HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Development of Asymmetric Hydroarylation of Unsaturated Bond via Direct C-H Functionalization by Cationic Iridium/Bisphosphoramidite Catalyst [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	白井, 智彦
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(工学)
Dissertation Number	甲第12338号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61883
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Tomohiko_Shirai_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（工学）　氏名　白井　智彦

学 位 論 文 題 名

Development of Asymmetric Hydroarylation of Unsaturated Bond *via* Direct C–H Functionalization by Cationic Iridium/Bisphosphoramidite Catalyst

（カチオン性イリジウム触媒を用いた不飽和結合の直接不斉ヒドロアリール化反応の開発に関する研究）

遷移金属触媒を用いた炭素-水素結合の直接的な官能基化は環境調和性に優れた分子変換手法である。この方法論では単純な出発原料から短ステップで複雑な分子骨格を構築することができる。近年この研究領域は活発に触媒・反応開発が進められており、現在では優れた触媒的変換法が多く存在する。その一方、ケトン、イミン、アルケン等の不飽和化合物の触媒的不斉ヒドロアリール化反応は、医薬品の中間体となる光学活性アルコールやアミン、炭素骨格を構築可能な優れた反応である。通常、この変換法にはボロン酸などの調製・取扱い容易な有機金属試薬が用いられる。有機金属試薬を使用する手法は汎用性の高い変換反応である一方で、反応工程数、金属廃棄物などの観点では改善点を有する。sp^2炭素–水素結合の触媒的活性化を利用した不飽和化合物のヒドロアリール化反応によるラセミ体の化合物合成に関しては多くの報告例がある。しかし、その不斉化に成功した研究は限定的である。この要因は、従来の不斉遷移金属触媒の分子変換システムでは、『炭素–水素結合の活性化』、『不飽和結合の不斉ヒドロアリール化』の双方に活性な触媒がないためと考える。

我々は独自に開発した架橋 BINOL 骨格を有する二座ホスホロアミダイト配位子(Me-BIPAM)を用いて新規触媒反応の開発をおこなってきた。これまでにロジウム/Me-BIPAM 錯体がアリールボロン酸のα,β-不飽和カルボニル化合物への不斉共役付加反応に対して有効であることを報告している。また、ルテニウム/Me-BIPAM 錯体がカルボニル化合物へのアリールボロン酸の不斉付加反応に対して優れた触媒能を有することを見出した。本触媒系は極めて広い基質許容性を示す。反応条件の最適化により、芳香族及び脂肪族アルデヒド、グリオキシル酸エステル、ケトエステル、イサチンのヒドロアリール化が高エナンチオ選択的に進行する。この反応は不斉配位子の立体的・電子的チューニングを必要としない優れた変換法と言える。

本研究では、sp2 炭素-水素結合の活性化を伴う不飽和結合の不斉ヒドロアリール化反応に活性な新規触媒系の創出を目指した。種々検討の結果、新たに開発したカチオン性イリジウム/Me-BIPAM 錯体が、sp2 炭素-水素結合の活性化を伴うケトンの分子内不斉ヒドロアリール化反応に優れた触媒活性を有することを見出した。同時に、機構解析研究をおこない推定触媒サイクルにおける律速段階に関する知見を得た。更に、触媒のチューニングを行う過程で新たに開発した二座の新規ホスホロアミダイト配位子S-Me-BIPAM とカチオン性イリジウムから構成される触媒系が、sp2 炭素-水素結合の活性化を経由するビシクロアルケンの分子間不斉ヒドロアリール化反応に有効であることを明らかにした。

本論文は4章から構成される。第1章は諸言であり、本研究の背景について述べた。

第2章では、炭素-水素結合の触媒的活性化を経由するカルボニル化合物の分子内不斉ヒドロアリール化反応について述べた。種々検討の結果、$[Ir(cod)_2]BAr^F{}_4$/Me-BIPAM錯体がα-ケトアミドの分子内不斉ヒドロアリール化反応を高収率かつ高エナンチオ選択的に触媒することを見出した。本反応は配向基によって完全な位置選択性でsp^2炭素-水素結合の不斉官能基化が進行する。基質適用範囲も広く、様々な置換基を有する芳香族ケトアミドおよび脂肪族ケトアミドのいずれの基質においても、3-ヒドロキシオキシインドール生成物が高収率かつ高エナンチオ選択性で得られた。本反応を用いることで、これまでに合成例の無い光学活性オキシインドール誘導体を容易に合成することが可能になった。また、本研究成果は炭素-水素結合の不斉官能基化を指向したカルボニル化合物の不斉ヒドロアリール化反応において、高いエナンチオ選択性が発現した世界初となる報告である。

第3章では、$[Ir(cod)_2]BAr^F{}_4$/Me-BIPAM錯体によるα-ケトアミドの分子内不斉ヒドロアリール化反応の反応機構解析について述べた。更に高効率な触媒系の創製のため、実験化学及び計算化学を利用して本反応の詳細な機構解析研究をおこなった。重水添加実験ではH/D交換が観測され、本反応の炭素–水素結合活性化は可逆的であることが明らかになった。また、反応初期における反応速度定数の比較から算出した速度論的同位体効果(KIE)は1.85であった。以上の結果から本反応では、炭素–水素結合活性化の過程が律速段階に含まれないことが示唆された。さらに、Hammettプロットでは良好な置換基効果が観測され、アリールイリジウム中間体の求核性が反応速度に大きく影響を及ぼす結果が得られた。種々の検討結果から、カルボニル挿入の過程が律速段階である可能性が高いことを明らかにした。また、カルボニル挿入時のエナンチオ面選択に関してDFT計算により評価をおこなった。

第4章では、炭素-水素結合の触媒的活性化を経由するビシクロアルケンの分子間不斉ヒドロアリール化反応について述べた。炭素-水素結合の不斉官能基化に対してより高活性な触媒創出を目的として、新たに硫黄架橋BINOL骨格を有する新規不斉配位子S-Me-BIPAMを開発した。種々反応条件の検討をおこなった結果、カチオン性イリジウム/S-Me-BIPAM錯体が2-ノルボルネンの分子間不斉ヒドロアリール化反応を高収率かつ高エナンチオ選択的に触媒することを見出した。配向基としてはケトン及びアミドが適しており、特に第三級のアミドを用いた場合にはオルト位モノヒドロアリール化反応が選択的に進行する。また、本反応は完全なエキソ選択性で生成物が得られる。重水添加実験の結果から本反応の炭素-水素結合の活性化は非可逆的であり、α-ケトアミドの分子内不斉ヒドロアリール化反応とは対照的な結果が得られた。更に、やや大きな同位体効果(KIE)が観測されたことから(2.08)、本反応では炭素–水素結合の活性化が律速段階である可能性が高いと考える。

本博士論文では、カチオン性イリジウム/Me-BIPAM錯体を触媒として用いることで、炭素-水素結合の活性化を経由するケトンの高エナンチオ選択的な不斉ヒドロアリール化反応を開発することに成功した。炭素-水素結合の不斉官能基化を基軸としたケトンのヒドロアリール化反応はこれまでに一例しか報告されておらず、かつ鏡像異性体過剰率は72%eeと十分な不斉収率ではなかった。本反応は、同様の形式の反応に関して高いエナンチオ選択性を発現した初めての報告例であり、グリーンケミストリーの観点からも合成化学的価値の非常に高い、新しい触媒的不斉合成法であると言える。また、多角的な機構解析研究をおこない、推定触媒サイクルにおいてカルボニル挿入が律速段階に含まれる可能性が高いことを明らかにした。

また上記反応の開発過程で得られた結果に基づき、より高活性な触媒開発を目指して新規不斉配位子S-Me-BIPAMの設計・合成をおこなった。本配位子とカチオン性イリジウム錯体から構成される触媒が、炭素-水素結合の活性化を経由するビシクロアルケンの高エナンチオ選択的な不斉ヒドロアリール化反応に優れた触媒活性を有することを見出した。これらの知見は、更に高活性な触媒創製に重要な指針を与えるものと考える。