HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Selectivity Control of C-H Functionalization under Group 9 Metal Catalysis
Author(s)	平田, 裕己
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第16787号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16787
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99632
Type	doctoral thesis
File Information	Yuki_Hirata_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

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 平 田 裕 己

学 位 論 文 題 名

Selectivity Control of C–H Functionalization under Group 9 Metal Catalysis
(第 9 族遷移金属触媒を用いた C–H 官能基化における選択性制御)

○研究概要

高原子価遷移金属を利用した触媒的 C–H 官能基化反応は、原子効率に優れた手法として近年盛んに研究されてきた。その中でも、高原子価 Cp*M(III) (M = Co, Rh, Ir)触媒を用いた反応は大きく発展を遂げており、C(sp^2)–H 結合活性化をはじめ、比較的難易度の高い C(sp^3)–H 結合活性化に至るまで、さまざまな官能基化が達成されている。本反応においては、配向基と呼ばれる配位性官能基を有する基質が頻繁に用いられ、配向基は反応の加速や位置選択性の制御に寄与する。配向基が触媒の金属中心に配位したのち、カルボキシラートのような弱塩基が C–H 結合の水素原子を脱プロトン様に引き抜くことで C–H 結合の開裂が起こる。C–H 官能基化はこれまでさまざまな反応系で達成されてきたが、エナンチオ選択性や位置選択性などの選択性制御には依然として開拓の余地が残されている。エナンチオ選択性においては、キラル Cp 配位子を用いる手法やキラルカルボン酸を用いる手法が主に発展してきたが、適用可能な基質はいまだに限定的な場合であり、その拡大が求められている。また、位置選択性については、C(sp^2)–H 結合などの酸性度が高い結合が優先的に官能基化される場合が多く、C(sp^3)–H 結合等の酸性度が比較的低い結合を優先的に官能基化することは難しい。そこで、私はこれらの選択性を制御すべく、エナンチオ選択性においては新規キラルカルボン酸の設計と合成、位置選択性においては配向基中の孤立電子対の向きに注目することで問題の解決を図った。

○Cp*Co(III)/キラルカルボン酸による benzothiadiazine-1-oxide の不斉合成

キラルカルボン酸を利用した不斉 C–H 官能基化の新たなターゲットとして benzothiadiazine-1-oxide を設定した。Benzothiadiazine-1-oxide は、硫黄原子 1 つと窒素原子 2 つを有する複素環であり、その硫黄原子は不斉中心となる。この骨格は医薬品としての潜在能力を有していることから注目を集めているが、ラセミ体の合成反応のみが報告されており触媒的不斉合成はいまだに未開拓であった。そこで Cp*Co(III)触媒とキラルカルボン酸を組み合わせ、ジアリールスルホキシイミンの不斉 C–H アミド化を経ることで benzothiadiazine-1-oxide の触媒的不斉合成を試みた。さまざまな検討の結果、新規キラルカルボン酸である H_8-BINOL 由来の擬 C_2 対称骨格を持つものが最適であることが分かり、最高 98:2 er で目的物を得ることに成功した。本キラルカルボン酸の不斉誘起の要因を明らかにするため DFT 計算を行った。DFT 計算で得られた遷移状態構造に対して、非共有結合性相互作用の可視化を行った結果、キラルカルボン酸とジアリールスルホキシイミンのアリール基との間の非共有結合性相互作用が選択性発現の鍵となっていることが示唆された。

○配向基の方向制御による選択的な C(sp^3)–H 結合官能基化

高原子価遷移金属触媒を用いた C–H 結合開裂の段階において、水素原子がプロトン様に引き抜かれるため一般的に C(sp^2)–H 結合の活性化と比較して、C(sp^3)–H 結合は酸性度の低さに起因して活性化しにくい。そのため、同一基質内で活性化可能な位置に C(sp^2)–H 結合と C(sp^3)–H 結合が共存する場合は、C(sp^2)–H 結合の活性化が優先され C(sp^3)–H のみが官能基化された化合物を得ることは困難である。このような基質における位置選択的な C(sp^3)–H 結合優先的官能基化も報告されているが、特殊な官能基を導入する必要があるなどの制約が多く、依然として開拓の余地が残されている。そこで基質の配向基の向きに着目することで本課題の解決を試みた。基質としては、配向基中の *E*/*Z* 異性が安定なアリールアルキルオキシムエーテルを用いることとした。オキシムエーテルが *E* 体であるとき、イミンの孤立電子対はアリール基方向を向いているため、近傍に存

在している C(sp^2)–H 結合が官能基化される。一方、Rovis らによって報告されている可視光、光触媒を用いた *Z* 体への異性化を行うと孤立電子対がアルキル基側を向いた *Z* 体において C(sp^3)–H 結合が優先的に官能基化された化合物が得られると予想できる。実際に光異性化前の *E*-オキシムエーテルに対して Cp* CF_3 Ir(III)、TsN_3 を用いた C–H アミド化を行うと C(sp^2)–H アミド化体のみが得られ（sp^3:sp^2=1:>99）、光異性化後の *Z*-オキシムエ-テルをほぼ同条件で反応させると C(sp^3)–H アミド化体が sp^3:sp^2=22:1 で高選択的に得られた。C(sp^3)–H アルキニル化にも適用可能であった。さらに、*E* 体の原料を C(sp^2)–H 官能基化した後に光異性化を介した位置選択的な C(sp^3)–H 官能基化を行うことで C(sp^2)–H/C(sp^3)–H の順で連続官能基化された化合物を得ることにも成功している。また、位置選択的な C(sp^3)–H 官能基化後に熱的な条件下で *E*/*Z* 再異性化を行い、再度 C–H 官能基化を試みたところ、C(sp^3)–H/C(sp^2)–H 結合が連続官能基化された化合物を得ることができた。また、複数の報告により電子不足性 CpM(III)錯体が C–H 結合の開裂段階を促進することが知られており、実際に本反応条件では金属中心の電子不足性が高い Cp*CF_3 配位子が収率の向上に重要であった。詳細な配位子効果を確かめたところ、Cp*Ir(III)、Cp^EIr(III)と比較して Cp*CF_3Ir は中程度の電子不足性を有していることが確認された。また、DFT 計算によって電子不足な中心金属が C–H 活性化の段階を促進していることが明らかとなった。

○ジアリールオキシムエーテルの選択的 *E*/*Z* 異性化と選択的な C(sp^2)–H 結合官能基化

位置選択的な C(sp^3)–H 結合活性化では、オキシムエーテルの可視光および光触媒による *E*/*Z* 異性化を利用した。この異性化反応は、*E*/*Z* 異性体間の三重項エネルギー(E_T)の差を利用しており、共役系がより進展しており E_T が小さい *E* 体にのみエネルギー遷移が起こることで達成される。よって、構造的、電子的に類似したジアリールオキシムエーテルに対しても、*E*/*Z* 体間の E_T の違いがあれば、選択的な *E*/*Z* 異性化、続く選択的な C(sp^2)–H 結合活性化が達成可能であると考えた。選択的な *E*/*Z* 異性化反応は主にアルケンにおいて発展を遂げており、Radda らをはじめとして多数の報告がなされている。しかし、同一炭素上に 2 つのアリール基を有する 3 置換アルケンの *E*/*Z* 異性化はその構造的、電子的類似性に起因し報告例が少ない。Rueping らは共役系が異なるジアリール基 3 置換アルケンの異性化を報告しているが、同様に二重結合をもつジアリールオキシムにおいては未開拓である。よって、ジアリールオキシムが有する一方のアリール基の共役効率を置換基によって変化させ *E*/*Z* 体間の E_T の差を生み出し、それに応じた光触媒を利用することでジアリールオキシムの選択的な *E*/*Z* 異性化、および *E*/*Z* 異性を利用したさらなる選択的な化学変換を目標に探索を行った。片方のアリール基のオルト位に置換基を導入し、立体障害により一方の異性体の共役を非効率にした基質を用いた場合、良好に異性化が進行した（例： *o*-Cl, *Z*:*E*=1:5.0 to 12.2:1）。フェニル基、2-ナフチル基を有するオキシムエーテルを用いて検討を行ったところ、*Z*:*E*=1:1 から *Z*:*E*=9.5:1 へと良好に異性化が進行した。パラ位に共役系の伸展にかかわる置換基を導入した際にも異性化は進行した（例： *p*-NO_2, *Z*:*E*=1:1.1 to 10.0:1）。また、2-チエニル基を導入することでも *E*/*Z* 体間の E_T の差を生み出すことができることもわかっており（例： 2-チエニル, *Z*:*E*=1:2.0 to 17.5:1）、上記のように様々な戦略で構造的に類似したジアリールオキシムエーテルの選択的な *E*/*Z* 異性化が可能であることを明らかにした。また、*E*/*Z* 異性化後の選択的な化学変換として、Cp*Ir(III)触媒を用いた C–H アミド化およびアルキニル化を試みたところ、良好な収率、選択性で目的物が得られることがわかっており、C(sp^3)–H 官能基化の時と同様に C(sp^2)–H 官能基にも適用可能であることを明らかにした。