

論文の内容の要旨

論文題目：基質-配位子間の水素結合を利用した芳香族化合物 C-H ボリル化反応の位置選択性、反応性および化学選択性の向上

氏名：井田 悠

研究の背景

炭素-水素結合 (C-H 結合) 変換反応は、反応工程数を削減することができるため、医薬品をはじめとする複雑化合物の合成効率を大きく高めることが期待される。それゆえに近年精力的にその開発研究がなされ、多様な変換反応が報告されている。

酵素は、生体内において低濃度の基質を選択的に変換することができ (基質特異性)、かつ目的の化合物を位置および立体選択的 (反応特異性) に合成することのできる優れた触媒である。化学者はこれら酵素の特性に着目し、低分子化合物やポリマー、改変酵素などの人工酵素を開発することで、酵素の長所を維持しながら新たな機能を有する触媒を追求してきた。¹

これら背景の下、合成化学的に有望な C-H 結合変換反応を進行させる触媒に酵素のような機能を付加することができれば、医薬品合成のさらなる効率化が可能になると考え、以下三つのテーマに取り組んだ。

結果と考察

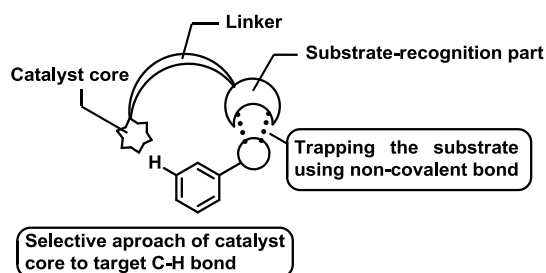
[1] 芳香族化合物のメタ位選択的C-Hボリル化反応の開発研究²

背景：C-H 結合は分子内に遍在するため、C-H 結合変換反応では反応点の制御が重要である。この問題点は基質分子に含まれる配向基を用いることで解決されてきたが、³ それゆえ次の二つの改善点を残す。一つは、配向基を除去する工程が必要であり、配向基によっては除去できないことである。もう一つは、

金属を含む五員環または六員環遷移状態を経て C-H 結合の切断が起こるために、反応点が自由に選択できない点であり、芳香族化合物を基質とした多くの場合に、反応点がオルト位に制限されてしまうことである。そこで私は位置選択的な C-H 結合官能基化反応を達成しうる非共有結合型分子認識触媒の開発に着手した (Figure 1)。

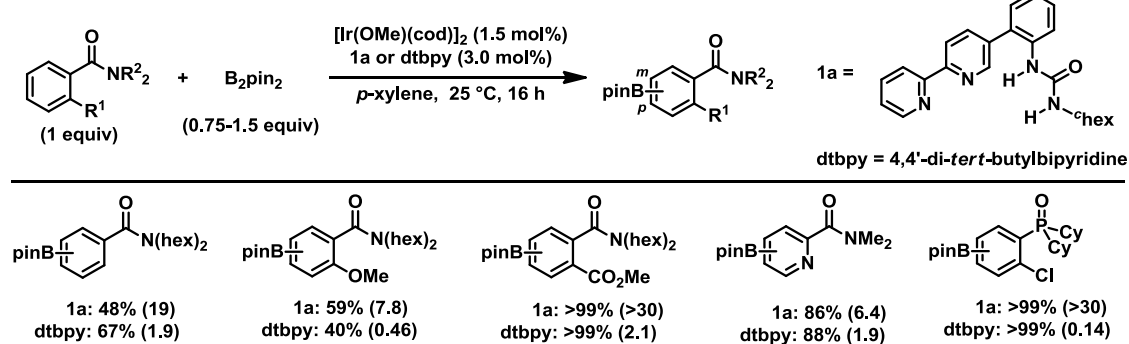
結果：芳香族アミドのメタ位選択的C-Hボリル化反応の触媒として尿素構造を有するビペリジル配位子 **1a** を合成し、*p*-キシレン中、室温下、反応を行うことで、位置選択性がメタ体/パラ体=19まで向上することを見出した (Table 1)。基質一般性を検討したところ、オルト位に電子供与性・求引性置換基を有するベンズアミド誘導体やピコリン酸アミド、リ

Figure 1 | Concept of recognition system.



ン酸オキシドにおいて、中程度から高い収率、および高いメタ位選択性でポリル化体が得られた。

Table 1 | Regioselective C-H borylation controlled by hydrogen bond.



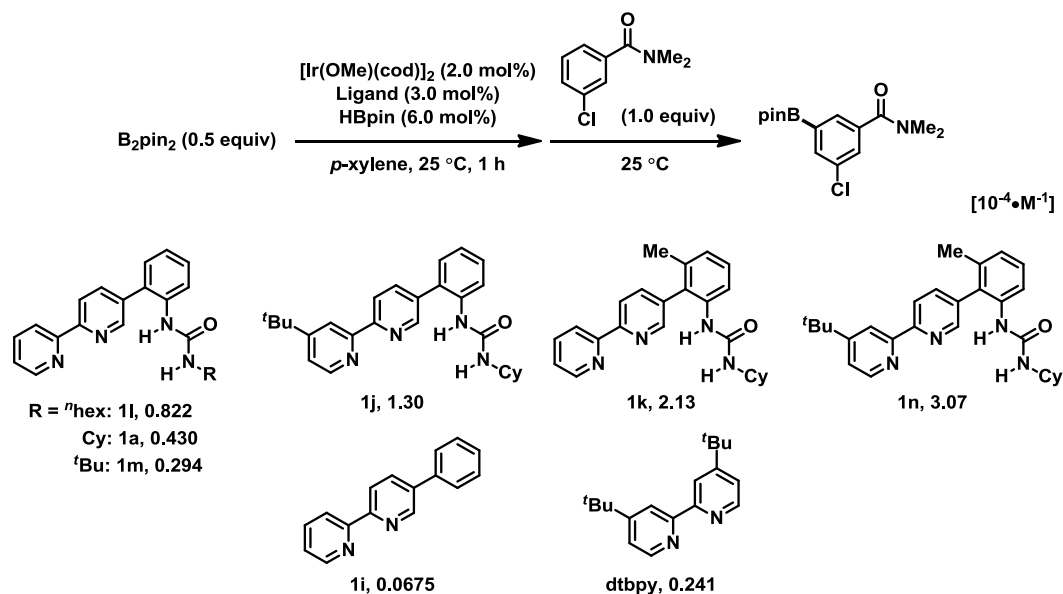
¹H NMR yield of mono-borylated products (as a mixture of *meta*- and *para*-products) with the *meta/para* ratio described in parentheses.

[2] 水素結合を利用した C-H ポリル化反応の反応性の向上研究

背景： 基質が低濃度の条件においても酵素は高い触媒活性を示す。適切に配置されたアミノ酸残基と基質の相互作用により、活性中心付近の基質濃度を高めていることがその一因である。**1a** も同様に水素結合を介した基質の捕捉により触媒活性が向上することが見込まれる。実際に、尿素構造を有しない配位子 **1i** (Figure 2) と比較して **1a** は6倍以上高い反応性を示すことがわかった。そこで、さらなる反応性の向上を目指し、配位子構造の改良について検討した。

結果： 遷移金属触媒部分の活性向上や、反応点-触媒中心の近接効果および配位子の基質捕捉能のチューニングを意図し、ビピリジル部位、リンカー構造、尿素部位の置換基の効

Figure 2 | *k* Values of C-H borylation of benzamide using bipyridile ligand 1a, 1i-1n and dtbpy

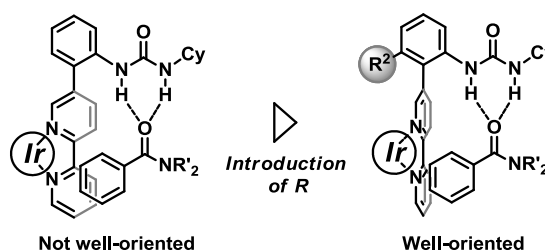


果を検討するため **1j** から **1n** の配位子を合成し、ベンズアミド誘導体のボリル化反応における反応速度定数 k_{Ln} を比較した (Figure 2)。

イリジウム/ビピリジル錯体による C-H ボリル化反応では、C-H 結合切断過程が律速段階であり、ビピリジルの窒素原子の電子密度を高めることで反応が加速されることが知られている。⁴ そこでビピリジル部位に電子供与性の置換基を導入した。末端ピリジル基の 4 位に *tert*-ブチル基を有する **1j** は **1a** と比較しておよそ 3 倍の k 値を示した。

また、触媒中心であるイリジウム部位と反応点との接近効率を高めることで C-H 結合の切断が進行しやすくなると考え (Figure 3)、フェニレン部位の修飾を検討した。メチル基を導入した配位子 **1k** は **1a** に比較して 5 倍程度の k 値を示した。

Figure 3 | Optimization of relative orientation between metal and reactive C-H bond



[1]において、尿素部位の置換基として、アリール置換基に比べアルキル基で反応速度が大きくなることがわかっていたため、立体効果の異なるアルキル基を検討した。*tert*-ブチル基、シクロヘキシル基および *n*-ヘキシル基を有する配位子 **1m**、**1a** および **1l** を比較したところ、かさの小さい置換基をもつ配位子でより高い反応性を示した。

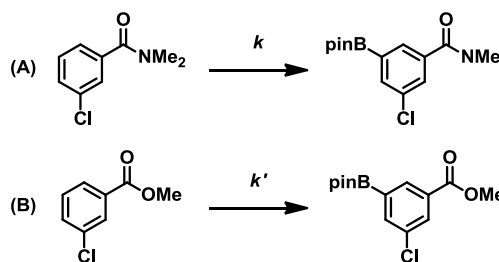
以上の結果を受け、ビピリジル部位に *tert*-ブチル基、リンカー構造にメチル基、尿素部位に *n*-ヘキシル基を有する配位子 **1n** を合成し、ベンズアミド誘導体のボリル化反応を検討した。その結果、**1n** では **1a** に比べ、反応性が約 8 倍向上した。

[3] 官能基の水素結合能の違いに基づいた化学選択的 C-H ボリル化反応の開発研究

背景：類似の性質を有する複数の反応点のうち、目的の位置でのみ反応を進行させることができれば、天然物をはじめとする複雑化合物の直接的な修飾や原子効率の高い合成ルートの構築が可能となる。このような背景の下、芳香族アミドおよびその他の官能基をもつベンゼン誘導体の共存下、芳香族アミドでのみ C-H ボリル化反応を進行させる触媒の開発に着手した。

結果：まず **1a**、**1i-1n** について、ベンズアミド誘導体および安息香酸エステル誘導体におけるボリル化反応の反応速度定数を比較した (Scheme 1)。各配位子についてベンズアミド誘導体および安息香酸エステル誘導体を基質とした場合のボリル化反応の反応速度定数の比 k/k' の比を比較したところ、**1a**

Scheme 1 | Comparison of k values of ligands **1a**, **1g-1l** and **dtbpy** in reactions using benzamide or methyl benzoate derivatives.

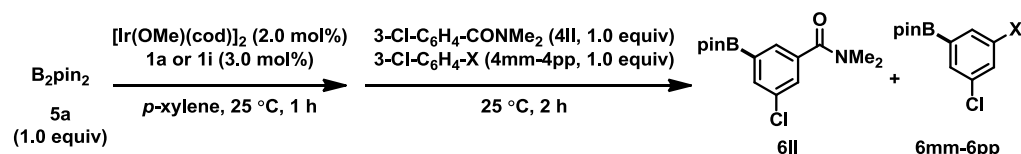


Conditions: Arene (1.0 equiv), B_2pin_2 (0.50 equiv), $[Ir(OMe)(cod)]_2$ (2.0 mol%), ligand (3.0 mol%), HBpin (6.0 mol%), *p*-xylene, 25 °C.

で最大値が得られた。ここで、**1a** を最も化学選択性の高い配位子であると判断した。

続いてベンズアミド誘導体とその他の官能基をもつベンゼン誘導体の間でボリル化反応の競合実験を行い、**1a** の化学選択性を評価した (Scheme 2)。その結果、**1a** では、尿素構造を有しない配位子 **1i** と比較して、ベンズアミド誘導体のボリル化生成物の生成比が向上した (Table 3)。

Table 3 | Intermolecular competition experiments

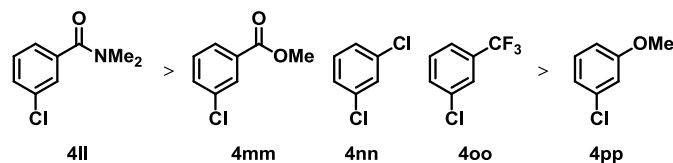


Entry	X	1a		1i	
		Yield ^a	Ratio ^b	Yield ^a	Ratio ^b
1	CO ₂ Me (mm)	65	5.1	53	0.70
2	Cl (nn)	65	5.8	86	0.35
3	CF ₃ (oo)	76	7.0	73	0.40
4	OMe (pp)	62	>30	28	3.0

^a Total yield of borylated benzamide **6II** and borylated competitor.

^b Ratio of borylated benzamide **6II** and borylated competitor.

Order of the benzene derivatives based on the rate for C-H borylation reaction using **1a**



以上、基質捕捉能を有するビピリジル配位子をもつイリジウム触媒を用いることで、芳香族 C-H ボリル化反応の位置選択性および反応性の向上、化学選択性の発現が可能であることを見出した。水素結合のような分子間相互作用を利用し、C-H 結合官能基化反応の位置選択性や化学選択性を制御する本触媒系の発展が、C-H 結合変換反応の汎用性を高め、医薬品をはじめとする複雑化合物の効率的な合成に貢献すること、さらに世界中の、一つでも多くの“生きたい”という望みを叶える一助となることに期待する。

参考文献

- 1) Tiefenbacher, K. *et. al. Synthesis* **2016**, 48, 313. 2) Kuninobu, Y.; Ida, H.; Nishi, M.; Kanai, M. *Nature Chem.* **2015**, 7, 712. 3) (a) Daugulis, O. *et. al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4046. (b) Gaunt, M. J. *et. al. Science* **2009**, 323, 1593. (c) Yu, J. Q. *et. al. Nature* **2012**, 486, 518. (d) Ackermann, L. *et. al. J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 587. (e) Yu, J.-Q. *et al. Nature* **2015**, 519, 334.
- 4) Hartwig, J. F. *et. al. J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14263.