

称号及び氏名 博士（工学） 木挽 洋佑

学位授与の日付 平成 29 年 3 月 31 日

論文名 「安定な高周期ヘテロ元素化合物の温和な条件下での
活性化に基づく有機合成手法の開発」

論文審査委員 主査 小川 昭弥
副査 松本 章一
副査 池田 浩

論文要旨

有機合成は、石油や天然ガスなどの化石資源から人々の生活に必要な化学製品を生み出す基盤技術であり、豊かな現代社会を支えてきた。特に近年では、有機合成は急速な発展を遂げ、極めて複雑な有機分子を合成することが可能となり、多様なファインケミカルが社会に供給されている。その反面、原料や試薬、溶媒に人体や環境に有害な化合物を使用する場合があることや、過酷な反応条件を要する場合もあり、環境問題やエネルギー問題を引き起こし、化学工業における大きなリスクとなっている。したがって、より安全で扱いやすい合成素子から温和な条件下で目的の化合物を構築する方法の創出は、化学工業におけるリスクを低減できる重要な研究課題である。

有機分子を構築する最も合理的な方法の一つに、ヘテロ元素を含む化学結合を活性化して切断し、反応性の高い化学種を発生させる方法がある。この結合切断のプロセスには大きく分けて3種類が存在する。まず第1の結合切断法としては、酸または塩基による不均一開裂に基づくヘテロ官能基の脱離を伴う手法である。脱離後の骨格にはカチオン、あるいはアニオンが生成し、さらなる分子変換へと導くことができる。この形式の反応は比較的古くから存在しているが、共存させる酸や塩基の取扱いがプラントの腐食を招く場合があり、また反応条件も厳しい場合が多い。第2の手法は、遷移金属触媒を利用する方法である。遷移金属がヘテロ元素を含む化学結合に挿入、または配位子をヘテロ官能基と交換することで、炭素-遷移金属結合またはヘテロ原子-遷移金属結合が生成し、触媒的分子変換が可能となる。この分子変換法は一般に高選択的な反応が可能であり、近年急速に発展を遂げている。第3の手法は、ヘテロ原子化合物に加熱、または光照射を行うことで、ヘテロ元素を含む化学結合を均一に開裂させて、ラジカル種を発生させる方法である。一般的にラジカル反応は制御が難しく、複雑な骨格の構築が困難であるとされてきた。しかし、最近の研究でスズやケイ素、テルルなどの高周期ヘテロ元素化合物を用いることで反応の制御が可能となってきている。しかしながら、その応用例は上記2つの手法に比べれば依然として少ない。また、可視光照射によって反応を進行させる手法は、無尽蔵に存在する太陽光エネ

ルギーを活用できる点で有利であるが、実際の合成化学的研究例は限られている。

高周期ヘテロ元素化合物は、通常炭素と高周期元素との結合が弱いため不安定で取り扱いが難しく、一般的な有機化合物に比べて合成化学的な応用研究は滞っているのが現状である。その傾向は高周期であるほど顕著であり、第6周期のヘテロ元素では一般的な性質についても、まだ明らかとなっていないものもある。しかしこのような高周期ヘテロ元素化合物にも安定で取り扱いが容易な化合物群は存在し、特に結晶性の高い化合物は空気中で取り扱うことができる。前述のように高周期ヘテロ元素化合物はヘテロ元素を含む化学結合が弱いため、この結合を容易に切断して有用な有機分子に変換することが可能と期待される。従って、高周期ヘテロ元素を含み、かつ安定な化合物群は潜在的に高付加価値の化合物を構築するための有用な合成素子と考えられる。

このような背景から、本研究では安定で容易に扱える高周期典型元素化合物を用いて、比較的温和な条件下で行うことの可能な遷移金属触媒反応、および光誘起ラジカル反応を検討することで、実験者や生産者のリスクが少ない合成化学的手法を構築すること、また同時に高周期典型元素化合物の基本的性質を明らかにすることを目的に研究を行った。

本論文は、安定な高周期典型元素化合物の基本的性質の解明、さらにその特性を活かした高付加価値化合物の新たな構築法の創出について述べたものであり、全5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、セレンの光照射下におけるラジカル反応特性に基づいて、アルキンに対する簡便な光誘起ヒドロセレン化反応の開発について述べた。

ヘテロ元素化合物の不飽和結合に対するラジカル付加反応は、有機分子に対して高原子効率的にヘテロ原子を導入する手法の1つである。有機セレン化合物は、セレン官能基のセレン-リチウム交換反応や、セレノキシドのシン脱離、クロスカップリングによる分子変換が可能であり、優れた合成中間体の一つである。一方ジセレンドは、基本的に常温大気下で安定な固体であり、取り扱いが容易な化合物群として知られている。すなわちジセレンドは安定な高周期ヘテロ元素化合物のひとつである。

アルキン類をヒドロセレン化する方法として現在報告されている中で最も一般的なものは、セレン源としてセレノールを用いる手法である。セレノールは反応性の高いセレン化学種として知られ、有機合成のみならず生体内の反応でも重要な役割を担っている。しかしセレノールは悪臭を有し、大気下では不安定で容易にジセレンドへと酸化されてしまうなど、その取扱いには注意が必要である。そこでジセレンドと適切な水素源を混合し、反応系中でセレノールを発生させることで、実験者がセレノールを直接扱うことなくセレン化合物を合成できる手法の開発を目指した。

種々の反応条件を検討した結果、水素源としてリン-水素結合を持つ化合物が最も有効であり、タングステンランプによる光照射条件下において位置および立体選択的にヒドロセレン化反応が進行することを見出した。本反応は中性条件で進行するため種々の置換基に対して許容性が広く、さらに各種セレノールが大気下で不安定なために従来は困難であったセレノールの付加反応も本手法を使うことで、簡便に進行した。

第3章では、ビスマス化合物の光照射下におけるラジカル反応特性を詳細に検討し、さらにトリアリアルビスムチンを用いたジセレンドのアリアル化による非対称ジアリアルセレンドの選択的合成法の開発について述べた。

ビスマスは原子番号83、主たる安定同位体の質量数が209の元素であり、ビスマス以上の質量を持つ元素はすべて放射性であることから人類が安全に扱える最も重い元素である（厳密に言えばビスマスも放射性元素であるが、その半減期は $(1.9 \pm 0.2) \times 10^{19}$ 年とされており、人体

にほとんど影響がない)。有機ビスマス化合物は、ビスマスが重い元素であるがゆえに特徴的な反応性を持つと期待されているが、有機合成へと応用された例は少ない。それは有機ビスマス化合物中のビスマス-炭素結合が非常に弱く不安定であるためである。その中でトリアリールビスマチンは一般に結晶性が高く、乾燥状態であれば空気中でも安定に扱える化合物群である。

トリアリールビスマチン中のビスマス-炭素は光照射によって容易にホモリシスを起こし、高反応性化学種であるアリールラジカルを生成することが知られている。しかしながらこの性質を有機合成へと応用した例はこれまで全く知られていない。そこで本章では発生したアリールラジカルを捕捉する基質として、炭素ラジカルに対する高い捕捉能力を有するジセレニドを選択し、非対称ジアリールセレニドの高選択的な合成法の開発を目指した。

キセノンランプによる光照射下、トリアリールビスマチンは対応するアリールラジカルを生成し、ジセレニドがそれを捕捉することで非対称なジアリールセレニドが高選択的に得られた。またビスマス上のアリール基にオレフィン部位を導入することで、**5-exo**型の環化を経てアリールアルキルセレニドが得られることを明らかにした。この結果は、本反応がラジカル機構で進行することを実証するものである。

第4章では第6周期の重金属アリール化剤と遷移金属触媒との組合せによる特徴的な反応性に基づいて、イソシアニドのビスアリール化による高選択的なイミン化合物の合成法の開発について述べた。

有機ビスマス化合物のような高周期典型金属を含む反応剤は、低周期の有機金属反応剤と同じように遷移金属触媒反応による炭素-炭素結合形成反応への応用が報告されている。しかしそれらの反応は概して低周期の有機金属反応剤でも代替可能であった。有機ビスマスおよび鉛化合物は遷移金属に対してトランスメタル化および酸化付加の反応経路を経て反応が進行することが報告されており、各元素に特徴的な分子変換反応を誘起できる潜在的な反応性を有していると期待される。例えば、アリールビスマス化合物は遷移金属触媒と反応して、遷移金属上にアリール基が結合した高反応性のアリールメタル種が生成する。そこで本章では、遷移金属と炭素の結合に容易に挿入することが知られているイソシアニドに着目し、選択的な挿入反応の開発を目指した。

高周期典型金属反応剤としてトリアリールビスマチン、触媒として酢酸パラジウムを用いたところ、塩基等の添加剤を用いずに、イソシアニド2分子の挿入反応が進行し、 α -ジイミン類が高選択的に得られた。一方、触媒としてロジウムを用いたところ、パラジウム触媒の場合と異なり、イソシアニド1分子の挿入反応が進行し、イミン化合物が選択的に得られた。これらの挿入反応は低周期典型元素アリール化剤では進行しないことから、第6周期のビスマスおよび鉛に特徴的な新規分子変換反応として有用である。

第5章では、本論文の研究成果を総括した。

以上、本論文では、穏和な条件下における安定な高周期ヘテロ元素化合物の活性化とその合成化学的応用を目的とし、ジセレニドあるいはトリアリールビスマチンを用いた光誘起ラジカル反応および遷移金属触媒反応について述べた。本研究はこれまで利用が滞っていた高周期典型元素の有機合成への利用の道を切り開くものである。

審査結果の要旨

本論文は、安定な高周期ヘテロ元素化合物の活性化を利用した新たな有機合成反応の開発を目的に、重元素を含む有機化合物の反応特性の解明とそれを利用した新しい有機反応の開発に関する研究について述べたものであり、以下の成果を得ている。

- (1) 安定な有機セレン化合物であるジセレニドのラジカル反応特性に基づいて、ジセレニドとジフェニルホスフィンオキシドを組み合わせることによって、扱いにくいセレノール類を直接用いることのない、アルキンに対する光誘起ヒドロセレノ化反応の開発を達成し、その基質適用範囲と反応経路について明らかにしている。
- (2) これまで合成化学的に応用されていなかった有機ビスマス化合物の光反応特性に基づき、トリアリールビスムチンの光照射によって発生するアリールラジカルの受容体としてジセレニドを用いることで、非対称ジアリールセレニドを高選択的に合成できることを見出している。またこの合成反応がビスマス-炭素結合の均等開裂から進行することを、ラジカル環化反応を用いて明らかにしている。
- (3) パラジウム触媒存在下、トリアリールビスムチンとイソシアニド類を反応させることにより、連続的な炭素-炭素結合生成が生起し、 α -ジイミン類が高収率かつ高選択的に得られることを見出している。同時にこの合成反応が第6周期典型金属化合物に特有の反応性であることを示し、重金属を含む有機化合物の特異な反応性の解明の端緒を切り開いたと言える。

以上の諸成果は、高周期ヘテロ元素であるセレンおよびビスマスを含む有機化合物を温和な条件下で活性化し、高選択的な炭素骨格構築および官能基導入を行う新規な有機合成反応群であり、有機合成化学の分野に大きく貢献するものである。また、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。