

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 19 日現在

機関番号：10101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2015～2016

課題番号：15H05993

研究課題名(和文) 配位子-配向基相互作用を利用したコバルト触媒による不斉C(sp<sup>3</sup>)-H結合活性化

研究課題名(英文) Asymmetric C-H bond functionalization using cobalt catalyst via ligand-directing group interaction

研究代表者

吉野 達彦 (YOSHINO, Tatsuhiko)

北海道大学・薬学研究院・助教

研究者番号：50756179

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、当初は配位子と配向基のデザインに基づいて、炭素-水素結合(C-H)官能基化反応における立体制御と反応性の向上を目指していたが、研究過程においてキラルカルボン酸およびキラル対アニオンの導入が立体制御に効果的であることを見出し、それらを利用した不斉C-H官能基化反応が可能であることを実証した。また高原子価コバルト触媒を用いたC-H官能基化反応の新たな展開として、アリルアルコールによるアリル化の一般性拡張、位置選択的アルケン化、トリフルオロメチルチオ化反応を達成した。

研究成果の概要(英文)：This project had intended to develop new catalysts for stereoselective and more efficient C-H bond functionalization reactions using interaction between the ligand and directing group. However, it was revealed that new chiral carboxylic acids and introduction of a chiral counter anion can effectively control the stereoselectivity of several reactions during the research. In addition, the scope of high-valent cobalt catalyzed reactions was successfully expanded, and C-H allylation of more general substrates using allyl alcohols, site-selective alkenylation, and trifluoromethylthiolation were achieved.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉触媒 C-H活性化 C-H官能基化 キラルカルボン酸 キラル対アニオン

### 1. 研究開始当初の背景

遷移金属触媒を用いた炭素-水素結合の直接的官能基化反応(C-H官能基化反応)は、医薬品等の複雑な有機化合物を効率的に合成するための方法として魅力的であり、幅広い研究がおこなわれてきている。様々な金属触媒が利用されている中でも、ペンタメチルシクロペンタジエニル配位子(Cp\*配位子)を持つ3価のロジウム錯体は、パラジウム触媒と並んで最も広く用いられており、高い一般性と触媒活性を示すことが知られている。研究代表者は、より安価なコバルトに着目し、Cp\*配位子をもつ3価のコバルト触媒を用いたC-H官能基化反応を報告しており、ロジウム触媒とは異なるユニークな反応性を示すことも見出ししていた。

Cp\*ロジウム触媒やCp\*コバルト触媒を用いたC-H官能基化反応は近年多数の報告がなされているが、問題点として(1)C(sp<sup>3</sup>)-H官能基化反応への適用が難しく、極めて限定的な例しか報告がない(2)Cp\*配位子の修飾や合成に困難を伴うため、リガンドによる立体制御(不斉反応)が難しい、という2点が挙げられる。後者に関してはごく最近になり、有力なキラルCp誘導体がいくつか報告されているものの、いまだその適用例は限定的であり、新たな触媒の開発が望まれていた。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、Cp\*コバルト触媒やCp\*ロジウム触媒等を元に、新しい触媒を開発することで、(1)C(sp<sup>3</sup>)-H官能基化反応、および(2)触媒的な立体選択性の制御(不斉C-H官能基化反応)を達成することである。そのために配位子-配向基相互作用を利用した触媒の設計を当初は想定していた。新規の触媒系として、既存のキラルCp配位子を持つ触媒とは異なったデザインに基づく触媒系を開発することで、これまでの先行研究の延長では困難であった反応性の獲得や立体制御法の確立を目指す。

### 3. 研究の方法

(1) 様々な基質側配向基と、それと相互作用する官能基を有するCp配位子を設計、合成し、その反応性を評価することで、適切な触媒および基質構造を見出す。

(2) 中間体メタラサイクルの単離をおこない構造決定と、それに基づいた不斉触媒の設計をおこなう。

(3) 様々な反応剤を検討することで、触媒の一般性の検討をおこなうと共に合成応用へと展開する。

### 4. 研究成果

#### (1) 「配位子配向基相互作用の検討」

まずは二級および一級アルコールを有す

るCp配位子、およびそのコバルト錯体の合成を試みたところ、アルコールを適切に保護し、最終段階で脱保護することで目的とする配位子が合成できたものの、コバルト錯体の合成の段階で二級アルコールは不安定であり、還元体が主生成物として得られることがわかった。一方で一級アルコールを有する錯体は還元されることなく錯体を合成することができた。基質として、ヘミアセタールの可逆的な形成を期待し、トリフルオロメチルケトンに有するアミド化合物を調製し、様々な反応を試みたが、いずれの場合も原料の分解が進行し、望みとする反応は進行しなかった。その他、様々な配位子および基質を検討したが、触媒の合成自体が困難である場合がほとんどであり、この時点で研究の方向転換を余儀なくされた。

#### (2) 「新規キラルカルボン酸の設計とそれを用いた不斉C-H活性化」

C(sp<sup>3</sup>)-H結合活性化は、コバルトやロジウムよりも安定なメタラサイクルを形成することが期待できるイリジウム触媒によっても達成できると考え、より重要な課題である反応の立体制御についての研究をおこなうこととした。特にエナンチオトピックなC-H結合の選択的な切断を実現する方法として、キラルカルボン酸を用いた方法に着目して検討をおこなった。

市販のキラル原料から、パラジウム触媒によるカルボニル化とニッケル触媒によるクロスカップリング反応によって、容易に様々な誘導体を合成できるキラルカルボン酸を設計した。合成上、立体的に非常に込み入った反応性の低いアリールシラートのクロスカップリングが必要となったが、ニッケル触媒を用いた条件検討により、効率的に多くの誘導体の合成が可能になった。この誘導体合成によってある程度のライブラリーを構築した後、ロジウムおよびイリジウム触媒を用いた不斉C(sp<sup>2</sup>)-H官能基化反応の検討をおこなったところ、いくつかの反応で中程度のエナンチオ選択性が得られた。キラルカルボン酸を用いた不斉C-H官能基化反応は、アミノ酸誘導体とパラジウム触媒を中心に報告があるが、高原子価のロジウムおよびイリジウム触媒に応用した例は極めて少なく、中程度以上の選択性を実現した初めての例である。現在はより高い選択性を実現するため、触媒ライブラリーの拡充と条件検討をおこなっているところではあるが、新たなキラルカルボン酸とイリジウムを組み合わせた触媒系を開発できたことで、今後C(sp<sup>3</sup>)-H官能基化反応へと展開できることが十分に期待できるとともに、他の金属触媒との組み合わせや、有機触媒としての利用も可能であると考えられる。

#### (3) 「C-H官能基化反応におけるキラル対アニオンを利用した触媒的立体制御法の研究」

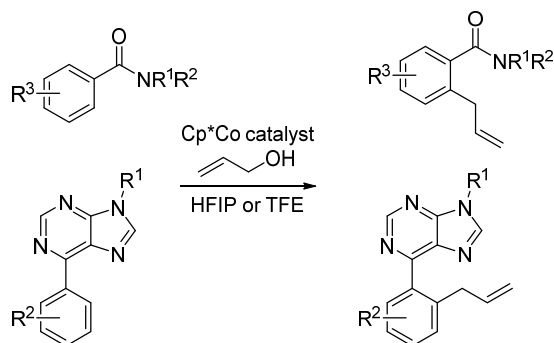
上記のキラルカルボン酸は、C-H 結合の切断に關与することで、立体選択性を発現させるため、その後の段階である求電子剤への付加、オレフィンやアレンへの挿入といった段階の立体制御は困難である。この問題点を解決するために、錯体の対アニオンとしてキラルアニオンの導入を試みた。この場合、カチオン性のメタラサイクル中間体がもう一方の基質と反応する際に、キラルアニオンによる不斉環境が形成されるため、触媒的な立体制御が可能になると考えられる。

種々の触媒、基質、反応剤およびキラルアニオンを検討したところ、現在までに最高 80% ee 程度のエナンチオ選択性で付加反応が進行することを見出した。キラル対アニオンを用いた遷移金属触媒反応の立体制御は金触媒等において確立された方法ではあるが、これを高原子価コバルト、ロジウムおよびイリジウム触媒による C-H 官能基化反応へと展開した例は報告されておらず、これが世界初の例となる。現在は触媒の改良および一般性の拡張等について検討しているが、今後は先に述べたキラルカルボン酸との組み合わせにより、C-H 結合切断とその後の段階の両方において、高度な立体選択性の制御が可能なる触媒系の探索につながると期待できる。

また以下のようにコバルト触媒を用いた C-H 官能基化の一般性拡張についても検討した。これは立体選択性を達成する前の準備段階として、基本的な反応性等に関する知見を得るために重要である。

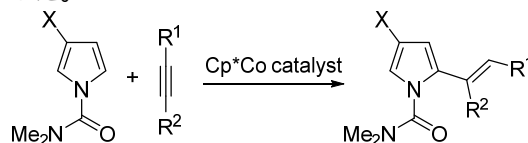
#### (4) 「芳香族アミドおよび 6-アリアルプリンのアリルアルコールによるアリル化反応」

研究代表者らは既にコバルト触媒とアリルアルコールによるインドールの 2 位選択的なアリル化を報告しているが、この反応条件では基質適用範囲が著しく限定されていた。そこで再度反応条件を検討したところ、含フッ素アルコール溶媒を用いると、下図に示す芳香族アミドや、細胞増殖阻害作用や抗 HCV 作用を示すことが知られている 6-アリアルプリン類のアリル化が進行することを見出した。より一般的な配向基で、合成的に利用価値の高い C-H アリル化反応が進行するようになったことは、今後の不斉反応等への展開においても重要な進展であると考えられる。



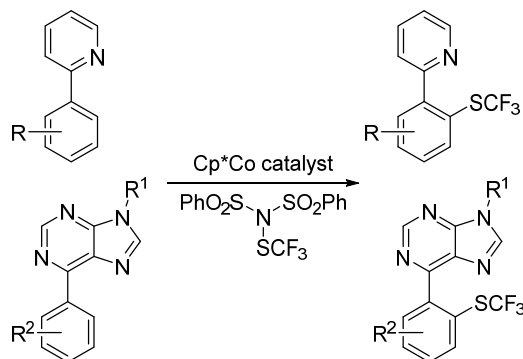
#### (5) 「ピロールの位置選択的なアルケニル化反応」

ピロールの位置選択的な C-H 官能基化反応はパラジウム触媒を中心に多くの報告があるが、原子効率に優れたアルキンを用いたアルケニル化反応の報告例は限定的であり、いずれも低い基質一般性や選択性といった課題を残していた。そこでコバルト触媒を用いた条件を検討したところ、下図に示す基質において高い選択性と反応性、基質一般性を示すことがわかった。特に 3 位に置換基を有する基質に関して、ロジウム触媒では 2 位/5 位の選択性を得るのが難しい場合でも、コバルト触媒を用いると高い位置選択性で 5 位アルケニル化が進行することを見出した。これはコバルトがロジウムよりもイオン半径が小さいことで、立体障害に対してより敏感であることを示している。またロジウム触媒では過剰量の酸の添加を必要とし、かつ低収率にとどまるような基質でもコバルト触媒は高い収率で目的物を与える場合もあることを見出しており、その反応性の違いも明らかにした。



#### (6) 「2-フェニルピリジン、6-アリアルプリンのトリフルオロメチルチオ化反応」

トリフルオロメチルチオ基はその代謝安定性および高い脂溶性から、医薬化学において注目されている官能基であり、近年では遷移金属触媒を用いたその導入法が発展してきている。しかし C-H 結合に直接導入できる手法は数例しかなく、いずれも高価な第二列遷移金属や有毒な揮発性試薬を必要とするといった問題が残されていた。そこで、コバルト触媒を用いて検討をおこなったところ、下図に示す文献既知の求電子的トリフルオロメチルチオ化試薬を用いた最適条件において、2-フェニルピリジン類と 6-アリアルプリンのトリフルオロメチルチオ化が中程度から高い収率で進行することを見出した。



以上のように本研究においては、当初の計画とは異なる触媒系の探索をおこなうこととなったものの、C-H 官能基化反応において、新しい方法に基づく立体制御法を確立することができたという点で十分な進展があったと考えられる。確立した方法論は様々な触媒系および反応に広く適用できることが期待できるため、今後の不斉 C-H 官能基化反応の研究において広く利用できると考えられる。またコバルト触媒の一般性の拡張といった面でも大きな進展があったため、今後の不斉反応への展開、合成応用が期待できるものである。

#### 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 3 件)

(1) "Site- and Regioselective Monoalkenylation of Pyrroles with Alkynes via Cp\*Co<sup>III</sup> Catalysis"  
Ryo Tanaka, Hideya Ikemoto, Motomu Kanai, Tatsuhiko Yoshino, Shigeki Matsunaga  
*Organic Letters*, 2016, 18, 5732-5735.  
査読有り  
<http://dx.doi.org/10.1021/acs.orglett.6b02997>

(2) "Cp\*Co<sup>III</sup>-Catalyzed Dehydrative C-H Allylation of 6-Arylpurines and Aromatic Amides Using Allyl Alcohols in Fluorinated Alcohols"  
Youka Bunno, Nanami Murakami, Yudai Suzuki, Motomu Kanai, Tatsuhiko Yoshino, Shigeki Matsunaga  
*Organic Letters*, 2016, 18, 2216-2219.  
査読有り  
<http://dx.doi.org/10.1021/acs.orglett.6b00846>

(3) "Cp\*Co<sup>III</sup> Catalyzed Site-Selective C-H Activation of Unsymmetrical O-Acyl Oximes: Synthesis of Multisubstituted Isoquinolines from Terminal and Internal Alkynes"  
Bo Sun, Tatsuhiko Yoshino, Motomu Kanai, Shigeki Matsunaga,  
*Angewandte Chemie International Edition*, 2015, 54, 12968-12972.  
査読有り  
<http://dx.doi.org/10.1002/anie.201507744>

[学会発表](計 4 件)

(1)"Cp\*Co(III)-catalyzed C-H Bond Functionalization Reactions", Tatsuhiko Yoshino, Youka Bunno, Ryo Tanaka, Hideya Ikemoto, Yudai Suzuki, Bo Sun, Ken Sakata, Motomu Kanai, Shigeki Matsunaga, 日本化

学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス(神奈川県横浜市) 2017 年 3 月 17 日

(2)「Cp\*Co(III)触媒を用いた C-H 官能基化反応」、吉野達彦、文野優華、田中亮、池本英也、鈴木雄大、孫博、金井求、松永茂樹、第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム、清水文化会館マリナート(静岡県静岡市) 2016 年 11 月 7 日

(3)「Cp\*Co 触媒を用いたピロールの C-H アルケニル化反応」、田中亮、池本英也、吉野達彦、金井求、松永茂樹、日本薬学会第 136 年会、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市) 2016 年 3 月 29 日

(4)「Cp\*Co(III)触媒によるアリルアルコールを用いた芳香族 C-H アリル化反応」、文野優華、鈴木雄大、吉野達彦、金井求、松永茂樹  
日本薬学会第 136 年会  
パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)  
2016 年 3 月 29 日

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

吉野 達彦 (YOSHINO, Tatsuhiko)  
北海道大学・大学院薬学研究院・助教  
研究者番号・50756179