

令和 3 年 4 月 26 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03049

研究課題名(和文)新規キラル複核錯体の創製を基盤とする不活性C-H結合の触媒的不斉官能基化法の開拓

研究課題名(英文)Development of Novel Chiral Dinuclear Complexes for Catalytic Asymmetric C-H Bond Functionalization

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) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、不活性C-H結合の活性化を担う触媒活性種をキラル環境下で発生させ、C-H活性化と極性官能基との反応における不斉制御の実現を目指した。特に既存の不斉C-H官能基化研究とは一線を画する、独自の触媒設計により明確に差別化をはかるのが鍵である。具体的には複核シッフ塩基触媒をC-H官能基化に適した形へと分子設計し、最適化を行った。結果、キラルピナフチルジアミンとサリチルアルデヒドから構築するシッフ塩基にキラルスルホキシドユニットを組み込んだものが最適であり、パラジウムと銅を組み合わせた触媒が高い立体誘導能を有することを明らかとした。アリル位アミノ化が幅広い原料から良好な選択性で進行した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有機化合物に普遍的に存在する炭素-水素結合のうち、特定の部分を化学選択的に活性化し、化学変換するプロセスは廃棄物の少ない環境調和性の高い合成手法の開発に繋がる。特に、医薬品に見られる含窒素化合物の立体選択的な合成法は得られる生成物の付加価値が高く、その効率的かつ環境調和性の高い合成手法の開発が強く求められている。本研究では、炭素-水素結合を選択的に活性化し、窒素基を導入する新しいキラル触媒の創出に取り組み、従来法では得られない生成物を得る手法を確立した。

研究成果の概要(英文)：In this research, we tried to develop a new catalyst for enantio-induction. The generation of active metal species for C-H activation under unique chiral environment was the key. To achieve original and novel chiral system, dinucleating Schiff base system was designed. After intensive optimization of the catalyst structure and catalysts modules, we found that the chiral dinuclear Schiff base catalyst consisted of chiral binaphthyl diamine, chiral sulfoxide unit, palladium and copper was the best, showing high catalytic activity as well as enantioselectivity in intramolecular allylic C-H amination reactions. Broad substrate scope was also confirmed using the Pd-Cu Schiff base catalyst.

研究分野：有機合成化学

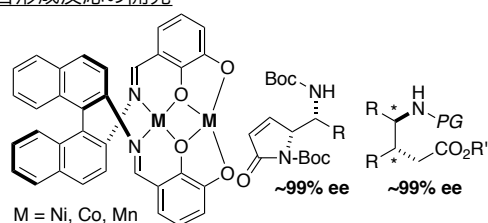
キーワード：不斉触媒 不斉合成 C-H活性化 パラジウム シッフ塩基

1. 研究開始当初の背景

本研究開始時点までに、我々は下図の研究成果(A)に示す独自の複核シッフ塩基不斉触媒の開発と「エノラートの化学」における不斉制御/医薬品や生物活性天然物合成への応用、及び、研究成果(B)に示す高原子価カチオン性コバルト触媒の開発を通じた「直截的 C-H 官能基化」研究において、「独自触媒の反応性開拓」、「求核的活性種の触媒的発生」にこだわって研究を展開してきた。特にコバルト触媒に関しては、我々の 2013 年の世界初の報告 (*Angew. Chem. Int. Ed.* **52**, 2207-2211 (2013)) を受け、2014 年後半以降、米独中韓印の多くのグループが全く同じ触媒を利用した模倣研究を展開し始めており熾烈な研究競争のまっただ中であつた。このような状況で国際的な研究を勝ち抜き、本分野における日本の優位性をさらに強固とするべく新たな研究計画を立案するに至つた。

本研究の背景となる研究成果 (A) :

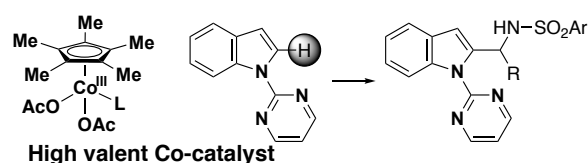
複核シッフ塩基触媒の創製と触媒的不斉 C-C 結合形成反応の開発



高度な不斉制御は出来ているがエノラートの化学限定

本研究の背景となる研究成果 (B) :

コバルト触媒による求核的活性種を利用した C-H 官能基化



エノラートの化学からの脱却は達成したもののラセミ反応のみであり不斉制御は実現できていない

本研究の目的 :

両研究において得た知見を発展的に融合することで不活性 C-H 結合の触媒的不斉官能基化を実現する独自の新規キラル複核触媒を設計、開発する。

2. 研究の目的

本研究計画では、既に得ていた (A) と (B) の 2 つの独自性の高い研究成果を発展的に融合し、不活性 C-H 結合活性化の分野において「不斉誘導を可能とする」新たなキラル触媒系を開発することを目標とした。申請者の強みであるキラル多核錯体の設計を組み込むことで他グループの追従を許さない形での不斉誘導を実現することを目標とし、新しいキラル触媒の創出を最終目標として設定した。

3. 研究の方法

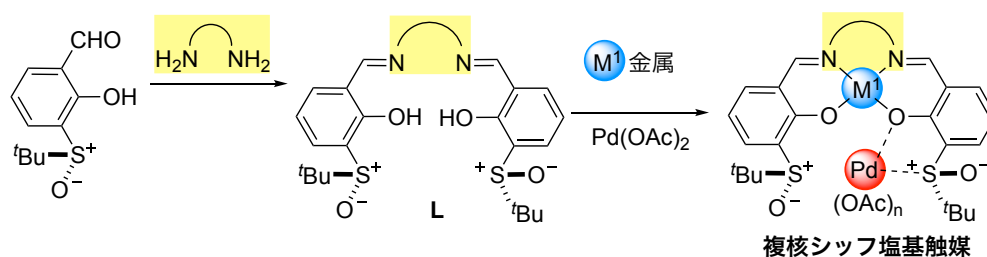
本研究では、これまで申請者が、(A) エノラートの化学で培った不斉多核触媒設計の知見と (B) C-H 結合活性化反応の開発を通じた触媒設計に関する知見を融合する。これにより不活性 C-H 結合の活性化を担う触媒活性種をキラル環境下で発生させ、C-H 活性化と極性官能基との反応における不斉制御の実現を目指した。特に既存の不斉 C-H 官能基化研究とは一線を画する、独自の触媒設計により明確に差別化をはかるのが本研究提案の鍵である。具体的には複核シッフ塩基触媒を C-H 官能基化に適した形へと進化させる分子設計と実際の機能検証を繰り返すことで最適な触媒の探索調査を行った。

4. 研究成果

(1) 触媒設計

当初の計画では、シッフ塩基の外部配位場をカルボン酸やスルホン酸ユニットで構築し、そこにコバルトやロジウムといった金属種を取り込むことで立体制御能を有する複核シッフ塩基触媒を構築することを想定していた。しかしながら、設計した触媒の性能を実際に評価したところ、期待したような C-H 結合切断能を獲得することが難しいということが判明した。そこで、当初の計画を変更し、シッフ塩基の外部配位場をスルホキシドで構築し、パラジウムを取り込んだ触媒を新たに設計した。本配位子は、キラルスルホキシドを有するサリチルアルデヒドと様々なジアミンを縮合させて調製したシッフ塩基配位子に、種々の遷移金属 (M^I) を導入することで調製可能である。本配位子を Pd 触媒によるアリル位 C-H 官能基化反応の不斉配位子として利用すれば、配位子 (L) と金属 (M^I) の多様な組み合わせにより触媒活性や不斉環境がチューニングでき、広範な基質に対応できる不斉配位子ライブラリーの構築が可能であると期待した。

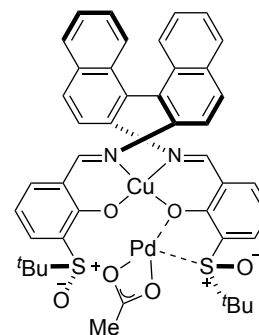
パラジウムを組み込む複核シッフ塩基触媒の基本設計コンセプト



(2) 最適触媒の探索

上記の設計コンセプトに沿って様々なキラルアミン、キラルスルホキンド、内部 M^1 金属を組み合わせた前駆体を合成し、パラジウムとの錯体形成後、アリル位アミノ化反応を指標にした触媒性能評価を実施した。各パラメータが触媒の反応性と選択性に大きな影響を及ぼすことが判明し、系統的なデータ収集を実施した。最終的に、キラルアミンとしてビナフチルジアミン、キラルスルホキンドとして *t*-ブチル基を有するスルホキンドの組み合わせがよく、立体のマッチミスマッチも明確に存在し、両方のキラリティが重要であることを確認した。また、内部 M^1 金属としては銅が最適であった。パラジウム源についても最適化を行い、酢酸パラジウムが良好な結果を与えた。最適化された触媒構造の情報を得るために、当初、複核シッフ塩基触媒の結晶化を試みたが解析に適した結晶を得るには至らなかった。そこで、量子化学計算により、パラジウムの配位様式について検証し、右図に示すようなフェノール性の酸素原子とスルホキンドの硫黄原子が関与するものが最安定であることが示唆された。

最適化された複核シッフ塩基触媒



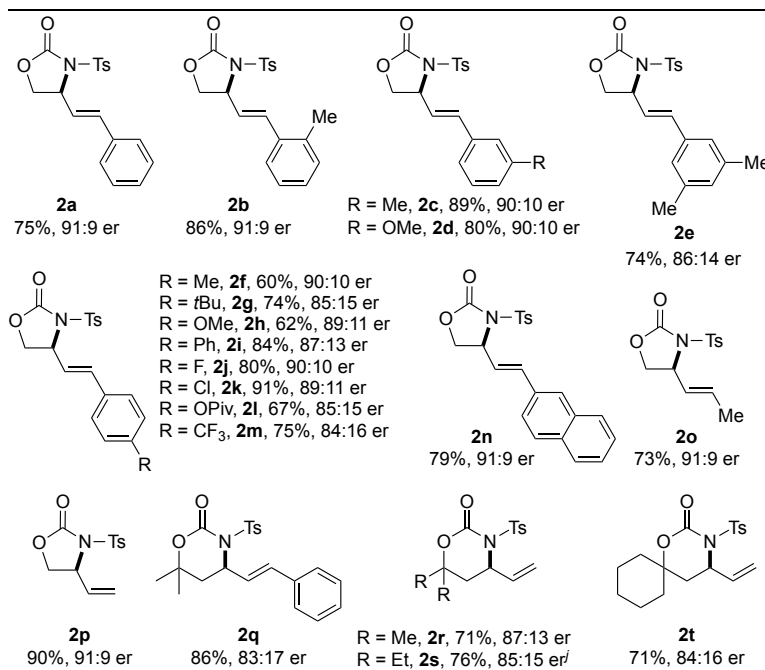
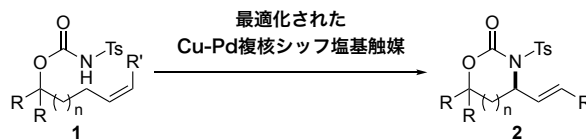
(3) アリル位アミノ化反応と反応機構の解析

最適化されたパラジウム-銅を組み合わせたシッフ塩基触媒を利用し、アリル位アミノ化反応を実施した。その結果を表にまとめる。様々な構造、置換様式を持つ原料を利用した分子内アリル位アミノ化が良好な選択性で進行した。特に、従来法では末端アルケンを有する基質でなければアリル位 C-H 結合の切断が困難であったのに対し、新しく開発した触媒は内部アルケン構造を持つ種々の原料に適用可能である点で価値が高いことが判明した。新しく開発した触媒ならではの優れた特性である。

最後に、本触媒の反応機構が当初想定していた C-H 活性化を経由したものであるか、あるいは、二重結合の異性化とアミノパラデーションを経由するものか、という点について検証を行った。その結果、二重結合の異性化とアミノパラデーションを経由する機構では実験結果を説明できないことが明らかとなり、狙い通り C-H 結合の活性化が鍵となっていることを示すことに成功した。

(4) まとめ

以上の成果は、全く新しい設計コンセプトによりキラル環境を迅速にチューニング可能な複核シッフ塩基触媒を C-H 結合の不斉官能基化に適用できるということを世界で初めて示したものである。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Bunno Youka, Tsukimawashi Yuta, Kojima Masahiro, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 11
2. 論文標題 Metal-Containing Schiff Base/Sulfoxide Ligands for Pd(II)-Catalyzed Asymmetric Allylic C-H Aminations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 2663 ~ 2668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.0c05261	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 Matsunaga Shigeki, Suzuki Takuro, Fukagawa Seiya, Yoshino Tatsuhiko, Anada Masahiro	4. 巻 97
2. 論文標題 5-((3-Bromoallyl)Sulfonyl)-1H-Tetrazoles for Bromodiene Synthesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 1304 ~ 1304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(T)90	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 Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 7
2. 論文標題 Cobalt-Catalyzed C(sp ³)-H Functionalization Reactions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1193 ~ 1205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.201800195	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 Matsunaga Shigeki, Yoshino Tatsuhiko, Tanimoto Iku, Kawai Kentaro, Sato Akane	4. 巻 99
2. 論文標題 One-Step Synthesis of 4H-3,1-Benzoxazin-4-ones from Weinreb Amides and 1,4,2-Dioxazol-5-ones via Cobalt-Catalyzed C-H Bond Activation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 118 ~ 125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(F)48	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 Anada Masahiro, Hanari Taiki, Kakita Kosuke, Kurosaki Yasunobu, Katsuse Kazuki, Sunadoi Yuta, Jinushi Yu, Takeda Koji, Matsunaga Shigeki, Hashimoto Shunichi	4. 巻 19
2. 論文標題 Total Synthesis of Brasilicardins A and C	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 5581 ~ 5584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.7b02728	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9件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 3件)

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 近畿化学協会有機金属化学部会第3回例会 (招待講演)
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 京都大学オンライン特別講演会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shigeki Matsunaga
2. 発表標題 Catalyst Design for Asymmetric C-H Functionalization
3. 学会等名 Dalian University of Technology Overseas Partner Universities Series Online Exchange Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shigeki Matsunaga
2. 発表標題 Catalyst Design for Asymmetric C-H Functionalization
3. 学会等名 Nanyang Technological University Virtual Seminar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河合 賢太郎, 田中 亮, 文野 優華, 吉野 達彦, 松永 茂樹
2. 発表標題 Cp*Co(III)触媒によるWeinreb amideを配向基としたC(sp ²)-H官能基化反応
3. 学会等名 日本薬学会北海道支部第145回例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 S. Fukagawa, M. Anada, T. Yoshino, S. Matsunaga
2. 発表標題 Catalytic Asymmetric Ring-Opening of meso-Aziridines with 2-Fluoromalonates under Heterodinuclear Rare Earth Metal Schiff Base Catalysis
3. 学会等名 1st Sino-Japanese Symposium on Catalysis for Precision Synthesis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 関根大地, 小島正寛, 吉野達彦, 松永茂樹
2. 発表標題 面不斉フェロセンカルボン酸の合成および不斉C-H活性化反応への適用
3. 学会等名 日本化学会第99回春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣瀬純平、佐竹瞬、小島正寛、波多野学、石原一彰、吉野達彦、松永茂樹
2. 発表標題 Cp*Rh/キラルアニオンハイブリッド触媒による不斉分子内オキシアミノ化反応
3. 学会等名 日本化学会第99回春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松岡慶太郎、駒見成実、小島正寛、吉野達彦、松永茂樹
2. 発表標題 有機ゲルマニウム化合物の新規合成法の開発とその応用
3. 学会等名 第44回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2018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
研究協力者	文野 優華 (Bunno Youka)		
連携研究者	吉野 達彦 (Yoshino Tatsuhiko) (50756179)	北海道大学・薬学研究院・講師 (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
---------	---------