

別紙 4

報告番 -	※ 乙 第 号
----------	---------

主 論 文 の 要 旨

論文題目 Palladium-Catalyzed Direct Arylation of C-H and O-H Bonds with Aryl Halides (パラジウム触媒とアリールハライドを用いた C-H/O-H 結合直接アリール化反応の開発)

氏 名 北野 浩之

論 文 内 容 の 要 旨

芳香環は、有機エレクトロニクス、製薬、天然物、化学生物学の分野で広く見られる基本分子構造である。一般的に、有機分子に芳香環が導入されることで、 π 共役系の伸長、平面性の導入、および分子間および分子内の CH- π および π - π 相互作用の強化されることにより物理化学的特性が変化する。芳香環の多彩な機能変化をもたらすこの特徴は、多くの合成化学者の新しい機能性の芳香族分子の発見に貢献している。新しい機能性分子の発見と開発と並行して、芳香環を含む分子の合成法開発も、これまで盛んに研究されてきた。Kumada、Tamao、Corriu らによって開発された、ニッケルとパラジウム触媒を用いた芳香族グリニャール試薬と芳香族ハロゲン化物のクロスカップリング反応は、その草分け的な研究である。この簡単かつ効率的な反応は、多くの研究者がさまざまな求核種を遷移金属を用いたクロスカップリング反応に応用するきっかけとなった。現在では、より効率的な手法として、アリール基の C-H に直接的にアリール化する反応も盛んに開発されている。しかしながら、比較的反応温度が高く、強塩基試薬、強酸化剤を用いることの多い従来のクロスカップリング反応条件では、達成できない反応様式が存在する。例えば、安定性に乏しいような構造の化合物や多種の官能基や複雑な部分構造を有する化合物、求核性の低い反応種に関しては、困難な反応となる。

申請者は、パラジウム触媒を用いて、これまでに達成されていなかった特殊構造を有する植物成長物質 2-アザヒポキサンチン (AHX) の C-H アリール化反応、酸化条件において安定性に乏しいインドールやピロールの C-H アリール化を伴う縮環 π 拡張 (APEX) 反応、求核性の低い反応種であるカルボン酸の O-H に適応可

能な O-H アリール化反応の開発を行った。パラジウム触媒や塩基、溶媒を精密に検討することで、新たな反応様式を実現し、新規の機能性分子の創製を達成した。本論文は3章構成である。

第1章では、ジメトキシベンジル (DMB) 保護を施した AHX のパラジウム触媒による C-H アリール化反応の開発と、アリール化された AHX 誘導体の薬理活性について論じている。開発された C-H アリール化反応と DMB 基の保護/脱保護により、C8 位アリール化 AHX 誘導体が初めて合成された。さらに、合成されたアリール化 AHX の一部は、天然の植物成長促進剤である元の AHX に比べてイネの根部に対してより強力な成長促進活性を示した。これらの化合物の標的タンパク質の同定や構造活性相関を解明することは、より効果的な植物成長制御剤の開発につながるものである。

第2章では、インドールとピロールのパラジウム触媒を用いた1段階の縮環 π 拡張 (APEX) 反応の開発について論じている。ジヨードビアリール、 Ag_2CO_3 、DMF/DMSO の混合溶媒を使用することにより、従来報告されていた酸化条件よりも穏やかな条件下での APEX 反応が実現した。本反応の利点は、平面および非平面の π 拡張インドールとピロールを一挙に構築できる点であり、加えて、窒素原子と硫黄原子を含有した多環芳香族化合物合成にも適応可能であった。本反応は、有機電子材料へと応用可能な新たな分子開発につながるものである。

第3章では、カルボン酸とアリールヨウ化物の間での初めてのパラジウム触媒を用いたクロスカップリング反応について論じている。IBn^F という新しい電子不足 N-ヘテロ環状カルベン (NHC) 配位子を使用したパラジウム触媒系が、通常困難とされているカルボン酸の O-H 結合のアリール化を触媒し、新しいアリールエステル合成を実現することを見出した。本結果は、通常進行しないと考えられていたアリール-パラジウムカルボキシレート (Ar-Pd-OCOR) の還元的脱離が、電子不足な IBn^F 配位子によって初めて達成されたことを意味しており、有機金属化学にとって重要な知見を与えるものである。

以上、申請者は C8 位アリール化 AHX 誘導体の合成、インドールやピロール類の新規 APEX 反応、カルボン酸の直接アリール化反応の開発に成功した。開発された手法は、新たな天然由来生理活性物質の誘導体合成、不安定な芳香族化合物の APEX 反応開発、機能性材料に応用可能な窒素原子を含む多環芳香族化合物開発、または、求核性の低い反応種のカップリング反応開発、エステルを含む農薬や医薬の開発研究において、応用が可能である。そのため、本研究は有機合成化学のみならず、多岐にわたる産業分野に貢献することが期待される。