

学位論文題名

有機アンチモン(Ⅲ)化合物と有機ハロゲン化物との
パラジウム触媒によるクロスカップリング反応に関する研究

学位論文内容の要旨

本研究は、有機アンチモン(Ⅲ)化合物(スチバン類)と有機ハロゲン化物との Pd 触媒によるクロスカップリング反応について検討したものである。これまであまり有機反応に応用されていなかったスチバン類がトランスメタル化剤として機能することを見出し、それに関連する以下のことを明らかにした。

種々のメタルアセチリド類が有機ハロゲン化物とのクロスカップリング反応において高い反応性を示すことに着目し、取り扱いが容易で短工程で合成できるジフェニルエチニルスチバン類を種々合成し、有機ハロゲン化物とのクロスカップリング反応を行った。その結果、アンチモン上の2つのアリール基がダミーリガンドとなり、エチニル基のみが選択的に酸塩化物類、ヨウ化ビニル類、ヨウ化アリール類と反応することが明らかになった。この反応の最適化を行い、酸塩化物との反応では 1,2-DCE 中での反応が、また、ヨウ化ビニル類やヨウ化アリール類との反応では、アミン類や HMPA などのアンチモンに対して配位力を有する溶媒中での反応が良好な結果を与えることを見出した。

エチニルスチバンとヨウ化アリール類との反応を、一酸化炭素雰囲気下で行った。その結果、一酸化炭素が Pd 触媒に配位し、アシル-Pd 錯体へ転位した後にトランスメタル化が進行するカルボニル化反応により、アリールエチニルケトン類が一工程で得られることを見出した。本カルボニル化反応は、1 atm の一酸化炭素雰囲気下では、少量のクロスカップリング体を伴って CO 挿入体を与える。これに対し、CO 圧を 20 atm に昇圧すれば、クロスカップリング体の生成が抑えられ、効率よくケトン体得られることが分かった。また、通常、電子求引基を有するヨウ化アリールのカルボニル化反応は一酸化炭素が挿入されずにクロスカップリングした生成物を多く与える。スチバン類をトランスメタル化剤として用いたカルボニル化反応では、このようなヨウ化アリール類に対しても良好な収率でケトン体を与えた。

エチニルスチバンとヨウ化アリール類とのクロスカップリング反応では、長時間にわたる加熱が必要であったことから、これらの反応を MW 照射下で行い、反応の高速化・効率化を検討した。エチニルスチバン類は極性が低いため、MW による反応促進効果をきわめて受けにくい。しかし、DMSO などの極性溶媒中で 4 級アンモニウム塩を

MW 吸収補助剤として添加すると、きわめて短時間で効率よく反応が進行することを見出した。

次に、スチバン類のクロスカップリング反応における反応性を向上させる目的で、分子内 N, O, S と Sb との間に渡環相互作用を有する 1,5-ヘテロスチボシン類を種々合成し、クロスカップリング反応を行った。その結果、分子内 N-Sb 相互作用を有する 1,5-アザスチボシン類が高い反応性を示し、緩和な条件で効率よく反応するカップリング剤となることが分かった。すなわち、酸塩化物や電子求引基を有するヨウ化アリール類との反応では、いずれの場合も室温下、短時間で反応が進行し、高収率でクロスカップリング体が生成した。さらに、1,5-アザスチボシンの窒素上に電子供与性が強くかさ高い *t*-ブチル基を導入すれば、アンチモン上の有機置換基（エチニル基）が活性化され、電子供与基を有するヨウ化アリール類や反応性が低い臭化アリール類とのカップリング反応もすみやかに進行した。このように、Sb と相互作用する元素の種類や元素上の置換基の種類により、スチボシン類の反応性が大きく変化するという知見を得た。

エチニル-1,5-アザスチボシンの反応性の向上と構造の関係を明らかにするため、この化合物の単結晶 X 線構造解析を行った。その結果、1,5-アザスチボシンの Sb 原子はひずんだ擬三方両錐構造をとり 10-Sb-4 型の超原子価 Sb 化合物に極めて近い構造を有していること、また、N-Sb 間の相互作用により Sb-エチニル炭素間の結合が伸長していることが明らかになった。この結合の伸長により、トランスメタル化が進行しやすくなったものと考えられる。

1,5-アザスチボシンを用いた有機ハロゲン化物のエチニル化がすみやかに進行したことから、次に Sb 上にアリール基を有する 1,5-アザスチボシン類を合成し、その反応性について検討した。相互作用がないトリアリールスチバン類と有機ハロゲン化物とのクロスカップリング反応は中性条件下ではほとんど進行しない。しかし、Sb-アリール-1,5-アザスチボシン類を用いると、添加物による活性化を必要とせず、1,2-DCE などの中性溶媒中で酸塩化物やヨウ化アリール類とのクロスカップリング反応が進行した。

このアリール化反応の進行には長時間（24 h）の加熱を要したことから、MW 照射下で反応を行い高速化を検討した。その結果、ホモカップリング体が若干増加し、クロスカップリング体の収率が多少低下したが、大幅な反応時間の短縮（5 分）が可能となった。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 橋 本 俊 一
副 査 教 授 栗 田 城 治
副 査 教 授 佐 藤 美 洋
副 査 助 教 授 中 村 清 一

学 位 論 文 題 名

有機アンチモン（Ⅲ）化合物と有機ハロゲン化物との パラジウム触媒によるクロスカップリング反応に関する研究

有機反応におけるアンチモン（Sb）化合物の利用に関しては、無機 Sb 化合物が超強酸やルイス酸として利用されていることは従来から知られていたが、有機 Sb 化合物を使った反応は少ない。そこで、著者は 5 価あるいは超原子価 Sb 化合物に比べて反応性が劣るものの、安定で取り扱いが容易な有機 Sb（Ⅲ）化合物（スチバン）に着目し、これらを用いた新しい有機反応を開発する研究の一環として、そのクロスカップリング反応を検討した。

種々のメタルアセチリド類が有機ハロゲン化物とのクロスカップリング反応において高い反応性を示すことに着目し、取り扱いが容易で短工程で合成できるジフェニルエチニルスチバン類を用いたクロスカップリング反応を行った。その結果、アンチモン上の 2 つのアリール基がダミーリガンドとなり、エチニル基のみが選択的に酸塩化物類、ヨウ化ビニル類、ヨウ化アリール類と反応することを明らかにしている。この反応の最適化を行い、酸塩化物との反応では 1,2-DCE 中での反応が、また、ヨウ化ビニル類やヨウ化アリール類との反応では、アミン類や HMPA などのアンチモンに対して配位力を有する溶媒中での反応が良好な結果を与えることを見出している。

エチニルスチバンとヨウ化アリール類との反応を、一酸化炭素雰囲気下で行った。その結果、Pd 触媒に配位した一酸化炭素がクロスカップリング体に挿入されるカルボニル化が進行し、アリールエチニルケトン類が一工程で得られることを見出している。通常、電子求引基を有するヨウ化アリールのカルボニル化反応は一酸化炭素が挿入されずにクロスカップリングした生成物を多く与えるが、スチバン類を用いたカルボニル化反応では、このようなヨウ化アリール類に対しても良好な収率でケトン体を与えている。

MW 照射下でエチニルスチバンとヨウ化アリール類とのクロスカップリング反応を行い、本反応の高速化・効率化を試みた。エチニルスチバン類は極性が

低いため、MW による反応促進効果を受けにくい、DMSO などの極性溶媒中で 4 級アンモニウム塩を MW 吸収補助剤として添加すると、反応はきわめて短時間で効率よく進行することを見出している。

スチバン類のクロスカップリング反応における反応性を向上させる目的で、分子内 N, O, S と Sb との間に渡環相互作用を有する 1,5-ヘテロスチボシン類を種々合成し、クロスカップリング反応を行った。その結果、分子内 N-Sb 相互作用を有する 1,5-アザスチボシン類が高い反応性を示し、緩和な条件で効率よく反応するカップリング剤となることを明らかにしている。さらに、1,5-アザスチボシンの窒素上に電子供与性が強くかさ高い *n*-ブチル基を導入すれば、アンチモン上の有機置換基（エチニル基）が活性化され、電子供与基を有するヨウ化アリール類や反応性が低い臭化アリール類とのカップリング反応もすみやかに進行している。このように、Sb と相互作用する元素の種類や元素上の置換基の種類により、スチボシン類の反応性が大きく変化するという知見を得た。

Sb-エチニル-1,5-アザスチボシンの反応性の向上と構造の関係を明らかにするため、この化合物の単結晶 X 線構造解析を行った。その結果、1,5-アザスチボシンの Sb 原子は擬三方面錐構造をとり 10-Sb-4 型の超原子価 Sb 化合物に近い構造を有していること、また、N-Sb 間の相互作用により Sb-エチニル炭素間の結合が伸長していることが明らかになった。この結合の伸長により、トランスメタル化が進行しやすくなったものと考察している。

1,5-アザスチボシンを用いた有機ハロゲン化物のエチニル化がすみやかに進行したことから、Sb 上にアリール基を有する 1,5-アザスチボシン類を合成し、その反応性について検討した。相互作用がないトリアリールスチバン類と有機ハロゲン化物とのクロスカップリング反応は中性条件下ではほとんど進行しない。しかし、N-Sb 間の相互作用により活性化された Sb-アリール-1,5-アザスチボシン類を用いると、添加物による活性化を必要とせず、1,2-DCE などの中性溶媒中で酸塩化物やヨウ化アリール類とのクロスカップリング反応が進行した。このアリール化反応の進行には長時間（24 h）の加熱を要したことから、MW 照射下で反応を行い高速化を検討した。その結果、ホモカップリング体の増加とクロスカップリング体の若干の減少が認められたものの、大幅な反応時間の短縮（5 分）が可能となった。

以上、著者の研究はスチバン類がトランスメタル化剤として機能することを示し、さらに、N-Sb 相互作用を有する 1,5-アザスチボシン類が著しく高い反応性を示すことなどを実験的に明らかにしている。本研究は、いまだ未開拓な分野である有機アンチモン(III)化合物の機能の解明に大きく寄与すると共に、有機化学の分野に新しいクロスカップリング剤を提供するものと考えられる。

従って、審査委員会は角澤直紀氏の論文が博士（薬学）の学位を受けるのに十分値するものと認めた。