

令和 2 年 4 月 22 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15417

研究課題名(和文)新規キラルカルボン酸ライブラリーの創出を基盤とする不斉C-H活性化型反応の研究

研究課題名(英文) Enantioselective C-H functionalization reactions based on the development of novel chiral carboxylic acids

研究代表者

吉野 達彦 (Yoshino, Tatsuhiko)

北海道大学・薬学研究院・講師

研究者番号：50756179

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、高原子価第9族遷移金属触媒(コバルト、ロジウム)と新規キラルカルボン酸を用いた不斉C-H官能基化反応の開発をおこなった。様々な置換基を導入したビナフチル骨格やフェロセン骨格を持つキラルカルボン酸や、アミノ酸誘導体などを網羅的に合成した。さらにそれらを用いることで、ベンジルアミン類のC(sp²)-Hアルキル化環化反応およびチオアミドを配向基とするおよびC(sp³)-Hアミド化反応が、それぞれ高エナンチオ選択的に進行することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

C-H官能基化反応は機能性分子の効率的合成につながる重要な研究分野である。一方で医薬品などの生物活性化合物では、その立体化学は活性に直結するため、立体化学を制御しながら合成することが重要となる。本研究では、C-H官能基化反応において立体化学を制御するための新しい触媒系を開発した。これまでは合成の煩雑な配位子をもつ触媒が主として用いられてきたのに対し、本研究では比較的容易に調製できるキラルカルボン酸等を用いており、今後幅広く利用され、有用な化合物の効率的な合成方法の開発へとつながっていくと期待できる。

研究成果の概要(英文)：In this research, we developed enantioselective C-H functionalization reactions using high-valent group 9 metals (cobalt and rhodium) and novel chiral carboxylic acids. Several types of chiral carboxylic acids, such as binaphthyl carboxylic acids, ferrocene carboxylic acids, and amino acid derivatives bearing various substituents were synthesized and screened for enantioselective C-H functionalization reactions. We found that C(sp²)-H alkylation/cyclization reactions of benzylamine derivatives under rhodium catalysis as well as C(sp³)-H amidation reactions of thioamides under cobalt catalysis proceed with high enantioselectivity.

研究分野：有機合成化学

キーワード：C-H官能基化 コバルト ロジウム 不斉触媒

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

遷移金属を用いた触媒的炭素-水素結合官能基化反応(以下 C-H 官能基化反応と呼ぶ)は、基質の前官能基化を必要とせず、炭素骨格に直接目的官能基を導入できるため、原子効率に優れ、合成の短工程化にもつながる環境調和型の反応であり、次世代型の有機合成反応として盛んに研究がおこなわれてきている。また最近では機能性分子や生物活性化合物、複雑天然物の合成へも少しずつ応用されるようになってきている。しかしながら、その多くは $C(sp^2)$ -H 結合の活性化を経る反応が大半であり、主として平面的な分子の構築反応が大部分を占める。一方で最近の医薬品の探索研究では、分子の水溶性やケミカルスペースの多様性といった観点から、非平面的な構造の重要性が提唱されていることを考えると、三次元的な複雑な立体構造を有する分子の合成への展開は、C-H 官能基化反応の研究における重大な課題である。そのような展開に資するためには、 $C(sp^3)$ -H 官能基化の開発や、それによって生じる立体化学の触媒による制御が重要となる。

本研究開始時点において、ペンタメチルシクロペンタジエニル(Cp^*)配位子を有する 3 価の第 9 族遷移金属 (Co、Rh、Ir) 触媒は、C-H 官能基化反応に有用であることが広く知られていた。主に $C(sp^2)$ -H 官能基化の研究が大半を占めるが、最近では $C(sp^3)$ -H 官能基化反応の報告も増加しており、今後ますます多くの反応が報告されることが予想される。しかしこれらの触媒は Cp^* 配位子を有するために、他の不斉配位子を利用することができない。そのため、2012 年以降、キラルな Cp 配位子の開発が進められ、不斉触媒反応への展開がおこなわれてきた。しかしキラルな Cp 誘導体の設計や合成が容易ではないため、その報告例はラセミ反応と比べると少数であり、また不斉 $C(sp^3)$ -H 官能基化の報告は皆無であった。一方で、これらの触媒を用いた C-H 結合の切断 (C-H 活性化) の過程では、カルボキシラートイオンが塩基として働き、協奏的に脱プロトン化と炭素-金属結合生成が進行することが知られている。そのため、キラルカルボン酸を利用することでエナンチオ選択性が発現することも一部で報告されていたが、キラルカルボン酸のみをキラル源として使い、高いエナンチオ選択性が発現した例は皆無であった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、 Cp^*M^{III} 触媒 ($M = Co, Rh, Ir$) を用いたエナンチオ選択的な C-H 官能基化反応を達成するための、新規キラルカルボン酸の開発とその応用である。不斉触媒反応においては、反応ごと、基質ごとに触媒構造の精密なチューニングが不可欠であるため、容易に幅広い誘導体合成が可能な触媒設計が重要である。そのような設計に基づいた様々なキラルカルボン酸ライブラリーを構築し、さらにそれらを活用することで、キラル Cp 配位子を用いずに、 Cp^*M^{III} 触媒による反応の立体制御が可能であることを示すことを目標とした。

3. 研究の方法

キラルカルボン酸として、**図 1** に示すキラルビナフチルカルボン酸とキラルフェロセンカルボン酸を設計・合成し、これらとロジウム、コバルト、イリジウム触媒を組み合わせた触媒を用いて、様々な不斉 C-H 官能基化反応を検討した。市販の BINOL やキラルオキサゾリン補助基を有するフェロセン誘導体を出発原料とし、Pd 触媒によるクロスカップリングや金属触媒による C-H アリール化により、様々な置換基をもつキラルカルボン酸を合成することでキラルカルボン酸ライブラリーを構築した。

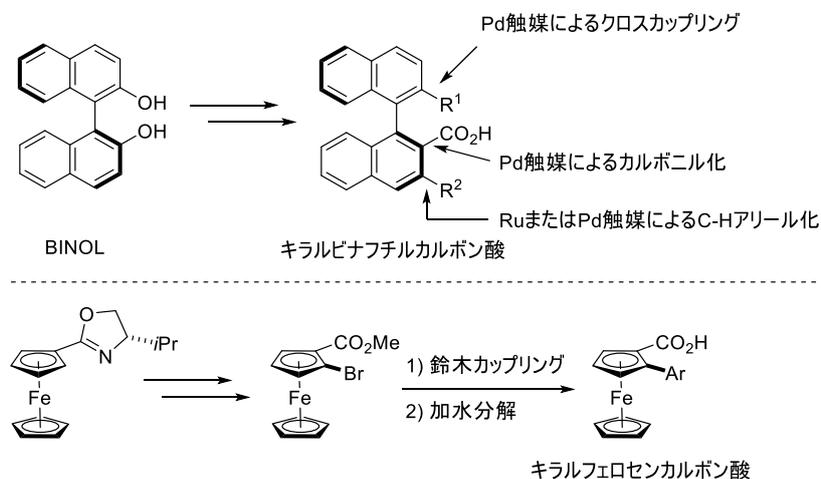


図1. キラルビナフチルカルボン酸およびキラルフェロセンカルボン酸の設計

4. 研究成果

(1) ロジウム触媒による不斉 C(sp²)-H アルキル化環化反応

図 2 に示すプロキラルなベンジルアミン誘導体を基質として、ジアゾマロン酸エステルによる C-H アルキル化環化反応を検討した。様々なキラルカルボン酸を検討したところ、図に示すホスフィンオキシド部位を有する、非常に高いキラルカルボン酸を用いた場合に高いエナンチオ選択性で目的物が得られることを見出した。本反応系は二級アミンだけではなく、無保護の一級アミンにも適用可能であり、高い収率とエナンチオ選択性で目的とするイソキノロン化合物が得られた。一般に無保護のアルキルアミン、特に一級アミン類は金属に強く配位して遷移金属触媒を失活させることが多いが、本反応ではロジウム触媒の高い安定性と官能基許容性のために良好な結果が得られたと考えている。

本反応においては、最終的には 2'位にホスフィンオキシドを有するキラルカルボン酸が最適であったが、その検討において 2'位に様々なアリール基を有するキラルカルボン酸の効率的な合成ルートを確認し、多くのキラルカルボン酸を合成した。これは今後の研究において、迅速な触媒探索を可能にすると考えられる。

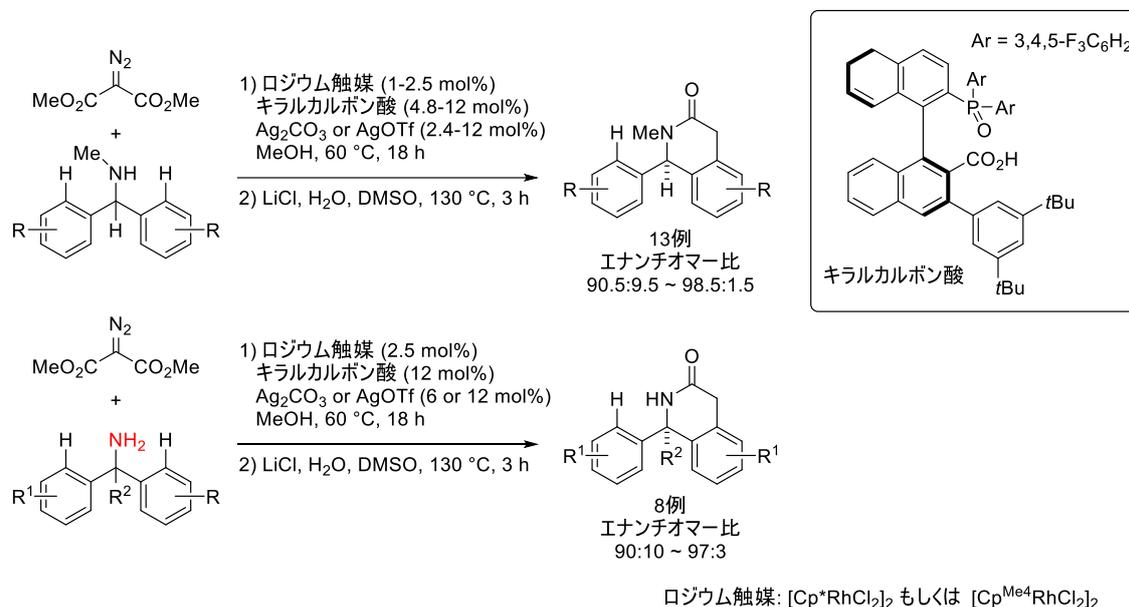


図2. ロジウム触媒とキラルピナフチルカルボン酸によるC(sp²)-Hアルキル化環化反応

(2) コバルト触媒による不斉 C(sp³)-H アミド化反応

図 3 に示すチオアミドを配向基とするコバルト触媒による C(sp³)-H 官能基化を検討したところ、キラルピナフチルカルボン酸では良好な結果は得られなかった。そこで市販原料から容易に調製できる保護アミノ酸誘導体を網羅的に探索した結果、図に示す *tert*-ロイシン誘導体を用いたときに最高で 94:6 のエナンチオ選択性で目的物が得られることがわかった。また本反応においては、通常のコバルト配位子を用いてもある程度の選択性が得られるが、*t*Bu 基を有する高い Cp 配位子に変更することで、選択性が向上した。配位子や錯体は市販ではないものの、キラル Cp 配位子よりは簡便に調製することができる。このように、入手しやすいアキラルな Cp 型配位子とキラルカルボン酸の組み合わせを検討することで、触媒によって構築される不斉空間を迅速にチューニング可能であることを示すことができた。これは今後の第 9 族遷移金属触媒による不斉 C-H 官能基化反応の研究において、重要な方法論となると考えている。またこの反応は Cp 型配位子を持つ第 9 族遷移金属触媒による C(sp³)-H 官能基化反応において、高エナンチオ選択性を達成した世界初の例である。さらに、本研究の過程で、カチオン性アセトニトリル錯体を触媒として用いる場合に適切なモレキュラーシーブス (MS13X) を添加すると劇的に反応性が改善することを見出している。現段階で理由を明確にはできていないが、アセトニトリル分子を反応系中から除去することで、より効果的に反応活性種が発生しているのではないかと予想している。

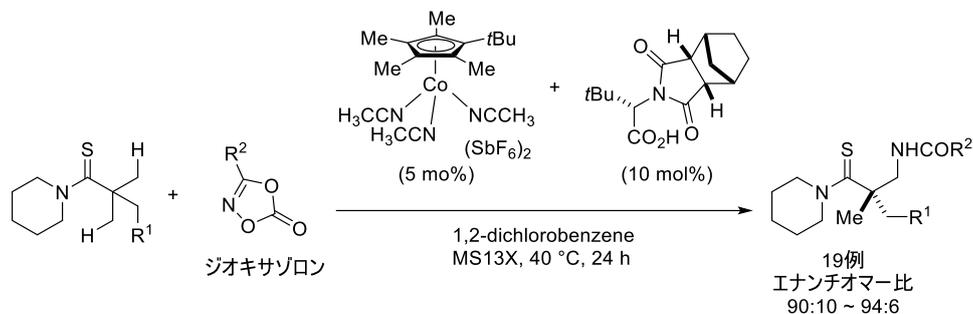


図3. コバルト触媒とキラル保護アミノ酸によるC(sp³)-Hアミド化反応

また本触媒系は、コバルト触媒、キラルカルボン酸ともに入手容易であり、反応はグラムスケールでも問題なく進行した (図 4)。さらに得られた生成物は、炭酸銀で処理することで対応するアミドへ、ニッケルを用いた還元によりアミンへ、さらにメチル化/還元によりアルデヒドへと変換可能であった。これにより不斉四級炭素を有するアルデヒドなどの合成的に有用なキラルビルディングブロックの合成が可能になった。

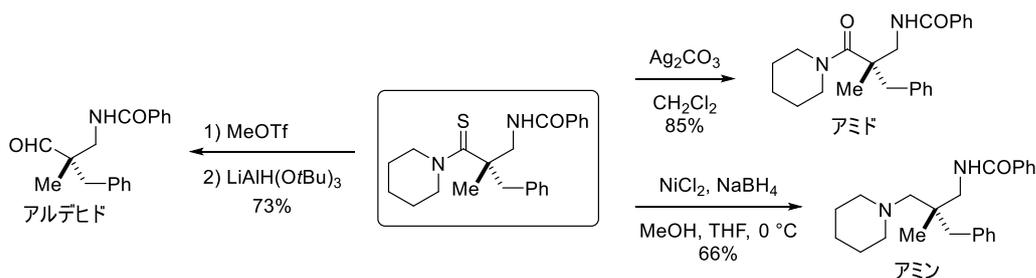
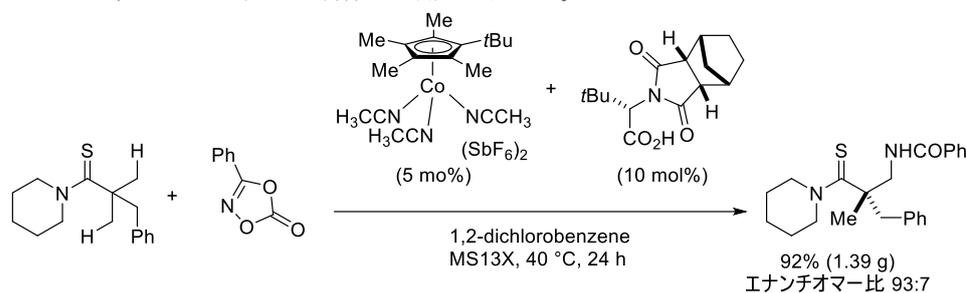


図4. C(sp³)-Hアミド化反応の合成的応用

(3) キラルフェロセンカルボン酸の合成と応用

種々の検討の結果、図 5 上段に示す合成ルートによって、様々な置換基を有するキラルフェロセンカルボン酸を簡便に合成できることがわかった。まず市販のキラルオキサゾリン補助基を有する原料から、ジアステレオ選択的オルトリチオ化により、クロスカップリングの足がかりとなるブロモ基を導入した。続いてオキサゾリン部位を、部分的加水分解とその後のメタノリシスによりメチルエステルへと変換することで、共通中間体が高いエナンチオマー比で得られた。これに対して Pd 触媒によるクロスカップリング反応により、様々な置換基を導入したのち、メチルエステルを加水分解することで、目的とするキラルフェロセンカルボン酸が得られた。

合成した種々のキラルフェロセンカルボン酸を用いて、チオアミドを配向基とした C-H アミド化を検討した。ここでは、上記の保護アミノ酸誘導体では選択性がやや低い値に留まっていた α 位にアリール基を持つ基質について、集中的に検討をおこなった。その結果、3,5-ジ-*tert*-ブチルフェニル基を導入したキラルフェロセンカルボン酸を用いた場合に、最高で 87:13 のエナンチオ選択性で目的物が得られることがわかった。また本反応は C(sp³)-H 官能基化としては極めて温和な反応条件 (4 °C) で進行することがわかった。

分子模型および DFT 計算を利用して、本反応におけるエナンチオ選択性発現の機構についての考察をおこなった。さらにそれを元に、C-H 活性化が進行する直前の想定中間体構造を用いた比較分子場解析 (エナンチオ選択性と 3 次元空間における触媒構造の回帰モデルの構築) をおこなった。いまだ予備的な段階ではあるが、妥当な回帰モデルが作成できており、今後はより広いキラルカルボン酸の実験データ等も組み込むことで、さらに精度の高いモデルを構築し、より高いエナンチオ選択性を発現するようなキラルカルボン酸の設計が可能になると期待できる。

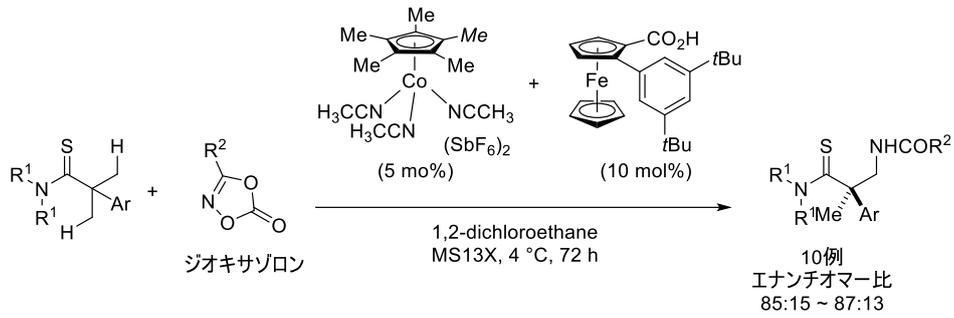
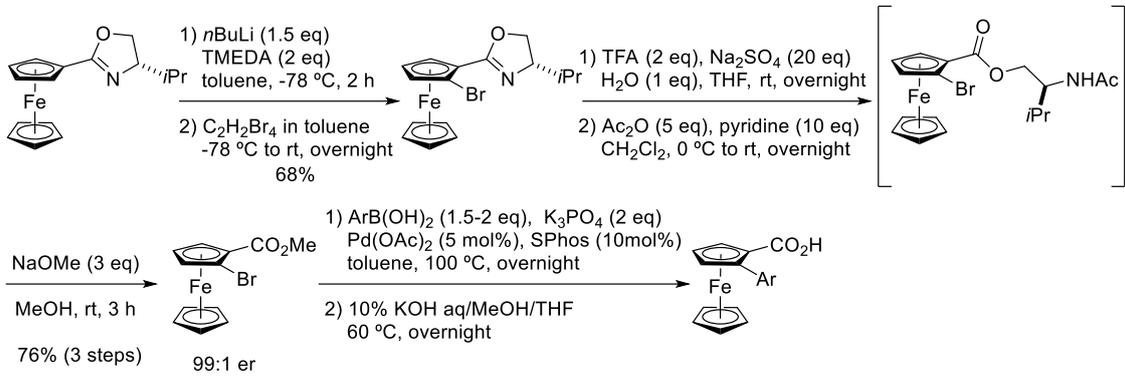


図5.キラルフェロセンカルボン酸とその応用

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Fukagawa Seiya, Kato Yoshimi, Tanaka Ryo, Kojima Masahiro, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 58
2. 論文標題 Enantioselective C(sp ³)-H Amidation of Thioamides Catalyzed by a Cobalt(III)/Chiral Carboxylic Acid Hybrid System	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 1153 ~ 1157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201812215	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 Tanimoto Iku, Kawai Kentaro, Sato Akane, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	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 in press
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 Lin Luqing, Fukagawa Seiya, Sekine Daichi, Tomita Eiki, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 57
2. 論文標題 Chiral Carboxylic Acid Enabled Achiral Rhodium(III)-Catalyzed Enantioselective C-H Functionalization	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 12048 ~ 12052
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201807610	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 Satake Shun, Kurihara Takumaru, Nishikawa Keisuke, Mochizuki Takuya, Hatano Manabu, Ishihara Kazuaki, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 1
2. 論文標題 Pentamethylcyclopentadienyl rhodium(III)-chiral disulfonate hybrid catalysis for enantioselective C-H bond functionalization	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Catalysis	6. 最初と最後の頁 585 ~ 591
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41929-018-0106-5	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 Kawai Kentaro, Bunno Youka, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 24
2. 論文標題 Weinreb Amide Directed Versatile C-H Bond Functionalization under (5-Pentamethylcyclopentadienyl)cobalt(III) Catalysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 10231 ~ 10237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201801750	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 Kurihara Takumaru, Satake Shun, Hatano Manabu, Ishihara Kazuaki, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 13
2. 論文標題 Synthesis of 1,1 -Spirobiindane-7,7 -Disulfonic Acid and Disulfonimide: Application for Catalytic Asymmetric Amination	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemistry - An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 2378 ~ 2381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.201800341	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 Murakami Nanami, Yoshida Misaki, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 66
2. 論文標題 Synthesis of Fluorine-Containing 6-Arylpurine Derivatives via Cp*Co(III)-Catalyzed C-H Bond Activation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 51 ~ 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c17-00797	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 Sekine Daichi, Ikeda Kazuki, Fukagawa Seiya, Kojima Masahiro, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 38
2. 論文標題 Chiral 2-Aryl Ferrocene Carboxylic Acids for the Catalytic Asymmetric C(sp ³)-H Activation of Thioamides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organometallics	6. 最初と最後の頁 3921 ~ 3926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.organomet.9b00407	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8件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Tatsuhiko Yoshino
2. 発表標題 New Strategy for Asymmetric C-H Bond Functionalization Using Cp*M(III) Catalysts
3. 学会等名 Second Japanese-Spanish Symposium in Organic Synthesis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉野達彦
2. 発表標題 Catalytic Asymmetric C-H Functionalization by High-valent Group 9 Metals
3. 学会等名 日本化学会第99回春季年会 (招待講演)
4. 発表年 2019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 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
2. 発表標題 キラル対アニオンを導入したCp*Rh(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
3. 学会等名 第7回CSJ化学フェスタ2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 キラル対アニオンを導入したCp*Rh(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
3. 学会等名 第43回 反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2017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-Hアリル化反応
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shun Satake, Takumaru Kurihara, Keisuke Nishikawa, Takuya Mochizuki, Manabu Hatano, Kazuaki Ishihara, Tatsuhiko Yoshino, Shigeki Matsunaga
2. 発表標題 Chiral Counterion-Directed Cp*Rh(III)-Catalysis for Asymmetric Conjugate Addition of 2-Phenylpyridines via C-H Activation
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会 (2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tatsuhiko Yoshino
2. 発表標題 Enantioselective C-H Functionalization Reactions Using High-valent Group 9 Metal Catalysts
3. 学会等名 The 1st International Symposium on Hybrid Catalysis for Enabling Molecular Synthesis on Demand (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019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
--	---------------------------	-----------------------	----