

平成 30 年 5 月 18 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26288043

研究課題名(和文)ヘテロ複核金属-フェノキシラジカル不斉触媒の創製と炭素-水素結合の不斉官能基化

研究課題名(英文)Asymmetric C-H Bond Functionalization with Heterodinuclear Asymmetric Catalysts

研究代表者

松永 茂樹 (MATSUNAGA, Shigeki)

北海道大学・薬学研究院・教授

研究者番号：50334339

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：従来の触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応の中核を成してきたエノラート種の立体制御ではなく、不活性炭素-水素結合の活性化を経る化学反応において、立体制御を実現する新たな触媒系の構築を実施した。また、将来的な不斉化を視野にいれたラジカル活性種を経由する反応についても、検討を実施し可視光照射下、室温にてアクセプター非存在下でも簡単に脱水素化反応が進行する触媒系を見いだした。さらに、炭素-水素結合の不斉官能基化を実現するヘテロ複核 Schiff 塩基触媒の合成法を確立し、中程度ではあるものの立体制御が可能であることを示すことに成功した。

研究成果の概要(英文)：We have succeeded in stereocontrol in catalytic carbon-hydrogen bond activation reactions by using newly developed catalysts. We also investigated new catalysts that enable control of radical reactive species. Although asymmetric variants have not yet been succeeded, we realized acceptor-less dehydrogenation of tetrahydronaphthalenes and indolines under visible light irradiation at ambient temperature. Finally, we also developed a new chiral heterodinuclear Schiff base catalyst for asymmetric allylic C-H bond functionalization. There still remain rooms for improvement in the enantioselectivity with the heterodinuclear catalyst, but the preliminary results in this study clearly indicated the utility of the present strategy.

研究分野：合成化学

キーワード：C-H活性化 触媒 不斉触媒 脱水素 立体制御 複素環

1. 研究開始当初の背景

有機合成化学は、医薬品などの有用分子をいかに効率よく構築するかという目的のために発展を遂げてきた。従来、エノラートの化学に立脚した触媒的不斉合成や遷移金属触媒によるクロスカップリング反応など、世界をリードする日本の触媒技術が社会に大きく貢献してきた。本研究では、さらに一步先を行き、次世代の触媒的不斉合成を切り拓くラジカル種を制御する触媒系、および、不活性炭素-水素結合の立体制御を可能とする新たな触媒系の創製に取組むこととした。

2. 研究の目的

従来の触媒的不斉合成、特に触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応の開発において中心的であったエノラート種の立体制御ではなく、不活性炭素-水素結合の活性化の化学における立体制御を目指すのが本研究の目的である。特に、1電子受容能を持つ触媒系の創製、ラジカル種を含む触媒活性種の発生と利用、炭素-水素結合活性化反応における立体制御などについて、それぞれを実現する新規触媒系の探索を目的として設定した。

3. 研究の方法

(1)ラジカル種を経由する脱水素反応を実現する新規触媒の探索：

初年度にはラジカル種の発生を伴う素反応について重点的に検証した。インドリン、および、テトラヒドロナフタレンからの脱水素反応をモデル反応として設定し、有効な触媒の探索を実施した。当初計画したヘテロ複核触媒については、多くの錯体を調製し機能探索を行ったものの十分な触媒活性を有するものを見出すことはできなかった。そこで、当初の計画を変更し、目的を実現するための新たな触媒デザインを実施した。具体的には、一つの触媒中にすべての機能を組み込むのではなく、複数の触媒に機能を分散し、各々の触媒を同時に使用することで、協奏的な触媒反応プロセスの開発を目指した。

(2)炭素-水素結合の不斉官能基化を実現する新規触媒の探索：

ペンタメチルシクロペンタジエニル配位子を持つカチオン性第9族線貴金属錯体は不活性な炭素-水素結合を切断する能力に長けている。一方で、素反応に使用できる空き配位場は3つしか残っておらず、キラル環境を以下に付与するかというのが最大の課題である。3つの配位場すべてが配向基を利用する炭素-水素結合の官能基化に必須であるため、従来は、光学活性なシクロペンタジエニル配位子を活用するのが一般的な手法であった。これに対し、我々は新たなアプローチとして、キラルアニオンを対イオンとして活用することで、カチオン性金属錯体の周辺に立体制御可能な反応場を構築することを目指した。また、ヘテロ複核錯体による炭素-

水素結合活性化反応についても、触媒活性を発現するための必要要件について検証した。

4. 研究成果

(1)ラジカル種を経由する脱水素反応を実現する新規触媒の探索：

当初計画では、配位子部にて1電子の酸化還元過程を制御することを計画していた。初年度に各種フェノキシラジカル活性種を含む複核錯体を調製し、その反応性を検証した。しかしながら、当初想定していたような十分な反応性を確保することができなかった。そこで、計画を微修正し、一つの触媒中にすべての機能を組み込むのではなく、触媒の設計を複数の触媒を併用することで複数の触媒に機能を分散したものと変更し、各々の触媒を同時に使用することで、協奏的な触媒反応プロセスの開発を目指した。種々、検討を行った結果、可視光により励起され高い酸化力を示すアクリジニウム触媒、1電子酸化を受けてチルラジカル活性種を発生する有機触媒、そして当初から使用を予定していた遷移金属触媒としてパラジウム塩を組み合わせた、3触媒併用系を見いだした。インドリンやテトラヒドロナフタレンといった原料から、室温、可視光照射条件という非常に温和な反応条件において、水素アクセプターを必要とせず、脱水素反応が効率よく進行することを見いだした。水素が発生していることは、水素を別容器にトランスファーしてアルケンの水素化が進行すること、および、ガスクロマトグラフィーでの検出により確認した。本系の3つの触媒系の協奏触媒機能は以下の図1に示す機構により理解することができる。すなわち、可視光照射により、アクリジニウム塩が励起され、有機触媒を酸化することでチルラジカルが発生する。発生したチルラジカルは原料のベンジル位の水素引き抜きによりベンジル位ラジカルを発生させる。これがパラジウム触媒と結合するとともに光酸化還元触媒から電子を受け取る。最後に、水素脱離を経て金属ヒドリド種が発生し、プロトン化により水素を放出するという機構である。なお、含窒素化合物を原料とする場合には、窒素の1電子酸化から反応が進行するため、より簡便に脱水素化が進行し、有機触媒を加える必要はなかった¹⁾。

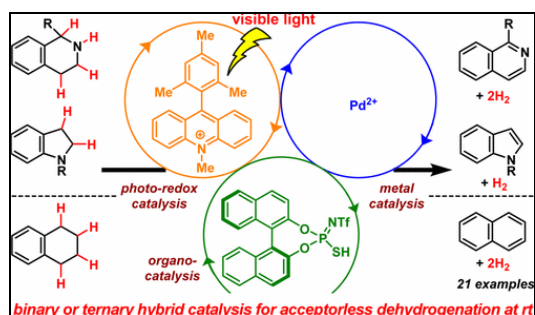


図1. 3触媒を併用する脱水素反応の開発

なお、本反応の反応機構については、光励起に伴う過渡吸収スペクトル解析、基本的な紫外可視光領域における分光学的解析、2 触媒を混ぜることによるクエンチング実験などを各種組み合わせることで検証した。パラジウム触媒については、当初、種々の配位子を検討し、配位子中の電子のやり取りなどを想定していたが、最終的には、当初想定とは異なり、単純なパラジウム塩でも十分な機能が発揮されることがわかった。本研究を通じて得られた知見は、今後、ラジカル種を如何に制御するかという触媒設計に対して有用な知見を与えている。また、光酸化還元触媒を活用する反応系の構築についても貴重な知見を得ることができた。

(2) 炭素-水素結合の不斉官能基化を実現する新規触媒の探索：

各種 C-H 官能基化反応の探索を行いながら²⁻⁵、キラルアニオンを組み込んだ触媒について検討した。Cp*Rh(III) に対してキラルスルホン酸由来のアニオンを組み込んだ触媒の開発に成功し、2-アリアルピリジンのエノンへの 1,4-付加型の反応において、最高 95:5 er のエナンチオ選択性で目的物を得ることに成功した。特に、キラルスルホン酸の骨格および電子状態の最適化が重要で、2-アリアルピリジンに対しては、ピナフチルビススルホン酸が有効で、ピナフチル 6,6' 位に電子求引性基を導入するのが最適であった。ピナフチル 6,6' 位に電子求引性基を導入したキラルスルホン酸については、文献上、合成報告例がなく、新たに合成経路を確立する必要があった。鍵反応である転位反応や最終生成物の精製法などを精査することで、キラルスルホン酸を純度よく合成することに成功した。スルホン酸塩の銀塩とロジウムとの錯形成を経て、キラルロジウム触媒を調製した。触媒の組成については、質量分析および元素分析により推測した。一方で、触媒の結晶化についてはうまくいかなかったため、今後の課題であると考えている。キラルスルホン酸の骨格を大きく変えていくなどすることで、多彩な基質の不斉炭素-水素結合官能基化反応に対応可能な汎用性の高い触媒となるのではないかと期待される。

さらに、キラルカルボン酸由来のアニオンを活用した C-H 活性化段階における立体制御に関しても、ピナフチル骨格由来のキラルモノカルボン酸を新たに開発することにより、97.5:2.5 er という極めて高い選択性を実現した。なお、キラルカルボン酸については、最適な触媒系を迅速に探索するために効率的な合成ルートの開拓とライブラリー構築についても実施した。その結果、図 2 に示すようなアリアル基および 2' 位に各種置換基を有するカルボン酸のライブラリー構築を達成した。構築したカルボン酸ライブラリーを活用することで、様々な炭素-水素結合活性

化反応において、最適なキラル環境を迅速に見いだすための基盤を構築することができたと考えている。

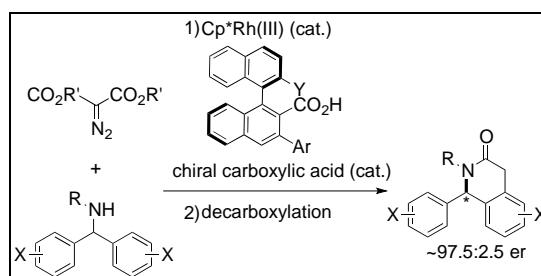


図 2. キラルカルボン酸による立体制御

なお、構築したキラルカルボン酸を活用し、コバルト触媒による炭素-水素結合の不斉活性化、官能基化にも取り組んだ。しかしながら、現状では、中程度の立体制御は可能であるものの、十分に高いエナンチオ選択性にまでは至っていない。コバルト触媒を利用した立体制御を実現するための新たなキラル環境の構築は、今後の課題である。

一方、図 2 に示したものと異なる触媒系として、キラルスルホキッドにより外部配位場を構築した新規複核シッフ塩基配位子を設計し、各種キラルジアミンから合成を行った。内部 N₂O₂ 配位場に種々の第一列遷移金属を導入、精製後に、酢酸パラジウムとビススルホキッドとの錯形成を *in situ* で行った。なお、キラルスルホキッドを含む配位子の合成については、ラセミ化を伴うことなくアリアルリチウム種との反応によりスルホキッド部を導入する手法について詳細な検証を経て実現することができた。このようにして得られた各種ヘテロ二核触媒について、White らの報告している分子内アリル位 C-H アミノ化反応の不斉化をモデルとして、機能評価を行った。内部 N₂O₂ 配位場の第一列遷移金属が立体選択性に顕著な影響を与えることがわかり、一方で、ジアミン部については反応性と立体選択性の双方に極めて大きく影響することが判明した。Ni(II)/Pd(II) 複核触媒を利用した際に、およそ 87:13 er にて生成物を得ることに成功した (図 3)。十分な選択性の獲得にまでは至っていないが、触媒設計コンセプトの確かさについては証明することができたと考えている。今後は、各種キラルスルホキッド、内部 N₂O₂ 配位場の第一列遷移金属、ジアミンの組み合わせをさらに拡大することで最適な反応場を構築していく。

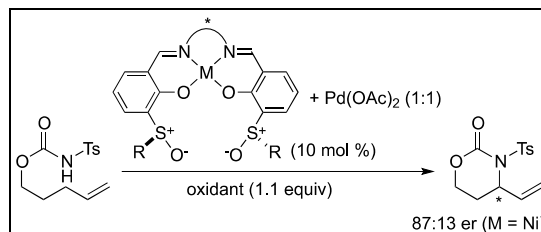


図 3. ヘテロ複核触媒による C-H アミノ化

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 5件)

S. Kato, Y. Saga, M. Kojima, H. Fuse, S. Matsunaga, F. Arisa, M. Kondo, S. Masaoka, and M. Kanai, Hybrid Catalysis Enabling Room-Temperature Hydrogen Gas Release from *N*-Heterocycles and Tetrahydronaphthalenes, *J. Am. Chem. Soc.*, **139**, 2204-2207 (2017). DOI: 10.1021/jacs.7b00253 査読有

R. Tanaka, H. Ikemoto, M. Kanai, T. Yoshino, and S. Matsunaga, Site- and Regioselective Monoalkenylation of Pyrroles with Alkynes via $\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}$ Catalysis, *Org. Lett.*, **18**, 5732-5735 (2016). DOI: 10.1021/acs.orglett.6b02997 査読有

Y. Bunno, N. Murakami, M. Kanai, T. Yoshino, and S. Matsunaga, $\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}$ -Catalyzed Dehydrative C-H Allylation of 6-Arylpurines and Aromatic Amides Using Allyl Alcohols in Fluorinated Alcohols, *Org. Lett.*, **18**, 2216-2219 (2016). DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00846 査読有

B. Sun, T. Yoshino, M. Kanai, and S. Matsunaga, $\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}$ Catalyzed Site-Selective C-H Activation of Unsymmetrical *O*-Acyl Oximes: Synthesis of Multisubstituted Isoquinolines from Terminal and Internal Alkynes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 12968-12972 (2015). DOI: 10.1002/anie.201507744 査読有

Y. Suzuki, B. Sun, K. Sakata, T. Yoshino, S. Matsunaga, and M. Kanai, Dehydrative Direct C-H Allylation with Allylic Alcohols under [$\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}$] Catalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 9944-9947 (2015). DOI: 10.1002/anie.201503704 査読有

[学会発表](計 9件)

佐竹瞬、栗原拓丸、西川圭祐、望月拓哉、波多野学、石原一彰、吉野達彦、松永茂樹、キラル対アニオンを導入した $\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{III})$ 錯体によるC-H活性化を経た触媒的不斉1,4-付加反応、第43回反応と合成の進歩シンポジウム(2017)

佐竹瞬、栗原拓丸、西川圭祐、望月拓哉、波多野学、石原一彰、吉野達彦、松永茂樹、キラル対アニオンを導入した $\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{III})$ 錯体によるC-H活性化を経た触媒的不斉1,4-付加反応、第7回CSJフェスタ、(2017)

S. Matsunaga: First-Row Transition Metal Catalysis for Atom-Efficient Organic Synthesis

~Dinuclear Schiff Base Asymmetric Catalysis & Cationic $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{III})$ Catalysis~, *Invited Lecture at Georg-August-Universität, Germany*, (2016).

S. Matsunaga: Cationic $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{III})$ Catalysis for C-H Bond Functionalization, *Invited Lecture at 4th NiKAS Symposium at Braunschweig, Germany*, (2016).

S. Matsunaga: First-Row Transition Metal Catalysis for Atom-Efficient Organic Synthesis ~Dinuclear Schiff Base Asymmetric Catalysis & Cationic $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{III})$ Catalysis~, *Invited Lecture at Wilhelms-Universität Münster, Germany*, (2016).

S. Matsunaga: First-Row Transition Metal Catalysis for Atom-Efficient Organic Synthesis ~Dinuclear Schiff Base Asymmetric Catalysis & Cationic $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{III})$ Catalysis~, *Invited Lecture at Universität Köln, Germany*, (2016).

S. Matsunaga: First-Row Transition Metal Catalysis for Atom-Efficient Organic Synthesis ~Dinuclear Schiff Base Asymmetric Catalysis & Cationic $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{III})$ Catalysis~, *Invited Lecture at Universität Bielefeld, Germany*, (2016).

田中亮、池本英也、吉野達彦、金井求、松永茂樹、 Cp^*Co 触媒を用いたピロールのC-Hアルケニル化反応、第6回CSJフェスタ、(2016)

佐竹瞬、鈴木拓郎、棚田文也、渡邊雄大、穴田仁洋、松永茂樹、橋本俊一、 $\text{Rh}(\text{II})$ 網ダート錯体を用いたRawal ジエンとキラルなアルデヒドとのジアステレオ選択的ヘテロ Diels-Alder 反応、第5回CSJフェスタ、(2015)

[その他]
ホームページ等
<http://www.pharm.hokudai.ac.jp/yakuzou/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

松永 茂樹 (MATSUNAGA, Shigeki)
北海道大学・大学院薬学研究院・教授
研究者番号：50334339

(2)研究協力者

加藤 将太 (KATO, Shota)
小島 正寛 (KOJIMA, Masahiro)
田中 良 (TANAKA, Ryo)
池本 英也 (IKEMOTO, Hideya)
佐竹 瞬 (SATAKE, Shun)
文野 優華 (BUNNO, Youka)
SUN Bo (SUN, Bo)

鈴木 雄大 (SUZUKI, Yudai)