

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K14633

研究課題名(和文) 一時的な保護基を活用したカルボン酸の直截的修飾法の開拓

研究課題名(英文) Catalytic Direct Functionalization of Carboxylic Acids by a Transient Protecting Group Strategy

研究代表者

鈴木 弘嗣 (Suzuki, Hirotsugu)

福井大学・テニュアトラック推進本部・助教

研究者番号：60827682

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：これまでカルボン酸は酸性水素を有するため、直接的に変換することは難しいと考えられていた。本研究ではカルボン酸を反応中で一時的に保護することで、酸性水素の影響をなくし、カルボン酸の直截的位官能基化を実現した。具体的にはアクリル酸類を用いた触媒的不斉アルドール反応やMannich型反応を報告し、カルボン酸の位に直截的に炭素-炭素結合を導入できることを示した。また不斉配位子を活用することによって、目的物の立体を高度に制御することにも成功している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

カルボン酸は医薬品等に広く含まれる骨格であり、複雑な骨格をもつカルボン酸を短工程で得られることは、資源の浪費や廃棄物の生成を抑制することにつながる。そのためカルボン酸の直截的官能基化の開発は医薬品合成の発展に寄与するといえる。これまでのカルボン酸の直截的位官能基化は塩基に頼った方法が多かったが、本研究では還元的な方法で実現できることをはじめて示した。これはたとえば塩基に弱い官能基を持つようなカルボン酸でも、直截的位官能基化へ応用できることを示すものであり、カルボン酸の直截的位官能基化の適用範囲を広げられる。これにより複雑な骨格をもつカルボン酸の短工程合成の新たな方法論を提供できた。

研究成果の概要(英文)：Direct functionalization of carboxylic acids has been a challenging topic because of the inherently acidic nature of carboxylic acids. In this research, we succeeded in investigating a transient protecting group strategy, i.e., the carboxylic acid moiety is protected by a silane in situ, which suppresses the undesired side reactions by the acidic proton. The transient protecting group strategy was applied to the -functionalization of carboxylic acids, such as a reductive aldol reaction and Mannich-type reaction, indicating the successful examples of direct C-C bond-forming reactions of carboxylic acids. Further, we achieved highly stereoselective reactions by using a chiral ligand.

研究分野：有機合成化学

キーワード：カルボン酸 還元的反応 炭素-炭素結合生成反応 アルドール反応 Mannich型反応 不斉反応

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

カルボン酸は医薬品等に広く含まれる骨格であることから、短工程で複雑なカルボン酸骨格を合成できることが望ましい。しかし酸性水素をもつカルボン酸は、さまざまな副反応を起こすために、直截的な修飾法の開発は遅れてきた。これまでに報告されているカルボン酸の直截的な修飾法は、化学量論量の塩基に頼るものが多く、その適用範囲は制限されていた。そこで塩基に頼らない新たなカルボン酸の直截的な修飾法の開拓が望まれる。

2. 研究の目的

本研究では塩基に変わるカルボン酸の修飾法として、還元的手法の確立を目指すことを目的とした。具体的には還元的手法によるカルボン酸の α 位官能基化を達成することで、幅広い官能基をもつカルボン酸の α 位を直截的に修飾できるようにする。

3. 研究の方法

アクリル酸とヒドロシランを反応系内で反応させ、カルボン酸部位を一時的に保護する手法を基盤に、カルボン酸の α 位官能基化を開発した。具体的には保護されたカルボン酸と、ケトンやケチミンとのカップリングを検討した。これらの反応において、不斉炭素骨格の構築の実現性も探索した。また二種の触媒による協働触媒系を活用したカルボン酸の α 位官能基化の開発も目指したが、初期検討以上の成果を得ることはできなかった。

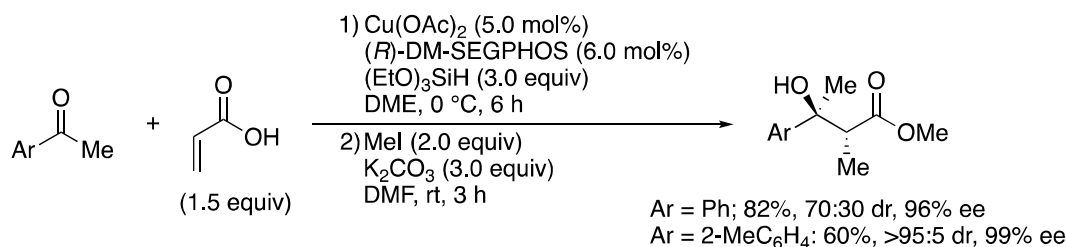
4. 研究成果

(1) アクリル酸の還元的アルドール反応

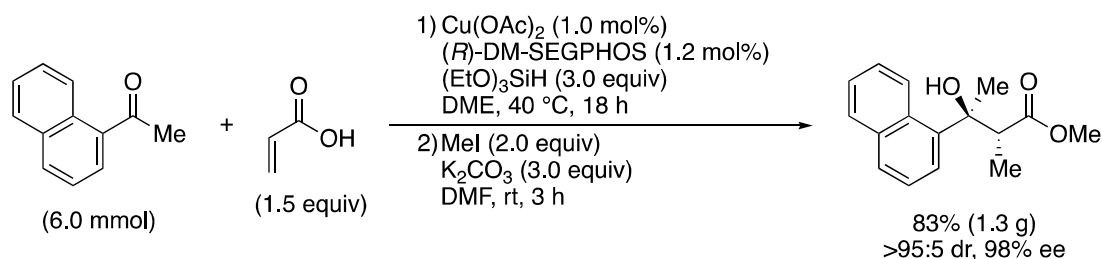
本研究の初期検討において、*rac*-BINAP をもちいた際に目的物であるアルドール付加体が 76% 収率、68:32 dr で得られることが判明していた。この結果をもとに不斉配位子の検討を行った。BIANP 骨格および SEGPPOS 骨格をもつ不斉配位子の検討を行った結果、(*R*)-DM-SEGPPOS の場合に最も高いエナンチオ選択性で目的物が得られることがわかった。しかし、種々の不斉配位子を検討しても、ジアステレオ選択性の大幅な改善には繋がらなかった。

基質一般性の検討をしたところ、アリールメチルケトンのアリール基のオルト位に置換基を導入すると、非常に高いジアステレオ選択性、エナンチオ選択性で目的物が得られることがわかった。この結果からケトン側の立体障害が立体選択性に大きな影響を及ぼすことがわかる。そこで臭素や塩素原子をオルト位に導入したアリールメチルケトンでも同様の検討を行った。その結果、臭素、塩素と原子の大きさが小さくなるに連れてジアステレオ選択性の低下が見られた (Br: 91:9 dr, Cl: 81:19 dr)。このことからアリールメチルケトンのオルト位置置換基の大きさが立体制御に大きな影響を与えていることが示唆される。

対照実験として (EtO)₃SiH の添加量をアクリル酸とほぼ同量である 1.6 当量に減らして反応をおこなった。その結果、目的物のアルドール付加体は全く得られず、原料回収のみが観測された。このことからアクリル酸に対して二倍量のヒドロシランが必要、つまりヒドロシランはアクリル酸 1 当量に対して、保護 (1 当量) と活性化 (1 当量) に消費されていると考えられる。これは当初想定したヒドロシランによるカルボン酸の保護・活性化が円滑に進行していることを示すものである。



次に触媒量の低減化を目指した。その結果、1 mol% の銅触媒存在下でも目的の反応が進行した。この結果を活用し、グラムスケール合成をおこなっている。



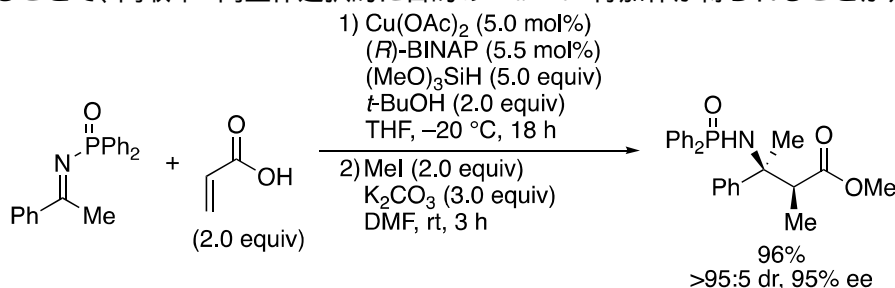
このようにアルドール反応ではアクリル酸とヒドロシランを銅触媒の存在下、混合させることによりアクリル酸の保護・活性化が進行し、カルボン酸の直截的不斉位官能基化が進行することを示せた。しかし立体選択性、とくにジアステレオ選択性については改善の余地を多く残している。

(2)アクリル酸の還元的 Mannich 型反応

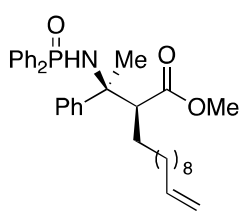
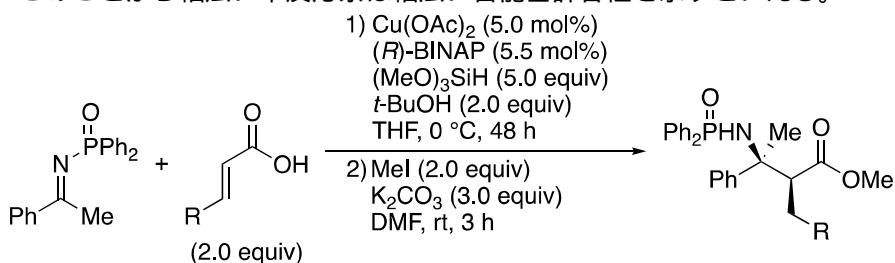
上述したジアステレオ選択性が低い問題を解決すべく、次に Mannich 型反応の検討を行なった。なぜならば Mannich 型反応で用いるイミンは窒素原子上に保護基をもつので、その電子的・立体的条件を検討しやすいからである。このような想定のもと Mannich 型反応の検討を開始した。

まず保護基の検討を行なった。その結果、DPP(diphenylphosphinyl)基以外では目的物が得られなかった。主な副反応はイミンの還元であり、第二級アミンが主生成物として形成していた。一方で DPP イミンをもちいた場合にはイミンの還元はみられず、目的の反応のみが進行していた。またこのとき目的物のジアステレオ選択性、エナンチオ選択性は非常に高かった。

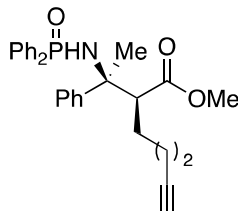
DPP イミンをもちいた Mannich 型反応において、アルドール反応と同様の反応条件では収率が中程度にとどまった。そこで種々の反応条件の検討を行った結果、添加剤として *t*-BuOH を加えることで収率および立体選択性の改善がみられることが判明した。これはアクリル酸の付加後に生じるリン酸アミドとヒドロシラン間のトランスメタル化が遅いのに対し、アルコールの添加はこのトランスメタル化を加速するためだと推測される。最終的に、(*R*)-BINAP を不斉配位子に用いることで、高収率・高立体選択的に目的の Mannich 付加体が得られることが判明した。



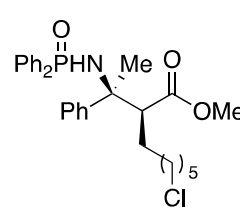
最適化された反応条件をもとに基質一般性の検討を行なった。この研究では官能基許容性の検討を念頭に、反応性の高い官能基をもつ基質を検討した。たとえばアルケンやアルキン、クロロ基など還元的条件や塩基条件で副反応を起こしやすい官能基でも目的の反応のみが選択的に進行した。このことから幅広い本反応系は幅広い官能基許容性を示すといえる。



77%
>95:5 dr, 93% ee

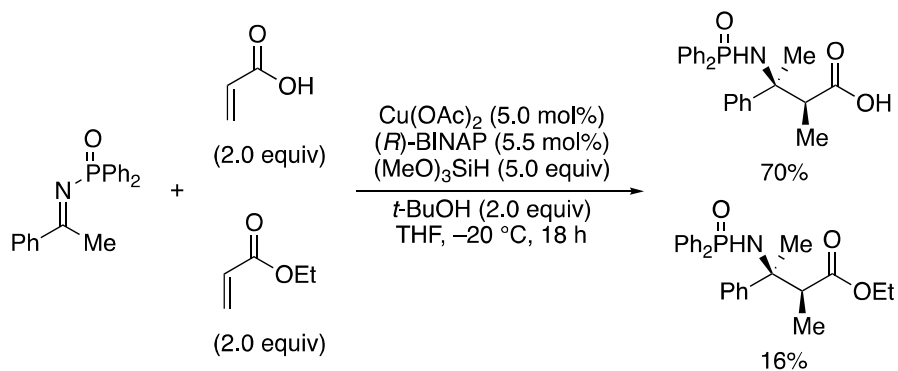


72%
>95:5 dr, 94% ee



88%
>95:5 dr, 94% ee

また他のアルケンとの反応性を比較した。比較方法としては、アクリル酸とアルケンを同一系内に存在させる条件下、還元的 Mannich 型反応を行なった。その結果、スチレンなどのあまり活性化されていないアルケンの場合には、アクリル酸のみがイミンとカップリングした。同様の反応性をもつアクリル酸とアクリル酸エステルの場合には、予想に反しアクリル酸の Mannich 付加体が優先的に得られた。おそらく、ケイ素によるカルボニル部位の活性化が反応性の違いに影響を与えているのではないかと予測している。



Mannich 型反応の開発においては高収率・高立体選択的な反応を達成できた。また還元的反応条件は幅広い官能基に対して許容することが判明した。アルケンの反応性の比較から、本反応で発生するケイ素により一時的に保護されたアクリル酸は、類似体であるアクリル酸エステルよりも高い反応性を示すことがわかった。

このようにアクリル酸のアldol 反応および Mannich 型反応を通して、カルボン酸の新たな位官能基化として還元的手法が適用できることを示せた。また本還元的手法はアルケンやアルキン、ハロゲン化アルキルなど反応性の高い官能基を持つ基質に対しても副反応を起こすことなく円滑に進行することから、高い官能基許容性を示す。つまり、さまざまなカルボン酸の直截的位官能基化が実現できることを明らかにできた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6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 Suzuki Hirotsugu, Kondo Sora, Yamada Koichiro, Matsuda Takanori	4. 巻 29
2. 論文標題 Diastereo and Enantioselective Reductive Mannich type Reaction of , Unsaturated Carboxylic Acids to Ketimines: A Direct Entry to Unprotected 2,3,3 Amino Acids	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 e202202575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202202575	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 Suzuki Hirotsugu, Ito Yuki, Matsuda Takanori	4. 巻 51
2. 論文標題 Rhodium-catalyzed C6-Selective Alkoxy carbonylation of Pyridones	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 775 ~ 777
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.220194	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 Suzuki Hirotsugu, Yoneoka Kenji, Kondo Sora, Matsuda Takanori	4. 巻 28
2. 論文標題 Copper Catalyzed Enantioselective Reductive Aldol Reaction of , Unsaturated Carboxylic Acids to Alkyl Aryl Ketones: Silanes as Activator and Transient Protecting Group	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 e202104273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202104273	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 Suzuki Hirotsugu, Liao Yumeng, Kawai Yuya, Matsuda Takanori	4. 巻 2021
2. 論文標題 Rhodium Catalyzed Additive Free C-H Ethoxycarbonylation of (Hetero)Arenes with Diethyl Dicarboxylate as a CO Surrogate	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 4938 ~ 4942
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202100956	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 Suzuki Hirotsugu, Sasamori Fumito, Matsuda Takanori	4. 巻 24
2. 論文標題 Rhodium-Catalyzed C(sp ²)-H Alkoxyacylation/Acylation of Indolines with Anhydrides as a Carbonyl Source	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 1141 ~ 1145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c04195	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 Suzuki Hirotsugu, Kawai Yuya, Takemura Yosuke, Matsuda Takanori	4. 巻 20
2. 論文標題 Rhodium-catalysed decarbonylative C(sp ²)-H alkylation of indolines with alkyl carboxylic acids and carboxylic anhydrides under redox-neutral conditions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 2808 ~ 2812
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2ob00249c	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1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 近藤 大空, 鈴木 弘嗣, 松田 学則
2. 発表標題 銅触媒による無保護カルボン酸の還元的Mannich型反応の開発
3. 学会等名 第11回CSJ化学フェスタ2021
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------