

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：56401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2016～2017

課題番号：16H07402

研究課題名(和文) C-H結合不斉官能基化反応を指向したキラル触媒の開発

研究課題名(英文) Development of New Catalyst for asymmetric C-H functionalization

研究代表者

白井 智彦 (SHIRAI, Tomohiko)

高知工業高等専門学校・ソーシャルデザイン工学科・助教

研究者番号：80784644

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：C-H結合の触媒的な不斉官能基化は、優れた原子効率を示す環境調和型の反応である。また、医薬品に重要なキラル化合物の迅速合成に応用が期待できる分子変換法と言える。本研究では、配位子特性と反応性・エナンチオ選択性との相関調査、及び新規反応開発を目指した。現在までの研究では、相関関係の明確化には至っていないが、二座ホスホロアミダイト配位子(Me-BIPAM)を用いた直接不斉ヒドロアリアル化反応に対する触媒性能調査を進め、アニリン誘導体を配向基とする2-ノルボルネンの直接不斉ヒドロアリアル化反応の開発に成功した。

研究成果の概要(英文)：Enantioselective transformations through the activation of C-H bond depict a potential to become an ideal tool for the synthesis of chiral building blocks. We investigate an efficient and highly enantioselective direct alkylation process for acetanilides that use 2-norbornene with a bis(phosphoramidite)-cationic Ir catalytic system (up to 99% ee). This methodology allows the facile preparation of enantiomerically enriched exo-2-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)aniline, which can be readily transformed into other functionalities.

研究分野：有機化学

キーワード：不斉ヒドロアリアル化 カチオン性イリジウム

1. 研究開始当初の背景

C-H 結合の触媒的な不斉官能基化は、優れた原子効率を示す環境調和型の反応である。また、医薬品に重要なキラル化合物の迅速合成に応用が期待できる分子変換法と言える。

不飽和化合物の不斉ヒドロアリール化反応は、医薬・農薬に多く含まれる部分構造である光学活性アルコールやアミン、炭素骨格を構築可能な重要な変換法である。通常、触媒的なヒドロアリール化反応には有機ホウ素試薬や有機亜鉛試薬などの有機金属試薬が多用される。しかし、有機金属試薬の調製には複数ステップを要する他、金属廃棄物を生じるなどの欠点もある。一方で、近年では遷移金属錯体触媒を用いた C-H 結合の活性化を基盤とする官能基化研究が活発におこなわれている(**Figure 1**)。

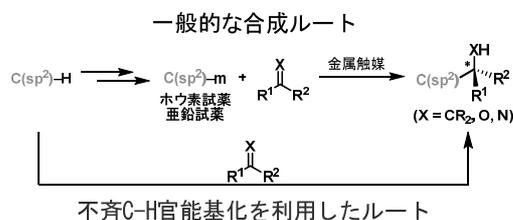


Figure 1 触媒的ヒドロアリール化反応

しかし、C-H 結合の不斉官能基化に関する研究はその歴史が浅く、成功例が少ないだけでなく触媒設計の指針に関しては未知な点が多い。

2. 研究の目的

我々は最近、カチオン性イリジウムと二座不斉配位子 Me-BIPAM (**Figure 2**) から成る錯体が不飽和化合物の直接不斉ヒドロアリール化反応に有効な触媒となることを発見した。更に、詳細な機構解析研究から Me-BIPAM 配位子の強い酸性と広いバイトアングルが反応進行の鍵となる可能性があることを発見した(**Figure 3**)。

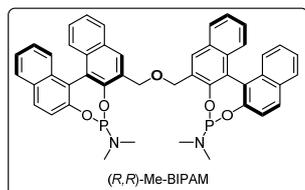


Figure 2 Me-BIPAM 配位子



Figure 3 酸性とバイトアングル

本研究では、ピナフル環をつなぐ架橋部位の変更やピナフル環への電子求引性置換基導入時の反応性・選択性の変化を調査し、

配位子特性との相関関係を調査することを目的とする。得られた結果を触媒開発及び反応開発にフィードバックし、より一般性のある C-H 不斉官能基化手法の創出を目指す。

3. 研究の方法

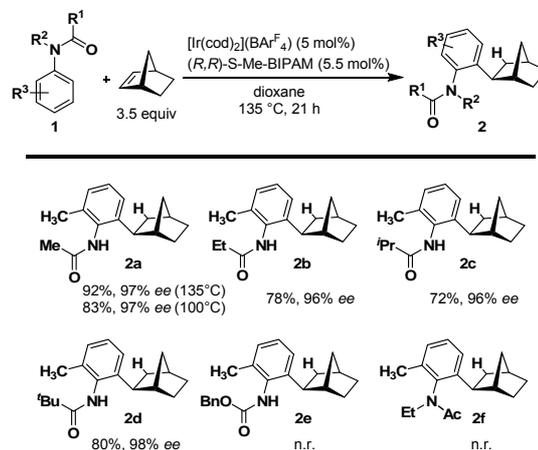
架橋バイノール骨格を有する不斉配位子 Me-BIPAM の架橋部の変更、ピナフル環の化学修飾によって配位子の特性(酸性、バイトアングル)がチューニング可能かを調査し、反応性及びエナンチオ選択性との相関を明らかにする。異なる架橋構造を有する Me-BIPAM 配位子を合成し、その特性のスクリーニングをおこなう。同時に Me-BIPAM のピナフル環への電子求引性置換基の導入について検討し、新規合成ルートを確認する。合成した新規配位子は、ロジウムカルボニル錯体を利用し赤外吸収分光分析から酸性を評価する。また、合成された不斉配位子のうち優れた特性を有するものから優先的に直接不斉ヒドロアリール化に対する触媒活性を調査する。

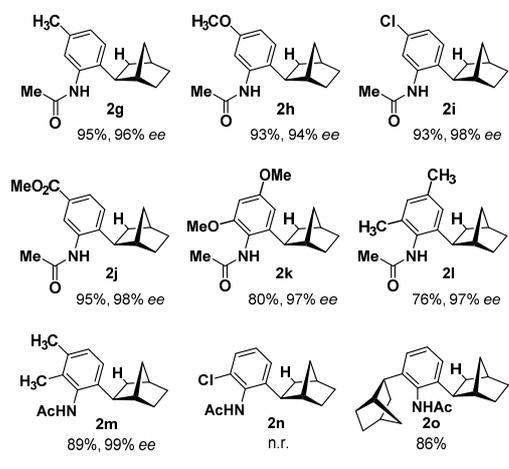
4. 研究成果

上記の研究目的を達成するため、Me-BIPAM 配位子の架橋部を変更した誘導体を合成し、反応性・選択性の比較をおこなったが、現在までの研究では、反応性・選択性と配位子特性との相関関係を明確化することはできていない。一方で、不斉配位子 Me-BIPAM を用いた直接不斉ヒドロアリール化反応に対する触媒性能調査を進めたところ、以下の成果を挙げることができた。

(1) アニリン誘導体を配向基とする 2-ノルボルネンの直接不斉ヒドロアリール化反応

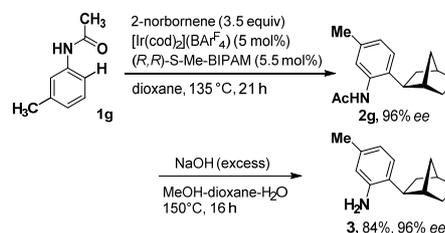
Table 1. Iridium/S-Me-BIPAM-catalyzed asymmetric alkylation of aniline derivatives **1a-1n**.





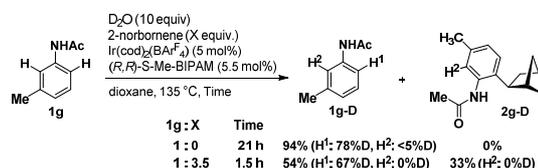
硫黄架橋バイノール構造をもつ二座のホスホロアミダイト配位子 (S-Me-BIPAM) とカチオン性イリジウムで構成される触媒がアニリン誘導体を配向基とする 2-ノルボルネンの直接不斉ヒドロアリール化に対して高活性を示すことを見出した (Table 1)。最適条件は 135 だが、100 の反応条件でも良好な結果が得られた (2a)。アミド部のアルキル構造は反応性及び選択性に影響を及ぼさず、エチル基、イソプロピル基、ターシャリーブチル基をもついずれの基質でも高いエナンチオ選択性が得られた (2a-2d)。しかし、カルバメートや 3 級のアミドを配向基とした場合には反応は進行しなかった (2e, 2f)。2g-2n に置換基許容性調査の結果を示した。メチル基やメトキシ基の他、クロロ基やエステルを有する場合にも高収率かつ高エナンチオ選択的に反応が進行し生成物が得られた。一方、オルト位にクロロ基をもつアセトアニリドは本反応の基質として適しておらず、目的生成物は得られなかった。現在のところ原因は不明だが、重水添加実験の結果、基質 1n では C-H 結合の活性化が進行しないことが分かっている。置換基をもたないアセトアニリドを基質として用いた場合、ジヒドロアリール化体のみが優先して生成した (2o)。ジメチルカルバモイル基を配向基とした場合にはモノヒドロアリール化体が選択的に得られることが既に分かっており、それとは対照的な結果が得られている。モノヒドロアリール化及びジヒドロアリール化の選択性は配向基周囲の立体障害に起因すると考えられる。

また、ヒドロアリール化で得られる生成物の更なる分子変換についても検討をおこなった。配向基であるアミド基は、加水分解によってエナンチオ選択性の低下無くアミノ基へと変換可能であることを確認した。(Scheme 1)



Scheme 1. hydrolysis of 2g with aqueous NaOH

更に、重水を用いた簡単な機構解析実験をおこなった (Scheme 2)。ノルボルネン無添加条件では H¹ で 78% 重水素化が進行した。また、ノルボルネン添加条件でも H¹ で 67% 重水素化が進行した。いずれの反応条件でも H² では C-H 活性化はほぼ進行しなかった。これらの結果から本触媒反応では C-H 結合の活性化は可逆的であることが明らかとなった。



Scheme 2. Deuterium incorporation in substrate 1g.

本研究成果は *Asian J. Org. Chem.* に掲載され、*Front Cover* に選出された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

白井 智彦、岡本 隼一、山本 靖典、
 Iridium-Catalyzed Direct Asymmetric
 Alkylation of Aniline Derivatives using
 2-Norbornene, *Asian J. Org. Chem.*, **2018**, *7*,
 1054–1056.

DOI: 10.1002/ajoc.201800185

査読有

〔学会発表〕(計 2 件)

白井 智彦

効率的な触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応、
 高知化学会第 30 回研究会

2017 年 8 月 26 日

高知大学 (高知)

岡本 隼一； 白井智彦
アニリン誘導体を配向基とするピシクロア
ルケンの直接不斉ヒドロアリアル化反応、
2017 年日本化学会中国四国支部鳥取大会
2017 年 11 月 11 日
鳥取産業体育館（鳥取）

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

白井 智彦 (SHIRAI, Tomohiko)
高知工業高等専門学校・ソーシャルデザイン
工学科・助教
研究者番号：8 0 7 8 4 6 4 4

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()