

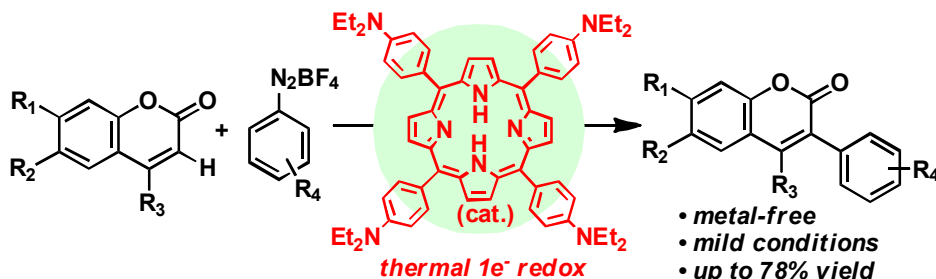
## 審査の結果の要旨

氏名 小島 正寛

小島は「Development of Organocatalytic Functionalizations of C-H Bonds (有機分子触媒を用いた C-H 結合官能基化反応の開発)」というタイトルで、以下の二種類の研究を行った。

### 1. 無金属ポルフィリン誘導体を用いたクマリン C(3)-H 結合アリール化反応の開発

クマリン類は医薬品や機能性分子、ケミカルバイオロジーにおけるプローブ分子など、多様な領域で活用される有機化合物である。しかしクマリ



ン骨格の直接的な官能基化法は未だ限られており、既報のパラジウム触媒を用いた  $sp^2$  C-H アリール化反応は反応条件の過酷さ、限られた基質一般性、高価な貴金属触媒が必要な点等に課題を残していた。また銅触媒を用いる Meerwein アリール化もクマリン C(3)-H 結合の官能基化法として有用であるが、ジアゾニウム塩の副反応のために収率および基質一般性に改善の余地が残っていた。こうした状況を鑑み、小島は新規有機分子触媒の設計による、新たなクマリン類の C-H 官能基化反応の開発を目標として研究に着手した。

触媒の候補として、小島は無金属ポルフィリンに着目した。無金属ポルフィリンは人工光合成研究において可逆かつ安定な 1 電子酸化還元を行う有機分子として知られている。こうした無金属ポルフィリンの性質を活用することで、銅触媒の 1 電子酸化還元機構を模倣した有機分子触媒による Meerwein アリール化が実現できるものと想定した。

検討の結果、触媒量の 5,10,15,20-テトラキス (4-ジエチルアミノフェニル) ポルフィリンの存在下、4-メトキシベンゼンジアゾニウムテトラフルオロホウ酸塩を用いたクマリン C(3)-H 結合のアリール化が 63%収率にて進行することが分かった。対照実験から本反応は熱反応であり、またポルフィリン骨格の存在が触媒活性の発現に不可欠であることが分かった。

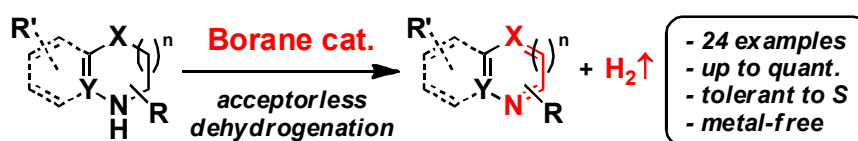
最適条件の下、触媒量の無金属ポルフィリンを用いたクマリン C(3)-H 結合アリール化は、クマリン及びアリールジアゾニウム塩いずれに関しても高い官能基許容性を有し、目的物を中程度から良好な収率で与えた。パラジウム触媒を用いる条件では副反応を起こすブロモ基やヨード基が共存可能である点は特に価値が高い。

反応機構解析の結果、アリールラジカルおよびベンジルラジカル中間体の存在が示唆されており、また結合誘導プラズマ分析にてポルフィリン中の遷移金属の混入量が検出限界未満であることが確認されている。以上の結果より、本反応は無金属ポルフィリンの 1 電子酸化還元により触媒されていることが支持された。

本研究は無金属ポルフィリンを触媒として用いた C-C 結合形成の初の報告である。主に金属に対する配位子として用いられるポルフィリン誘導体が有機分子触媒として機能することを実証した点は独創性が高く、また有機分子触媒の化学における新たな C-H 結合官能基化の戦略を示した点も評価できる。

## 2. ホウ素触媒を用いた含窒素ヘテロ環の脱水素反応の開発

含窒素ヘテロ芳香族化合物は医薬化学において重要な基本構造である。こうした芳香環の合成法として、対応する



飽和ヘテロ環の触媒的脱水素反応が原子効率に優れた合成法として近年注目されている。特に分子水素の放出により不飽和化が進行する「水素放出型脱水素反応」は、環境調和性に優れるだけでなく、水素ガスの効率的な貯蔵、運搬を実現するための基盤技術としてエネルギー化学の観点からも注目を集めている。しかし飽和有機分子における「水素放出型脱水素反応」には、一般に高価かつ毒性の高いイリジウムなどの遷移金属の使用が不可欠であり、また適応できる飽和ヘテロ環の基質一般性にも課題を残していた。

小島は合成化学的に有用な新規触媒的脱水素反応の開発を目指し、有機ホウ素化合物の使用を計画した。電子不足な有機ホウ素化合物であるトリス（ペンタフルオロフェニル）ボランがアミンα位 sp<sup>3</sup> C-H 結合からヒドリドを引き抜く性質を利用し、ホウ素触媒による含窒素飽和ヘテロ環の脱水素反応が実現できるとの仮説を立案した。これは先例のイリジウム触媒による脱水素反応において、アミンα位 sp<sup>3</sup> C-H 結合からのヒドリド引き抜きが鍵段階であるという知見に基づいている。

検討の結果、5 mol%のトリス（ペンタフルオロフェニル）ボランを用いる条件にて 2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの水素放出型脱水素反応が進行し、対応する 2-メチルキノリンが 92%収率にて得られた。最適条件を用いた場合、ハロゲンやエーテル、チオエーテルなどの官能基や、8位に置換基を有するキノリンも合成可能であることが分かった。

同様の条件にて、医薬品に多く含まれる含窒素ヘテロ芳香環であるキノキサリン、インドール、ピラゾール、ベンゾチアゾールも良好な収率にて合成された。ベンゾチアゾールの脱水素によるベンゾチアゾールの合成は、硫黄原子が触媒毒として働くために特に難易度の高い変換であり、これまで均一系触媒による報告例は知られていなかった。この結果はホウ素触媒が金属触媒と異なり、含硫黄官能基に対して高い耐性を有することを示唆している。

またホウ素触媒を用いた脱水素反応は機能性分子合成にも応用可能であった。先行研究にてパラジウム触媒を用いる鈴木宮浦カップリングにて合成されていたヘテロビアリアルが、有機リチウム試薬を用いた転位反応とホウ素触媒による脱水素反応の組み合わせにより、遷移金属を用いない条件にて合成可能であることが実証された。

多核 NMR を用いた実験により、反応系中におけるイミニウムボロヒドリド種の存在が確認されており、脱水素反応の鍵段階であるアミンからのヒドリド引き抜きが起こっていることが支持されている。また COware 容器を用いた水素補足実験により、飽和ヘテロ環の不飽和化に伴って分子水素が発生していることも実験的に証明された。

本脱水素反応は無金属条件における飽和ヘテロ環の水素放出型脱水素反応の初の報告であり、ホウ素触媒の有機合成化学における新たな活用法を提示した点、また有機分子触媒を用いた不活性な sp<sup>3</sup> C-H 結合の新規な官能基化を実現した点で評価できる。

以上の業績は近年急速な展開を見せている有機分子触媒の化学と C-H 結合官能基化の化学という二つの分野の新たな接点を開拓するものであり、博士（薬科学）の学位論文として合格と認められる。