

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2016

課題番号：24390002

研究課題名(和文) sp<sup>3</sup>炭素-水素結合変換反応の触媒的キラリティー制御研究課題名(英文) Chirality control of catalytic sp<sup>3</sup> C-H functionalizations

研究代表者

金井 求 (Kanai, Motomu)

東京大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：20243264

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、現状では未開拓であるものの将来的に分子合成を革新しうる「触媒的sp<sup>3</sup> C-H変換反応」のキラリティー制御概念を確立し、官能基に依存しない概念的に新しい選択的効率分子合成と合成法開発に立脚した医薬リード創出を実現することである。本研究の結果、有機ラジカルと共役した金属触媒を用いることで、世界初の酸素を酸化剤とした触媒的酸化的不斉カップリング反応を開発した。さらに、sp<sup>3</sup> C-H結合のアルコキシ化、アミド化、アセトキシ化、酸素化等を開発した。

研究成果の概要(英文)：The aim of this research is developing catalytic sp<sup>3</sup> C-H functionalization reactions that can be extended to asymmetric variants. We developed the first example of catalytic aerobic oxidative and asymmetric coupling reactions between amines and carbon nucleophiles. The combined catalysis of chiral copper complex and N-oxyl radical was useful for this conversion. Based on the results, we developed sp<sup>3</sup> C-H alkoxylation, amidation, acetoxylation, and oxygenation reactions.

研究分野：有機合成化学

キーワード：触媒 炭素-水素結合活性化 不斉反応 分子変換 医薬化学

## 1. 研究開始当初の背景

有機合成化学の目標は「有機分子を造る」ことであり、更に、分子を造ることを通して「機能を創る」ことであると考えている。「薬学」という特徴ある研究分野で特に追求すべき分子機能は、医薬活性であろう。分子を造ることを通じて新しい医薬の種を見出し、人類の健康増進と疾病克服に貢献して行きたい、これが本研究構想の母体をなす哲学である。

有機合成化学が精密化や論理化を目指して以来半世紀以上が経過し、分子を造る技術は目覚ましく進歩してきた。この進歩を中心的に牽引してきた方法論は、カルボニル化学とオレフィン ( $\pi$ 電子) 化学である。この二つの範疇の中で、グリーン合成や不斉合成などへと詳細化され、「効率」を目指して研究が進んでいるのが現状である。一方で、将来的にこの二つの方法論に肩を並べうる新合成パラダイムが、安定な  $sp^3$  C-H 結合の触媒的活性化を契機として骨格構築や官能基化を行う方法であると考えている。この方法論は未成熟であるが、分子合成や分子構造変換の概念を質的に革新しうる可能性を秘めている。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、現状では未開拓であるものの将来的に分子合成を革新しうる「触媒的  $sp^3$  C-H 変換反応」のキラリティー制御概念を確立し、官能基に依存しない概念的に新しい選択的効率分子合成と合成法開発に立脚した医薬リード創出を実現することである。現状の C-H 活性化反応は、高温や不安定な反応剤を必要とするものが多く、多官能基性の複雑な構造を有する医薬合成に適用できるレベルの「選択性」や「実践性」を兼ね備えていない。本研究では、ラジカル共役レドックス触媒概念 (RCRC: Radical Conjugated Redox Catalysis) を基盤に、一電子移動型機構の持つ高い反応性に精密制御 (位置+立体選択性) を導入し、触媒的  $sp^3$  C-H 変換反応を新たな次元へと進化させる。

## 3. 研究の方法

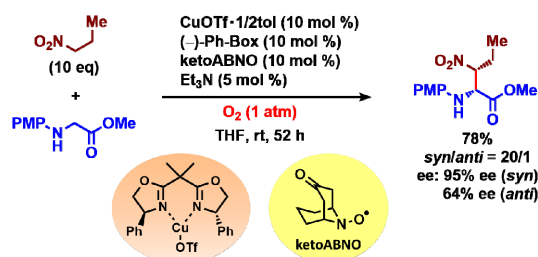
(1) 有機ラジカルに共役した第1周期ユビキタス遷移金属錯体 (RCRC) の、ラジカル放出能と一電子移動機構での  $sp^3$  C-H 活性化能を精査する。この第1ステージは研究全般の基盤となる最重要ポイントであり、基礎データの集積が必要である。第1周期遷移金属 (Cu, Fe, Co 等) は一電子移動型酸化還元を起こしやすい性質を有することと、ニトロキシラジカルが比較的安定な有機ラジカルであることから、双方が共役した錯体は、1電子+1電子の合計2電子酸化を実現しうる。まずはこの共役型触媒の設計により、アミンやアルコールなどのヘテロ原子からの電子移動を契機とする反応の開発をおこなう。

(2) 上記で蓄積するデータを用いて、 $sp^3$

C-H 結合を活性化するラジカル型触媒の開発と不斉触媒反応への展開を試みる。

## 4. 研究成果

(1) 独自のニトロキシラジカルである ketoABNO と銅触媒を組み合わせた触媒系を開発し、これがアミンのイミンへの酸素酸化触媒になることを見出した。ketoABNO と銅が1電子ずつ、アミンから計2電子を取り去り (RCRC 機構)、イミンへの酸化が温和な条件で進行する。立体的に比較的小さく、かつ電子求引基 (ケト基) により活性が向上した ketoABNO を用いることが高反応性の鍵であった。生じるイミンは、単離することなく様々な求核剤と反応させることが可能であった。例えば、酸化に対して比較的不安定な Danishefsky-北原ジエンを本反応に共存させることで、酸化的ヘテロ Diels-Alder 反応が高収率で進行し、アミンから複素環化合物が一挙に得られた。銅に対して不斉配位子を導入することで、触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応へと展開が可能であった。これは酸素を酸化剤として酸化的不斉カップリングを達成した初めての例の一つである。ここに本研究の主要目標である  $sp^3$  C-H 結合変換反応の触媒的キラリティー制御が達成できた。

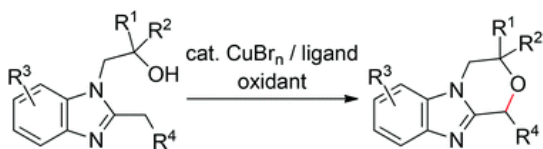


(2) 新しいエーテルの合成法として、アルコールを基質として用いるヘテロ芳香族ベンジル位の直截的  $sp^3$  C-H アルコキシ化反応を開発した。生成物が医薬骨格として有用であり、煩雑な基質の調製を必要とせず、副生成物も少ないことから理想的な方法論であると考えられる。

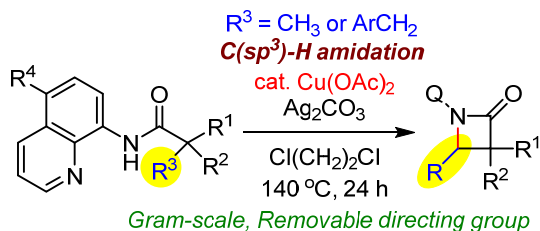
2-メチルベンズイミダゾールに対し、触媒量の臭化銅(I) / 5,6-ジメチルフェナンスロリンと過酸化ジ-tert-ブチルを作用させたところ、分子内  $sp^3$  C-H アルコキシ化反応が進行し、目的生成物が高収率で得られることを見出した。この反応はグラムスケールでも収率が低下することなかった。ヘテロ芳香環としてはベンズイミダゾール、テトラゾール、4-キナゾリノンが適用可能であり、分子内および分子間で  $sp^3$  C-H アルコキシ化反応が進行した。また、メチル基 (末端) のみならずアルキル鎖内部でもベンジル位選択的に反応が進行した。

キラル配位子を導入して不斉触媒化を検討したが、10% ee 程度の低いエナンチオ選

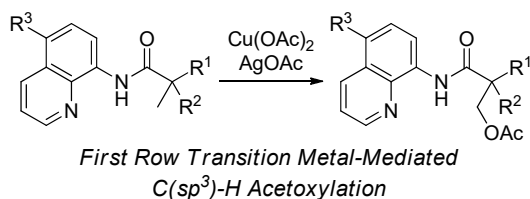
択性しか観測されなかった。また、不斉配位子の導入により、反応性が低下してしまうという問題があった。



(3) 銅触媒を用いて、 $sp^3$  C-H 結合の触媒的分子内アミド化反応の開発に成功した。Daugulis 型のキノリンアミドを持つ気質に、20 mol %の酢酸銅と3当量の炭酸銀を140度で反応させると、アミドの窒素原子が $\gamma$ 位の $sp^3$  C-H 結合に挿入した $\beta$ -ラクタムが高収率で得られた。活性化される $sp^3$  C-H としては、ベンジル位>メチル基の順であり、メチレン C-H 結合は反応しない。本反応は銅触媒を用いた世界初の $sp^3$  C-H アミノ化反応である。反応機構的には、キノリンアミドにより配向された酢酸銅が CMD 機構で $sp^3$  C-H 結合を活性化して5員環銅アミド中間体が生じ、炭酸銀がこれを酸化して3価の銅を経て還元的脱離が進行し、C-N 結合が生じるものと考えている。あるいは、2価酢酸銅が最初に炭酸銀により酸化され、これが $sp^3$  C-H 結合の活性化をおこなう経路も考えられる。

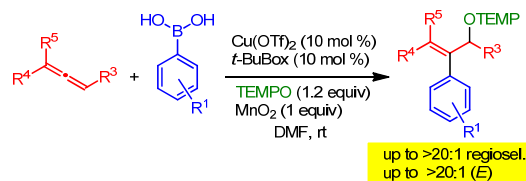


(4) 上記の反応を基に、当量の酢酸銅と酢酸銀を用いた Daugulis 型のキノリンアミドの $\beta$ 位選択的アセトキシ化を見出した。本反応は上記と近い反応条件であるにもかかわらず、メチル基では反応するがベンジル位では反応しない。また触媒回転は、起こらなかった。酢酸銅を当量用いているにも関わらず、酢酸銀が存在しないと反応が進行しないことから、上記の反応機構のうち後者が有力であると考えている。

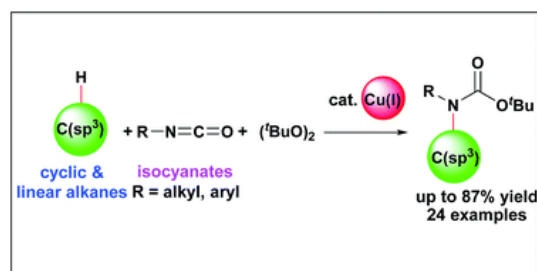


(5)  $sp^3$  C-H 結合を活性化するものではないものの、銅触媒によるアレンのカルボ酸素化反応を開発した。本反応は、アレン、アリールボロン酸、TEMPO の3成分カップリン

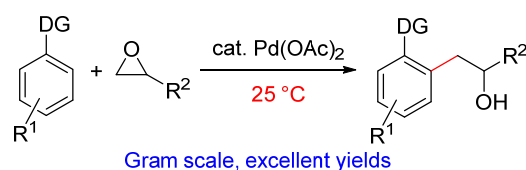
グ反応であり、再酸化剤の二酸化マンガンの存在下に室温で進行する。反応機構解析実験より、ラジカルが関与する反応経路であることが示唆されている。



(6) 銅触媒を用いて、酸化剤の存在下にアルカン類の $sp^3$  C-H 結合をイソシアネートによりカーバメート化する方法を開発した。位置選択性は低いものの、炭素資源を触媒的にアミン誘導体に変換できる点で注目値する。興味深い反応性は得られたものの、不斉有機までには至っていない。速度論的同位体効果実験から、H12 シクロヘキサンと D12 シクロヘキサンで3倍の反応速度の差が観測されたことから、C-H 結合活性化の段階が律速であり、この点が不斉有機されない原因の一つであると考えられる。一方で、反応温度を150度まで上昇させると、Boc 基の熱分解まで一挙に進行し、アルカンから無保護のアミンが得られた。これは、合成化学的に非常に意味のある変換であると考えている。



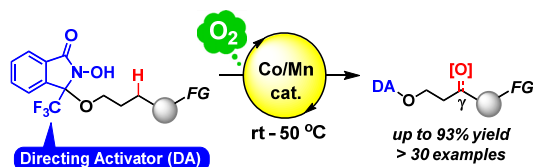
(7) 配向基を持つ芳香族化合物を基質として、パラジウム触媒による世界初のエポキシド開環反応を見出した。本反応は室温という温和な条件で進行することが特徴で、他の極性基質を用いた同様の反応と比較して、特異的に反応性が高い。エポキシドが酸化剤としてパラジウムを酸化し、これが非常に活性なC-H 結合開裂触媒として働いているものと想定している。キラルなエポキシドを基質とすると、不斉は完全に保たれる。



Rare example of transition metal-catalyzed C-H activation/C-C coupling using oxiranes

(8) ラジカル的かつ位置選択的に $sp^3$  C-H 結合を活性化する配向活性化基を見出し

た。N-ヒドロキシフタルイミド (NHPI) を誘導化したラジカルを開発し、リンカーの種類によってラジカルに接近する様々な位置を選択的に酸素酸化できることを明らかにした。特に、非常に活性化の困難な鎖状分子のメチレン  $sp^3$  C-H も活性化できることから、この触媒化によって、様々な展開が期待できる。



## 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 9 件)

- ① "Directing activator-assisted regio- and oxidation state-selective aerobic oxidation of secondary C(sp<sup>3</sup>)-H bonds in aliphatic alcohols" Ni, J.; Ozawa, J.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4378–4381, DOI: 10.1039/C6OB00678G.
- ② "Chemo- and Regioselective Oxygenation of C(sp<sup>3</sup>)-H Bonds in Aliphatic Alcohols Using a Covalently Bound Directing Activator and Atmospheric Oxygen" Ozawa, J.; Tashiro, M.; Ni, J.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1904–1909, DOI: 10.1039/C5SC04476F.
- ③ "Palladium-Catalyzed Oxirane-Opening Reaction with Arenes via C-H Bond Activation" Wang, Z.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6140–6143, DOI: 10.1021/jacs.5b02435.
- ④ "Copper-Catalyzed Intermolecular C(sp<sup>3</sup>)-H Bond Functionalization Towards the Synthesis of Tertiary Carbamates" Chikkade, P. K.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3195–3200, DOI: 10.1039/C5SC00238A.
- ⑤ "Copper-Catalyzed Regio- and Stereoselective Intermolecular Three-Component Oxyarylation of Allenes" Itoh, T.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2736–2739, DOI: 10.1021/ol501022d.
- ⑥ "Copper-Mediated Direct C(sp<sup>3</sup>)-H and C(sp<sup>2</sup>)-H Acetoxylation" Wang, Z.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4790–4793, DOI: 10.1021/ol5022542.
- ⑦ "Copper-Catalyzed Intramolecular C(sp<sup>3</sup>)-H and C(sp<sup>2</sup>)-H Amidation by Oxidative Cyclization" Zhen Wang, Jizhi Ni, Yoichiro Kuninobu, Motomu Kanai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3496–3499, DOI: 10.1002/anie.201311105.
- ⑧ "Copper-Catalyzed Benzylic C(sp<sup>3</sup>)-H Alkoxylation of Heterocyclic Compounds"

Takemura, N.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2528–2532, DOI: 10.1039/C4OB00215F.

⑨ "Catalytic aerobic production of imines *en route* to mild, green, and concise derivatizations of amines" Toshiaki Sonobe, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3249–3255, DOI: 10.1039/C2SC20699D.

[学会発表] (計 28 件)

2012/06/24-30 M. Kanai, ACP Lectureship Award in China "Cu(I)-Catalyzed C-C Bond-Formation: Asymmetric Catalysis and Oxidative C(sp<sup>3</sup>)-H Coupling" Shanghai Institute of Organic Chemistry (SIOC), Shanghai Institute of Materia Medica (SIMM), Lanzhou University, Peking University

2012/10/11 M. Kanai, The 5th International Forum on Homogeneous Catalysis, Shanghai Institute of Organic Chemistry (SIOC), Shanghai, China "Cu(I)-Catalyzed C-C Bond-Formations: Asymmetric Catalysis, Carbohydrate Derivatization, and Redox Catalysis"

2012/11/2 金井求、熊本大学薬学部 「銅の多彩な特性を活かした触媒反応開発と応用」

2012/11/18 M. Kanai, The 7th International Forum on Chemistry of Functional Organic Chemicals (IFOC-7), Ichijo Hall, Yayoi Auditorium, The University of Tokyo, Tokyo, Japan "First-row Transition Metal-Catalyzed C-C Bond Formations"

2012/11/21 金井求、有機合成化学講習会、日本薬学会長井記念ホール、東京、「銅触媒の多彩な反応性」

2013/3/29 金井求、日本薬学会第133年会シンポジウム、横浜、「銅触媒の多彩な反応性を利用した合成反応」

2013/4/19 M. Kanai, 4<sup>th</sup> UK/Japan Conference in Asymmetric Synthesis, 仙台, "Asymmetric C-C Bond-Formations Promoted by Cu(I)-Conjugated Brønsted Base Catalysts"

2013/7/3 金井求、第48回天然物化学談話会、大津、「触媒にどこまでできるのか」

2013/9/11 金井求、第86回日本生化学大会、横浜、「総合学問としてのライフサイエンスを担う人材育成」

2013/9/21 M. Kanai, The Second International Conference on the Frontier Research in Organic Synthesis and Materials, National Tsing Hua University, Hsinchu, Taiwan, "Cu-Catalyzed Reactions: Asymmetric Catalysis, Carbohydrate Derivatization, and C-H Functionalization"

2013/10/31 金井求、第4回統合物質シンポジウム、北大触媒化学研究所、「触媒にどこまでできるのか」

2013/11/14 金井求、相模中央化学研究所、第10回触媒相模セミナー、「触媒にどこまでできるのか」

2013/11/27 M. Kanai, 12th Symposium on

Chemical Approaches to Chirality、東京、”Cu-Catalyzed Asymmetric C-C Bond-Formations”

2013/11/28 金井求、日本プロセス化学会2013 ウィンターシンポジウム／新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」第3回公開シンポジウム合同シンポジウム、仙台、「保護基の使用を最小限に抑えた分子変換を目指した触媒開発」

2013/11/30 金井求、第66回有機合成協会関東支部シンポ、東工大大岡山キャンパス、「触媒にどこまでできるのか：物質創製と新医療を目指して」

2014/3/27 金井求、第94回日本化学会春季年会、有機合成化学を起点とするものづくり戦略、名古屋大学、「触媒にどこまでできるのか」

2014/4/24 M. Kanai, Dept. of Chemistry and Biochemistry, UCLA, “Merging Organic Synthesis and Life Science by Catalysis”

2014/4/25 M. Kanai, Dept. of Chemistry and Biochemistry, University of Texas at Austin, “Merging Organic Synthesis and Life Science by Catalysis”

2014/4/28 M. Kanai, Dept. of Chemistry, Vanderbilt University, “Merging Organic Synthesis and Life Science by Catalysis”

2014/6/27 金井求、第9回理研シンポジウム、理研、和光、「触媒にどこまでできるのか」

2015/4/18 M. Kanai, Department of Chemistry, University of Cambridge, “Cu-Catalysed Reactions: Asymmetric Catalysis, Carbohydrate Derivatizations and C-H Functionalization”

2015/5/11 金井求、第8回有機触媒シンポジウム「有機分子触媒による未来型分子変換」兼第5回公開シンポジウム、沖縄、「ホウ素触媒によるカルボン酸の化学選択的エノラート化と応用」

2015/7/27 金井求、有機合成協会東海支部、平成27年度有機合成セミナー、豊橋技術科学大学「低分子から生体高分子までを標的とする触媒反応開発」

2015/8/1 金井求、第34回日本糖質学会年会、東京大学、「無保護糖の触媒的構造変換」

2015/11/26 金井求、第33回メディシナルケミストリーシンポジウム、千葉「低分子から生体高分子までを標的とする触媒反応開発」

2016/1/22 金井求、九州大学・先導物質科学研究所「低分子から生体高分子までを標的とする触媒反応開発」

2016/2/10 金井求、徳島大学薬学部、平成27年度特別経費事業、創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業、多機能性人工エキソソーム(iTEX)医薬品化実践を通じた操薬人育成事業、合同シンポジウム「低分子から生体高分子までを標的とする触媒反応開発」

2016/3/14 M. Kanai, 5th UK-Japan Symposium on Asymmetric Catalysis, The University of Manchester, UK, “Copper(I)-Catalysed Asymmetric Domino

Cross-Aldol Reactions”

2016/3/26 金井求、日化年会コラボレーション企画“未来を創る有機分子触媒”、「有機触媒による生体分子修飾と機能制御」

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金井 求 (KANAI, Motomu)  
東京大学大学院薬学系研究科・教授  
研究者番号：20243264