

令和 2 年 9 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K14220

研究課題名(和文) 不斉酸化カップリングを鍵とする機能性芳香族複素環化合物の合成

研究課題名(英文) Synthesis of Functional Aromatic Heterocyclic Compounds by Asymmetric Oxidation Coupling

研究代表者

佐古 真 (Sako, Makoto)

大阪大学・産業科学研究所・助教

研究者番号：20804090

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本申請研究では、キラルバナジウム触媒を用いる酸化的ヘテロカップリング反応の開発を行った。その結果、3-ヒドロキシカルバゾールと2-ナフトールを1:1の割合で用い、新規に開発した単核バナジウム錯体を作用させると、目的のキラルピアレノール誘導体が良好な収率と最高88% eeで得られた。酸化的ヘテロカップリング反応でしばしば問題となるホモカップリング体の形成は5%未満に抑えることが出来た。また、本反応では、フェノール性ヒドロキシ基、ピナコラートボリル基、およびハロゲノ基を持つ反応基質を用いても、対応する生成物が良好な収率と高いエナンチオ選択性で得られ、官能基許容の高さも示すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果で得られた成果は、2種類の異なるアレノールの酸化的ヘテロカップリングを高い化学、位置、および立体選択性で触媒的に進行させた世界でも数少ない成功例である。開発した本触媒的不斉合成法で得られる軸性キラリティーを有するピアレノール誘導体は、生物活性化合物や機能性材料に利用可能であり、本手法は新規化合物群の効率的合成法として期待される。

研究成果の概要(英文)：We have developed a highly enantioselective and catalytic oxidative hetero-coupling reaction of functionalized 3-hydroxycarbazoles and 2-naphthols using newly prepared mononuclear vanadium complexes. The reaction was successfully conducted utilizing a 1:1 ratio of two starting materials to preferentially afford axially chiral hetero-coupling products in up to 98% yield with up to 94:6 er. The present catalytic system exhibited good tolerance for functional groups such as halogens (Br and I), (pinacolate)boryl, and free phenolic hydroxy groups. Lastly, the mechanistic studies supported a radical-anion coupling process.

研究分野：有機合成化学

キーワード：キラルバナジウム錯体 酸化的カップリング エナンチオ選択的反応 3-ヒドロキシカルバゾール 2-ナフトール ラジカル-アニオンカップリング 炭素-炭素結合形成反応

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

軸性キラルティーターを有するビアレノール化合物は、キラル配位子や不斉有機分子触媒として利用され、またその骨格は生物活性化合物や天然物の構造にも見受けられる。アレノール類の酸化的カップリング反応は効率良くビアレノール化合物を供給でき、特に光学活性 C_2 対称ビアレノール化合物を与える不斉ホモカップリング反応は数多く報告されている。しかしながら、異なる2種類のアレノール類から C_1 対称ビアレノール化合物を与える酸化的ヘテロカップリング反応は、化学およびエナンチオ選択性の制御が困難であり、その報告例は限られていた。

2. 研究の目的

これまでに申請者の所属する研究室では、2-ナフトール誘導体の不斉ホモカップリング反応において、優れた触媒作用を示す二核バナジウム錯体の開発に成功している。今回、反応基質として3-ヒドロキシカルバゾールと2-ナフトールを用いて、キラルバナジウム触媒を活用する酸化的ヘテロカップリング反応の開発を目的とした。カルバゾール骨格を含むキラルビアレノール化合物は医薬品や機能性材料として用いられており、本カップリング反応を確立できればその効率的合成法として期待できる。

3. 研究の方法

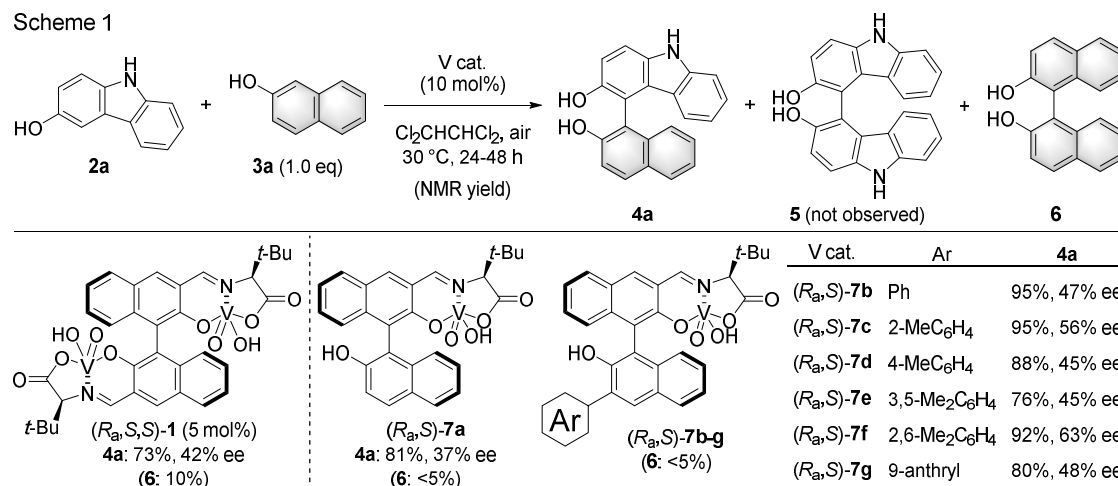
モデル反応基質を3-ヒドロキシカルバゾール(2a)と2-ナフトール(3a)とし、キラルバナジウム触媒を用いて、反応の開発を行った。また、反応の基質一般性の調査や、反応機構研究についても考察を行った。生成物の絶対配置はX線結晶構造解析によって決定した。詳細な方法と結果については次項で説明する。

4. 研究成果

(1) 反応条件の検討

キラルバナジウム触媒の検討結果をScheme 1に示した。二核バナジウム錯体(R_a,S,S)-1存在下、テトラクロロエタンを反応溶媒に、空気中の酸素を共酸化剤とし、30℃で2aと3aの反応を行ったところ、目的のヘテロカップリング体4aが73%収率で得られ、副生成物として3aのホモカップリング体BINOL(6)が10%観測された。この際、2aのホモカップリング体5は確認されなかった。種々検討した結果、単核バナジウム錯体(R_a,S)-7aを用いると4aは81%収率、37% eeで得られ、BINOLの生成は5%未満に抑えることが出来た。更なるエナンチオ選択性の向上を目指し、ピナフチル骨格の3'位に立体的に高い置換基を導入したバナジウム錯体7b-gを調製して反応に用いたところ、2,6-ジメチルフェニル基を有する(R_a,S)-7fにより4aが92%収率、63% eeで得られた。さらに種々の反応溶媒や添加剤、反応時間を検討し、バナジウム触媒(R_a,S)-7f存在下、1,4-ジオキサン中で30℃、96時間反応させたところ、4aを84%収率、88% eeで得ることに成功した。

Scheme 1



(2) 基質一般性の検討

最適反応条件下、基質適用範囲の調査を行った(Scheme 2に抜粋)。フェノール性ヒドロキシ基、フェニル基、およびピナコラートボリル基を持つ反応基質を用いて、対応する生成物4b-dを良好な収率と高いエナンチオ選択性で得ることができた。本反応はハロゲン置換基等も損なわれず官能基許容も高い。

本反応の推定反応機構を Scheme 3 に示す。まず、バナジウム触媒がより酸化しやすい3-ヒドロキシカルバゾール(2a)と反応し中間体 A が生成する。バナジウムによる一電子酸化後、続く2-ナフトール(3a)の求核攻撃によって、炭素-炭素結合が形成され中間体 B となる。最後に空气中の酸素によってバナジウムが再酸化され、ヒドロキシカルバゾール 2a が挿入されると共に中間体 A が再生し、目的のヘテロカップリング体が得られる。

(4) 絶対配置の決定

光学純粋なヘテロカップリング体 4g をキラル高速液体クロマトグラフィーを用いる光学分割により得た。得られた 4g の単結晶をヘキサン/酢酸エチル混合溶液中にて作成し、X 線結晶構造解析を行った。その結果、キラルバナジウム触媒(*R,S*)-4f を用いて得られるヘテロカップリング体の優先エナンチオマーは *R* 体であることが分かった (Figure 1)。

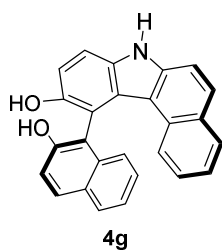
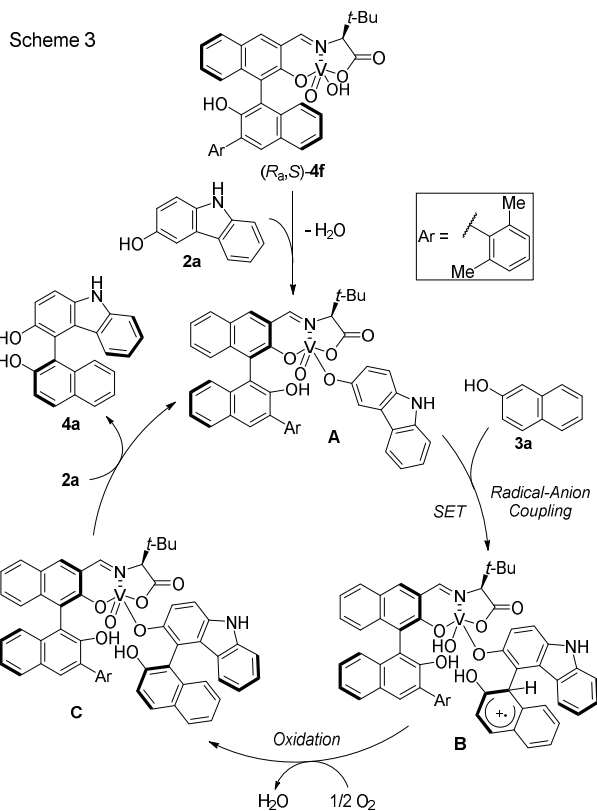
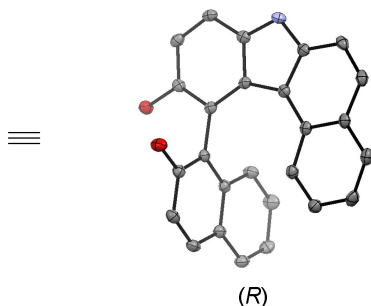


Figure 1



Crystal DATA

Space Group $P2_12_12_1$
 Z = 4
 R = 0.0244
 Rw = 0.0639
 GOF = 1.047
 Flack parameter = -0.01 (4)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sako Makoto, Aoki Takanori, Zumborgel Nadine, Schober Lukas, Gröger Harald, Takizawa Shinobu, Sasai Hiroaki	4. 巻 84
2. 論文標題 Chiral Dinuclear Vanadium Complex-Mediated Oxidative Coupling of Resorcinols	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1580 ~ 1587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.8b02494	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 -

1. 著者名 Kondo Masaru, Wathsala H. D. P., Sako Makoto, Hanatani Yutaro, Ishikawa Kazunori, Hara Satoshi, Takaai Takayuki, Washio Takashi, Takizawa Shinobu, Sasai Hiroaki	4. 巻 56
2. 論文標題 Exploration of flow reaction conditions using machine-learning for enantioselective organocatalyzed Rauhut-Currier and [3+2] annulation sequence	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 1259 ~ 1262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9CC08526B	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 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 東田恵伍、佐古真、滝澤忍、笹井宏明
2. 発表標題 キラルバナジウム触媒を用いる酸化的ヘテロカップリング反応の開発
3. 学会等名 第38回有機合成若手セミナー
4. 発表年 2018年 ~ 2019年

1. 発表者名 Higashida, K.; Sako, M.; Takizawa, S.; Sasai, H.
2. 発表標題 Chiral Vanadium Complex-catalyzed Enantioselective Oxidative Hetero-coupling Reactions of Phenols
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2018年 ~ 2019年

1. 発表者名 東田恵伍、佐古真、滝澤忍、笹井宏明
2. 発表標題 キラルバナジウム触媒を用いるフェノール類の酸化的ヘテロカップリング反応
3. 学会等名 第115回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 佐古真、東田恵伍、滝澤忍、笹井宏明
2. 発表標題 キラルバナジウム触媒を用いるフェノール類の酸化的ヘテロカップリング反応
3. 学会等名 第66回有機金属化学討論会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 東田恵伍、佐古真、滝澤忍、笹井宏明
2. 発表標題 キラルバナジウム触媒を用いるアレノール類の酸化的ヘテロカップリング反応
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Sako, M.; Aoki, T.; Zumbraegel, N.; Schober, L.; Groeger, H.; Takizawa, S.; Sasai, H.
2. 発表標題 Chiral Dinuclear Vanadium Complex-mediated Oxidative Coupling of Resorcinols
3. 学会等名 THE 47th NAITO CONFERENCE ON C-H Bond Activation and Transformation (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Higashida, K.; Sako, M.; Takizawa, S.; Sasai, H.
2. 発表標題 Chiral Vanadium Complex-catalyzed Enantioselective Oxidative Hetero-coupling Reactions of Arenols
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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