

称号及び氏名	博士（工学） 谷口 寿英
学位授与の日付	2017年9月25日
論文名	「 <b>Studies on the Development of Novel Transition-Metal-Free Reactions of Aromatic Amines</b> (芳香族アミン類を活用した遷移金属フリー条件下における新規反応開発に関する研究)」
論文審査委員	主査 小川 昭弥 副査 池田 浩 副査 八木 繁幸

## 論文要旨

最もシンプルな芳香族アミン類であるアニリンの歴史は非常に古い。1826年にオットー・ウンフェルドルベン (Otto Unverdorben, 1806 - 1873) がインディゴを加熱分解することにより初めてアニリンを合成したと報告されている。その後、ドイツを中心に発展してきた芳香族アミン類の化学だが、日本でも1914年、和歌山市において由良浅次郎(1878 - 1964)が初めてベンゼンからアニリンの工業的製造に成功している。芳香族アミン類は合成染料や顔料、機能性樹脂、医薬・農薬中間体、感光性材料や有機半導体など、有機化学・有機合成化学の分野において多岐に渡る用途として重要な化合物である。また、芳香族アミン類の化学は有機化学工業を飛躍的に発展させてきただけでなく学術的にも日々有機化学分野を進化させている。

一方、有機化学分野の進化に対して大きく貢献した遷移金属を用いるクロスカップリング反応は20世紀後半から有機金属化学の発展とともに有機化学分野において大きな成功もたらしてきた。しかし、実用的な観点から遷移金属を用いたカップリング反応には種々の問題点がある。例えば、遷移金属およびその配位子は非常に高価であり、かつ合成に多段階を要する場合も少なくない。さらに、大部分の遷移金属は毒性があり、目的物から微量の遷移金属を取り除くことに多大なコストを要する。遷移金属の大量消費は持続的な化学工業発展の観点から好ましくない。このため、遷移金属を用いない条件下での分子変換反応やカップリング反応の開発は実用的に有効であるだけでなく学術的にも非常に魅力的であることから、

今後の有機合成化学分野において強く求められるテーマの一つである。

本論文は、芳香族アミン類、およびその誘導体であるアリアルジアゾニウム塩やアリアルヒドラジン類を中心とした遷移金属非共存下における新規変換反応の開発に関する研究成果をまとめたものであり、全7章から構成されている。各章の内容は以下の通りである。

第1章では本研究の背景、目的、及び概要について述べた。

第2章ではアリアルジアゾニウム塩の水/シクロペンチルメチルエーテル(CPME)二層系での加水分解反応により対応するフェノール類を効率的に得るための反応開発について述べた。一般的に、芳香族アミン類からフェノール類への変換反応はジアゾ化を経由した加水分解反応(Sandmeyer hydrolysis reaction)により達成できるが、実際には目的物に付随してタール分も副生するという問題があるため、実用的に有効な方法は数少ない。従来法において、特に *m*-フェノキシアニリン類から目的物である *m*-フェノキシフェノール類への変換反応において、目的物のフェノキシ基により自身の芳香環が活性化されるため、アリアルジアゾニウム塩との間でジアゾカップリング反応が生起する。その結果、タール成分が生成すると共に目的物の収率低下にも繋がる。本章ではこれらの問題を解決して実用的な変換反応を達成するために種々検討を行った。その結果、水と有機溶媒を併用した二層系加水分解システムを構築することにより、タール成分を副生させることなく目的物である *m*-フェノキシフェノール類を定量的に得ることに成功した。本反応は *m*-置換アニリン類だけではなく、*o*-、*p*-置換アニリン類に対しても有効であり、さらに、アミノピリジン類にまで幅広く適用できる手法である。以上より、水と有機溶媒を用いた二層系加水分解を用いることによって高効率に芳香族アミン類からフェノール類への変換反応を達成した。

第3章ではアリアルヒドラジン類をアリアルラジカル前駆体として用い、アミノピリジン類に対して遷移金属フリーかつ穏和な条件下におけるラジカルカップリング反応の開発について述べた。近年、アニリン類とアリアルラジカルとの酸化的ラジカルカップリング(homolytic aromatic substitution reaction: HAS reaction)が報告されている。しかし、これらの研究は未だ発展途上であることから目的物の収率が中程度かつ選択性に欠けるといふ欠点がある。本章では、アリアルヒドラジン類の空気酸化により容易に発生するアリアルラジカルをより効率的にカップリング反応に応用するために種々検討した。その結果、アミノピリジン類に対して、アリアルヒドラジン類をジメチルスルホキシド(DMSO)、炭酸カリウムを用いて空气中、室温条件下という非常に穏和な条件で作用させることにより高収率かつ高選択的に対応するアリアル化されたアミノピリジン類を得ることに成功した。また、副生成物は水と窒素のみであることから環境調和型の反応として有用である。本反応は2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル(TEMPO)を用いたラジカルトラップ実験に

よりアリールヒドラジン類と **TEMPO** からなる捕捉生成物が得られたことからラジカル反応であることが示唆された。また、選択性の考察としては量子化学計算を行うことによりラジカルアクセプター側の電子密度および **HOMO** エネルギー準位と各異性体の収率との間に相関があることを見出した。さらに、本カップリング反応ではグラムスケール実験においても高収率で目的物を得ることに成功した。これにより、鈴木-宮浦クロスカップリング反応を組み込んだ多段階合成を経ることでしか得られなかった抗癲癇剤ラモトリギン誘導体骨格の構築を一段階で行うことが可能となった。さらに、本カップリング反応は遷移金属フリー条件で達成できることから医薬中間体合成において有用であると共に、今後、実用に向けての発展が期待される。

第 4 章では第 3 章の結果を受けて、芳香族ジアミン類に対して、遷移金属フリーかつ穏和な条件下での高選択的アリール化を行って非対称芳香族ジアミン類を得るための反応開発について述べた。近年、宇宙航空研究開発機構(**JAXA**)の宇宙ヨット (**IKAROS**)に使用するポリイミド構造材の改良要請のために非対称芳香族ジアミン類の合成が強く望まれている。主にポリイミド原料である芳香族ジアミン類は構造が対称型であることが多い。その対称性由来の剛直さのためにポリイミドの加工性が困難となる。これを解決するためにはモノマー構造に非対称性を持たせることが重要である。しかし、**4,4'** - ジアミノジフェニルエーテル (**DPE**) のような対称型芳香族ジアミンに対して非対称性を持たせるためには合成経路が複雑になる。本反応では芳香族ジアミン類に対してアリールヒドラジン類の空気酸化により発生させたアリールラジカルを作用させることにより、一つのアミノフェニル基に位置選択的にアリール基を一つのみ導入することを可能とした。これにより対称ジアミン類から簡便な方法で対応する非対称ジアミン類を得る新合成方法を見出した。

第 5 章ではアリールヒドラジン類と等量のジスルフィド類とのカップリング反応により遷移金属フリーかつ穏和な条件下において簡便に非対称スルフィドを得るための反応開発について述べた。第 3 章、第 4 章においてはアリールヒドラジン類をアリールラジカル前駆体として用いたラジカルカップリング反応について述べたが、ラジカルアクセプター側は過剰量必要となることが欠点であった。この問題を解決すべくジスルフィド類に着目して詳細に検討を行った。その結果、アリールヒドラジン類に対して等量のジスルフィド類を用いることで対応する非対称スルフィド類を高収率で得ることに成功した。興味深いことに、本反応は塩基の存在により進行し、かつ、窒素やアルゴンなどの不活性ガス中でも同様に進行することから、前章とは異なる反応機構を通ることが強く示唆された。反応系路に関する詳細な検討から、本反応はアリールヒドラジン類とジスルフィド類の酸化還元反応により進行し、ジスルフィド類が酸化剤として働く珍しい **HAS** タイプの反応であることを見出した。

第 6 章ではアリールヒドラジン類と化学量論量のジセレニド類との遷移金属フリー条件下でのカップリング反応の開発について述べた。最もシンプルな有機セレン化合物の一つであるジフェニルジセレニドのアルキルラジカル捕捉反応における化合物に対する反応速度定数は  $10^7$  オーダーである。そのため、ジフェニルジセレニドのラジカル捕捉能力が非常に高いことが知られている。そこで、アリールヒドラジン類の酸化的分解によるアリールラジカルの発生とジアリールジセレニドによる捕捉を組み合わせることによる簡便かつ効率的な非対称ジアリールセレニド合成法の開発を目指した。種々検討を行った結果、メタノール中、水酸化リチウムを塩基として用いることによって遷移金属フリーかつ穏和な条件下での非対称ジアリールセレニドの合成に成功した。この種の反応において、プロトン性溶媒であるメタノール中で反応が進行したことは非常に珍しい。また、メタノールを用いることにより溶媒回収が容易となることから、実用的にも有用な反応である。反応機構はアリールヒドラジン類の空気酸化により発生するアリールラジカルをジセレニドが捕捉し、その際に発生するセレンラジカルがホモカップリングしてジセレニドが再生される。再生したジセレニドが再びクロスカップリングに寄与するため収率が 50%を超える結果となる。ジセレニドの原子効率が高いことから実用的な方法として今後期待できる。

第 7 章では本論文の研究成果を総括した。

以上、本論文では芳香族アミン類の新たな可能性を見出すべく、芳香族アミン類ならびにその誘導体であるアリールジアゾニウム塩類、アリールヒドラジン類を出発物質とする芳香族ヘテロ原子化合物の環境調和型な反応の開発について述べた。特に遷移金属フリーな合成反応は今後の化学工業において非常に有望と期待され、将来の有機合成化学分野を担う重要な反応である。

#### 審査結果の要旨

本論文は、芳香族アミン類を中心とした遷移金属触媒フリー条件下における官能基変換反応ならびにカップリング反応の開発を目的として、実用性を重視した有機反応開発に関する研究について述べたものであり、以下の成果を得ている。

- (1) 従来の芳香族ジアゾニウム塩の加水分解反応を経由したフェノール類の合成では目的物に付随してタール成分が副生し工業的利用は難しい。しかし、加水分解反応時、有機溶媒としてシクロペンチルメチルエーテル (**CPME**) を用い、水との二層系システムを構築することでタール成分が生成することなく目的のフェノール類のみを高効率に得ることに成功している。

- (2) アリールヒドラジンをアリールラジカル前駆体として用いることで遷移金属触媒フリー条件下、アミノピリジン類に対して **C-H** アリール化を選択的に進行させることを明らかにしている。さらに、アミノピリジン類の **HOMO** エネルギーが高い方が、より高いアリールラジカル捕捉能力を示すことを考察している。
- (3) 一般的に合成が困難な非対称芳香族ジアミン類の合成を、アリールヒドラジン類と対称型ジアミン類を用いて、簡便かつ温和な条件下で達成し、さらに、アミノ基のオルト位のみ位置選択的にアリール基が導入されることを明らかにしている。
- (4) アリールヒドラジン類と等量のジスルフィド類を用いて、遷移金属触媒フリー条件下で非対称アリールスルフィドの高効率合成を達成している。本反応は不活性ガス中で生起することから、アリールヒドラジン類のジスルフィド類への求核攻撃を経て進行することを提案している。
- (5) アリールヒドラジン類に対して化学量論量のジセレニドをアリールラジカル捕捉剤として作用させることで、効率的に非対称ジアリールセレニドを合成できることを明らかにしている。本反応はセレンを無駄なく利用できるため原子効率が高く、今後の実用的展開が期待される。

以上の諸成果は芳香族アミン類の新たな可能性を見出す反応群であり、今後の有機合成化学の分野に大きく貢献するものである。また、申請者が自立して研究活動を行うにあたり、十分な能力と学識を有することを証するものである。