



Title	Studies on Palladium-Catalyzed Direct Alkynylation of Carbon-Hydrogen Bonds
Author(s)	阿野, 勇介
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59171
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。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

氏 名	あ の 野 ゆう すけ 勇 介
博士の専攻分野の名称	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	第 2 5 4 6 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 3 月 22 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科応用化学専攻
学 位 論 文 名	Studies on Palladium-Catalyzed Direct Alkynylation of Carbon-Hydrogen Bonds (パラジウム触媒を用いた炭素-水素結合の直接アルキニル化反応に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 茶 谷 直 人 (副査) 教 授 三 浦 雅 博 教 授 真 嶋 哲 朗 教 授 井 上 佳 久 教 授 明 石 満 教 授 馬 場 章 夫 教 授 神 戸 宣 明 教 授 生 越 専 介 教 授 関 修 平 教 授 安 蘇 芳 雄 教 授 芝 田 育 也

論 文 内 容 の 要 旨

遷移金属触媒を用いた炭素-水素結合の変換反応は、直接的なクロスカップリング反応として近年活発に研究がなされ、様々な炭素-炭素結合および炭素-ヘテロ元素結合の形成が可能となっている。しかし、炭素-水素結合の触媒的アルキニル化反応は最近までほとんど研究されていなかった。芳香族炭素-水素結合の直接アルキニル化に関する報告は、私が本研究を開始した時点でガリウム触媒およびパラジウム触媒を用いた二例のみであった。そこで私は、様々な種類の炭素-水素結合に対して適用可能な直接アルキニル化反応の開発を目指した。

酢酸パラジウム触媒存在下、トリイソプロピルシリル基で保護されたプロモアルキンを用いて様々な芳香族化合物のアルキニル化を検討したところ、アセトアニリドを用いた場合、オルト位選択的にアルキニル化が進行することがわかった。このとき、AgOTfのような銀塩を添加することで効率良く反応が進行した。本反応は特に電子供与基を有する基質を用いた場合に効率良く反応が進行した。また、別途合成したアセトアニリドのシクロパラジウム化錯体をプロモアルキンと反応させると対応するアルキニル化体が得られ、酢酸パラジウムの芳香環への求電子攻撃が鍵過程に含まれることが示唆された。本反応では一次の速度論的重水素同位体効果が観測され、その律速段階は炭素-水素結合の切断であることが示された。

しかし、上述のアルキニル化反応は電子不足な芳香環に対してはほとんど適用できなかった。これを克服するためには配向基の構造を替えることが有効であると考え、検討を行った。その結果、金属に対して二座配位可能な2-ピリジニルメチルアミンや8-アミノキノリン由来のアミド配向基を用いると、銀塩を添加しなくても様々な電子状態の芳香環に対して効率良くアルキニル化が進行することがわかった。また、芳香環だけでなくオレフィン炭素-水素結合のアルキニル化も可能であった。本反応においても一次同位体効果が観測され、炭素-水素結合の切断が律速段階であることが明らかになった。さらに、競争実験の結果から電子不足な基質は電子豊富な基質よりも反応性が高く、アセトアニリドのアルキニル化反応とは異なる機構で反応が進行している可能性が示された。

二座配向基の適用により基質の適用範囲が拡大したことを受け、より困難な不活性飽和炭素-水素結合の直接アルキニル化も達成できるのではないかと考えた。配向基の選択が重要であると考え検討した結果、上述の8-アミノキノリン由来のアミド配向基が効果的であることがわかった。また、AgOAcとLiClを添加することでモノアルキニル化体が選択的に得られた。本反応は高い官能基許容性を有し、天然由来のカルボン酸誘導体のアルキニル化も官能基を損なうことなく進行した。また、8-アミノキノリン配向基やシリル保護基は容易に除去可能であった。

本研究では、パラジウム触媒とシリル保護基を有するプロモアルキンを用いた炭素-水素結合の直接アルキニル化反応を見出した。適切な配向基を選択することで電子豊富なベンゼン誘導体だけでなく、電子不足なベンゼン誘導体や不活性飽和炭素-水素結合の直接アルキニル化が位置選択的に進行することが明らかとなった。また、シリル保護基や配向基は容易に取り除くことが可能であり、アルキニル化生成物を複雑な有機分子の合成中間体として利用することができた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

遷移金属触媒を用いた炭素-水素結合の変換反応は、入手容易な有機化合物から新たな炭素-炭素および炭素-ヘテロ元素結合を直接的に形成できる反応であり、近年精力的に研究がなされている。しかし、炭素-水素結合の触媒的アルキニル化反応に関する研究はこれまでほぼ未開拓であった。本論文ではパラジウム触媒存在下、様々な炭素-水素結合の切断を伴う直接アルキニル化反応の開発を行っている。

アセトアニリドとトリイソプロピルシリル基で保護されたプロモアルキンとの反応に関して、種々の遷移金属触媒を検討した結果、酢酸パラジウム触媒とトリフルオロメタンスルホン酸銀を用いることでオルト位選択的なアルキニル化が進行することを見出している。反応機構に関する検討の結果、別途合成したアセトアニリドのシクロパラジウム化錯体とプロモアルキンの反応により対応するアルキニル化体が生成することを確認し、酢酸パラジウムの芳香環への求電子攻撃が鍵過程に含まれることを明らかにしている。また、重水素化された基質を用いた競争実験から一次の速度論的重水素同位体効果を観測し、炭素-水素結合の切断が律速段階であることを示している。

上述のアルキニル化反応のさらなる適用範囲の拡大に向けて配向基の効果を検討した結果、金属に対して二座配位可能な2-ピリジニルメチルアミンや8-アミノキノリン由来のアミド基のような配向基が、様々な電子状態を有する芳香環の直接アルキニル化を促進することを見出している。本反応では銀塩の添加が不要であり、オレフィン炭素-水素結合のアルキニル化も可能である。本反応でも重水素一次同位体効果が観測され、炭素-水素結合の切断が律速段階であることを示している。競争実験の結果から電子不足な基質は電子豊富な基質よりも反応性が高く、配向基の種類によって炭素-水素結合の切断機構が異なる興味深い結果を得ている。

さらに、二座配向基の適用により、通常困難な不活性飽和炭素-水素結合の直接アルキニル化も達成している。添加剤として酢酸銀と塩化リチウムを用いることでモノアルキニル化体が選択的に得られ、天然由来のカルボン酸誘導体に対しても適用可能であることを見出している。これらの反応で有効な8-アミノキノリン配向基やシリル保護基は容易に除去可能であり、合成化学的な利用価値の高い反応である。

以上のように、本論文は配向基を適切に選択することで幅広い種類の炭素-水素結合の直接アルキニル化反応が触媒的に進行することを明らかにしている。この成果は、有機化合物の新しい直接変換法の確立に寄与するものであり、有機合成化学の発展に大きく貢献するものである。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。