



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_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学）氏 名 加 藤 佳 美

審査担当者	主 査	教 授	松 永 茂 樹
	副 査	教 授	浦 口 大 輔
	副 査	教 授	佐 藤 美 洋
	副 査	准教授	吉 野 達 彦

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

博士学位論文審査等の結果について（報告）

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。一方、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求められていた。

本論文は、擬 C₂ 対称であり二面角が固定された新規キラルピナフチルモノカルボン酸を設計、合成し、機能評価を実施したものである。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となった。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。

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、鉄触媒/光酸化還元触媒の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。しかしながら、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。

そこで本論文では、鉄触媒/光酸化還元触媒の協働触媒系を用いることで既存の鉄触媒系単独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に取り組み、優れた成果を得た。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にも成功した。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り、様々なポリアリール置換アザフルオランテンの合成にも成功した。反応機構解析実験の結果、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は低収率でしか得られないことが明らかとなり、本論文の優位性は明白である。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も示唆された。量子化学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。

最後に、鉄触媒/光酸化還元触媒の協働触媒系を、鉄メタラサイクル形成を契機とする C-H 活性化反応の開発へと拡張することにも成功した。反応機構解析実験により、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ことを明らかにした。

これを要するに、著者は、遷移金属触媒とキラル有機触媒あるいは光酸化還元触媒を協働させる新しい C-H 官能基化及び複素環構築に複数成功しており、プロセス化学に対して貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める。