

令和 6 年 5 月 1 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H02730

研究課題名(和文) 第9族金属触媒-キラル酸ハイブリッドの精密化による不斉C-H官能基化の深化と拡張

研究課題名(英文) Fine Tuning of Group 9 Metal-Chiral Acid Hybrid Catalysts Towards Deepening and Extension of Asymmetric C-H Functionalization

研究代表者

松永 茂樹 (Matsunaga, Shigeki)

北海道大学・薬学研究院・客員教授

研究者番号：50334339

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、独自のアキラル第9族金属Cp*M(III)触媒+キラル酸触媒系の深化と適用範囲拡張を目指し、「不斉C-H官能基化における高度な立体制御と高い反応性の両立を実現する触媒設計コンセプトの確立」に挑んだ。具体的には3つの戦略、(i)アキラルCp部への官能基導入、(ii)キラル求核触媒との協働系、(iii)新規キラル酸の活用に取り組み、幅広いC-H官能基化反応に対し不斉化が実現可能な新規触媒の創出に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

触媒的なC-H官能基化反応は、通常不活性なC-H結合を直接官能基化することが可能であり、反応工程数の削減や化学量論量の廃棄物の排出を防ぐことができるため、従来のクロスカップリング反応などと比較して、アトムエコノミーやステップエコノミーに優れた環境調和型な反応である。本研究の成果は、特にC-H官能基化における立体制御を自在に達成するための基盤となる新たなキラル触媒群の創出につながるものであり、特に医薬品等の持続可能性の高い生産に貢献するものである。

研究成果の概要(英文)：In this study, we tried to expand the utility of our own hybridized catalysts of achiral group 9 metal CpM(III) catalysts and chiral acids. Conceptually new catalyst design to realize high stereoselectivity in asymmetric C-H functionalization was set as our research target. Three different catalyst design, (i) introduction of functional group into achiral Cp unit, (ii) cooperative system with chiral nucleophilic catalyst, and (iii) application of new chiral acids were successfully developed.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉触媒 不斉合成 C-H活性化 キラルカルボン酸 協働機能触媒

1. 研究開始当初の背景

有機分子中に広く存在する不活性な炭素-水素結合を遷移金属触媒により活性化し、直接的に官能基化する素反応は「C-H 官能基化」と総称され、合成工程数の短縮や原子効率の改善という観点から長年研究が行われてきた。数多くの触媒系が開発されてきたが、中でもペンタメチルシクロペンタジエニル(Cp*)配位子を持つ3価の第9族金属触媒(Cp*M: M = Co, Rh, Ir)は錯体の高い安定性と触媒活性に加え、優れた官能基許容性を示すことから多くのC-H官能基化に適用されてきた。申請者らも、2013年にCp*Co(III)がC-H官能基化に有効な触媒であることを世界で初めて報告し(Matsunaga *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2207; *JACS*, **2014**, *136*, 5424 など)、多くのラセミ反応への適用を報告してきた。米独英中韓印などの多くの研究者が、我々のCp*Co(III)触媒をそのまま模倣するようになっており、日本が世界をリードする状況の強化に一定の貢献をできたと考えている。一方、第9族のCp*M(III)触媒は、C-H結合活性化に重要な「カチオン性」金属錯体の安定化のためにCp型の配位子を必要とする。そのため必然的にメタラサイクル中間体に余剰の配位座がなく、外部キラル配位子(キラルリン配位子など)を利用した不斉化が原理的に困難であるという課題を抱えていた。この課題に対し、我々は2018年以降、入手容易なアキラルCp*M(III)(M = Rh, Co)触媒とキラルスルホン酸あるいはキラルカルボン酸を組み合わせることで、不斉C-H官能基化が簡便に達成できることを報告してきた。我々の独自戦略は、キラルCp配位子を利用する従来法と比べ利点は多いものの、「高度な立体選択性と高い反応性の両立」という課題を残していた。

2. 研究の目的

上記の背景を踏まえ、本研究では、独自のアキラル第9族金属Cp*M(III)触媒+キラル酸触媒系の深化と適用範囲拡張を目指し、「不斉C-H官能基化における高度な立体制御と高い反応性の両立を実現する触媒設計コンセプトの確立」に挑むこととした。3つの戦略、(i)アキラルCp部への官能基導入、(ii)キラル求核触媒との協働系、(iii)新規キラル酸の活用に取り組み、幅広いC-H官能基化反応に対し不斉化が実現可能なキラル触媒を創出することを目的に研究を実施した。

3. 研究の方法

具体的には、以下の3つの内容に取り組んだ。

(1) アキラルCp部への官能基導入

アキラルCp部に官能基を導入し、触媒性能の向上、立体選択性の向上を試みることにした。

(2) キラル求核触媒との協働系

キラル求核触媒と反応剤との複合体形成による立体制御の補助を組み込むことで、独自のCp*M(III)+キラル酸触媒系の適用範囲を拡張するための検証を実施した。

(3) 新規キラル酸の活用

多様なキラル酸のライブラリーを構築し、多様なC-H官能基化における立体制御を可能とするための知見蓄積を実践した。

4. 研究成果

(1) アキラルCp部への官能基導入

Cp配位子に立体的・電子的な修飾をほどこした修飾CpM(III)錯体は、Cp*錯体とは異なる特徴的な反応性や選択性が発現することが知られているが、そのような錯体の合成及びC-H官能基化反応への適用例は、錯体の合成が比較的容易なRh錯体に限定的であり、開拓の余地を残していた。本研究では、Rhと同族の金属であり、Rhと相補的な反応性を示すことが知られているIrに着目し、Irに修飾Cp配位子を導入した新規修飾CpIr(III)錯体の創生と、その錯体独自の反応性を調査した。

Cp^A配位子はアミド基や、2つのアリール基、エーテル部位を有しており、Cp*配位子と比較して立体的に大きく異なる環境を有している。また、アミドやエーテル部位の誘起効果によって、金属中心はCp*錯体よりも電子不足になっていることが推測される。本論文では、Cp^A配位子をIrへと導入した新規Cp^AIr(III)錯体の合成に成功し、従来のCp*Ir(III)錯体と異なる反応性を発現させることに成功した。具体的には、*N,N*-ジアルキルベンズアミドとピアリールアルキンの酸化のカップリング反応において、4回のC-H活性化を経て、アントラセン誘導体を高収率で与えることを明らかとした。コントロール実験の結果、既存のCp*Ir(III)錯体を用いた場合には、目的のアントラセン誘導体がほとんど得られなかったことから、本反応系において、Cp^AIr(III)錯体が特異に高い触媒活性を有することを明らかとした。さらに、2つのエステル基がCp環に直接結合し、高い電子不足性を有しているCp^BIr(III)錯体を次の標的として設定し、高いLewis酸性や求電子性を有する新規錯体の創出に成功した。Cp^BIr(III)錯体を用いることで、従来の触媒では困難な、弱い配向基であるエーテルを用いたC-H官能基化反応に成功した。ベンジルエー

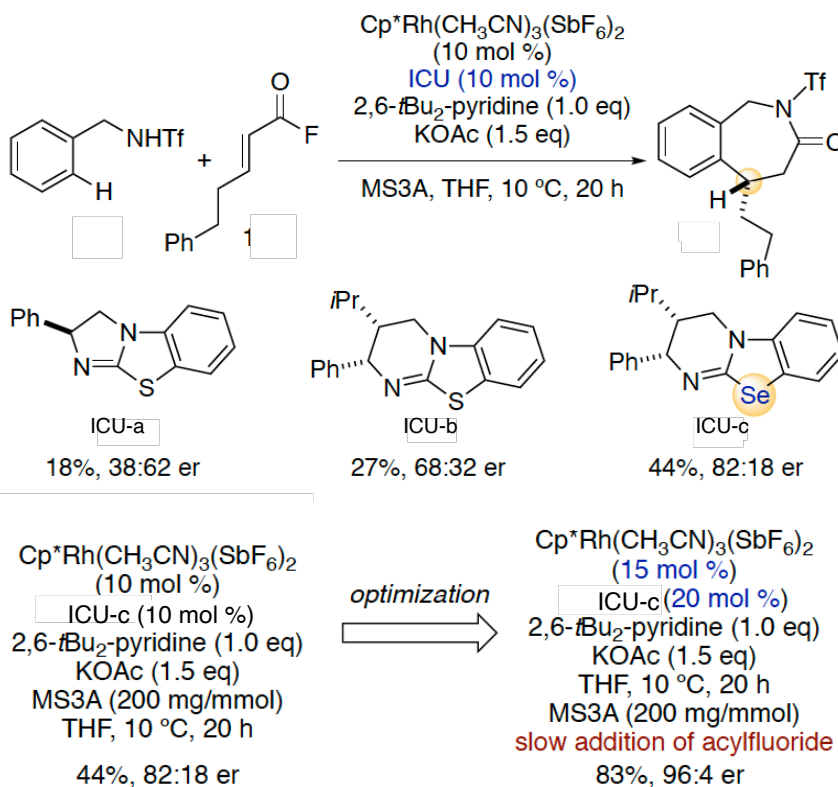
テルの C-H アミド化反応を 40 °C の温和な条件下で触媒できること見出し、コントロール実験において、既存の CpM(III) 錯体を用いた場合には、その触媒活性が大きく低下した。よって、Cp[†]Ir(III) 錯体の特異に高い触媒活性を有することが明らかとなった。さらに、Cp[†]Ir(III) 錯体が高い触媒活性を示す理由を明らかにするために、種々のメカニズム実験と DFT 計算を行い、本反応の律速段階は C-H 活性化過程と、Ir-ナイトレノイド種生成過程であり、Cp[†]Ir(III) 錯体は、Ir 中心の高い求電子性と Lewis 酸性によって、Cp*Ir(III) 錯体と比較して両過程を促進していることを明らかとした。本研究で得た新規修飾 CpIr(III) 錯体は、今後、キラルカルボン酸と組み合わせることで不斉 C-H 官能基化反応において重要な役割を果たすものと期待される。

(2) キラル求核触媒との協働系

求電子剤を活性化する有機触媒として DMAP に代表される求核触媒が知られている。中でもイソカルコゲンウレア (ICU) 触媒は α , β -不飽和カルボニル化合物と反応し、カチオン性 α , β -不飽和アンモニウム中間体を形成する。ICU 触媒によって活性化された中間体はカルボニル基のみではなく β 位炭素の反応性も向上するため求核剤と 2 点で反応する。また本中間体はカルコゲン結合と呼ばれるカルボニル酸素の非共有電子対と C-S 結合の σ^* 軌道の相互作用により配座が固定される。そのためキラルな ICU 触媒を用いることで触媒上の置換基 (R') が Michael 受容体 β 位の一方を遮蔽するような配座をとるため高いエナンチオ選択性を示す。このような性質に着目し、ICU 触媒による求電子剤の活性化を C-H 官能基化反応へ応用することを考案した。遷移金属触媒による C-H 結合切断によって求核剤であるメタラサイクルが形成される。一方で ICU 触媒と α , β -不飽和カルボニル化合物から活性化された求電子剤が生じる。メタラサイクルが活性化された求電子剤に 1, 4-付加することで C-C 結合が形成され、続く分子内環化により 7 員環ラクタムが得られると予想した。さらにキラルな ICU 触媒を用いることでカルコゲン結合を駆使した立体制御が可能であると考えた。特性の異なる 2 つの触媒の協働により既存法とは異なる新たな形式での不斉 C-H 官能基化反応の開発を目指し、検討を実施した。結果、 α , β -不飽和アシルフルオライドを用いて反応を行ったところ中程度の収率・選択性で目的物が得られることを見出した。さらに、選択性の向上を目指し ICU 触媒の検討を行った。カルコゲン結合は同族元素において原子半径が大きくなるにつれ分極率が大きくなり相互作用が強くなることが知られている。

そこで触媒中の硫黄を同族であり原子半径のより大きなセレンに置き換えた ICU 触媒を反応に用いたところ選択性が向上した。カルコゲン結合を強固にすることで配座が固定され選択性が向上したと考えている。その他、反応条件を検討して得られた最適条件として Cp*Rh と ICU の触媒量を増加し、反応温度を下げ、アシルフルオライドを滴下することで 83% 収率、96:4 er で目的物を得ることに成功した。

図1. キラル求核触媒との協働系を利用した不斉 C-H 官能基化

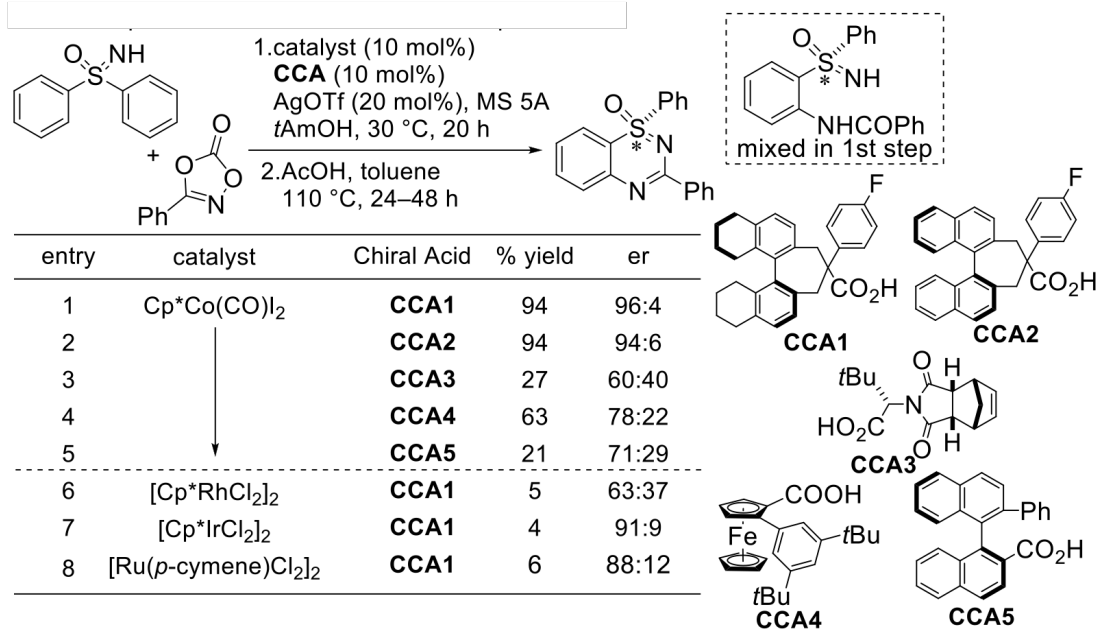


(3) 新規キラル酸の活用

擬 C₂ 対称性を有するキラルカルボン酸を設計、開発し、その応用として C-H アミド化を経たチアジジン触媒的不斉合成を設定した。Cp*M(III) 触媒とキラルカルボン酸を組み合わせることによって、スルホキシイミンの非対称化を伴う C-H アミド化が進行した。特に、カルボン酸の骨格をなすピナフチル部の 2 面角が選択性に大きな影響を与えていることがわかり、H₈ BINOL 由来のキラルカルボン酸 **CCA1** と Cp*Co(III) を用いる条件において、目的物を収率 94%、96:4 er で得ることに成功した (表 1)。他のキラルカルボン酸や Co(III) 以外の金属触媒では満足いく結果を得ることはできなかった。新規キラルカルボン酸により、

地殻中に豊富に存在する第1列遷移金属触媒の性能を最大限引き出すことができたと考えている。

表1. 擬C₂対称性を有するキラルカルボン酸を生かした不斉C-H官能基化



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kurihara Takumaru, Kojima Masahiro, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 144
2. 論文標題 Achiral Cp*Rh(III)/Chiral Lewis Base Cooperative Catalysis for Enantioselective Cyclization via C-H Activation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 7058 ~ 7065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.2c01223	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 Huang Long Tao, Kitakawa Yuta, Yamada Kodai, Kamiyama Futa, Kojima Masahiro, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 62
2. 論文標題 Enantioselective Synthesis of 1,2 Benzothiazine 1 Imines via RuII Chiral Carboxylic Acid-Catalyzed C-H Alkylation/Cyclization	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	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) 10.1002/anie.202305480	査読の有無 無
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 Huang Long-Tao, Hirata Yuki, Kato Yoshimi, Lin Luqing, Kojima Masahiro, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki,	4. 巻 53
2. 論文標題 Ruthenium(II)/Chiral Carboxylic Acid Catalyzed Enantioselective C-H Functionalization of Sulfoximines	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1588-0072	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 Mou Qi, Zhao Ruyuan, Niu Ruihan, Fukagawa Seiya, Shigeno Taiki, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki, Sun Bo	4. 巻 8
2. 論文標題 Cp*Ir(III)/chiral carboxylic acid-catalyzed enantioselective C-H alkylation of ferrocene carboxamides with diazomalones	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Chemistry Frontiers	6. 最初と最後の頁 6923 ~ 6930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1Q001344K	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 Hirose Jumpei, Wakikawa Takumi, Satake Shun, Kojima Masahiro, Hatano Manabu, Ishihara Kazuaki, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 11
2. 論文標題 Cp*Rh(III)/Chiral Disulfonate/CuOAc Catalyst System for the Enantioselective Intramolecular Oxyamination of Alkenes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 15187 ~ 15193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.1c04699	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 Kato Yoshimi, Lin Luqing, Kojima Masahiro, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 11
2. 論文標題 Development of Pseudo-C2-symmetric Chiral Binaphthyl Monocarboxylic Acids for Enantioselective C(sp ³)-H Functionalization Reactions under Rh(III) Catalysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 4271 ~ 4277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.1c00765	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 Kato Yoshimi, Lin Luqing, Kojima Masahiro, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 11
2. 論文標題 Development of Pseudo-C2-symmetric Chiral Binaphthyl Monocarboxylic Acids for Enantioselective C(sp ³)-H Functionalization Reactions under Rh(III) Catalysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 4271 ~ 4277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.1c00765	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 Huang Long-Tao, Fukagawa Seiya, Kojima Masahiro, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 22
2. 論文標題 Rhodium(III)/Chiral Carboxylic Acid Catalyzed Enantioselective C(sp ³)-H Alkylation of 8-Ethylquinolines with α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 8256 ~ 8260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c02872	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 -

1. 著者名 Tomita Eiki, Yamada Kodai, Shibata Yu, Tanaka Ken, Kojima Masahiro, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 59
2. 論文標題 Iridium(III) Catalysts with an Amide Pendant Cyclopentadienyl Ligand: Double Aromatic Homologation Reactions of Benzamides by Fourfold C-H Activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 10474 ~ 10478
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202003009	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 -

〔学会発表〕 計2件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 富田永希、山田航大、柴田祐、田中健、小島正寛、吉野達彦、松永茂樹
2. 発表標題 修飾 Cp イリジウム(III)錯体の合成及び 4 回の C-H 活性化を経るアントラセン誘導体合成反応の開発
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ2020(オンライン開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松永茂樹
2. 発表標題 不斉C-H結合官能基化を目指した新規キラル触媒の創製
3. 学会等名 有機合成化学協会Mukaiyama Award受賞講演会(オンライン開催)(招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

北海道大学大学院薬学研究院 薬品製造化学 発表論文 https://www.pharm.hokudai.ac.jp/yakuzou/publication.html
--

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
研究 分 担 者	吉野 達彦 (Yoshino Tatsuhiko) (50756179)	北海道大学・薬学研究院・准教授 (10101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
中国	Dalian University of Technology			
中国	Qingdao University of Sci & Tech			