

氏 名 平井 義則

学位(専攻分野) 博士(理学)

学位記番号 総研大乙第 239 号

学位授与の日付 平成27年3月24日

学位授与の要件 学位規則第6条第2項該当

学位論文題目 Development of novel amphiphilic polymer-supported palladium complexes and their application to C-X bond-forming cross-coupling reactions in water

論文審査委員 主 査 教授 平本 昌宏  
教授 魚住 泰広  
教授 横山 利彦  
准教授 鈴木 敏泰  
准教授 山下 誠 中央大学

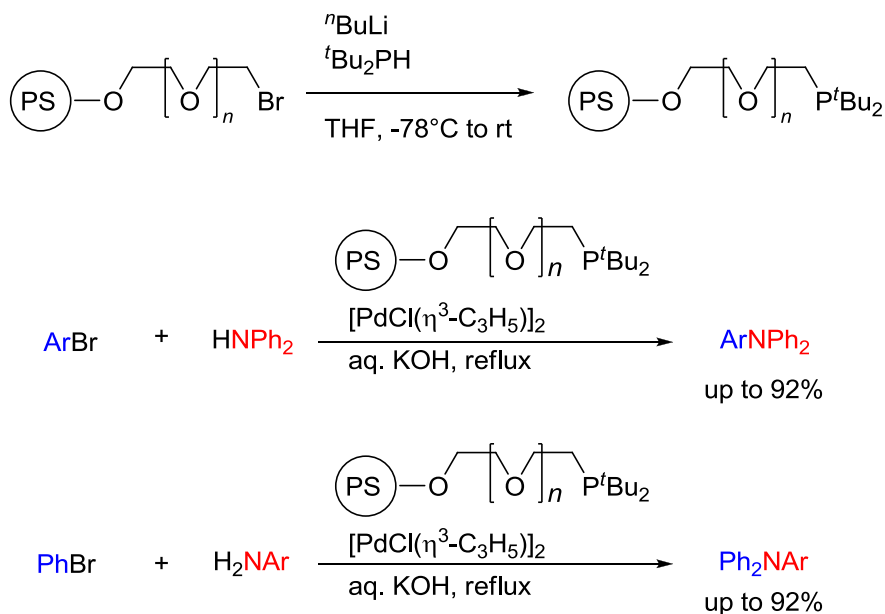
論文内容の要旨  
Summary of thesis contents

Palladium-catalyzed cross-coupling reactions are indispensable tool in industrial field as well as academic field. The C-N bond-forming cross-coupling reactions are relatively latest in the long history of the palladium-catalyzed cross-coupling reactions. Since Buchwald and Hartwig discovered that the cross-coupling reaction of aryl halides and various amines could be catalyzed by palladium complexes, the catalytic amination of aryl halides has been called as Buchwald–Hartwig reaction. This reaction has intrigued synthetic chemists and is generally recognized as one of the most powerful methods for preparing a variety of arylamines. However, in spite of increasing concern for the environment and the safety of chemical processes, only scattered interest has been given to the heterogeneous- and aqueous-switching of catalytic amination, which would provide a green alternative to the Buchwald–Hartwig reaction. Arylamines have generated considerable interest owing to their presence as biologically active compounds and materials for organic electronics. Efficient removal of the metal complexes from the reaction mixture of the catalytic amination process would allow not only the recovery of costly noble-metal complexes but also the production of metal-free arylamines to provide clean compounds with improved biological and electronic utility. Especially, the heterogeneous- and aqueous-switching of catalytic preparation of triarylamine is not accomplished.

Our group has recently developed amphiphilic polystyrene–poly(ethylene glycol) (PS-PEG) resin-supported transition metal catalysts which promote various catalytic transformations smoothly in water under heterogeneous conditions, including palladium-catalyzed arylation (Suzuki–Miyaura coupling), alkenylation (Heck reaction), alkynylation (Sonogashira coupling), carbonylation of aryl halides,  $\pi$ -allylic substitution (Tsuji–Troost reaction), and cyclization of 1,6-enynes. If the aromatic amination could be achieved in water with readily recoverable immobilized catalysts, the transformation would represent what may be considered an ideal amination process.

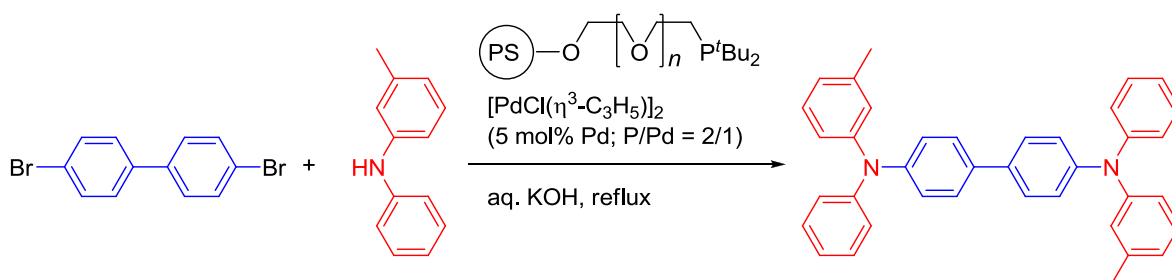
From the viewpoint of above, I decided to study in order to solve these problems by amination with recyclable heterogeneous catalyst in water and tried to develop the amphiphilic PS-PEG resin-supported palladium catalyst for Buchwald-Hartwig type amination based on the concept introduced by our group. As a result, I achieved catalytic aromatic amination in water under heterogeneous conditions by the use of amphiphilic PS-PEG resin-supported bulky alkylidene(*tert*-butyl)phosphine as a ligand to provide various substituted triarylamines up to 92% yield. (Scheme 1).

(別紙様式 2)  
(Separate Form 2)



**Scheme 1. Synthesis of triarylamines via aqueous heterogeneous Buchwald–Hartwig reaction.**

Aromatic amination of aryl halides with diphenyl amine and *N,N*-double arylation of anilines with bromobenzene were found to proceed in water with broad tolerance of substrate to give the triarylamines in high yield with high recyclability of the catalyst-anchored polymeric beads. Very little palladium leached from the polymeric catalyst under the water-based reaction conditions to provide a green and clean (metal-uncontaminated) protocol for the preparation of triarylamines, including the optoelectronically active *N,N,N',N'*-tetraaryl-1,1'-biphenyl-4,4'-diamines (TPDs) (Scheme 2).

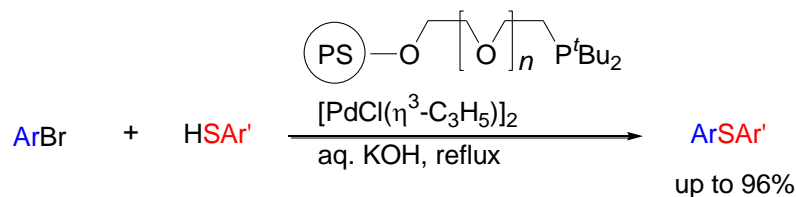


**Scheme 2. Preparation of *N,N,N',N'*-tetraaryl-1,1'-biphenyl-4,4'-diamines (TPDs) through diamination.**

With the efficient aqueous heterogeneous catalytic system for the C–N bond-forming cross-coupling reaction in hand, I next examined the C–S bond-forming cross-coupling reaction with the same catalyst. The C–S bond-forming cross-coupling reaction is useful method for active pharmaceutical ingredients which require low palladium contamination, and optoelectronically active materials. Therefore, I tried

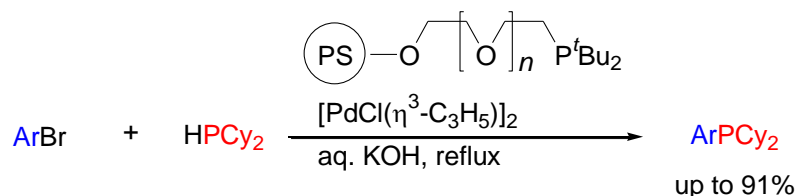
(別紙様式 2)  
(Separate Form 2)

to apply the present catalytic system to the thiolation of aryl halides with thiophenol and achieved that (Scheme 3).



**Scheme 3. C-S Bond-forming cross-coupling reaction of bromoarenes in water.**

Finally, I focus on the C-P bond-forming cross-coupling reaction of aryl halides and dialkylphosphine with palladium phosphine catalyst. In many cases, the coordination of resultant phosphine products to palladium prevents the C-P bond-forming cross-coupling reaction. Thus there is only one report on phosphination of aryl halides and dialkylphosphine with palladium phosphine catalyst. The immobilized palladium complex, coordinated by an amphiphilic PS-PEG resin-supported alkyl di(*tert*-butyl)phosphine ligand, could overcome poisoning of the resultant phosphine products owing to strong coordination of the alkyl di(*tert*-butyl)phosphine ligand and catalyzed phosphination of aryl halides with dialkylphosphine in water (Scheme 4).



**Scheme 4. C-P Bond-forming cross-coupling reaction of bromoarenes in water.**

In conclusion, I have developed a novel C-X, such as C-N, C-S, and C-P, bond-forming catalytic protocol with an amphiphilic polymeric palladium complex of sterically demanding alkyl di(*tert*-butyl)phosphane ligand in water under heterogeneous conditions to realize a high level of chemical greenness (recycling and metal-uncontamination).

(別紙様式 3)  
(Separate Form 3)

### 博士論文の審査結果の要旨

#### Summary of the results of the doctoral thesis screening

芳香族環上のハライド基を種々のヘテロ元素に置換する触媒工程は近年精力的に研究されその重要度をましつつある。特に生物活性化合物や正孔輸送剤などの電子材料物質の供給上、その基本骨格に頻出する芳香族ヘテロ化合物を高純度で化学合成する手法開発は重要な研究課題と認識されている。

本論文において申請者は、芳香族環上の炭素-ハライド結合を触媒的に炭素-窒素, 硫黄, リン結合に変換する高分子固定化触媒を創製した。固定化触媒は分離・除去が容易で触媒の回収・再利用を簡便に可能とすることが出来る。また両親媒性高分子担体を利用することで触媒反応を水中で実施することを同時に達成した。最近の社会要請にも適う安全性, 環境調和性, 元素戦略性に富む新しい触媒システムである。

第一章の序論においては本論文の意義, 目的および従来の研究背景についてまとめられ論述されている。第二章では目的の変換工程である芳香族環上の炭素-ヘテロ結合形成に有効であろうと考えられる各種リガンド類の設計と合成について述べられている。とくに両親媒性ポリスチレン-ポリエチレングリコール (PS-PEG) 高分子担体上に設計した嵩高いアルキルホスフィンを導入することに成功している。

第三章ではこれら固定化リガンドとパラジウム塩などから調製された固定化パラジウム錯体を利用し、本学位論文中の最も重要なポイントとなるトリアリールアミンの高純度合成プロセスを開発した。同合成は芳香族ハライドをアリールアミンと反応させ、炭素-ハライド結合を炭素-窒素の形成を触媒的に進行させることで達成された。この触媒工程は有機溶剤を利用せず水中で実施されており、不均一・安全・環境調和な工程として成立した。不均一触媒による水中工程の達成は、有機分子の疎水性相互作用に基づく自発的濃縮効果に立脚していることが論じられている。同反応は正孔輸送剤TPDなどの高純度合成に利用され、また触媒は回収再利用されている。

第四章では前章までに開発した触媒システムを炭素-硫黄結合に適用展開されている。

第五章では同様に炭素-リン結合に展開され、遷移金属触媒反応に有効なアリール (ジアリール) ホスフィンの合成が検討、達成されている。

第六章では本論文が総括されている。

以上、本学位論文では申請者が独自に設計・調製した新しい両親媒性高分子錯体触媒を利用し、水中・不均一条件での芳香族炭素-ヘテロ元素結合形成反応開発を達成している。これらの触媒工程は従来に報告例のない安全性, 環境調和性, 元素戦略性に富む新しい触媒システムであり、その達成は疎水性相互作用に立脚した基礎学理に立脚した独創的な成果である。これら独自性に富む成果は既に3報の国際学術論文に報告され、また1つの特許が成立している。以上から本論文は博士 (理学) の学位を与えるのにふさわしい内容であることを審査委員全員一致で結論した。