

## 論文の内容の要旨

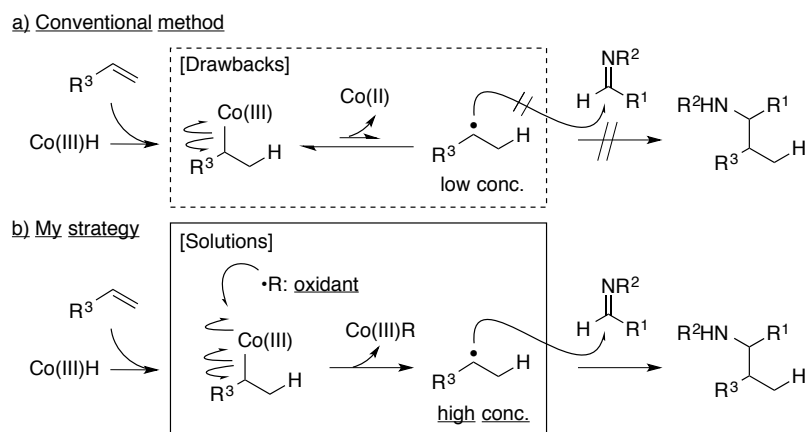
論文題目 安定分子からの有機金属種生成を基盤とした触媒反応開発

氏名 金子 敬一

### ①コバルト触媒による単純アルケンとイミンの還元的カップリング反応の開発

【背景・目的】炭素-炭素結合は医薬品など機能性分子の基本骨格を形成しており、その新たな結合形成反応は革新的な合成戦略を立案する礎となると考えられる。中でも、単純な出発物質から、炭素-炭素結合を形成して生成物の複雑化を行うと同時に、酸化度の調整が可能な反応系は、様々な酸化度の出発原料を用いても効率的に目的物を合成する事が可能になると期待される。これまで当研究室では、低原子価のコバルト触媒を用いたアルケン

のピリジン 4 位選択的な還元的付加反応を報告している<sup>1</sup>。しかしながら、本反応では触媒活性種である低原子価のコバルトヒドリドを発生させるためにスーパー



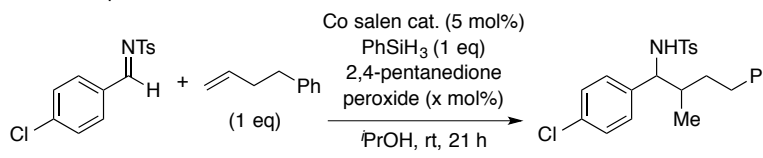
Scheme 1 My strategy to facilitate the homolytic cleavage of C-Co(III) bond

ヒドリド(LiHBEt<sub>3</sub>)を用いた強い還元条件に伏しているため、官能基許容性が低いという問題を残している。そこで私は、穏和な条件で発生可能な高原子価コバルトヒドリドを触媒に用いる反応設計に基づき、単純アルケンを効率的にアルキルコバルト種へと変換し、低原子価コバルト触媒系では実現不可能だったイミンに対する官能基許容性の高い炭素-炭素結合形成法を開発すべく本研究に着手した。

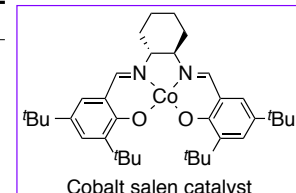
高原子価コバルトヒドリド触媒<sup>2</sup>とアルケンによる還元的求核付加は、従来は特殊な求電子剤との反応に限定されていた。その理由として、系中で発生したコバルトアルキル種が均等開裂を伴い反応活性種であるアルキルラジカルへと変換される経路が進行しづらいことが考えられた(Scheme 1a)。そのため、系中のアルキルラジカルの濃度が低く、反応性の高い基質への付加に限定されてしまうのではないかと仮説を立てた(Scheme 1b)。そこで私は、コバルト-炭素結合の開裂を促すことを目的に酸化剤を添加し、コバルトアルキル種を不可逆的にアルキルラジカルへと変換することで反応系中でのアルキルラジカル濃度が高まり、所望の付加反応を実現できると考えた。

【結果】初期検討基質として、4-phenyl-1-butene とイミンの Ts 保護体を用いたところ、触媒に Table 1 のコバルトサレン錯体、ヒドリド源として PhSiH<sub>3</sub> を用いた時に、低収率ながら目的の反応が進行した (entry 1)。続いて、前述の戦略のもとコバルトアルキル種から不可逆的にアルキルラジカルを発生させるべく、酸化剤

Table 1 Optimization of reaction conditions

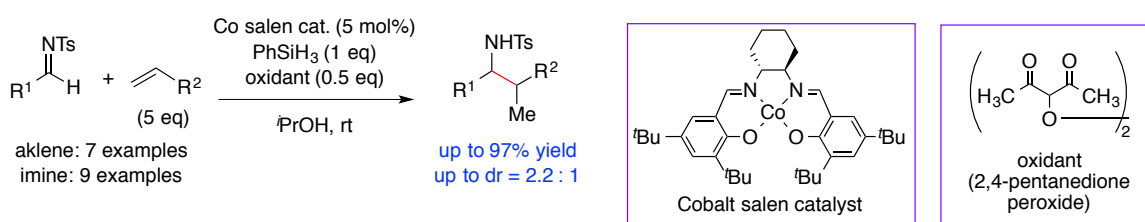


entry	x	conditions	yield (%)
1	-	-	7
2	5	-	31
3	50	-	44
4	50	alkene (5 eq)	86

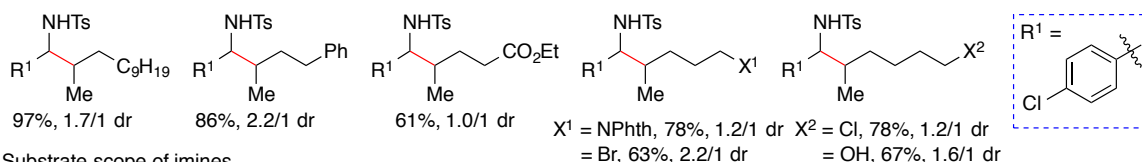


Cobalt salen catalyst

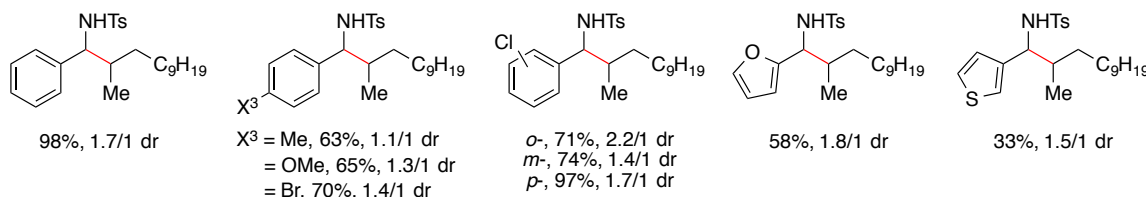
の検討を行った。室温付近で効率よくラジカルを発生する酸化剤を検討したところ entry 2 の 2,4-pentandione peroxide が最良の結果を与えた。さらに、酸化剤を 0.5 当量(entry 3)とすることで収率の向上が見られた。最後に、反応系中で求核活性種の十分な濃度を担保すべく、アルケンに 5 当量(entry 4)を増やすことで、86%収率にて目的物を得ることに成功した。本条件を最



#### Substrate scope of alkenes



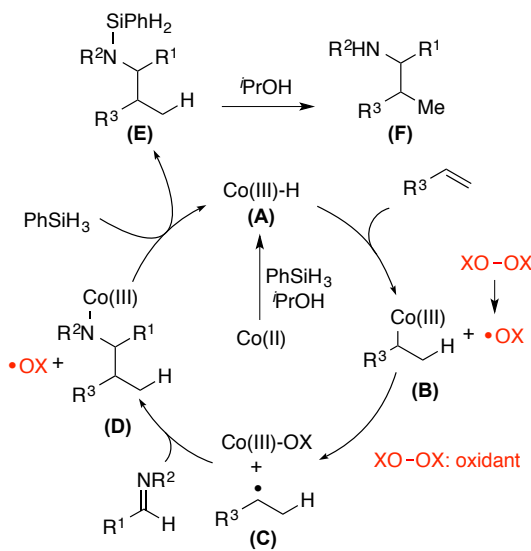
#### Substrate scope of imines



Scheme 2 Substrate scope

適条件として、基質一般性を調べた。Scheme 2 に基質一般性の結果を示す。まずアルケン側の基質の検討を行った。極性官能基を持たないアルケンでは高い収率で目的の反応は進行し、末端に極性官能基を持つアルケンに対しても中程度から良好な収率で反応は進行した。また、末端に無保護のヒドロキシ基を持つアルケンでも遜色ない反応収率で進行した。さらにイミン側の基質の検討も行った。パラ位が電子供与基や電子求引基で置換されたイミンでも中程度の収率で反応は進行した。また、フェニル基がそれぞれ *o*, *m*, *p*-置換されたイミンでも問題なく目的の反応は進行した。

最後に想定される反応機構について考察した (Scheme 3)。まず 2 価のコバルトサレン錯体が  $\text{PrOH}$ 、 $\text{PhSiH}_3$  と反応し、コバルトヒドリド(A)を生じる。続いてアルケンがコバルトヒドリド(A)に挿入し、コバルトアルキル種(B)が形成される。このコバルトアルキル種(B)と酸化剤が反応し、アルキルラジカル(C)を生じる。このアルキルラジカル(C)がイミンに付加して、中間体(D)を形成する。最後に中間体(D)が  $\text{PhSiH}_3$  と反応することで、コバルトヒドリド(A)の再生と、中間体(E)を経由した目的物(F)への変換が達成されると考えた。



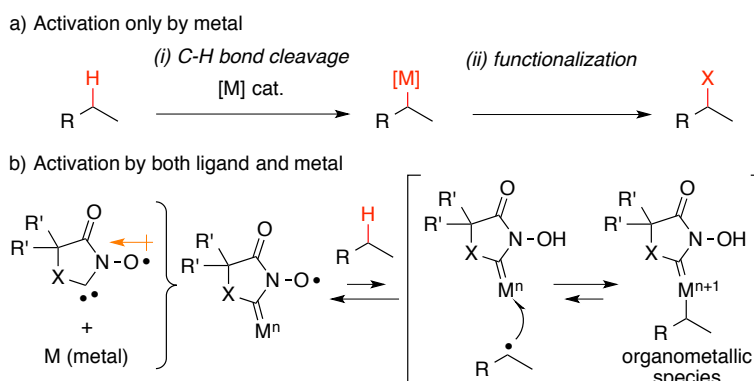
Scheme 3 Hypothetical catalytic cycle

以上、私は触媒量のコバルトサレン錯体と当量の  $\text{PhSiH}_3$  を用いることで、単純アルケンとイミンの Ts 保護体との還元的カップリング反応の開発に成功した。本反応は 0.5 当量の酸化剤の添加が重要であり、過剰量のアルケンを用いることで最大 97%収率、ジアステレオマー比 2.2 : 1 にて目的物が得られた。

## ②イリジウム-N-ヘテロ環状カルベン(NHC)共役型ラジカル錯体の創製とその触媒応用研究

【背景・目的】炭素-水素結合の変換反応は、物質創成を根底から革新しうる反応形式であり、全世界で活発な研究がなされている。中でも、医薬候補化合物の全炭素に対する  $sp^3$  炭素の割合が開発段階の進行度に伴って増加する傾向にある点からも、 $C(sp^3)$ -H 結合の直截的な変換反応は医薬創出に有望である。しかしながら、 $C(sp^3)$ -H 結合の変換反応は、 $C(sp^2)$ -H 結合の変換に比べて開発難度が高く、発展途上にある<sup>3</sup>。金属触媒による  $C(sp^3)$ -H 結合の変換反応は、総じて貴金属触媒の inner-sphere 過程を介して進行することが多く、 $C$ -H 活性化の可否はその元素的特性および用いる近傍配向基に大きく依存する (Scheme 4a)。

この従来型戦略に依る限り、新たな  $C(sp^3)$ -H 結合変換反応や安価な卑金属  $C$ -H 活性化触媒の開発には限度があると考えられた。



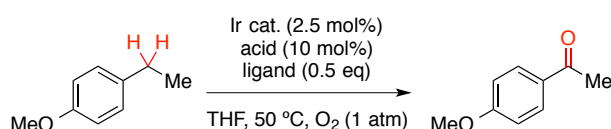
Scheme 4  $C(sp^3)$ -H bond activation led by redox active ligand with metal complex

この問題を解決すべく、配位子自体が酸化還元活性を持つ、いわゆる redox active 配位子錯体を用いた触媒反応に着目した。Redox active 配位子は金属と協奏的に作用することで金属に本来備わっていない化学的性質を持たせることが可能である<sup>4</sup>。そこで私は、 $C(sp^3)$ -H 結合の

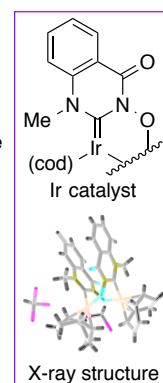
活性化に有用な NHPI の構造から着想を得て設計した電子不足アシル *N*-OH 部位を持つ redox active 配位子を合成し、金属と錯形成させることで、配位子主導の C(*sp*<sup>3</sup>)-H 結合の活性化を行うこととした(Scheme 4b)。本戦略によって、金属触媒単独では達成できない C(*sp*<sup>3</sup>)-H 結合の活性化へと応用できると考え、本研究に着手した。

【結果】ニトロキシラジカルを持つ NHC 配位子は、触媒応用への展開例に乏しく、主として安定ラジカル構造が採用される傾向にあった。そのため、電子不足ニトロキシラジカルもしくはその前駆体構造を有した NHC 配位子や金属錯体の合成研究は皆無であった。そこで、実際にアシル *N*-OH 部

Table 2 Optimization of reaction conditions



entry	acid	ligand	yield (%)
1	-	-	trace
2	2,2'-bipyridine-6,6'-dicarboxylic acid	-	30
3	2,2'-bipyridine-6,6'-dicarboxylic acid	cod	45



位を備えた NHC 錯体の合成を試みた。種々検討の結果、ラジカル部の前駆体となるアシル *N*-OH 相当部位を備えた NHC 錯体の合成に成功した。合成した金属錯体は X 線結晶構造解析を行い、*N*-OH 基の酸素がイリジウムと結合を形成した二量体構造を取ることが明らかになった(Table 2)。続いて、合成した NHC イリジウム錯体の触媒活性を調査すべく、ベンジル位の C(*sp*<sup>3</sup>)-H 結合の触媒的酸化反応をモデル反応とし、前述の戦略の検証を行った。初期検討として 4-ethylanisole を用いた酸素酸化反応を行った。錯体は安定な二量体構造を形成しており、添加剤の存在しない条件では全く酸化反応は進行しなかった(entry 1)。そこで、反応系中で活性なイリジウム単量体へと解離すべくブレンステッド酸の検討を行ったところ、2,2-bipyridyl-6,6-dicarboxylic acid の添加により、30%まで収率が改善された(entry 2)。イリジウム錯体合成過程において、錯体が酸性条件で分解したことから、単量体へと解離する前に二量体錯体が分解する経路も介在し、触媒活性が低下していると考えられた。そこで、二量体の分解する経路を防ぐため、さらに配位子を添加した。検討の結果、entry 3 の cod の添加により 45%収率に改善された。現在、更なる収率の改善と触媒構造の最適化、および反応機構の調査を行うべく実験を進めている。

【参考文献】 1) Andou, T.; Saga, Y.; Komai, H.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 3213; 2) Isayama, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 1071; 3) White, M. C. *Science* **2012**, *335*, 807; 4) Luca, O. R.; Crabtree, R. H. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1440.