HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	不斉C-H官能基化反応を指向した複核シッフ塩基触媒の創製［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	文野, 優華
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第14404号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81475
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Youka_Bunno_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　文野　優華

学 位 論 文 題 名

不斉 C–H 官能基化反応を指向した複核シッフ塩基触媒の創製

Pd 触媒によるアリル位 C–H 官能基化反応は、脱離基の導入なしに求電子的な π アリル種を得る手法として、Tsuji-Trost 反応と比較して有用性が認められている。2004 年 White らは、ビススルホキシド配位子がアリル位 C–H 結合の活性化段階を促進することを見出し、それ以降、本配位子により様々な求核剤との反応が達成されてきた。本反応の不斉制御には、ホスホロアミダイト配位子が広く用いられてきたが、allylarene や 1,4-diene、allyl ester などの高活性な基質を用いた報告が多いのが現状であった。アキラルな反応で用いられるビススルホキシド配位子は、高い C–H 結合活性化能と酸化安定性を併せ持つため、硫黄上に不斉点を導入すれば有効な不斉配位子となることが期待されるが、配位力が弱く強固な不斉環境を築けないことが課題であった。White らは、σ-ドナー性配位子であるオキサゾリンをキラルスルホキシドと組み合わせることで、スルホキシドの配位力の弱さを克服し不斉制御を達成しているが、不斉配位子のバリエーションは非常に限定的であり、基質適用範囲の拡大のためには新たな不斉配位子の開発が求められていた。

当研究室は、一つの錯体上に複数の遷移金属をもつ複核シッフ塩基錯体を開発している。筆者は本触媒を参考に、アリル位 C–H 官能基化反応の新規不斉配位子として、金属含有シッフ塩基/キラルスルホキシド配位子（**L-M^1**）を設計した。本配位子は、キラルスルホキシドを有するサリチルアルデヒドと様々なジアミンを縮合させて調製したシッフ塩基配位子（**L**）に、種々の遷移金属（**M^1**）を導入することで調製される。本配位子を Pd 触媒によるアリル位 C–H 官能基化反応の不斉配位子として利用すれば、配位子（**L**）と金属（**M^1**）の多様な組み合わせにより触媒活性や不斉環境がチューニングでき、広範な基質に対応できる不斉配位子ライブラリーの構築が可能であると期待した。

Pd 触媒によるアリル位 C–H 官能基化反応は、末端オレフィンに対する反応がほとんどであり、内部オレフィンのアリル位 C–H 結合が切断できれば合成的に非常に価値が高い。また、2017 年、Gong らはホスホロアミダイト配位子を用いたアリル位 C–H アミノ化反応の不斉制御を達成しているが、不斉アミノ化反応の報告はこの一例に限られている。そこで筆者は、内部オレフィンに対する不斉アリル位 C–H アミノ化反応に新規配位子を適用した。

フェニル基が置換したオレフィン化合物をモデル基質として配位子 **L** と金属 **M^1** の組み合わせを検討した。まず、**M^1** を 2 価の Cu に固定して配位子 **L** のジアミン骨格のスクリーニングを行った。アキラルなエチレン骨格を持つ配位子 **L2** を用いても立体選択的に目的物が得られ、スルホキシドのキラリティーによる立体制御が可能であることがわかった。(*R*)-ビナフチル骨格を有する配位子 **L10** の時に 90:10 の選択性で目的物が得られた。(*R*)-ビナフチル骨格を有する配位子 **L10** に固定して **M^1** 金属の検討を行ったところ、いずれの金属においても中程度の選択性で目的物が得られたが、2 価の Cu を上回る選択性は確認されなかった。**M^1** 金属として 2 価の Pd を導入したサレン錯体 **L10-Pd** は触媒活性を持たず、またキラルスルホキシド構造を持たない配位子において反応は進行しないことから、Pd/スルホキシド構造が本反応には重要であると推測している。また、White が報告したアキラルな Pd/ビススルホキシド触媒と配位子 **L10-Cu** を組み合わせてもほとんど反応は進行しないことから、Cu と Pd が同一触媒上にある複核構造が、構造的もしくは電子的に重要であると推測している。次に、**L10** と Cu の組み合わせにおいて、収率向上を

目指し検討を行った。反応時間を延長しても収率が向上しないことから、Pd がスルホキシド配位子から乖離して失活することが低収率の原因だと考えた。そこで、Pd(0)の安定化を期待し(trans, trans)-dibenzylideneacetone を添加したところ、選択性を損なうことなく収率が向上した。また、Pd 源を過剰に添加しても非常に良好な収率で反応が進行したが、わずかに選択性が低下した。

触媒構造について詳細な知見を得るため、DFT 計算により触媒の安定構造を算出した。結果、一方のスルホキシドとフェノキドが Pd に 2 座で配位をした構造が安定であることがわかった。

末端のフェニル基上にメチル基を導入したところ、オルト、メタ、パラ位のいずれの位置にメチル基を導入しても 90:10 以上の良好な選択性で目的物が得られた。本反応の官能基許容性は高く、電子供与基、電子求引基いずれの置換基においても反応が進行し、低いもので 84:16 の選択性で、最も良好なもので 91:9 の選択性で目的物が得られた。末端にメチル基が置換した基質において配位子構造を再検討し、**L2-Cu** 配位子を用いると 91:9 の良好な選択性で目的物が得られることがわかった。末端オレフィンのアリル位 C–H 結合活性化にも適用でき、条件最適化の結果、$B(C_6F_5)_3$ を添加する条件で 90%収率、91:9 の選択性で目的物が得られた。6 員環形成反応にも本反応が適用できることを共同研究者の突廻学士が報告している。

本アミノ化反応は、アリル位の C–H 結合の切断により π アリルパラジウムが生じ、続いて窒素が付加する機構と、オレフィンが内部に異性化した中間体に対し、アミノパラデーションがおこる機構の二通りが、同一反応条件下で競合することが知られている。どちらが主な機構であるかを調べるため、中間体を経由するかどうかを実験により検証した。まず、*Z* 体の基質を反応条件に付すと、*E* 体で絶対立体配置が *S* 体の生成物と、*Z* 体で絶対立体配置が *R* の生成物が生じた。また、*E* 体の基質からは、*Z* 体を原料とした時と逆の絶対立体配置の生成物が生じた。次に、異性体を基質とし、それぞれ同一の反応条件に付すと、*E* 体の異性体からは *Z* 体の原料と同様の立体の生成物が、*Z* 体の異性体からは *E* 体の原料と同様の立体の生成物が生じた。しかしながら、異性化体が反応中に観測されないこと、異性体から得られる生成物のエナンチオマー比, *E*/*Z* 比が異なること総合して考え、異性体を経由するアミノパラデーション機構は主な経路ではないと推測している。

また、*E* 体生成物と *Z* 体生成物の絶対立体配置が逆であることから、π アリルパラジウムの π–σ–π 異性化は十分に早いと推測される。もしアリル位 C–H 結合の切り分けが起こらない場合、*Z* 体の原料から生じる π アリル中間体と、*E* 体の原料から生じる π アリル中間体は同一になるため、原料の立体によって生じる生成物の立体が異なることに矛盾する。よって、C–H 結合切断の過程が不斉決定段階である可能性が高い。

以上筆者は金属含有シッフ塩基/キラルスルホキシド配位子（**L-M^1**）を開発し、Pd 触媒によるアリル位 C–H アミノ化反応の不斉配位子として有効であることを見出した。配位子 **L** と金属 **M^1** を変更して触媒構造を精査することで、従来の Pd 触媒では報告例の乏しかった内部オレフィンをはじめ、様々な置換基を有する基質のアリル位 C–H 官能基化反応の不斉制御を達成した。