

令和元年6月12日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08166

研究課題名(和文) 触媒的化学選択性制御を基軸とした直接的かつ酸化的カップリング反応の開拓

研究課題名(英文) Development of Catalytic Chemoselective Oxidative Cross-Coupling Reactions

研究代表者

矢崎 亮 (Yazaki, Ryo)

九州大学・薬学研究院・助教

研究者番号：70635812

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)：既存の合成手法では発現できない新たな選択性を触媒によって制御する反応は、医薬品をはじめとした新たな機能性分子創製の強力な手法となる。本研究課題では、申請者のこれまでの化学選択的な反応開発研究とデザイン型カルボン酸誘導体を用いた不斉反応開発を基盤として、従来のレドックス中性な反応(付加反応)とは一線を画す酸化的カップリング反応における新たな触媒的な化学選択的反応の開発とその制御法の方法論の確立を目的とする。研究で得られる生成物は、従来法では多段階を必要とし、本研究成果により新規機能性分子探索のための独自のライブラリーを構築することができる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では環境調和性に優れた酸素を酸化剤として用いる酸化的クロスカップリング反応の開発に成功した。本反応で得られる  $\alpha$ -ヒドロキシ酸誘導体や非天然型  $\beta$ -二置換アミノ酸は医薬品をはじめとした機能性材料としての利用が期待され、また様々な変換が可能であることから有用な合成素子としての活用が期待される。さらに本研究で得られる酸化的クロスカップリング反応機構を基盤に、さらに独自のライブラリー構築のための新たな反応開発を行なっている。

研究成果の概要(英文)：Catalytic-controlled chemoselective reaction is a powerful methodology for the synthesis of new functional molecules such as pharmaceuticals. The purpose of this study is to develop a new catalytic chemoselective reaction in oxidative coupling reaction which is different from conventional redox neutral reaction. The products obtained in this study require multiple steps in conventional methods, and the results of this study enable us to construct a unique library for the search for novel functional molecules.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ラジカル 酸化 脱水素型 銅 酸素 アミノ酸 カルボン酸

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

環境調和性に優れた従来法では達成困難な化学選択性の制御法の確立は、新規ケミカルスペースの開拓を可能とする次世代ツールとして注目を集めている。しかし触媒的に官能基本来の化学選択性を逆転・制御する手法は極めて限定的であり、その開発が強く求められている。本課題に対し申請者はこれまでに、独自のソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基協奏機能触媒による無保護アミノアルコールのヒドロキシ基選択的な共役付加反応の開発に成功した。さらに本結果を基に、より実用的な反応として、医薬品やペプチド、核酸誘導体のヒドロキシ基に、様々な官能基を直接的に導入することに成功している。しかしながらこれらの反応は、反応基質として電子不足オレフィンなどの活性化された求電子剤を用いたレドックス中性な付加反応に限定されていた。

### 2. 研究の目的

本研究課題では、申請者独自の化学選択的反応開発とデザイン型カルボン酸誘導体の触媒的活性化の研究を基盤として、これまでの単純なレドックス中性な反応系から、触媒による化学選択的かつ酸化的カップリング反応の開発を目的とした。特に本研究では、環境調和性に優れた酸素を酸化剤として用いるカルボン酸等価体の 位酸化反応、脱水素型カップリングにおいて、望みのクロスカップリング生成物を化学選択的に得る合成手法の開発を中心に研究を行なった。

### 3. 研究の方法

位酸化反応では、アシルピラゾールを用いた酸素雰囲気下における触媒的な反応開発検討を行なった。アシルピラゾールはカルボン酸から容易に合成可能で、触媒反応後に直接的なアミド化反応など種々の官能基変換が可能で、ヒドロキシ酸誘導体以外にも有用な合成素子となり得る。また脱水素型反応ではアミノ酸原料のアズラクトンを用いたラジカル型の酸化的クロスカップリング反応の開発を行なった。

### 4. 研究成果

アシルピラゾールを用いた 位酸化反応では酸素化試薬の選択が重要であり、種々検討の結果、TEMPO を用いた際に目的の 位酸化反応が円滑に進行することを見出した。また触媒検討の結果、我々がこれまで報告しているアミノ化反応と異なり Lewis 酸性の高い二価の銅触媒と比較して一価の銅触媒が優れた触媒活性を示すことがわかった。種々コントロール実験を行なった結果、一価銅と TEMPO と酸素より生成される二価銅錯体が協奏機能触媒として働くことが示唆された。また本反応では外部塩基の添加を必要とせず、化学選択的な活性化だけでなく、多様な官能基が共存する医薬品や天然物の合成終盤における位酸化が可能であった。

脱水素型反応ではアミノ酸原料のアズラクトンを用い、鉄触媒存在下インドール誘導体との脱水素型クロスカップリング反応が円滑に進行することを見出した。本反応は従来法では必須であった化学量論量以上の過酸化物の使用を必要とせず、低温化円滑に反応が進行することが確認された。また顕著な配位子効果も確認されているため今後立体選択的な反応への展開も期待される。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 13 件)

1. Mechanistic Insight into Catalytic Aerobic Chemoselective  $\alpha$ -Oxidation of Acylpyrazoles

Seiya Taninokuchi, Ryo Yazaki,\* Takashi Ohshima\*

*Heterocycles*, **2019**, 99, accepted

2. Chemoselective Catalytic Dehydrogenative Cross Coupling of 2-Acylimidazoles: Mechanistic Investigations and Synthetic Scope

Tsukushi Tanaka, Kayoko Hashiguchi, Takafumi Tanaka, Ryo Yazaki,\* Takashi Ohshima\*

ACS Catal. **2018**, 8, 8430-8440.

3. Strategy for Catalytic Chemoselective Cross-Enolate Coupling Reaction via a Transient Homocoupling Dimer  
Takafumi Tanaka, Tsukushi Tanaka, Taro Tsuji, Ryo Yazaki,\* Takashi Ohshima\*  
Org. Lett. **2018**, 20, 3541-3544.
4. An Expeditious Route to *trans*-Configured Tetrahydrothiophenes Enabled by Fe(OTf)<sub>3</sub>-Catalyzed [3+2] Cycloaddition of Donor-Acceptor Cyclopropanes with Thionoesters  
Yohei Matsumoto, Daiki Nakatake, Ryo Yazaki,\* Takashi Ohshima\*  
Chem. Eur. J. **2018**, 24, 6062-6066
5. Catalytic Aerobic Chemoselective  $\alpha$ -Oxidation of Acylpyrazoles en Route to  $\alpha$ -Hydroxy Acid Derivatives  
Seiya Taninokuchi, Ryo Yazaki,\* Takashi Ohshima\*  
Org. Lett. **2017**, 19, 3187-3190.

[学会発表](計 58 件)

1. 会議名：第 54 回化学関連支部合同九州大会  
日時：2017 年 7 月 1 日  
場所：北九州国際会議場  
発表日：2017 年 7 月 1 日  
題名：エステル等価体の触媒的酸化的  $\alpha$ -ベンジル化反応の開発  
発表者：田中津久志、田中尊書、矢崎亮、大嶋孝志（九州大学大学院薬学研究院）（ポスター）
2. 会議名：第 50 回有機金属若手の会 夏の学校  
日時：2017 年 8 月 7 日~2017 年 8 月 9 日  
場所：札幌市定山温泉（北海道）  
発表日：2017 年 8 月 7 日  
題名：エステル等価体の触媒的酸化的  $\alpha$ -ベンジル化反応の開発  
発表者：田中津久志、橋口佳代子、田中尊書、矢崎亮、大嶋孝志（九州大学大学院薬学研究院）（ポスター）
3. 会議名：第 29 回若手研究者のためのセミナー  
日時：2017 年 8 月 26 日  
場所：九州大学伊都キャンパス（福岡）  
発表日：2017 年 8 月 26 日  
題名：エステル等価体の触媒的酸化的  $\alpha$ -アルキル化反応の開発  
発表者：田中津久志、橋口佳代子、田中尊書、矢崎亮、大嶋孝志（九州大学大学院薬学研究院）（ポスター発表）
4. 会議名：第 64 回有機金属化学討論会  
開催日：2017 年 9 月 7 日~9 日  
開催場所：東北大学川内キャンパス（宮城県）  
発表日：2017 年 9 月 8 日  
題名：Catalytic chemoselective oxidative cross-enolate coupling Reaction

発表者（全員）：Ryo Yazaki, Takafumi Tanaka, Tsukushi Tanaka and Takashi Ohshima (Oral)

5. 会議名：第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム  
開催日：2017 年 11 月 6 日～7 日  
開催場所：富山国際会議場（富山）  
発表日：2017 年 11 月 6 日  
題名：酸素雰囲気下におけるアシルピラゾールの触媒的・化学選択的 位酸化反応の開発  
発表者：谷之口誠也、矢崎亮、大嶋孝志（九州大学大学院薬学研究院）ポスター
6. 会議名：第 34 回 日本薬学会九州支部大会  
開催日：2017 年 11 月 25 日～26 日  
開催場所：崇城大学（熊本）  
発表日：2017 年 11 月 25 日  
題名：カルボン酸等価体の触媒的酸化的  $\alpha$ -ベンジル化反応  
発表者：田中津久志、橋口佳代子、田中尊書、矢崎亮、大嶋孝志（九州大学大学院薬学研究院）
7. 会議名：第 112 回有機合成シンポジウム 2017 年【秋】  
開催日：2017 年 12 月 6 日～7 日  
開催場所：早稲田大学（東京）  
発表日：2017 年 12 月 6, 7 日  
題名：ホモカップリング体形成を活用したエノラートの触媒的酸化的クロスカップリング反応の開発  
発表者（全員）：田中尊書、田中津久志、矢崎亮、大嶋孝志（九州大学大学院薬学研究院）  
口頭、ポスター（両方）
8. 会議名：IRCCS-JST CREST Joint Symposium (IMCE)  
開催日：2018 年 1 月 24 日～26 日  
開催場所：九州大学筑紫キャンパス（福岡）  
発表日：2018 年 1 月 25, 26 日  
題名：Direct Catalytic Chemoselective Oxidative Cross-Enolate Coupling Reaction via a Transient Homo-Coupling Dimer  
発表者：Takafumi Tanaka, Tsukushi Tanaka, Ryo Yazaki, Takashi Ohshima (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University)  
ポスター
9. 会議名：IRCCS-JST CREST Joint Symposium (IMCE)  
開催日：2018 年 1 月 24 日～26 日  
開催場所：九州大学筑紫キャンパス（福岡）  
発表日：2018 年 1 月 25 日～26 日  
題名：Catalytic Aerobic Chemoselective  $\alpha$ -Oxidation of Acylpyrazoles  
発表者（全員）：Seiya Taninokuchi, Ryo Yazaki, Takashi Ohshima (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University) (Poster)
10. 会議名：IRCCS-JST CREST Joint Symposium (IMCE)  
開催日：2018 年 1 月 24 日～26 日  
開催場所：九州大学筑紫キャンパス（福岡）  
発表日：2018 年 1 月 25, 26 日  
題名：カルボン酸等価体の触媒的酸化的  $\alpha$ -ベンジル化反応

発表者(全員): 田中津久志、橋口佳代子、田中尊書、矢崎亮、大嶋孝志(九州大学大学院薬学研究院)

ポスター

11. 会議名: KU-NTU Joint International Symposium on Pharmaceutical Sciences  
開催日: 2018年3月5日  
開催場所: 九州大学馬出キャンパス(福岡)  
発表日: 2018年3月5日  
題名: Chemoselective Oxidative Cross-Enolate Coupling  
発表者(全員): Yazaki Ryo(九州大学大学院薬学研究院)  
Oral
12. 会議名: 日本化学会第98春季年会  
日時: 2018年3月20日~23日  
場所: 日本大学 理工学部船橋キャンパス(千葉)  
発表日: 2018年3月23日  
題名: Chemoselective Oxidative Cross-Enolate Coupling  
発表者: Yazaki Ryo, Tanaka Takafumi, Tanaka Tsukushi, Ohshima Takashi(九州大学大学院薬学研究院)  
口頭
13. 会議名: 日本薬学会第138年会  
日時: 2018年3月25日~28日  
場所: 石川県立音楽堂、金沢市アートホール、ANA クラウンプラザホテル金沢など(金沢)  
発表日: 2018年3月25日  
題名: カルボン酸等価体の触媒的酸化的  $\alpha$ -ベンジル化反応  
発表者: 田中津久志、橋口佳代子、田中尊書、矢崎亮、大嶋孝志(九州大学大学院薬学研究院)  
口頭
14. 会議名: 第28回万有福岡シンポジウム  
日時: 2018年5月12日  
場所: 九州大学医学部百年講堂(福岡)  
発表日: 2018年5月12日  
題名: カルボン酸等価体の触媒的酸化的  $\alpha$ -ベンジル化反応  
発表者: 田中津久志、橋口佳代子、田中尊書、矢崎亮、大嶋孝志(九州大学大学院薬学研究院)(ポスター発表)
15. 会議名: 4th International Symposium on C-H Activation (ISCHA-4)  
日時: 2018年8月30日~9月2日  
場所: Keio University Hiyoshi Campus  
発表日: 2018年8月30,31日  
題名: Catalytic Oxidative  $\alpha$ -Benzylation of Carboxylic Acid Equivalents  
発表者: Tsukushi Tanaka, Kayoko Hashiguchi, Takafumi Tanaka, Ryo Yazaki, Takashi Ohshima (Kyushu University) (Poster)
16. 会議名: 第60回天然有機化合物討論会  
開催日: 2018年9月26日~28日  
場所: 久留米シティプラザ

発表日：2018年 9月27日

題名：アシルピラゾールをカルボン酸等価体プラットフォームとする化学選択的触媒反応

発表者： 矢崎亮、谷之口誠也、徳益圭祐、大嶋孝志（ポスター）

17. 会議名：第2回 産総研化学研究シンポジウム  
開催日：2018年10月12日  
場所：産業技術総合研究所 触媒化学融合研究センター（つくば）  
発表日：2018年10月12日  
題名：化学選択性の精密制御のための触媒反応設計  
発表者： 矢崎亮（口頭、招待）
  
18. 会議名：第44回反応と合成の進歩シンポジウム  
開催日：2018年11月5日～6日  
場所：熊本市民会館（熊本）  
発表日：2018年11月6日  
題名：2-アシルイミダゾールの化学選択的な触媒的脱水素型クロスカップリング反応  
発表者：田中津久志、橋口佳代子、田中尊書、 矢崎亮、大嶋孝志（九州大学大学院薬学研究院）（ポスター）
  
19. 会議名：有機合成化学協会 第114回シンポジウム【秋】  
開催日：2018年11月6日～7日  
場所：早稲田大学国際会議場  
発表日：2018年11月6日（口頭）、7日（ポスター）日  
題名：カルボン酸等価体の触媒的酸化的  $\alpha$ -ベンジル化反応  
発表者：田中津久志、橋口佳代子、田中尊書、 矢崎亮、大嶋孝志（九州大学大学院薬学研究院）ポスター
  
20. 会議名：The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-14)  
開催日：2018年11月12日～16日  
場所：Rihga Royal Hotel (Kyoto)  
発表日：2018年11月14日  
題名：Chemoselective Catalytic Dehydrogenative Cross Coupling of 2-Acylimidazoles  
発表者： Ryo Yazaki, Tsukushi Tanaka, Kayoko Hashiguchi, Takafumi Tanaka, Takashi Ohshima (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University) (Poster)
  
21. 会議名：第14回 IoL コロキウム 特別講演会  
日時：2018年12月21日  
場所：山口大学工学部(常盤キャンパス) D棟 第32講義室  
発表日：2018年12月21日  
題名：化学選択性の精密制御のための触媒反応設計  
発表者： 矢崎亮（九州大学大学院薬学研究院）（口頭、招待）

〔その他〕

ホームページ等：<http://green.phar.kyushu-u.ac.jp>

6. 研究組織