

## 論文の内容の要旨

### 論文題目 $\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}$ 触媒特異的な反応性を利用した 炭素-水素結合官能基化反応の開発

氏名 池本 英也

#### 【背景・目的】

有機分子に遍在する多数の炭素-水素結合(C-H結合)を区別し、位置選択的かつ直接的に官能基化する反応(C-H官能基化反応)が近年数多く報告されている。C-H官能基化反応は一般的に官能基許容性に優れ、合成終盤の様々な官能基を有する化合物においても適用可能な反応であるため、医薬品等の効率的・収束的な合成経路の設計を可能とする<sup>1)</sup>。様々な研究者により精力的にC-H官能基化の研究が進められているが、①新たな位置選択性の実現、②安価な金属触媒によるC-H官能基化反応の開拓、③位置選択性発現のために配向基を等量必要とする、といった3つの大きな課題を抱えている。私は修士課程において、第一列遷移金属であるコバルトで構成される

$\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}$ 触媒(Fig. 1.)によるC-H官能基化反応の開発に成功し、課題②に対する解決策を提示することができた<sup>2)</sup>。またコバルトが電気陰性度の小さい第一列遷移金属であるために、反応中間体における炭素-コバルト結合が大きく分極しており高い求核性を有する<sup>3)</sup>ことを明らかとしている(Figure 2.)。

私は、コバルト触媒によるC-H官能基化反応における反応機構を解析し、コバルト触媒の特異的な反応性により実現される配向基転位型C-H官能基化反応を開発することで課題③にアプローチできると考え、以下の研究に取り組んだ。

Fig 1.  $\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}$ -Catalyst

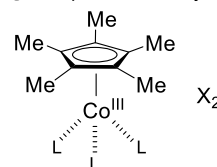
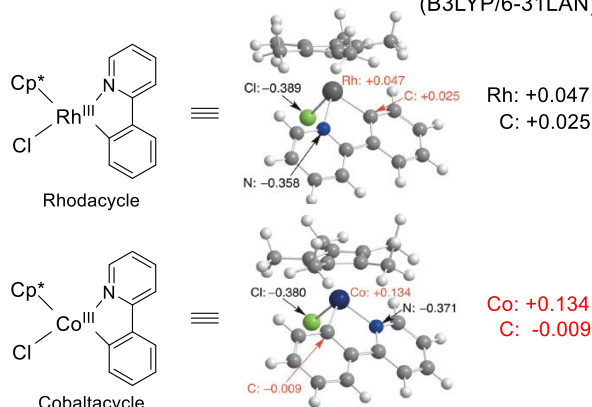


Figure 2. Atomic charge estimated by natural population analysis (B3LYP/6-31LAN)

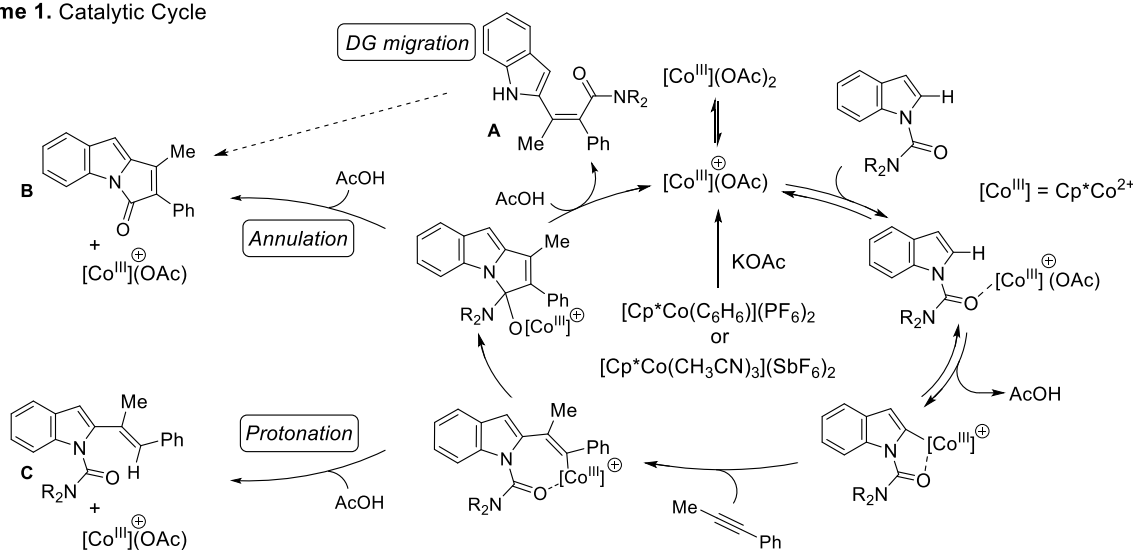


Co-C bond is more polarized than Rh-C bond.

## 【方法・結果・考察】

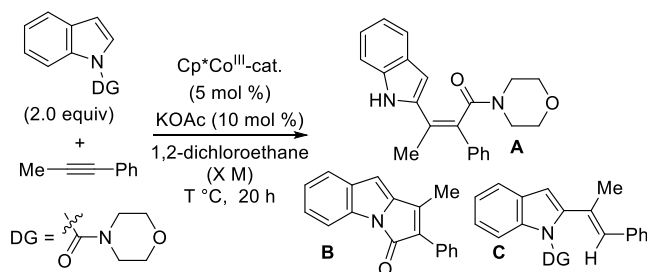
Scheme 1 に示すように、コバルト触媒と酢酸イオンによりインドール 2 位の C-H 結合が切断されアルキンが挿入することでアルケニルコバルト中間体が生じる。重水素化実験等の結果、C-H 結合切断時に生じる酢酸によりアルケニルコバルト種がプロトン化された場合はアルケニル化体を与え(Protonation)、このプロトン化が不可逆過程であることがわかった。一方で、反応条件を適切に設定すれば、炭素-コバルト結合に特異的な高い求核性によりカルバモイル配向基への付加反応が進行しアミンが脱離すれば環化体を与える(Annulation)。私は、この段階でインドールを選択的に脱離させることが可能であれば、カルバモイル配向基がアルケン上に転位することで配向基をアシル化剤として再利用することができると考えた(DG migration)。

**Scheme 1.** Catalytic Cycle



再度詳細に反応条件を検討したところ、配向基への付加反応には高温条件が必要であり、そのような条件下では配向基転位体から熱力学的に安定な環化体への閉環反応が進行してしまうことが分かった。この閉環反応を抑制し配向基転位体を選択的に得るべく 100 度にて反応条件を検討したところ、望み通り配向基転位体を選択的に得られたが同時に十分な反応性を獲得することはできなかった(Table 1. Entries 1, 2)。そこで、低温下でも十分な反応性を獲得するべくコバルト触媒の Cp リガンドやカウンターイオン等を検討し触媒構造を最適化したところ、 $[\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}(\text{CH}_3\text{CN})_3](\text{SbF}_6)_2$  を触媒とした際に最良の収率・選択性で目的とする C-H アルケニル化/配向基転位連続反応が進行することを見出した(Table 1. Entry 6)。従来のコバルト触媒に比べ、触媒の溶解性が向上したこと、リガンド交換が容易になったこと、触媒失活経路の抑制が実現

**Table 1.** Optimization of reaction conditions



Entry	Cp*Co <sup>III</sup> -cat.	X M	T °C	A	B	C
1	$[\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}(\text{C}_6\text{H}_6)](\text{PF}_6)_2$	0.1	130	0	82	10
2	$[\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}(\text{C}_6\text{H}_6)](\text{PF}_6)_2$	0.05	100	40	<1	10
3	$[\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}(\text{CH}_3\text{CN})_3](\text{BF}_4)_2$	0.05	100	50	5	6
4	$[\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}(\text{CH}_3\text{CN})_3](\text{PF}_6)_2$	0.05	100	50	4	6
5	$[\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}(\text{CH}_3\text{CN})_3](\text{SbF}_6)_2$	0.05	100	69	7	5
6 <sup>[a]</sup>	$[\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}(\text{CH}_3\text{CN})_3](\text{SbF}_6)_2$	0.05	100	80	5	6

[a] Reaction was run with KOAc (5 mol %).

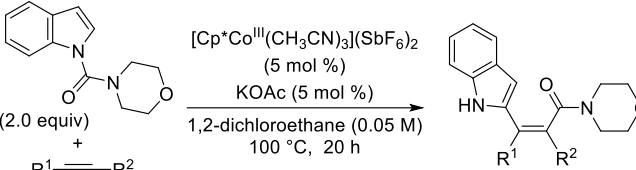
されたことが高反応性に繋がった要因だと考えている。また、種々の  $\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}$  触媒系を用いても反応条件を検討したが、いずれの場合も C-H アルケニル化/配向基転位反応は一切進行せず、アルケニル化体(C)のみが得られた。この結果より、本反応は  $\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}$  触媒特有の反応であることも確認している。

C-H アルケニル化配向基転移連続反応の最適条件を用いて基質一般性について検討した (Table 2.)。モノアリアルキン、ジアリアルキンいずれの場合においても、電子供与性、電子求引性の置換基を導入しても反応性を大きく損なうことはなく、良好な収率で反応は進行し目的物を与えた (Entries 1-14)。チオフェン環を有するアルキンを用いた際も良好な収率で目的物を与え二つの複素芳香環が置換した 4 置換アルケンを単一の幾何異性体として与えた (Entry 15)。末端がシリル基で保護され立体障害が大きいアルキンを用いても問題なく反応は進行した (Entry 16)。末端アルキンおよびジアルキルアルキンを用いた場合は C-H アルケニル化体を与えるのみであり配向基への付加反応は全く進行せず、これが現段階での基質一般性の限界だと考えている。

インドールに関しては、電子求引基を有する場合は環化体の生成を抑制すべく反応温度を低下させる必要はあるが基質一般性は広く目的物を与えた (Table 3.)。カルバモイル配向基に関しては反応性が低い場合もあるが、いずれの場合もカルバモイル基が転位した目的物を与えた。本反応はピロールを基質とした場合にも適応することが可能である。一般に、ピロールの 2 位における C-H 官能基化反応では 2 度目の官能基化の進行が問題となるが、本反応においては配向基転位が伴うため、C-H 官能基化は 1 度しか進行せず、単一の生成物が得られた<sup>4)</sup>。

以上、私はメカニズム解析に基づき反応条件および触媒構造を最適化し、コバ

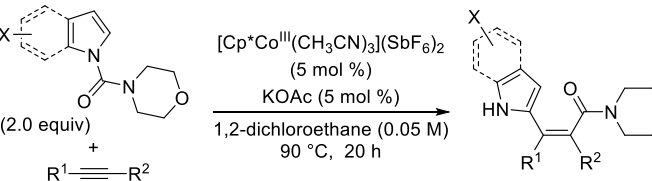
**Table 2.** C-H alkenylation/DG migration sequence: scope of alkynes

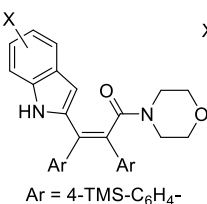
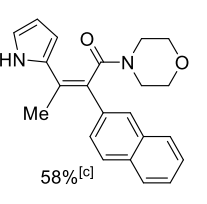
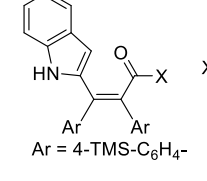
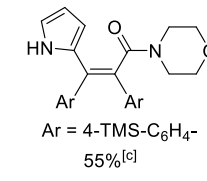


Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	% Yield
1	Me	Ph	74
2	Me	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	55
3 <sup>[a]</sup>	Me	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	77
4 <sup>[a]</sup>	Me	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me	58
5 <sup>[a]</sup>	Me	4-CO <sub>2</sub> Et-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	74
6	Me	2-naphthyl	71
7	Me	6-MeO-naphth-2-yl	69
8	Et	Ph	76
9	Pr	Ph	69
10 <sup>[b]</sup>	Ph	Ph	87
11 <sup>[b]</sup>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85
12 <sup>[b]</sup>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	71
13 <sup>[b]</sup>	4-TMS-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-TMS-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	99
14	TBDPSO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Ph	76
15	Bu	2-thienyl	70
16	TMS	Ph	54
17	Pr	Pr	0
18	H	Ph	0

[a] Reaction was run at 0.033 M. [b] Reaction was run at 90 °C.

**Table 3.** C-H alkenylation/DG migration sequence: scope of indoles and pyrroles



 Ar = 4-TMS-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	X = 4-Me	96%	 58% <sup>[c]</sup>
	X = 5-Me	96%	
	X = 5-MeO	86%	
	X = 5-BnO	82%	
	X = 5-Cl	89% <sup>[a]</sup>	
	X = 5-Br	65% <sup>[a]</sup>	
 Ar = 4-TMS-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	X = NMe <sub>2</sub>	31% <sup>[b]</sup>	 55% <sup>[c]</sup>
	X = NEt <sub>2</sub>	47%	
	X = N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	17% <sup>[b]</sup>	
	X = N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	76%	

[a] Reaction was run at 80 °C for 12 h. [b] Reaction was run at 100 °C. [c] Reaction was run with KOAc (10 mol %) at 0.1 M.

ルト触媒特異的な反応性を活かすことで、本来除去される配向基を転位させ再利用可能とする C-H 官能基化反応を開発することに成功した。生成した目的物は医薬品骨格として重要な骨格ではあるものの立体選択的に構築することが困難な 4 置換アルケン<sup>5)</sup>であり、医薬品リード化合物創出に適応されることが期待できる<sup>6)</sup>。

【参考文献】

1) Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960. 2) (a) Yoshino, T.; Ikemoto, H.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2207. (b) Yoshino, T.; Ikemoto, H.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9142. (c) For a recent review, see: Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1245. 3) Ikemoto, H.; Yoshino, T.; Sakata, K.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5424. 4) Tanaka, R.; Ikemoto, H.; Kanai, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Org. Lett.* **2016**, *72*, 3939. 5) For recent reviews, see: (a) Flynn, A. B.; Ogilvie, W. W. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4698.; (b) Negishi, E.; Huang, G.; Wang, G.; Mohan, S.; Wang, C.; Hattori, H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1474. 6) Ikemoto, H.; Tanaka, R.; Sakata, K.; Kanai, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7156.