

博士学位論文審査要旨

2010年2月17日

論文題目： 第10族遷移金属触媒を用いた炭素-炭素結合形成反応に関する研究

学位申請者： 山本 哲也

審査委員：

主査： 生命医科学研究科 教授 太田 哲男

副査： 工学研究科 教授 水谷 義

副査： 工学研究科 教授 小寺 政人

要 旨：

有機合成化学は医薬品や農薬などの生理活性物質や液晶ディスプレイなどの電子材料、衣類などの繊維材料の供給に寄与しており、人々の生活を豊かにするために欠かすことのできない研究分野である。また、あらゆる生命体はタンパク質、DNAやRNAなどの有機化合物で構成されており、生命現象を理解する上で、タンパク質などの生体機能分子に影響を与える各種有機化合物の単離、同定、設計及び合成手法の確立がきわめて重要な役割を果たす。そのため、欲しい化合物を迅速かつ効率よく、選択的に、安価に供給できる有機合成手法の研究・開発が重要となる。そこで、本論文では第10族元素を触媒として用いる効率的で基質汎用性の高い新規な炭素-炭素結合形成反応について研究している。

第一章ではパラジウム触媒によるアリールボロン酸のアルデヒド類への求核的付加反応について述べた。アリールボロン酸の炭素-ホウ素結合は比較的強く、水や空気に対して安定であり、求核的な反応は生じない。また、一般的なパラジウム触媒存在下で炭素-ホウ素結合が容易に開裂し、様々な有機ハロゲン化合物と反応することが知られていたが、アルデヒドなどのカルボニル化合物への求核的な付加反応は知られていなかった。種々のパラジウム錯体触媒を検討したところ、触媒量のクロロホルムを加えることを特徴とする、パラジウム-ホスフィン触媒によるアリールボロン酸のアルデヒド類への求核的付加反応を見出している。

第二章ではパラジウム触媒によるアリールボロン酸の α 、 β -不飽和カルボニルおよびニトリル化合物への1,4-付加反応について述べた。また、水溶性のホスフィン配位子を用いることで、水を溶媒とし、かつ触媒水溶液が再利用できることを見出している。

第三章では、新規に設計したNHC(含窒素ヘテロ環状カルベン)を配位子とするパラジウム触媒によるアリールボロン酸のアルデヒド類への付加反応について述べた。本触媒系は前述の触媒よりも高活性で、触媒量の低減、反応時間の短縮、基質適応範囲の拡大を達成している。

第四章では、ニッケル触媒を用いたビニル亜鉛試薬とアリールハライドのカップリング反応について述べた。官能基許容性が高く、毒性の懸念のないビニル亜

鉛試薬を用いたアリールハライドのニッケル触媒によるビニル化反応について研究し、迅速かつ収率よくビニル化が進行する条件を明らかとした。

以上、第 10 族遷移金属であるパラジウムやニッケルを触媒とする様々な炭素・炭素結合形成反応を明らかにした。これらの成果は、新規な高効率触媒系の開発のみならず、反応機構の解明も達成していることより、工学的かつ学術的に極めて優れている。

よって、本論文は、博士（工学）（同志社大学）の学位論文として十分な価値を有するものと認められる。

総合試験結果の要旨

2010年2月17日

論文題目： 第10族遷移金属触媒を用いた炭素-炭素結合形成反応に関する研究

学位申請者： 山本 哲也

審査委員：

主査： 生命医科学研究科 教授 太田 哲男

副査： 工学研究科 教授 水谷 義

副査： 工学研究科 教授 小寺 政人

要 旨：

本論文提出者は、2008年4月より本学大学院生命医科学研究科博士課程（後期課程）に在学している。各年度において優れた研究成果を挙げ、英語の語学試験にも合格しており十分な能力を有すると認定されている。また、「生物情報学深論」「プロジェクト特別演習B」の2科目4単位を修得しており、これまでの特殊研究を履修している。

論文の主たる内容は、Organic Letters、Chemistry Letters、Journal of Organometallic Chemistry、Journal of Organic Chemistryに掲載されるとともに、同志社大学理工学研究報告に2報筆頭著者として掲載されている。さらに、共著者として、Tetrahedron:Asymmetryに2報、Chemistry Letters 1報に掲載されており、都合、9編の業績を示している。このように優れた業績を示していることから、短縮による論文審査を申し出ている。

2010年2月3日午後1時より約1時間30分にわたり提出論文に関する学術講演会（博士論文公聴会）が開催され、種々質疑討論がなされたが、提出者の説明により十分な理解が得られた。

さらに講演会終了後、審査委員により論文内容ならびにこれらに関連する諸問題について口頭試問を実施した結果、本論文提出者は研究者として十分な学力を有することが認められた。

よって、総合試験の結果は合格であると認める。

博士学位論文要旨

論文題目： 第 10 族遷移金属触媒を用いた炭素-炭素結合形成反応に関する研究
氏 名： 山本 哲也

要 旨：

有機合成化学は医薬品や農薬などの生理活性物質や液晶ディスプレイなどの電子材料、衣類などの繊維材料の供給に寄与しており、人々の生活を豊かにするために欠かすことのできない研究分野である。また、あらゆる生命体はタンパク質、DNA や RNA などの有機化合物で構成されており、生命現象を理解する上で、タンパク質などの生体機能分子に影響を与える各種有機化合物の単離、同定、設計及び合成手法の確立がきわめて重要な役割を果たす。すなわち、有機合成化学の発展は生命科学の発展、さらには医療技術の進歩にも大きく影響し得る。そのため、欲しい化合物を迅速かつ効率よく、選択的に、安価に供給できる有機合成手法の研究・開発が重要となる。

有機化合物とは炭素を基本骨格に有する化合物のことを指し、理論上、あらゆる有機化合物は”炭素-炭素結合形成反応”と”官能基変換反応（酸化還元反応）”の組み合わせによって合成することができる。しかし、目標とする化合物が複雑化するにつれ適応できる反応が制限されるため、より高度な化学選択性、立体選択性や位置選択性で進行する優れた反応の開発が求められている。さらに、昨今の社会的要請として、環境に配慮した化学—グリーンケミストリー—の推進が行われており、効率的な触媒反応の開発が望まれている。

このような背景から、私は第 10 族元素を触媒として用いる効率的で基質汎用性の高い新規な炭素-炭素結合形成反応について研究した。

本論文は序論および 4 つの章から構成されている。

第一章ではパラジウム触媒によるアリールボロン酸のアルデヒド類への求核的付加反応について述べた。アリールボロン酸の炭素-ホウ素結合は比較的強く、水や空気に対して安定であり、求核的な反応は生じない。また、一般的なパラジウム触媒存在下で炭素-ホウ素結合が容易に開裂し、様々な有機ハロゲン化物と反応することが知られていたが、アルデヒドなどのカルボニル化合物への求核的な付加反応は知られていなかった。種々のパラジウム錯体触媒を検討したところ、触媒量のクロロホルムを加えることを特徴とする、パラジウム-ホスフィン触媒によるアリールボロン酸のアルデヒド類への求核的付加反応を見出した。

ビアリールメタノールの合成法として、アルデヒドと有機マグネシウム試薬との Grignard 反応が一般的であった。しかし、有機マグネシウム試薬は水や空気不安定であり、加えて官能基許容性が低いため、エステルやニトリル、ケトンなどを有するビアリールメタノールの合成は困難であった。本反応は多様な官能基の存在下でも円滑に進行し、従来法では困難であった種々の官能基化ビアリールメタノールを効率よく合成することができる。また、光学活性なホスフィンを配位子に用いることで中程度のエナン

チオ選択性で付加反応が進行する。

第二章ではパラジウム触媒によるアリールボロン酸の α , β -不飽和カルボニルおよびニトリル化合物への 1,4-付加反応について述べた。先の章で述べたパラジウム-ホスフィン-クロロホルム触媒の検討を行った際、パラジウム触媒の前駆体として $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ を用いると、dba (ジベンジリデンアセトン) に対するアリールボロン酸の 1,4-付加反応が進行することがわかった。このパラジウム-ホスフィン-クロロホルム触媒を用いることで様々な α , β -不飽和カルボニルおよびニトリル化合物に対するアリールボロン酸の付加反応が進行する。また、水溶性のホスフィン配位子を用いることで、水を溶媒とし、かつ触媒水溶液が再利用できることを見出した。

第三章では、新規に設計した NHC (含窒素ヘテロ環状カルベン) を配位子とするパラジウム触媒によるアリールボロン酸のアルデヒド類への付加反応について述べた。第一章で示した触媒活性種を基に、NHC を配位子とするパラダサイクル錯体がアリールボロン酸のアルデヒド類への付加反応の有効な触媒になると考えた。パラダサイクルを形成しやすくするため、配位子の近傍に臭素を配した 1-(2-ブロモフェニル)-3-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-4,5-ジヒドロイミダゾリニウムクロライドを設計・合成し、触媒反応に応用したところ、狙い通りの高い触媒活性が明らかとなった。本触媒系はパラジウム-ホスフィン-クロロホルム触媒よりも高活性で、触媒量の低減、反応時間の短縮、基質適応範囲の拡大を達成することができた。また、DMF や DMSO などの極性溶媒下でも反応が進行し、選択的にアルデヒドへの求核付加反応が進行した。

第四章では、ニッケル触媒を用いたビニル亜鉛試薬とアリールハライドのカップリング反応について述べた。官能基化されたスチレンは機能性高分子や医薬品の原料として利用されており、簡便で効率的な合成法の開発は工業的に重要視されている。現在、多くのスチレンが塩化ビニルとアリール金属種のクロスカップリングによって合成されているが、アリール金属種を調製できない官能基を有するスチレンの需要が高まっている。そこで調製容易なビニル金属種とアリールハライドのカップリング反応の開発を試みた。現在まで、20 年近く新しいニッケル触媒は報告されておらず、加えてビニルマグネシウム試薬かビニルスズ試薬を用いた触媒系しか知られていなかった。そこで、官能基許容性が高く、毒性の懸念のないビニル亜鉛試薬を用いたアリールハライドのニッケル触媒によるビニル化反応について研究した。種々の配位子を検討したところ、二座のホスフィン配位子 xantphos が最も優れた効果を示した。反応機構を考察し、ニッケル触媒とビニル亜鉛が反応してアート錯体を形成することで触媒不活性になると考え、ビニル亜鉛の系中濃度を低く保つことで触媒活性の低下を抑制できると考えた。ビニル亜鉛の系中濃度を低く保つため、ビニル亜鉛をゆっくりと加える手法を試みたところ、エステルやエーテル、ニトリル、ケトン、ピリジンなどの共存下で迅速かつ収率よくビニル化が進行することが明らかとなった。

以上、第 10 族遷移金属であるパラジウムやニッケルを触媒とする様々な炭素-炭素結

合形成反応を明らかにした。中でも、本論文の第一章から三章の触媒活性種である”カルバニオンを対アニオンの一つとして有するパラジウム錯体”は、今後、より多様な求電子剤と求核剤の反応を促進する触媒として更なる発展が期待できる。