

氏 名 市位 駿

学位(専攻分野) 博士(理学)

学位記番号 総研大甲第 2133 号

学位授与の日付 2020 年 3 月 24 日

学位授与の要件 物理科学研究科 機能分子科学専攻
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 Development of Efficient Carbon-Carbon Bond Forming
Reactions Using a ppb to ppm Loading Amount of a Palladium
NNC-Pincer Complex

論文審査委員 主 査 教授 江原 正博
教授 魚住 泰広
准教授 榎山 儀恵
准教授 草本 哲郎
機構教授 檜山 爲次郎
中央大学研究開発機構
准教授 大高 敦
大阪工業大学工学部応用化学科

(様式3)

博士論文の要旨

氏 名 市位 駿

論文題目 Development of Efficient Carbon-Carbon Bond Forming Reactions Using a ppb to ppm Loading Amount of a Palladium NNC-Pincer Complex

Transition-metal-catalyzed organic transformations are indispensable means of chemical syntheses today, among which palladium-catalyzed reactions have been recognized as the most powerful methods in modern organic synthesis. Palladium-catalyzed reactions have been extensively studied since 1970s, and a variety of unique and useful carbon-carbon bond forming reactions have been developed so far. With the advent of “cross-coupling”, the chemistry of sp^2 carbon- sp^2 carbon bond formation with haloarenes has seen an increase in interest and importance over the past several decades. Indeed, a wide variety of pharmaceuticals, bioactive compounds, functional materials, etc. have been efficiently synthesized by utilizing the cross-coupling reactions.

However, despite the high synthetic utility, problems associated with the practical use of palladium lies in its toxicity and low-earth abundance. In general, a mol percent (parts-per-hundred)-level loading of a palladium complex is often required to promote the intended reactions with high efficiency under homogeneous conditions, where, especially for preparing pharmaceuticals as well as functional (electronic, optical, etc.) materials, palladium metal contaminants have to be removed from the products resulting in complicated and costly manipulations. Reducing the loading of palladium catalysts would solve these difficulties.

In this context, this author focused on the development of efficient catalyst systems which work at mol ppb (parts-per-billion) to mol ppm (parts-per-million) levels of palladium, i.e. 10^4 – 10^7 higher catalytic performance compared to the conventional mol percent catalysis. Thus, this author describes the Mizoroki-Heck reaction (Chapter 1) and the Hiyama coupling reaction (Chapter 2) catalyzed by a ppb to ppm loading amount of a palladium NNC-pincer complex. Detailed mechanistic studies on the Hiyama coupling reaction (Chapter 3) were also demonstrated.

In Chapter 1, this author has developed an efficient Mizoroki-Heck reaction using a palladium NNC-pincer complex. The Mizoroki-Heck reaction of various aryl halides with alkenes proceeded in the presence of an NNC-pincer palladium complex at 1 to 10 mol ppm loadings in *N*-methylpyrrolidone at 140 °C to give the corresponding internal alkenes in excellent yields. A mol ppb loading amount of the catalyst was found to promote the reaction of iodobenzene with *n*-butyl acrylate at 160 °C for 72 h under the neat conditions to afford *n*-butyl

cinnamate in 87% yield, where total turnover number and turnover frequency reached up to 870,000,000 and $3,356\text{ s}^{-1}$, respectively. Reaction rate analyses, transmission electron microscopic measurement of the reaction mixture, and catalyst poisoning tests suggested that the NNC-pincer complex served as a precursor for the generation of a monomeric (single atomic) palladium species. The catalyst was applied in a ten-gram-scale synthesis of the UV-B sunscreen agent octinoxate (2-ethylhexyl 4-methoxycinnamate).

In Chapter 2, the Hiyama cross-coupling reaction using a ppm loading amount of a palladium NNC-pincer complex has been developed. A palladium NNC-pincer complex at a 5 mol ppm loading efficiently catalyzed the Hiyama coupling reaction of aromatic bromides with aryltrialkoxysilanes in the presence of potassium fluoride in propylene glycol at $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ to furnish the corresponding biaryls in up to 99% yield with wide functional group tolerance including a variety of heteroaromatics. To demonstrate the further utility of the reaction system, this method was applied to a multi-gram scale synthesis of adapalene and a synthesis of a liquid-crystalline compound, as well as to the derivatization of triethoxysilylated dextromethorphan and an aryl bromide-tethered norfloxacin.

In Chapter 3, to gain insight into the reason for the high efficiency of the Hiyama cross-coupling reaction, detailed mechanistic studies were conducted. ESI-MS and ^{29}Si NMR analyses of the reaction mixture suggested that aryltrialkoxysilanes reacted with glycol solvents in the presence of potassium fluoride as a base to afford glycol-derived pentacoordinate spirosilicate intermediates in situ. A single-crystal x-ray analysis of the spirosilicate clearly confirmed its structural nature. Preliminary theoretical studies revealed that the silicate intermediates are quite reactive silicon reagents in the transmetalation step. This result was in good agreement with that obtained by stoichiometric reactions of an arylpalladium fluoride complex with the silicate intermediate and with a simple aryltrialkoxysilane.

博士論文審査結果

Name in Full 氏名 市位 駿

論文題目 Development of Efficient Carbon-Carbon Bond Forming Reactions Using a ppb to ppm Loading Amount of a Palladium NNC-Pincer Complex

本論文は出願者によって開発された超高活性パラジウム触媒反応について論じられている。特に Mizoroki-Heck 反応および Hiyama 反応を mol ppm あるいは mol ppb の極微量の触媒によって遂行可能とする反応システムを確立し、またその反応機構について実験結果に基づいて合理的に議論している。

すなわち、本学位論文は序論に続き研究成果を論じた3章の本論、さらに本論内容を総括した結論によって構成されている。序論では上述のいくつかの開発標的反応や ppb~ppm 触媒量で機能する超高活性パラジウム触媒の学術背景、ならびに出願者の博士課題に直結した所属研究室の従来成果、開発研究対象である Mizoroki-Heck 反応および Hiyama 反応の背景や現況などを紹介し、かつ出願者の博士学位研究の学術および社会的意義付けを論じている。

本論1章において出願者は、所属研究室で創製されていたパラジウム NNC-ピンサー錯体が Mizoroki-Heck 反応を極めてよく触媒することを見出した。Mizoroki-Heck 反応はノーベル化学賞の対象となった重要な基幹分子変換反応である。多様な芳香族ハライドとオレフィン類の反応はモル比率で ppm 相当 (mol ppm 量) 以下のパラジウム NNC-ピンサー錯体の存在下効率よく進行しスチレン型生成物を高収率で与える。中でもヨードベンゼンとアクリル酸ブチルとの反応による桂皮酸ブチルの合成では mol ppb 量の触媒で進行し、その際の触媒回転数 (TON) は 870,000,000 回、触媒効率 (TOF) は 3356 s^{-1} に達している。出願者はこの画期的な超高触媒活性発現の学理を解き明かすべく幾つかの検証実験を計画し、反応混合物中に発生するパラジウムナノ粒子の透過電子顕微鏡観察、反応進行中の hot filtration test, Crabtree test, などを実施した。それらの実験結果から反応系中での単原子パラジウム種の発生、そのリザーバーとしてのナノ粒子の形成などを合理的に考察、議論している。

本論2章では、前章で見出したパラジウム NNC-ピンサー錯体の超高活性触媒機能を Hiyama 反応に適用して従来の Hiyama 反応を大きく凌駕する高効率触媒反応システム開発に成功した。Hiyama 反応は多くのバリエーションが知られる芳香基-芳香基の交差カップリング反応の一つであり、芳香族ハライドと芳香族ケイ素化合物との反応でビアリール化合物を合成する工程である。特にケイ素の元素としての地殻埋蔵量を考慮したときに、最も潜在的に高い環境調和性をもった交差カップリング反応と考えられる。出願者は前章の成果に立脚し、さらに種々の反応条件の最適化を経て、特にビシナルジオール系溶剤 (エチレングリコール, プロピレングリコール) を用いた際に、上記のビアリール化合物の合成工程が mol ppm 量のパラジウム NNC-ピンサー錯体で完遂されることを見出した。基質

適用範囲の検討も十分であり、有機合成反応としての有用性を確立している。

本論 3 章では、2 章で見出した超高効率触媒反応系の駆動学理に検討を加えている。中でもグリコール系溶剤使用による画期的な高効率化に着眼し、反応系中で発生している活性中間体（芳香族ケイ素種）を突き止め、さらには同活性種に立脚し、触媒反応の鍵段階となる還元的脱離素過程における反応加速効果を実験および理論計算（DFT 計算）によって精査している。すなわち、反応系中でのスピロビス（2-シラ-1, 3-ジオキソラン）が発生し、同中間発生種が超高効率 Hiyama 反応の反応活性種であることを解明した。この活性中間種と 2 章で見出していたパラジウム NNC-ピンスー錯体の触媒性能が相乗的に機能することで Hiyama の超高効率化が達成されたと結論している。スピロビス（2-シラ-1, 3-ジオキソラン）の構造や反応性は単離精製、X 線結晶構造解析、NMR 実験などで精密かつ合理的に実施され科学的に充実した議論を成立させた。

以上の研究結果は基幹的有機分子変換工程の超高効率化に成功したものであり、それらは合理的な設計、合理的な議論が十分になされている。本論文の学術到達度は高く、実験内容も充実している。本論文の成果一部は、既に 2 報の査読付き国際学術誌に発表されており、その内容は国際的にも高い水準であると評価された。

以上により、本論文は博士(理学)の学位授与に値するものと審査員全員一致で判断した。

(備考)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格 (JIS) A 4 縦型とする。
2. 1 行あたり 40 文字 (英文の場合は 80 文字)、1 ページ当たり 40 行で作成する。
3. 上マージン、下マージン、右マージンは 2 cm、左マージンは 2.5 cm とする。
4. タイトルと本文の間は、1 行空ける。
5. ページ番号は入れない。
6. 出願者 (申請者) が論文審査に合格し、博士号が授与された場合は、本紙を総合研究大学院大学リポジトリにおいて、インターネット公開する。

Note:

1. The sheets must be Japanese Industrial Standard (JIS) A4 vertical.
2. Each line shall have approximately 40 characters in Japanese or 80 characters in English, and each page shall have 40 lines.
3. The top, bottom, and right margins must be 2 cm and the left one must be 2.5 cm.
4. Single spacing is required between the title and the text.
5. There must be no page numbers.
6. If the applicant is conferred a doctoral degree, this paper will be published on the SOKENDAI Repository.