

令和 5 年 4 月 14 日現在

機関番号：56401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K15575

研究課題名(和文) アルデヒドの炭素-炭素結合切断を伴うアルケンの不斉カルボホルミル化反応

研究課題名(英文) Asymmetric Carboformylation of Alkenes by C-C Bond Activation of Aldehyde

研究代表者

白井 智彦 (Shirai, Tomohiko)

高知工業高等専門学校・ソーシャルデザイン工学科・准教授

研究者番号：80784644

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：カチオン性イリジウム錯体がアルデヒドの脱カルボニル化に活性を示すことに着目し、カチオン性イリジウム触媒による脱カルボニル化を基盤とした不斉反応の開発を行った。Segphosを有するカチオン性イリジウム触媒系において2-ケトアリールアルデヒドの分子内不斉ヒドロアシル化反応が高エナンチオ選択的に進行し、光学活性フタリド生成物を与える事が明らかとなった。また、架橋バイノール骨格を持つ二座ホスホロアミダイト配位子S-Me-BIPAMを有するカチオン性イリジウム触媒を用いると、ビシクロアルケンへの芳香族アルデヒドの脱カルボニル型不斉アリール付加反応が高収率かつ高エナンチオ選択的に進行することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

触媒的なアルデヒドの脱カルボニル化反応は広く研究され、様々な応用研究が進められているが、脱カルボニル化の過程で生じる有機金属錯体を不斉反応に利用した例は限定的である。特に、脱カルボニル型の不斉炭素-炭素結合形成反応はこれまでに報告されていない。本研究では、カチオン性イリジウム触媒による芳香族アルデヒドの脱カルボニル化で生じるアリール金属錯体を、ビシクロアルケンの不斉ヒドロアリール化反応に利用することに成功した。有機金属試薬の代替としてアルデヒドを利用した不斉炭素-炭素結合形成反応は、医農薬分野で有用な光学活性化合物合成に新たな合成戦略を与えると期待できる。

研究成果の概要(英文)：We found a new efficient system for the aldehyde decarbonylation using a cationic iridium/bidentate phosphine catalyst. During our study, we became interested in developing new asymmetric reactions based on decarbonylation by chiral cationic iridium catalysis. In this study, we developed new two enantioselective transformation using arylaldehydes. First, we have developed cationic iridium-catalyzed asymmetric intramolecular carbonyl hydroacylation of 2-keto benzaldehydes. In addition, we have found an unprecedented asymmetric decarbonylative aryl addition of an aromatic aldehydes to bicyclic alkenes, catalyzed by chiral cationic iridium/S-Me-BIPAM complex.

研究分野：有機化学

キーワード：脱カルボニル化 カチオン性イリジウム 不斉ヒドロアシル化 不斉ヒドロアリール化

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アルケンのカルボホルミル化反応は医薬・香料の合成中間体となるアルデヒドの合成に有効である。従来法では有機ハロゲン化物を原料として一酸化炭素やヒドリド源を作用させるため、試薬由来の廃棄物を生じる事が課題であった。一方、アルデヒドは金属触媒存在下で脱カルボニルし、炭素-炭素結合が切断されることが知られており、クロスカップリング等に利用される。しかし、これらの反応ではカルボニル成分は一酸化炭素として系外に排出されるため生成物中には含まれない。本研究課題の『アルデヒドの炭素-炭素結合切断を伴うアルケンの不斉カルボホルミル化反応』は、脱カルボニルによって生じる一酸化炭素を含む複数のフラグメントを余すことなく生成物の骨格に組み込む。従って、反応前後で起こるのは結合の組み換えのみであり廃棄物を全く生じない。アルデヒドを有機基及びホルミル基源として、アルケンに対し高エナンチオ選択的に導入した例は極めて限定的である。

2. 研究の目的

本研究は、カチオン性金属触媒によるアルデヒドの炭素-炭素結合切断をアルケンのカルボホルミル化反応に応用し、光学活性化合物の新規合成法を開拓することを目的とした。申請者らは二座ホスフィン配位子を有するカチオン性イリジウム触媒を用いるとアルデヒドの脱カルボニル化が進行することを見出しており、この知見を基盤として調査する。また、カルボホルミル化の触媒活性、選択性がどのようなファクターに影響を受けるのかを明らかにするため、特に金属錯体の電子的性質や配位子特性に着目して検討する。

3. 研究の方法

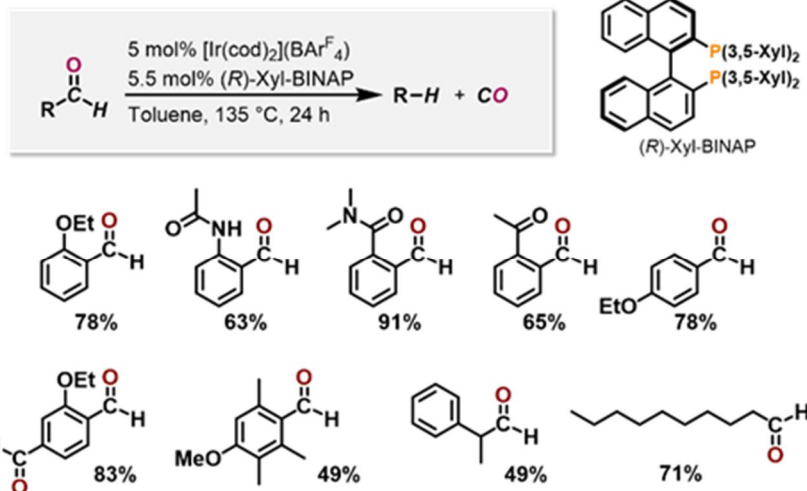
アルデヒドを用いるアルケンの不斉カルボホルミル化反応は、高いアトムエコノミーを持つ光学活性化合物の合成法になるが、反応開発の歴史は浅い。本反応の達成には、アルデヒドの脱カルボニル化を伴う不斉炭素-炭素結合形成反応、及び脱カルボニル化により生じる一酸化炭素の再固定化反応の連続過程が必要である。そこで本研究では、まず(1)カチオン性イリジウム触媒を用いるアルデヒドの脱カルボニル化反応、その後(2)カチオン性イリジウム触媒による脱カルボニル化を伴う不斉炭素-炭素結合形成反応について検討を行い、(3)アルケンのカルボホルミル化反応の開発、の順に着手することとした。

4. 研究成果

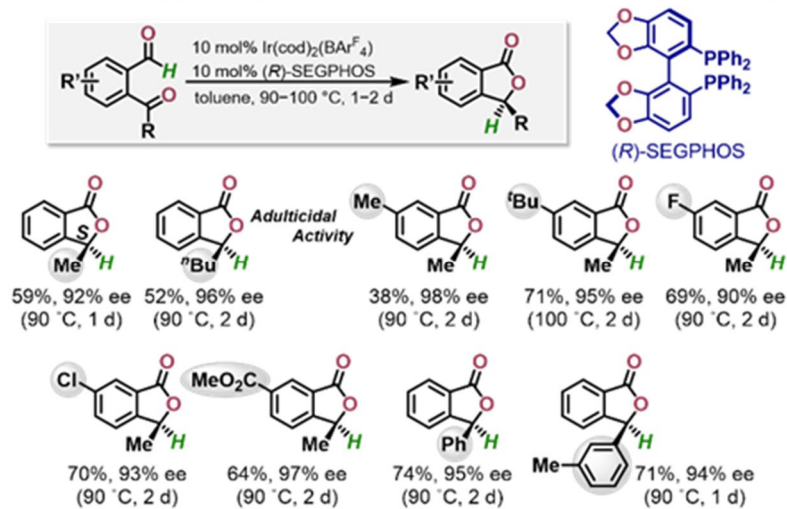
(1) カチオン性イリジウム触媒を用いるアルデヒドの脱カルボニル化反応

反応条件を種々検討した結果、二座ホスフィン配位子(Xyl-BINAP)を有し、BARF4 をカウンターアニオンとするカチオン性錯体がアルデヒドの脱カルボニル化触媒として有効であることを明らかとなった。詳細な基質許容性検討の結果、本反応は様々な置換基を有する芳香族アルデヒドの他、脂肪族アルデヒドにも適用可能であり、中程度から良好な収率で対応する炭化水素が得られた。この結果から、キラル触媒を用いることで脱カルボニル化を利用した不斉反応へと展開できると期待した。実際に、本触媒系はケトンの分子内不斉ヒドロアシル化反応に適用できることを明らかにした。本反応は幅広い構造を有する基質の反応に利用することができ、多彩な置換基を有する光学活性フタリドを与える。

■ カチオン性イリジウム触媒による脱カルボニル化



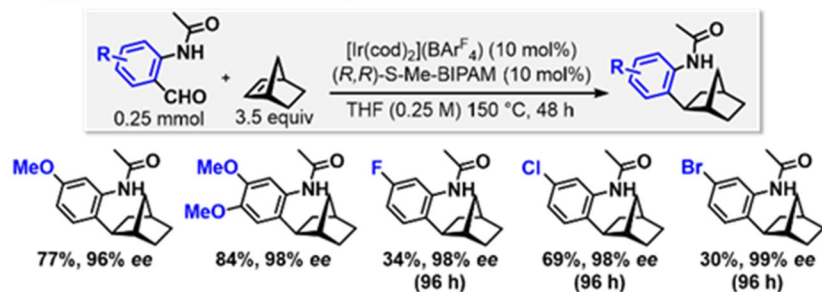
■ カチオン性イリジウム触媒によるケトンの分子内不斉ヒドロアシル化反応



T. Shirai, T. Iwasaki, K. Kanemoto, Y. Yamamoto, *Chem. Asian J.* 2020, 15, 1858–1862.

(2) カチオン性イリジウム触媒による脱カルボニルを伴う不斉炭素-炭素結合形成反応  
 アルデヒドの脱カルボニル化研究で得られた知見を基に、不斉炭素-炭素結合形成反応について検討した。その結果、二座の不斉ホスホロアミダイト配位子 (S-Me-BIPAM) を有するカチオン性イリジウムが、ビシクロアルケンへの芳香族アルデヒドの脱カルボニル型不斉アリール付加反応に対して有効であることを見出した。本反応により置換基を有する光学活性ビシクロ化合物が合成可能であることを明らかにした。

■ 脱カルボニル化を伴う不斉アリール化



R. Nonami, Y. Morimoto, K. Kanemoto, Y. Yamamoto, T. Shirai, *Chem. Eur. J.* 2022, 28, e202104347.

更に、(1)、(2)の成果を基にカルボホルミル化反応へと展開したが、現状のカチオン性触媒は有効ではなく、引き続き検討が必要である。  
 以上のように、本研究ではキラルなカチオン性イリジウム触媒がアルデヒドの脱カルボニル型不斉炭素-炭素結合形成反応に対して有効であることを明らかにした。本反応は、脱カルボニル化による炭素-炭素結合の切断を、不斉炭素-炭素結合形成反応に用いる新しい形式の不斉反応であり、医農薬分野で有効な光学活性化合物の合成に新しい合成戦略を与えることが期待できる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Reina Nonami, Yusei Morimoto, Kazuya Kanemoto, Yasunori Yamamoto, Tomohiko Shirai	4. 巻 28
2. 論文標題 Cationic Iridium-Catalyzed Asymmetric Decarbonylative Aryl Addition of Aromatic Aldehydes to Bicyclic Alkenes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 e202104347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202104347	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 T. Shirai, K. Sugimoto, M. Iwasaki, R. Sumida, H. Fujita, Y. Yamamoto	4. 巻 30
2. 論文標題 Decarbonylation through Aldehydic C-H Bond Cleavage by a Cationic Iridium Catalyst	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 972, 976
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0037-1611802	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 T. Shirai, T. Iwasaki, K. Kanemoto, Y. Yamamoto	4. 巻 15
2. 論文標題 Cationic Iridium/Chiral Bisphosphine Catalyzed Enantioselective Hydroacylation of Ketones	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 1858, 1862
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.202000386	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 2件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 野並 玲奈, 白井 智彦
2. 発表標題 カチオン性イリジウム触媒を用いたカルボン酸の脱炭酸反応
3. 学会等名 2022年日本化学会中国四国支部大会 広島大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野並 玲奈, 白井 智彦
2. 発表標題 カチオン性イリジウム触媒を用いる芳香族アルデヒドの脱カルボニル型不斉付加反応
3. 学会等名 第121回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野並 玲奈, 白井 智彦
2. 発表標題 脱カルボニル型不斉アリール化反応による光学活性ビシクロ[2.2.1]ヘプタンの合成
3. 学会等名 第12回CSJ化学フェスタ2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sumire Yoshioka, Tomoya Iwasaki, Tomohiko Shirai
2. 発表標題 Cationic Iridium-Catalyzed Enantioselective Hydroacylation
3. 学会等名 The 4th NIT-NUU Bilateral Academic Conference ( 国際学会 )
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白井 智彦, 岩崎 智也
2. 発表標題 カチオン性イリジウム触媒を用いるケトンの分子内不斉ヒドロアシル化反応
3. 学会等名 第67回有機金属化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野並 玲奈, 白井 智彦
2. 発表標題 アリールアルデヒドの脱カルボニル化を伴うビシクロアルケンの不斉アリール化反応
3. 学会等名 高知化学シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野並 玲奈, 白井 智彦
2. 発表標題 芳香族アルデヒドをアリール源とするビシクロアルケンの不斉ヒドロアリール化反応
3. 学会等名 2021年日本化学会中国四国支部大会 高知大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白井智彦
2. 発表標題 ホルミル基C-H結合切断を鍵とする不斉反応の開発
3. 学会等名 高知化学シンポジウム2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 白井 智彦
2. 発表標題 炭素-水素結合切断を起点とする高原子効率型触媒反応
3. 学会等名 油化学関連シンポジウム in 高知 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩崎 智也、白井 智彦
2. 発表標題 カチオン性イリジウム触媒を用いるケトンの分子内不斉ヒドロアシル化反応
3. 学会等名 高知化学シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩崎 智也、白井 智彦
2. 発表標題 カチオン性イリジウム触媒を用いるアルデヒドの脱カルボニル化と不斉ヒドロアシル化への展開
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩崎 智也、白井 智彦
2. 発表標題 カチオン性イリジウム触媒を用いる光学活性フタリドの迅速合成
3. 学会等名 2019年日本化学会中国四国支部大会 徳島大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>【高専機構プレスリリース第101号】  <a href="http://prtimes.jp/main/html/rd/p/000000139.000075419.html">http://prtimes.jp/main/html/rd/p/000000139.000075419.html</a>          高知高専 白井研究室  <a href="https://shirai-t.wixsite.com/website">https://shirai-t.wixsite.com/website</a></p>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------