

論文の内容の要旨

論文題目 三成分ハイブリッド触媒系による

極性官能基近傍炭素-水素結合官能基化反応の開発

氏名 坂井 健太郎

【背景】

医薬リードの構造に sp^3 炭素の含有率が高いほど、臨床試験段階での開発可能性が向上する傾向がある¹。 sp^3 炭素の構築を、簡便かつ廃棄物を生じることなく実現する触媒的炭素-水素($C(sp^3)$ -H)結合変換法の拡充は、現代有機合成における最重要研究課題の一つである。その戦略として、可視光レドックス触媒 (以下、PC) -水素原子移動 (以下、HAT) 触媒ハイブリッド系² (図1) が注目されている。本触媒系は、室温・可視光照射下という穏和な条件下、 $C(sp^3)$ -H 結合官能基化を進行させる。炭素ラジカル中間体の高い反応性・官能基許容性の高さを活用し

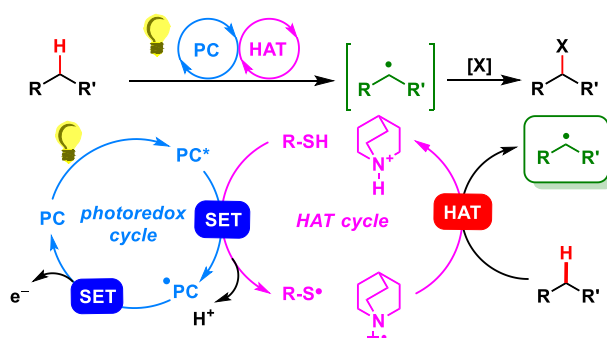


図1: PC-HAT ハイブリッド触媒系

(a) Conventional Methods
FG $\text{C}(sp^3)\text{-H}$ $\text{C}(sp^3)\text{-H}$
stronger C-H weaker C-H
(b) Our Strategy
[cat] $\text{C}(sp^3)\text{-H}$ $\text{C}(sp^3)\text{-H}$
catalyst control?

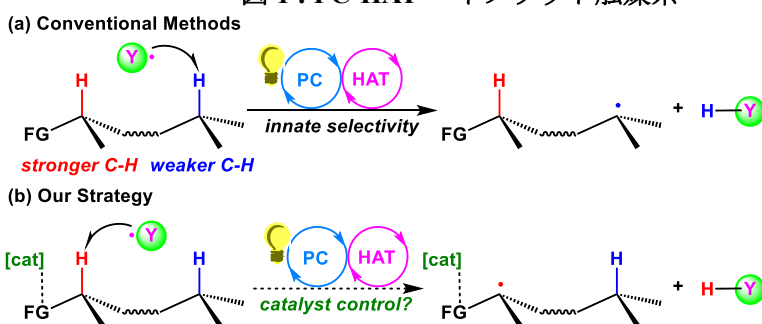


図2: PC-HAT 触媒系による反応位置 ($Y\cdot$ = HAT 触媒)

た、複雑化合物の Late-Stage 官能基化へも展開可能である。しかしながら、一般的に PC-HAT 触媒系では、化合物中で最弱の $C(sp^3)$ -H 結合、つまり結合解離エネルギー (以下、BDE) が最小の $C(sp^3)$ -H 結合、もしくは極性が最も合う結合しか官能基化できず、相対的により強い $C(sp^3)$ -H 結合の変換は困難であった (図 2a)。私はこの課題に対し、「相互作用により近傍 $C(sp^3)$ -H 結合の BDE を低下させる触媒 (結合弱化触媒) を加えることで、触媒制御の選択性にて $C(sp^3)$ -H 結合を変換できる」と仮説を立てた (図 2b)。本博士論文では、アルコールや脂肪族 1 級アミンを対象とした結合弱化触媒を開発し、PC-HAT 触媒系と組み合わせることで触媒制御の位置選択性にて $C(sp^3)$ -H 官能基化反応を達成した研究成果を述べる。

①PC-HAT-ケイ素触媒系によるヒドロキシ基 α 位選択的 $C(sp^3)$ -H アルキル化反応の開発³

結合弱化触媒を PC-HAT 触媒系に活かし、ヒドロキシ基 α 位 $C(sp^3)$ -H 結合弱化・官能基化を果した先行例⁴は存在するが、基質が (*cis*-)1,2-ジオールに限られていたり^{4b}、ヒドロキシ基以

外に触媒と相互作用する官能基を持つ基質への適用が困難^{4a}であったりするなど、官能基許容性や基質一般性において研究の余地が残されていると考えた。

DFT 計算を用いてヒドロキシ基 α 位の $C(sp^3)$ -H 結合弱化を引き起こす化学種を探索した結果、シリカートを形成した場合、ヒドロキシ基 α 位 $C(sp^3)$ -H 結合の BDE が 2~7 kcal/mol 低下し、HAT 触媒による均等開裂を起こしやすくなることが示唆された。この結果を受けて、ケイ素触媒によるヒドロキシ基 α 位 $C(sp^3)$ -H 結合弱化を鍵とした反応の開発を行った。

【結果】

$C(sp^3)$ -H 結合源としてエタノールを、Giese 型のアクセプターとしてベンザルマロノニトリルを用いた PC-HAT 触媒系で検討した結果、スピロシラン **6a**⁵ による $C(sp^3)$ -H アルキル化促進効果を見出した (図 3)。この加速効果は、検討した他のケイ素化合物ではほとんど観測されず、スピロシラン **6a** に特有のものであった。この結果から高い電子求引性を有する Martin リガンドによる 5 配位シリカート種の安定化が重要であり、当初の予想通りシリカート形成によるヒドロキシ基 α 位 $C(sp^3)$ -H 結合弱化が反応促進に寄与したと考えている。

本反応は、1 級アルコールが適用可能であり、水素結合ドナーとして働くスルホンアミド含有基質でも問題なく進行した。さらに、ヒドロキシ基 α 位 $C(sp^3)$ -H 結合よりも BDE が小さいベンジル位、環状エーテル α 位、環状アミド α 位 $C(sp^3)$ -H 結合含有基質でもアルコール α 位 $C(sp^3)$ -H 結合選択的に本反応は進行していた (図 4)。

②PC-HAT-ホウ素触媒系によるヒドロキシ基 α 位選択的 $C(sp^3)$ -H アルキル化反応の開発⁶

開発したケイ素触媒は結合弱化効果が低かった (図 5a) ため、より強力な結合弱化触媒の開発を目指し、計算結果からボレート形成に注目した (図 5b)。研究期間中に Taylor らが当該コンセプトを利用した反応を報告したが、先述のように基質が (*cis*)-1,2-ジオールに限られていた^{4b} た

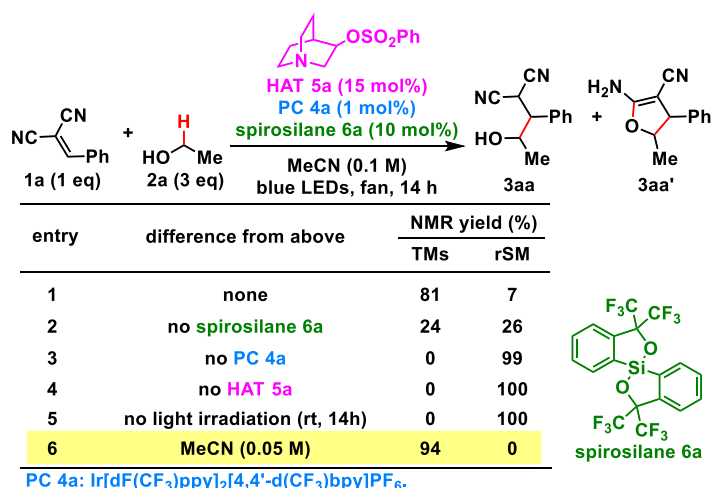
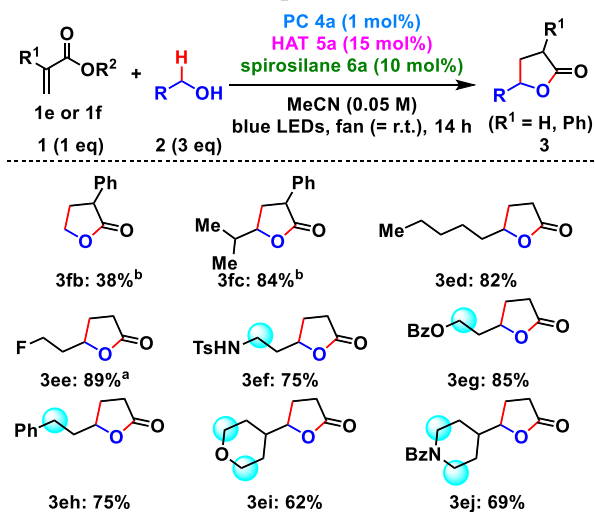


図 3: ケイ素触媒による $C(sp^3)$ -H アルキル化促進



^a NMR yield. ^b After light irradiation, acidic work-up was conducted.

図 4: 基質一般性 (アルコール側)

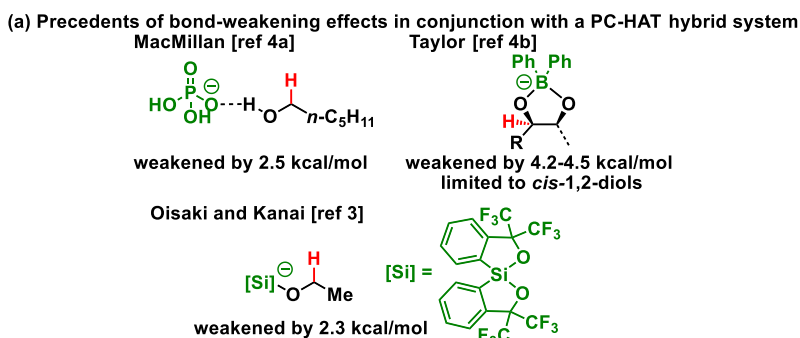
め、基質一般性の拡張を目指して研究を継続した。

【結果】

検討の結果、電子求引基の導入によって酸化耐性を持たせたホウ素触媒 **6b** が結合弱化触媒として機能 (EtOH を基質とした場合、5.3 kcal/mol の結合弱化効果が DFT 計算で確認されている) し、ヒドロキシ基 α 位 $C(sp^3)$ -H アルキル化を促進した。基質一般性を確認した (図 6) ところ、本触媒反応は 1 級、2 級アルコールが適用可能であった。また、ヒドロキシ基 α 位 $C(sp^3)$ -H 結合よりも BDE が小さい $C(sp^3)$ -H 結合を有する基質においてもヒドロキシ基 α 位 $C(sp^3)$ -H 結合選択的にアルキル化が進行した。さらに、セリン誘導体やホモセリン含有ペプチドにおいても位置選択的 $C(sp^3)$ -H アルキル化が進行し、複雑化合物への応用可能性が示された。

③PC-HAT-ゲルマニウム触媒系によるアミン α 位 $C(sp^3)$ -H アルキル化反応の開発

PC-HAT 触媒系による脂肪族 1 級アミン α 位 $C(sp^3)$ -H 官能基化反応は Rovis らによるもの⁷と、Cresswell らによる一連の研究⁸が知られていた。しかし、これらの反応は、1 級アミンの保護と活性化につながるカーバメートアニオン生成のため二酸化炭素雰囲気下で長時間反応を行う必要があったり⁷、生成物の $C(sp^3)$ -H 結合がさらに官能基化されたりする^{8a}といった課題が残されていた。私は、ヒドロキシ基 α 位 $C(sp^3)$ -H 結合アルキル化の場合と同様に PC-HAT 触媒系に第三の触媒を加えることで反応を加速し、より良い反応系が構築できると考えた。



(b) Bond-weakening effects of borate formation supported by DFT calculations

DFT Calculations ((U)B3LYP/6-31+G(d))

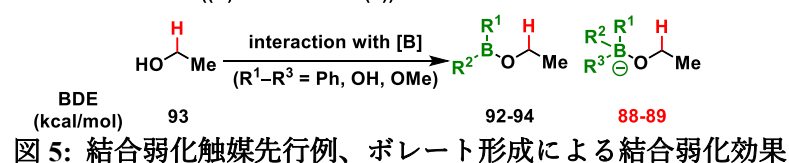


図 5: 結合弱化触媒先行例、ボレート形成による結合弱化効果

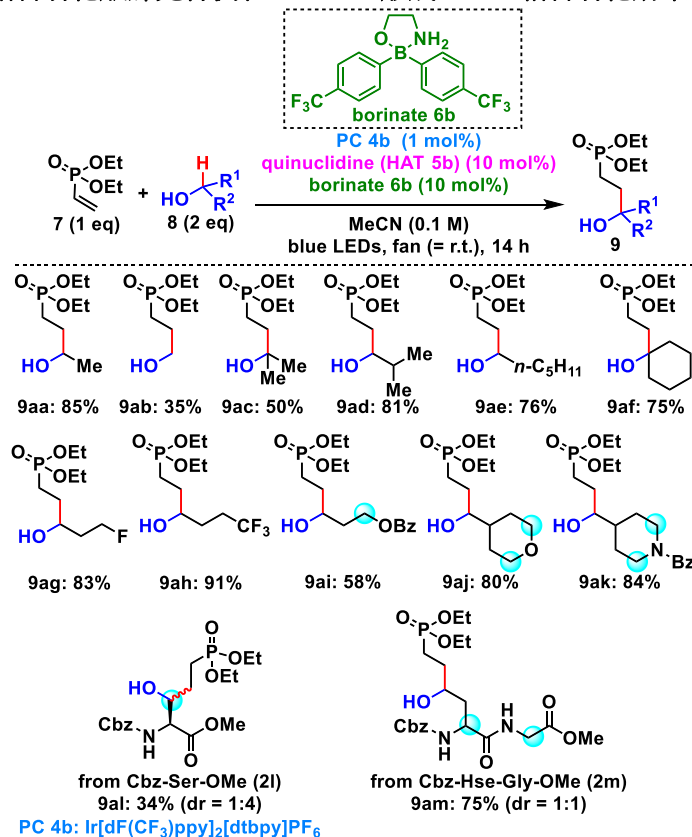


図 6: 基質一般性 (アルコール側)

【結果】

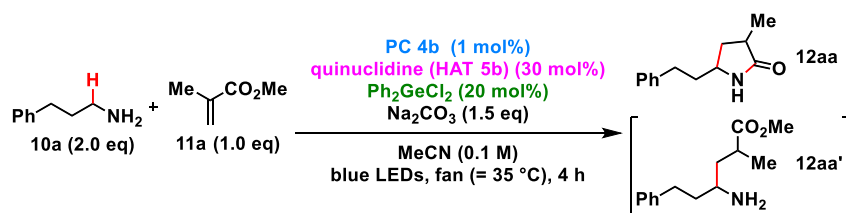
ゲルマニウム触媒による結合弱化という計算結果を基に検討した結果、塩基性条件下でジフェニルジクロロゲルマンによるアミン α 位 $C(sp^3)$ -H アルキル化促進効果を見出した。コントロール実験の結果 (図 7) から本反応

には光触媒、HAT 触媒、光照射が必須であった。塩基に関してはゲルマニウム触媒非存在下では効果を発揮しておらず、単独では反応促進効果を示さなかった。

最後に基質一般性を検討した (図 8)。本触媒反応は、アミン α 位が 2 級、3 級炭素となっている基質や環状アミンが適用可能であった。アミン α 位 $C(sp^3)$ -H 結合と同程度に BDE が小さいベンジル位 $C(sp^3)$ -H 結合含有基質や、反応性の高いエーテル α 位 $C(sp^3)$ -H 結合含有基質でもアミン α 位 $C(sp^3)$ -H 結合選択的にアルキル化反応が進行した。また、各種官能基を有する基質やアミノ酸誘導体も適用可能であった。

【参考文献】 (1) Lovering, F. *et al.*, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752. (2) For a review of PC-HAT hybrid system: Capaldo, L.; Ravelli, D., *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2056. (3) **Sakai, K.**;

Oisaki, K.; Kanai, M., *Adv. Synth. Catal.*, **2020**, *362*, 337. (4)(a) MacMillan, D. W. C. and co-workers, *Science* **2015**, *349*, 1532. (b) Taylor, M. S. and co-workers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, 5149. (5) Perozzi, E. F.; Martin, J. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1591. (6) **Sakai, K.**; Oisaki, K.; Kanai, M., *Synthesis*, **2020**, *52*, 2171. (7) Rovis, T. and co-workers, *Nat. Chem.*, **2018**, *10*, 1037. (8)(a) Cresswell, A. J. and co-workers, *Angew. Chem. Int. ed.*, **2020**, *59*, 14986. (b) Cresswell, A. J. and co-workers, *Tetrahedron*, **2021**, *81*, 131896. (c) Cresswell, A. J. and co-workers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143*, 15936.



entry	change from above conditions	12aa (%)	12aa' (%)
1	none	82	0
2	no PC 4b	0	0
3	no HAT 5b	0	0
4	no light irradiation	0	0
5	no Ph ₂ GeCl ₂ (6c)	32	0
6	no Na ₂ CO ₃	47	0
7	no Na ₂ CO ₃ , no Ph ₂ GeCl ₂ (6c)	36	0

NMR yield.

図 7: ゲルマニウム触媒による $C(sp^3)$ -H 官能基化促進

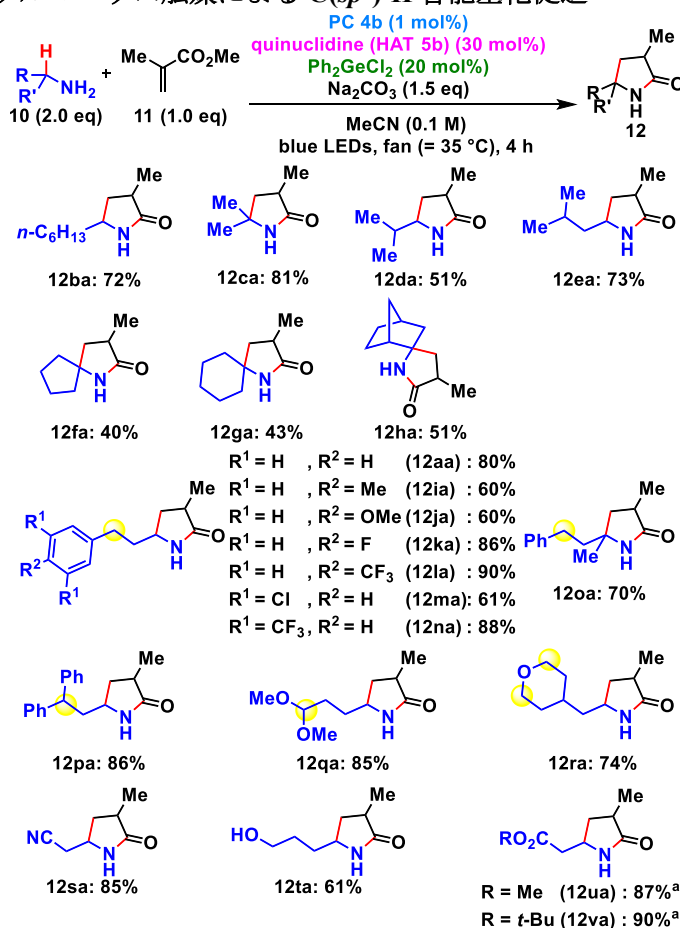


図 8: 基質一般性