

令和 3 年 5 月 14 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2020

課題番号：19K22501

研究課題名(和文)イオンペア協奏機能触媒によるカルボン酸を原料とするファインケミカル合成

研究課題名(英文) Ion-pairing cooperative catalysis for fine chemical synthesis from ubiquitous carboxylic acid

研究代表者

矢崎 亮 (Yazaki, Ryo)

九州大学・薬学研究院・助教

研究者番号：70635812

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：ユビキタスなカルボン酸を原料として、 α 位にヘテロ原子を直接導入できれば、天然物や医薬品由来複雑な炭素骨格や多様な官能基を側鎖に有する非天然型 α -アミノ酸およびヒドロキシ酸合成法として理想的である。しかし、カルボン酸の活性化には酸性度の高いプロトンが共存するため、化学量論量の塩基の使用が必須であり、古典的には強塩基性条件が用いられており、合成終盤における適用が困難であった。本研究では、化学量論量の外部塩基を必要としないラジカル機構によるカルボン酸の直接的触媒的 α -酸化反応の開発に成功した。さらに詳細な反応機構解析により、鉄とアルカリ金属によるカルボン酸の新規エノラート化機構を明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

カルボン酸はバイオマス資源として、任意の構造ユニットを有するカルボン酸が容易に入手可能である。また従来の高エネルギー消費プロセスで製造される原料と比較して取扱が容易で、様々な機能性分子合成のための有用な原料となる。そのためカルボン酸の効率的な分子変換技術の開発は、多様な機能性分子構築のための強力なツールとなり、社会還元性も高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The ubiquitous carboxylic acids are ideal starting materials for the synthesis of unnatural α -amino acids and hydroxy acids bearing complex carbon framework and various functional groups. However, the activation of carboxylic acids generally requires the use of a stoichiometric amount of base. We developed a direct catalytic α -oxidation of carboxylic acids by a radical mechanism without stoichiometric amount of external base. In addition, detailed mechanistic study revealed the cooperative actions of iron species and alkali metal ions substantially facilitated the enolization of carboxylic acid.

研究分野：有機合成化学分野

キーワード：カルボン酸 エノラート ラジカル 鉄

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

α-アミノ酸やヒドロキシ酸は、ペプチドやバイオプラスチックなどの医薬品をはじめとする高機能性材料の構成成分として広く用いられている。そのため非天然型 α-アミノ酸およびヒドロキシ酸の効率的な合成法の確立は、従来法では合成困難な新規機能性分子創出のための根幹技術と成り得る。これまでの合成手法の多くは炭素-炭素結合形成反応を基盤とし、側鎖に多様な炭素骨格や官能基を有する α-アミノ酸およびヒドロキシ酸を合成するためには、多段階の合成が必須であった。一方で、ユビキタスなカルボン酸を原料として、β位にヘテロ原子を直接導入できれば、天然物や医薬品由来複雑な炭素骨格や多様な官能基を側鎖に有する非天然型 α-アミノ酸およびヒドロキシ酸合成法として理想的である。

カルボン酸は、バイオマス資源として天然に豊富に存在し、二酸化炭素からも合成可能で、多種多様な構造のカルボン酸が容易に入手可能である。またアミノ酸や脂肪酸をはじめとする生体内物質や医薬品、機能性材料に多く含まれる最も重要な官能基の一つである。そのためカルボン酸を原料に用いる変換反応は広く開発されている。中でもカルボン酸のエノラート化(エンジオラート生成)を経る反応はセントラルサイエンスとして研究が盛んに行われており、カルボン酸の変換反応の中でも中心的な位置を占めている。このカルボン酸のエノラート化を経る反応は、古典的には強塩基を2当量以上用いたリチウムエンジオラートの生成を鍵とし、続く求電子剤との反応を行っている。より温和な条件として Lewis 酸と塩基による soft-enolization 法が開発され、ホウ素触媒と化学量論量の塩基を用いた手法が報告されている。これらの手法では、いずれもホウ素2原子を含むエンジオラートの生成が鍵となっている。一方で、カルボン酸は本質的に酸性度の高いプロトン(通常は2当量以上)の塩基が用いられている。さらに、ホウ素由来のエンジオラートを用いているため、反応形式がイオン型の付加反応に限定されていた。以上のように、カルボン酸の活性化法は古典的に研究が行われている一方で、依然として真に触媒的かつ多様な反応形式に適用可能な実用的な活性化は達成されていない。

2. 研究の目的

カルボン酸の活性化には古典的には強塩基性条件が必須であり、合成終盤における適用が困難であった。最近になり触媒的な手法も報告されているもの、イオン型の付加反応による炭素-炭素結合形成反応に限定されている。さらに酸性度の高いプロトン(RCOO-H)が共存するため、化学量論量の塩基の使用が必須であった。そこで本研究では、塩基不要かつ触媒的なカルボン酸の活性化を基盤としたラジカル型のヘテロ原子導入反応による α-アミノ酸およびヒドロキシ酸合成法の確立を目的とする。

3. 研究の方法

従来の Lewis 酸と塩基による soft-enolization 法と、最近の我々の研究成果をもとに、さまざまな触媒、塩基、カップリングパートナーの検討を行う。モデル基質として単純な構造のカルボン酸を用いて、金属と配位子の最適な組み合わせの探索を行う。本研究では、カルボン酸の触媒的な反応では報告例のなかったラジカル型の反応の開発を目的としているため、レドックス活性な金属 Lewis 酸として、鉄、コバルト、ニッケル、銅などの遷移金属を中心に検討を行う。

4. 研究成果

カルボン酸と酸素化試薬として 2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl (TEMPO) を用いることで、化学量論量の外部塩基を必要とせず、鉄触媒による α-酸化反応が円滑に進行することを見出した。本反応では、医薬品をはじめとした複雑な構造を有するカルボン酸の合成終盤における酸化反応も可能であった。さらに詳細な反応機構解析により、鉄とアルカリ金属の異種金属協働型触媒系によるカルボン酸の新規エノラート化機構が明らかとなり、本機構により、ケトンやエステル、アミドといったカルボニル化合物の共存下におけるカルボン酸の化学選択的な α-酸化反応が可能であった。また反応生成物の変換反応も行っており、合成化学上有用な α-ヒドロキシキシエステル、アミド、ケトエステルやケトアミドを良好な収率で得ることに成功した。

一方で、本反応条件では、反応性の高い α-アリールの基質限定されており、反応性の乏しい β-アルキルのカルボン酸への適用が困難であった。そこで β-アルキルのカルボン酸への適用を目指し、更なる検討を行った。その結果、別途活性化剤を用いることで、改善の余地はあるもののエノラート化反応が進行することを見出した。現在さらなる効率化を目指しそれぞれの最適化を行っている。反応後のカルボン酸は、直接エステルやアミノ酸とのアミド化、アルコールへの還元などの変換が可能であった。また Curtius 転位を行うことで、保護されたアミノ基へと高収率で変換された。その他にも、N-ヒドロキシフタルイミドと縮合させた後、アルキル化やア

リアル化などの脱炭酸型の炭素 炭素結合形成反応や、光照射によるホウ素化など、多様な変換も中程度から高収率で進行することがわかった。さらにカルボン酸の有用性を示すため、カルボン酸の脱炭酸を経由した新たな触媒的反応の開発も行なった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5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 Matsumoto Yohei, Tsuji Taro, Nakatake Daiki, Yazaki Ryo, Ohshima Takashi	4. 巻 8
2. 論文標題 Thionoesters as 1,2 Dipolarophiles for [4+2] Cycloaddition with Cyclobutanones	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1071 ~ 1074
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.201900156	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 Ohshima Takashi, Yazaki Ryo, Taninokuchi Seiya	4. 巻 99
2. 論文標題 Mechanistic Insight into Catalytic Aerobic Chemoselective -Oxidation of Acylpyrazoles	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 906 ~ 906
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)58	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 Yazaki Ryo, Ohshima Takashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Cross-Dehydrogenative Coupling of Carbonyls for Heterocycle Synthesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heterocycles via Cross Dehydrogenative Coupling	6. 最初と最後の頁 213 ~ 229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-13-9144-6_6	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 Yazaki Ryo, Ohshima Takashi	4. 巻 60
2. 論文標題 Recent strategic advances for the activation of benzylic C?H bonds for the formation of C?C bonds	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 151225 ~ 151225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2019.151225	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 Tsukushi, Yazaki Ryo, Ohshima Takashi	4. 巻 142
2. 論文標題 Chemoselective Catalytic α -Oxidation of Carboxylic Acids: Iron/Alkali Metal Cooperative Redox Active Catalysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 4517 ~ 4524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c00727	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26件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 田中津久志、矢崎亮、大嶋孝志
2. 発表標題 Catalytic α -Oxidation of Carboxylic Acids via Radical Process
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

1. 発表者名 辻 汰朗、田中尊書、田中津久志、矢崎亮、大嶋孝志
2. 発表標題 酸素雰囲気下におけるアズラクトンとインドールの触媒的脱水素型クロスカップリング反応の開発
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 辻 汰朗、田中尊書、田中津久志、矢崎亮、大嶋孝志
2. 発表標題 酸素雰囲気下におけるアズラクトンとインドールの触媒的脱水素型クロスカップリング反応の開発
3. 学会等名 第30回万有福岡シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中津久志、矢崎亮、大嶋孝志
2. 発表標題 ラジカル機構によるカルボン酸の触媒的 α -酸化反応
3. 学会等名 有機合成化学協会第117回シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 辻 汰朗、田中尊書、田中津久志、矢崎亮、大嶋孝志
2. 発表標題 酸素雰囲気下におけるアズラクトンとインドールの触媒的脱水素型クロスカップリング反応の開発
3. 学会等名 有機合成化学協会第117回シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 矢崎亮、松本洋平、澤村 淳、村田祐美、西形孝司、大嶋孝志
2. 発表標題 立体障害型クロスカップリング反応による α -アミノ酸合成
3. 学会等名 第46回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松本洋平、澤村淳、村田祐美、西形孝司、矢崎亮、大嶋孝志
2. 発表標題 ラジカルクロスカップリングによる新規 α -アミノ酸合成法の開発
3. 学会等名 2020年日本化学会九州支部秋期研究発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tsukushi Tanaka, Ryo Yazaki, Takashi Ohshima
2. 発表標題 Catalytic -Oxidation of Carboxylic Acids via Radical Process Radical-Radical Cross Coupling for Unprecedented Amino Acid Synthesis
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会 (2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻 汰朗、橋口 佳代子、吉田 真奈、古賀 祐之介、田中 津久志、矢崎 亮、大嶋 孝志
2. 発表標題 -アミノ酸Schiff塩基と炭化水素の触媒的脱水素型クロスカップリング反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141年会 (広島)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yohei Matsumoto, Daiki Nakatake, Taro Tsuji, Ryo Yazaki, Takashi Ohshima
2. 発表標題 The Utility of Thionoesters as 1,2-Dipolarophile for Cycloaddition Reactions
3. 学会等名 The 27th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsukushi Tanaka, Kayoko Hashiguchi, Takafumi Tanaka, Ryo Yazaki and Takashi Ohshima
2. 発表標題 Catalytic Oxidative -Benzylation of Carboxylic Acid Equivalents
3. 学会等名 The 1st International Symposium on Hybrid Catalysis (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辻 汰朗、田中尊書、田中津久志、矢崎亮、大嶋孝志
2. 発表標題 酸素雰囲気下におけるアミノ酸誘導体の触媒的脱水素型クロスカップリング反応の開発
3. 学会等名 第56回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryo Yazaki, Seiya Taninokuchi, Keisuke Tokumasu, Tsukushi Tanaka and Takashi Ohshima
2. 発表標題 Acylpyrazole as Carboxylic Acid Equivalent Platform for Chemoselective Catalysis
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (ISHC-27) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中津久志、橋口佳代子、田中尊書、矢崎亮、大嶋孝志
2. 発表標題 カルボン酸等価体の触媒的酸化的 α -ベンジル化反応
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 Ryo Yazaki, Yohei Matsumoto, Jun Sawamura, Yumi Murata, Takashi Nishikata, and Takashi Ohshima
2. 発表標題 Sterically Congested Cross Coupling Reaction for Amino Acid Synthesis
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 橋口佳代子、吉田真奈、池田哲、田中津久志、矢崎亮、大嶋孝志
2. 発表標題 触媒的酸化的クロスカップリング反応を用いた , -連続四置換炭素含有 - アミノ酸の合成
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本洋平、澤村淳、村田祐美、西形孝司、矢崎亮、大嶋孝志
2. 発表標題 ラジカルクロスカップリングによる , -連続四置換炭素含有非天然型 -アミノ酸の合成
3. 学会等名 第116回有機合成シンポジウム2019年【秋】
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本洋平、澤村淳、村田祐美、西形孝司、矢崎亮、大嶋孝志
2. 発表標題 ラジカルクロスカップリングによる , -連続四置換炭素含有非天然型 -アミノ酸の合成
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辻汰朗、田中尊書、田中津久志、矢崎亮、大嶋孝志
2. 発表標題 酸素雰囲気下におけるアミノ酸誘導体の触媒的脱水素型クロスカップリング反応の開発
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsukushi Tanaka, Ryo Yazaki, Takashi Ohshima
2. 発表標題 Catalytic α -Oxidation of Carboxylic Acids via Radical Process
3. 学会等名 International Joint Symposium on Synthetic Organic Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsukushi Tanaka, Ryo Yazaki, Takashi Ohshima
2. 発表標題 Chemoselective Catalytic α -Oxidation of Carboxylic Acids
3. 学会等名 The 2nd Japan Germany Singapore Trilateral Symposium on Precision Synthesis and Catalysis and 4th International Symposium on Precisely Designed Catalysts with Customized Scaffolding (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yohei Matsumoto, Jun Sawamura, Yumi Murata, Takashi Nishikata, Ryo Yazaki, Takashi Ohshima
2. 発表標題 Radical Cross-Coupling of Amino Acid Schiff Bases for Highly Congested Unnatural α -Amino Acid Synthesis
3. 学会等名 The 2nd Japan Germany Singapore Trilateral Symposium on Precision Synthesis and Catalysis and 4th International Symposium on Precisely Designed Catalysts with Customized Scaffolding (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢崎亮
2. 発表標題 化学選択性の精密制御のための触媒反応開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中津久志、矢崎亮、大嶋孝志
2. 発表標題 ラジカル機構によるカルボン酸の触媒的 酸化反応
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 橋口佳代子、吉田真奈、池田哲、田中津久志、矢崎亮、大嶋孝志
2. 発表標題 触媒的酸化的クロスカップリング反応を用いた 、 -連続四置換炭素含有 - アミノ酸の合成
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田淵友梨、矢崎亮、大嶋孝志
2. 発表標題 -アミノ酸誘導体の 位アミノ化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
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
---------	---------