

京都大学	博士（工学）	氏名	矢田 陽
論文題目	Nickel/Lewis Acid Dual Catalysis for Carbocyanation Reactions of Alkynes and Alkenes (アルキンおよびアルケンのカルボシアノ化反応に有効なニッケル/ルイス酸協働触媒に関する研究)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>遷移金属触媒とルイス酸の協働作用により、遷移金属触媒のみでは実現できない反応が可能になることが知られている。例えば、高活性カチオン性金属種を生成したり、不飽和基質を求電子的に活性化して酸化的環化や酸化的付加を促進する。</p> <p>遷移金属触媒を用いて炭素—シアノ基結合を切断し、両有機基を不飽和基質に付加させるカルボシアノ化反応は、新しい炭素—炭素結合二つを一挙に構築できるうえ副生成物を全く生じない原子効率 100%の有機合成上有用な反応であるが、反応条件が比較的過酷であるうえ、反応に利用できるニトリルの制限も大きいことが問題であった。一方、遷移金属錯体による炭素—シアノ基結合の切断、形成をルイス酸が促進することが知られている。こうした背景をもとに、カルボシアノ化反応の有用性と一般性を広げることを目指して、本研究はニッケル/ルイス酸協働触媒に用いるカルボシアノ化反応の効率向上と基質適用範囲の拡大に関する研究成果をまとめたものであり、全5章から成っている。</p> <p>第1章は序論であり、遷移金属触媒とルイス酸触媒の有機合成における位置づけとその意義を簡潔に論じ、遷移金属とルイス酸の協働作用を利用する例として、ルイス酸によって遷移金属上のハロゲン配位子を引き抜き、オレフィン重合やヘック反応に有効なカチオン性金属種を発生させる手法を述べている。つづいて、これが不飽和基質と協働的に作用して、酸化的環化や不活性化炭素—水素および炭素—酸素結合の遷移金属への酸化的付加、および炭素—窒素または炭素—酸素結合の還元的脱離が促進されることを述べ、遷移金属/ルイス酸協働触媒が新しい触媒反応を創出するための鍵になると論じている。具体例として、ニッケル触媒による不飽和化合物のカルボシアノ化反応の条件が過酷であり、ニトリルに関して一般性が低いことが問題であることを指摘している。そのうえで、ニトリルのシアノ基がルイス酸に配位することによって、炭素—シアノ基結合のニッケルへの酸化的付加やパラジウムからの還元的脱離が促進される素反応の例を述べ、これを利用することによって得た研究成果を要約するとともに当該分野の研究について総括している。</p> <p>第2章では、ニッケル触媒によるアルキンのアリールシアノ化反応におけるルイス酸共触媒の添加効果について述べている。有機アルミニウムやホウ素化合物をルイス酸共触媒として添加することによって、反応条件と基質適用範囲が大幅に改善されることが明らかにされた。ニッケル(0)に酸化的付加することがよく知られている塩素および臭素置換シアン化アリールを用いても、炭素—シアノ基結合のみが選択的に活性化され、対応する付加体が収率よく得られる。アルケン基質では、ノルボルナジエンへの付加は進行するが、単純な1-アルケンへでは、反応の最終段階である還元的脱離よりも副反応であるb-水素脱離が進行し、Hcek反応生成物のみを生じる。</p>			

また、ニッケル/有機ホウ素協働触媒を用いると、シアン化アルケニルのアルキンへの付加によっていろいろな1-シアノ-1,3-ブタジエンが合成できる。これらの生成物は多置換ピリジンの合成前駆体として利用できることが示されている。

第3章では、ニッケル/ルイス酸協働触媒によって、アルケンの分子内アリールシアノ化反応が進行し、ベンジル位四級炭素を有するシアノメチル置換ベンゾシクロアルカンが収率よく得られると述べている。アリール-シアノ基結合のニッケル(0)への酸化的付加、アルケンの分子内挿入によって生じるアルキルニッケル中間体が β -水素を持たないような基質からは生成物が収率よく得られるものの、 β -水素を有する基質からは目的生成物は全く得られない。光学活性ホスフィン配位子を用いることによってエナンチオ選択的なアリールシアノ化反応を実現し、得られた光学活性ニトリルがアルカロイドの不斉合成に利用できることを示している。また、 η^2 -ニトリルニッケル錯体ならびに酸化的付加体のそれぞれルイス酸付加体を単離して、X線結晶構造解析による構造決定にも成功している。これらの錯体の量論反応をNMRで解析することによって、ホスフィン配位子と二重結合の配位子交換、または二重結合のアリール-ニッケル結合への挿入が触媒サイクルの律速段階であることを明らかにしている。

第4章では、ニッケル/ルイス酸協働触媒存在下、アルキンのアルキルシアノ化反応について述べている。アセトニトリルやプロピオニトリルは、収率よく対応する付加体を生じるが、ブチロニトリルの反応では、ニッケル(0)に酸化的付加して生じるアルキルニッケル中間体からの β -水素脱離のために収率が著しく低下する。そこで、まず β -水素を持たないいろいろな置換アセトニトリルのアルキンへの付加を検討し、対応する付加体を収率よく得ることに成功した。アリール基やアミノ基、水酸基、シリル基が置換基として利用できる。また、キラルな光学活性シアン化ベンジルを用いて反応前後の絶対配置を調べ、炭素-シアノ基結合の酸化的付加が立体保持で進行すること、この立体化学が生成物にも反映されることを明らかにしている。

第5章では、配位性官能基を γ -位に有するシアン化アルキルを用いると β -水素脱離を抑えてアルキルシアノ化体が収率よく得られると述べている。 δ -位および ε -位にアミノ基を有するシアン化アルキルを用いると、アミノ基の γ -位でアルキンに付加することを認め、5員環アザニッケラサイクル中間体を經由して反応が進行することを明らかにしている。また、 γ -アミノブチロニトリルとプロピオニトリルとの競争反応を行うと、 γ -アミノブチロニトリルのアルキンへの付加体のみが得られる事実から、配位性官能基の反応加速効果についても言及している。このような配位性官能基の適用範囲を詳細に調べ、酸素や硫黄置換基も有効であることを明らかにしている。

(論文審査の結果の要旨)

ニッケル触媒による不飽和炭化水素のカルボシアノ化反応は、炭素—炭素結合を二つ一挙に構築できる有用な反応であるが、反応条件が比較的過酷であったりニッケル触媒を多量必要とするうえ、反応に利用できるニトリルの制限も大きかった。本論文は、シアノ基がルイス酸に配位することによって、炭素—シアノ基結合の酸化的付加および還元的脱離が促進されることに着目し、ニッケル/ルイス酸協働触媒によってカルボシアノ化反応を高効率化した研究成果をまとめたものであり、得られた成果は以下の4点に要約できる。

- (1) 有機アルミニウムやホウ素化合物を少量添加すると、アルキンやノルボルナジエンのニッケル触媒アリアルシアノ化反応が飛躍的に加速され、反応条件の大幅な改善と基質適用範囲の大幅な拡大を実現した。このニッケル/ルイス酸協働触媒存在下では、シアン化アルケニルすらアルキンに付加することも見つけた。
- (2) アルケンの分子内アリアルシアノ化反応がニッケル/ルイス酸協働触媒存在下に進行し、ベンジル位四級炭素と新しい炭素—シアノ基結合を一挙に構築できる新手法を創出した。光学活性リン配位子を用いることによってエナンチオ選択的アリアルシアノ化反応が進行し、アルカロイドの不斉合成に応用した。さらに、反応中間体の単離および構造決定に成功し、触媒サイクルの律速段階を明らかにした。
- (3) ニッケル/ルイス酸協働触媒存在下、アセトニトリルやプロピオニトリルのアルキンへの付加を実現した。また、各種置換アセトニトリルのアルキンへの付加を検討し、対応する付加体を収率よく得ることに成功した。キラルな光学活性シアン化ベンジルを用いて反応前後の絶対配置を調べ、炭素—シアノ基結合の酸化的付加が立体保持で進行すること、この立体化学が生成物にも反映されることを明らかにした。
- (4) 窒素や酸素、硫黄などの配位性官能基が γ 位にあれば、アルカンニトリルでも β -水素脱離することなくアルキンにシス付加することを見つけた。 δ -位および ε -位にアミノ基を有するシアン化アルキルを用いると、アミノ基の γ 位でアルキンに付加することを認め、5員環アザニッケラサイクル中間体を經由して反応が進行することを明らかにした。

以上のように、本論文は、ニッケル/ルイス酸協働触媒によるカルボシアノ化反応の効率の大幅な改善と、ニトリル化合物の基質適用範囲の大幅な拡大に成功し、入手容易なニトリル化合物から多様な構造を有するニトリル化合物が簡便かつ効率よく合成できることを明らかにしている。シアノ基がさまざまな有機基に変換できることを考慮すると、本研究成果は、多様な有機基を不飽和化合物に導入する一般性に優れた分子変換を達成したものであり、学術上ならびに實際上寄与するところが少なくない。したがって、本論文は博士(工学)の学位論文として価値のあるものと認める。また、平成22年1月22日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。