

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 31 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790014

研究課題名(和文) 非活性化型炭素-水素結合の直接的求核的活性化を基盤とする触媒的不斉付加反応の開発

研究課題名(英文) Development of catalytic asymmetric addition reactions via direct nucleophilic activation of unactivated C-H bonds

研究代表者

森本 浩之 (Morimoto, Hiroyuki)

九州大学・薬学研究科(研究院)・助教

研究者番号：20593867

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：本研究により、炭素-水素結合の求核的活性化を経由する触媒的不斉付加反応を開発し、これまで合成が困難であった不斉四置換炭素を有するアミノ酸誘導体をプロトン移動のみで得ることに成功した。本反応は室温かそれ以下の温和な条件下で進行し、通常共存が困難な酸性・塩基性に不安定な官能基を有する基質へも適用可能であった。

また、本反応の詳細な反応機構解析を実施し、触媒活性種を単離・構造決定することに成功した。この触媒活性種を用いることで、従来よりも反応時間を大幅に短縮することができ、さらに従来反応性に乏しかった他の基質についても目的の不斉四置換炭素含有アミノ酸誘導体を得ることに成功した。

研究成果の概要(英文)：Throughout this study, we developed direct catalytic asymmetric addition reactions via nucleophilic C-H bond activation, and we succeeded in obtaining alpha-amino acid derivatives containing chiral tetrasubstituted carbon stereocenters under proton-transfer conditions. The reactions proceed at or below room temperature, and various acid- and base-sensitive functionalities are tolerant under the reaction conditions.

We also performed detailed mechanistic analysis of the reaction and isolated catalytically active species. This active species enabled shortening reaction time and performing reactions with other less-reactive substrates to provide alpha-amino acid derivatives containing chiral tetrasubstituted carbon stereocenters.

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：化学系薬学

キーワード：炭素-水素結合活性化 遷移金属触媒 不斉反応 アルキニル化 環境調和型反応 アミノ酸誘導体
不斉四置換炭素構築

1. 研究開始当初の背景

炭素-水素結合活性化とその応用は現在の有機合成化学における重要な課題の1つであり、近年活発に研究が行われている。しかし、これまでの炭素-水素結合活性化の応用例はクロスカップリング型反応や炭素-ヘテロ原子結合形成反応が主であり、求核的活性化による不斉付加反応への応用は限られていた。また、カルボニル化合物などへの不斉付加反応は光学活性化合物の骨格構築に有用であるが、求核剤として等量以上の廃棄物の生成を伴う有機金属試薬の事前調製が一般に必要であり、環境調和性の面から改善の余地を残していた。この問題点を解決する方法の1つとして、近年末端アルキンの直接的触媒的不斉付加反応が報告されているが、アルデヒドやアルジミンに対しては報告例が多数あるものの、不斉四置換炭素が構築可能なケトンやケトイミン類への直接的付加反応は、立体障害の高さから反応性に乏しく、また立体の識別がより困難であり高い立体選択性を得ることが難しいため、実現は非常に困難であった。

2. 研究の目的

以上の背景を踏まえ、本研究では炭素-水素結合の触媒的求核的活性化とその不斉反応への応用を目的とした。その中でも特に、(1)アルキンの四置換炭素構築型直接的触媒的不斉付加反応の開発、及び(2)生理活性物質の合成への応用に着目し、研究を行った。

(1)アルキンの四置換炭素構築型直接的触媒的不斉付加反応の開発

本反応の開発においては、求電子性の低い基質において、遷移金属触媒のみでは反応が進行しないことを予備的検討から確認していた。そこで、これを解決し、反応性の低い基質への適用を可能とする触媒の創成を目標とした。

(2)生理活性物質の合成への応用

(1)で得られた結果を基に、種々の四置換炭素含有アミノ酸誘導体及び生理活性物質誘導体の効率的合成を実現し、上記反応の有用性を実証することを目指した。

3. 研究の方法

以上の目的を実現するため、本研究は以下の方法に従って実施した。

(1)アルキンの四置換炭素構築型直接的触媒的不斉付加反応の開発

本反応の開発においては、まず反応が良好に進行しうる求電子性の高い基質について検討を行い、高い収率および立体選択性にて目的物を与える反応系の確立を目指した。次に、本触媒の反応機構解析を行い、触媒サイクルにおける活性化が必要な点を明らかにし、より反応性の低い基質への適用を目指した。

(2)生理活性物質の合成への応用

(1)の反応で得られた種々の四置換炭素含

有アミノ酸誘導体を変換反応に付すことにより、多様な誘導体合成を行った。特に、これまで合成が困難であった四置換炭素を有する光学活性な生理活性物質誘導体の効率的合成を行い、開発した反応の有用性の実証を目指した。

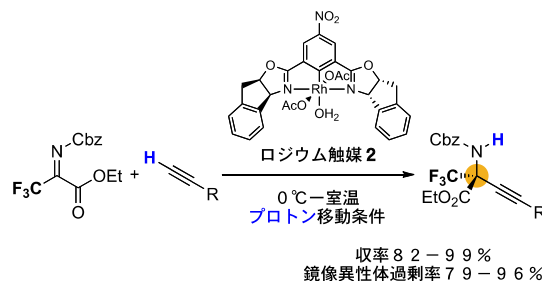
4. 研究成果

以上の研究方法を基盤として研究を実施した結果、以下に記す有益な研究成果が得られた。

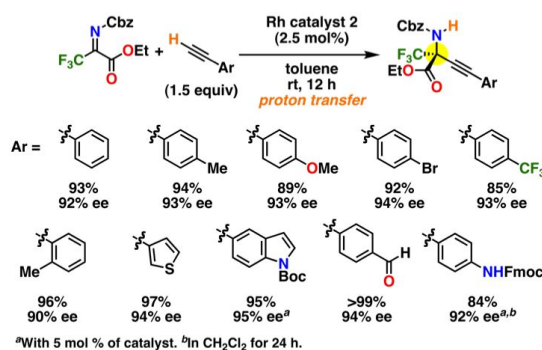
(1)アルキンの四置換炭素構築型直接的触媒的不斉付加反応の開発

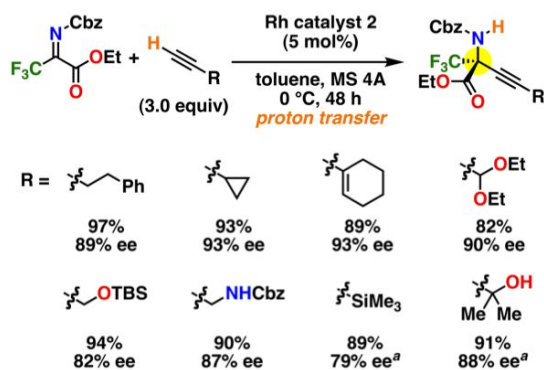
トリフルオロピルビン酸由来のケトイミンに対する直接的触媒的不斉アルキニル化反応の開発

まず反応が良好に進行しうるトリフルオロピルビン酸由来のケトイミンについて、直接的触媒的不斉アルキニル化反応の検討を行った。その結果、下図に示すロジウム触媒を用いることで、本反応が高い収率および立体選択性にて目的物を与えることを見いだした。



本反応は、室温かそれ以下の温かな条件下良好に進行し、以下の図に示すように酸性・塩基性条件では通常共存困難な官能基(アセタール、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基)を有する様々な基質に対して適用可能であった。以上の結果は、プロトン移動のみで光学活性四置換炭素含有アミノ酸誘導体合成を実現した数少ない例として非常に意義深い。





^aFor 96 h.

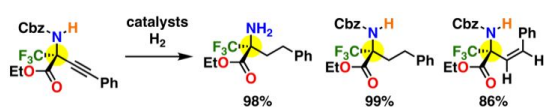
トリフルオロピルピン酸由来のケトイミンに対する直接的触媒的不斉アルキニル化反応の反応機構解明および基質適用範囲の拡大

次に、で確立した反応系について、詳細な反応機構の解明を行った。その結果、本反応には誘導期が存在することが明らかとなり、系中での触媒活性種の生成が示唆された。そこで本反応の触媒活性種と考えられる錯体の合成・単離および構造決定を行った。この錯体を実際に反応条件に付すことで、反応時間の大幅な短縮が確認されたことから、本錯体が本反応の触媒活性種であることを支持する結果が得られた。このような直接的触媒的不斉アルキニル化反応の詳細な反応機構の解明は、従来のイミンに対する反応では十分行われてこなかったことから、本研究結果が他の研究にも有益な知見を与える点で非常に意義深い。

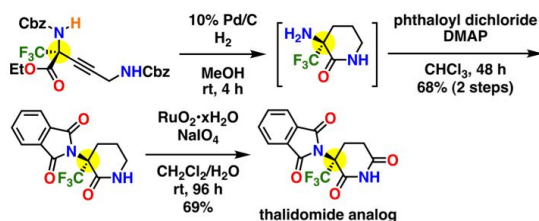
続いて、この触媒活性種を活用することで、従来反応性に乏しかった他の基質への適用も可能になると考え、検討を行った。その結果、従来のロジウム触媒では適用が困難であった基質に対しても本触媒活性種は良好な収率及び立体選択性にて目的の光学活性四置換炭素含有アミノ酸誘導体を与えることを確認した。このような広範な基質に対する光学活性四置換炭素含有アミノ酸誘導体の合成を可能とする触媒反応の報告はこれまでにないことから、本研究結果の重要性が示唆される。

(2)生理活性物質の合成への応用

(1)の反応で得られた種々の光学活性四置換炭素含有アミノ酸誘導体を様々な変換条件に付すことにより、下図に示すような多様な誘導体合成を行った。



また、現在多発性骨髄腫治療薬として用いられているサリドマイドについて、下図に示すように、これまで合成が困難であった光学活性な四置換炭素を有する誘導体の効率的な合成を実現した。



以上の結果を総括すると、本研究では、炭素-水素結合の求核的活性化を経由する触媒的不斉付加反応を開発し、これまで合成が困難であった不斉四置換炭素を有するアミノ酸誘導体をプロトン移動のみで得ることに成功した。本反応は室温かそれ以下の温和な条件下で進行し、通常共存が困難な酸性・塩基性に不安定な官能基を有する基質へも適用可能であった。また、本反応の詳細な反応機構解析を実施し、触媒活性種を単離・構造決定することに成功した。この触媒活性種を用いることで、従来よりも反応時間を大幅に短縮することができ、さらに従来反応性に乏しかった他の基質についても、目的の不斉四置換炭素含有アミノ酸誘導体を得ることに成功した。以上の成果は、不斉四置換炭素構築反応および光学活性アミノ酸誘導体合成の研究分野に新たな知見を与えるものであり、今後の当該分野の研究へのさらなる進展に大きな波及的効果を生み出すことが期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計1件)

(1) Kazuhiro Morisaki, Masanao Sawa, Jun-ya Nomaguchi, Hiroyuki Morimoto, Yosuke Takeuchi, Kazushi Mashima, Takashi Ohshima, Rh-Catalyzed Direct Enantioselective Alkynylation of α -Ketiminoyl Esters. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8417. (査読あり)
DOI: 10.1002/chem.201301237.

[学会発表](計16件)

(1) 澤 真尚, 森崎 一宏, 野間口 順哉, 森本 浩之, 竹内 洋介, 真島 和志, 大嶋 孝志, α -ケトイミノエステルに対する直接的触媒的不斉アルキニル化反応の開発, 第30回日本薬学会九州支部大会, 2013.12.07, 長崎.

(2) 澤 真尚, 森崎 一宏, 野間口 順哉, 森本 浩之, 竹内 洋介, 真島 和志, 大嶋 孝志, ロジウム触媒を用いたケチミンに対する直接的触媒的不斉アルキニル化反応の開発, 第39回反応と合成の進歩シンポジウム, 2013.11.05, 福岡.

(3) 澤 真尚, 森崎 一宏, 野間口 順哉, 森本 浩之, 竹内 洋介, 真島 和志, 大嶋 孝志, α -ケトイミノエステルの直接的触媒的不斉アルキニル化反応の開発, 第30回有機合成化学セミナー, 2013.09.18.

(4) Takashi Ohshima, Kazuhiro Morisaki,

Masanao Sawa, Jun-ya Nomaguchi, Hiroyuki Morimoto, Yosuke Takeuchi, Kazushi Mashima, Rh-Catalyzed Direct Enantioselective Alkylation of α -Ketoiminoesters, 17th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS17), 2013.07.29, Colorado, USA.

(5) 森崎 一宏, 澤 真尚, 野間口 順哉, 森本 浩之, 竹内 洋介, 真島 和志, 大嶋 孝志, ロジウム触媒による α -ケトイミノエステルの直接的な不斉アルキニル化反応の開発, 第 46 回 有機金属若手の会 夏の学校, 2013.07.09, 宮城.

(6) 森崎 一宏, 澤 真尚, 野間口 順哉, 森本 浩之, 竹内 洋介, 真島 和志, 大嶋 孝志, ロジウム触媒による α -ケトイミノエステルの直接的な不斉アルキニル化反応の開発, 第 23 回万有福岡シンポジウム, 2013.06.01, 福岡.

(7) Takashi Ohshima, Kazuhiro Morisaki, Masanao Sawa, Jun-ya Nomaguchi, Hiroyuki Morimoto, Yosuke Takeuchi, Kazushi Mashima, Rh-Catalysed Direct Enantioselective Alkynylation of α -Ketiminoesters, Thieme Nagoya Symposium, 2013.05.23, 名古屋.

(8) Kazuhiro Morisaki, Masanao Sawa, Jun-ya Nomaguchi, Hiroyuki Morimoto, Yosuke Takeuchi, Kazushi Mashima, Takashi Ohshima, Rh-Catalysed Direct Enantioselective Alkynylation of α -Ketiminoesters, Twenty-third French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (FJS-2013), 2013.05.13, 長崎.

(9) 森崎 一宏, 澤 真尚, 野間口 順哉, 森本 浩之, 竹内 洋介, 真島 和志, α -ケトイミノエステルの直接的な不斉アルキニル化反応の開発, 日本薬学会第 133 年会, 2013.03.30, 横浜.

(10) 森崎 一宏, 野間口 順哉, 澤 真尚, 森本 浩之, 竹内 洋介, 真島 和志, 大嶋 孝志, ロジウム触媒による α -ケトイミノエステルの直接的な不斉アルキニル化反応, 第 29 回日本薬学会九州支部大会, 2012.12.08, 熊本.

(11) Kazuhiro Morisaki, Jun-ya Nomaguchi, Masanao Sawa, Hiroyuki Morimoto, Yosuke Takeuchi, Kazushi Mashima, Rh-Catalyzed Direct Asymmetric Alkynylation of α -Ketoiminoesters, 第 59 回有機金属化学討論会, 2012.09.14, 大阪.

(12) 森崎 一宏, 野間口 順哉, 森本 浩之, 竹内 洋介, 真島 和志, 大嶋 孝志, ロジウム触媒による α -ケトイミノエステルの直接的な不斉アルキニル化反応の開発, 第 29 回有機合成化学セミナー, 2012.09.06, 静岡.

(13) Takashi Ohshima, Kazuhiro Morisaki, Jun-ya Nomaguchi, Hiroyuki Morimoto, Takahito Kawabata, Yosuke Takeuchi, Kazushi Mashima, Rh-Phebox-Catalyzed Asymmetric Alkynylation of α -Ketoesters and α -Ketoiminoesters, 13th Belgian Organic Synthesis Symposium BOSS 2012, 2012.07.19, Leuven, Belgium.

(14) 森崎 一宏, 野間口 順哉, 森本 浩之, 竹内 洋介, 真島 和志, 大嶋 孝志, ロジウム触媒による α -ケトイミノエステルの直接的な不斉アルキニル化反応の開発, 第 49 回化学関連支部合同九州大会, 2012.06.30, 小倉.

(15) 森崎 一宏, 野間口 順哉, 森本 浩之, 竹内 洋介, 真島 和志, 大嶋 孝志, ロジウム触媒を用いた α -ケトイミノエステルの直接的な不斉アルキニル化反応の開発, Symposium on Molecular Chirality ASIA 2012 (MCASIA2012), 2012.05.17, 福岡.

(16) 森崎 一宏, 野間口 順哉, 森本 浩之, 竹内 洋介, 川端 崇仁, 真島 和志, 大嶋 孝志, ロジウム触媒を用いた α -ケトイミノエステルの直接的な不斉アルキニル化反応の開発, 日本薬学会第 132 年会, 2012.03.30, 北海道.

〔図書〕(計 1 件)

(1) 森本 浩之
四置換炭素構築を可能とするイミンの直接的な不斉アルキニル化
ファルマシア, 2012, 48, 329.

〔その他〕

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

6 . 研究組織

(1) 研究代表者
森本浩之 (MORIMOTO HIROYUKI)
九州大学大学院薬学研究院・助教
研究者番号: 20593867

(2) 研究分担者
なし

(3) 連携研究者
なし