

論文題目 Aromatic C–H Borylation Controlled by Remote Steric Effect

(遠隔立体効果による芳香環の位置選択的ホウ素化反応)

氏名 齋藤 雄太朗

博士論文の要約

ベンゼン環は最も基本的な分子骨格であり、多くの機能性有機化合物に含まれる。ベンゼン環を含む化合物は多彩な機能を発現し、多くの場合、その機能はベンゼン環上の官能基に大きく依存する。そのため、医薬品や有機材料などの開発研究においては、リード化合物中のベンゼン環に官能基を導入することによって分子の性質を調整し、最適な構造を模索する手法が有力である。すなわち、リード化合物中に含まれるベンゼン環を自在に官能基化できれば、効率的に多様な誘導体を合成し、有用分子の発見を加速することができる。このためには、二つの条件を満たす方法論が必要である。その条件の一つは多様な官能基を導入できること、もう一つは官能基化する位置を制御できることである。従来、ベンゼン環の位置選択的な官能基化は、芳香族置換反応や配位性配向基を用いたオルトメタル化反応によって行われてきた。しかし、これらの手法のみでは導入できる官能基や官能基化できる位置、基質許容性に制限があり、未だベンゼン環を自在に官能基化できる汎用的手法は確立されていない。そこで、本研究ではベンゼン環の自在官能基化を指向し、従来法とは異なる位置選択性制御によるベンゼン環の官能基化法の開発を行った。具体的には、遠隔の置換基の嵩高さを認識できるイリジウム触媒を開発し、遠隔立体効果を用いた芳香環の位置選択的ホウ素化反応を達成した。ホウ素の置換基であるボリル基は、様々な官能基に変換できることが知られており、本反応によって得られるホウ素化体を起点とすることで迅速に多様な誘導体を合成することができる。

第一章では、一置換ベンゼンのパラ位選択的ホウ素化反応の開発および応用研究について記述されている。ベンゼン環パラ位の置換基は、 π 共役系の伸長や代謝安定性向上など様々な性質の鍵を握る。ベンゼン環パラ位の置換基スクリーニングは医薬品や有機材料開発における重要過程であり、ベンゼン環のパラ位を選択的に官能基化する汎用的手法が長年強く求められてきた。石山、宮浦、Hartwig らによって開発されたイリジウム触媒を用いた炭素水素結合 (C–H) ホウ素化反応は、温和な条件でベンゼン環にボリル基を導入できる有力な手法として合成化学分野で広く用いられている。一般に、この反応は近傍の立体的影響を強く受けるため、1,3-二置換ベンゼンなどの特定の基質では反応点が一箇所に定まって単一の生成物が得られる。一方で、一置換ベンゼンの場合、メタ位とパラ位で非選択的にホウ素化が進行してしまう。これは、置換基がメタ位やパラ位から遠く、反応性に影響しないためであると考えられる。そこで、嵩高い配位子を用いて触媒とベンゼン環上の置換基との立体反発を増大させれば、最も立体反

発の小さいパラ位のみがホウ素化できるのではないかと考えた。種々検討の結果、嵩高いジホスフィン配位子である Xyl-MeO-BIPHEP を用いることで高いパラ位選択性が得られることを見出した。本反応は、嵩高い置換基を有するベンゼン環ほど高い選択性を与えることから、触媒がベンゼン環上の置換基の立体を認識していると考えられる。さらに本反応を応用し、医薬品化合物カラミフェンの迅速誘導化を行った。

第二章の研究では、量子化学計算と配位子の誘導体合成、触媒活性評価を行うことで、反応機構や配位子の効果を調査した。量子化学計算を用いた研究では、触媒活性種の構造や反応機構を予測し、配位子の置換基がもたらす反応の効率や選択性への影響を見積もることができた。続いて、配位子の誘導体合成を行い、配位子上の置換基効果を調査した。その結果、計算による予測の一部を再現することができ、新たに Xyl-BIPHEP が THF 溶媒中において高い触媒活性とパラ位選択性を発現する配位子であることを発見した。THF は広範な基質を溶解させることができるため、本反応の基質適用範囲を拡大し汎用性を高めることに成功した。

第三章の研究では、遠隔立体効果による非対称 1,2-二置換ベンゼンの位置選択的ホウ素化反応を実現した。非対称な 1,2-二置換ベンゼンも一置換ベンゼンと同様に従来の C-H ホウ素化反応では位置選択性が制御できない。本反応系を用いることで、嵩高い置換基から最も遠い位置を選択的にホウ素化することができ、従来の官能基化法とは異なる位置選択性でベンゼン環を官能基化することができた。その例証として、キサnten類やフルオレン類の位置選択的ホウ素化を達成し、本手法の有用性を示した。さらに、本反応系を用いて複雑天然物ストリキニーネの C3 位選択的官能基化を行った。本手法を用いてストリキニーネの C3 位ホウ素化体を選択的に合成し、これを共通の中間体とすることによって 15 種類の誘導体をそれぞれ一段階で合成することに成功した。従来莫大な工程数を要する誘導体合成を格段に効率化できることから、本手法は複雑化合物の迅速誘導化に有用である。

以上、本研究ではベンゼン環上の遠隔の置換基の嵩高さを認識する触媒系を開発し、一置換ベンゼンおよび非対称 1,2-二置換ベンゼンの位置選択的ホウ素化反応を開発した。本手法を用いれば、従来の方法論とは異なる位置選択性によってベンゼン環を官能基化でき、これまで困難であった位置選択的な官能基導入が可能になる。本研究によって、遠隔立体効果による遷移金属触媒反応の位置選択性制御という新概念が提示されるとともに、有用分子群の開発研究を加速させる有力な方法論が確立された。