

学位論文題名

分子状窒素の有機合成への利用

ー トランスメタル化を利用した有機化合物への窒素導入の導入ー

学位論文内容の要旨

大気中の約 80% を占める窒素は、その高い結合エネルギー (226 kcal / mol) が示すように従来不活性な気体として存在し、化学的変換は不可能とされてきた。20 世紀初頭に開発されたハーバー・ボッシュ法は人類の生存を可能とした窒素固定化法である。しかしこの方法は高温・高圧という条件を必要としている。一方、近年の有機金属化学の発達はめざましく、1 気圧・室温という穏和な条件下、遷移金属-窒素錯体の合成が可能となっている。しかし、それらは専ら錯体の合成に主眼が置かれており、有機合成への利用、つまり有機化合物への窒素固定には至っていない。著者の研究室では 1 気圧の窒素雰囲気下、チタン化合物、リチウム、TMSCl よりチタン-窒素錯体(Ti-N 錯体)を合成し、この錯体を用いて様々なケトカルボニル基を持つ有機化合物への窒素導入反応に成功している。また、パラジウム触媒を用いて Ti-N 錯体とのトランスメタル化を利用した無置換アニリンの合成に成功し報告している。

今回、著者はパラジウム触媒存在下、Ti-N 錯体をアリール化合物及びアリル化合物と一酸化炭素雰囲気下で反応させることにより、窒素と一酸化炭素の 2 種類の気体が固定されたアリールアミド及びアリルアミドの合成に成功したので本論文で報告する。さらに、Ti-N 錯体をパラジウム触媒存在下アリル化合物と反応させることによりアリルアミンの合成にも成功したので報告する。

まず始めにアリール化合物への窒素と一酸化炭素の段階的固定化反応を試みた。反応に用いる Ti-N 錯体は著者の研究室で既に報告している方法に従い、チタン化合物の THF 溶液にリチウム (10 当量)、TMSCl (10 当量) を加え、室温で 1 気圧の窒素気流下、一晩攪拌することにより調製した。この Ti-N 錯体と基質のアリールプロミドのトルエン溶液に $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 錯体、配位子として DPPF、及び塩基として $\text{NaO}-i\text{-Bu}$ を加え、1 気圧の一酸化炭素雰囲気下、90 °C で一晩反応させた。その結果、低収率ながらアリールアミドが得られた。そこでアミドの収率の向上を目指し、まず溶媒を検討することとした。その結果、アミド、イミド、アミンの他にニトリルが得られることがわかり、DMF やプロピオニトリルを用いて反応を行うとアミドの収率が向上した。又 DMF の系においては DMF と反応したと考えられるホルミルアミドが得られることがわかった。次に、溶媒として DMF を用いて塩基の検討を行った。 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ を用いたところイミド及びニトリルは得られず、アミド、ホルミルアミドの収率はあまり変化が見られなかった。しかし、新たに DMF と反応したと考えら

れるアシルアミジンが 18%の収率で得られた。更に塩基を添加しないでこの反応を行ったところ、反応はスムーズに進行し、一酸化炭素及び窒素の導入された化合物は合わせて 87%の収率で得られた。本結果は、この反応がトランスメタル化で進行していることを示している。ホルミルアミド及びアシルアミジンをメタノール中炭酸カリウムで処理したところ、目的とするアミドへと良好な収率で変換できた。この結果はアリールハライドから Ti-N 錯体と一酸化炭素により、アミドを得るという当初の目的を達成できたことを意味している。様々な置換基を持ったアリールハライドを基質とし、溶媒に DMF を用いてこの反応を行った。アリールハライドの置換基が生成物に及ぼす影響については現在のところよく分からないが、いずれも良好な収率で窒素及び一酸化炭素の導入されたアリールアミドが得られることが分かった。次に分子内にカルボニル基を持つアリールプロミドを用いて本反応を行うならばヘテロ環の構築が可能になると考え、分子内にカルボニル基を持つ基質を用いて本反応を行ったところキナゾリン環やイソキノリン環の構築に成功した。

次に著者はアリル化合物とパラジウムとの反応によって得られる π -アリルパラジウム錯体に注目した。すなわち、 π -アリルパラジウム錯体と Ti-N 錯体とのトランスメタル化が進行するならばアリルアミンが得られるはずである。種々条件を検討した結果、Ti-N 錯体のトルエン溶液に $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、二座配位子 BINAP、添加物として HMPA を基質のアリルハライドと共に加え室温で 1 気圧の一酸化炭素雰囲気下一晩攪拌することにより、窒素が導入されたアリルアミン誘導体が比較的良い収率で得られることがわかった。さらに著者の研究室で開発したエチレンガスを用いた分子間エニンメタセシスを用いてアルキンから水酸基誘導体を有するジエンを合成し、これを基質として本反応を行ったところ目的とするアリルアミン誘導体を高収率で得ることができた。

さらに前述の反応を一酸化炭素雰囲気下で行うことにより窒素と一酸化炭素の 2 種類の気体が固定されたアリルアミドの合成を試みた。基質としてアリルハライドを用い、種々条件を検討した。その結果、Ti-N 錯体のトルエン溶液に $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{P}(o\text{-tolyl})_3$ 、塩基として K_2CO_3 、添加物として HMPA を加え室温で 1 気圧の一酸化炭素雰囲気下一晩攪拌し、最後に加水分解を行うことにより、アリルアミドを良好な収率で得ることができた。また、本反応では副生成物として基質の 2 量体の混合物が生成してしまうが、Ti-N 錯体の調製時におけるリチウム、 TMSCl の量を検討することにより解決できた。次に本反応の反応機構を解明すべく、2 種類のアリルハライドの異性体を用い、本反応を行った。その結果、1 種類のアリルアミドのみが得られ、本反応が π -アリルパラジウム中間体を經由して進行したことが示された。さらに種々の基質を用いて一酸化炭素雰囲気下 Ti-N 錯体との反応を検討したところ、アリルアミドがそれぞれ良好な収率で得られることがわかった。

以上のように本論文において、著者は 1) アリールハライドへの一酸化炭素及び窒素の段階的固定化によるアリールアミドの合成、2) アリル化合物への窒素の固定化によるアリルアミンの合成、3) アリル化合物への一酸化炭素及び窒素の段階的固定化によるアリルアミドの合成、について記述を行っている。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 森 美和子
副 査 教 授 高 橋 保
副 査 助教授 佐 藤 美 洋
副 査 助教授 小笠原 正 道

学 位 論 文 題 名

分子状窒素の有機合成への利用

－トランスメタル化を利用した有機化合物への窒素の導入－

上田和孝君の上記題名の博士論文が提出され2月6日論文審査会が開かれた。その提出論文の内容は以下の通りである。

大気中の約 80%を占める窒素は、その高い結合エネルギー (226 kcal / mol) が示すように従来不活性な気体として存在し、化学的変換は不可能とされてきた。20 世紀初頭に開発されたハーバー・ボッシュ法は人類の生存を可能とした窒素固定化法である。しかしこの方法は高温・高圧という条件を必要としている。一方、近年の有機金属化学の発達はめざましく、1 気圧・室温という穏和な条件下、遷移金属-窒素錯体の合成が可能となっている。しかし、それらは専ら錯体の合成に主眼が置かれており、有機合成への利用、つまり有機化合物への窒素固定には至っていない。著者の在籍する研究室では1 気圧の窒素雰囲気下、チタン化合物、リチウム、TMSCl よりチタン-窒素錯体(Ti-N 錯体)を合成し、この錯体を用いて様々なケトカルボニル基を持つ有機化合物への窒素導入反応に成功している。また、パラジウム触媒を用いて Ti-N 錯体とのトランスメタル化を利用した無置換アニリンの合成に成功し報告している。

今回、著者はパラジウム触媒存在下、Ti-N 錯体をアリール化合物及びアリル化合物と一酸化炭素雰囲気下で反応させることにより、窒素と一酸化炭素の 2 種類の気体が固定されたアリールアミド及びアリルアミドの合成に成功した。さらに、Ti-N 錯体をパラジウム触媒存在下アリル化合物と反応させることによりアリルアミンの合成にも成功した。

まず始めにアリール化合物への窒素と一酸化炭素の段階的固定化反応を試みた。反応に用いる Ti-N 錯体は著者の研究室で既に報告している方法に従い、チタン化合物の THF 溶液にリチウム (10 当量)、TMSCl (10 当量) を加え、室温で 1 気圧の窒素気流下、一晚攪拌することにより調製した。この Ti-N 錯体と基質のアリールプロ

ミドのトルエン溶液に $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 錯体、配位子として DPPF、及び塩基として $\text{NaO}-t\text{-Bu}$ を加え、1 気圧の一酸化炭素雰囲気下、90 °C で一晚反応させた。その結果、低

収率ながらアリールアミドが得られた。そこでアミドの収率の向上を目指し、まず溶媒を検討したところ DMF やプロピオニトルを用いて反応を行うとアミドの収率が向上した。DMF の系においては DMF と反応したと考えられるホルミルアミドが得られることがわかった。次に、溶媒として DMF を用いて塩基の検討を行ったところ塩基を添加しなくとも、反応はスムーズに進行し、一酸化炭素及び窒素の導入された化合物は合わせて 87% の収率で得られた。本結果は、この反応がトランス、メタル化で進行していることを示している。様々な置換基を持ったアリールハライドを基質とし、溶媒に DMF を用いてこの反応を行ったところいずれも良好な収率で窒素及び一酸化炭素の導入されたアリールアミドが得られることが分かった。次に分子内にカルボニル基を持つアリールブロミドを用いて本反応を行うならばヘテロ環の構築が可能になると考え、分子内にカルボニル基を持つ基質を用いて本反応を行ったところキナゾリン環やイソキノリン環の構築に成功した。

次に著者はアリル化合物とパラジウムとの反応によって得られる π -アリルパラジウム錯体に注目した。すなわち、 π -アリルパラジウム錯体と Ti-N 錯体とのトランスメタル化が進行するならばアリルアミンが得られるはずである。種々条件を検討した結果、Ti-N 錯体のトルエン溶液に $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、二座配位子 BINAP、添加物として HMPA を基質のアリルハライドと共に加え室温で 1 気圧の一酸化炭素雰囲気下一晩攪拌することにより、窒素が導入されたアリルアミン誘導体が比較的良い収率で得られることがわかった。

さらに前述の反応を一酸化炭素雰囲気下行うことにより窒素と一酸化炭素の 2 種類の気体が固定されたアリルアミドの合成を試みた。基質としてアリルハライドを用い、種々条件を検討した。その結果、Ti-N 錯体のトルエン溶液に $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{P}(o\text{-tolyl})_3$ 、塩基として K_2CO_3 、添加物として HMPA を加え室温で 1 気圧の一酸化炭素雰囲気下一晩攪拌し、最後に加水分解を行うことにより、アリルアミドを良好な収率で得ることができた。

以上のように本論文において、著者は 1) アリールハライドへの一酸化炭素及び窒素の段階的固定化によるアリールアミドの合成、2) アリル化合物への窒素の固定化によるアリルアミンの合成、3) アリル化合物への一酸化炭素及び窒素の段階的固定化によるアリルアミドの合成、について記述を行っている。

審査委員会はこれらの結果は上田和孝君の博士論文が博士の学位を得るに十分な内容であると判断した。