



|                     |                                                                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | Cp*Co(III)およびCp*Rh(III)触媒を用いたプロトン移動型C-H官能基化反応の開発 [論文内容及び審査の要旨]                                          |
| Author(s)           | 田中, 亮                                                                                                   |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                   |
| Degree Name         | 博士(薬科学)                                                                                                 |
| Dissertation Number | 甲第14399号                                                                                                |
| Issue Date          | 2021-03-25                                                                                              |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/81482">https://hdl.handle.net/2115/81482</a>                       |
| Rights(URL)         | <a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a> |
| Type                | doctoral thesis                                                                                         |
| File Information    | Ryo_Tanaka_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 田中 亮

## 学 位 論 文 題 名

### Cp\*Co(III)および Cp\*Rh(III)触媒を用いたプロトン移動型 C-H 官能基化反応の開発

近年、持続可能な社会の実現に向け有機合成化学の分野においては、目的化合物をただ合成するだけでなく、いかに効率良く合成するかが重要な課題となっている。遷移金属触媒を用いた C-H 官能基化反応は、通常は不活性な C-H 結合を事前の活性化無しに官能基化可能なアトムエコノミー、ステップエコノミーに優れた反応として盛んに研究されている。なかでも Cp 配位子を有するロジウム触媒 (Cp\*Rh(III)触媒) は、熱的安定性や優れた触媒回転数、官能基許容性を示すことから様々な応用研究がなされている。また、筆者の所属研究室では、Cp\*Co(III)触媒を開発し、コバルト独自の反応性に基づく C-H 官能基化反応の開発研究を行っている。今回筆者は、これら Cp\*Co(III)触媒と Cp\*Rh(III)触媒を用いて、特にアトムエコノミーの高いプロトン移動型で進行する新規 C-H 官能基化反応の開発を目的に研究を行い、以下に示す 4 つの反応を見出した。

#### 1. Cp\*Co(III)触媒を用いたアルキンへの付加によるピロールの C-H アルケニル化反応

ピロールは様々な生物活性物質や医薬品の基本骨格であり、ピロール誘導体の合成は合成化学的に有用である。Parr-Knorr 法や Hantzsch 法に代表されるカルボニル化合物と窒素源との縮合反応では、簡便にピロール誘導体が得られるものの、導入可能な置換基の種類や位置に制限がある。一方、C-H 官能基化反応では、ピロール骨格に対し直接的な修飾を施すことが可能である。なかでも、アルキンへの付加によるアルケニル化反応は、高い原子効率で新たな炭素-炭素結合を導入することができる。しかし、従来法では基質適用範囲や様々な選択性に課題を残している。筆者の所属研究室で開発された Cp\*Co(III)触媒は、先行研究において、本形式の反応に対して高い触媒活性を示していたことから、Cp\*Co(III)触媒を用いたアルキンへの付加によるピロールの C-H アルケニル化反応を検討した。

反応条件を種々検討した結果、[Cp\*Co(CH<sub>3</sub>CN)<sub>3</sub>](SbF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> を用いる条件において、様々な官能基化が置換したアルキンやピロールに対して反応が進行し、ピロール 2 位選択的にアルケニル基を導入可能なことがわかった。また、3 位に置換基を有する非対称なピロールの場合では、立体的に空いた 5 位選択的に反応が進行した。対応するロジウム触媒を用いた比較実験より、この選択性が Cp\*Co(III)触媒に特有のものであることを明らかにした。

#### 2. Cp\*Co(III)触媒を用いたイミンと末端アルケンとのイミノエン反応によるホモアリルアミンの合成

ホモアリルアミンは、様々な生物活性物質や医薬品において重要な骨格であり、また合成中間体としての有用性が知られている。イミンに対するアリル金属試薬の付加反応や、パラジウム触媒やニッケル触媒によるイミンとアリルハライドやアリルアルコールとの還元的カップリング反応など、様々な合成法が開発されている。しかし、アルケンの事前の活性化を伴う反応では、工程数の増加や化学量論量の廃棄物の問題を避けられない。活性化されていないアルケンを直接用いたイミンのアリル化反応はより効率的なホモアリルアミンの合成法であると言える。筆者は、アリル位 C(sp<sup>3</sup>)-H 官能基化反応に Cp\*Co(III)触媒を用いることで、求核性の高いアリルコバルト種が生じ、イミンへと付加することでプロトン移動型で進行するホモアリルアミン合成が可能だと考え、検討を行った。

Cp\*CoI<sub>2</sub>(CO)を用いて検討を行った結果、イミンと活性化されていない末端アルケンのコバルト触媒存在化、DCE 中、40 °C で 1 時間攪拌するだけで、ホモアリルアミンが得られることがわ

かった。本反応は、様々な骨格のイミンや官能基が置換したアルケンに対しても適用可能であった。反応機構に関する知見を得るため、いくつかの比較実験を行った結果、本反応はコバルト触媒が Lewis 酸触媒として機能するイミノエン反応であることが示唆された。この結果は、主に C-H 官能基化反応に用いられている  $\text{Cp}^*\text{Co(III)}$  触媒が、一般的な Lewis 酸性金属試薬を上回る Lewis 酸触媒であることを示すものである。

### 3. イミデートを配向基とした C-H アリル化反応と複素環化合物合成への応用

C-H 官能基化反応において、配向基は反応性の向上や、複数ある C-H 結合の選択的な切断に重要な役割を果たしている。しかし、多くの配向基は反応後の除去や変換が困難であり、到達可能な化学構造に制限がある。官能基変換容易な官能基を配向基として用いることができれば、連続的な変換反応によって複雑な構造を有する化合物合成へと応用することができる。そのような官能基として筆者は、イミデートに着目した。イミデートは容易に複素環化合物へと変換可能であり、また配向基としての利用例が数多く報告されている。しかし、そのほとんどは連続的な環化や分解が進行し、生成物からイミデートが失われており、続く変換にイミデートを用いることは出来ていない。イミデートを保持した C-H 官能基化反応が開発できれば、続くイミデートを足がかりとした変換によって、複雑な複素環化合物が合成可能になると考え、検討を行った。

Ackermann らが報告した、 $\text{Cp}^*\text{Co(III)}$  触媒によるビニルシクロプロパンを用いた Z 選択的 C-H アリル化反応はプロトン移動型で進行するアトムエコノミーの高いアリル基導入法である。この反応をベンズイミデートに適用したところ、望みの反応がイミデートを保持したまま進行することがわかった。さらに反応機構の考察から、嵩高い Cp 配位子を有するコバルト触媒を用いる条件において、高い Z 選択性を実現した。生成物を  $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$  触媒を用いたイミデートを配向基とする二回目の C-H 官能基化反応に付すことによって、キナゾリン骨格やイソキノリン骨格を有する化合物へと変換することが出来、イミデートを保持した本反応が複雑な複素環化合物合成へと応用可能であることを示した。

### 4. $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ 触媒とホウ素触媒の協働による不飽和カルボン酸への C-H 付加反応

カルボン酸は、生物活性物質や医薬品、機能性材料に見られる重要な構造である。そのためカルボン酸誘導体の合成は一定の需要があるものの、反応性の高いカルボキシ基の保護、脱保護を要する多段階合成が一般的である。そのような背景の基、近年ホウ素試薬を用いたカルボン酸の触媒の活性化を経る反応が注目を浴びている。この形式の反応では、カルボン酸の直接的な誘導体化が可能である。筆者は、ホウ素触媒によるカルボン酸の活性化と金属触媒による C-H 官能基化反応を組み合わせることで、効率的なカルボン酸誘導体の合成法が確立できると考え、検討を行った。

種々検討した結果、金属触媒として  $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$  触媒、ホウ素触媒として  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$  を用いる条件において、2-フェニルピリジンの不飽和カルボン酸への C-H 付加反応が進行し、 $\beta$  位にアリール基を導入したカルボン酸が得られることがわかった。さらに、ホウ素触媒に対するリガンドの添加が反応性に影響を及ぼすことがわかり、BINOL とウレアを組み合わせたりガンドを用いることで、様々な官能基を有する基質に対して、高い収率で目的物が得られることを見出した。今後、さらなる基質一般性の拡大およびキラルリガンドを用いた不斉反応への応用を検討する予定である。