



Title	イリジウム触媒を用いる異性化/環化異性化/芳香化マルチタスク触媒システムとsp ³ 炭素-sp ² 炭素[1,5]-シリル転位反応の開発
Author(s)	仇, 稼瑋
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92103
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 (仇 稼 瑋)	
論文題名	イリジウム触媒を用いる異性化/環化異性化/芳香化マルチタスク触媒システムとsp ³ 炭素－sp ² 炭素[1,5]－シリル転位反応の開発
論文内容の要旨 【研究背景】 触媒とは、化学反応において、反応の前後で自身は変化せず化学反応を促進する物質である。触媒として働くためには、反応物と素早く反応中間体を形成すること、目的の反応のみを特異的に行うこと、生成物との分離後は素早く元の状態に戻ることが必要である。この中で、化学反応中に触媒種が消耗しなければ、さらに魅力的な触媒と言えよう。 生体触媒として知られている酵素は化学反応でも用いられる。しかし、その反応の種類や基質が限定されることから、人工触媒も開発されており、その代表的なものとして、有機触媒と金属触媒が報告されている。特に、金属触媒は長年の研究により深化しており、二つの種類（即ち、均一系触媒と不均一系触媒）に分けられる。近年では、著者の研究グループを含む多くの研究グループが担体に貴金属などの活性成分を固定化させた不均一系触媒を開発している。不均一系触媒は、生成物との分離が容易であることや、繰り返し使用が可能であることなど利点がある。しかし、触媒活性の低下や担体からの漏洩などの問題点を今後克服する必要がある。一方、これまで多くの研究者が均一系金属触媒を開発してきた。均一系金属触媒の利点としては、反応溶液中で高い活性度を維持できることがあげられる。さらに配位子を工夫し、電子的要素や立体的要素を調整することで高い選択性を実現することもできる。毒性が強く高環境負荷の金属元素を使わなければならないという欠点はあるが、依然として均一系金属触媒は触媒研究の中心となっている。 金属触媒に関する一つ有名な例として、2010年には、根岸氏、ヘック氏と鈴木氏にノーベル化学賞が授与された。授賞理由は「医薬品や電子材料などを効率よく合成する革新的な手法であるパラジウム触媒を用いたクロスカップリング」である。この反応が開発されたことにより、ベンゼン環を自由に繋ぐことが可能になり、医薬品をはじめとする機能性物質をより簡便に作れるようになった。 ところで、金属触媒であるイリジウム触媒は1s²2s²2p⁶3s²3p⁶3d¹⁰4s²4p⁶4d¹⁰5s²5p⁶5d⁷6s²という電子配置をとり、一番幅広い-3から+9までの酸化数を持つことが知られている。そのユニークな電子配置と酸化数により、イリジウム触媒は独自の反応性を示すことから、有機金属化学分野で幅広く研究されている。 イリジウム触媒を用いた反応の例を挙げると、1価と3価の酸化数を持つイリジウム触媒を用いた水素化反応、ヒドロシリル化反応、不斉アリル置換反応と1,3-双極子付加環化反応など多数報告されている。また、イリジウム触媒を用いる炭素－水素結合切断反応も報告されている。炭素－水素結合は反応性が低いと言われてきたが、1982年二つのグループの化学者達は、イリジウム金属触媒を用いる飽和炭化水素の炭素-水素結合活性化に成功した。また、2008年以降、金属錯体をフォトレドックス触媒として用いる光反応が盛んに開発されている。代表的金属錯体は、イリジウム(III)フェニルピリジル錯体である。これらの金属錯体は励起三重項状態が長寿命であることから、光反応による分子変換に有効な光触媒であることが知られている。 イリジウム触媒の中で、空気下でも中程度に安定なシクロオクタジェンイリジウム塩化物二量体 ([IrCl(cod)]₂) は、多くの研究者によって研究され、幾つかの優れた反応特性が示されている。配位子の制御により、電子密度と嵩高さを変えることで、合成的に有用な反応が多数見出されている。具体的に、これらの反応を種類別に分けて、環化反応（環化異性化反応・2+2環化付加反応・1,3-双極子付加環化反応）、付加反応（水素化反応・ヒドロシリル化反応・ヒドロホウ素化反応・ヒドロアルキル化反応・ヒドロアリール化反応）、カップリング反応（アリル基の活性化を利用する方法・活性メチレンを利用する方法）と異性化反応がある。これから、更に[IrCl(cod)]₂の新しい反応性の発見が期待されている。 【考察】 当研究室の高本博士は、官能基変換容易なシリル基に着目し、ルテニウム触媒を用いたアリル基の異性化によって芳香族エナミドを合成し、続く Grubbs II を用いた環化異性化反応と10-カンファースルホン酸を用いた芳香化によ	

り目的のインドール誘導体を得ることに成功した。本反応はアトムエコノミーに優れた合成法であり、3位にシリル基、2位にビニル基を有するインドールを3段階の反応で合成することが可能である。一方、本反応は二種類のルテニウム触媒と一種類のスルホン酸を多量に使わなければならない、そのうち1種類は高価なGrubbs触媒であるという問題点がある。プロセスの観点からもコストの観点からも改善が必要である。

著者は、上記研究背景下、上記3段階の反応に対して、反応工程数の短縮について検討した。即ち、イリジウム触媒を用いたアリル基の異性化、1,6-エニンの環化異性化反応と芳香化反応の3段階の反応について、反応種類別に先行研究を調査し、異なる反応を同一の触媒で実現できないか調査・考察した。具体的に、チェーンウォーキングのような異性化反応で用いられるイリジウムヒドリド触媒は、今回検討する異性化と芳香化に加え1,6-エニンの環化異性化反応に対して有効であるのではないかと考えた。そこで、末端オレフィンの異性化、環化異性化、芳香化の全てに効率よく関わることでできるマルチタスクイリジウム触媒系の開発に着手した。イリジウム触媒、リガンド、添加剤、溶媒などについて種々検討した結果、 $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ がこの目的を達成できることを見出した。

また、著者は修士課程からイリジウム触媒を用いた反応開発に取り組んでおり、イリジウム触媒の反応性を深く理解すると共に、上記の触媒反応の検討中に生成した副生成物の構造解析にも努めてきた。マルチタスクイリジウム触媒系の条件で得た副生成物を単離し、NMR (^1H NMR、 ^{13}C NMR、 ^1H - ^{13}C HMBC、 ^1H - ^{13}C HMQC) とX線結晶構造解析を用いて解析した結果、イリジウム触媒を用いたシリル基の sp^3 炭素- sp^2 炭素[1,5]-転位反応を発見した。先行研究を調査したところ、このような sp^3 炭素- sp^2 炭素の[1,3]転位が一例報告されているのみであった。しかし、この反応では四級炭素の位置に、嵩高いアリル基が必要であるという厳しい条件があった。本反応は sp^3 炭素から sp^2 炭素への転位であること、困難とされている長距離[1,5]のシリル転位反応であることから、新規性の高い反応である。更に、本反応はイリジウム触媒 $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ の新しい反応性を示すものである。

【結論】

著者は、イリジウム触媒を用いる2つの新しい反応を発見した。

(1) マルチタスクイリジウム触媒系を開発し、シリルアルキンとアリル基を有する1,7-エニンを基質とする新しいインドール合成法の開発に成功した。この反応は、*N*-アリル-*N*-スルホニル-*o*-(λ^1 -シリルエチニル)アニリン、 $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (4 mol %)、SPhos (8 mol %) と NaBARF_4 (8 mol %) のトリフルオロトルエン溶液を加熱還流すると、前例のない、アリルの異性化、環化異性化および芳香族化がワンポットで進行し、対応する多置換インドール誘導体を与える。

(2) イリジウム触媒を用いた sp^3 炭素から sp^2 炭素への[1,5]シリル転位反応を開発した。本反応では、2-ビニル-3-トリアルキルシリルメチルインドール、 $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (5 mol %)、DPPM (10 mol %) と NaBARF_4 (10 mol %) のトリフルオロトルエン溶液を加熱還流すると、五員環イリダサイクルを経由して、シリル基がインドール2位のビニル基 sp^2 炭素上に転位した化合物が得られる。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (仇 稼 瑋)			
論文審査担当者	(職)		氏 名
	主 査	教授	有澤 光弘
	副 査	教授	小比賀 聡
	副 査	准教授	澤間 善成

論文審査の結果の要旨

化学反応において、反応の前後で自身は変化せず化学反応を促進する物質は触媒と呼ばれる。

生体触媒である酵素が化学反応に用いられることがよく知られている。しかし、反応の種類や基質が限定されることから、人工触媒も開発されており、その代表的なものとして、有機触媒と金属触媒が報告されている。特に、金属触媒は長年の研究により深化しており、二つの種類（即ち、均一系触媒と不均一系触媒）に分けられる。不均一系触媒は、生成物との分離が容易であることや、繰り返し使用が可能であることなど利点がある。しかし、触媒活性の低下などの問題点を今後克服する必要がある。一方、均一系金属触媒は、反応溶液中で高い活性度を維持でき、さらに配位子の電子的要素や立体的要素を調整することで高い選択性を実現できる。高環境負荷の金属元素を使わなければならないという課題はあるが、依然として均一系金属触媒は触媒研究の中心となっている。

イリジウムは $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^10 4s^2 4p^6 4d^10 5s^2 5p^6 5d^7 6s^2$ という電子配置をとり、+1、+3、+5と安定な酸化数を持つことが知られている。その多様な電子配置と酸化数により、イリジウム触媒は独自の反応性を示すことから、有機金属化学分野で幅広く研究されている。

イリジウム触媒の中で、空気下でも中程度に安定なシクロオクタジエンイリジウム塩化物二量体 ($[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$) は、多くの研究者によって研究され、幾つかの優れた反応特性が報告されている。すなわち、電子密度と嵩高さが異なる配位子の制御により、合成的に有用な反応が多数見出されている。具体的に、これらの反応は、環化反応、付加反応、カップリング反応と異性化反応に分類することができる。しかし、イリジウム触媒には2つの大きな問題がある。1つ目の問題は、報告されているこれらの反応の多くで、 $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ が1つの反応のみに関わるということである。そこで、もし1つのイリジウム触媒が複数の反応に関わることができれば、溶媒だけでなく、別途用意する触媒などの削減が可能であり、環境汚染、時間や労力、コストなどの削減につながる。この役を担えるイリジウムマルチタスク触媒はいくつか報告されているが、その種類は限定的であり、更なる発展が望まれる。また、2つ目の問題は $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ を用いたほとんどの反応は、上記の4つの反応種類に限定されているということである。全く新しい反応種類が開発できれば、 $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ を有機合成化学にさらに活用できる。

上記研究背景下、申請者は $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ を用いて、これらの2つの問題点を解決する2つの新しい反応を発見した。

(1) 新規マルチタスクイリジウム触媒系を開発し、シリルアルキンとアリル基を有する1,7-エニンを基質とする新しいインドール合成法の開発に成功した。この反応は、*N*-アリル-*N*-スルホニル-*o*-(β -シリルエチニル)アニリン、 $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (4 mol %)、SPhos (8 mol %) と $\text{NaBAR}^{\text{F}}_4$ (8 mol %) のトリフルオロトルエン溶液を加熱還流すると、前例のない、アリルの異性化、環化異性化および芳香族化がワンポットで進行し、対応する多置換インドール誘導体を与える。

当研究室の高本博士は、官能基変換容易なシリル基に着目し、ルテニウム触媒を用いたアリル基の異性化によって芳香族エナミドを合成し、続くGrubbs IIを用いた環化異性化と10-カンファースルホン酸を用いた芳香化により、3位にシリル基、2位にビニル基を有するインドール誘導体を得ることに成功した。しかし、本反応は二種類のルテニウム触媒と一種類のスルホン酸を多量に使わなければならない、そのうち1種類は高価なGrubbs触媒であるという問題点がある。プロセスの観点からもコストの観点からも改善が必要である。

申請者は、上記3段階の反応に対して、反応工程数の短縮について考察した。即ち、アリル基の異性化、エニンの環化異性化と芳香化の3段階の反応について、反応種類別に先行研究を調査し、異なる反応をマルチタスク金属触媒

で実現できないかを検討した。具体的に、チェンウォーキングのような異性化反応で用いられる金属触媒は、今回検討するエニンの環化異性化に加え、芳香化に対して有効であるのではないかと考えた。この目標を実現する可能性があるさまざまな金属、リガンド、添加剤、溶媒などについて種々検討した結果、 $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ のマルチタスク触媒系を用いれば、この目標を達成できることがわかった。

(2) イリジウム触媒を用いた sp^3 炭素上から sp^2 炭素上への[1,5]-シリル転位反応を開発した。本反応では、2-ビニル-3-シリルメチルインドール、 $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (5 mol %)、DPPM (10 mol %) と NaBARF_4 (10 mol %) のトリフルオロトルエン溶液を加熱還流すると、酸化的付加などの反応ステップを経て、シリル基がインドール2位のビニル基 sp^2 炭素上に転位した化合物が得られる。

申請者は修士課程からイリジウム触媒を用いた反応開発に取り組んでおり、イリジウム触媒の反応性を深く理解すると共に、上記のマルチタスクイリジウム触媒系の基質一般性を検討した際に生成した副生成物の構造解析にも努めてきた。得た副生成物を単離し、NMR (^1H NMR、 ^{13}C NMR、 ^1H - ^{13}C HMBC、 ^1H - ^{13}C HMQC) とX線結晶構造解析を用いて解析した結果、イリジウム触媒を用いたシリル基の sp^3 炭素- sp^2 炭素[1,5]-転位反応を発見した。先行研究を調査したところ、このような sp^3 炭素上から sp^2 炭素上へのシリル転位が数例報告されているのみであった。しかし、これらの反応では反応点近傍に酸素官能基の存在が必要であった。本反応は sp^3 炭素上から sp^2 炭素上へのシリル転位であることと、困難とされている長距離[1,5]-シリル転位反応であることから、新規性の高い反応である。更に、本反応は $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ の新しい反応性を示すものである。

以上、申請者は、イリジウム触媒を用いるマルチタスク触媒システムと sp^3 炭素- sp^2 炭素[1,5]-シリル転位反応の開発に成功した。これらは、博士（薬科学）の学位論文に値するものと認める。