

審査の結果の要旨

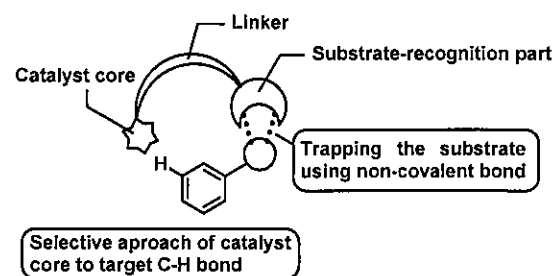
氏名 井田 悠

井田悠は、「基質-配位子間の水素結合を利用した芳香族化合物 C-H ボリル化反応の位置選択性、反応性および化学選択性の向上」というタイトルで、以下の三種類の研究を行った。

1. 芳香族化合物のメタ位選択的 C-H ボリル化反応の開発研究

C-H 結合は分子内に遍在するため、C-H 結合変換反応では反応点の制御が重要である。これは基質分子に含まれる配向基を用いることで解決されてきたが、それゆえ次の二つの改善点を残す。一つは、配向基を除去する工程が必要であり、配向基によっては除去できないことである。もう一つは、金属を含む五員環または六員環遷移状態を経て C-H 結合の切断が起こるために、反応点が自由に選択できない点であり、芳香族化合物を基質とした多くの場合に、反応点がオルト位に制限されてしまうことである。そこで井田悠は位置選択的な C-H 結合官能基化反応を達成しうる非共有結合型分子認識触媒の開発に着手した (Figure 1)。

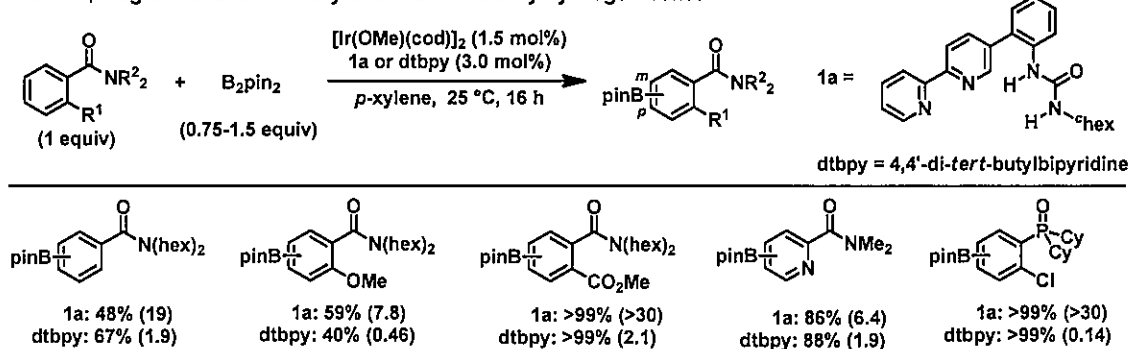
Figure 1 | Concept of recognition system.



芳香族アミドのメタ位選択的 C-H ボリル化反応の触媒として尿素構造を有するビピリジル配位子 **1a** を合成し、*p*-キシレン中、室温下、反応を行うことで、位置選択性がメタ体/パラ体=19 まで向上することを見出した (Table 1)。基質一般性を検討したところ、オルト位に電子供与性・求引性置換基を有するベンズアミド誘導体やピコリン酸アミド、リン酸オキシドにおいて、中程度から高い収率、および高いメタ位選択性でボリル化体が得られた。

NMR 実験や尿素部位をアルキル基で保護したビピリジル配位子を対照実験より、基質-配位子間の水素結合形成が、メタ位選択性の発現に重要な役割を果たしていることも示した。

Table 1 | Regioselective C-H borylation controlled by hydrogen bond.



¹H NMR yield of mono-borylated products (as a mixture of *meta*- and *para*-products) with the *meta/para* ratio described in parentheses.

2. 水素結合を利用した C-H ボリル化反応の反応性の向上研究

基質-配位子間の水素結合形成により、触媒反応が疑似的に分子内反応となることから期待できる、反応性の向上について検討した。**1a** の構造改変、すなわちビピリジル部位、リンカー部位および尿素部位の置換基の効果を検討するため、配位子 **1k-1n** を合成し、ベンズアミドを基質としたボリル化反応の反応速度を比較した (Figure 2)。

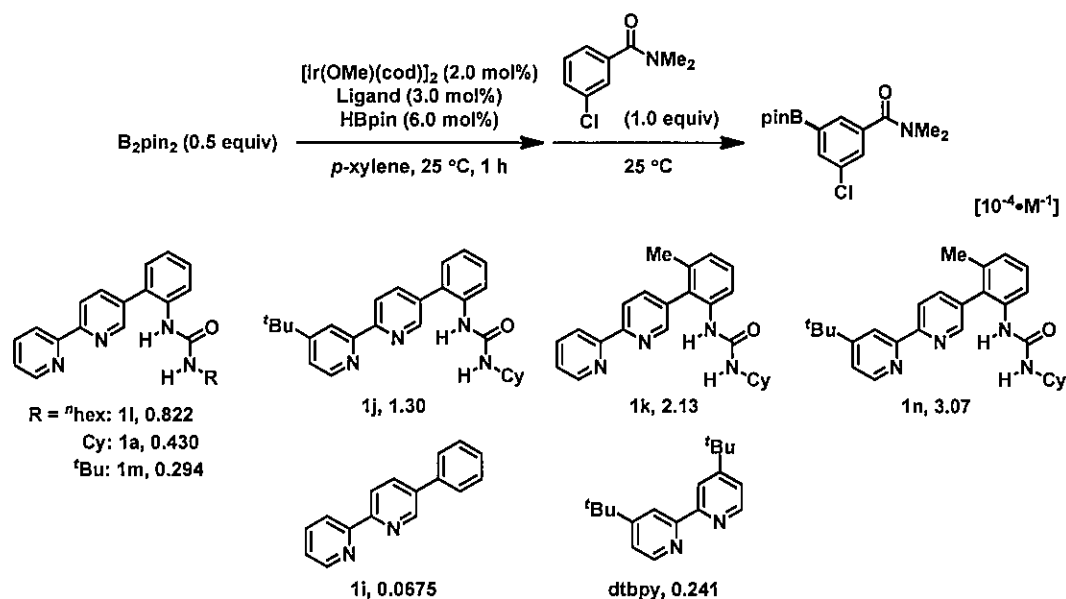
イリジウム／ビピリジル錯体による C-H ボリル化反応では、C-H 結合切断過程が律速段階であり、ビピリジルの窒素原子の電子密度を高めることで反応が加速されることが知られている。そこでビピリジル部位に電子供与性の置換基を導入した。末端ピリジル基の 4 位に *tert*-ブチル基を有する **1j** は **1a** と比較しておよそ 3 倍の *k* 値を示した。

また、触媒中心であるイリジウム部位と反応点との接近効率を高めることで C-H 結合の切断が進行しやすくなると考え、フェニレン部位の修飾を検討した。メチル基を導入した配位子 **1k** は **1a** に比較して 5 倍程度の *k* 値を示した。

項目 1 において、尿素部位の置換基として、アリール置換基に比べアルキル基で反応速度が大きくなることがわかっていたため、立体効果の異なるアルキル基を検討した。*tert*-ブチル基、シクロヘキシル基および *n*-ヘキシル基を有する配位子 **1m**、**1a** および **1l** を比較したところ、かさの小さい置換基をもつ配位子でより高い反応性を示した。

以上の結果を受け、ビピリジル部位に *tert*-ブチル基、リンカー構造にメチル基、尿素部位に *n*-ヘキシル基を有する配位子 **1n** を合成し、ベンズアミド誘導体のボリル化反応を検討した。その結果、**1n** では **1a** に比べ、反応性が約 8 倍向上することを見出した。

Figure 2 | *k* Values of C-H borylation of benzamide using bipyridile ligand **1a**, **1i-1n** and dtbpy



3. 官能基の水素結合能の違いに基づいた化学選択的 C-H ボリル化反応の開発研究

尿素部位の各種官能基に対する水素結合能の違いを利用する、芳香族 C-H ボリル化反応の化学選択性について検討した。従来、イリジウム／ビピリジル錯体による C-H ボリル化反応では、電子不足の芳香環が高い反応性を示す。だが、尿素部位をもつビピリジル配位子 **1a** を用いることで、安息香酸メチル誘導体やベンゾトリフルオリド誘導体のような電子不足な C-H 結合をもつ基質の共存下でも、水素結合受容能の高いベンズアミドで優先的に C-H ボリル化反応が進行することを見出した。

以上の業績は、C-H 結合官能基化反応の位置選択性や化学選択性を制御する方法の開発に有意に寄与するものであり、博士（薬科学）の学位論文として合格と認められる。