



Title	Asymmetric Hydrogenations of the Brønsted Acid Salts of N -Heteroaromatic Compounds Catalyzed by Cationic Triply-halide-bridged Dinuclear Iridium(III) Complexes Bearing Chiral Diphosphine Ligands
Author(s)	東田, 皓介
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72283
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (東 田 皓 介)	
論文題名	Asymmetric Hydrogenations of the Brønsted Acid Salts of <i>N</i> -Heteroaromatic Compounds Catalyzed by Cationic Triply-halide-bridged Dinuclear Iridium(III) Complexes Bearing Chiral Diphosphine Ligands (キラルなジホスフィン配位子を有するカチオン性ハロゲン架橋二核イリジウム錯体触媒による含窒素芳香族化合物のブレンステッド酸塩の不斉水素化反応)
論文内容の要旨 不斉水素化反応は、医薬品分子や農薬、香料に含まれる光学活性な有機化合物を合成する手法の一つであり、原子効率に優れ、工業化が可能な反応であることから活発に研究が行われている。近年、含窒素芳香族化合物の不斉水素化反応が、医薬品分子中に広く存在する光学活性環状アミン類の優れた合成法として注目されているが、共鳴エネルギーに由来する基質の反応性の低さや、生成物である環状アミンが触媒毒となることなど、反応達成には多くの課題を残していた。 本著者は、キラルなジホスフィン配位子を有するカチオン性ハロゲン架橋二核イリジウム触媒を用いた含窒素芳香族化合物のブレンステッド酸塩の不斉水素化反応に取り組んだ。基質をブレンステッド酸塩に誘導することで、基質を活性化し、なおかつ生成物である環状アミン類を酸により捕捉することが可能となり、キナゾリン塩酸塩やトシルアミド基を有するピラジンの不斉水素化反応を達成した。さらに、イソキノリン塩酸塩の不斉水素化反応における反応機構の解明に取り組み、新たな遷移状態を提唱する成果を得た。以下に詳細を記す。 第一章では、四級化した含窒素芳香族化合物塩と含窒素芳香族化合物のブレンステッド酸塩を基質として用いた不斉水素化反応における研究の背景と現状についてまとめた。 第二章では、キナゾリン塩酸塩を二核イリジウム触媒によって不斉水素化することにより、キラルなテトラヒドロキナゾリンの合成に成功した。本反応における反応条件の最適化において、塩化水素によって基質を塩に誘導することが反応進行に重要であることを明らかにした。 第三章では、トシルアミド基を有するピラジンの不斉水素化反応によるアミジン骨格を含有するキラルなテトラヒドロピラジンの合成に成功した。基質となるピラジンは塩基性度が低いため、アニリン臭化水素酸塩を反応系中に添加し、系中でブレンステッド酸塩を調成することで、生成物である触媒毒となる塩基性度の高い環状アミンを補足し、高収率で目的物を得ることに成功した。 第四章では、二核イリジウム錯体によるイソキノリン塩酸塩の不斉水素化反応の反応機構の解明を行った。¹H NMRと³¹P{¹H} NMR測定により、イリジウム錯体は水素ガスと反応を行うことでイリジウム原子に水素原子が二つ結合した単核のイリジウムジヒドリド錯体を生成することを見出し、α-picolineが付加した錯体の合成および単離にも成功した。また、イソキノリン塩酸塩がイリジウム錯体に対し、塩素アニオンを介して相互作用することをNMR測定により確認した。これらの結果をもとに、イリジウムジヒドリド錯体に配位した基質塩由来の塩素配位子とイソキノリン塩酸塩のN—H結合が水素結合した外圏六員環遷移状態を含む詳細な反応機構を明らかにするに至った。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (東 田 皓 介)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教 授	真島 和志
	副 査	教 授	直田 健
	副 査	教 授	新谷 亮
	副 査	准教授	劔 隼人

論文審査の結果の要旨

本博士論文はキラルなジホスフィン配位子を有するカチオン性ハロゲン架橋二核イリジウム錯体を用いた含窒素芳香族化合物のプレンステッド酸塩の不斉水素化反応についてまとめた学位論文であり、内容的に優れた学位論文である。

含窒素芳香族化合物の不斉水素化反応は、医薬品や香料などの生理活性物質中に広く存在しているキラルな環状アミン類を効率的に合成することが可能な反応であるために重要な研究分野といえる。本反応では、基質が有する高い共鳴安定性や、生成物が触媒に配位することで触媒失活を引き起こすことから高難度な反応であると考えられてきたが、近年では基質を塩に誘導することで高効率な不斉水素化反応が達成できることが報告されている。その中でも、基質のプレンステッド酸を利用する反応系の開発は、塩基による後処理のみで目的物であるキラルな環状アミンを得ることができるために重要である。東田君は光学活性ジホスフィン配位子を有するハロゲン架橋二核イリジウム錯体触媒を含窒素芳香族化合物のプレンステッド酸塩の不斉水素化反応に適用することで、今までに不斉水素化反応が困難とされてきたキナゾリンやピラジンの不斉水素化反応を達成した。また、二核イリジウム錯体を用いたイソキノリン塩酸塩の不斉水素化反応の反応機構を明らかにした。

東田君は、第一章において含窒素芳香族化合物の四級化塩とプレンステッド酸塩の不斉水素化反応について概観することで、研究背景とともに本博士論文の概要をまとめている。

第二章では、窒素原子を二つ有する含窒素芳香族化合物塩であるキナゾリン塩酸塩の不斉水素化反応に着手し、キラルなテトラヒドロキナゾリンの合成に成功している。本反応は今までに達成されてこなかったキナゾリンの不斉水素化反応が、塩酸塩を利用することで円滑に進行することを示す重要な研究であり、さらに詳細な反応経路の解明や基質適用範囲についても詳しく言及している。

第三章では、イリジウム触媒によるトシルアミド基を有するピラジンの不斉水素化反応が、ジメチルアニリン臭化水素酸塩を添加することで円滑に進行することを見出している。本研究は、塩形成を行うことができない基質に対しても、プレンステッド酸塩を系中に添加することで高収率かつ高エナンチオ選択的に生成物が得られることを示す成果である。

第四章では、二核イリジウム錯体を用いたイソキノリン塩酸塩の不斉水素化反応が、系中で生成した単核のイリジウムジヒドリド錯体によって進行していることを明らかにした。また、エナンチオ決定段階において、プレンステッド酸が関与した新たな六員環遷移状態を、実験的証拠を踏まえ合理的に提唱している。

以上の研究成果は含窒素芳香族化合物の不斉水素化反応の発展に寄与する成果であるため、博士（理学）の学位論文として価値のあるものと認める。