

令和 2 年 5 月 24 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K17805

研究課題名(和文) 動的速度論的分割を基盤とする新規不斉クロスカップリング反応の開拓

研究課題名(英文) Development of enantioselective cross-coupling based on dynamic kinetic resolution

研究代表者

南保 正和 (Nambo, Masakazu)

名古屋大学・トランスフォーマティブ生命分子研究所・特任講師

研究者番号：10705528

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：スルホニル基の電子求引基および脱離基としての潜在的な特性に着目し、a位のラセミ化とパラジウム触媒クロスカップリング反応を利用したトリアリールメタン類のエナンチオ選択的合成を達成した。また本研究過程で銅-カルベン錯体を経由するベンズヒドリルスルホン類の触媒的アミノ化反応を見出した。またa位にフッ素が導入されたベンジルトリフロンを用いたパラジウム触媒による鈴木-宮浦クロスカップリング反応によって、従来合成が困難であったフッ素化されたジアリールメタン類の効率的な合成法の開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

安価で容易に調製できるラセミ体を原料として有用な光学活性化合物を得る手法として動的速度論的光学分割が注目を集めている。しかしながらラセミ化する基質にしか適用できないため、実施できる反応様式や得られる光学活性化合物の種類に大きな制約を受けてしまうジレンマを抱えているのが現状である。本クロスカップリング反応は従来の制約を打破し、多様な形式の分子変換に応用できる可能性を秘めている。

研究成果の概要(英文)：We have found the dynamic kinetic asymmetric cross-coupling reactions using organosulfones for the synthesis of enantio-enriched triarylmethane derivatives. During the course of this study, Cu-catalyzed amination of benzhydrylsulfones through the Cu-carbene intermediate and Pd-catalyzed desulfonylative cross-coupling reactions of α -fluorinated benzylsulfones have also been developed.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉クロスカップリング反応 動的速度論的光学分割 炭素-スルホニル結合活性化 スルホン パラジウム触媒 銅触媒 アミノ化 フッ素化

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。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

光学活性化合物群を効率的に与える触媒的不斉合成は有機合成化学としての学術的な領域を超えて現代社会の我々に多大な恩恵をもたらしてきた。光学活性な新規機能性有機材料や医薬品の創製における不斉合成の必要性は益々高まっており、より多彩な分子変換にも順応する新反応・新触媒の開発が世界中で精力的に行われている。様々な不斉反応の中でも、安価で容易に調製できるラセミ体を原料として光学活性化合物を得る手法は合成の自由度が大きく、有用性が高い。その代表的な手法の1つとして、反応性の差を利用しラセミ体の片方のみを反応させる速度論的光学分割が挙げられる。工業化もされている強力な手法ではあるが、原理的に望みの光学活性生成物の収率は最大 50%に留まる。その欠点を補うべく酵素等による基質のラセミ化と組み合わせることで変換効率を改善した動的速度論的光学分割が注目を集めてきた[1]。しかしラセミ化する基質にしか適用できないため、実施できる反応様式や得られる光学活性化合物の種類に大きな制約を受けてしまうジレンマを抱えている。故に本応募者はこの現状を打破する新しい不斉合成アプローチの開拓が必要であると認識した。

これまでに本応募者は化学的に不活性な炭素-スルホニル(C-SO₂)結合を活性化、続く分子変換を可能にする新触媒の開発を行ってきた。例えば Pd 触媒存在下、メチルフェニルスルホンのメチル基上の 2 つの C-H 結合のアリール化、続くスルホニル基の置換反応を伴ったアリール化によってトリアリールメタン類が効率的に得られることを見出した[2]。またごく最近、スルホニル基上に電子求引基を導入すると C-SO₂ 結合がより活性化され、ジアリールメタン類の合成にも拡張できることを明らかにした。研究成果は入手・調製容易なスルホン化合物がアリールメタン類の自在構築における有用なテンプレート分子となることを示しただけでなく、不活性な C-SO₂ 結合活性化を促進する新たな分子設計指針を提示し、一般的な結合形成反応への応用の可能性を示唆するものである。これまでに第 2 級アルキルハロゲン化物等を用いた不斉クロスカップリング反応はキラルな Ni や Co、Fe 触媒を用いた反応が報告されているものの[3]、基質の調製に多段階を要することや基質一般性の面で依然として改善の余地が残されている。Pd 触媒系においても予め光学純度の高い基質を用いた立体特異的な反応に限られており[4]、依然として効率的な手法が欠如している現状からも不斉クロスカップリング反応を開拓する意義は大きい。このような背景の下、本応募者はこれまでの C-SO₂ 結合活性化を起点とする合成戦略と強力な電子求引基であるスルホニル基がα位を活性化する現象に再度着目した。すなわち、塩基によってα位のラセミ化が起こると同時にキラルな Pd 触媒が一方のエナンチオマーの C-SO₂ 結合を活性化、続くクロスカップリング反応を促進することで、従来にない動的速度論的不斉変換反応が実現できると確信し、本着想に至った。

2. 研究の目的

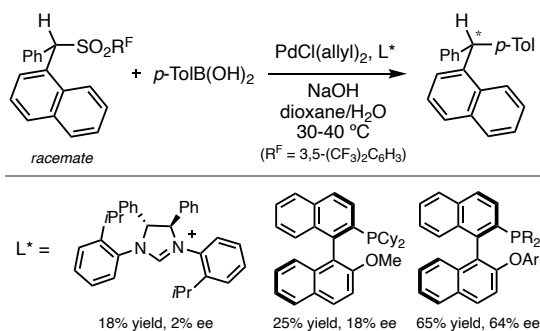
本研究では基質のラセミ化と多様な分子変換を可能とするクロスカップリング反応を同時に促進する反応性官能基を開発することによって、新規動的速度論的不斉変換法の開拓を目的とする。具体的にはスルホニル基の有する電子求引基および脱離基としての潜在的な特性に着目し、α位のラセミ化とクロスカップリング反応を利用したキラルメタン類のエナンチオ選択的な合成を行う。また炭素-炭素結合だけでなく炭素-ヘテロ原子結合形成反応にも拡張することで、多様な骨格を有する光学活性化合物群の直感的かつ迅速な構築を目指す。

3. 研究の方法

- (1) 新規動的速度論的不斉変換反応の開発を目指し、ベンズヒドリルスルホン誘導体とアリールボロン酸を用いたトリアリールメタンの不斉合成を行った。様々な不斉配位子を設計することで不斉収率の向上を試みた。
- (2) C-SO₂ 結合活性化を経由する炭素-ヘテロ原子結合形成反応の開発を目指し、アミノ化反応を検討した。コントロール実験によって、これまでのクロスカップリング反応との反応機構の違いを明らかにした。
- (3) α位をフッ素化したスルホンをクロスカップリング反応に活用することでフッ素化されたジアリールメタン類の合成を検討した。また本手法を駆使したフッ素化された生物活性化合物誘導体の合成を行った。

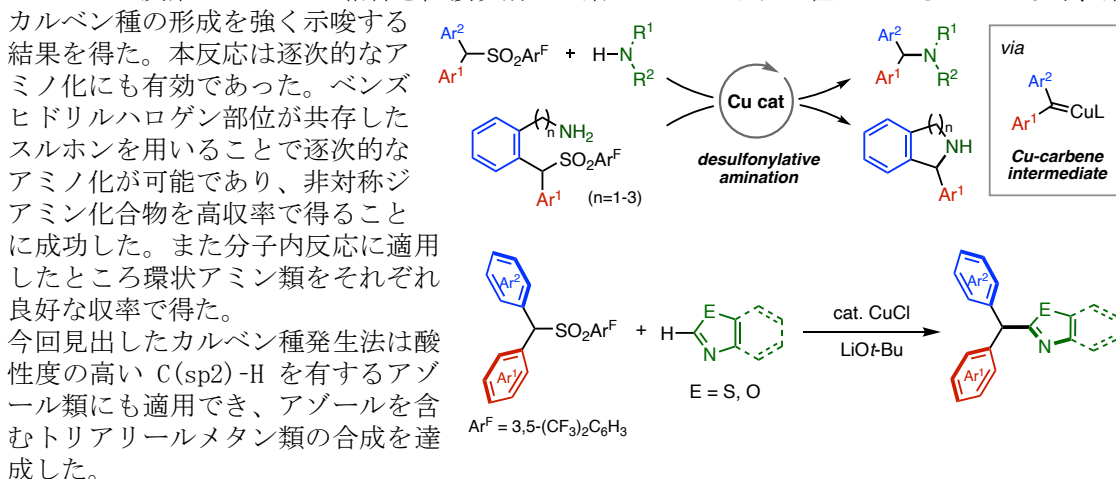
4. 研究成果

(1) 作業仮説に基づき、立体的に非対称なベンズヒドリルスルホン誘導体とアリールボロン酸との不斉クロスカップリング反応を検討した。まず 1-ナフチル(フェニル)メチルスルホンをモデル基質として、パラジウム触媒前駆体と様々な不斉配位子のスクリーニングを行った。これまでに C-SO₂ 結合活性化には N-ヘテロサイクリックカルベン(NHC)配位子が有効であることを見出していたため、不斉 NHC を用いて反応を検討したが、不斉収率は極めて低い結果となった。他の不斉配位子を検討したとこ



ろ、キラルなビナフチル骨格を有する単座ホスフィン(MOP)配位子を用いた際に、不斉誘導が起きていることが分かった。さらにMOP配位子を修飾することでさらに不斉収率を改善することに成功した。現在さらなる不斉収率の向上を目指し、配位子設計を行っている段階である。また多変数解析による不斉反応解析で著名な Matthew Sigman 教授(ユタ大学)と共同研究を進めており、不斉発現の論理的な理解を進めている。

(2) (1)の不斉アリール化反応以外の新しい形式の反応を開発すべく研究を行なった。その結果銅触媒を用いたベンズヒドリルスルホン類のアミノ化反応を見出した。この反応は安価な塩化銅が最も効果的であり、パラジウム触媒では全く反応が進行しない。本反応は様々な1級、2級、アニリン類にも適用できるなど幅広い基質適用範囲を示した。コントロール実験から銅触媒がスルホンの炭素-スルホニル結合を直接切断して銅-ベンズヒドリル種が生じるのではなく、銅-



(3) スルホンのα位の酸性度は高く、脱プロトン化によって官能基化することが容易である。本研究でスルホンのα位のフッ素化に続く有機ホウ素化合物とのクロスカップリングが可能となり、α-フルオロジアリールメタン類が得られることが明らかとなった。本反応はトリフルリル基(-SO₂CF₃)でのみ進行することが特徴であり、理論計算からもトリフルリル基がC-SO₂結合活性化を劇的に促進していることが示唆された。トリフルリル基は容易にベンジル位に導入することができ、本反応を鍵としたフッ素化された生物活性化合物の誘導体合成にも成功した。

Fluorinated Biomolecules

Flavone derivatives

Analog of ABT-518

- Readily available reagents
- Wide substrate scope
- Mechanistic studies
- Late-stage Transformation

Nat. Commun. 2019, accepted

本研究により、動的速度論的不斉クロスカップリング反応によるトリアリールメタン類の不斉合成に初めて成功した。不斉合成への展開には至らなかったが硫黄化合物から多様な新規アリールメタン誘導体を最短工程で得ることが可能となり、生物活性探索研究を加速する有用な手法となると期待される。

<引用文献>

- [1] Bäckvall, J.-E. *et al. Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 321. [2] Nambo, M. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 742. [3] (a) Fu, G. C. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6694. (b) Walsh P. J. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17662. (c) Nakamura, M. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7128. [4] Adrio, J.; Carretero, J. C. *et al. Org. Lett.* **2009**, *11*, 5514.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件/うち国際共著 10件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Salorinne Kirsi, Man Renee W.Y., Lummis Paul, Hazer Maryan Sabooni Asre, Malola Sami, Yim Jacky C.-H., Veinot Alex J., Zhou Wenxia, Hakkinen Hannu, Nambo Masakazu, Crudden Cathleen	4. 巻 56
2. 論文標題 Synthesis and Properties of an Au ₆ Cluster Supported by a Mixed N-Heterocyclic Carbene-Thiolate ligand	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0CC01482F	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Nambo Masakazu, Yim Jacky C.-H., Freitas Luiza B. O., Tahara Yasuyo, Arika Zachary T., Maekawa Yuuki, Yokogawa Daisuke, Crudden Cathleen M.	4. 巻 10
2. 論文標題 Modular synthesis of -fluorinated arylmethanes via desulfonylative cross-coupling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-11758-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Maekawa Yuuki, Arika Zachary T., Nambo Masakazu, Crudden Cathleen M.	4. 巻 17
2. 論文標題 Pyridine-catalyzed desulfonative borylation of benzyl sulfones	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 7300 ~ 7303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9OB01099H	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Yim Jacky C.-H., Nambo Masakazu, Tahara Yasuyo, Crudden Cathleen M.	4. 巻 48
2. 論文標題 Copper-catalyzed Desulfonylative Cross-coupling of Benzhydryl Sulfones with Azoles	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 975 ~ 977
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.190334	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Mina R. Narouz, Kimberly M. Osten, Phillip J. Unsworth, Renee W. Y. Man, Kirsi Salorinne, Shinjiro Takano, Masakazu Nambo, Hannu Hukkinen, Tatsuya Tsukuda, Cathleen M. Crudden et al	4. 巻 -
2. 論文標題 N-heterocyclic carbene-functionalized magic-number gold nanoclusters	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Chemistry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41557-019-0246-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Masakazu Nambo, Yasuyo Tahara, Jacky C.-H. Yim, Cathleen M. Crudden	4. 巻 25
2. 論文標題 Cu-catalyzed Desulfonylative Amination of Benzhydryl Sulfones	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 1923-1926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201805638	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Man Renee W. Y., Li Chien-Hung, MacLean Michael W. A., Zenkina Olena V., Zamora Matthew T., Saunders Lisa N., Rousina-Webb Alexander, Nambo Masakazu, Crudden Cathleen M.	4. 巻 140
2. 論文標題 Ultrastable Gold Nanoparticles Modified by Bidentate N-Heterocyclic Carbene Ligands	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Am. Chem. Soc.	6. 最初と最後の頁 1576 ~ 1579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.7b08516	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ariki Zachary T., Maekawa Yuuki, Nambo Masakazu, Crudden Cathleen M.	4. 巻 140
2. 論文標題 Preparation of Quaternary Centers via Nickel-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling of Tertiary Sulfones	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Am. Chem. Soc.	6. 最初と最後の頁 78 ~ 81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.7b10855	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nambo Masakazu, Crudden Cathleen, Yim Jacky, Fowler Kevin	4. 巻 28
2. 論文標題 Synthesis of Tetraarylmethanes by the Triflic Acid-Promoted Formal Cross-Dehydrogenative Coupling of Triarylmethanes with Arenes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 2936 ~ 2940
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0036-1588563	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yim Jacky C.-H., Nambo Masakazu, Crudden Cathleen M.	4. 巻 19
2. 論文標題 Pd-Catalyzed Desulfonative Cross-Coupling of Benzylic Sulfone Derivatives with 1,3-Oxazoles	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 3715 ~ 3718
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.7b01510	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Masakazu Nambo, Jacky C.-H. Yim, Yasuyo Tahara, Luiza B. O. Freitas, Yuuki Maekawa, Zachary T. Ariki, Cathleen M. Crudden
2. 発表標題 Pd-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling of α -Fluorinated Benzylic Triflones
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masakazu Nambo
2. 発表標題 古くて新しい炭素-スルホニル結合活性化反応の開発
3. 学会等名 有機金属若手の会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masakazu Nambo, Jacky C.-H. Yim, Yasuyo Tahara, Luiza B. O. Freitas, Yuuki Maekawa, Zachary T. Ariki, Cathleen M. Crudden
2. 発表標題 Pd-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling of α -Fluorinated Benzylic Triflones
3. 学会等名 第66回有機金属化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masakazu Nambo
2. 発表標題 Pd-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling of α -Fluorinated Benzylic Triflones
3. 学会等名 Tateshina Conference on Organic Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masakazu Nambo, Jacky C.-H. Yim, Zachary T. Ariki, Yuuki Maekawa, Kevin G. Fowler, Cathleen M. Crudden
2. 発表標題 Modular Synthesis of Multiply-arylated Alkanes through Desulfonylative Cross-Coupling Reactions
3. 学会等名 International Symposium on Main Group Chemistry Directed towards Organic Synthesis (MACOS) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masakazu Nambo, Jacky C.-H. Yim, Zachary T. Ariki, Yuuki Maekawa, Cathleen M. Crudden
2. 発表標題 Pd- and Ni-Catalyzed Desulfonylative Cross-Coupling Reactions of Benzylic Sulfone Derivatives
3. 学会等名 28th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS-28) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masakazu Nambo, Yasuyo Tahara, Jacky C.-H. Yim, Cathleen M. Crudden
2. 発表標題 Cu-Catalyzed Desulfonylative Amination of Benzhydryl Sulfone Derivatives via a Cu-Carbene Intermediate
3. 学会等名 第65回有機金属化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masakazu Nambo, Jacky C.-H. Yim, Zachary T. Ariki, Yuuki Maekawa, Kevin G. Fowler, Cathleen M. Crudden
2. 発表標題 Modular Synthesis of Multiply-arylated Alkanes through Desulfonylative Cross-Coupling Reactions
3. 学会等名 第18回日韓有機金属・錯体化学シンポジウム(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masakazu Nambo, Yasuyo Tahara, Jacky C.-H. Yim, Luiza B. O. Freitas, Yuuki Maekawa, Zachary T. Ariki, Cathleen M. Crudden
2. 発表標題 Modular Synthesis of Fluorinated Arylmethane Derivatives through Desulfonylative Reactions
3. 学会等名 The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-14) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masakazu Nambo, Jacky C.-H. Yim, Yasuyo Tahara, Luiza B. O. Freitas, Yuuki Maekawa, Zachary T. Ariki, Cathleen M. Crudden
2. 発表標題 Desulfonylative Transformations of α -Fluorinated Benzylic Sulfones
3. 学会等名 第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masakazu Nambo, Kohsuke Usui, Daisuke Yokogawa, Jacky C.-H. Yim, Cathleen M. Crudden
2. 発表標題 Pd-Catalyzed Arylation of Methyl Sulfone Derivatives via C-SO ₂ Activation: Mechanistic Studies and Application
3. 学会等名 第64回有機金属化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masakazu Nambo, Jacky C.-H. Yim, Cathleen M. Crudden
2. 発表標題 Pd-Catalyzed Desulfonative Cross-Coupling Reactions of Fluorinated Sulfone Derivatives
3. 学会等名 第40回フッ素化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masakazu Nambo
2. 発表標題 New Chemical Transformations of Organosulfones through C-SO ₂ Activation
3. 学会等名 第98春季年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

SYNLETT Best Paper Award Winners 2017
<https://www.thieme.de/en/thieme-chemistry/2017-winners-123200.htm>
 SYNLETT Best Paper Award 2017を受賞しました
<http://www.itbm.nagoya-u.ac.jp/ja/news/2018/02/Crudden-Synlett.php>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----