

学位論文題名

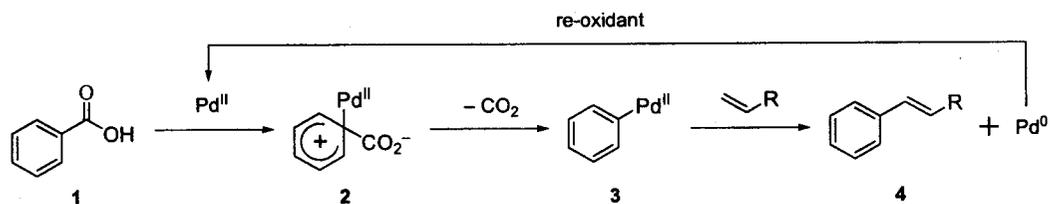
Decarboxylative Palladation Reaction of Arene Carboxylic Acids. Its Development, Application, and Mechanism.

(芳香族カルボン酸の脱炭酸的パラジウム化反応。

その開発、応用ならびに反応機構。)

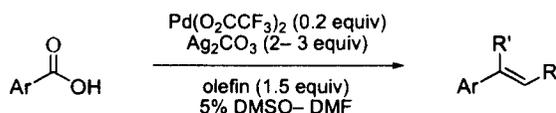
学位論文内容の要旨

パラジウム触媒を用いた炭素-炭素結合生成反応は現代の有機合成化学で最も重要な化学変換法の一つであり、特に sp^2 炭素間の結合生成に強力な武器となっている。これらの反応は比較的温和な反応条件下で進行し、種々の官能基を有する基質に適用できることから、天然物合成、医薬品化学、高分子化学などにおいて利用されている。これらの反応は共通の鍵中間体、すなわちアリールパラジウムあるいはアルケニルパラジウム中間体を経て進行する。一般にこれらの中間体は、対応するハロゲン化物やスルホン酸エステルと 0 価パラジウムにより系内で調製されている。申請者は安価で入手容易な芳香族カルボン酸を出発物質として、2 価パラジウムによる脱炭酸反応によりアリールパラジウム中間体を発生させ、炭素-炭素結合生成反応に利用する新規な方法論を考案した。すなわち、2 価パラジウムによる ipso 位への求電子的な攻撃、引き続き脱炭酸によりアリールパラジウム中間体 **3** を発生する。系中にオレフィンが存在させることにより、**3** は Heck 反応と同様の経路でスチレン誘導体 **4** へ変換される。また、生じた 0 価パラジウムを適当な再酸化剤で 2 価に戻すことにより、触媒サイクルを成立させることができると考えた。

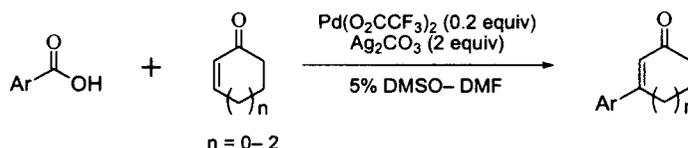


従来、パラジウムによる脱炭酸反応は知られていなかったため、多種のパラジウム試薬、溶媒、添加物の組み合わせをスクリーニングした。その結果、次のような条件で目的とする反応が起こることを見出した。すなわち、芳香族カルボン酸、オレフィンと $\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ を 5% DMSO-DMF 溶媒中で加熱 (80–120 °C) すると、脱炭酸を伴い (二酸化炭素の発生を観測) スチレン誘導体を良好な収率で与えた。この溶媒系が反応の進行に重要な鍵のひとつであった。この条件に 2–3 当量の Ag_2CO_3 を加えると、生じる 0 価パラジウムを再酸化できパラジウム試薬の触媒化を達成すると共に、多様な芳香族カルボン酸とオレフィン

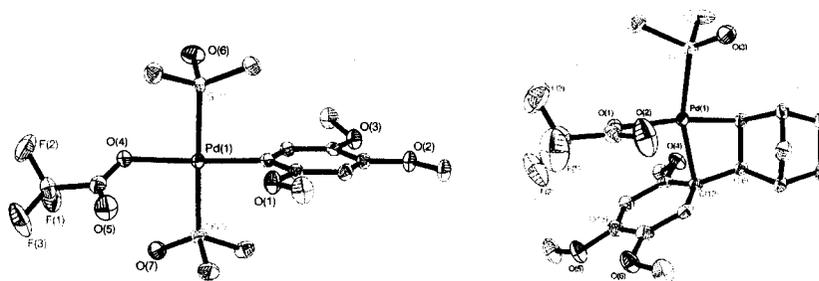
類のHeck型反応が進行し、対応するスチレン誘導体へ変換できることを見出した。



本反応の特筆すべき特徴は、オレフィンに環状エノン類を利用できることである。通常の Heck 反応では環状共役エノン類を用いた場合、1,4-付加生成物が主生成物となるが、申請者が開発した脱炭酸的パラジウム化により発生したアリールパラジウム中間体は、1,4-付加生成物を一切与えず、良好な収率で 3-アリール-2-シクロアルケン-1-オン類を与えた。



続いて、この脱炭酸的 Heck 反応のメカニズムについて、NMR や X 線結晶解析などを駆使し詳しい検討を行った。まず、電子密度の異なる基質を用いた反応速度実験により、パラジウムによる脱炭酸反応は当初予想していたように、パラジウムによる求電子的な攻撃により惹起されることが判明した。2,4,5-トリメトキシ安息香酸と 1 当量の Pd(O₂CCF₃)₂ を用い NMR で反応を追跡したところ、きれいに新しい化学種に変換されている様子が観測された。更に、このものの X 線結晶構造解析を行い、想定していたアリールパラジウム中間体であることを突き止めた (下図左)。次に、この中間体とオレフィン類との Heck 反応を低温 NMR 実験で追跡した結果、生じたアルキルパラジウム中間体は比較的安定に存在していることが判明した。また、ノルボルネン由来のアルキルパラジウム中間体の結晶構造解析を行い、パラジウムが分子内で ipso 位に配位した η¹型の構造をとっていることを明らかにした (下図右)。脱炭酸的パラジウム化反応で得られたアリールパラジウム中間体は、アリールハライドの酸化付加によって得られるそれとは対照的に、電子密度の高いオレフィン類とより速く反応することを見出した。これらのユニークな特徴はパラジウムの電子不足な環境に起因するものと考えられる。



以上のように、申請者は芳香族カルボン酸を用いた新規な脱炭酸的パラジウム化反応を開発し、引き続く Heck 型オレフィン化反応に展開した。このオレフィン化反応においては、ユニークな反応性が見出されると共に、反応機構についても詳細な検討を加え、重要中間体の結晶構造解析を行うことにより明らかにした。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 宮 下 正 昭
副 査 教 授 澤 村 正 也
副 査 教 授 辻 康 之
副 査 教 授 佐々木 陽 一

学 位 論 文 題 名

Decarboxylative Palladation Reaction of Arene Carboxylic Acids. Its Development, Application, and Mechanism.

(芳香族カルボン酸の脱炭酸的パラジウム化反応。
その開発、応用ならびに反応機構。)

パラジウム触媒を用いた炭素-炭素結合生成反応は現代有機合成化学の最も重要な変換法の一つであり、特に sp^2 炭素間の結合形成の重要な手法となっている。またこれらの反応は温和な条件で進行するのみならず、種々の官能基を含む基質に広く適用できるため天然物合成や医薬品合成、高分子合成など幅広い分野に利用されている。特に21世紀に入り環境調和型有機合成法の開発が非常に重要視されており、このような背景から、パラジウム触媒を用いた新しい炭素-炭素結合生成反応の開発研究が内外で活発に展開されている。従来のパラジウム触媒と酸塩化物を用いるHeck反応のように、脱一酸化炭素を伴う炭素-炭素結合生成反応は良く知られているが、これに対し脱炭酸を伴う炭素-炭素結合生成反応は全く先例がなかった。このような背景の下、田中氏は入手容易な芳香族カルボン酸から脱炭酸を伴う新しいアリールパラジウム発生法の開発を目指し、パラジウム触媒や酸化剤、溶媒などについて膨大な実験を行った。その結果、触媒としてトリフルオロ酢酸パラジウム、酸化剤および塩基として炭酸銀、さらに溶媒として5% DMSO-DMFを用いると、望む芳香族カルボン酸の脱炭酸的パラジウム化反応が収率良く進行することを発見した。また、このようにして発生したアリールパラジウム種はスチレンやアクリル酸エステルなどと速やかに反応し、Heck型生成物を高収率で与えることを見出した。これらの研究成果はパラジウム触媒を用いた脱炭酸を伴う

炭素-炭素結合生成反応の最初の例であり、特筆される成果である。これらの内容を第2章で論じている。

一方、ハロゲン化アリールへの酸化的付加により調製したアリールパラジウム種は環状エノンと反応し、1, 4-付加体を主生成物として与えることが良く知られている。これに対し、前述の芳香族カルボン酸の脱炭酸により調製したアリールパラジウム種は様々な環状エノン類と速やかに反応し、Heck型生成物を高収率で与えることを見出した。このように、従来困難であった環状エノンに対してもHeck型生成物を与える点は特筆される。これらの成果は第3章にまとめられている。

また新たに開発した芳香族カルボン酸の脱炭酸的パラジウム化の反応機構をNMRスペクトルならびにX線結晶構造解析などを駆使して詳細に検討し、芳香族カルボン酸の脱炭酸的パラジウム化反応はパラジウムの求電子的な攻撃により最初にパラジウムカルボキシレートが生成し、次いでパラジウムがイプソ位の炭素と結合することによりアリールパラジウム中間体を生じ、反応が進行することを明らかにした。さらにアリールパラジウム中間体が生成する際にDMSOが極めて重要な役割を果たしていることをX線結晶構造解析により明らかにした。これらの成果を第4章にまとめている。

このように21世紀に入り環境調和型科学技術の開発が特に重要視されている中で、田中大輔氏は芳香族カルボン酸から脱炭酸を伴う全く新しいアリールパラジウム種の発生法ならびに炭素-炭素結合形成反応の開発研究を行い、極めて汎用性の高い芳香族カルボン酸を用いる種々のHeck型反応を開発した。これらの成果は有機合成にブレークスルーをもたらすと同時に医薬品合成や材料化学など広範囲の有機合成に大きく寄与するもので、社会的意義も大きい。

よって著者は、北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格あるものと認める。