

学位論文の要約

題目 Studies on Palladium-Catalyzed Reactions of Aryl Chlorides with Lewis Acidic Boron or Organosilicon Reagents

(ルイス酸性を有するホウ素反応剤や有機ケイ素反応剤を用いたパラジウム触媒による塩化アリールの変換反応に関する研究)

氏名 山元 裕太郎

序論

遷移金属触媒を用いた有機金属種とハロゲン化アリールのクロスカップリング反応は、芳香環に簡便かつ精密に多様な置換基を導入できる有用な分子変換法である。なかでも有機ケイ素化合物や有機ホウ素化合物を有機金属種として用いる檜山カップリング反応や鈴木-宮浦カップリング反応は、それらの有機金属種が低毒性かつ空気下安定であり、また取り扱いが容易であることから広く利用されている。しかしながらその高い安定性ゆえにトランスメタル化の進行には塩基による活性化が必須である。申請者はまず、本研究の背景として、塩基の添加を必要としないクロスカップリング反応のこれまでの先行研究を総括した。

申請者は修士課程において、新規な非対称ジシラン「シリルシラトラン」を創製し、パラジウム触媒存在下塩化アリールのシリル化反応を検討した。すると、塩基をはじめとした活性化剤を一切必要とせず円滑にシリル化反応が進行することを見出した。実験的および計算化学的考察により、本反応の鍵ステップは酸化的付加でなくトランスメタル化であり、高いルイス酸性を持つケイ素と酸化的付加によって生じたパラジウム上の塩化物イオンの間の効率的な相互作用により反応が円滑に進行しているという知見を得た。

以上の知見をもとに申請者は、トランスメタル化の促進に焦点を当て、塩基をはじめとする活性化剤を用いない条件下において、パラジウム触媒を用いたハロゲン化アリールのさらなる変換反応を試みることにした。その成果として申請者は、ジボロンを用いた塩化アリールのボリル化反応、ならびにピナコールボランを用いた塩化アリールの還元反応が塩基の添加を必要とすることなく円滑に進行することを見出した。また、塩基の添加は必要となるものの、アリールシラトラン反応剤が塩化アリールとの檜山カップリング反応に適用可能であるという知見を得た。

1章 塩基非存在下パラジウム触媒を用いた塩化アリールのボリル化反応

パラジウム触媒を用いたハロゲン化アリールのボリル化反応は、比較的温和な条件下でアリールボロン酸エステルを合成できる有用な手法であり、精力的に研究が行われている。しかしながら既存の反応系ではいずれも塩基の添加が必要不可欠であった。申請者は、修士課程において得た知見をもとに、高いルイス酸性を有する原子としてホウ素に着目し、ジシランにかえてジボロンを用いることで、塩基非存在下パラジウム触媒による塩化アリールのボリル化反応が進行することを見いだした。本反応は塩基を添加する必要が無い場合、シロキシ基や Fmoc 基で保護されたアミノ基などの、一般に塩基に対する耐性の低い官能基を有する塩化アリールに対してもそれらを損なうことなく進行し、対応するボリル化体を良好な収率で与えた。

興味深いことに本反応は塩化アリールを用いた場合にのみ選択的に進行し、臭化アリールやアリールトリフラートではボリル化反応はほとんど進行せず、原料が回収された。これは、本反応においても高いルイス酸性を有するホウ素とパラジウム上の塩素の効率的な相互作用がトランスメタル化を円滑に進行させる鍵となっていることを示唆している。実際に塩化リチウムを添加すると、臭化アリールパラジウムやアリールパラジウムトリフラートからの配位子交換によって系中で塩化アリールパラジウムが生じ、結果として臭化アリールやアリールトリフラートのボリル化反応が良好な収率で進行した。

次に本反応におけるトランスメタル化の過程について DFT 計算を行い、反応機構に関して詳細な検討を行った。その結果、臭化アリールパラジウムとジボロンのトランスメタル化における活性化エネルギーが、対応する塩化アリールパラジウムとジボロンの系より高いことが明らかになった。このことから、高いルイス酸性を有するホウ素と塩素の効率的な相互作用がトランスメタル化の過程において極めて重要であることが結論づけられた。

2章 塩基非存在下パラジウム触媒によるピナコールボランを用いた塩化アリールの還元反応

1章において、申請者は高いルイス酸性を有するホウ素と塩素原子の相互作用を利用して、塩基非存在下における塩化アリールのボリル化反応を達成した。これらの結果から、ジボロンの代わりにヒドロボランを用いた場合に、ホウ素と塩素の間の相互作用によってパラジウム上に水素が選択的に移動し、続く還元的脱離を経ることで塩化アリールの還元反応が達成できると考えた。検討の結果、パラジウム触媒を用いたピナコールボランによる塩化アリールの還元反応が、塩基非存在下において円滑に進行することを見出した。一般に、ヒドロボランはハロゲン化アリールとの反応において還元剤でなくボリル化反応剤として広く用いられている。申請者は、ホウ素原子と塩素原子の相互作用を用いることに

より、ボリル化反応から還元反応への選択性の逆転に成功した。

3章 パラジウム触媒を用いたアリールシラトランによる塩化アリールのクロスカップリング反応

アリールシラン反応剤はクロスカップリング反応において非常に重要な役割を果たしており、様々なビアリールの合成に広く使用されている。有機合成化学においてハロゲン化アリールの檜山クロスカップリングは広く用いられる反応であるが、容易に入手可能で、豊富かつ安価な塩化アリールを基質として用いた檜山カップリング反応の報告例は少ない。申請者は修士課程において、塩基非存在下においてシリルシラトラン反応剤が塩化アリールのシリル化反応に適用可能であることを見出している。この知見をもとに、申請者は塩基非存在下においてアリールシラトラン反応剤がパラジウム触媒を用いた塩化アリールの檜山カップリング反応に適用可能であると考えた。検討の結果、目的とする檜山カップリング反応の達成には、当初の想定とは異なり塩基の添加が必須であることがわかった。

結論

申請者は博士後期課程において、高いルイス酸性を有するホウ素とパラジウム上の塩化物イオンの効率的な相互作用により、ジボロンによる塩化アリールのボリル化反応、ならびにピナコールボランによる塩化アリールの還元反応が塩基非存在下において円滑に進行することを見出した。また、塩基の添加は必要となるものの、アリールシラトラン反応剤が塩化アリールとの檜山カップリング反応に適用可能であるという知見を得た。