

令和 4 年 6 月 17 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：19K16314

研究課題名(和文)位置選択的C-H結合官能基化

研究課題名(英文)Site-selective C-H bonds functionalization

研究代表者

森崎 一宏(morisaki, kazuhiko)

北海道大学・薬学研究院・助教

研究者番号：80822965

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、配座自由度の高い化合物のC-H官能基化において高度な選択性を実現する新規概念の提示を試みた。検討の結果、ビスイミド構造を有する新規ロジウム二核触媒の開発に至った。本触媒を用いることで、配座自由度の高い直鎖化合物のC-H官能基化による遠隔位不斉非対称化超分子ロタキサンの不斉非対称化反応にも成功した。これらはいずれも不斉合成において長年未解決の課題であった。機構解析の結果、本触媒は活性中心周りに深いキラルなポケットを形成しておりこのポケットに基質が誘導されることで配座が規定されること、本錯体の芳香環C-H結合との水素結合で分子認識が行われていることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有機反応において反応性の制御は最も重要な課題である。一般に、反応性の制御は反応点近傍の環境を識別して行われる。一方で、反応点から離れた位置の差異を識別し反応を制御することは最も困難な課題として残っている。今回の研究で我々は、反応点から6結合以上遠隔位の識別や、共有結合で繋がってすらいらない超分子の不斉認識に成功した。適用可能な反応や基質に制限はあるものの、世界に先駆け遠隔位認識による反応性の制御(不斉識別)を達成できた。

研究成果の概要(英文)：The aim of the study is to establish a novel concept that enables site-selective C-H functionalization of conformationally flexible molecules. We have developed new chiral dirhodium catalysts featuring bisimide moieties. The catalyst enables remote desymmetrization of long-chain bis(arenes) and prochiral rotaxanes, which are long standing challenge in asymmetric reaction. Mechanistic analysis suggested that (1) the catalyst forms a deep and enclosed chiral pocket around the active center, which restricts substrates' conformation, and (2) molecular recognition is likely to occur through hydrogen bonding with the aromatic C-H bond of the complex and Lewis basic site of the substrates.

研究分野：有機合成化学

キーワード：C-H官能基化 遠隔位不斉誘導 超分子 不斉非対称化 選択性制御

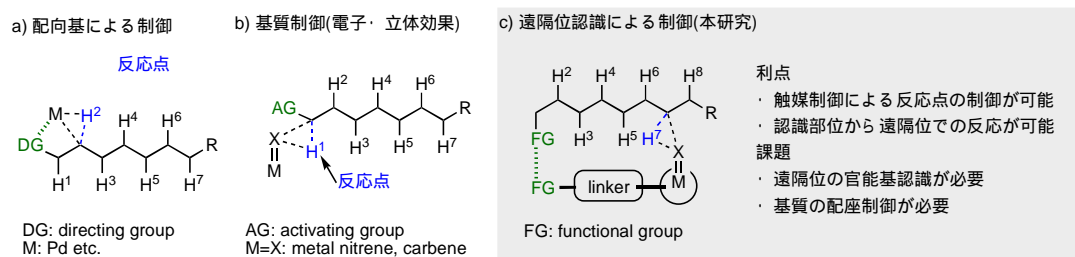
様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

C-H 結合の触媒的官能基化は合成ステップの大幅な短縮・合成終盤での効率的誘導体化を可能にする。多くの有機化合物は反応性の類似した C-H 結合を複数有するため、選択性制御が本領域の課題である。一般に選択性制御は、a) 配向基を用いて触媒を配向基近傍の C-H 結合に接近させる手法、b) 基質そのものの反応性に準拠した制御法によってなされてきた。しかし、これら手法では適用可能な基質や反応点に制限がある。一方で、反応点から離れた位置の官能基を触媒によって認識し、そこから任意の距離にある C-H 結合の官能基化が可能となれば自在な有機合成が可能となる。しかし、このような遠隔位認識による選択性制御は非常に難易度が高い。特に、配座自由度の高い基質は種々の配座で基質の接近が可能のため選択性制御が格段に困難になり、有機合成化学の未解決課題となっていた。

2. 研究の目的

そこで本研究では、反応点から遠隔位の分子認識に基づく選択的 C-H 結合官能基化反応の開発 (c) を目指した。特に、制御の難しい配座自由度の高い化合物の遠隔位認識に焦点を当て、自在に反応を操ることを究極の目標とする精密有機合成化学の深化を目指した。



3. 研究の方法

自由度の高い分子に対する選択性制御を困難にしている主要原因として、I. 認識されていない基質に対する非選択的反応、II. 基質が種々の配座を取りうる事による選択性の低下が挙げられる。これらの解決には、遠隔位の官能基認識と基質の配座制御の双方を達成する必要があると考えた。本研究では酵素のように活性部位近傍に立体的・電子的に制御された”ポケット”を有する触媒を開発することで上記達成を目指した。

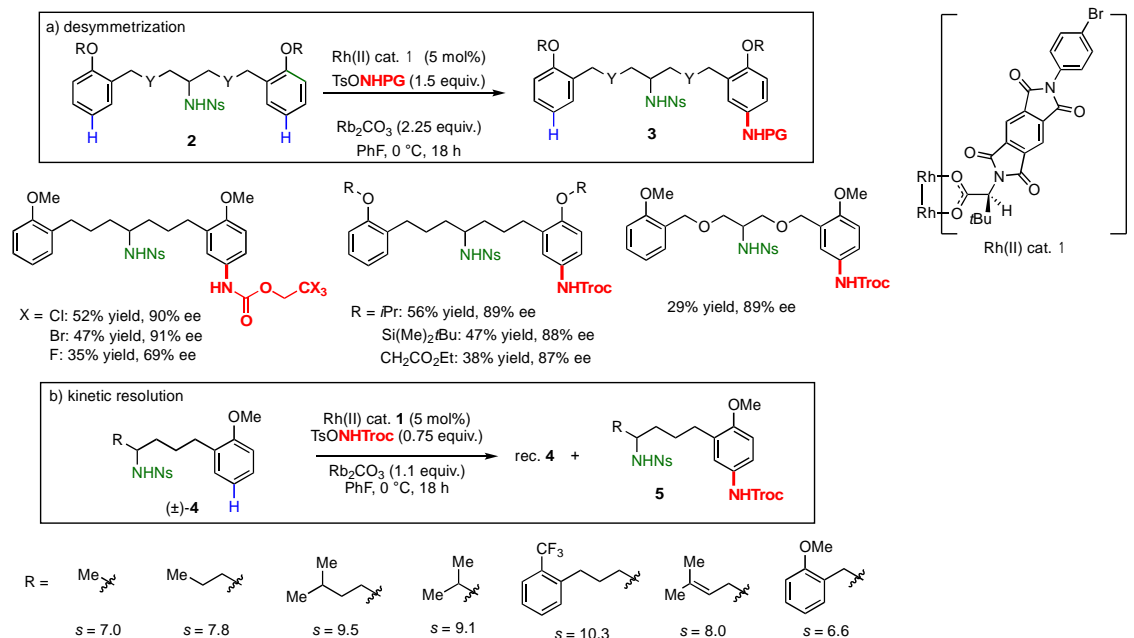
4. 研究成果

配座自由度の高い化合物の遠隔位(反応点から 6~7 結合遠隔位)の認識に優れる新規不斉 Rh(II)錯体の開発に成功し、遠隔位不斉誘導・遠隔位認識による位置選択的 C-H 官能基化を達成した。また、本触媒は共有結合で繋がれてさえいない超分子の空間的な絡み合いをも認識可能であり、有機合成化学の未解決課題であった超分子の不斉合成にも適用可能であった。

4-1. 遠隔位不斉誘導

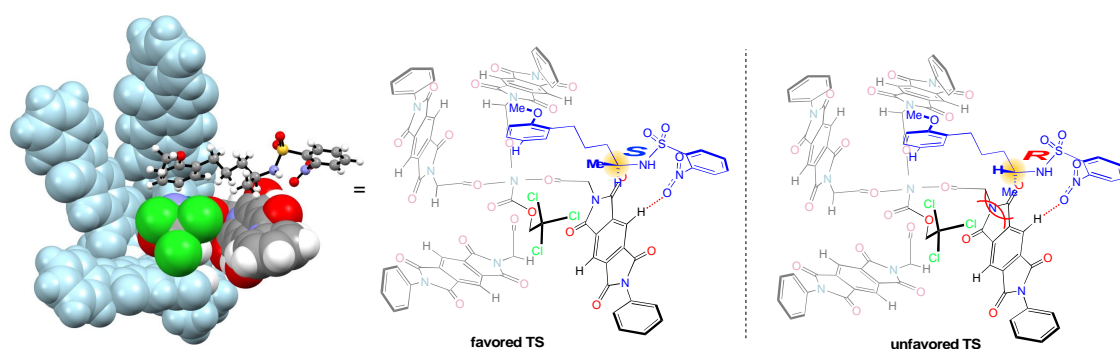
ピロメリット酸ジイミド構造を有する新規触媒 **1** を開発した。触媒 **1** 用いて C-H アミノ化を行うと長鎖 1,7-ビスアレーン **2** の遠隔位不斉非対称化が高いエナンチオ選択性で進行することを見出した。本反応の基質一般性を検討したところ、種々の長鎖 1,7-ビスアレーン **2** に対し一般的に反応が進行し高いエナンチオ選択性で目的物 **3** が得られた。NHNs 基と反応する C-H 結合の官能基間距離が保たれていれば本不斉誘導は機能し、ラセミ体 **4** の速度論的光学分割にも適用できた。種々の置換基にほぼ依存せず C-H アミノ化による速度論的光学分割が進行した。本反

応では、非酵素法では前例のない距離である反応点から 6 結合遠隔位の立体環境が明確に識別される。



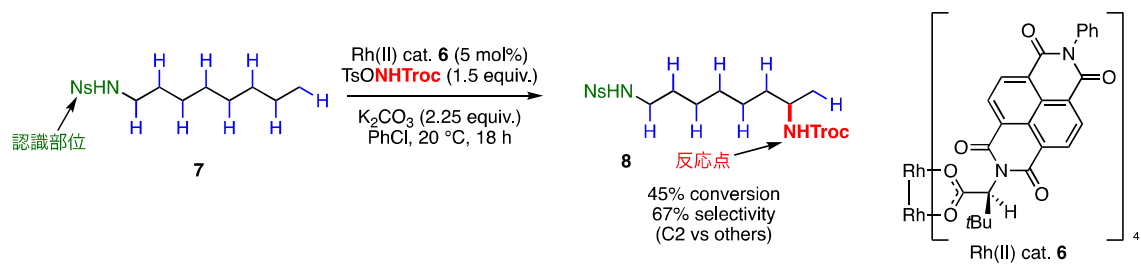
不斉誘導機構の解明を目指し検討を種々行なった結果、触媒 **1** は NHNs 部位のニトロ基をその芳香環 C-H 結合との間の水素結合によって認識しており、その認識は NHNs 基と反応する C-H 結合との官能基間の厳密な「距離認識」を伴うことが示唆された。また、DFT 計算を用いて活性種であるロジウム-ナイトレンの構造を予測したところナイトレン窒素原子の周辺は触媒の置換基によって高度に塞がれており、キラルな深く狭いポケットの中に活性部位があることが示唆された。

以上の結果より、触媒 **1** はピロメリット酸部位が互いに相互作用することでその反応部位近傍に深く狭いポケットを形成しており、このポケットに基質が誘導されることで配座が固定されるとともに、基質の遠隔位の NHNs 基水素結合によって認識することで効果的に不斉誘導が起きていると考えられる。



4-2. 位置選択的 C-H 官能基化

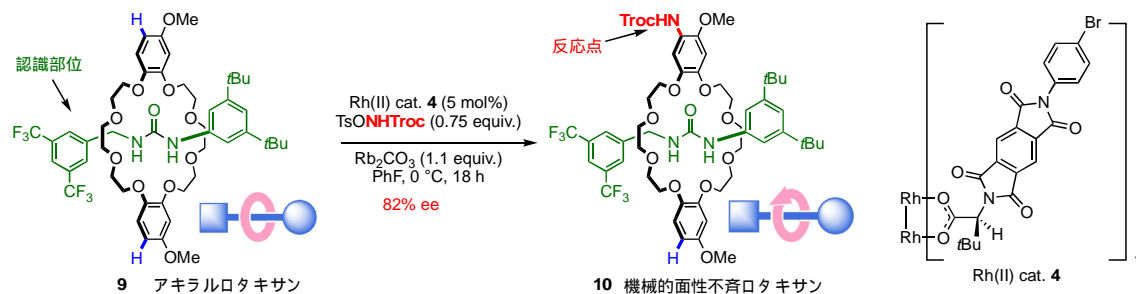
上記で得られた知見を基に当初の目的であった直鎖化合物の遠隔位認識による位置選択的 C-H 官能基化を検討した。検討の結果、触媒 **6** を用いることで非常に配座自由度の高い直鎖化合物 **7** の NHNs 基から 7 結合遠隔位での C-H 結合官能基化が促進され **8** が得られることがわかった。本結果に関しては、条件の最適化・より詳細な一般性の検討が必要であるものの、類似の認識機構で選択性が発現したものと考えている。



4-3. 超分子の不斉合成

ロタキサンに代表されるインターロック分子は、その構成成分の配向に由来する機械的面性を発現する。このようなキラリティーは長らく注目されてきたものの、キラリティー自体が動的であり、さらに遠隔位の認識が必要とされるためその不斉合成は有機合成の未解決課題であった。我々は、上記で開発した遠隔位不斉誘導の原理を適用することで機械的面性を有するロタキサンの不斉合成が可能と考えた。

種々のロタキサン及び触媒を検討した結果、アキラルロタキサン 9 に対し触媒 4 を用いた際にキララなロタキサン 10 が 82% ee で得られた。収率に改善の余地はあるものの本反応は初の不斉非対称化によるトポロジカルキラリティーを有するロタキサンの合成であり、ロタキサンに官能基を導入するとともにキラリティーを誘起する効率的反応になると考えている。



4-4. その他

共同研究者とともに、Rh(II)触媒を用いた、含ケイ素化合物・含窒素化合物の位置および化学選択的 C-H アミノ化反応を見出した。

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 Ryuichi Hyakutake, Tomoyuki Yoshimura, Takahiro Sasamori, Norihiro Tokitoh, Kazuhiro Morisaki, and Takeo Kawabata	4. 巻 103
2. 論文標題 Decisive Effects of C-N Axial Chirality of Intermediary Enolates on the Stereochemical Course of β -Lactam Formation from β -Branched α -Amino Acid Derivatives via Memory of Chirality	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 995
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-21-S(K)74	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 Gong Chen, Kenta Arai, Kazuhiro Morisaki, Takeo Kawabata, Yoshihiro Ueda	4. 巻 31
2. 論文標題 Dirhodium-Catalyzed Chemo- and Site-Selective C-H Amidation of N,N-Dialkylanilines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 e first
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1334-6450	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 Takuya Murai, Wenjie Lu, Toshifumi Kuribayashi, Kazuhiro Morisaki, Yoshihiro Ueda, Shohei Hamada, Yusuke Kobayashi, Takahiro Sasamori, Norihiro Tokitoh, Takeo Kawabata, and Takumi Furuta	4. 巻 11
2. 論文標題 Conformational Control in Dirhodium(II) Paddlewheel Catalysts Supported by Chalcogen-Bonding Interactions for Stereoselective Intramolecular C-H Insertion Reactions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 568-578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.0c03689	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 Kazuhiro Morisaki, Hiroyuki Morimoto, Takashi Ohshima	4. 巻 10
2. 論文標題 Recent Progress on Catalytic Addition Reactions to N-Unsubstituted Imines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 6924-6951
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.0c01212	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 Kondo Yuta, Morisaki Kazuhiro, Hirazawa Yoshinobu, Morimoto Hiroyuki, Ohshima Takashi	4. 巻 23
2. 論文標題 A Convenient Preparation Method for Benzophenone Imine Catalyzed by Tetrabutylammonium Fluoride	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Process Research & Development	6. 最初と最後の頁 1718 ~ 1724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.oprd.9b00226	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 Kawabata Takeo, Yang Pan, Yoshimura Tomoyuki, Sasamori Takahiro, Tokitoh Norihiro, Morisaki Kazuhiro	4. 巻 101
2. 論文標題 Protonation-Assisted Conjugate Addition of Axially Chiral Enolates: Asymmetric Synthesis of Lactams with Contiguous Tetrasubstituted Stereocenters from α -Amino Acids via Memory of Chirality	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 664 ~ 664
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-19-S(F)56	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 Kondo Yuta, Kadota Tetsuya, Hirazawa Yoshinobu, Morisaki Kazuhiro, Morimoto Hiroyuki, Ohshima Takashi	4. 巻 22
2. 論文標題 Scandium(III) Triflate Catalyzed Direct Synthesis of N-Unprotected Ketimines	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 120 ~ 125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b04038	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 Ryo Ninomiya, Kenta Arai, Gong Chen, Kazuhiro Morisaki, Takeo Kawabata, Yoshihiro Ueda	4. 巻 56
2. 論文標題 β -Silicon-Effect-Promoted Intermolecular Site-Selective C(sp ³)-H Amination with Dirhodium Nitrenes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 00 ~ 00
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0CC00959H	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18件(うち招待講演 0件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 森崎一宏、佐藤 佑樹、江見 僚太、陳 功、上田 善弘、川端 猛夫
2. 発表標題 触媒のC(sp ²)-H結合アミノ化による遠隔位不斉誘導
3. 学会等名 第142回日本薬学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kazuhiro Morisaki, Hajime Shigematsu, Seiji Matsuda, Megumi Takashima, Haruka Otsuki, Norihiko Tani, Yuko Otani, Tomohiko Ohwada, Takeo Kawabata Pacificchem
2. 発表標題 enantiodivergent cyclization of α -amino acids via memory of chirality
3. 学会等名 Pacificchem2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森崎一宏、重松肇、松田誠司、高嶋恵美、大津寄悠、谷紀彦、尾谷優子、大和田智彦、川端猛夫
2. 発表標題 アミノ酸誘導体の不斉記憶型enantiodivergent環化
3. 学会等名 モレキュラーキラリティー2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森崎一宏、佐藤 佑樹、江見 僚太、陳 功、上田 善弘、川端 猛夫
2. 発表標題 C(sp ²)-H アミノ化による遠隔位不斉誘導 -ロタキサンの不斉非対称化-
3. 学会等名 第141回日本薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤村光揮、権藤匠洋、上田善弘、森崎一宏、橋川祥史、村田靖次郎、川端猛夫
2. 発表標題 特有のキラリティーを有する開口フラレン誘導体の触媒的速度論的光学分割
3. 学会等名 第141回日本薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村井 琢哉、井上 拓美、森崎 一宏、上田 善弘、浜田 翔平、小林 祐輔、川端 猛夫、古田 巧
2. 発表標題 カルコゲン元素を持つロジウム二核錯体の合成と不斉誘起能の評価
3. 学会等名 第141回日本薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuhiro Morisaki, Ryota Emi, Yuki Sato, Gong Chen, Yoshihiro Ueda, Takeo Kawabata
2. 発表標題 Remote Asymmetric Induction by Rh(II)-Catalyzed C(sp ²)-H Amination
3. 学会等名 Molecular Chirality Asia 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森崎一宏、江見僚太、佐藤佑樹、陳功、上田善弘、川端猛夫
2. 発表標題 触媒的化學選択的C(sp ²)-Hアミノ化による遠隔位不斉非対称化
3. 学会等名 第117回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 江見僚太、森崎一宏、陳功、上田善弘、川端猛夫
2. 発表標題 位置及び化学選択的C(sp ²)-Hアミノ化による遠隔位不斉非対称化
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 重松肇、森崎一宏、高嶋恵美、大津寄悠、松田誠司、川端猛夫
2. 発表標題 アミノ酸誘導体の不斉記憶型enantiodivergent環化反応
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森崎一宏、佐藤佑樹、宇治彰人、上田善弘、川端猛夫
2. 発表標題 触媒的C(sp ²)-Hアミノ化による遠隔位不斉誘導：ロタキサンの不斉非対称化
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 陳功、森崎一宏、上田善弘、川端猛夫
2. 発表標題 Dirhodium-catalyzed C(sp ³)-H amination of N,N-dimethylaniline derivatives
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 権藤匠洋、 藤村光揮、上田善弘、森崎一宏、橋川祥史、村田靖次郎、川端猛夫
2. 発表標題 特有のキラリティーを有する開口フラレン誘導体の触媒的速度論的光学分割
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 重松肇、森崎一宏、高嶋恵美、大津寄悠、松田誠司、谷紀彦、尾谷優子、大和田智彦、川端猛夫
2. 発表標題 アミノ酸誘導体の不斉記憶型enantiodivergent環化反応
3. 学会等名 第49回複素環化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高嶋恵美、 森崎一宏、笠松幸司、吉村智之、上田善弘、川端猛夫
2. 発表標題 不斉記憶型反応を用いた主鎖フッ素化ペプチドの不斉合成
3. 学会等名 第62回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazuhiro Morisaki, Ryota Emi, Gong Chen, Yoshihiro Ueda, Takeo Kawabata
2. 発表標題 Remote Asymmetric Induction by Chemoselective C-H Amination
3. 学会等名 The 11th Seoul-Kyoto-Osaka Joint Symposium on Pharmaceutical Sciences for Young Scientists (2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 森崎一宏、陳功、上田善弘、川端猛夫
2. 発表標題 触媒の化学選択的C(sp ²)-H 結合官能基化による遠隔位不斉誘導
3. 学会等名 第17回次世代を担う有機合成シンポジウム
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 佐藤 佑樹、森崎 一宏、上田 善弘、川端 猛夫
2. 発表標題 C(sp ²)-H結合アミノ化によるmechanically planar chiral口タキサンの不 斉合成
3. 学会等名 第140回日本薬学会年会
4. 発表年 2019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