



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Cp*M(III)/キラルカルボン酸ハイブリッドシステムを利用した不斉C(sp ³)-H活性化反応 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	深川, 聖弥
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第14401号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81466
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Seiya_Fukagawa_abstract.pdf, 論文内容の要旨



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 深川 聖弥

学 位 論 文 題 名

Cp*M(III)/キラルカルボン酸ハイブリッドシステムを利用した不斉 C(sp³)-H 活性化反応

Cp*M(III)触媒 (Cp*: ペンタメチルシクロペンタジエニル、M=Co, Rh, Ir)を用いた C-H 活性化反応は、その高い触媒回転数や基質一般性の高さから近年非常に多くの報告がなされている。一方で、これらの触媒を用いた反応の多くはラセミ反応であり、不斉反応に展開するには Cp 部位にキラルな修飾を施したキラル CpM(III)触媒が利用されてきた。しかし、キラル CpM(III)触媒はその配位子の合成、単離が容易ではなく、誘導体化の煩雑さが欠点として挙げられる。また、その利用は C(sp²)-H 活性化反応の不斉化のみに限られており、今なお、より簡便な不斉 C-H 活性化反応の手法の開発が期待される。

Cp*M(III)触媒や Pd 触媒における C-H 活性化反応において、C-H 結合切断の段階は一般的にカルボキシレートが関与する協奏的メタル化-脱プロトン化 (Concerted Metallation-Deprotonation, CMD) 機構で進行することが多い。そこでカルボン酸をキラルなものとするすることで、エナンチオトピックな C-H 結合の一方を選択的に切断する不斉 C-H 活性化反応が可能となる。この考えに基づき、Yu らは二座配位性のアミノ酸誘導体を用いた Pd(II)による不斉 C-H 活性化反応を多数報告している。しかし、二座配位性のアミノ酸誘導体は、Cp*M(III)触媒 (M=Co, Rh, Ir)では効果的に機能しないことが予想される。3 つしか配位場を有していない Cp*M(III)触媒を用いる場合、2 つは配向基及び C-H シグマ軌道との配位により埋まってしまい、カルボン酸が用いることのできる配位場は 1 つしかないためである。したがって、キラルカルボン酸を Cp*M(III)触媒を用いた反応系に適用する場合、キラルカルボン酸は単座で機能するよう設計する必要がある。Cp*M(III)触媒とキラルカルボン酸を組み合わせた先駆的な例として、Chang らは酒石酸由来のキラルジカルボン酸を用いた Cp*Ir(III)錯体によるアリールホスフィンオキシドの不斉アミド化反応を報告しているが、低いエナンチオ選択性にとどまっている。この報告を参考に当研究室は、BINOL から誘導される非常に嵩高いキラルカルボン酸を新たに開発し、それを用いることでジアリールアミンの C(sp²)-H アルキル化反応が高エナンチオ選択的に進行することを報告した。しかしながら、研究開始時点ではカルボン酸を用いた高エナンチオ選択的な C-H 活性化反応はこの 1 例のみであり、開拓の余地を残していた。私は、未だ報告例のない高エナンチオ選択的な C(sp³)-H 活性化反応の開発を目指し研究に着手した。

1. 新規キラルビナフチルカルボン酸の設計・合成とそれを用いた Cp*Rh(III)触媒による 8-アルキルキノリンの不斉 C(sp³)-H アミド化反応

高エナンチオ選択的な C(sp³)-H 活性化反応を達成すべく、私は、高原子価第 9 族遷移金属触媒を用いた、エナンチオトピックなメチレン C-H 結合の識別を伴う不斉 C(sp³)-H 活性化反応に着目した。Li らが報告している 8-エチルキノリンのアミド化反応⁷⁾を参考に、様々なキラルカルボン酸を検討したが、エナンチオ選択性は発現したもの、低い値にとどまった。既存のキラルカルボン酸では高エナンチオ選択的な反応を達成することができなかったため、新規キラルカルボン酸を設計した。今回設計したキラルカルボン酸は BINOL から 5 工程で合成でき、また、共通中間体から様々な置換基を持つカルボン酸に誘導体化できるため、キラルカルボン酸ライブラリーを迅速に構築することができる。

構築したキラルカルボン酸ライブラリーを 8-エチルキノリンのアミド化反応に適用した結果、2'位にナフチル基、3 位に DTBM 基を有するキラルカルボン酸が最も良好な結果を示すことがわかった。このキラルカルボン酸を用いてさらなる条件検討を行ったところ、反応温度が 4 °C でも反応が進行し、高いエナンチオ選択性で目的物を得ることに成功した。最適条件にて基質

一般性の検討を行ったところ、特にキノリンの 4 位に電子求引基が置換したキノリンを用いた際に -10°C でも反応が進行し、94:6 のエナンチオ選択性で目的物が得られることを見出した。

2. $\text{Cp}^*\text{Co(III)}$ 触媒とキラルカルボン酸を用いたメチル基の識別を伴うチオアミドの不斉 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ アミド化反応

$\text{Cp}^*\text{Co(III)}$ 触媒を用いた不斉反応は、同族の Rh(III) 、 Ir(III) と比較して極めて報告例が少ない。Cramer らはキラル Cp^*Co 触媒を用いた不斉 C-H 活性化反応を、Ackermann らはキラルカルボン酸を用いた不斉 C-H 活性化反応をそれぞれ報告している。しかしながら、どちらの報告も $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 活性化反応であり、 Co 触媒を用いた不斉 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 活性化反応の報告はない。そこで私は、 $\text{Cp}^*\text{Co(III)}$ 触媒を用いたチオアミドの $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ アミド化反応に着目し、キラルカルボン酸を添加した条件で反応を行ったところ、エナンチオ選択性が発現することを見出した。しかし、 $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ 触媒で良い結果を示したキラルビナフチルカルボン酸を用いて種々検討を行ったが、反応性、選択性ともに良好な結果を与えなかった。そこで、異なるキラルカルボン酸として当研究室に治知見のあった *tert*-ロイシン由来のキラルカルボン酸に着目した。そのカルボン酸の検討を行った結果、縮環二環式骨格を有するキラルカルボン酸が良い結果を示すことがわかり、 BHTL-H_2 を用いた際に最も良好な結果が得られた。このカルボン酸を用いてさらなる条件検討を行ったところ、添加剤として MS13X を用いると選択性を損ねることなく収率が改善し、溶媒としてオルトジクロロベンゼンを用いることで、今までで最高の収率、エナンチオ選択性で目的物が得られることを見出した。最適化した条件のもと、基質適用範囲を調査したところ様々な基質において適用可能であり、特に反応点周辺が嵩高いチオアミドを用いた際は他の基質を用いた際と比較して、より良好な選択性で目的物が得られることを見出した。本反応に用いている Co 触媒及びキラルカルボン酸はその合成が非常に簡便なため、スケールアップも容易であり、グラムスケールでも反応は円滑に進行し、高収率、高いエナンチオ選択性で目的物が得られた。また、得られたアミド化体はアミド、アミン、アルデヒドへの変換が可能であった。更に、重水素化実験により本反応の C-H 結合切断は不可逆であり、エナンチオ決定段階が C-H 結合切断の段階であることが示唆された。