

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K14207

研究課題名(和文) 触媒的カルボン酸 位ラジカル生成法の開発

研究課題名(英文) Development of a catalytic method for radical generation at alpha-position of carboxylic acid

研究代表者

清水 洋平 (Shimizu, Yohei)

北海道大学・理学研究院・准教授

研究者番号：60609816

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)：本研究課題では、ホウ素触媒と可視光照射を組み合わせたカルボン酸 位アリル化反応の発見、ホウ素触媒を用いたカルボン酸 位アミノ化反応の開発、の2点を達成することができた。ではホウ素触媒を用いた新たな反応性を開拓できたため、さらに多様な反応系へと適用拡大する素地が整った。また、では他の手法では合成困難な立体障害の大きなアミノ酸を合成する手法を確立し、非天然型アミノ酸を用いたさまざまな分野に応用する基盤を築くことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

カルボン酸の 位アリル化反応の開発においては、ホウ素触媒と光照射を組み合わせることで、これまでにない反応性を見出すことができたという点で学術的意義が大きい。一方、カルボン酸 位アミノ化反応の開発は、非天然アミノ酸の簡便な供給方法として利用可能である。非天然アミノ酸は医薬化合物をはじめとして利用価値が高いため、入手容易なカルボン酸から付加価値の高いアミノ酸を合成できるという点で社会的意義があると言える。

研究成果の概要(英文)：In this research project, we were able to achieve the following two results: (1) discovery of boron-catalyzed  $\alpha$ -allylation of carboxylic acids in combination with visible light irradiation, and (2) development of boron-catalyzed  $\alpha$ -amination of carboxylic acids. In the first achievement, we were able to discover a new reactivity of boron catalysis, and it will be the basis for expanding the application to more diverse reaction systems. In the second achievement, we established a method for synthesizing sterically hindered  $\alpha$ -amino acids, which is difficult to synthesize by other methods. This method would accelerate the application of unnatural amino acids to various field by supplying order-made amino acids.

研究分野：有機合成化学

キーワード：カルボン酸 ホウ素触媒 光

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

カルボン酸は多くの有機化合物に存在する官能基であり、その直接的 位修飾反応の開発は分子の効率的合成に貢献できる。しかし、 位修飾に利用されるカルボン酸エノラートの生成には通常、強塩基を用いた官能基許容性の低い条件が必須であり、適用範囲が著しく限られてきた(比較的最近の報告例でも過剰量の BuLi を利用している。J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 527.)。ボロントリフレートと弱塩基を利用し、穏和にカルボン酸エノラートを生成する手法も報告されているが(J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 3099.) アルドール反応への適用に限られている。すなわち、カルボン酸 位の修飾反応を一般性高く適用範囲の広い手法へと展開した例はなく、これを実現できれば、有機合成における強力な手法となる。

申請者はすでに、独自のホウ素触媒を用いることで、穏和な条件下カルボン酸エノラートを生成する手法の開発に成功している(J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 7075.)。本条件は、ケトンなどの様々な官能基存在下においても化学選択性高くカルボン酸エノラートが生成する点が特徴的である。一方で、利用可能な求電子剤はイミンやアルデヒドなど極性反応剤を用いた反応を報告したのみで、一般性高い反応への展開には課題が残されていた。本手法を真に汎用性の高い方法に昇華するためには、極性反応剤のみならず、分極の小さい反応剤をも導入可能とする新たな活性種の生成が必須であると考えられる。

### 2. 研究の目的

頻出官能基であるカルボン酸をターゲットに、カルボン酸 位ラジカルの触媒的生成を経る新たな変換反応の開発を本研究課題の目標とする。触媒的に生成するカルボン酸 位ラジカルは、極性反応剤のみならずオレフィンなどの分極が小さい分子との結合形成も可能な活性種であり、一般性が高く適用範囲が広い変換反応へと展開することが出来る。申請者が独自に開発してきたホウ素触媒を基盤に、光エネルギーを活用する触媒系の構築を行うことで上記を目標とした反応開発を目指す。イオン性反応と直交するラジカル反応の特性とホウ素触媒のカルボン酸選択性を活用することで、多官能基性化合物を基質としても化学選択的カルボン酸 位修飾反応が可能となる。

### 3. 研究の方法

本研究では、ホウ素触媒によるカルボン酸エノラートの生成と光エネルギーの利用による 1 電子移動を鍵とした触媒系の構築を目指す。そこで、求電子的ラジカルであるカルボン酸 位ラジカルと良好に反応できるアルケンを反応剤として選択し、合成上汎用性の高いアリル基の導入を行う、カルボン酸の 位アリル化反応を目的反応として設定した。ホウ素上の配位子が本反応成功のカギを握ると考え、これを中心に検討することとした。

### 4. 研究成果

いくつかのアリル化剤を検討したところ、ホウ素触媒存在下に青色 LED を照射することでアリルスルホン基を有するカルボン酸 位アリル化反応が進行することを見出した。対照実験を行ったところ、ホウ素触媒、光照射のどちらも反応の進行に必須であることがわかり、本反応が単純な極性反応ではないことが強く示唆された。さらに、アリルスルホンのスルホニル置換基の構造が収率に影響を与えることがわかった(図 1)。なかでも立体障害の大きいメシチルスルホン基を有する基質を用いた際に、最も良好な収率で目的物を与えた。脱離するスルフィネートが不均化するすると水が生じ、これが触媒の失活につながってしまう。立体障害の大きなメシチル基は、この不均化を抑制することで収率の向上に寄与していると考えられる。

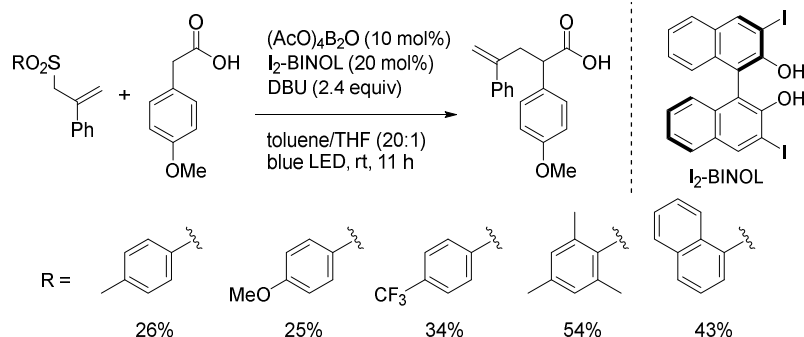


図1. 脱離基の検討

電子求引基、電子供与基のいずれが置換した基質を用いても同等の効率で反応が進行する(図 2)。本反応は、中程度の収率にとどまるものの、光照射によってはじめて反応が進行するという、ホウ素触媒を用いたカルボン酸修飾反応の新たな一面を明らかにした点に大きな意味があると考えている。

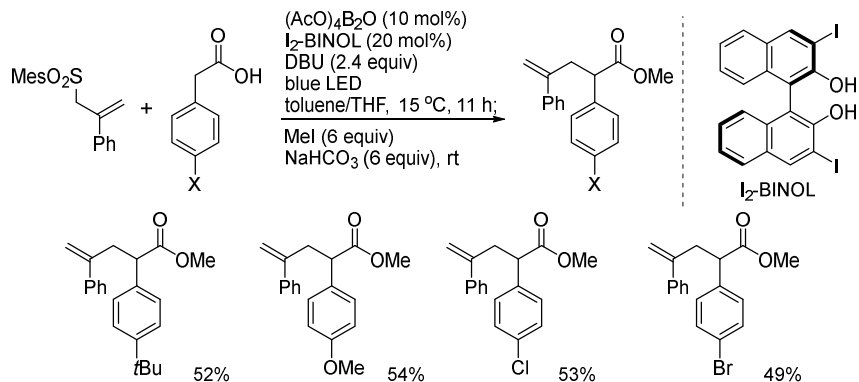


図2.  $\alpha$ 位アリル化の基質一般性

また、ホウ素触媒と光照射を組み合わせた新たな反応系の適用を検討していたところ、アゾジカルボキシレート求電子剤とした  $\alpha$ 位アミノ化反応が進行することを見出した。本反応は、光エネルギーを必要としない反応であることが分かったが、得られる生成物が生物活性物質や機能性材料に頻繁に用いられる  $\alpha$ アミノ酸誘導体であるため、さらなる検討を行うこととした。

検討の結果、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート求電子剤として用いた際に、もっとも高い収率で  $\alpha$ アミノ化体を与えることが分かった。最適反応条件下、様々なカルボン酸を原料として反応が効率的に進行する(図3)。カルボン酸  $\alpha$ 位にアリール基を有する基質のみならず、アルキル基を有する基質へも適用することができる。特に  $\alpha$ 位 4置換炭素をもつ、 $\alpha$ -二置換グリシン誘導体は、立体障害が大きな生成物であり、これを良好な収率で得られる点は特筆に値する。本反応は、このような立体障害の大きな基質を用いてカルボン酸類縁体の触媒的  $\alpha$ 位アミノ化反応を実現した初めての例である。合成困難であった  $\alpha$ -二置換グリシン誘導体を多量供給可能とする手法であり、医薬探索や機能性分子合成の効率化に寄与することが期待される。

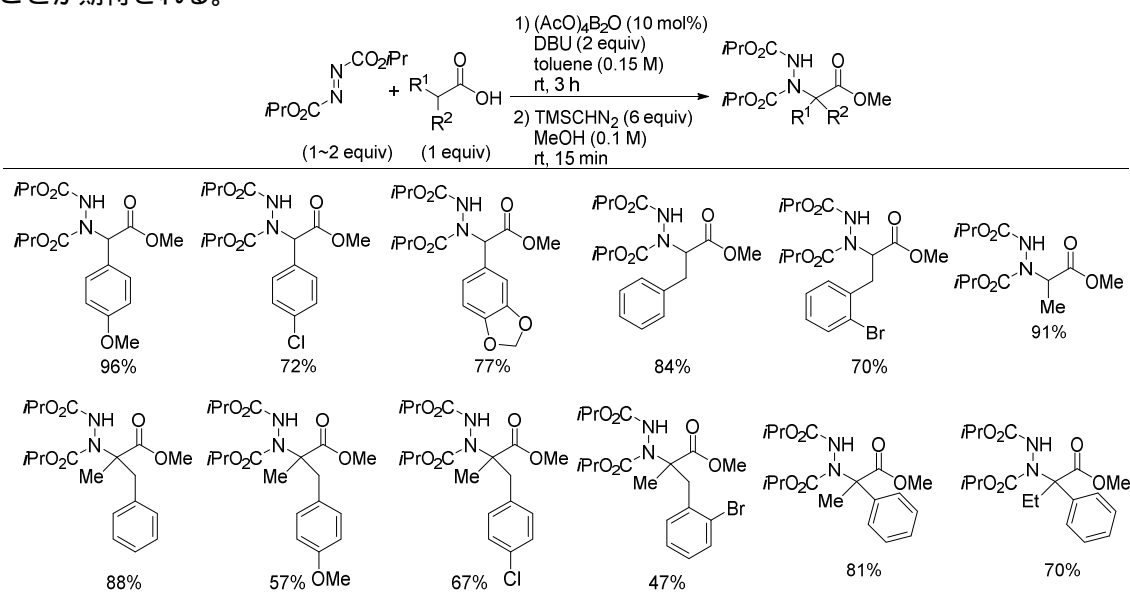


図3.  $\alpha$ 位アミノ化の基質一般性

また、ホウ素上に不斉配位子を導入して不斉触媒反応を検討したところ、45% ee のエナンチオ選択性にとどまるもののキラルアミノ酸誘導体を合成することができた(図4a)。今後、さまざまな配位子検討によって不斉収率を向上することができると考えている。

さらに、本反応で得られる化合物は、N-N結合を還元的に切断することで、アミノ酸メチルエステルへと導ける(図4b)だけでなく、粗生成物をそのまま縮合反応に付すことでジペプチド誘導体やジアゼチジンを簡便に合成することができる(図4c)。

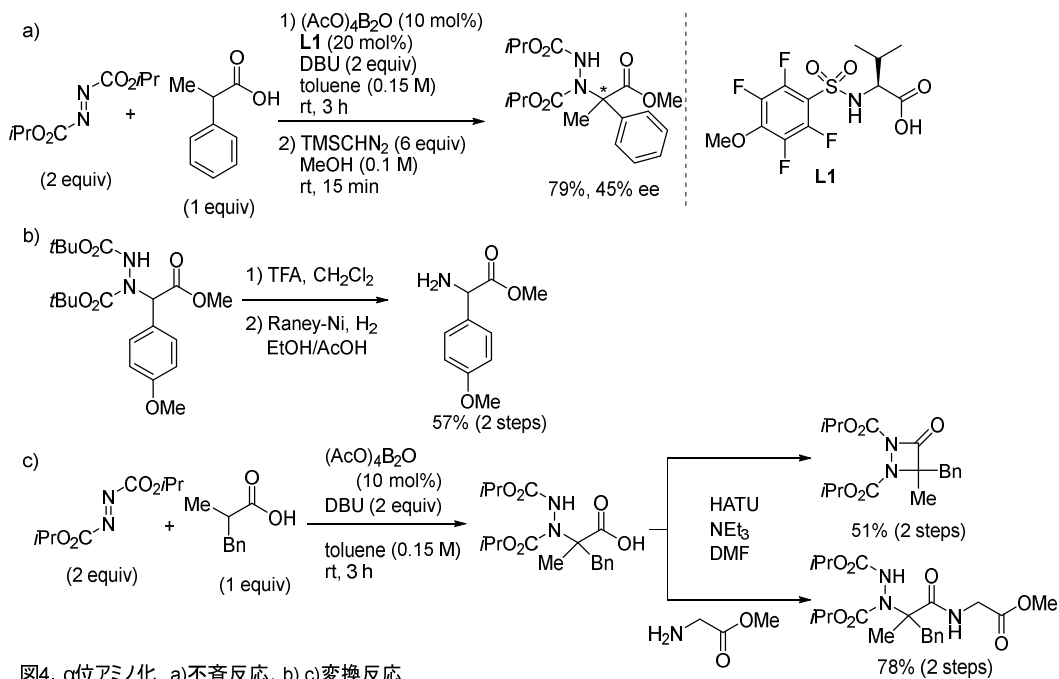


図4.  $\alpha$ 位アミノ化 a)不斉反応、b),c)変換反応

以上、本研究課題では、ホウ素触媒と可視光照射を組み合わせたカルボン酸位アリル化反応の発見、ホウ素触媒を用いたカルボン酸位アミノ化反応の開発、の2点を達成することができた。では新たな反応性を開拓できたため、さらに多様な反応系へと適用し、合成可能なカルボン酸誘導体群の拡張に寄与できると考えている。また、では他の手法では合成困難な立体障害の大きなアミノ酸を合成する手法を確立し、非天然型アミノ酸を用いたさまざまな分野に応用する基盤を築けた。いずれの反応系も高立体選択的反応への展開が今後の一つの課題である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7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 Ishizawa Kouhei, Majima Sohei, Wei Xiao-Feng, Mitsunuma Harunobu, Shimizu Yohei, Kanai Motomu	4. 巻 84
2. 論文標題 Copper(I)-Catalyzed Stereodivergent Propargylation of N-Acetyl Mannosamine for Protecting Group Minimal Synthesis of C3-Substituted Sialic Acids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 10615 ~ 10628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b00887	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 Morisawa Takuto, Sawamura Masaya, Shimizu Yohei	4. 巻 21
2. 論文標題 Boron-Catalyzed $\alpha$ -Amination of Carboxylic Acids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 7466 ~ 7469
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b02769	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 Ito Kei, Tatsumi Toshifumi, Takahashi Kazuki, Shimizu Yohei, Yamatsugu Kenzo, Kanai Motomu	4. 巻 68
2. 論文標題 A Stable and Cleavable $\alpha$ -Linked Spacer for Drug Delivery Systems	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 212 ~ 215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c19-00376	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 Mimura Shohei, Mizushima Sho, Shimizu Yohei, Sawamura Masaya	4. 巻 16
2. 論文標題 Copper-Catalyzed Enantioselective Conjugate Reduction of $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters with Phenol-Carbene Chiral Ligand	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Beilstein Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 537 ~ 543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3762/bjoc.16.50	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 Imai Koji, Takayama Yurie, Murayama Hiroaki, Ohmiya Hirohisa, Shimizu Yohei, Sawamura Masaya	4. 巻 21
2. 論文標題 Asymmetric Synthesis of $\alpha$ -Alkylidene- $\gamma$ -Lactams through Copper Catalysis with a Prolinol-Phosphine Chiral Ligand	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 1717 ~ 1721
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b00276	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 Wei Xiao-Feng, Wakaki Takayuki, Itoh Taisuke, Li Hong-Liang, Yoshimura Takayoshi, Miyazaki Aya, Oisaki Kounosuke, Hatanaka Miho, Shimizu Yohei, Kanai Motomu	4. 巻 5
2. 論文標題 Catalytic Regio- and Enantioselective Proton Migration from Skipped Enynes to Allenes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem	6. 最初と最後の頁 585 ~ 599
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chempr.2018.11.022	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 Fujita Taiki, Yamamoto Tomohiro, Morita Yuya, Chen Hongyu, Shimizu Yohei, Kanai Motomu	4. 巻 140
2. 論文標題 Chemo- and Enantioselective Pd/B Hybrid Catalysis for the Construction of Acyclic Quaternary Carbons: Migratory Allylation of $O$ -Allyl Esters to $\alpha$ -Allyl Carboxylic Acids	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 5899 ~ 5903
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.8b02783	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17件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Yohei Shimizu
2. 発表標題 Carboxylic acid-selective enolate formation
3. 学会等名 Hokkaido Summer Symposium 2019 on Catalysis for Organic Synthesis (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水洋平
2. 発表標題 ホウ素触媒と可視光が駆動するカルボン酸 位アリル化反応
3. 学会等名 第9回有機分子構築法夏の勉強会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水洋平、上野雅人、澤村正也
2. 発表標題 ホウ素触媒と可視光が駆動するカルボン酸 位アリル化反応
3. 学会等名 第66回有機金属化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井洗児、高山ゆりえ、村山大明、大宮寛久、清水洋平、澤村正也
2. 発表標題 キラルプロリノール-ホスフィン-銅触媒による $\alpha$ -アルキリデン- $\gamma$ -ラクタムの不斉合成
3. 学会等名 第36回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yohei Shimizu, Masato Ueno, Masaya Sawamura
2. 発表標題 Boron Catalyst and Visible Light-Driven $\alpha$ -Allylation of Carboxylic Acids
3. 学会等名 ICCEOCA-14
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hongyu Chen, Shigeru Yamaguchi, Yuya Morita, Yuki Nishioka, Xiangning Zhai, Yohei Shimizu, Harunobu Mitsunuma, Motomu Kanai
2. 発表標題 Ir/B Hybrid asymmetric catalysis for stereodivergent construction of -quaternary- -tertiary carboxylic acids
3. 学会等名 第12回 有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yohei Shimizu, Masato Ueno, Masaya Sawamura
2. 発表標題 Boron Catalyst and Visible Light-Driven -Allylation of Carboxylic Acids
3. 学会等名 2nd ICRéDD International Symposium -Toward Interdisciplinary Research Guided by Theory and Calculation-
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yohei Shimizu
2. 発表標題 Boron-Catalyzed -Functionalization of Carboxylic Acids
3. 学会等名 Hokkaido mini-Symposium by Young Generations in Asia (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井洸児、藤岡茜、清水洋平、澤村正也
2. 発表標題 キラルプロリノール-ホスフィン-銀触媒を用いたイソシアノ酢酸アミドの不斉アルドール反応
3. 学会等名 第100回日本化学会春季年会 (2020)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 森沢卓斗、清水洋平、澤村正也
2. 発表標題 ホウ素触媒を用いるカルボン酸 位アミノ化反応の開発 Boron-Catalyzed $\alpha$ -Amination of Carboxylic Acids
3. 学会等名 第100回日本化学会春季年会（2020）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水洋平、森沢卓斗、澤村正也
2. 発表標題 ホウ素触媒によるカルボン酸 位アミノ化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会（京都）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yohei Shimizu, Taiki Fujita, Tomohiro Yamamoto, Yuya Morita, Chen Hongyu, Motomu Kanai
2. 発表標題 Development of Formal Asymmetric Ireland-Claisen Rearrangements by B/Pd Hybrid Catalysis
3. 学会等名 The 13th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-13 (国際学会))
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水洋平
2. 発表標題 触媒の特性を活かした化学選択的反応の開発
3. 学会等名 若手研究者のための有機化学札幌セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水洋平
2. 発表標題 触媒の特性を活かした化学選択的反應の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第139年会(千葉)(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 陳虹宇, 藤田大樹, 森田雄也, 三ツ沼治信, 清水洋平, 金井求
2. 発表標題 Stereodivergent Synthesis of $\alpha$ -Allyl Carboxylic Acids by Boron-Iridium Hybrid Catalysis
3. 学会等名 日本薬学会 第139年会(千葉)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 真島壯平, 石澤公平, 魏曉峰, 三ツ沼治信, 清水洋平, 金井求
2. 発表標題 銅触媒を用いた無保護糖の立体選択的プロパルギル化を経由する3位置換シアル酸誘導体の短工程合成
3. 学会等名 第35回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤田大樹, 山本倫広, 森田雄也, 清水洋平, 金井求
2. 発表標題 ホウ素/パラジウムハイブリッド触媒を用いた化学選択的不斉アリル転位反應の開発
3. 学会等名 第35回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

北海道大学大学院理学研究院化学部門 有機金属化学研究室  
<https://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/~orgmet/index.php?id=644>  
ICReDD  
<https://www.icredd.hokudai.ac.jp/shimizu-yohei>  
北海道大学大学院理学研究院  
<https://www2.sci.hokudai.ac.jp/faculty/researcher/yohei-shimizu>  
有機金属化学研究室  
<https://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/~orgmet/>

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------