

京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書

平成 30 年 4 月 25 日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会 長 辻 井 昭 雄 様

所 属 部 局 工学研究科

職 名 准教授

氏 名 大 村 智 通

助成の種類	平成 29 年度 ・ 研究活動推進助成			
研究課題名	柔らかいキラル分子群の効率的創出を指向したsp3炭素－水素結合の触媒的不斉変換			
共同研究者	(所属・職名・氏名) 京都大学大学院工学研究科・教授・杉野目道紀 京都大学工学部・4回生・八木魁人			
発表学会文献等	(この研究成果を発表した学会・文献等) 未発表(4th International Conference on Organometallic and Catalysis 2018 (2018年6月, 台北)にて発表予定)			
成果の概要	別紙の通り			
会計報告	交付を受けた助成金額	1,000,000 円		
	使用した助成金額	1,000,000 円		
	返納すべき助成金額	0 円		
	助成金の使途内訳	費 目	金 額	
		物 品 費	823,965円	
		旅 費	92,940円	
そ の 他		83,095円		
当財団の助成について	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 科研費申請課題が不採択となり研究資金の不足が予想された状況において、貴財団からのご支援は心強く、研究を前に進める大きな力となりました。心より感謝申し上げます。今後も本研究助成制度を継続いただけますよう、強く希望いたします。			

成果の概要／大村 智通

医薬品開発や機能性材料開発において、遷移金属錯体による炭素-水素結合活性化に基づく新たな触媒的変換手法は、候補分子ライブラリーの迅速な構築に直結するため、その開発は重要である。しかしながら、省資源・短行程での分子生産に有効な sp^3 炭素-水素結合の触媒的付加反応は、対応する sp^2 炭素-水素結合の変換に比べて開発が立ち後れており、特に sp^3 炭素-水素結合の活性化に有効な触媒系に関する基盤的知見の獲得が急務であった。本研究では、窒素に置換したメチル基 $C(sp^3)-H$ 結合の活性化に焦点を絞り、有効な触媒構造の探索と基質構造が反応に及ぼす影響について検討を行った。

オルト位にフェニルエチニル基の置換した *N,N*-ジメチルアニリン **1a** をモデル基質として、効果的な配位子構造を探索した (図 1 および表 1)。[IrCl(C₂H₄)₂]₂ (3 mol %)、および SEGPHOS (**L1**, 6 mol %) の存在下、メシチレン中 150°C で **1a** を 24 時間反応させたところ、炭素-炭素三重結合に対し *N*-メチル $C(sp^3)-H$ 結合が分子内付加した **2a** と、二重結合が環内に異性化したインドール **3a** が、それぞれ 12%、14% の収率で生成することがわかった (entry 1)。リン上により嵩高い 3,5-ジメチルフェニル基を有する DM-SEGPHOS (**L2**) を用いた場合には、若干の収率の向上が認められたのに対し (entry 2)、さらに嵩高く電子供与性の 3,5-ジ-*tert*-ブチル-4-メトキシフェニル基 (DTBM 基) を有する DTBM-SEGPHOS (**L3**) ではさらに反応効率が向上し、良好な収率で **3a** を与えた (entry 3)。DTBM 基を有し、バックボーンが異なる DTBM-MeO-BIPHEP (**L4**)、DTBM-BINAP (**L5**) も同程度の収率で **3a** を与えたことから (entries 4, 5)、DTBM 基が高い触媒効率の鍵となっていることが明らかとなった。

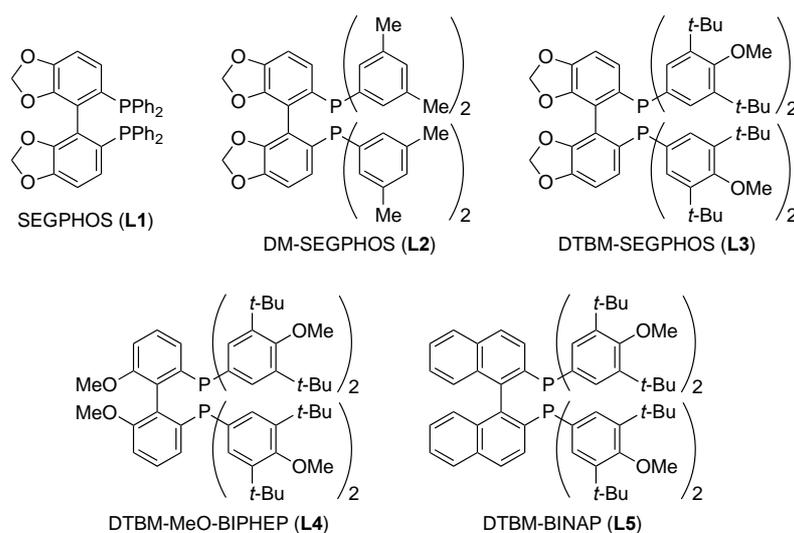
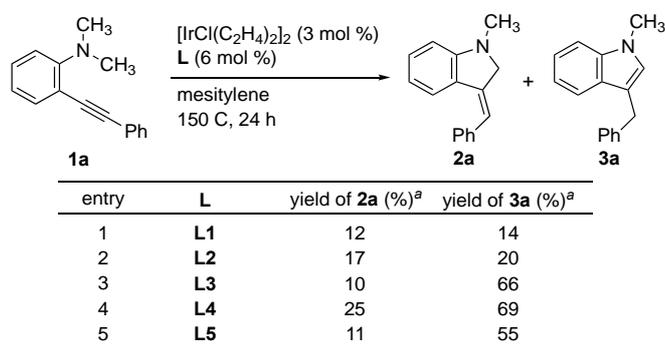


図 1. 本研究で用いた二座ホスフィン配位子

表 1. 配位子のスクリーニング



^a Determined by ¹H NMR.

アルキン末端にアリール基を有する σ アルキニルアニリン **1a-d** (0.2 mmol) に対し、**Ir-L3** 触媒による $C(sp^3)$ -H 付加を経由するインドール合成を検討した (図 2)。先に示した **1a** の反応は、スケールアップにより収率が向上した。**4**-メチルフェニル基を有する **1b** の反応は、**4**-トリフルオロメチルフェニル基を有する **1c** の反応よりも効率よく進行したことから、電子豊富な炭素-炭素三重結合が反応性が高いことが明らかとなった。**4**-メトキシフェニル基の置換した **1d** は反応が遅く、メトキシ基のイリジウムへの配位が反応を阻害している可能性が示唆された。

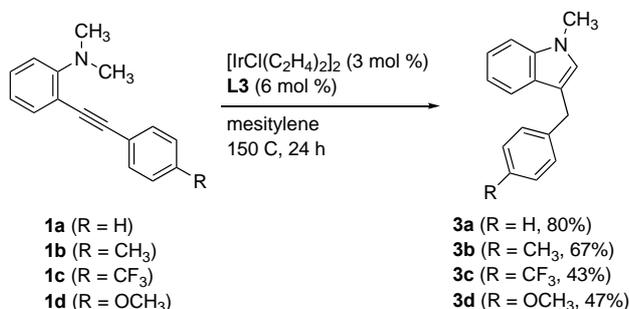
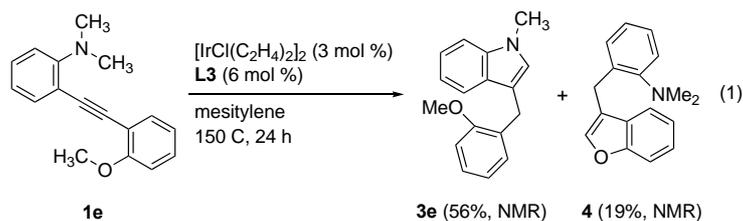
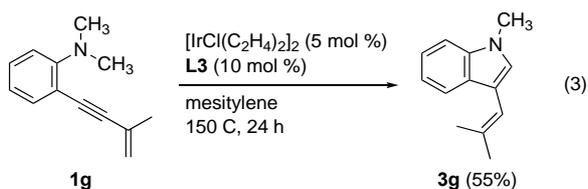
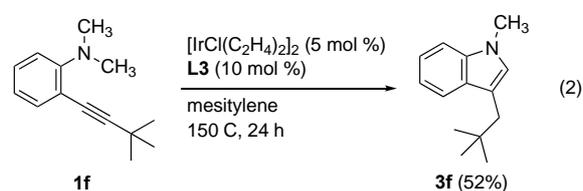


図 2. アルキン末端にアリール基を有する σ アルキニルアニリンの反応

メトキシ基 $C(sp^3)$ -H 結合のアルキンへの分子内付加が、**Ir-L3** 触媒により効率よく進行することを既に明らかとしていることから、今回の窒素上メチル基 $C(sp^3)$ -H の反応と反応効率の違いに興味を持たれる。そこで、**2**-メトキシフェニル基をアルキン末端に有する **1e** を検討した (式 1)。その結果、窒素上メチル基 $C(sp^3)$ -H の反応した **3e** が、酸素上メチル基 $C(sp^3)$ -H の反応した **4** よりも多く生成することが明らかとなった。



アルキン末端に *tert*-ブチル基を有する **1f** や、2-プロペニル基を有する **1g** も今回のイリジウム触媒に適用でき、中程度の収率ではあるが対応するインドール **3f** および **3g** を得ることができた (式2および3)。



以前報告した関連研究を基に、本反応の反応機構は次のようであると推定している (図3)。まず Ir(I)に **1** の *N*-メチル C(sp³)-H 結合が酸化的に付加し、炭素-炭素三重結合が配位して、中間体 **A** を形成する。次に、炭素-イリジウム結合に炭素-炭素三重結合が挿入し、中間体 **B** を与える。続く還元的脱離により **2** が生成し、Ir(I)が再生する。**2** は、 π -アリルイリジウム **C** を経る異性化により **3** を与える。炭素-炭素三重結合の電子的要因による反応性の違いや、配位性官能基による反応効率の低下が見られたことから、イリジウムへの配位の有無や配位の強さが **A** の形成効率と **B** への変換効率に大きく影響することが示唆される。今後、基質構造が及ぼす反応性への影響についてさらに検討を進めるとともに、重水素ラベル実験を実施し、反応機構の詳細について明らかにする予定である。

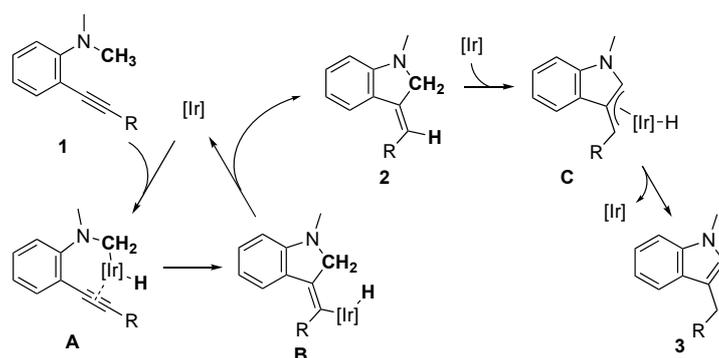


図3. 推定反応機構

以上、本研究により sp^3 炭素-水素結合の触媒的活性化に関する有用な基盤的知見が得られた。本成果は、研究を展開中の「柔らかいキラル分子群の効率的創出を指向した方法論開発」に資する知見であり、これを基にした高性能触媒の開発ならびに変換を適用可能な基質分子構造の拡張をさらに推進していきたい。