

令和元年5月21日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03810

研究課題名(和文)立体選択的ヒドロ官能基化反応の開発

研究課題名(英文) Development of Stereoselective Hydrofunktionalizations

研究代表者

西村 貴洋 (Nishimura, Takahiro)

大阪市立大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：50335197

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：遷移金属触媒を用いた立体選択的H-X結合(X = C, N, O)の炭素-炭素不飽和結合への立体選択的付加反応，いわゆるヒドロ官能基化反応の開発を目的として研究を行い，イリジウム触媒を用いた以下の高原子効率型反応の開発に成功した。(1) C-H結合活性化を含む立体選択的付加反応，(2) アルケニルアミドの分子内不斉環化反応，(3) アルケニルカルボン酸類の分子内不斉環化反応

研究成果の学術的意義や社会的意義

遷移金属触媒を用いた不飽和結合へのH-X結合の付加反応は，無駄となる原子のない高原子効率型反応であり，その開発は有用な有機化合物合成プロセスに必要不可欠である。本研究で開発された反応は，様々な炭素骨格やアルキルアミン，エーテル，エステル類合成の新しい手法である。さらに，不斉付加反応にも成功しており，生理活性物質や天然物など幅広い化合物の効率的な合成にも応用できる可能性を持つ。

研究成果の概要(英文)：We have developed following atom-economical organic transformations by using iridium catalysts, which include stereoselective addition of H-X bonds (X = C, N, O) to carbon-carbon unsaturated bonds, so-called hydrofunktionalization: (1) Stereoselective addition reactions involving C-H bond activation, (2) Asymmetric intramolecular cyclization of alkenylamides, and (3) Asymmetric intramolecular cyclization of alkenylcarboxylic acids.

研究分野：有機化学

キーワード：触媒 不斉合成 イリジウム C-H活性化 ヒドロ官能基化 付加反応 立体選択性

1. 研究開始当初の背景

炭素-炭素または炭素-ヘテロ原子結合形成を伴うH-X (X = C, O, N など) 結合の付加反応, いわゆるヒドロ官能基化反応は, 入手容易な出発原料から様々な炭素骨格やアミン, アルコール, エーテル, エステルなどの官能基をもつ有機化合物を高い原子効率かつ短工程で合成できる優れた手法である. また, 直接的ヒドロ官能基化反応は, 反応全体として酸化還元を伴わないため廃棄物の少ないクリーンな環境調和型の反応であり, その開発は重要な課題である. 遷移金属触媒を用いた芳香族化合物の不活性C-H結合のアルケンへの付加反応, いわゆるヒドロアリール化反応は, 不斉炭素中心を持つ光学活性化合物の合成へ展開できることからその一般的手法の開発が望まれている. しかし, 単純アルケンへの付加反応は, アルキンやアレンへの付加反応に比べるとその報告例が少なく, その多くは直鎖型生成物を与える反応系であった. それゆえ, その有用性にもかかわらず不斉反応への展開も途上であった. ヒドロアリール化に限らず, ヘテロ原子の付加反応も重要である. 例えば, アルケンの不斉ヒドロアミノ化反応は基質適用範囲の拡大や温和な反応条件の開発が課題として残されており, 酸素-水素結合のアルケンへの不斉付加反応については報告が少なく, 挑戦的な課題であった.

2. 研究の目的

本研究の目的は, 遷移金属触媒によるH-X結合(X = C, N, O)のアルケンへの立体選択的付加反応, いわゆるヒドロ官能基化反応を開発することである. 不斉配位子の開発を含めて, 以下の3つの反応開発を目的とした. (1) C-H結合活性化による有機金属種の発生手法とアルケンへの不斉付加反応: ヒドロアリール化反応の開発, (2) アミン類の不斉付加反応: アルケンの分子内および分子間ヒドロアミノ化およびヒドロイミド化反応の開発, (3) カルボン酸類の不斉付加反応: アルケンの分子内および分子間ヒドロカルボキシ化反応の開発.

3. 研究の方法

(1) C-H結合活性化による有機金属種の発生手法とアルケンへの不斉付加反応: イリジウム触媒を用いて, 基質の組み合わせ, 配位子, 反応条件などを詳細に検討した. 特に, 不斉反応への展開を見据えた反応開発を行った.

(2) アミン類の不斉付加反応: イリジウム触媒を用いて, 様々なアルケニルアミドやアミンを用いた不斉環化反応を検討した. 独自に開発してきたキラルジエンを利用する反応を中心に研究を行った.

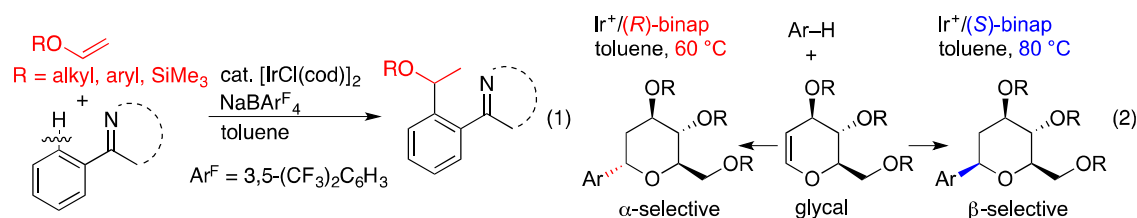
(3) カルボン酸類の不斉付加反応: イリジウム触媒を用いて, 様々なアルケニルカルボン酸の不斉環化反応を検討した. 反応に必要な条件探索を行い, 不斉反応への展開のために様々な不斉配位子を試みた.

4. 研究成果

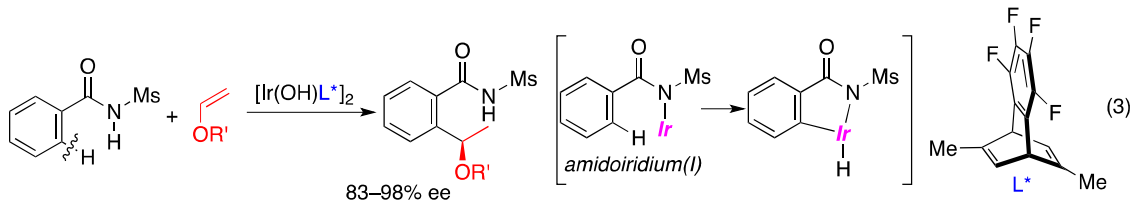
(1) C-H活性化を含む触媒的分子変換

ビニルエーテルのヒドロアリール化反応

カチオン性イリジウム触媒存在下, 2-フェニルピリジンや芳香族ケチミンなどの窒素配向基を持つ芳香環C-H結合は, 分岐型選択的にビニルエーテル類に付加することを明らかにした(式1). ビニルエーテルの分岐型選択的なヒドロアリール化の報告例はなく, イリジウム触媒の特徴を活かした反応系が開発に成功した. キラルジエン配位子を用いた不斉反応も行ったが, エナンチオ選択性は中程度であった. 一方, 複数の不斉炭素中心をもつ不飽和糖であるグリカールは, ビニルエーテル骨格を持ち, カチオン性イリジウム触媒を用いた立体選択的ヒドロアリール化反応を受けることが明らかになった(式2). 反応には, キラルビスホスフィン配位子(binap: 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl)が有効であり, 絶対配置の異なる配位子を用いることで, α 体と β 体を作り分けることに成功した.

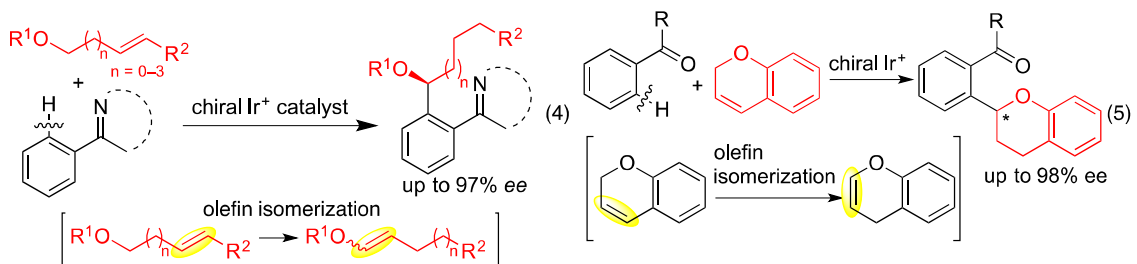


N-スルホニルベンズアミドは, ヒドロキソイリジウム触媒存在下, ビニルエーテルと効率よく反応し分岐型付加生成物を与えることがわかった(式3). さらに, キラルジエン配位子を用いた不斉反応に展開し, 非常に高いエナンチオ選択性で付加生成物を得た. 本反応は, 酸性度の高いNH結合とヒドロキソイリジウムから生じるアミドイリジウム種が, 続く芳香環C-H結合の切断に重要な役割を果たすことが分かった. また, アミドイリジウム種を鍵中間体とする不斉ヒドロアリール化反応には, アゾールを配向基とすることもできる.



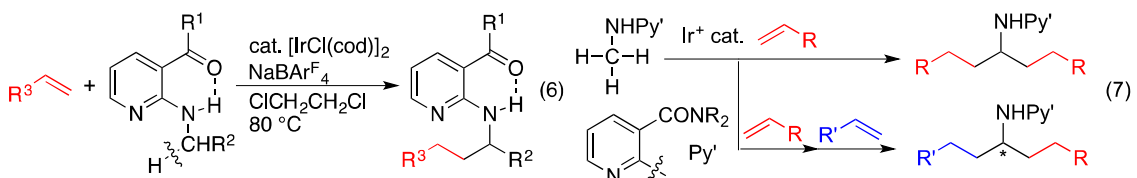
オレフィンの異性化を伴う位置およびエナンチオ選択的ヒドロアリール化反応

イリジウム触媒によるビニルエーテルの分岐型選択的ヒドロアリール化に用いた反応条件下では、単純アルケンやスチレン類に対する付加反応は起こらなかった。この性質を利用して、合成容易なアリルエーテルを用いれば、アルケンの異性化によって生じた1-アルケニルエーテルが位置選択的にヒドロアリール化されると考えた。実際にメチルシナミルエーテルなどのアリルエーテルと2-フェニルピリジンをかチオン性イリジウム触媒存在下作用させると、目的とする付加生成物が高い収率およびエナンチオ選択性で得られた(式4)。同様の異性化とC-H付加の手法を使って、芳香族ケトンのオルト位C-H活性化を経るヒドロアリール化反応を行い、2-アリールクロマン誘導体の不斉合成にも成功した(式5)。



窒素隣接C-H結合のアルケンによるアルキル化反応

かチオン性イリジウム触媒存在下、3位にカルボニル基をもつ2-アルキルアミノピリジンの窒素隣接C-H結合が、アルケンによって効率よくアルキル化反応されることを明らかにした(式6)。3位のカルボニル基は2位のNH水素と水素結合をつくるため、ピリジル基が配位したイリジウムがC-H結合の活性化に有効に働く。同様の反応は、N-メチル基の連続的なC-H活性化にも利用することができ、高い収率で α 置換アミンが合成ができた(式7)。一方、アミドイリジウム種を鍵中間体とする尿素誘導体N-メチル基のアルキル化反応およびインドリンのアルキル化反応も開発した。



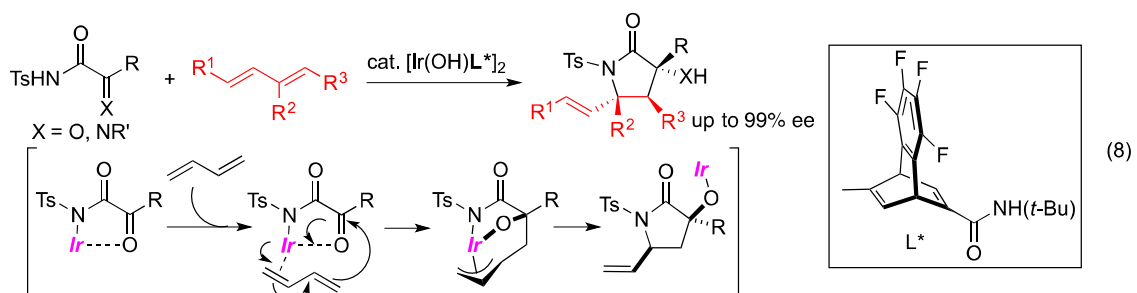
その他イリジウム触媒を用いたC-H活性化反応

上記以外にも、芳香族ケチミンとアルケンまたは1,3-エンインの不斉[3+2]環化反応、サリチルアルデヒドを用いたピシクロアルケンの不斉ヒドロアシル化反応、N-スルホニルベンズアミドの芳香環C-H結合のアルケンおよび共役ジエンへの付加反応、を開発した。

(2) 高原子効率型の不斉環化反応

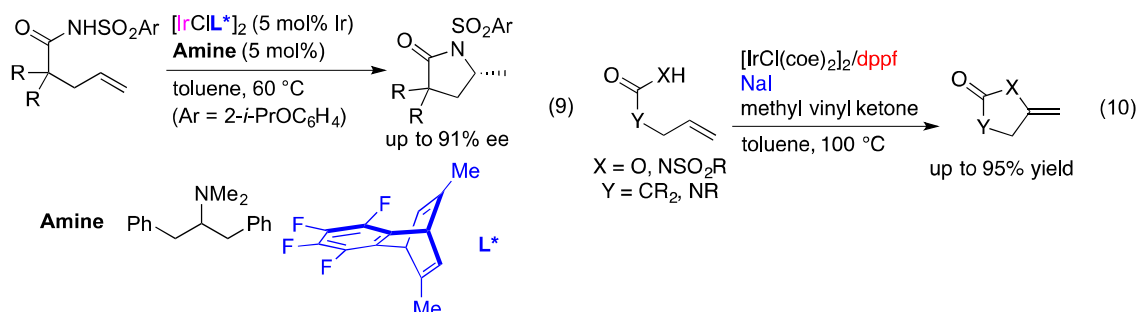
α -オキソまたはイミノカルボキサミドと1,3-ジエンの不斉[3+2]環化反応

独自に開発したキラルジエン-イリジウム錯体は、 α -オキソカルボキサミドと1,3-ジエンの環化反応の触媒として有効に働き、対応する γ -ラクタムを高収率かつ高エナンチオ選択的に与えた(式8)。



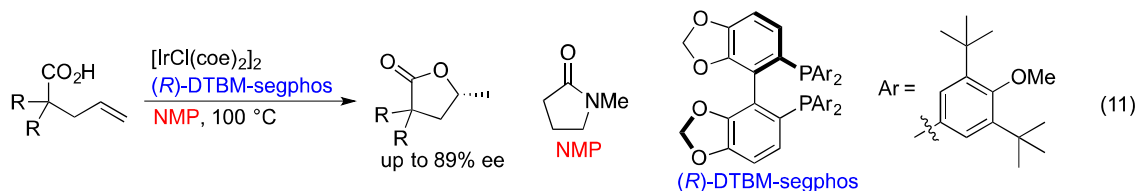
アルケニルアミドの分子内不斉環化反応

キラルジエン-イリジウム触媒と第三級アミン存在下, アルケニルアミドの不斉環化反応が起こり, γ -ラクタムが高いエナンチオ選択性で得られることを明らかにした(式9). 本反応におけるエナンチオ選択性は, 溶媒, 配位子, 基質に含まれるスルホニル基とアミンの構造に大きく影響を受ける. 一方, 配位子に dppf (1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene)を用いると酸化的環化が起こることも明らかにしている(式10).



アルケニルカルボン酸の分子内不斉環化反応

かさ高いキラルビスホスフィン-イリジウム錯体が, アルケニルカルボン酸の分子内不斉環化反応に有効であることを明らかにした(式11). *N*-メチルピロリドンのようなアミド系の溶媒を使うことが反応に必須であった.



5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 26 件)

Kana Sakamoto, [Takahiro Nishimura](#), Iridium-Catalyzed Asymmetric Hydroarylation of Chromene Derivatives with Aromatic Ketones: Enantioselective Synthesis of 2-Arylchromanes, *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2019**, 361, 2124–2128, DOI: 10.1002/adsc.201801664, 査読有 .

Kana Sakamoto, Masaki Nagai, Yusuke Ebe, Hideki Yorimitsu, [Takahiro Nishimura](#), Iridium-Catalyzed Direct Hydroarylation of Glycals via C–H Activation: Ligand-Controlled Stereoselective Synthesis of α - and β -C-Glycosyl Arenes, *ACS Catalysis*, **2019**, 9, 1347–1352, DOI: 10.1021/acscatal.8b04686, 査読有 .

Midori Nagamoto, Hideki Yorimitsu, [Takahiro Nishimura](#), Iridium-Catalyzed Hydroarylation of Conjugated Dienes via π -Allyliridium Intermediates, *Organic Letters*, **2018**, 20, 828–831, DOI: 10.1021/acs.orglett.7b03969, 査読有 .

Ikumi Nakamura, Daisuke Yamauchi, [Takahiro Nishimura](#), Hydroxo-iridium-Catalyzed sp^3 C–H Alkylation of Indoline Derivatives with Terminal Alkenes, *Asian Journal of Organic Chemistry*, **2018**, 7, 1347–1350, DOI: 10.1002/ajoc.201800189, 査読有 .

Hiroshi Hattori, [Takahiro Nishimura](#), Iridium-Catalyzed Sequential sp^3 C–H Alkylation of an *N*-Methyl Group with Alkenes Towards the Synthesis of α -Substituted Amines, *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2018**, 360, 4827–4831, DOI: 10.1002/adsc.201801131, 査読有 .

Midori Nagamoto, Kana Sakamoto, [Takahiro Nishimura](#), Iridium/Chiral Diene-Catalyzed Enantioselective (3 + 2) Annulation of Aromatic Ketimines with 1,3-Enynes via C–H Activation, *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2018**, 360, 791–795, DOI: 10.1002/adsc.201701378, 査読有 .

Daisuke Yamauchi, [Takahiro Nishimura](#), Hideki Yorimitsu, Hydroxo-iridium-Catalyzed Hydroalkylation of Terminal Alkenes with Ureas by C(sp^3)–H Bond Activation, *Angewandte Chemie, International Edition*, **2017**, 56, 7200–7204, DOI: 10.1002/anie.201702169, 査読有 .

Midori Nagamoto, [Takahiro Nishimura](#), Hideki Yorimitsu, Iridium-Catalyzed Intramolecular Oxidative Cyclization of Alkenyl Amides and Alkenoic Acids, *Synthesis*, **2017**, 49, 4272–4282, DOI: 10.1055/s-0036-1588435, 査読有 .

Yusuke Ebe, Mitsuki Onoda, [Takahiro Nishimura](#), Hideki Yorimitsu, Iridium-Catalyzed Regio- and Enantioselective Hydroarylation of Alkenyl Ethers by Olefin Isomerization, *Angewandte Chemie, International Edition*, **2017**, 56, 5607–5611, DOI: 10.1002/anie.201702286, 査読有 .

Daisuke Yamauchi, [Takahiro Nishimura](#), Hideki Yorimitsu, Asymmetric hydroarylation of vinyl ethers catalyzed by a hydroxo-iridium complex: azoles as effective directing groups, *Chemical Communications*, **2017**, 53, 2760–2763, DOI: 10.1039/c7cc00238f, 査読有 .

Midori Nagamoto, [Takahiro Nishimura](#), Asymmetric Transformations under Iridium/Chiral Diene Catalysis, *ACS Catalysis*, **2017**, 7, 833–847, DOI: 10.1021/acscatal.6b02495, 査読有 .

Midori Nagamoto, Jun-ichi Fukuda, Miyuki Hatano, Hideki Yorimitsu, [Takahiro Nishimura](#), Hydroxoiridium-Catalyzed Hydroarylation of Alkynes and Bicycloalkenes with *N*-Sulfonylbenzamides, *Organic Letters*, **2017**, 19, 5952–5955, DOI: 10.1021/acs.orglett.7b02950, 査読有 .

Masaki Nagai, Midori Nagamoto, [Takahiro Nishimura](#), Hideki Yorimitsu, Iridium-catalyzed sp³ C–H Alkylation of 3-Carbonyl-2-(alkylamino)pyridines with Alkenes, *Chemistry Letters*, **2017**, 46, 1176–1178, DOI: 10.1246/cl.170373, 査読有 .

Miyuki Hatano, Yusuke Ebe, [Takahiro Nishimura](#), Hideki Yorimitsu, Asymmetric Alkylation of *N*-Sulfonylbenzamides with Vinyl Ethers via C–H Bond Activation Catalyzed by Hydroxoiridium/Chiral Diene Complexes, *Journal of the American Chemical Society*, **2016**, 138, 4010–4013, DOI: 10.1021/jacs.6b01591, 査読有 .

Midori Nagamoto, Daisuke Yamauchi, [Takahiro Nishimura](#), Iridium-catalyzed asymmetric [3+2] annulation of aromatic ketimines with alkynes via C–H activation: unexpected inversion of the enantioselectivity induced by protic acids, *Chemical Communications*, **2016**, 52, 5876–5879, DOI: 10.1039/c6cc01398h, 査読有 .

Midori Nagamoto, Tomoyuki Yanagi, [Takahiro Nishimura](#), Hideki Yorimitsu, Asymmetric Cyclization of *N*-Sulfonyl Alkenyl Amides Catalyzed by Iridium/Chiral Diene Complexes, *Organic Letters*, **2016**, 18, 4474–4477, DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01954, 査読有 .

Miyuki Hatano, [Takahiro Nishimura](#), Hydroxoiridium/Chiral Diene Complexes as Effective Catalysts for Asymmetric Annulation of α -Oxo- and Iminocarboxamides with 1,3- Dienes, *Angewandte Chemie, International Edition*, **2015**, 54, 10949–10952, DOI: 10.1002/anie.201505382, 査読有 .

Midori Nagamoto, [Takahiro Nishimura](#), Stereoselective hydroacylation of bicyclic alkenes with 2-hydroxybenzaldehydes catalyzed by hydroxoiridium/diene complexes, *Chemical Communications*, **2015**, 51, 13791–13794, DOI: 10.1039/c5cc05432j, 査読有 .

Midori Nagamoto, [Takahiro Nishimura](#), Iridium-catalyzed asymmetric cyclization of alkenoic acids leading to γ -lactones, *Chemical Communications*, **2015**, 51, 13466–13469, DOI: 10.1039/c5cc05393e, 査読有 .

Yusuke Ebe, [Takahiro Nishimura](#), Iridium-Catalyzed Branch-Selective Hydroarylation of Vinyl Ethers via C–H Bond Activation, *Journal of the American Chemical Society*, **2015**, 137, 5899–5902, DOI: 10.1021/jacs.5b03099, 査読有 .

[学会発表](計 45 件)

Hiroshi Hattori, Ikumi Nakamura, Daisuke Yamauchi, [Takahiro Nishimura](#), Iridium-Catalyzed Direct sp³ C–H Alkylation of Aminoalkyl Groups with Alkenes, The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-14), 2018.

[Takahiro Nishimura](#), Catalytic C–H Alkylation by Way of Amidoiridium Species, International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC) Langkawi 2018, 2018.

西村貴洋, イリジウム触媒を使った高原子効率型付加反応, 第 38 回有機合成若手セミナー「明日の有機合成を担う人のために」, 2018 年 .

西村貴洋, 遷移金属触媒を用いた高原子効率型反応の開発, 第 79 回講演会 有機化学研究会(白鷺セミナー), 2017 年 .

[Takahiro Nishimura](#), Iridium-Catalyzed Asymmetric Reactions with High Atom Efficiency via C–H Bond Activation, The 7th International Collaborative and Cooperative Chemistry Symposium, 2016 .

[Takahiro Nishimura](#), Atom-Efficient Asymmetric Reactions via C–H Bond Activation, 9th Asian-European Symposium on Metal-Mediated Efficient Organic Synthesis, 2016.

西村貴洋, 高い原子効率を実現する反応の開発, 第十一回有機元素化学セミナー, 2016 年 .

[その他]

ホームページ等

<http://www.sci.osaka-cu.ac.jp/chem/foc/>

6 . 研究組織