

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16306

研究課題名(和文) 合成応用を指向したコバルト触媒によるC(sp<sup>3</sup>)-H官能化とその立体制御研究課題名(英文) Cobalt-catalyzed C(sp<sup>3</sup>)-H functionalization and stereocontrol toward synthetic application

研究代表者

吉野 達彦 (Tatsuhiko, Yoshino)

北海道大学・薬学研究院・准教授

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)：コバルト触媒を用いた単純なアルケンを基質とするイミンのアリル化反応や、イミデートを配向基としたアリル化反応の開発に成功した。また将来的なC(sp<sup>3</sup>)-H官能基化反応の開発に向けて、電子不足なシクロペンタジエニル配位子を導入した高反応性のイリジウム触媒の開発に成功した。さらに電子不足口ジウム触媒を用いることでC(sp<sup>3</sup>)-H結合の切断が大きく加速されることを明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有機化合物に広く存在する炭素-水素結合を直接活性化して反応させる手法は、合成化学的に非常に重要である。本研究では、特に反応が困難であるとされているC(sp<sup>3</sup>)-H結合の官能基化反応の開発へ向けた研究をおこなひ、コバルト、ロジウム、イリジウム触媒を用いた様々な反応を開発した。さらにC(sp<sup>3</sup>)-H結合の活性化を加速するための方向性を明らかとし、さらに新たな高反応性の触媒を新規に開発した。

研究成果の概要(英文)：We developed the allylation reactions of imines with simple alkenes and C-H allylation reactions directed by an imidate group using cobalt catalysts. We also developed new electron-deficient iridium catalysts bearing an electron deficient amide-pendant cyclopentadienyl ligand. Besides, we disclosed that the use of electron-deficient catalysts significantly accelerate C(sp<sup>3</sup>)-H bond cleavage.

研究分野：有機合成化学

キーワード：C-H官能基化 C-H活性化 コバルト ロジウム イリジウム

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、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

遷移金属触媒を用いて一般的な有機合成反応では不活性な炭素-水素結合を切断・活性化し、望みの官能基へと直接的に変換する手法はC-H活性化、C-H官能基化と呼ばれ、合成工程数の削減や原子効率の改善という点で魅力的な有機合成手法となり得ることから、世界中で活発に研究がおこなわれてきた。その中で、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価のコバルト、ロジウム、イリジウム触媒は、高い反応性、安定性、官能基許容性を示すことから、非常に多くのC-H官能基化反応に用いられてきた。しかしその反応例のほとんどは、比較的反応性の高いC(sp<sup>2</sup>)-H結合の活性化・官能基化反応であり、C(sp<sup>3</sup>)-H結合の官能基化反応は、ごく一部の特殊な基質に限られていた。例えばコバルト触媒では、チオアミド基を配向基としたβ位のアミド化が知られていたが、一方でより利用しやすいアミド基を配向基とする反応などは報告されていなかった。医薬品や生物活性化合物、複雑天然物の多くはsp<sup>3</sup>炭素を含む非平面性の分子であり、そのような有用化合物群の合成への利用を目指すためには、より合成的に利用価値の高い配向基を用いた一般性の高いC(sp<sup>3</sup>)-H官能基化反応の開発が必要である。同時に、その官能基化反応の際に生じる新たな立体中心の触媒的制御(触媒的不斉反応)も重要な課題として残されている。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は合成的価値の高いC(sp<sup>3</sup>)-H官能基化反応の開発と、その触媒的立体制御(不斉触媒反応)への発展である。具体的には、合成的に利用しやすい配向基を利用したC(sp<sup>3</sup>)-H官能基化反応の開発、様々な官能基の導入、およびその立体化学の制御、を研究開始時点の目的として設定した。以上を通して、将来的には天然物や医薬品などの複雑化合物の合成応用などへと展開できると期待される。

## 3. 研究の方法

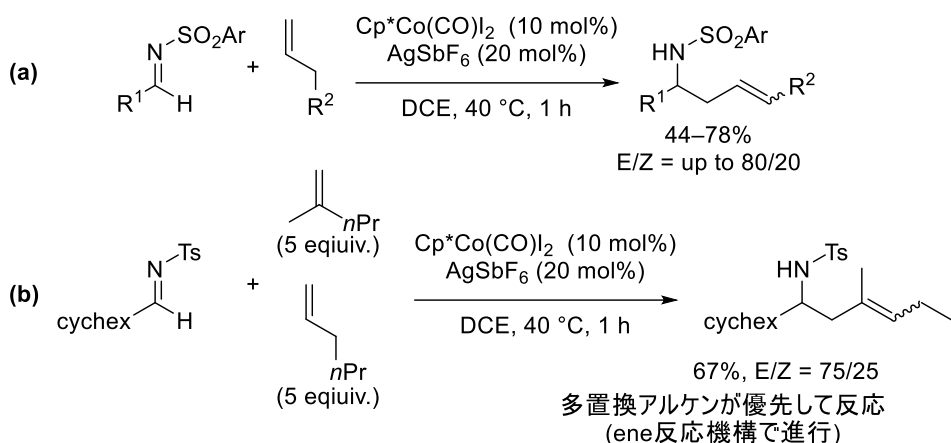
まずはコバルト触媒(Cp\*Co(III))触媒を用いて様々な配向基や反応剤、反応条件を検討した。反応条件としては、通常の熱的条件のほか中間体や反応剤の活性化を意図してphotoredox触媒や一電子酸化剤を利用したラジカル反応条件なども検討した。C(sp<sup>3</sup>)-H結合活性化を狙った基質以外にも、配向基の基礎的な反応性に関する知見を得るという目的で、C(sp<sup>2</sup>)-H活性化の検討も広くおこなった。

また本研究計画を進めるうちに、幅広い一般性でC(sp<sup>3</sup>)-H官能基化反応を達成することは、現状のCp\*M(III)触媒の反応性では困難であることが強く示唆された。そのため、一度ロジウム触媒やイリジウム触媒の利用も含めて検討することとし、さらにCp\*配位子の代わりにより電子不足なCp型配位子を持つ高求電子性の金属触媒を用いることでC(sp<sup>3</sup>)-H活性化の一般性が改善できるのではないかと考えた。そこでこれまで合成されていないアミドやエステルという電子求引性基をもったCp配位子を有するイリジウム錯体の合成とそのC-H官能基化反応への応用も検討した。

## 4. 研究成果

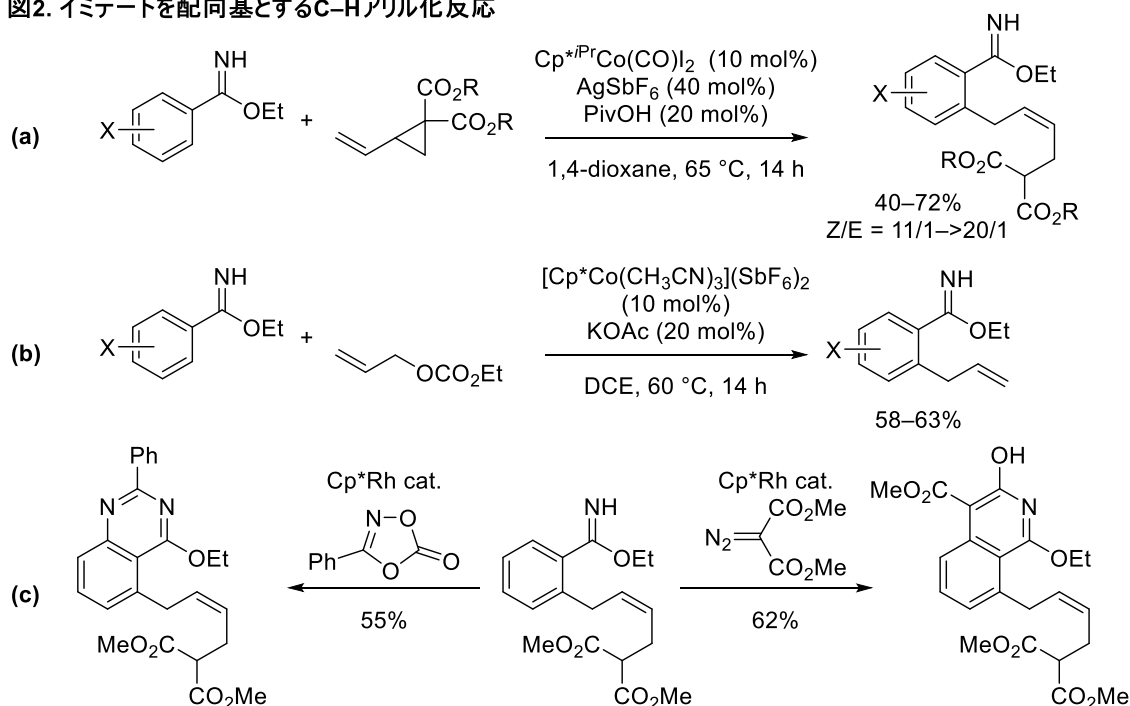
(1) コバルト触媒を用いると単純な末端アルケンを基質とした、イミンの直接的アリル化反応が進行することを見出した(図1)。様々な置換基を有する脂肪族イミンと単純アルケンの組み合わせについて、中程度から良好な収率、および中程度のE/Z選択性で生成物が得られた。当初はアリル位のC(sp<sup>3</sup>)-H活性化を経て反応が進行するものと考えていたが、末端アルケンと1,1-置換アルケンの競争実験において後者が優先して反応したことで、収率はコバルト触媒よりも大きく劣りほとんど触媒回転を示さないものの、FeCl<sub>3</sub>やAlCl<sub>3</sub>などの典型的なLewis酸触媒でも同程度のE/Z選択性で生成物が得られたことなどから、本反応はコバルト触媒がLewis酸として機能してene反応型の反応機構で進行していることがわかった。当初の計画・予想とは異なるものの、通常はene反応において反応性に乏しい末端アルケンとイミンの組み合わせが進行したことは特筆すべきことである。また本反応においては一般的なLewis酸触媒では全く反応が進行しないか、触媒回転を示さないことから、Cp\*Co(III)触媒がLewis酸触媒として高い反応性や触媒回転を成立させるのに重要な高い配位子交換速度を示すことが示唆されており、コバルト触媒の新たな有用性を示すことができた。

図1. 単純アルケンを用いたイミンの直接的アリル化反応



(2) NH 部位を有するイミデートを配向基として用いると、ビニルシクロプロパン誘導体、もしくはアリルカーボネートを反応剤とした  $C(sp^2)-H$  アリル化反応が進行することを見出した(図 2a,b)。同様のイミデートを基質とした  $C-H$  官能基化は以前に報告があったものの、通常は  $C-H$  官能基化に際して、もしくは反応後にイミデート部位が反応またはニトリルへと分解することが知られていた。一方で今回見出したコバルト触媒を用いた穏やかな反応条件では、イミデート部位を保ったままアリル化が進行した。これにより、イミデートを配向基とした二回目の  $C-H$  官能基化が可能であり、入手容易な原料からわずか二工程で多官能基性の化合物が簡便に合成できることを示した(図 2c)。

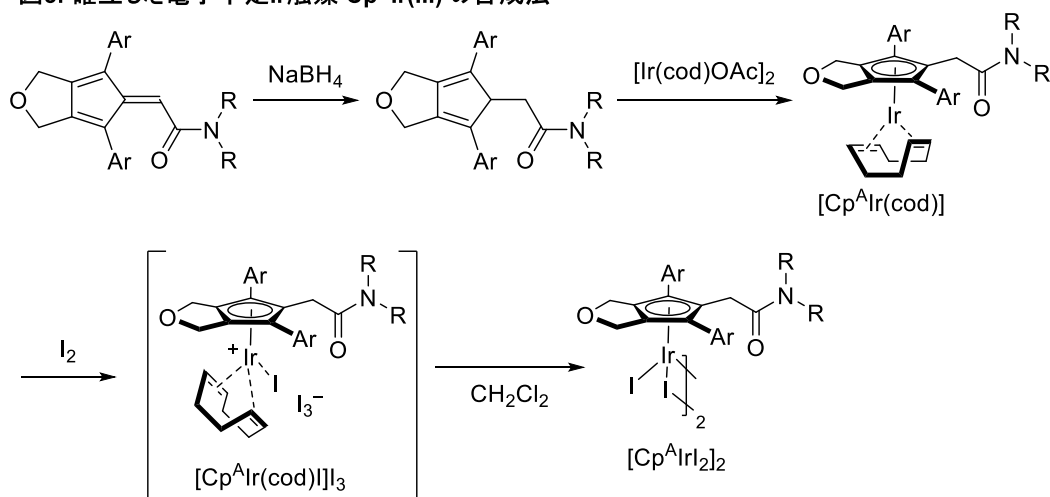
図2. イミデートを配向基とする  $C-H$  アリル化反応



(3)

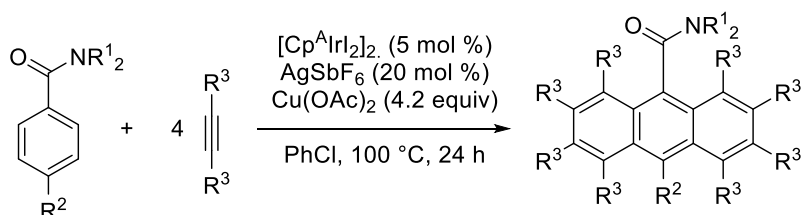
(3-1) アミド官能基を有する電子不足な  $Cp^A$  配位子を支持配位子として有する  $Cp^A Ir$  錯体の合成法を確立した(図 3)。同様の配位子をもつ Rh 錯体の合成と応用は既に報告されていたが、Rh 錯体と同様の合成手法では望みとする Ir 錯体は得られないことがわかった。そこで種々検討をおこなった結果、フルベン型の配位子前駆体を還元して  $Cp$  型とし、それと  $[Ir(cod)OAc]_2$  を反応させることで錯形成が進行することを見出した。続いてこれを  $I_2$  で酸化することで、3 価の錯体とし、cod 配位子を除くことで所望の  $[Cp^A IrI_2]_2$  が得られることを明らかとし、置換基の異なる複数の錯体の合成に成功した。

図3. 確立した電子不足Ir触媒 Cp<sup>^A</sup>Ir(III) の合成法



(3-2) さらに合成した[Cp<sup>^A</sup>IrI<sub>2</sub>]<sub>2</sub> 錯体を触媒として用いた C-H 官能基化反応を検討したところ、ベンズアミド誘導体と 4 分子のアルキンの酸化的環化反応により、一挙にアントラセン誘導体が得られることがわかった (図 4)。この反応においては、一般的な Cp<sup>\*</sup>Rh、Cp<sup>\*</sup>Ir 触媒ではほとんど反応が進行せず、Cp<sup>^A</sup>Rh 触媒でも反応が進行しないことが明らかとなった。これらの実験事実、開発した Cp<sup>^A</sup>Ir 触媒が特異な触媒活性をもっていることを示唆しており、今後は合成した新規錯体を利用した C(sp<sup>3</sup>)-H 官能基化反応などへの展開が期待できる。

図4. Cp<sup>^A</sup>Ir(III)触媒によるアントラセン誘導体の合成反応



(4) 電子不足なロジウム触媒と適切な塩基性配位子の組み合わせを用いると、アミドを配向基とする C(sp<sup>3</sup>)-H アミド化反応が高い収率で進行することを見出した。反応機構解析実験から、C-H 結合の切断が律速段階であることが示唆され、さらに DFT 計算によって反応機構の計算をおこなったところ、ロジウム触媒の電子不足性が C-H 結合の切断段階の遷移状態とそれによって生じるメタラサイクル中間体の安定化に重要であるという知見を得た。これらの知見は、今後のコバルト触媒への応用や、他の C(sp<sup>3</sup>)-H 官能基化反応への応用へ向けた重要なものであると考えられる。

## 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 Tomita Eiki, Yamada Kodai, Shibata Yu, Tanaka Ken, Kojima Masahiro, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 59
2. 論文標題 Iridium(III) Catalysts with an Amide Pendant Cyclopentadienyl Ligand: Double Aromatic Homologation Reactions of Benzamides by Fourfold C-H Activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 10474 ~ 10478
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202003009	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 Huang Long-Tao, Fukagawa Seiya, Kojima Masahiro, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 22
2. 論文標題 Rhodium(III)/Chiral Carboxylic Acid Catalyzed Enantioselective C(sp <sup>3</sup> )-H Alkylation of 8-Ethylquinolines with $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 8256 ~ 8260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c02872	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 Kato Yoshimi, Lin Luqing, Kojima Masahiro, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 11
2. 論文標題 Development of Pseudo-C <sub>2</sub> -symmetric Chiral Binaphthyl Monocarboxylic Acids for Enantioselective C(sp <sup>3</sup> )-H Functionalization Reactions under Rh(III) Catalysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 4271 ~ 4277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.1c00765	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, Kojima Masahiro, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 9
2. 論文標題 Cp*Co(III)/Chiral Carboxylic Acid Catalyzed Enantioselective 1,4 Addition Reactions of Indoles to Maleimides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 368 ~ 371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.201900565	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 Fukagawa Seiya, Kojima Masahiro, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 58
2. 論文標題 Catalytic Enantioselective Methylene C(sp <sup>3</sup> )-H Amidation of 8 Alkylquinolines Using a Cp*RhIII/Chiral Carboxylic Acid System	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 18154 ~ 18158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201911268	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 Tanaka Ryo, Tanimoto Iku, Kojima Masahiro, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 84
2. 論文標題 Imidate as the Intact Directing Group for the Cobalt-Catalyzed C-H Allylation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 13203 ~ 13210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b01972	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 <sup>3</sup> )-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 -

1. 著者名 Tanaka Ryo, Kojima Masahiro, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 48
2. 論文標題 Cobalt-catalyzed Synthesis of Homoallylic Amines from Imines and Terminal Alkenes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1046 ~ 1049
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.190378	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 富田永希、山田航大、柴田祐、田中健、小島正寛、吉野達彦、松永茂樹
2. 発表標題 修飾 Cp イリジウム(III)錯体の合成及び 4 回の C-H 活性化を経るアントラセン誘導体合成反応の開発
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tatsuhiko Yoshino, Shun Satake, Takumaru Kurihara, Junpei Hirose, Keisuke Nishikawa, Takuya Mochizuki, Manabu Hatano, Kazuaki Ishihara, Shigeki Matsunaga
2. 発表標題 Asymmetric C-H functionalization reactions using Cp*Rh(III)/chiral disulfonate catalysts
3. 学会等名 第18回 次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

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