



Title	マルチタスクロジウム触媒を用いた長距離異性化/環化異性化/官能基化反応の開発 ー多置換ジヒドロベンゾフランの合成と反応機構解明ー
Author(s)	高月, 雅春
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105570
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (高 月 雅 春)

論文題名

マルチタスクロジウム触媒を用いた長距離異性化/環化異性化/官能基化反応の開発
—多置換ジヒドロベンゾフランの合成と反応機構解明—

遷移金属触媒反応は、現代有機合成化学の発展を支える重要な基盤技術の一つである。遷移金属は、可変な酸化状態や柔軟な配位環境、d軌道に由来する高い反応多様性を有するため、酸化的付加、還元的脱離、挿入反応、 β -水素脱離、ヒドリド移動、 π -アリル機構といった多彩な基本反応を単一触媒で担うことができる。このような特性により、炭素-炭素結合形成や炭素-ヘテロ原子結合形成、官能基変換反応など、従来法では困難であった分子変換が可能となり、有機合成の効率化および高度化に大きく貢献してきた。

これら遷移金属触媒の反応特性は、1980～1990年代に進展した有機金属化学研究により体系化され、金属中心の電子状態や配位構造と反応性の相関が詳細に理解されるようになった。その結果、反応機構に基づく触媒設計が可能となり、遷移金属触媒反応は複雑分子を効率的に構築するための中核技術として確立された。2000年代以降には、医薬品、機能性材料、ファインケミカルなどの産業分野にも広く応用されるようになった。その後、2010年代以降は、SDGsに代表される持続可能社会の実現に向けて、有機合成化学においても省資源化、廃棄物削減、エネルギー効率向上といった観点が強く求められるようになった。これに伴い、触媒設計においても単なる高収率・高選択性に加え、反応工程全体の簡素化やワンポット化といった「持続可能性」が重要な評価軸として位置づけられている。このような課題に対する有効な解決策として、近年、マルチタスク触媒反応が注目されている。

マルチタスク触媒は、単一の触媒系が複数の反応を連続的に促進することで複数工程をワンポットで完結させることにより、反応操作の簡便化や中間体分離工程の削減を可能にし、環境負荷低減の観点からも極めて有効な戦略である。しかしながら、報告例の多くは二つの反応が連続的に進行する系にとどまっており、三種類以上の反応を精密に制御する例は依然として限られている。

一方で、ヘテロ環化合物は、医薬品、生物活性化合物、機能性材料、天然物などに広く存在し、その骨格中に含まれる酸素、窒素、硫黄といったヘテロ原子は、分子の立体配座や電子状態を制御することで生物活性や物性に大きな影響を及ぼす。そのため、ヘテロ環骨格の導入および修飾は分子設計における基本戦略として、医薬化学および材料科学の両分野で高い需要がある。中でもベンゾフラン骨格は、多くの生理活性天然物や医薬候補化合物、機能性材料に含まれる重要なヘテロ環である。しかし、多置換ベンゾフラン類の従来合成法は多段階工程を必要とし、中間体の単離・精製を伴う煩雑な操作が避けられない。その結果、工程数の増大、全体収率の低下、溶媒使用量および廃棄物発生量の増加といった課題が残されている。

このような背景のもと、著者が所属する研究室ではヘテロ環化合物の高効率合成を目的として、様々な遷移金属触媒を用いたマルチタスク触媒反応が報告している。その中でも、著者は単一のロジウム触媒を用いるマルチタスク触媒反応に着目した。この反応では出発基質である1,n-ジエンから、長距離異性化、環化反応、ヒドロホウ素化反応が単一触媒系で連続的に進行し、置換ジヒドロベンゾフラン類を効率的に合成することに成功している。

そこで著者は、上記マルチタスクロジウム触媒系の詳細な反応機構解明について考察を深めるべく、新たな官能基化について調査した。その結果、マルチタスクロジウム触媒を用いた長距離異性化/環化異性化/ヒドロシリル化反応が連続的に進行し、シリル化されたジヒドロベンゾフランが生成することを見出した。本反応発見時当初は、先行研究である長距離異性化/環化異性化/ヒドロホウ素化反応と同様の反応様式で進行していると考えた。すなわち、ヒドロホウ素化やヒドロシリル化の基質となる末端アルケン体は収率良く生成しているものと考えていた。

しかし、この考えが正しくないことがその後の実験結果から明らかとなり、マルチタスクロジウム触媒を用いた長距離異性化/環化異性化の詳細が詳らになってきた。具体的には、先行研究である長距離異性化/環化異性化/ヒドロホウ素化反応と本研究の長距離異性化/環化異性化/ヒドロシリル化反応とでは異なる実験結果がいくつも見られた。特に、二重結合の長距離異性化反応において、最後に添加する試薬を変更すると、長距離異性化反応の進行に影響を及ぼすことが分かった。このことから、より詳細な反応液の $^1\text{H-NMR}$ 観測や機構解明実験を通じて反応機構について検討することで、触媒活性種と考えられるロジウム-ヒドリド種が反応進行において重要な役割を果た

すことを示唆した。

そこで、これらの反応の詳細な機構解明実験の結果を基に、新たな官能基化反応について探索した。その結果、上記反応と同様のマルチタスクロジウム触媒を用いた長距離異性化/環化異性化/ヒドロホスホリル化反応が連続的に進行することで、ホスホリル化されたジヒドロベンゾフランが生成することを見出した。

本研究で得られたこれらの知見は、ロジウム触媒を用いた3種類以上の反応制御に関する新たな設計指針を提供するものであり、この成果は、今後のマルチタスク触媒反応を開発する上で重要な知見であると考えている。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (高 月 雅 春)			
論文審査担当者	(職)		氏 名
	主 査	教授	有澤 光弘
	副 査	教授	澤間 善成
	副 査	准教授	浅原 時泰

論文審査の結果の要旨

申請者は、長距離異性化、環化異性化およびヒドロホウ素化といった3種類以上の反応が連続的に進行して多置換ベンゾフラン誘導体を与えるマルチタスクロジウム触媒反応についての機構解明を目的として研究を遂行した。その過程において、ヒドロホウ素化に代わる新たな官能基化反応を組み込んだマルチタスクロジウム触媒反応を2種類開発し、本マルチタスク触媒系の問題点と新たな展開可能性を明確にした。

近年、化学反応の設計段階から環境負荷の低減を目指すグリーンケミストリーの理念が広く浸透し、廃棄物抑制、触媒利用、エネルギー効率向上、より安全な溶媒の選択などが重視されている。とりわけ反応効率を評価する概念として提唱されたアトムエコノミーは、全反応物中の原子が如何に効率良く目的生成物に取り込まれるかを重視する指標であり、付加反応、ヒドロ官能基化反応、環化異性化反応、アルケン異性化反応はいずれも原子効率の観点から有利な反応である。これらを個別に高効率化するのみならず、複数の反応を統合した連続反応系を構築することは、より高度の反応効率向上に資する重要課題である。このような背景のもと、単一触媒が複数段階の変換を担うマルチタスク触媒反応は、ワンポットでの分子変換を可能にし、精製工程の削減や廃棄物削減を可能とする有力な戦略として注目されている。

一方、遷移金属触媒反応の発展により、アルケンの長距離異性化反応は重要な研究分野となっている。しかし、アルケンの長距離異性化反応と後続の反応を精密に連動させることは容易ではなく、異性化、環化、官能基化を秩序立てて制御する触媒設計が求められている。これまでに、パラジウム触媒を用いた長距離異性化／環化系や、ヒドロシリル化を組み込んだマルチタスク触媒反応系が報告されているものの、生成物構造や適用可能な反応様式については一定の制限があった。

上記研究背景のもと、2025年に佐藤・有澤らは、ロジウム触媒を用いたアルケンの長距離異性化および環化異性化反応、ヒドロホウ素化を基軸とする三段階連続反応により、多置換ベンゾフラン骨格の合成に初めて成功した。本反応は、アルケンの長距離異性化および環化異性化、ヒドロホウ素化反応が連続的に進行する画期的な系であるが、触媒活性種の挙動や反応機構の詳細、官能基化段階の許容性については未解明の点が残されていた。

そこで申請者は、本マルチタスクロジウム触媒系の本質的理解を深めることを目的に、マルチタスクロジウム触媒反応の後期の官能基化を他の官能基化反応に代えることで、異なる角度からマルチタスクロジウム触媒系について探究した。その結果、ヒドロシリル化反応が適用可能であることが判明した。

学位論文第一章では、ヒドロシリル化を官能基化段階とする新規マルチタスクロジウム触媒反応を開発した。ロジウム触媒、ホスフィン配位子、銀塩添加剤、溶媒および温度条件を詳細に検討し、長距離異性化と環化異性化を経て形成したジヒドロベンゾフラン骨格に対し、ヒドロシリル化が連続的に進行する条件を見出した。具体的には、5 mol%の[Rh(C₂H₄)₂Cl]₂と30 mol%のトリメチルホスフィンのパラキシレン溶液に10 mol%の銀トリフラートを添加し120 ℃で攪拌した後に、3当量のトリエチルシランを添加して更に60 ℃で攪拌すると、最大88%の収率で生成物を与え、22例の基質に適用可能であることを示した。また、一部の生成物は官能基変換が可能であり、合成展開の可能性を示している。さらに、本反応はグラムスケールでの実施も可能であり、反応の力量を確認した。

第二章では、既報のヒドロホウ素化と本ヒドロシリル化のマルチ触媒反応における機構的差異について比較検討した。ヒドロホウ素化では比較的高収率で生成物が得られるのに対し、ヒドロシリル化では収率低下や水素化生成物の生成が観測される場合があることを示した。これらの結果から、官能基化で用いる反応剤の違いが触媒活性種

の挙動に影響を及ぼしている可能性が示唆された。特に各反応系での、収束的または非収束的な中間体の存在がRh-H種の活性状態を変化させ、異性化および環化段階の進行様式に影響を与えるとの仮説を提示し、実験的考察を加えた。本成果は、単一触媒が複数段階を担うマルチタスク触媒反応の複雑性を機構的観点から明確化したものである(Advanced Synthesis & Catalysis, **2026**, 368, e70276)。

第三章では第一章および第二章の内容を踏まえて、ヒドロホスホリル化を官能基化段階として組み込んだ新規マルチタスク触媒反応を開発した。第一章と同様に、反応条件最適化及び基質適応範囲について調査するとともに、各反応について比較・評価した。具体的には、反応前期のロジウム触媒やリガンド、銀塩の検討だけではなく、後期に添加する官能基化剤について検討した。その結果、5 mol%の $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ と30 mol%のトリメチルホスフィンのパラキシレン溶液に10 mol%の銀トリフラートを添加し120 °Cで攪拌した後に、4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサホスホラン-2-オキシドを添加して更に110 °Cで攪拌すると、アルケンの長距離異性化、環化異性化、ヒドロホスホリル化反応が進行し、ヒドロホスホリル化されたジヒドロベンゾフランが83%の高収率で得られることを見出した。この反応と先行研究のヒドロホウ素化及びヒドロシリル化反応を比較することで、本反応系においてヒドロホウ素化反応およびヒドロホスホリル化反応は、良い官能基化反応であることが示唆された。

上記の成果は、グリーンケミストリーおよびアトムエコノミーの理念に立脚し、アルケンの長距離異性化を基軸とする三段階連続反応を単一ロジウム触媒で制御しうることを実証するとともに、官能基化試薬の違いが触媒活性種および反応経路に与える影響を実験的に明らかにしたものである。

以上、本論文の成果は遷移金属触媒反応の設計の観点からマルチタスク触媒反応の発展に寄与する重要な知見を提供するものであり、博士（薬科学）の学位論文に値する成果と認められる。