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_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　　平　田　裕　己

	主　査	教　授	長　友　優　典
審査担当者	副　査	教　授	浦　口　大　輔
	副　査	教　授	佐　藤　美　洋
	副　査	准教授	浅　野　圭　佑

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）

博士学位論文審査等の結果について（報告）

近年、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。しかし、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。

本論文は、このような現況にある触媒的 C–H 官能基化について、「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。

一つ目の成果である Cp*Co(III)/キラルカルボン酸による benzothiadiazine-1-oxide の不斉合成については、キラルカルボン酸を利用した不斉 C–H 官能基化に取り組んだ。Benzothiadiazine-1-oxide 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未開拓であった。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 の触媒的不斉合成に取り組み、H_8-BINOL

由来の擬 C_2 対称骨格を持つ新規キラルカルボン酸を利用することで最高 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 計算を行い、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を明らかとした。

二つ目の成果である配向基の方向制御による選択的な $C(sp^3)$–H 結合官能基化については、配向基としてオキシムエーテルを活用することで高度な位置制御を実現した。光異性化前の *E*-オキシムエーテルに対して Cp^{*CF3} 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ことで $C(sp^3)$–H アミド化体が sp^3:sp^2=22:1 で高選択的に得られた。位置選択性と官能基化の順番を制御した多種多様な分子変換を可能とした点で価値ある成果である。なお、本反応では金属中心の電子不足性が高い Cp^{*CF3} 配位子が収率の向上に重要であった。配位子の影響について調査した結果、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も明らかとした。

三つ目の成果である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 結合官能基化については、*E*/*Z* 体間に E_T の違いがあれば、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選択的な *E*/*Z* 異性化が可能であることを実証した。さらに、異性化に続く位置選択的な $C(sp^2)$–H 結合活性化も可能であることを明らかとした。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 E_T の差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にまで成功した点で独自性の高い成果である。

これを要するに、著者は、C-H 官能基化における選択性の高度な制御に独自のアプローチで成功し、詳細な機構解析も行なった。これは、医薬品の環境調和性に優れた新規合成経路を切り拓くものであり、プロセス化学の進展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。