

新制

工

1454

学位審査報告書

氏名	(ふりがな) にわ たかし 丹羽 節
学位(専攻分野)	博士(工学)
学位記番号	工博 第 3051 号
学位授与の日付	平成21年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	工学研究科 材料化学専攻
(学位論文題目) Studies on Palladium-Catalyzed Benzylic Arylation (パラジウム触媒を用いるベンジル位アリール化反応に関する研究)	
論文調査委員	主査 教授 大寫 幸一郎 副査 教授 檜山 爲次郎 副査 教授 松原 誠二郎

工学研究科

(論文内容の要旨)

本論文は、パラジウム触媒を用いるベンジル位のアリール化反応に関する研究の成果についてまとめたものである。有機合成化学において重要な化合物であるジアリールメタン誘導体を合成する上で、パラジウム触媒を用いるハロゲン化アリールのベンジル化反応は最も効率の良い、また直截的な反応である。これまでに多くの研究がなされ、中でもベンジル亜鉛反応剤とハロゲン化アリールの交差カップリング反応は、一般性が高く実用性の高い反応として知られている。しかし、通常亜鉛反応剤の前駆体である有機ハロゲン化物の合成には多段階を要する。また化学量論量の亜鉛を消費することから、原子効率の面において改善の余地がある。これに対し申請者は、炭素-炭素結合切断を伴うアリール化、並びに炭素-水素結合の直接アリール化に注目し、パラジウム触媒を用いるベンジル化反応の検討を行った。これらの手法は亜鉛反応剤とは異なり基質の調製が容易であり、より効率的なジアリールメタン誘導体の合成法となりうる。

第1章では、パラジウム触媒を用いる2-(2-ピリジル)エタノール誘導体からハロゲン化アリールへの2-ピリジルメチル基の移動について記述している。近年、遷移金属触媒を用いた炭素-炭素結合の切断が報告されるようになった。しかし、環歪みを持たない分子の sp^3 炭素- sp^3 炭素結合の切断は通常困難であり、報告例は少ない。そのような背景の中、セシウム塩基とパラジウム触媒存在下、2-(2-ピリジル)エタノール誘導体とハロゲン化アリールの混合物を加熱すると、対応するベンジルピリジン誘導体が高収率で得られることを見いだした。本反応は歪みの小さい sp^3 炭素- sp^3 炭素結合の切断を経て進行している。さらに、基質の芳香環上の2位の窒素原子の存在が本反応の進行に不可欠であることを見だし、分子内の窒素原子の配位が sp^3 炭素- sp^3 炭素結合の切断を促進していることを明らかにしている。またハロゲン化アリールの基質一般性は広く、分子内環化を利用してピリジルメチル部位を有するジヒドロインドール誘導体の合成についても併せて示している。

第2章では、パラジウム触媒を用いるアリール(アザアリール)メタンのベンジル位の直接アリール化反応について記述している。炭素-水素結合の直接アリール化反応は近年広く注目を集めており、様々な例が報告されている。中でもカルボニル化合物の α 位のアリール化は広く研究されているが、構造が類似しているアリール(アザアリール)メタン誘導体に着目し、ベンジル位の直接アリール化反応の検討を行った。パラジウム触媒と水酸化セシウム存在下、アリール(アザアリール)メタン誘導体とハロゲン化アリールの混合物を加熱すると、対応するトリアリールメタンが高い収率で得られた。様々な基質を用いた検討の結果、アリール化されるベンジル位の酸性度が $pK_a < 30$ 程度であれば、直接アリール化が進行することを明らかにした。

第3章では、*N*-ベンジルキサンチンイミンのベンジル位直接アリール化反応について述べている。アミンの窒素原子隣接位において、遷移金属触媒を用いて直接炭素-炭素結合形成を行うのは困難である。これは対応する位置の酸性度が低く、また窒素原子の高い求核性が、しばしば遷移金属触媒を失活させるためである。これに対し、アミンとケトンから容易に調製可能なイミンにおいては、窒素原子の求核性が低下し、窒素原子隣接位の酸性度は向上する。この点に着目し、*N*-ベンジレイミンのベンジル位直接アリール化反応の検討を行った。パラジウム触媒と水酸化セシウム存在下、*N*-ベンジルキサンチンイミンとハロゲン化アリールの混合物を加熱したところ、対応するアリール化体が高い収率で、炭素-窒素二重結合の異性体の混合物として得られることを見いだした。また生成物を還元し、酸で処理をすることによって、ジアリールメチルアミン誘導体を高収率で塩酸塩として単離できることを示している。一連の反応はカラムクロマトグラフィーを用いることなく、酸塩基抽出により精製が可能であることも述べている。また本反応を分子内で行うことにより、9-アミノフルオレン誘導体の新たな合成法を見いだしている。

第4章では、ベンジルスルホンのベンジル位直接アリール化反応について記述している。パラジウム触媒とカリウム *tert*-ブトキシド存在下、ベンジルスルホンとハロゲン化アリールの混合物を加熱すると、対応するジアリールメチルスルホンが高い収率で得られることを見いだした。本反応は配位子の選択により多くの基質に適用できることを明らかにしている。また得られた生成物は、酸性条件下求核剤を作用させることによって、スルホニル基の脱離を伴う新しい炭素-炭素結合形成に用いることができることを明らかにしている。このことから、本反応がジアリールメタン誘導体の新たな合成法となることについても述べている。

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、パラジウム触媒を用いるベンジル位のアリール化反応に関する研究の成果についてまとめたものであり、主な成果は次の通りである。

1. 2-(2-ピリジル)エタノール誘導体にハロゲン化アリール存在下パラジウム触媒を作用させることによって、歪みの小さい sp^3 炭素- sp^3 炭素結合の結合が切断し、対応するベンジルピリジン誘導体が高収率で得られることを明らかにしている。併せて、本反応の進行において芳香環の2位に窒素原子を有することが必須であることも明らかにされている。
2. パラジウム触媒存在下ハロゲン化アリールを用いて、アリール(アザアリール)メタンのベンジル位が直接アリール化されることを明らかにしている。本反応の進行において、対応するベンジル位の酸性度が重要であることが明らかにされている。
3. 前項2の知見を応用することによって、*N*-ベンジルキサントニンイミンのベンジル位の直接アリール化が進行することを明らかにしている。得られた生成物を適切に処理することによって、望みのジアリールメチルアミン誘導体を単離することに成功している。本反応を用いることによって、形式的に α -アミノベンジル金属とハロゲン化アリールとの交差カップリング反応が可能であることを明らかにしている。
4. 前項2の知見を応用して、パラジウム触媒を用いるベンジルスルホンのベンジル位の直接アリール化が進行することを明らかにしている。生成物に酸性条件下求核剤を作用させることによって、新たな炭素-炭素結合形成を行えることを明らかにしている。併せて、本反応は新しいジアリールメタン誘導体の合成法となることを明らかにしている。

本論文は、パラジウム触媒を用いるベンジル位のアリール化反応に関する研究の成果についてまとめたものであり、学術上、實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、平成21年1月28日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。