

氏名	久保 輝彦
学位の種類	博士 (理学)
学位記番号	博 甲 第 9369 号
学位授与年月日	令和 2 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	数理解物質科学研究科
学位論文題目	

Development of Transition Metal- Catalyzed Carbon–Carbon Bond Forming Reactions Based on Carbon–Hydrogen Bond Activation via Metalacycles

(メタラサイクル経由の炭素-水素結合活性化に基づく触媒的炭素-炭素結合形成反応の開発)

主査	筑波大学教授	理学博士	市川 淳士
副査	筑波大学教授	工学博士	鍋島 達弥
副査	筑波大学教授(連携大学院)	博士(工学)	韓 立彪
副査	東京農業大学教授	理学博士	尾中 篤

論 文 の 要 旨

炭素-水素 (C-H) 結合を切断し他の結合に変換する反応は、C-H 結合活性化反応と呼ばれ、近年遷移金属触媒を用いた研究が盛んに行われている。C-H 結合活性化反応は、ハロゲン化物を必要とする従来のクロスカップリング反応に比べて工程数の低減が可能であり、原子効率の観点からも低環境負荷型の反応と言え、注目を集めている。しかし、この手法は一般的に高価で希少な遷移金属を触媒として用いることが多く、形成する C-C 結合も芳香環上やビニル位の sp^2 炭素に限定されていた。著者の久保氏は、こうした合成化学上の問題に有効な解決策を示している。

第1章(序論)では、遷移金属触媒による直接的 C-H 結合活性化の手法を概観し、歴史的な背景や反応形式の分類についてまとめている。1990 年代に、遷移金属と配向基を用いた触媒的 C-H 結合活性化反応が開発され、研究が盛んに行われ始めたが、この時点ではまだ希少金属のみが触媒として用いられ、芳香環上の C-H 結合を切断する反応に限られていた。その後 2000 年代半ばに二座配向基が開発され、 $C(sp^3)$ -H 結合の活性化が可能となり、鉄、ニッケルなどの安価で豊富に存在するユビキタス金属を触媒として用いることができるようになった。さらに久保氏は、効率的な C-H 結合活性化にメタラサイクルの形成が有効であることに気付き、金属を介した酸化的環化によるメタラサイクル形成を鍵として、間接的な炭素-水素結合活性化の手法を考案した。これは、炭素-金属 (C-M) 結合の形成に続いて C-H 結合を切断するという形式で、金属で直に C-H 結合を切断する従来の直接的 C-H 結合活性化法とは一線を画する。このように本章では、遷移金属錯体を用いたメタラサイクル形成を鍵とする触媒的な C-H 結合活性化法を確立するという、本学位論文研究におけるコンセプトを紹介している。

第2章では、ニッケル触媒と過酸化物を用いて、二座配向基を有する芳香族アミドの芳香族炭素の C-H 結合活性化を経るメチル化反応の開発に成功している。ニッケル触媒存在下でメチルラジカル発生源であるジクミルペルオキシド (DCP) を用いることにより、芳香族アミドのラジカル型メチル化反応が効率的に進行し、メチル化生成物を得ている。この反応では、まず二座配向基を有する芳香族アミドとニッケル触媒との配位子交換および続く C-H 結合の切断により、五員環ニッケラサイクルが生成する。また、この後のメチル化について、ラジカルトラップ実験などで反応機構の解明を試み、ニッケルから過酸化物への一電子供与と続くメチルラジカルのニッケルへの付加により進行しているとするのが妥当であるとした。

第3章では、パラジウム触媒を用いて、二座配向基を有する脂肪族アミドの C(sp³)-H 結合活性化を経るベンジル化反応を達成している。パラジウム触媒存在下で脂肪族アミドに対してヨウ化ヘプタフルオロイソプロピルをトルエン中で作用させることで、脂肪族アミドのベンジル化が効率的かつ触媒的に進行することを見出した。ここでは、触媒を添加せずに基質の脂肪族アミド、ヨウ化ヘプタフルオロイソプロピル、トルエン、および炭酸カリウムを反応させたところ、ヨウ化ベンジルの生成が観測された。このことから、ベンジル化の活性種はベンジルラジカルではなく、反応系中で発生するヨウ化ベンジルであるとした。

第4章では、ニッケル触媒を用いたスチレンとアラインの[4 + 2]付加環化反応を見出している。ニッケル触媒存在下でスチレンに対し、アライン前駆体とフッ化セシウムを作用させることで、スチレンとアラインとの 1:1 付加環化により、9,10-ジヒドロフェナントレンを高収率で得ている。この反応は、スチルベノイドと呼ばれる天然物の合成に応用することができ、スチルベノイドの一種である Callosumin の簡便合成も達成している。ここでは、スチレンおよびアラインがニッケルを介して脱芳香族化を経る酸化的環化を起こし、七員環ニッケラサイクル中間体が生成する。次に、水素原子の 1,3-転位により再芳香族化し、続く還元的脱離によって生成物を与える。つまり、まず酸化的環化により炭素-金属 (C-M) 結合を形成し、次に生成したニッケラサイクル中間体の再芳香族化によって C-H 結合を切断し、結果的に目的とする C-H 結合の官能基化を達成している。

審 査 の 要 旨

[批評]

本研究では、ニッケルおよびパラジウム触媒を用いた炭素-水素結合の活性化により、新たな炭素-炭素結合を形成する、汎用性の高い戦略を確立している。久保氏はまず、二座配向基を利用して金属による直接的 C-H 結合切断を経る C-H 結合活性化反応の開発に成功した。ここでは、C-H アルキル化反応の中でもラジカル的な導入法が存在しなかったメチル化の手法を開発し、C-H 結合活性化を経由するラジカル的アルキル化法の適応範囲を拡張した。C-H 結合活性化にあまり用いられてこなかったユビキタス金属であるニッケルを用いて、この反応を達成した点も特筆に値する。また、C-H 結合同士のクロスカップリング反応はアトムエコノミーに優れているが、この報告例の多くが芳香族 C-H 結合同士の反応であり、脂肪族 C-H 結合活性化を経由する反応は少ない。特に、不活性な脂肪族 C-H 結合同士のクロスカップリング反応は存在しなかった。ここで久保氏は、二座配向基とフルオロアルキルヨードを巧みに用いることで、化学選択性の高い反応を緻密に設計し、実現した。久保氏はさらに、炭素-金属結合の形成に続いて C-H 結合を切断する間接的 C-H 結合活性化に対し、中間に安定なメタラサイクルを経由することにより、目的の C-H 結合の選択的な官能基化を可能とした。ここでは、脱芳香族化を伴う酸化的環化と再芳

香族化を伴う1,3-水素移動といった素反応過程を巧みに組み合わせることで、間接的C-H結合活性化という新しいコンセプトを打ち立て、実現した。このC-H結合活性化における新しい観点は、様々なC-H結合活性化法の開発に今後用いられると期待できる。これらの手法を用いることで、直接のおよび間接的炭素-水素結合活性化の新手法を確立し、有機合成化学の新たな可能性を開拓した。

〔最終試験結果〕

令和2年2月21日、数理物質科学研究科学学位論文審査委員会において審査委員の全員出席のもと、著者に論文について説明を求め、関連事項につき質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって、合格と判定された。

〔結論〕

上記の論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、著者は博士(理学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。