



Title	A Chiral Vanadium(V) Complex-catalyzed Enantioselective Oxidative Homo- and Hetero-coupling of Hydroxycarbazoles
Author(s)	Kamble, Tatyaa Ganesh
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/89555
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

Abstract of Thesis

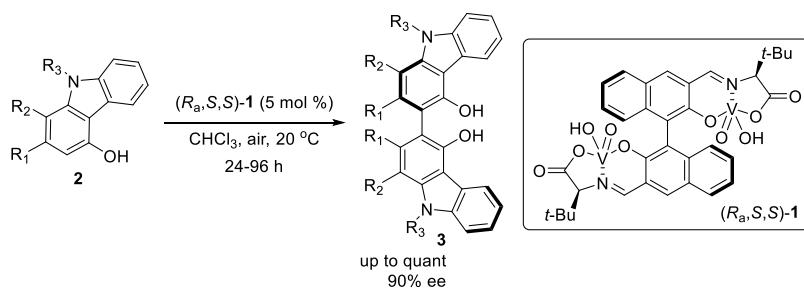
Name (Ganesh Tatya Kamble)

Title

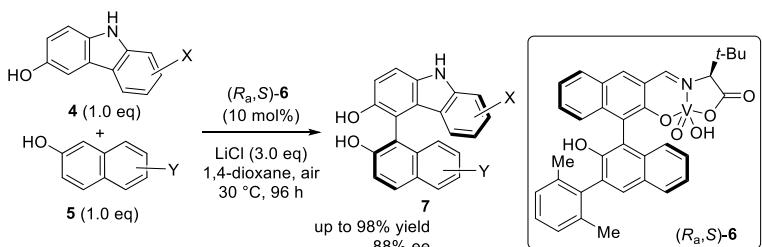
A Chiral Vanadium(V) Complex-catalyzed Enantioselective Oxidative Homo- and Hetero-coupling of Hydroxycarbazoles
 (キラルなバナジウム(V)錯体を触媒とするヒドロキシカルバゾール類の酸化的不斉ホモ及びヘテロカップリング反応)

Abstract of Thesis

Axially chiral homo- and hetero-coupled hydroxycarbazoles attract attention of many researchers owing to their potential use as a precursor of chiral ligands, pharmaceuticals, etc. However, a few reports address the enantioselective processes because of their high reactivity resulting in lack of regioselectivity and/or over-oxidation reactions. In chapter 2, the first enantioselective oxidative homo-coupling of 4-hydroxycarbazoles **2** is described.¹ Under air atmosphere, dinuclear vanadium catalyst (*R_a,S,S*)-**1** promoted the oxidative coupling of 4-hydroxycarbazoles **2** to give the dimeric products **3** selectively coupled at C3 position in excellent yield with up to 90% ee without the formation of any byproducts. The high racemization barriers of coupling products **3** calculated by DFT indicated the potential usefulness of the biaryl skeletons as *C*₂-symmetric chiral ligands for asymmetric catalysis.



In chapter 3, the catalytic enantioselective oxidative hetero-coupling of 3-hydroxycarbazoles **4** with 2-naphthol derivative **5** was investigated.² In the case of hetero-coupling of hydroxycarbazoles with other aromatic compounds, the homo-coupling of the each starting material should be avoided. When hetero-coupling of 1:1 ratio of **4** and **5** was examined using a newly developed chiral mononuclear vanadium(V) complex (*R_a,S*)-**6** as a catalyst, hetero-coupling



products **7** was obtained in up to 98% yield with 90% ee without any byproducts. The reaction took place under mild conditions and exhibited satisfactory functional group tolerance. The hetero-coupling of hydroxycarbazole derivatives **4** with various arenols provided axially chiral biarenols with high chemo-, regio-, and enantioselectivities. Aerobic oxidative hetero-coupling of **4** with β -ketoesters was also proceeded with high chemo- and stereo-selectivities under slightly modified reaction conditions (chapter 4).

- 1) G. T. Kamble, M. S. H. Salem, T. Abe, H. Park, M. Sako, S. Takizawa, H. Sasai, *Chem. Lett.* **2021**, *50*, 1755.
- 2) M. Sako, K. Higashida, G. T. Kamble, K. Kaut, A. Kumar, Y. Hirose, D. Zhou, T. Suzuki, M. Rueping, T. Maegawa, S. Takizawa, H. Sasai, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 4878.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏名 (GANESH TATYA KAMBLE)		
	(職)	氏名
論文審査担当者	主査 教授	鈴木 孝禎
	副査 教授	村田 道雄
	副査 教授	久保 孝史
	副査 准教授	鈴木 健之
	副査 准教授	滝澤 忍

論文審査の結果の要旨

ヒドロキシカルバゾールの二量体であるビヒドロキシカルバゾール誘導体は、医薬資源や不斉触媒の母格として注目されている。

本学位申請者は、光学活性バナジウム錯体をヒドロキシカルバゾールの酸化カップリング反応の触媒に用いることで、触媒的不斉ホモ、及びヘテロカップリング反応の開発に成功した。

穏和な条件下にて不斉酸化反応を促進する二核バナジウム触媒に着目し、本触媒を4-ヒドロキシカルバゾールの不斉ホモカップリング反応に適用したところ、副生成物を与えることなく定量的かつ最高90% eeにて目的カップリング体を与えることを初めて見出した。単核バナジウム触媒を用いた際には反応は遅く、エナンチオ選択性は低下した。二核バナジウム触媒の二つのバナジウム金属部位が2分子のヒドロキシカルバゾールを同時に活性化する分子内ラジカル-ラジカルカップリング機構にて反応が進行していることを明らかにした。得られたカップリング体のラセミ化障壁をDFT計算から見積もり、結果、不斉配位子や有機分子触媒の母格として十分利用可能な安定なキラル骨格であることを確認した。尚、本研究成果は日本化学会発行のChemistry Letters誌に発表している。

さらに本学位申請者は、ヒドロキシカルバゾールと2-ナフトールの酸化電位と求核性の差に着目し、ヒドロキシカルバゾールの初めての不斉ヘテロカップリング反応の開発に成功した。これまで報告されている酸化的不斉ヘテロカップリングでは、副反応としてホモカップリングを伴うため、反応性の高いカップリング前駆体を過剰に用いる必要がある。本単核バナジウム触媒を用いるヘテロカップリング反応では、基質混合比1:1でも良好に反応は進行して、最高98%収率・90% eeにて目的ヘテロカップリング体を与えた。非線形効果実験では、触媒の光学純度とカップリング体の光学純度との相関が線形であること、交差クロスカップリング実験において求核性の高い2-ナフトール体とのヘテロカップリング反応が優先したことから、本反応は、単核錯体によってヒドロキシカルバゾールが酸化され生じるラジカルカチオン種に2-ナフトールが付加する分子間ラジカル-アニオンカップリング機構にて進行することが強く示唆された。塩化リチウムを添加することで触媒活性の向上が見られた。反応機構の考察から、ヒドロキシカルバゾールとβ-ケトエステルとの初めての触媒的不斉ヘテロカップリング反応の開発にも成功している。尚、本研究成果は英国王立化学会発行のOrganic Chemistry Frontiersに発表している。

本研究は膨大な実験量に基づく新規かつ興味深い不斉ラジカル反応開発研究であり、本専攻の博士論文研究に相応しい業績である。

よって、本論文は博士(理学)の学位論文として十分価値あるものと認める。