



Title	新規キラルカルボン酸の創製を基盤とする不斉C(sp ³)-H官能基化反応及び鉄/光増感剤協働触媒系を用いた反応の開発研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	加藤, 佳美
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第15312号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89607
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yoshimi_Kato_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 加藤 佳美

学 位 論 文 題 名

新規キラルカルボン酸の創製を基盤とする不斉 C(sp³)-H 官能基化反応
及び鉄/光増感剤協働触媒系を用いた反応の開発研究

1. 新規キラルカルボン酸の創製を基盤とする不斉 C(sp³)-H 官能基化反応の開発

炭素-水素結合は、有機化合物の最も基本的な構成要素である。そのため、遷移金属触媒を用いて通常は不活性な C-H 結合を切断し直接的に官能基化する C-H 官能基化反応は環境調和型反応として近年盛んに研究されている。特に、Cp^{*}M^{III} (M = Co, Rh, Ir) 錯体を用いた C-H 官能基化は、触媒回転数及び官能基許容性が高く、本錯体による触媒的不斉 C-H 官能基化はキラル化合物の有用な合成手法の一つと成りうる。Cp^{*}M^{III} 錯体による不斉 C-H 官能基化はキラル Cp 錯体やキラルカルボン酸を始めとするキラル有機触媒を用いて達成されてきた。

複雑な骨格を有する医薬品を効率的に合成するためには、報告の多い C(sp²)-H 結合のみならず C(sp³)-H 結合を自在に不斉官能基化する必要があるがその例は限られていた。より幅広い基質で不斉 C(sp³)-H 官能基化を達成するためには、多様なタイプのキラルカルボン酸の開発が必要である。そこで、筆者は所属研究室が過去に開発した C₁ 対称型キラルカルボン酸に対し、擬 C₂ 対称であり二面角が固定された新規キラルビナフチルモノカルボン酸 ((11bS)-4-(4-fluorophenyl)-4,5-dihydro-3H-cyclohepta[2,1-a:3,4-a']dinaphthalene-4-carboxylic acid) を設計した。固定された構造が配座の柔軟性を減らし、従来のキラルカルボン酸とは異なる不斉環境の構築が可能になると考えた。半経験的量子化学計算により、開発したキラルカルボン酸の二面角が従来に比べ大きく変化し二面角の柔軟性も抑えられることが確認された。本キラルカルボン酸は文献既知化合物から良好な収率で合成可能であり、新規キラルカルボン酸ライブラリーを構築した。新規キラルカルボン酸を、既存のキラルカルボン酸では不斉が誘起されなかったピリジン誘導体を始めとする含窒素複素環化合物の不斉 C(sp³)-H アミド化反応に適用した結果、最高 98% 収率、96:4 er のエナンチオ選択性で反応が進行することを見出した。

2. 鉄/光増感剤協働触媒系によるポリアリール置換ピリジン合成法の開発

近年、光増感剤から金属錯体へのエネルギー移動 (EnT) を利用する戦略が数多く報告されている一方で、元素戦略の観点から理想的である鉄触媒系に応用した例は限られている。最近、鉄/光増感剤協働触媒系によるアルキンの 3 量化反応において、増感剤からのエネルギー移動による鉄と生成物の解離が報告された。しかし本反応における基質適用範囲は熱的鉄触媒系と同じであり、鉄/光増感剤系独自の有用性を見出した例は限られている。ところで、遷移金属錯体によるジインとニトリルの [2+2+2] 環化付加反応は、ピリジンを一挙に合成できる有用な合成手法である。熱的鉄触媒系では、低原子価鉄錯体や金属還元剤により系中発生させた低原子価鉄種を用いて達成されてきた。しかしジインはアルキル置換のものに限られ、アリール置換ジインを用いて、有機 EL 素子などの機能性分子モチーフとして活用されるポリアリール置換ピリジンを合成した報告はない。以上を踏まえ筆者は、鉄/光増感剤協働触媒系を用いれば既存の鉄触媒系では困難であったジインとニトリルによるポリアリール置換ピリジンの合成が可能になるのではないかと考えた。検討の結果、末端アリール置換 1,6 ジイン (dimethyl 2,2-bis(3-phenylprop-2-yn-1-yl)malonate) とベンズニトリル存在下、高純度の FeI₂, dppp, 還元剤としてトリエチルアミン, [Ir(dFCF₃ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ を用いることで 85% 収率にてポリアリールピリジンが得られることを見出した。有機光触媒 4CzIPN も適用可能であり、貴金属フリーでのポリアリールピリジン合成が可能だった。基質適用範囲を検討した結果、様々な芳香環やアルキル基を有するニトリル、様々

なアリール及びアルキル置換ジイン、異なるテザーを有するジインが許容であった。ところで、アザフルオランテンは有機 EL 素子原料としての応用が期待されるが、既存の合成法では高温条件を必要とするとともに一般性に欠けている。今回開発した条件では、対応するジイン (1,8-bis(phenylethynyl)naphthalene)を用いて高収率で様々なポリアリール置換アザフルオランテンを合成できることが明らかとなった。

各種対照実験の結果、既存の熱的鉄触媒系による[2+2+2]環化条件である鉄/亜鉛条件では、ポリアリール置換ピリジンでは低収率でしか得られないことが明らかとなった。また、反応の進行に伴い発生した鉄中間体が、励起光触媒からのエネルギー移動を受けている可能性が示唆された。DFT 計算により本反応のエネルギーダイアグラムを得た結果、ニトリルの挿入段階が律速段階であり、反応中間体の光励起により、熱的にはエネルギー的に不利なニトリル挿入の段階を可能にしている可能性が示唆された。これは SAC-CI 法を用いた励起状態計算により妥当であることが示唆された。このほか、Light-dark 実験にて光照射後暗闇で攪拌しても反応が進まなかったことや量子収率が 1 より小さかったこともこの仮説を支持しうると考察している。

3. 鉄/光増感剤協働触媒系における鉄メタラサイクル形成を契機とする C-H 活性化反応の開発

遷移金属触媒による C-H 活性化反応は長年にわたり精力的に研究されており、特に近年は第一列金属触媒を用いた反応が注目されているが、他の第一列金属と比較すると鉄触媒を用いた C-H 活性化反応は報告が限られている。既存の鉄触媒による C-H 活性化の手法として、以下の 2 つの手法が挙げられる。一つ目は鉄触媒存在下、Grignard 試薬や有機アルミニウム試薬などを加えることで活性種を反応系中で発生させる方法である。しかし本手法は化学量論量の金属試薬を用いる問題点がある。二つ目は、低原子価鉄錯体を用いる手法である。筆者は、鉄触媒による C-H 活性化反応をさらに発展させるためには、既存の手法とは異なる手法で C-H 結合を切断する必要があると考えた。反応系中でメタラサイクルを形成し、 σ ボンドメタセシスにより C-H 結合を切断する手法は Co や Rh 触媒で報告されているが、本手法を鉄触媒系において達成することができれば鉄触媒による C-H 活性化をさらに拡張できると考えられる。そこで、ジイン存在下、鉄/光増感剤協働触媒系により生成する鉄シクロペンタジエンの σ ボンドメタセシスによるアミドの C(sp²)-H アルキル化を開発することとした。

検討の結果、末端ジメチル置換 1,6 ジイン (dimethyl 2,2-di(but-2-yn-1-yl)malonate)と N,N-ジメチルアミド存在下、高純度 FeI₂, dppp, 還元剤としてトリエチルアミン, 4CzPN, AgPF₆を用いることで C-H アルキル化体が収率 80% (異性体比 95/5)で得られることが明らかとなった。AgPF₆の代わりに ZnI₂を用いても反応は効率よく進行し、貴金属フリーの条件も許容であった。ジインのテザーは様々なものが許容であったが、ジイン末端はエチル基を導入すると低収率にとどまった。アミド芳香環上は様々な置換基が許容であった。アミド N 上の置換基に関し、Me 基や Et 基が許容であった。本反応の C-H 結合切断における知見を得るため、重水素標識実験を行った結果、目的物のアルケン水素が D 化された化合物が得られ、C-H 結合切断が起きていることが分かった。アルキン (dimethyl 2-(but-2-yn-1-yl)-2-methylmalonate)を用いてもアルキンのヒドロアリール化体は得られなかった。以上の結果から、系中発生した低原子価鉄への C-H 結合の酸化的付加ではなく、ジインと酸化的環化により生じた鉄メタラサイクルによる σ ボンドメタセシスにより C-H 結合切断が進行していると考察している。