

# 論文内容の要旨

遷移金属触媒を用いた有機金属試薬とハロゲン化合物とのクロスカップリング反応は、新たに炭素-炭素結合形成を形成する有効な手法であり、複雑な構造の有機化合物の合成可能にすることから、有機合成の分野において重要な役割を果たしている。実際にこれまで膨大な数のクロスカップリング反応に関する研究がなされているが、その中であって、有機ホウ素試薬とハロゲン化合物を用いた鈴木・宮浦クロスカップリング反応は試薬の入手が容易であること、官能基許容性が高いこと、反応条件が穏和であることなどの特長を有しており、学術レベルのみならず、産業レベルにおいても幅広く利用されている。このように確立された技術ではあるものの、基質の微妙な構造の違いを区別した反応に関しては、十分に制御できているとは言えず、選択的なクロスカップリング反応の開発は今なお重要な課題と位置付けられている。

そのような背景の下、本論文では鈴木・宮浦クロスカップリングでフェニルボロン酸と反応させるカップリングパートナーとしてベンジル誘導体に焦点を当てた。ベンジルエステルやハロゲン化ベンジルは入手が容易である骨格であるにも拘らず、カップリング反応の基質にあまり用いられてこなかったため、その反応性に関しては不明な点が多い。そこで、本研究では実用化を視野に入れ、特殊な反応試剤を用いず穏和な条件で行なうことができる反応の開発を検討した。また、芳香族ハロゲン化物を含めた基質間の反応性の比較を行ない、選択的合成法の開発についても併せて検討した。

論文は全4章から構成されている。

第1章では、上記の背景を含めて本研究の位置づけについて述べている。

第2章では、穏和な条件下で簡便に行なうことができるベンジルエステルとフェニルボロン酸とのクロスカップリングについて述べている。

第3章では、ベンジルエステルとハロゲン化ベンジルの反応性の違いを利用した、官能基選択的なカップリング反応について述べている。

第4章は、本研究で得られた成果を総括している。

以下に第2章と第3章の内容について詳細を示す。

## 第2章 Practically Usable Synthesis of Diarylmethanes by Pd-Catalyzed Cross-Coupling of Phenylboronic Acids with Benzyl Esters under Air Atmosphere

ベンジルエステル（炭酸ベンジルと酢酸ベンジル）とフェニルボロン酸を基質に用い、安価で入手容易な触媒を用い、空気中において利用できる交差カップリングを開発した。

### ① 反応条件の最適化

反応条件として、パラジウム源、配位子、塩基、溶媒について検討を行なった。パラジウム源としては酢酸パラジウムや塩化アリルパラジウムよりも安価な塩化パラジウムの方が効率よく進行した。一方、配位子については単座リン配位子であるトリフェニルホスフィンを用いた場合はほとんど反応が進行しなかったのに対し、二座リン配位子で特にジフェニルホスフィノエーテルを用いた場合に収率の向上が認められた。また塩基としては、 $K_2CO_3$ や $Na_2CO_3$ よりも $NaHCO_3$ を用いた方が効果的であることを見出した。さらに溶

媒はプロトン性極性溶媒であるアルコールを用いた時に効率良く反応が進行した。以上の検討の結果、収率を79%まで向上させることに成功した (図1)。

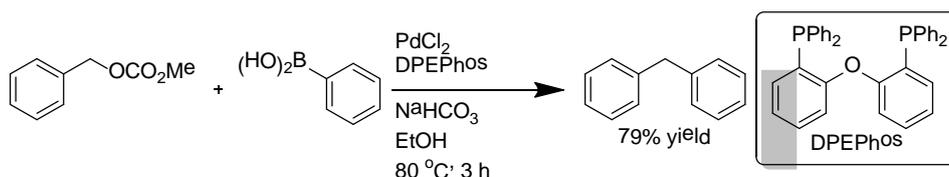


図1 炭酸ベンジルとフェニルボロン酸との交差カップリングに対する反応条件最適化

## ② 基質汎用性に関する検討

①で決定した最適反応条件を用いて、炭酸ベンジルおよびフェニルボロン酸に様々な置換基を導入してその影響を調べた。まず、炭酸ベンジルの置換基 ( $R^1$ ) として電子供与基 (OMe 基など) や電子求引基 ( $NO_2$  基) を導入したところ、いずれの場合もクロスカップリング反応が進行することが明らかになった。しかし、その反応性には違いが見られ、電子供与基が置換した場合に効率良く反応が進行して高収率で生成物が得られたのに対し、電子求引基収率が置換した基質では収率が低下が見られた。特筆すべきは、クロロ基 (Cl 基) を導入した基質を用いても、この部位が反応に関与することなく炭酸エステル部位のみで選択的に反応が進行し、対応するジフェニルメタンを与えた。一方、フェニルボロン酸の置換基 ( $R^2$ ) についても同様の検討を行なったが、こちらに関しては置換基の違いによる影響はあまり認められなかった。これらの結果から、本反応では多様な置換基を有する基質を用いることができ、汎用性が高いことを明らかにした (図2)。

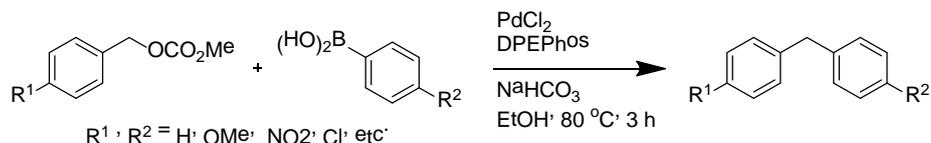


図2 炭酸ベンジルとフェニルボロン酸との交差カップリングに係る置換基許容性の検討

## ③ ベンジルビフェニルの選択的合成

基質汎用性の検討においてベンゼン環上にクロロ基を導入しても影響を受けることなく反応が進行することを見出した。この反応性の違いは選択的な反応が可能であることを示唆している。実際に、クロロ基を有する炭酸ベンジルとフェニルボロン酸とのクロスカップリングを行ない、炭酸エステル部位で選択的に反応させた後、他のボロン酸とのカップリング反応をベンゼン環上で行なうことが可能であり、ベンジルビフェニルを与える。一方、より反応性に富むブロモ基を有する炭酸ベンジルを用いた場合、先にブロモベンゼン部位でカップリングが進行した後、炭酸エステル部位でカップリングするため、異なった骨格のベンジルビフェニルが得られることを明らかにした (図3)。このように反応性の違いを利用して2種類のベンジルビフェニル選択的に合成できたことは興味深く、合成化学的に有用な手法であると言える。

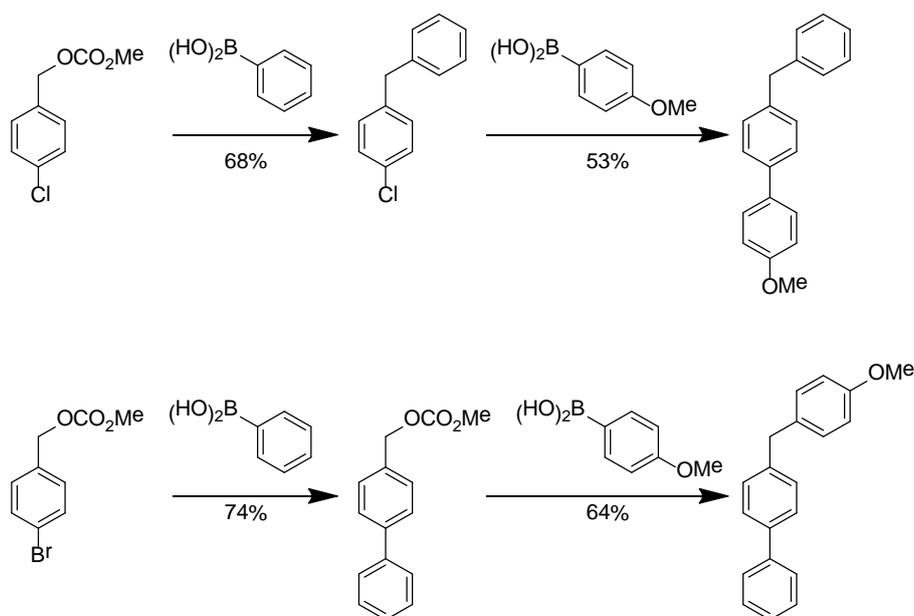


図3 ベンジルビフェニルの選択的合成

#### ④ 酢酸ベンジルとフェニルボロン酸との交差カップリング

炭酸ベンジルに代えて酢酸ベンジルをカップリングパートナーとして用いて同様に反応条件の最適化、基質の汎用性、ベンジルビフェニルの選択的合成について検討を行なった。その結果、炭酸ベンジルを用いたときとほぼ同様の傾向を示すことも確認した。

### 第3章 Substrate Switchable Suzuki-Miyaura Coupling for Benzyl Ester vs. Benzyl Halide

反応条件を切り替えることによって、ベンジルエステルとハロゲン化ベンジルの基質をスイッチすることに成功した。

#### ① ベンジルエステルおよびハロゲン化ベンジルを基質に用いた時の反応条件の最適化

2種類のベンジルエステル（炭酸ベンジル、酢酸ベンジル）と2種類のハロゲン化ベンジル（臭化ベンジル、塩化ベンジル）を用い、第2章で見出した最適反応条件下でフェニルボロン酸とのクロスカップリング反応を行なった。その結果、ベンジルエステルを用いた場合は反応が進行し、対応する生成物を与えたものの、ハロゲン化ベンジルは全く反応が進行せず原料が回収されたのみであった（図4上）。そこで、配位子、塩基、反応溶媒、反応温度などを精査することにより、ハロゲン化ベンジルを基質に用いた際に反応が進行し、ベンジルエステルでは全く反応が進行せず原料回収される条件を見出すことに成功した（図4下）。

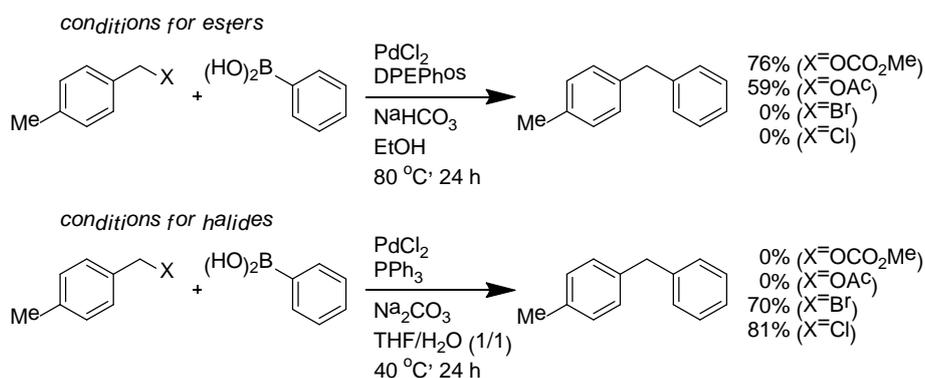


図4 ベンジルエステルもしくはベンジルハライドに対する反応条件最適化

## ② 本スイッチングシステムの汎用性の検討

① において、反応条件を変えることにより、クロスカップリングをする基質をスイッチできることを明らかにしたので、各基質に置換基を導入して電子状態を変えても本システムが有効であるかどうかを調べた。ベンジルエステルおよびハロゲン化ベンジルに各種置換基を導入してフェニルボロン酸とのクロスカップリング反応を行なったが、置換基の性質に影響を受けることなく、エステル用の条件下ではベンジルエステルが選択的に反応し、ハロゲン化物用の条件ではハロゲン化ベンジルが選択的に反応することを確認した。また、フェニルボロン酸に対しても置換基を導入して同様の検討を行なったが、この場合も置換基の影響は確認されなかった。従って、本システムは多様な基質に応用することができ、汎用性が高いことを明らかにした。

## ③ 炭酸ベンジルとハロゲン化ベンジルとの競争反応

ベンジルエステルとハロゲン化ベンジルのうち的一方のみが反応する条件を見出すことができたものの、それぞれの基質を別々に反応させたものであった。本システムの実用化を視野に入れた場合、等モルの炭酸ベンジルと塩化ベンジルの混合物を用いてフェニルボロン酸との分子間での競争反応を行なった。その結果、2種類の基質が共存していても影響を受けず、反応条件を変えれば反応する基質もスイッチできることを明らかにした (図5)。

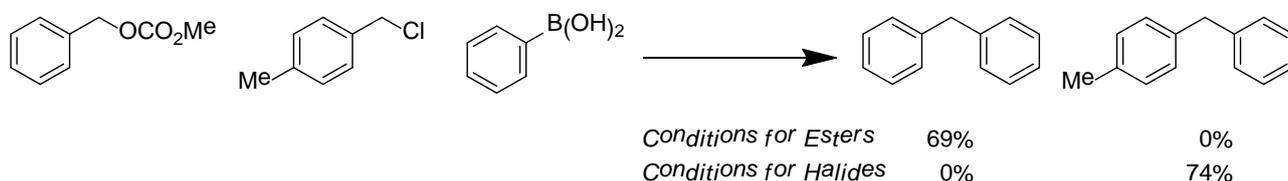


図5 2種類の基質を用いた分子間競争反応

次に同一分子内にベンジルエステル部位とハロゲン化ベンジル部位を併せ持つ基質を用い、分子内での競争反応を行なった。この場合も反応条件を変えるだけで、反応する部位を制御できることも明らかにした (図6)。これらの検討から、基質依存した本スイッチングシステムが幅広い基質に応用できることを明らかにした。

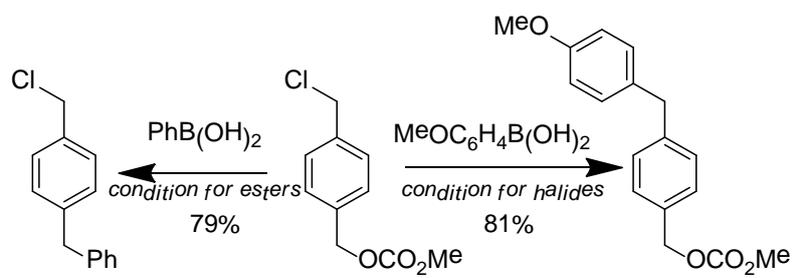


図6 分子内化学選択的カップリング反応