

審査の結果の要旨

氏名 坂井 健太郎

坂井健太郎は、「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」というタイトルで、以下の研究を行った。

【研究背景・目的】

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。 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、高い官能基許容性、複雑化合物の後期官能基化への適用可能性から、可視光レドックス触媒 (PC) -水素原子移動 (HAT) 触媒系が注目されている。しかし、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 (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 1a)。坂井はこの課題に対し、「相互作用により官能基近傍 $C(sp^3)$ -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 1b)。そして、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 官能基化を行う 3 種類の反応を開発した。

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

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・官能基化を果たした先行例は存在するが、基質が (*cis*-)1,2-ジオールに限られているなど、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。そこで、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、アルコールとケイ素化合物がシリカートを形成した場合に当該 $C(sp^3)$ -H 結合弱化が起きることが示唆された (図 2)。この結果を受けて、結合弱化触媒として機能するケイ素触媒の開発、ヒドロキシ基 α 位 $C(sp^3)$ -H 結合弱化を鍵とする位置選択的 $C(sp^3)$ -H アルキル化反応開発を行った。

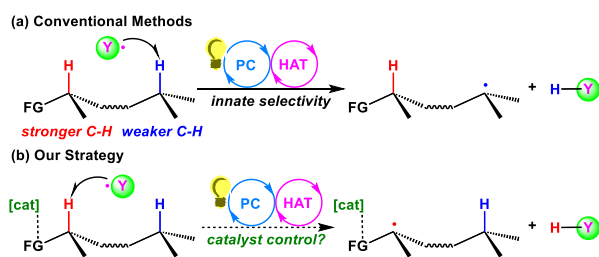
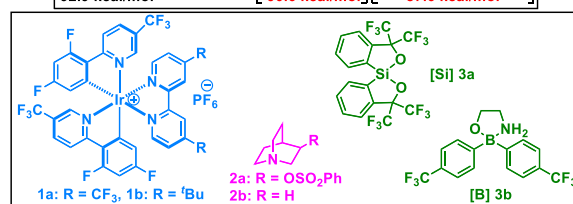
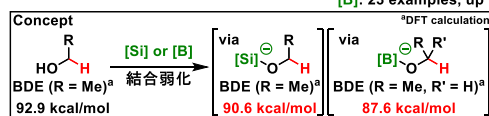
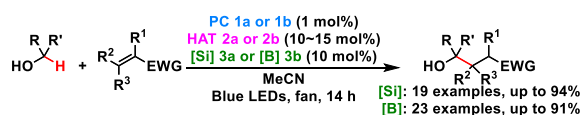
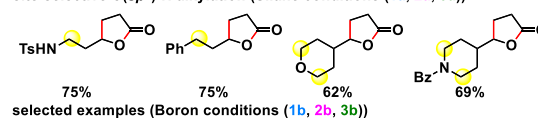


図 1: HAT 過程の位置選択性 ($Y \cdot =$ HAT 触媒)



site-selective $C(sp^3)$ -H alkylation (Silane conditions (1a, 2a, 3a))



selected examples (Boron conditions (1b, 2b, 3b))

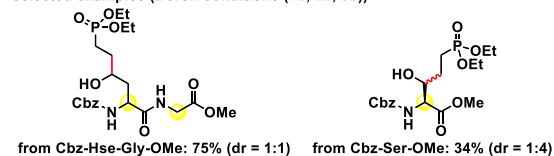


図 2: PC-HAT-ケイ素 (ホウ素) 触媒系での

ヒドロキシ基 α 位選択的 C-H アルキル化

条件検討の結果、ケイ素触媒 **3a** を新規結合弱体化触媒として見出し、PC**1a**、HAT 触媒 **2a** と組み合わせることで、ヒドロキシ基 α 位 $C(sp^3)$ -H 結合選択的なアルキル化反応を開発した (図 2)。この触媒系は 1 級アルコールが適用可能であった。さらに、ヒドロキシ基 α 位 $C(sp^3)$ -H 結合よりも BDE が小さく、一般的に反応性が高いベンジル位、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のヒドロキシ基 α 位 $C(sp^3)$ -H 結合選択的にアルキル化が進行した。

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

次に、アルコールを対象とした結合弱体化触媒の結合弱体化効果を大きくすれば位置選択性向上、基質一般性拡張につながると考えた。そこで、DFT 計算を行った結果、成果①で活用したシリカート形成よりも結合弱体化効果が大きくなるボレート種形成による結合弱体化効果 (図 2) を見出し、ホウ素触媒型の結合弱体化触媒を PC-HAT 触媒系と組み合わせた反応系開発に取り組んだ。

条件検討の結果、ホウ素触媒 **3b** を新規結合弱体化触媒として見出し、PC**1b**、HAT 触媒 **2b** と組み合わせることで、ヒドロキシ基 α 位 $C(sp^3)$ -H 結合選択的なアルキル化反応を開発した (図 2)。この触媒系は 1 級アルコールおよび 2 級アルコールが適用可能であった。また、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のヒドロキシ基 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、保護セリン、ホモセリン含有ジペプチドに対しても高い位置選択性で $C(sp^3)$ -H アルキル化が進行し、複雑化合物への適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

アミンは医薬品、天然物構造中に広く見られる重要官能基であるが、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 2 グループから報告された反応しか知られていなかった。また、従来法は反応性が不十分なため長時間反応を行う必要があったり、生成物の $C(sp^3)$ -H がさらに官能基化されてしまったりしていた。そこで、アミンを対象とした結合弱体化触媒を開発し、位置選択性、反応性向上を図った。DFT 計算を用いて 1 級アミン α 位の $C(sp^3)$ -H 結合弱体化を引き起こす化学種を探索した結果、アミンとゲルマニウム化合物が複合体を形成した場合に当該 $C(sp^3)$ -H 結合弱体化が起きることが示唆された (図 3)。

条件検討の結果、ジフェニルジクロロゲルマニウムを結合弱体化触媒として用いる 1 級アミン α 位 $C(sp^3)$ -H アルキル化反応を開発した (図 3)。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、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。

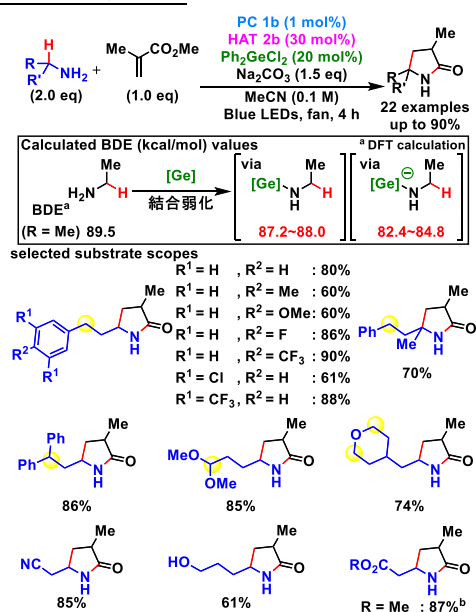


図 3 : PC-HAT-ゲルマニウム触媒系で 1 級アミン α 位 C-H アルキル化

以上の業績は、官能基近傍の炭素—水素結合を対象とした位置選択的炭素—水素結合官能基化反応の開発に大きく貢献するものであり、博士 (薬科学) の学位論文として合格と認められる。