

学 位 論 文 題 名

Iridium-and Rhodium-Catalyzed C-H Activation for the Synthesis
of Enol Ethers, Enynes, and Vinylboronic Esters

（エノールエーテル、エンイン、およびビニルホウ酸
エステル類合成のためのイリジウムおよびロジウム触媒C-H活性化）

学位論文内容の要旨

炭素-水素結合（C-H）の活性化は炭素-炭素結合の形成と同様に有機合成における重要な研究課題である。特に遷移金属触媒によるC-H活性化は、ハロゲンのような脱離基を足掛かりとする置換反応やカップリング反応に比べ、簡便でクリーン、かつ経済的な合成手法として有用であると考えられる。近年広域な触媒および反応系の探索が行われた結果、比較的反応性の高いアルキン末端C-Hやアリル位C-Hのみならず、不活性な芳香環C-Hや単純アルカンC-Hが触媒的な活性化を鍵段階として有機変換反応に利用されるようになった。

本研究は、イリジウムおよびロジウム錯体によるアリル位C-Hおよびアルキン末端C-Hの触媒的な活性化を鍵段階とするアルケン類の立体選択的合成に関するものである。これらのC-Hは比較的反応性が高く遷移金属錯体により容易に活性化可能であると考えられ、数多くの研究がなされてきたが、生成物を高選択的に制御した例は未だ少ない。本研究では、有用な合成中間体であるエノールエーテル、エンイン、およびビニルホウ酸エステルの立体選択的な合成について研究を行った。

序論では、本研究の背景と目的について述べた。

第一章では、カチオン性イリジウム触媒を用いるアリルシリルエーテルの立体選択的異性化反応について述べた。シリルエノールエーテルはエノラート等価体としてアルドール反応など様々な有機反応に利用される重要な合成中間体であり、一般にカルボニル化合物を塩基で処理し発生するエノラートをシリル求電子剤で捕捉することにより合成される。しかし、この手法では反応性の高いエノラートを經由することに起因する副反応や立体化学の制御がしばしば問題となる。一方、遷移金属触媒による異性化反応を利用したシリルエノールエーテルの合成は、入手容易なアリルシリルエーテルを出発原料とし中性条件下で行えることから、工業スケールに適した手法であると考えられる。今回、この異性化反応に対し高い活性を示すカチオン性イリジウム触媒および反応系を見いだした。本触媒系によ

り1級アリルシリルエーテルから(*E*)-シリルエノールエーテルを、既知の系では異性化に適用できない2級アリルシリルエーテルから(*Z*)-シリルエノールエーテルをそれぞれ立体選択的に合成できることを明らかとした。また、アリル位C-Hのイリジウムへの酸化的付加により生成する π -アリル錯体を鍵中間体として経由する反応機構を提案し、立体選択制の発現について考察を行った。

第二章では、イリジウム触媒を用いる末端アルキンの立体選択的二量化反応について述べた。遷移金属触媒を用いる末端アルキンの二量化は共役エンイン骨格構築の簡便かつ経済的な方法であり、非常に多くの例が報告されているが、生成物の立体制御や反応機構の解明という点において未だ課題が残されている。今回、アミンの存在下イリジウム-ホスフィン錯体が末端アルキンの二量化に有効な触媒となることを見いだした。反応の選択性は用いるホスフィン配位子の性質に大きく依存し、電子供与性が低くかさ高いトリアリールホスフィンでは *E* 体の直鎖型エンインが、電子供与性が高いトリプロピルホスフィンでは *Z* 体の直鎖型エンインまたは1,2,3-ブタトリエンが立体選択的に生成する事を明らかとした。また本反応の機構として、アルキン末端C-H活性化により生成した η^1 -アルキニル錯体と、さらに異性化したビニリデン錯体のそれぞれを鍵中間体として経由する二つの触媒サイクルを提案した。

第三章では、ロジウムおよびイリジウム触媒を用いた末端アルキンの *trans*-ヒドロホウ素化について述べた。有機ホウ素化合物はパラジウム触媒による有機求電子剤とのクロスカップリング反応をはじめ精密合成反応における有用な反応剤であり、その効率的な合成法の開発は重要な課題である。アルケニルホウ素化合物の合成には末端アルキンのヒドロホウ素化を用いるのが最も簡便であるが、反応は *anti*-Markovnikov 則に従い *syn* 付加で進行し、(*E*)-1-アルケニルホウ素化合物を高選択的に与える (*cis*-ヒドロホウ素化)。このため、対応する(*Z*)-1-アルケニルホウ素化合物の合成には多段階合成法が用いられてきた。今回、アミン存在下ロジウムおよびイリジウム触媒を用いて検討を行い、末端アルキンの *trans*-ヒドロホウ素化の開発に成功した。この反応を用いることで、種々の末端アルキンから(*Z*)-1-アルケニルホウ酸エステルを一段階で収率よく合成できることを明らかとした。また、重水素標識実験の結果を基に、アルキン末端C-H活性化によるビニリデン錯体の形成を鍵段階として経由する反応機構を提案した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 宮 浦 憲 夫

副 査 教 授 米 田 徳 彦

副 査 教 授 徳 田 昌 生

学 位 論 文 題 名

Iridium-and Rhodium-Catalyzed C-H Activation for the Synthesis of Enol Ethers, Enynes, and Vinylboronic Esters

(エノールエーテル、エンイン、およびビニルホウ酸

エステル類合成のためのイリジウムおよびロジウム触媒C-H活性化)

炭素-水素結合 (C-H) の活性化は炭素-炭素結合の形成と同様に有機合成における重要な研究課題である。特に遷移金属触媒によるC-H活性化は、ハロゲンのような脱離基を足掛かりとする置換反応やカップリング反応に比べ、簡便でクリーン、かつ経済的な合成手法として有用であると考えられる。近年広域な触媒および反応系の探索が行われた結果、比較的反応性の高いアルキン末端C-Hやアリル位C-Hのみならず、不活性な芳香環C-Hや単純アルカンC-Hが触媒的な活性化を鍵段階として有機変換反応に利用されるようになった。本論文において筆者は、イリジウムおよびロジウム錯体によるアリル位C-Hおよびアルキン末端C-Hの触媒的活性化を鍵段階とするアルケン類の立体選択的合成を達成した。これらのC-Hは比較的反応性が高く遷移金属錯体により容易に活性化可能であると考えられ、数多くの研究がなされてきたが、生成物を高選択的に制御した例は未だ少ない。本論文において筆者は、有用な合成中間体であるエノールエーテル、エンイン、およびビニルホウ酸エステルの立体選択的な合成について研究を行っている。

遷移金属触媒による異性化反応を利用したシリルエノールエーテルの合成は、入手容易なアリルシリルエーテルを出発原料とし中性条件下で行えることから、工業スケールに適した手法であると考えられる。筆者は、この異性化反応に対し高い活性を示すカチオン性イリジウム触媒および反応系を見いだした。この触媒系により1級アリルシリルエーテルから(*E*)-シリルエノールエーテルを、既知の系では異性化に適用できない2級アリルシリルエーテルから(*Z*)-シリルエノールエーテルをそれぞれ立体選択的に合成できることを明らかにしている。また、アリル位C-Hのイリジウムへの酸化的付加により生成する π -アリル錯体を鍵中間体として経由する反応機構を提案し、立体選択制の発現について考察している。

遷移金属触媒を用いる末端アルキンの二量化は共役エンイン骨格構築の簡便かつ経済的な方法であり、非常に多くの例が報告されているが、生成物の立体制御や反応機構の解明という点において未だ課題が残されている。筆者は、アミンの存在下イリジウム-ホスフィン錯体が末端アルキンの二量化に有効な触媒となることを見いだした。反応の選択性は用いるホスフィン配位子の性質に大きく依存し、電子供与性が低くかさ高いトリアリールホスフィンでは *E* 体の直鎖型エンインが、電子供与性が高いトリプロピルホスフィンでは *Z* 体の直鎖型エンインまたは 1,2,3-ブタトリエンが立体選択的に生成する事を明らかにしている。また本反応の機構として、アルキン末端 C-H 活性化により生成した η^1 -アルキニル錯体と、さらに異性化したビニリデン錯体のそれぞれを鍵中間体として経由する二つの触媒サイクルを提案している。

有用な反応中間体であるアルケニルホウ素化合物の合成には末端アルキンのヒドロホウ素化を用いるのが最も簡便であるが、反応は *anti*-Markovnikov 則に従い *syn* 付加で進行し、(*E*)-1-アルケニルホウ素化合物を高選択的に与える (*cis*-ヒドロホウ素化)。このため、対応する(*Z*)-1-アルケニルホウ素化合物の合成には多段階合成法が用いられてきた。筆者は、アミン存在下ロジウムおよびイリジウム触媒を用いて検討を行い、末端アルキンの *trans*-ヒドロホウ素化の開発に成功した。この反応を用いることで、種々の末端アルキンから(*Z*)-1-アルケニルホウ酸エステルを一段階で収率よく合成できることを見いだしている。また、重水素標識実験の結果を基に、アルキン末端 C-H 活性化によるビニリデン錯体の形成を鍵段階として経由する反応機構を提案している。

以上、申請者はイリジウムおよびロジウム錯体による C-H 活性化を鍵段階とする触媒反応を開発し、エノールエーテル、エンイン、およびビニルホウ酸エステルの立体選択的合成に成功した。

これを要するに、著者は、アルケンの異性化、末端アルキンへの付加を利用する立体選択的なアルケン類の合成を遷移金属触媒を用いて達成したものであり、有機合成化学、有機金属化学、触媒化学の分野に対して貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（工学）の学位を授与される資格あるものと認める。