

令和元年6月3日現在

機関番号：32680

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K15426

研究課題名(和文) コバルトヒドリドを利用したオレフィンのヒドロ官能基化反応における網羅的不斉化検討

研究課題名(英文) Studies on enantioselective hydrofunctionalization of olefins using cobalt hydride

研究代表者

重久 浩樹 (Shigehisa, Hiroki)

武蔵野大学・薬学部・講師

研究者番号：60612471

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)：容易に入手可能もしくは合成可能なキラルコバルト錯体を数十種類用意し、オレフィンの分子内ヒドロアルコキシル化反応に適用したところ、現在までに中程度のエナンチオ選択性で環化生成体を得ている。特に錯体のスクリーニングによって本不斉反応に適した錯体群を絞り込むことに成功している。それとは別にアキラルな系ではあるものの、環状カルバメートや含硫黄複素環化合物の合成法も新たに開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

光学活性化合物の重要性を鑑みると、コバルトヒドリドを利用した不斉反応の開発も強く望まれるが、不斉触媒を用いたエナンチオ選択的な反応は未だ報告されていない。これはラジカル種から生成物を形成する遷移状態に対して不斉触媒が関与できず、エナンチオ選択性の発現が困難なためと考えられる。そこで申請者は触媒を網羅的に検討することによって、効率的に光学活性化合物を合成可能な方法論の構築を検討することとした。

研究成果の概要(英文)：When various chiral cobalt complexes were prepared and applied to the intramolecular hydroalkoxylation reaction of olefins, the desired product was obtained in moderate enantioselectivity to date. In particular, we have succeeded in finding a group of complexes suitable for this asymmetric reaction by screening of complexes.

Apart from that, although it is an achiral system, a synthetic method for cyclic carbamates and sulfur-containing heterocyclic compounds has also been newly developed.

研究分野：有機合成化学

キーワード：触媒的不斉合成

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

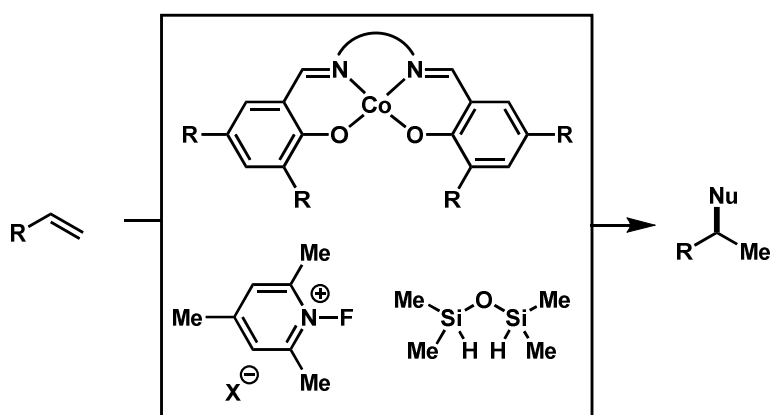
1. 研究開始当初の背景

コバルトヒドリドは、ある種の「コバルト錯体」と「シラン試薬」が反応して生成し、オレフィンと選択的に反応することによって位置選択的にラジカル種を発生させるという特徴をもつ。本反応系の有用性はオレフィンに対する優れた選択性にあり、高度に官能基化された反応基質でも問題なく望みの反応が進行する。そのため多くの研究グループがこの活性種を利用して様々なヒドロ官能基化反応を開発してきた。

光学活性化合物の重要性を鑑みると、コバルトヒドリドを利用した不斉反応の開発も強く望まれるが、不斉触媒を用いたエナンチオ選択的な反応は未だ報告されていない。これはラジカル種から生成物を形成する遷移状態に対して不斉触媒が関与できず、エナンチオ選択性の発現が困難なためと考えられる。

申請者は以前、コバルトヒドリドが発生する反応系に対して *N*-フルオロピリジニウム塩を添加することによって、他の研究グループとは異なる反応経路を開拓することに成功し、様々なアキラル飽和複素環化合物の合成法を開発した。具体的には「コバルトサレン錯体」、「1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン (TMDSO)」、「2,4,6-トリメチル-*N*-フルオロピリジニウム塩 (Me₃NFPY)」の三種を組み合わせることによって、オレフィン部位からラジカル種を経由し、最終的にカチオン性を帯びた炭素を作り出すことによって様々な求核種(水酸基、カルボキシル基、アミド、芳香環等)を攻撃させることができる (Scheme 1)。本反応系は官能基許容性に優れている上に、中員環形成も可能にする程の高い反応性をもつ。

Scheme 1



2. 研究の目的

準備研究によって低いながらもエナンチオ選択性が確認されている。そこで本研究では真に有用な反応を開発するために、環化成績体が高エナンチオ選択的に得られる反応条件を明らかにする。

【新規概念による高エナンチオ選択性獲得のための反応条件】

前述した通り、準備研究によって低いながらもエナンチオ選択性が確認されている。そこで本研究では真に有用な反応を開発するために、環化成績体が高エナンチオ選択的に得られる反応条件を明らかにする。

【環化形式および基質の適用範囲】

申請者は以前、求核種の異なる5種類の環化反応が進行することを見出している(詳細は研究計画で記載)。本研究期間内にはその知見を基にして、できるだけこれらすべての反応を高エナンチオ選択的な反応へと発展させる。それぞれの反応の中でも環のサイズや種類などによって様々な基質に適用できる。特に本申請ではエナンチオ選択的な中員環形成反応を実現したい。

【新規概念による生物活性物質および天然物合成への実用性】

本反応系によって生物活性物質や天然物の中に含まれる骨格を構築することが可能である。本申請ではそれを実際に検証するために、いくつかの分子を選定した

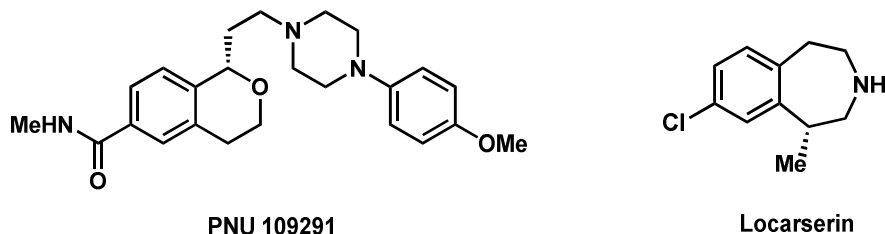
3. 研究の方法

不斉化の対象となる反応としては、ヒドロアルコキシ化反応、ヒドロアシルオキシ化反応、脱保護環化反応(との変法)、ヒドロアミノ化反応、ヒドロアリアル化反応がある。それぞれの反応の中でも多くの基質がある。市販の不斉コバルト触媒だけでなく、市販されていない既存の不斉コバルト触媒を合成し、検討に用いる。既存の不斉触媒を用いた一次スクリーニングの結果を基に、触媒構造を最適化して高エナンチオ過剰率を目指す。なお触媒構造以外の要素として、温度、当量、溶媒等の反応条件も最適化する。

最適化した触媒を用いて基質一般性を調査する。その際には、5や6員環形成だけでなく本研究で重視している中員環形成も検討する。さらに生物活性物質の合成にも応用する。具体的には、選択的

5-HT_{1D} 受容体作動薬 PNU-109291 や従来の合成では光学分割にたよっている抗肥満薬ロカルセリンの合成を行う (Scheme 2)。

Scheme 2



4. 研究成果

研究計画に従い、コバルト触媒反応の環化成績体を高エナンチオ選択的に得る条件を探索するところから始めた。容易に入手可能もしくは合成可能なキラルコバルト錯体を数十種類用意し、オレフィンの分子内ヒドロアルコキシル化反応に適用した。溶媒や試薬も最適化することによって現在までに中程度のエナンチオ選択性で環化成績体を得ている。

特に錯体のスクリーニングによって本不斉反応に適した錯体群を絞り込むことに成功している。その配位子もチューニングが容易なことから、今後高エナンチオ選択性を獲得するために有用な知見を得たと考えている。

生成物の絶対配置を決定するために、生成物を絶対配置既知化合物から別経路で合成した。比旋光度および HPLC の保持時間を比較することによってコバルト触媒反応成績体の絶対配置を決定することに成功した。この手法によって本研究で合成する予定の分子内ヒドロアルコキシル化反応成績体の多くの絶対配置を決定することができ、不斉発現の議論に役立つと考えている。

開発途中の不斉反応は酸素の影響を強く受けることがわかった。特に研究室独自の方法で脱気の方法を確立することによって、この問題を解決することができたが、かなり時間を要する結果となった。また、試薬の入れる順番もエナンチオ選択性に影響を与えることもわかったが、良好な再現性を得るために、現在も検討を行っている状況である。また、開発している反応のメカニズムを調査するために、速度論実験、同位体効果の調査、DFT 計算も実施している。

不斉反応の開発と同時にアキラルな系ではあるものの、有用な複素環構築法を開発したので以下報告する。さて、ここまで申請者は前述した通り、オレフィン部位からカチオン性中間体を発生させ、酸素、窒素、炭素性求核種を反応させることに成功している。ごく最近、アルケニルカルバメートを同条件に付したところ、環状カルバメートが高収率で得られることを見出した。現在は基質一般性の検討を行っている。

また申請者は新たに硫黄性求核種の適用も試みている。これによって、生理活性物質などにみられる含硫黄複素環骨格を構築することが可能になる。過去の報告を見るとアルケニルチオールはほぼ自発的に非選択的なチオールエン反応が分子内で進行するため、単一の生成物を得ることが困難であった。申請者は以前、求核種をあらかじめ保護した基質を用いても脱保護を伴う環化反応が進行することを見出している。このことをこのヒドロチオ化反応に適用することを考え検討を行っている。検討の結果、チオール部位をメチルプロピオネートとして保護した基質を用いたところ、低収率ながら、単一の生成物を選択的に得ることに成功している。現在は収率改善に向けて、保護基だけでなく、各種反応条件を検討しているところである。

5. 主な発表論文等

{雑誌論文} (計 1 件)

著者名: Hiroki Shigehisa

論文標題: Studies on Catalytic Activation of Olefins Using Cobalt Complex

雑誌名: Chemical and Pharmaceutical Bulletin

査読の有無: 有

発行年: 2018 年

最初と最後の頁: 339-346

{学会発表} (計 0 件)

{図書} (計 0 件)

{産業財産権}

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.musashino-u.ac.jp/facilities/pharmacy/yakka.html>

6. 研究組織

(1)研究分担者

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。