気下における末端アルキンの酸化的ホモカップリング反応について述べた。

末端アルキン同士が酸化的にホモカップリングして共役ジインを与える反応は、銅塩を触媒として用い、一般に **Hay** カップリング反応、または **Glaser** カップリング反応と呼ばれる。一方、パラジウム触媒による末端アルキンの酸化的カップリング反応は、菌頭反応の副反応として報告されているが、これを主目的として取り上げた報告例は存在しない。

そこで本章では、パラジウム触媒による酸化的カップリング反応、およびこの反応に対するトランス配位型二座配位子の影響について検討した。本反応は、塩基存在下、大気下室温または 40℃という比較的穏和な条件で進行し、目的のジイン化合物を与える。トランス配位型二座配位子を添加した場合、反応基質によって効果の程度は異なるものの、ほぼ全ての基質に対して収率の向上がみられた。窒素雰囲気下で行った反応では極微量の生成物が検出された程度であることから、本触媒系は分子状酸素を要するパラジウム触媒反応であると考えられる。

第 6 章では、これまでの章で得られた結果を総括した。

以上、本論文では効率的な有機合成反応の開発を目的とし、遷移金属触媒反応系におけるトランス配位型二座配位子の影響について述べた。配位力の制御により十分な触媒活性を維持し、トランス型配位という特殊な配位形態に基づく選択的な遷移金属触媒反応の創出が可能であることを明らかにした。

#### 審査結果の要旨

本論文は、有機合成における高効率かつ高選択的な合成反応の開発を目的として、トランス配位型二座配位子存在下におけるパラジウム触媒を用いるクロスカップリング反応について研究したものであり、以下の成果を得ている。

- (1) 金属に対してトランス位で配位し得る二座配位子を設計・合成し、分光分析法と計算化学的手法により、これら二座配位子のキレート能力と配位構造が明らかにされている。
- (2) パラジウム触媒によるカップリング反応として、菌頭カップリング反応を取り上げ、この反応にトランス配位型二座配位子を適用させることで、銅非共存下での反応が効率よく進行することを見出している。さらに、本反応を用いることにより、様々な置換基を有するアセチレン類の合成に成功している。
- (3) パラジウム触媒による酸ハライドを基質としたアセチレンとのクロスカップリング反応が、トランス配位型二座配位子の存在下において、穏和な反応条件で効率良く進行することを明らかにしている。この反応を用いることにより、簡便に共役アルキノン合成することが可能であることを見出している。
- (4) トランス配位型二座配位子を用いたパラジウム触媒による末端アセチレン類の酸化的カップリング反応により、空気雰囲気、室温という穏和な条件で共役ジイン化合物の合成に成功している。

以上の諸成果は、金属触媒反応において、これまで触媒を不活性化すると考えられてきたトランス配位という配位形態の性質を、金属に対するキレート化の強さを制御することで選択性の向上に転化することに成功しており、その知見は有機合成化学および金属触媒化学の分野に大きく貢献するものである。以上のことから、本論文は、申請者が自立して

研究活動を行うにあたり、十分な能力と学識を有することを証するものである。学位論文審査委員会は、本論文の審査ならびに最終試験の結果から、博士（工学）の学位を授与することを適当と認める。