

令和元年6月14日現在

機関番号：82626
 研究種目：基盤研究(C) (一般)
 研究期間：2016～2018
 課題番号：16K05773
 研究課題名(和文)カルボニル化合物やアミン化合物のsp³炭素-水素結合を官能基化する新戦略の実践

研究課題名(英文)Implementation of a new strategy in transition metal catalyzed functionalization of the sp³ carbon-hydrogen bond of carbonyl and amine compounds

研究代表者
 矢田 陽(Yada, Akira)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・材料・化学領域・研究員

研究者番号：70619965

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：遷移金属触媒による炭素-水素結合の変換反応において、これまで困難であったカルボニル化合物やアミン化合物のsp³炭素-水素結合の活性化・官能基化する反応開発に取り組み、sp³炭素-水素結合の活性化法の汎用性を高めることを目的として研究を行なった。その結果、N-カルボキシルアミンを出発原料とする新規 β -ラクタム合成反応を発見した。この反応は、窒素-酸素結合の活性化と続く α -酸化炭素の挿入、 β -位の炭素-水素結合、還元的脱離によって進行していると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られた成果は、1つの分子内で窒素-酸素結合と炭素-水素結合の2種類の結合の切断を伴うというこれまでにほとんど知られていない形式で進行するものであり、学術的に極めて興味深いものである。また、標的分子の合成する工程を短縮できたり副生成物を最小限に抑えることもできるため、環境調和に優れた次世代型プロセスとして期待できる。さらに研究を進展させることによって、汎用性が高い炭素-水素結合の直接活性化・官能基化反応の開発につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：In this research project, transition metal catalyzed sp³-carbon-hydrogen bond functionalization of carbonyl compounds and amine compounds, which are otherwise difficult to activate and functionalize previously, is studied in order to improve the practicality and efficiency of the C-H bond functionalization reaction. As the result, palladium-catalyzed carbon monoxide insertion reaction into the C-H bond at the β -position of N-carboxyl amine to furnish β -lactam is found. The reaction undergoes through the cleavages of nitrogen-oxygen and carbon-hydrogen bond in the molecule, which is scientifically interesting and mechanistically unprecedented.

研究分野：有機合成化学

キーワード：炭素-水素結合活性化 遷移金属触媒 窒素-酸素結合切断

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

炭素-水素結合を遷移金属触媒によって直接活性化/官能基化する反応(ポストクロスカップリング反応)は、あらかじめ反応点をメタル化したり脱離基を導入しておいたりする必要がなく、標的分子を短工程かつ副生成物を最小限に抑えながら合成できるため、環境調和に優れた次世代型プロセスとして期待されている。従来、非極性結合である炭素-水素結合の活性化は非常に困難であったが、有機分子内の官能基を配向基として利用したり、あるいは新たに配向基を導入したりすることで活性化が可能となった。特に後者による手法は、アミノキノリンやピコリンアミドを配向基として導入することで、 sp^2 炭素-水素結合のみならず、非常に困難とされていた sp^3 炭素-水素結合の活性化も可能になることが2005年にDaugulisらによって報告されて以来、国内外を問わず精力的に研究され、この10年の間に急速に進歩した。しかし、配向基の導入により活性化できる化合物がカルボン酸や第一級アミノ化合物などに未だ限定されており、それ以外の化合物の sp^3 炭素-水素結合を活性化するためには、新しい配向基の設計や導入法の開発や、あるいはそれを代替する新しい手法や方法論の開拓が非常に重要であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、きわめて有用な分子変換手法である遷移金属触媒による炭素-水素結合の変換反応において、これまで困難であったカルボニル化合物やアミン化合物の sp^3 炭素-水素結合の活性化・官能基化を達成して、 sp^3 炭素-水素結合の活性化法の汎用性を高めることを目的とする。

3. 研究の方法

カルボニル化合物に適した新しい配向基を設計・開発し、これを用いてカルボニル化合物のβ位の sp^3 炭素-水素結合選択的な官能基化を達成する。研究代表者はパラジウム触媒によるアルキルアニリン誘導体の炭素-水素結合のアリール化反応が、触媒量のサリチルアルデヒドを添加することで進行することを見つけていた(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1073-1076)。この知見をもとに本研究では、分子内に配向性元素を有するアニリン誘導体を設計し、これと遷移金属触媒を用いて、カルボニル化合物のβ位の sp^3 炭素-水素結合選択的な官能基化反応を開発する。

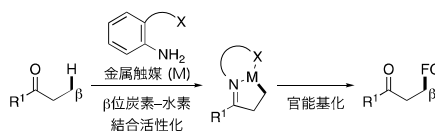
アミンから容易に合成可能なN-カルボキシルアミンを用いて、窒素-酸素結合への低原子価遷移金属錯体の酸化的付加と、つづく分子内炭素-水素結合の活性化を経る位置選択的な官能基化反応を開発する。さまざまな結合への酸化的付加に実績があるパラジウムやニッケル、ロジウムなどの金属を中心に検討を行う。反応は熱力学的に有利な五員環中間体を經由し、窒素原子のγ位で進行すると予想されるが、例えば一酸化炭素(CO)の存在下で反応させれば、金属-窒素結合間にCOが挿入し、窒素原子のβ位が活性化された五員環中間体の形成も可能である。したがって、CO雰囲気下での反応も検討し、β位選択的な官能基化反応の開発にも取り組む。

4. 研究成果

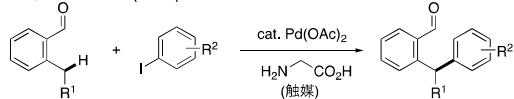
カルボニル基に適した新しい配向基の設計とカルボニル化合物のβ位の sp^3 炭素-水素結合選択的な官能基化反応の開発

研究を計画していた当初、初年度はアルデヒドやケトンなどのカルボニル化合物の炭素-水素結合を官能基化に適した新しい配向基を設計・開発する予定であった。しかし、研究を開始する段階で同様のアイデアによる反応が国際論文誌に報告された(Jin-Quan Yu et al. *Science*, **2016**, *351*, 252、Haibo Ge et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12775)。

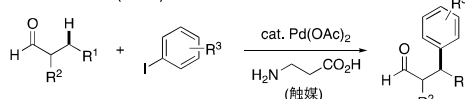
<当初の研究計画>



<Jin-Quan Yu et al. (2016)>



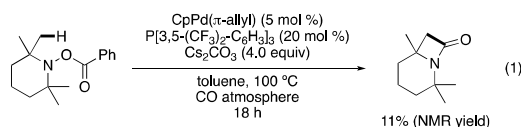
<Haibo Ge et al. (2016)>



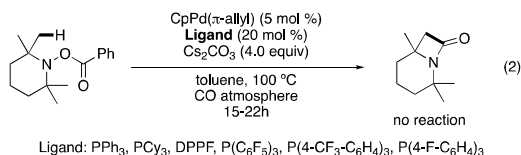
したがって、初年度に予定していた研究開発を断念し、次年度以降の研究計画内容であるN-カルボキシルアミンの炭素-水素結合の位置選択的な官能基化反応の開発に着手した。

N-カルボキシルアミンの炭素-水素結合の位置選択的な官能基化反応の開発

次に、合成した基質を用いて、一酸化炭素雰囲気下でパラジウム触媒と塩基を添加して加熱攪拌したところ、想定していた通り、窒素原子のβ位の炭素-水素結合の活性化と一酸化炭素の挿入反応が進行してβ-ラクタムを得ることに成功した(式1)。



本反応の収率の向上を目指し、さまざまな検討を試みた。例えば、式(2)に示すようにパラジウム触媒上のリン配位子をさまざま検討したが、いずれの場合にも反応は全く進行せず原料のカルボキシリアミンが回収されるのみであった。また、さまざまな塩基についても検討してみたが、収率の改善は見られなかった(Table 1)。



entry	Base	yield(%)
1	K ₂ CO ₃	0
2	KHCO ₃	4
3	Na ₂ CO ₃	1
4	K ₃ PO ₄	3
5	CsF	4

Table 1. 塩基の検討結果

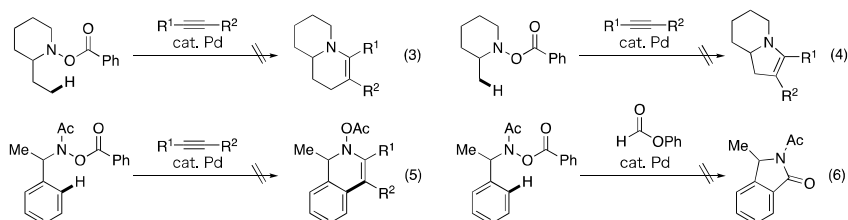
一方、本触媒反応の鍵となるのは塩基として働くカルボキシラーとの置換基の構造であると考えられ、次にその効果について検証を行うため、窒素原子上にさまざまなカルボキシラートが置換した基質を合成した。本反応においては窒素原子上にカルボキシラート上の置換基(R)が反応収率に大きく影響を与えることがわかった(Table 2)。例えば置換基をフェニル基からメチル基にすると反応は全く進行しなくなった (entry 2)。一方で、かさ高い *t*-ブチル基にすると収率の若干の向上が見られた(entry 3)。さらにフェニル基と比べてベンゼン環上が電子不足になるペンタフルオロフェニル基にすると収率は 23%にまで向上した (entry 4)。以上の検討から、カルボキシラート上の置換基がかさ高くかつ電子不足であるほど本反応が効率的に進行することが明らかになった。

entry	R	yield(%)
1	Ph	11
2	Me	0
3	<i>t</i> Bu	16
4	C ₆ F ₅	23

Table 2. 置換基(R)の効果

本反応では、一酸化炭素源として一酸化炭素ガスを使用している。しかし、一酸化炭素ガスは取り扱いの仕方によっては危険である上に、溶媒への溶解性が乏しいため、安全性および効率性を考慮すると、他の一酸化炭素源を用いることが効果的であると考えた。そこで、一酸化炭素ガスを放出することが知られているさまざまな金属カルボニル化合物の添加を試みた。しかしながら、反応効率の改善は見られず、本反応にはあまり効果的ではないことがわかった。

次に、上記の反応開発で得られた知見を基に、N-カルボキシリアミンと不飽和化合物の反応による、窒素原子の γ 位の炭素-水素結合の切断を伴った含窒素環状化合物の新規合成法の開発にも取り組んだ。さまざまな基質を合成して、アルキンとの反応についてパラジウム触媒をベースにさまざまなリン配位子と塩基、溶媒などの組み合わせについて検討を行った。しかしながら、原料基質は消費されるものの、目的とする環状化合物の生成は全く見られなかった(式 3-5)。不飽和化合物としてアルキンの代わりに一酸化炭素との反応についても検討した。一酸化炭素源として、一酸化炭素を系内で発生するギ酸フェニルとの反応についても検討を試みたが、目的生成物は得られなかった(式 6)。



一方、上記の新規 β -ラクタム合成反応の開発において、窒素原子上のカルボキシラートの構造が炭素-水素結合活性化の鍵であることが明らかになったが、その効果についてさらに調べるために、機械学習によるモデル化を進めた。研究代表者は最近、機械学習を活用した触媒反応

の予測技術の開発に成功している(*Chem. Lett.* **2018**, 47, 284)。この技術を活用して機械学習モデルを構築するために、計算化学によるさまざまなカルボン酸の数値化を試みた。その結果、カルボニル基の電荷に関する情報を数値化することに成功した。現在、カルボニル基の赤外吸収振動の数値化を試みており、今後は機械学習によって炭素-水素結合の活性化の鍵となるカルボン酸の構造等の解明を行っていく予定である。

以上のように、本研究ではパラジウム触媒による N-カルボキシルアミンのβ位の炭素-水素結合の位置選択的な活性化と一酸化炭素の挿入による新規β-ラクタム合成反応を発見することに成功した。この反応はまだまだ収率に改善の余地があるものの、医薬品等に含まれる重要なβ-ラクタム骨格の新規合成法として期待できるものである。また本反応はパラジウムの窒素-酸素結合への酸化的付加と、窒素のβ位の炭素-水素結合の活性化という、1つの分子内で2種類の結合切断を伴うものであり、学術的にも極めて興味深いものである。このような知見は極めて重要かつ基盤的なものであり、今後の新反応開発に大いに活かすことができると期待している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1件)

Akira Yada, Shoki Nishi, Yuta Sato, Sakina Ichinoseki, Masahiro Murakami, “Palladium-Catalyzed Dehydrogenative Coupling Reaction of Terminal Alkynes with Unactivated Alkenes”, 査読有り、*Journal of Chinese Chemical Society*, **2018**, 65, 117–121. DOI: 10.1002/jccs.201700268

〔学会発表〕(計 3件)

矢田 陽、廖文卿、石原優実、佐藤裕太、村上正浩、サリチルアルデヒドを配向基として利用した炭素-水素結合の活性化反応、第6回 JACI/GSC シンポジウム、2017年

矢田 陽、有機合成化学者が挑戦する AI×触媒研究、「AI と有機合成化学」第2回勉強会、2018年

矢田 陽、キャタリストインフォマティクス ~触媒の自動発見を目指して~、第2回産総研化学研究シンポジウム、2018年

〔図書〕(計 3件)

矢田 陽、佐藤一彦、人工知能(AI)による触媒反応の収率予測技術、日本工業出版、配管技術、2018年、60巻、14号、1–5

矢田 陽、佐藤一彦、人工知能による触媒反応の予測 (キャタリストインフォマティクス)、日本化学会、化学と教育、2019年、67巻、2号、70–73

矢田 陽、佐藤一彦、触媒技術の動向と展望 2019、触媒学会、2019年、101–112

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0件)

取得状況 (計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://irc3.aist.go.jp/incorporate/team/flow/>

6. 研究組織

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。