



TITLE:

Studies on Catalytic Denitrative Transformations of Organic Nitro Compounds(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Kashihara, Myuto

CITATION:

Kashihara, Myuto. Studies on Catalytic Denitrative Transformations of Organic Nitro Compounds. 京都大学, 2022, 博士(工学)

ISSUE DATE:

2022-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k23910>

RIGHT:

許諾条件により本文は2023-03-22に公開; Chapter 1: Reprinted with permission from Acc. Chem. Res. 2021, 54, 2928–2935. Copyright 2021 American Chemical Society. DOI: 10.1021/acs.accounts.1c00220 Chapter 2: Reprinted with permission from Org. Lett. 2018, 20, 1655–1658. Copyright 2018 American Chemical Society. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b00430 Chapter 3: Reprinted with permission from Organometallics 2021, 40, 2209–2214. Copyright 2021 American Chemical Society. DOI: 10.1021/acs.organomet.1c00183 Chapter 4: Reproduced from Chem. Commun. 2019, 55, 9291–9294. with permission from Royal Society of Chemistry. DOI: 10.1039/c9cc05055h

京都大学	博士 (工学)	氏名	柏原 美勇斗
論文題目	Studies on Catalytic Denitrative Transformations of Organic Nitro Compounds (有機ニトロ化合物の触媒的変換に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>有機ニトロ化合物は、調製が容易であることに加え、ニトロ基の高い求電子性に由来した特異な反応性を利用して種々の修飾を施すことができるため、有機合成における重要な出発原料や中間体として利用されてきた。高度に修飾されたニトロ化合物の C-NO₂ 結合を切断し官能基化できれば、複雑な分子を高効率で合成できる有用な手法となるが、一般にニトロ基の N-O 結合の反応が優先するため、ニトロ基を脱離基として変換することは難しい。実際に C-NO₂ 結合の切断を経る分子変換はいくつか報告例があるものの、分子内に別の電子求引性置換基を有する基質や特定の位置にニトロ基を有する基質にしか適用できない反応や、毒性の高い反応剤を用いる反応が多く、実用性に乏しい。また導入できる官能基にも大きな制限があることから、C-NO₂ 結合の切断の後に種々の反応剤と反応できる共通中間体を生じる一般性の高い手法の開発が望まれていた。本論文は、有機ニトロ化合物のニトロ基の脱離を伴う触媒的変換反応についてまとめたものであり、以下の5章から成っている。</p> <p>第1章は序論であり、有機合成化学における新規反応開発の重要性が論じられた後、芳香族および脂肪族ニトロ化合物それぞれの合成、修飾についての歴史的背景を通じてそれらの有用性が述べられるとともに、C-NO₂ 結合の変換に関する世界的な研究状況、特にその制限や問題点が示されており、当該分野の研究および本研究で得られた成果について要約されている。</p> <p>第2章では、Pd 触媒による芳香族ニトロ化合物の還元的脱ニトロ化反応について述べられている。一般にニトロ化合物は還元的な条件においてアミンやヒドロキシルアミンなどの含窒素化合物へと還元されるが、Pd/BrettPhos 触媒による C-NO₂ 結合の酸化的付加を利用し、穏和な還元剤として 2-プロパノールを用いることで、ニトロ基を水素へと効率よく置換できることを明らかにしている。</p> <p>第3章では、Pd 触媒による芳香族ニトロ化合物のエーテル化について述べられている。本形式の反応は、電子求引性の置換基を有する活性化された基質に対しては複数の報告例があるが、活性化されていない基質では容易に進行しないことが知られている。本章では、C-NO₂ 結合の酸化的付加活性を維持しつつ、C-O 結合の還元的脱離を促進する配位子を設計することで、より広範な基質にエーテル化が施せることを示している。また、密度汎関数法 (DFT) に基づく計算によって、新規配位子の動的な挙動が高</p>			

い触媒活性に寄与していることを明らかにしている。

第4章では、Pd/N-ヘテロ環状カルベン (NHC) 触媒による芳香族ニトロ化合物のクロスカップリング反応について述べられている。これまで Pd/リン配位子触媒で行われてきた芳香族ニトロ化合物のクロスカップリング反応では、十分な収率を得るために 5 mol% 以上のパラジウムと過剰な配位子を用いる必要があり、これが触媒の活性および寿命の不足に由来していることが明らかになっている。そこで、より電子供与性が高く剛直な骨格を有する NHC 配位子を用いることで、従来系よりも活性と寿命が向上する触媒となることを見出し、高い活性を維持しつつ触媒量を大幅に低減できることが示されている。

第5章では、脂肪族ニトロ化合物から触媒的にラジカルを生じさせる新手法について述べられている。9-フルオレノールを一電子還元触媒として用いることで、C-NO₂ 結合の開裂が効率よく進行し、対応するアルキルラジカルが得られることを見出している。本触媒系は、スズヒドリドを用いる従来系と比較して、安全性やコスト、実験操作の簡便さに優れていることに加え、得られたラジカルが水素化や Giese 付加、Minisci 反応といった多様な反応に用いることができる点から有用性に富む。

このように本論文では、芳香族ニトロ化合物については Pd 触媒による酸化的付加、脂肪族ニトロ化合物については有機触媒による一電子還元を契機として C-NO₂ 結合を切断し、それぞれ種々の求核剤、求電子剤と反応させる手法が述べられている。触媒の作用によって鍵となる C-NO₂ 結合活性化を行うこれらの手法は、基質に特化した従来法に比して高い一般性を担保しており、また反応形式の多様性にも優れている。さらに、実験や理論計算による反応機構解析からは、新しい有機合成反応の開発における触媒の設計に関して有用な知見が得られている。

氏名	柏原 美勇斗
----	--------

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、芳香族および脂肪族ニトロ化合物それぞれについてニトロ基の脱離を伴う触媒的変換反応をまとめたものであり、得られた成果は次の四点に集約できる。

(1) パラジウム／BrettPhos触媒による芳香族ニトロ化合物の還元的脱ニトロ化反応を開発した。C-NO₂結合の酸化的付加を鍵段階とし、穏和な還元剤として2-プロパノールを用いることによって、競合するニトロ基の還元を抑制し、還元的脱ニトロ化反応を効率よく進行させることに成功している。

(2) 触媒サイクルにおける酸化的付加に対する活性を維持しつつ還元的脱離を促進できる新しいリン配位子を設計・合成し、これを用いて芳香族ニトロ化合物のエーテル化反応を開発した。同様の変換を行う既存の反応とは異なり、本手法は電子供与性の置換基を有する芳香族ニトロ化合物の変換にも適用可能である。また、密度汎関数法(DFT)に基づく計算によって、配位子の動的性質が高い触媒活性に寄与していることを明らかにした。

(3) これまでに芳香族ニトロ化合物のクロスカップリングに用いていたリン配位子を改良してN-ヘテロ環状カルベン(NHC)配位子を設計・合成し、それを用いた触媒系が従来系を上回る活性を有することを明らかにした。これにより、高い触媒活性を維持したまま触媒量を大幅に低減できることを示している。

(4) 脂肪族ニトロ化合物のC-NO₂結合を切断して触媒的にアルキルラジカルを発生させる手法を開発し、それを水素化、Giese付加およびMinisci反応に適用できることを明らかにした。触媒として用いる9-フルオレノールは安価かつ低毒性、また取り扱いも容易であるため、本手法は、従来のスズヒドリドを用いる手法を凌駕する実用性を備えた反応である。

以上、本論文は、これまでほとんど例のなかった有機ニトロ化合物のC-NO₂結合の切断を経る触媒的な変換反応について、新たな手法をまとめたものである。これらは、基質適用範囲や類似反応への応用性の観点から一般性や実用性に優れた手法であり、またその反応機構からは、遷移金属触媒における配位子や有機触媒に対する新しい設計指針が示されているなど、学術上、実際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として価値あるものと認める。また、令和4年2月19日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行って、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。