

称号及び氏名 博士(理学) 宮崎 祐輔

学位授与の日付 2024年3月31日

論文名 Development of Nickel(0)-Catalyzed Asymmetric Propargylic Substitution
Reactions via Allenylnickel Key Intermediate Complexes
(高活性アレニルニッケル錯体を基盤としたニッケル触媒プロパルギル位
置換反応の創出)

論文審査委員 主査 大橋 理人
副査 松坂 裕之
副査 神川 憲

論文要旨

Development of Nickel(0)-Catalyzed Asymmetric Propargylic Substitution Reactions via Allenylnickel Key Intermediate Complexes

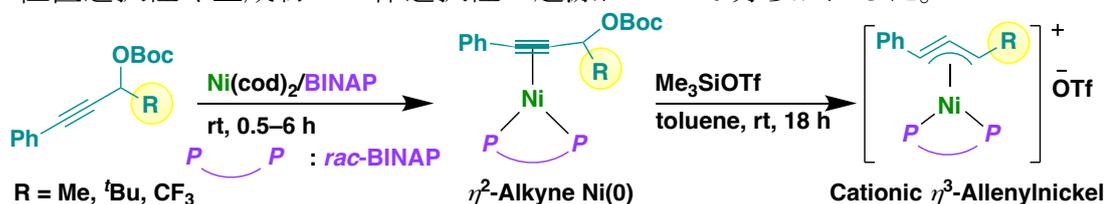
高活性アレニルニッケル錯体を基盤とした
ニッケル触媒プロパルギル位置換反応の創出

大阪府立大学 大学院理学系研究科 分子科学専攻
宮崎 祐輔

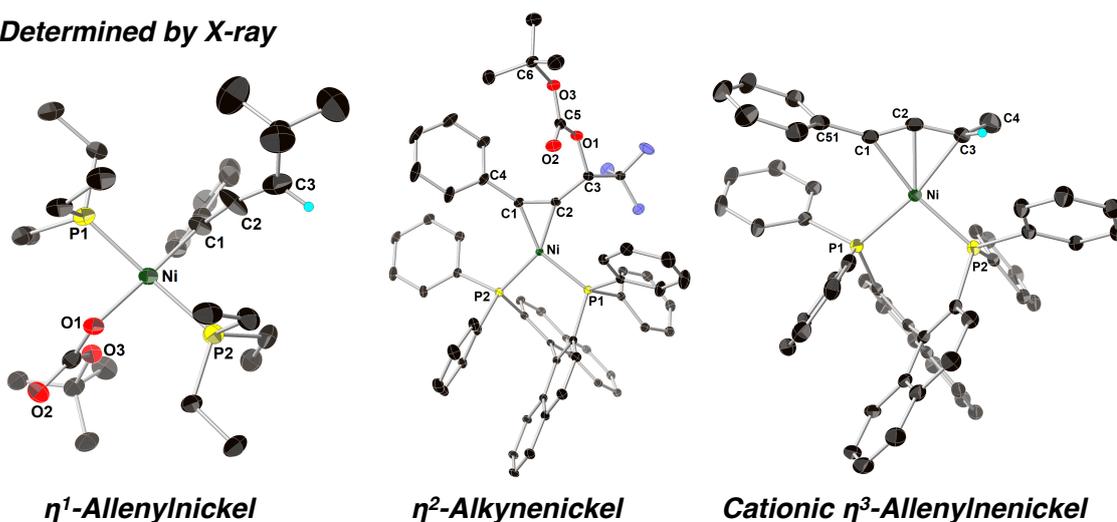
遷移金属錯体触媒を用いた不斉プロパルギル位置換反応 (Asymmetric Propargylic Substitution Reactions; 以下、APS 反応) は、プロパルギルアルコール誘導体から新たな炭素-炭素結合や炭素-ヘテロ原子結合を高立体選択的に構築し得る成熟した手法として広く知られている。パラジウム錯体触媒を用いることにより、内部アルキン構造を有するプロパルギルアルコール誘導体のプロパルギル位置換反応が立体保持の様式で進行することが古くより明らかにされているが、本触媒系を基盤とする APS 反応への応用展開は今日まで達成されていない。一方、パラジウムと同族のニッケルが APS 反応に対し触媒活性を示すことが 2010 年代に明らかにされて以降、本触媒系に関する研究が元素戦略の観点からも大きな注目を集め、精力的に展開されている。例えば、辻および川面らは、Ni/(R)-SEGPLHOS 触媒が内部アルキンを有するプロパルギルカーボネートの APS 反応を促進し、対応するキラルなプロパルギル誘導体を高収率かつ高立体選択的に与えることを見出した。これに対し、石田および村上らは、プロパルギルカーボネートとアルコール求核剤を Ni/dppf 触媒存在下で作用させると、1,3-ジエニルエーテル誘導体が主生成物として得られることを明らかにした。これらの触媒反応における鍵中間体として、 η^1 -アレニルニッケル錯体、あるいは、カチオン性の η^3 -アレニルニッケル錯体が提唱されてきた。しかしながら、ニッケルと同族のパラジウムや白金を中心金属とする η^1 -アレニル錯体や (カチオン性) η^3 -アレニル錯体の単離や反応性に関する報告がこれまでに多数なされているにもかかわらず、アレニルニッケル錯体を系統的に合成、単離し、その分子構造と反応性を詳細に検証した研究は皆無であった。それ故、ニッケル錯体触媒を用いた APS 反応における立体選択性発現の起源もまた未だ明らかにされていないのが現状である。以上を踏まえ本研究では、ニッケル錯体触媒を用いた APS 反応の想定鍵中間体とされるアレニルニッケル錯体を合成単離するとともに、本触媒系を用いた APS 反応の機構および立体選択性発現の起源の解明に取り組んだ。さらに、本活性種を基盤とするプロパルギル位置換反応の創出を目指し、研究に着手した。

第 1 章では、BINAP を支持配位子としたカチオン性 η^3 -アレニルニッケル錯体の合成および反応性について述べる。(cod)Ni(*rac*-BINAP) とプロパルギル *tert*-ブチルカーボネートとの混合物に対し Me₃SiOTf を添加したところ、Ni 上での C-

O 結合の開裂が促進され、カチオン性 η^3 -アレニルニッケル(II) 錯体 $[(\eta^3\text{-RCH-CCPh})\text{Ni}(\text{rac-BINAP})](\text{OTf})$ を与えることを見出した。単結晶 X 線構造解析および NMR 解析の結果から、ニッケルに配位したアレニル配位子は結晶格子中および溶液中の双方で η^3 -の配位様式をとっていることを確認した。 (R) -BINAP を用いて単離した $[(\eta^3\text{-MeCH-CCPh})\text{Ni}((R)\text{-BINAP})](\text{OTf})$ に対して N -メチルアニリン、あるいは、 N -メチルアニリドをそれぞれ作用させると、いずれの場合も優れたエナンチオ選択性でキラルプロパルギルアミン与えた。このことは、ニッケル触媒を用いた APS 反応において、カチオン性 η^3 -アレニルニッケル(II) 錯体が鍵中間体として存在することを強く示唆している。さらに、プロパルギル *tert*-ブチルカーボネートと N -メチルアニリンとの APS 反応に関する一連の DFT 計算の結果は上述の実験結果と矛盾しないものであり、鍵中間体錯体に対する求核攻撃の位置選択性や生成物の立体選択性の起源について明らかにした。

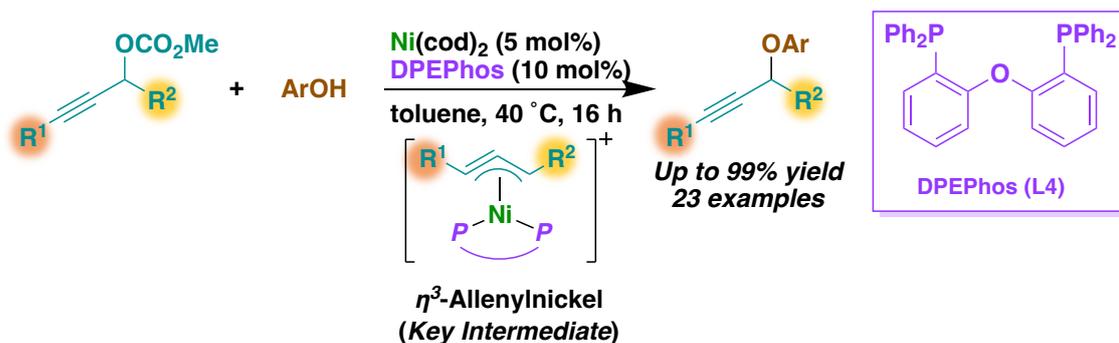


Determined by X-ray



第 2 章では、Ni 触媒存在下、酸素求核剤としてフェノールを用いたプロパルギルアルコール誘導体の *O*-プロパルギル化反応について述べる。二座ホスフィン配位子 DPEPhos および Ni(0) 存在下、アルキン末端にフェニル基を有するプロパルギルメチルカーボネートとフェノールを反応させたところ、フェニルプロパルギルエーテル誘導体を選択的に与えることを見出した。この結果は、Ni/dppf 触媒存在下、アルキン末端にメチル基を有するプロパルギルカーボネートとアルコールとの反応から対応する 1,3-ジエニルエーテル誘導体を与えた石田および村上らの報告と対照的である。そこで、第 1 章で得た知見をもとに、DPEPhos および DPPF を支持配位子とした一連のカチオン性 η^3 -アレニルニッケル(II) 錯体を合成し、フェノールとの量論反応を検証した。その結果、対応するフェニルプロパルギルエーテルのみを完全な位置選択性で与えることが明らか

となった。このことは、カチオン性 η^3 -アレンルニッケル(II) 錯体が *O*-プロパルギル化反応における鍵中間体であることを裏付ける結果である。さらに、(*R*)-BINAP を支持配位子とするカチオン性 η^3 -アレンルニッケル(II) 錯体 $[(\eta^3\text{-MeCH-CCPh})\text{Ni}((R)\text{-BINAP})](\text{OTf})$ とフェノールとの量論反応から得られるフェニルプロパルギルエーテル (収率 32%) のエナンチオマー過剰率は 93% *ee* と高い値を示した。



発表論文

“Isolation of Cationic η^3 -Allenylnickel(II) Key Intermediate Complexes: Origins of Enantioselectivity and Regioselectivity in Nickel(0)-catalyzed Asymmetric Propargylic Substitutions” Miyazaki, Y.; Michigami, K.; Ohashi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *Accepted*.

学位論文審査結果の要旨

遷移金属錯体触媒を用いた不斉プロパルギル位置換反応（以下、APS 反応）は、プロパルギルアルコール誘導体から新たな炭素-炭素結合や炭素-ヘテロ原子結合を高立体選択的に構築し得る成熟した手法として広く知られている。ニッケルが APS 反応に対し高い触媒活性を示すことが 2010 年代に明らかにされて以降、本触媒系に関する研究が精力的に展開されているが、鍵中間体とされるアレニルニッケル錯体を単離し、その分子構造や反応性を詳細に検証した研究は皆無であった。本論文では、アレニルニッケル錯体の合成・単離に取り組むとともに、ニッケル錯体触媒を用いた APS 反応における立体選択性発現の起源解明について検討している。論文の内容は以下の通りである。

- (1) 二座ホスフィン配位子 BINAP を支持配位子とするカチオン性 η^3 -アレニルニッケル錯体 $[(\eta^3\text{-RCH-CCPh})\text{Ni}(\text{rac-BINAP})](\text{OTf})$ の単離、および、構造決定を達成した。(R)-BINAP を用いて合成した $[(\eta^3\text{-RCH-CCPh})\text{Ni}((R)\text{-BINAP})](\text{OTf})$ に対して *N*-メチルアニリンを作用させると、優れたエナンチオ選択性で対応するキラルプロパルギルアミンを与えたことから、本錯体がニッケル触媒を用いた APS 反応における鍵中間体として存在することが強く示唆される。さらに、プロパルギル *tert*-ブチルカーボネートと *N*-メチルアニリンとの APS 反応に関する一連の DFT 計算の結果が上述の実験結果と矛盾しないことを確認するとともに、DFT 計算の結果から鍵中間体錯体に対する求核攻撃の位置選択性や生成物の立体選択性の起源を明らかにした。
- (2) Ni 触媒存在下、酸素求核剤としてフェノールを用いたプロパルギルアルコール誘導体の *O*-プロパルギル化反応について検討している。二座ホスフィン配位子 DPEPhos と Ni(0) を触媒として用いると、プロパルギルメチルカーボネートとフェノールから所望のフェニルプロパルギルエーテル誘導体を選択的に与えることを見出している。先の知見をもとに合成した DPEPhos を支持配位子とするカチオン性 η^3 -アレニルニッケル錯体とフェノールとの量論反応の結果から、カチオン性 η^3 -アレニルニッケル錯体が *O*-プロパルギル化反応における鍵中間体であることを実証した。

以上のように本論文では、世界に先駆けてニッケル錯体触媒を用いた APS 反応における鍵中間体錯体の捕捉、構造決定に成功するとともに、APS 反応における立体選択性発現の起源を明らかにしていることから、合成化学および有機金属化学の観点からも大いに有意義であり、学位論文審査委員会では本成果が学位論文として十分な内容を有しているものと判断した。

学位論文審査委員会

委員長 大橋 理人
松坂 裕之
神川 憲