HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	二酸化炭素を用いたC(sp3)-H結合活性化を伴う触媒的カルボキシル化反応の開発［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	道上, 健一
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第12741号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65330
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Kenichi_Michigami_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（薬科学）　氏 名　　道 上　　健 一

学 位 論 文 題 名

二酸化炭素を用いた C(sp^3)–H 結合活性化を伴う触媒的カルボキシル化反応の開発

有機化合物中に数多く含まれる反応性の低い炭素－水素 (C–H) 結合を、遷移金属錯体によって位置選択的に切断し触媒的に官能基化する手法が、21 世紀以降盛んに研究されている。本手法は、ハロゲンなどの足掛かりとなる官能基を用いずに C–H 結合を直接変換する方法であることから、有機合成化学において工程数の削減等が期待される重要な反応である。なかでも、C(sp^3)–H 結合は遷移金属触媒による官能基化が比較的困難であるため、その化学変換は挑戦的な課題である。このような中、クロスカップリングなどの炭素－炭素結合形成反応や様々なヘテロ原子の導入法が報告されてきた。しかし、カルボキシ基の直接的な導入は依然として報告例が極めて限られている。

一方、二酸化炭素 (CO_2) は炭素求核剤との反応により直接カルボキシ基へと変換される。したがって、CO_2 は有機合成化学において、カルボン酸ユニットとして再利用可能な一炭素源と見なされ、CO_2 を用いるカルボキシル化反応が精力的に研究されている。もし、C(sp^3)–H 結合の触媒的な活性化により求核性の高い sp^3 炭素－金属種を発生させ CO_2 と反応させることが可能であれば、アルキルカルボン酸類の直接的な合成法の開発につながると考えられる。しかし、CO_2 は熱力学的に安定であり、反応性の低い C(sp^3)–H 結合との触媒的なカップリングは困難な課題とされている。また、これまでに報告された CO_2 を用いる C(sp^3)–H 結合の触媒的カルボキシル化反応は一例のみであることから、筆者は本難題を解決するべく研究を行った。

第一章：CO_2 を一炭素源とするベンジル位 C(sp^3)–H 結合のワンポット触媒的シリル化－カルボキシル化反応

初めに、ベンジル位 C–H 結合を触媒的にシリル化し、反応性の高いベンジルシラン誘導体へと変換したのち、その化合物を単離せず連続的にカルボキシル化を行うワンポット反応の開発に取り組んだ。まず、C–H 結合シリル化反応について検討を行った結果、$[Ir(cod)Cl]_2$ 触媒と $HSiEt_3$ を用いトルエン溶媒中加熱還流を行うことで、8-メチルキノリンのベンジル位 C(sp^3)–H 結合シリル化が効率良く進行し、対応するベンジルシラン誘導体が 98%の収率で得られることを見出した。また、2-(*o*-トリル)ピリジンの $Ru_3(CO)_{12}$ 触媒によるベンジル位 C(sp^3)–H 結合シリル化の報告例を参考に反応条件を最適化し、封管容器を用い、Ru 触媒、$HSiEt_3$、およびノルボルネン存在下、トルエン溶媒中 150 ºC に加熱することで、目的のシリル化体が定量的に得られた。次に、ベンジルシラン誘導体に対し、1 気圧の CO_2 雰囲気下 DMF 溶媒中 100 ºC にて CsF を作用させたところ、ケイ素原子の活性化を伴うカルボキシル化が効率よく進行し、対応するアリール酢酸類が高収率で得られた。そこで、C–H 結合の触媒的シリル化と CO_2 を用いるカルボキシル化の二つの反応を連続的に行うべく検討を行った。その結果、シリル化反応ののちに溶媒等を減圧下で留去し、CO_2 雰囲気下、DMF および CsF を加えカルボキシル化を行うことで、ベンジル位 C(sp^3)–H 結合をワンポットで収率良くカルボキシ基へと変換することに成功した。

第二章：窒素隣接位アルキル基 C(sp^3)–H 結合の触媒的シリル化反応および CO_2 を用いたカルボキシル化反応

筆者は Ir 錯体の高い触媒活性に着目し、比較的反応性の高いベンジル位 C(sp^3)–H 結合シリル化反応を、より反応性の低い窒素原子隣接位のアルキル基 C(sp^3)–H 結合へと適用可能ではないかと考え、検討を行った。窒素隣接位 C(sp^3)–H 結合シリル化によって得られると予想される α-アミノシラン誘導体は、CO_2 を用いるカルボキシル化によって α-アミノ酸誘導体へと変換可能であると推測される。

2-(*N*,*N*-ジメチルアミノ)ピリジンを基質とし、$[Ir(cod)OMe]_2$ 触媒および $HSiEt_3$ を用いトルエン溶媒中加熱還流を実施したところ、目的の C(sp^3)–H 結合シリル化が進行し、ケイ素原子が一つ導入された α-アミノシラン誘導体が良好な選択性で得られ、その収率は 76%であった。この際、$HSiEt_3$ 由来と考えられるエチル基が導入された化合物も少量生成した。一方、$[Rh(cod)Cl]_2$ 触媒を用いた場合には、エチル化体は生成せず、C(sp^3)–H 結合シリル化のみが進行し、ケイ素原子が一つおよび二つ導入された生成物がそれぞれ 42%、50% (合計 92%) の収率で得られることを見出した。続いて、得られた α-アミノシラン誘導体を用い、CsF および CO_2 によるカルボキシル化反応の検討を行ったところ、DMI 溶媒中 150 ºC にて反応を行うことで、対応する α-アミノ酸誘導体が 76%の収率で得られることがわかった。さらに、Rh(I)触媒による C–H 結合シリル化と CO_2 によるカルボキシル化を連続的に行うことで、アルキルアミン類から α-アミノ酸誘導体を中程度の収率ながら合成することが可能であった。

第三章：CO_2 を用いたアリル位 C(sp^3)–H 結合の切断を契機とする触媒的カルボキシル化反応

上述の C(sp^3)–H 結合シリル化を基軸とするカルボキシル化は、ケイ素化合物を経由する間接的な反応であるため、続いて CO_2 を用いた C(sp^3)–H 結合の触媒的かつ直接的なカルボキシル化反応の開発を目指し研究を行った。

筆者は C(sp^3)–H 結合のなかでも比較的反応性の高いアリル位 C–H 結合に着目した。アリル位 C(sp^3)–H 結合の触媒的官能基化は盛んに研究されているが、Pd(II)や Rh(III)触媒を用いる求核剤との反応がほとんどであった。一方、低原子価アルキル遷移金属錯体によるアリル位 C(sp^3)–H 結合の切断を伴う低原子価 η^3-アリル金属錯体の発生法が知られていたことから、筆者は本手法を基軸とするアリル位 C(sp^3)–H 結合の触媒的カルボキシル化反応の検討を行うこととした。

4-アリルビフェニルを基質とし、種々反応条件の検討を行った結果、封管容器中 1 気圧の CO_2 雰囲気下、DMA 溶媒中 60 ºC にて、$Co(acac)_2$ 触媒、Xantphos、Me_3Al、および CsF を作用させることで、アリル位 C(sp^3)–H 結合の切断を伴うカルボキシル化が進行し、対応する直鎖型の β,γ-不飽和カルボン酸誘導体が 71%の収率で得られた。この際、分岐型カルボン酸は生成せず、本カルボキシル化反応が高い位置選択性を示すことが明らかとなった。また、トリフルオロメチル基やアルコキシ基などの電子求引基を有するアリルベンゼン誘導体から良好な収率かつ高い位置選択性にて直鎖型カルボン酸が得られた。さらに、エステルやケトンなどのカルボニル基を含むアリルベンゼン誘導体からも CO_2 との反応が選択的に進行することがわかった。これに加え、1,4-ジエン化合物も本反応に利用可能であり、直鎖型の 3,5-ヘキサジエン酸誘導体が収率良く得られることがわかった。

アリルベンゼン誘導体のカルボキシル化によって得られた直鎖型 β,γ-不飽和カルボン酸誘導体は、Sharpless 不斉ジヒドロキシ化により、生物活性化合物に広く見られる光学活性な γ-アリールブチロラクトンへと容易に変換可能であった。