

令和 5 年 5 月 18 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H02729

研究課題名(和文) ラジカル生成を鍵としたカルボン酸修飾反応の開発

研究課題名(英文) Functionalization of carboxylic acids via radical generation

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) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：ホウ素触媒と可視光エネルギーを利用することで、カルボン酸を直接基質とした新規位修飾反応を開発した。反応系中で生じるホウ素エノラートの可視光励起を起点として反応剤との一電子移動が進行し、ラジカル中間体を經由してカルボン酸位における結合形成反応が進行する。これによって炭素鎖導入反応である位アリル化反応とヘテロ原子導入反応である位アミノ化反応を開発し、本手法の汎用性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

カルボン酸は医薬品等の機能性分子に頻出するため、その直接的変換法の開発は、新規機能性分子の創出に寄与することが出来る。本研究ではクリーンな再生可能エネルギーである光を活用できる触媒系とすることによって高活性のラジカル種を生成して新たな反応形式を確立した。カルボン酸はバイオマスから入手できる再生可能原料としても有望であり、カーボンニュートラルが求められる現代社会の要請にも応えるものである。

研究成果の概要(英文)：A novel direct α -functionalization of carboxylic acids was developed by utilizing boron catalysts and visible light energy. One-electron transfer with a reactant proceeds from a photoexcited boron enolate in the reaction system, and a bond formation reaction at the α -position of the carboxylic acid proceeds via a radical intermediate. The α -allylation reaction, which is a carbon chain introduction reaction, and the α -amination reaction, which is a heteroatom introduction reaction, were developed, and the versatility of this method was demonstrated.

研究分野：有機合成化学

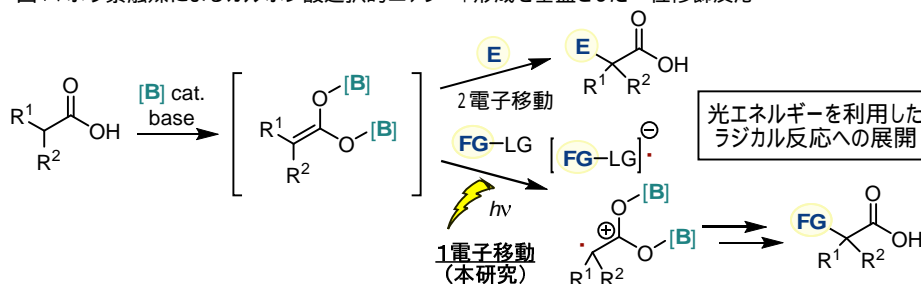
キーワード：カルボン酸 ホウ素 触媒 ラジカル 光

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

複数の官能基存在下に特定の官能基を狙って変換を行うことのできる化学選択的反応は、医薬品を代表とした多官能基性機能性分子の late stage 誘導体化に際し威力を発揮する。特に、機能性分子に頻出する官能基を目印とした反応は、広範な適用範囲を有するため実効性が高い。中でも、カルボン酸の化学選択的修飾反応は、非ステロイド系抗炎症薬やラクタム系抗菌薬、ペプチド等への適用が見込まれ、魅力的である。しかしカルボン酸は、アミド化などの求電子剤としての利用と比べて、炭素求核剤(エノラート)としての利用は限定的であった。カルボン酸エノラートの生成には、強塩基を用いた官能基許容性の低い条件が必要とされてきたことが大きな要因である。一方で申請者はすでに、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た(*J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7075.)。この手法を用いることで、イミンやアルデヒド、および遷移金属で活性化された求電子剤との2電子移動型の極性反応によってカルボン酸 位修飾反応が可能であった。本手法をさらに合成価値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ラジカルを活性中間体とした反応開発が必要であると考えた。

図1. ホウ素触媒によるカルボン酸選択的エノラート形成を基盤とした 位修飾反応



2. 研究の目的

本研究における目的は、申請者が独自に開発してきた触媒的カルボン酸エノラート生成法に立脚し、これを汎用性の高いラジカル反応へと展開することである。これによって、生物活性物質等に頻出する官能基であるカルボン酸を目印とした多様な化学選択的変換法の確立を目的とした。

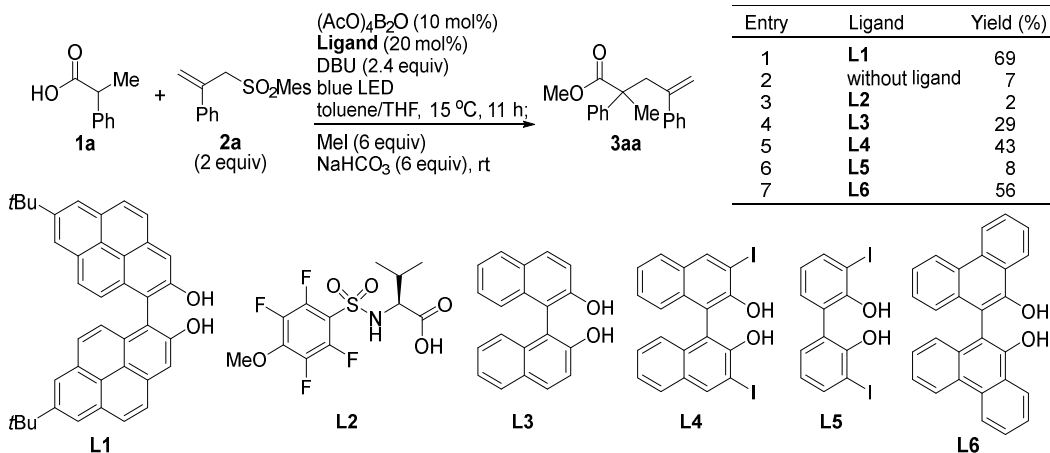
3. 研究の方法

ホウ素触媒によってカルボン酸エノラートを生成し、ここに可視光を照射することでエノラートの励起状態から一電子移動を誘起する。電子受容性反応剤が一電子を受け取ることでラジカルアニオンが生成し、エノラートから生成したラジカルカチオンと反応することで 位修飾が進行すると考えた。本作業仮説に従って、以下2点を重点的に検討した。カルボン酸エノラートの光励起および一電子移動に大きな影響を与えられたホウ素触媒の配位子検討、および適切な一電子受容能をもち、ラジカルアニオンを形成することが出来る反応剤の検討である。電子受容性反応剤として、アリルスルホンと *o*-スルホニルヒドロキシアミン誘導体を用いてカルボン酸の 位アリル化反応と 位アミノ化反応の開発を行った。

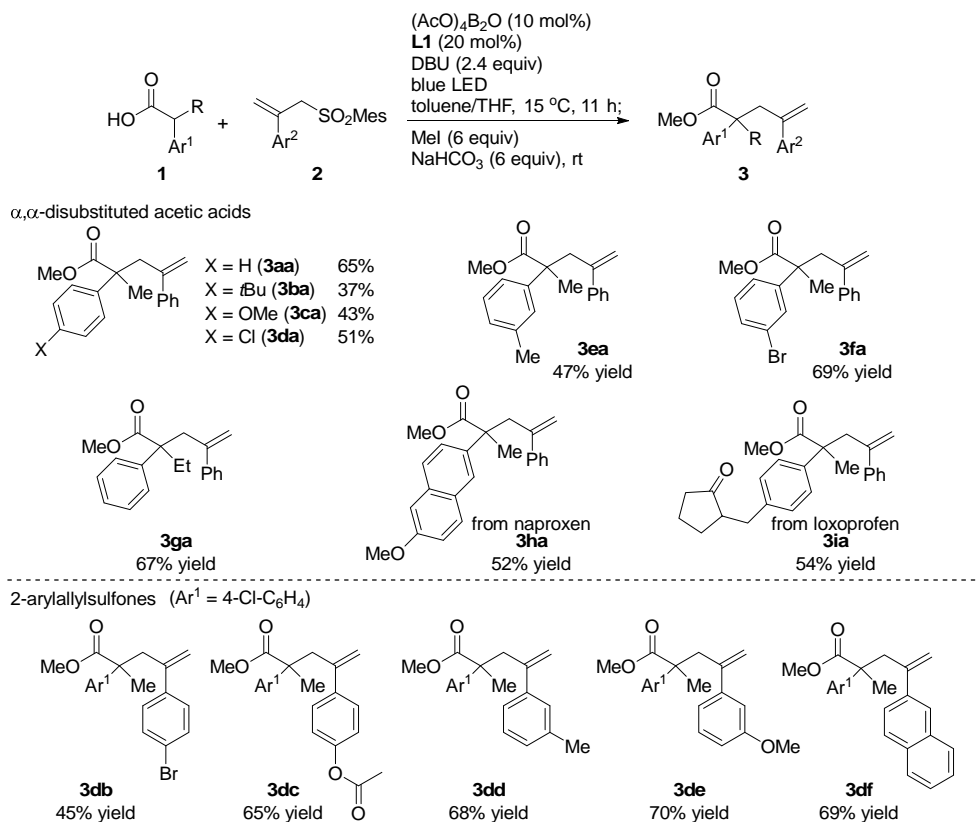
4. 研究成果

(1) カルボン酸の 位アリル化反応

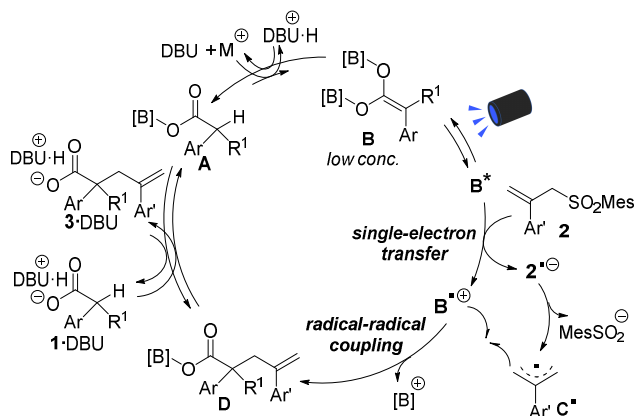
2-フェニルアリルスルホンを反応剤として青色 LED 照射下、ホウ素触媒カルボン酸 位アリル化反応の検討を行った。 位4級炭素の構築に焦点を置き、ホウ素触媒の配位子検討を詳細に行った。配位子を添加しない条件やアミノ酸由来の配位子を添加した条件ではごくわずかに生成物が得られるにとどまったが、BINOL型の配位子を用いると良好な反応性を示した。中でもピレン骨格をもったビスピレノールL1を配位子とした際に最も良好に反応が進行することが分かり、これを最適配位子とした。なお、塩基の選択も重要であり、DBUを用いた際に特異的に高い反応性を示した。



得られた最適条件を用いて基質適用範囲の検討を行った。様々な α -アリールカルボン酸を基質に用いることが出来、4級炭素の構築も円滑に進行した。また、エステル存在下においてもカルボン酸選択的に反応が進行するという、ホウ素触媒に特有の化学選択性も確認することが出来た。さらに、ナプロキセンやロキソプロフェンといった医薬品を直接基質としても円滑に反応が進行し、誘導体化を行うことが出来た。導入するアリール基についても、2位にさまざまなアリール置換基が許容された。



反応機構に関する知見を得るために、ラジカルクロック実験や競合反応実験などの種々のコントロール実験を行った結果、可視光照射が誘起するラジカル反応であることが示唆された。これらの結果から右図に示す触媒サイクルを提唱した。光励起されたカルボン酸エノラート **B*** からアリールスルホン **2** への一電子移動によってラジカルカチオン **B*** とアリールラジカル **C*** が生成し、これらがカップリングすることで C-C 結合が形成される。

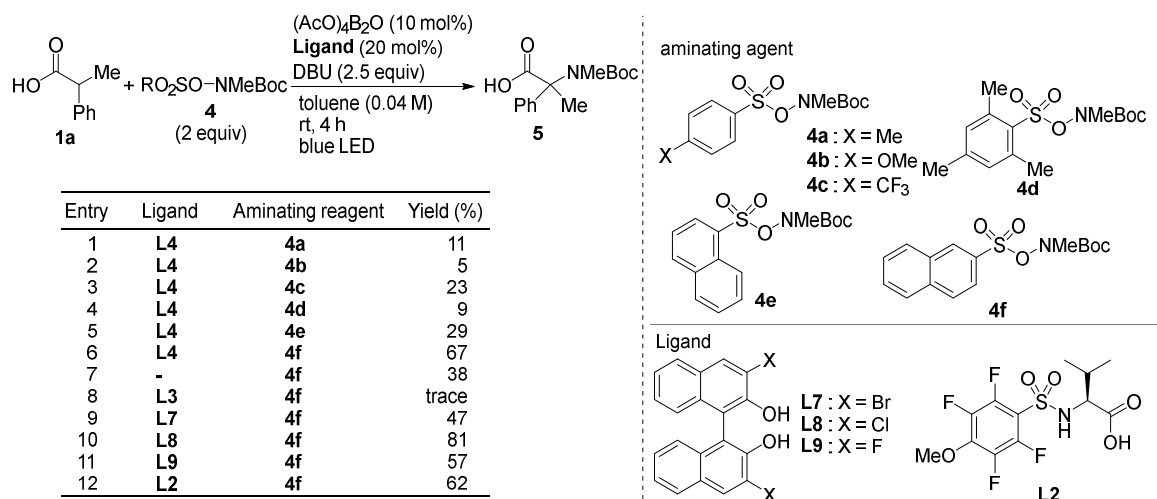


ラジカル反応によるカルボン酸 位の修飾を触媒的に達成した前例は、矢崎・大嶋らの 位酸素化反応の一例に限られる (J. Am.

Chem. Soc. **2020**, *142*, 4517.)。単離可能なラジカルである TEMPO を反応剤として用いたこの反応系に対して、今回開発した触媒系は非ラジカル性の反応剤から光エネルギーによって系中でラジカルを発生させるという全く異なるアプローチであり、幅広い官能基導入反応へと展開が考えられる。

(2) カルボン酸の 位アミノ化反応

ホウ素触媒と可視光照射を組み合わせたカルボン酸 位アミノ化反応の検討を行ったところ、ヒドロキシアミンから簡便に合成できるアミノ化剤 **4** を用いることによって反応が進行した。収率向上のため、アミノ化剤の脱離基を立体障害、電子的要因を考慮して種々検討した結果、2-ナフチルスルホニル基を持つアミノ化剤 **4f** を用いた際に良好な反応性を示した。さらにアリル化反応において蓄積した種々の配位子を用いて検討を行うと、アミノ化反応でも BINOL 型の配位子を用いた際に良好な収率で生成物を得ることができ、3,3' 位に塩基が置換した **L8** が最も高い収率で生成物 **5** を与えた。



本反応は、ホウ素触媒と塩基が必須であり、暗所では反応が進行しないという、 位アリル化と同様の挙動を示した。このことから、光励起したカルボン酸ホウ素エノラートからアミノ化剤への1電子移動を起点として、ラジカル機構でC-N結合が形成されると想定している。

本反応は、入手容易なカルボン酸から有用なアミノ酸を一挙に合成できる有用性の高い触媒反応である。かさ高い4置換炭素を持ったアミノ酸をラジカル的に構築出来る点の一つの特徴であり、前例がない。今後基質適用範囲を詳細に検討するとともに、不斉反応へと展開し、キラルアミノ酸合成の実現を目指す。

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 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Murayama Hiroaki, Heike Yoshito, Higashida Kosuke, Shimizu Yohei, Yodsinn Nuttapon, Wongnongwa Yutthana, Jungsuttiwong Siriporn, Mori Seiji, Sawamura Masaya	4. 巻 362
2. 論文標題 Iridium Catalyzed Enantioselective Transfer Hydrogenation of Ketones Controlled by Alcohol Hydrogen Bonding and sp ³ C-H Noncovalent Interactions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 4655 ~ 4661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202000615	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 該当する
1. 著者名 Sun Kai, Ueno Masato, Imaeda Keisuke, Ueno Kosei, Sawamura Masaya, Shimizu Yohei	4. 巻 11
2. 論文標題 Visible-Light-Driven α -Allylation of Carboxylic Acids	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 9722 ~ 9728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.1c02558	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 Sawamura Masaya, Shimizu Yohei, Niizeki Ryotaro, Higashida Kosuke, Meiri Emna	4. 巻 33
2. 論文標題 Synthesis of C,N,N-Cyclometalated Gold(III) Complexes with Anionic Amide Ligands	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 288 ~ 292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1673-9236	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 Ibuki, Sawamura Masaya, Shimizu Yohei	4. 巻 24
2. 論文標題 Visible Light-Induced Reductive Alkynylation of Aldehydes by Umpolung Approach	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 520 ~ 524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c03927	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 Kitabayashi Akito, Mizushima Sho, Higashida Kosuke, Yasuda Yuto, Shimizu Yohei, Sawamura Masaya	4. 巻 -
2. 論文標題 Insights into the Mechanism of Enantioselective Copper Catalyzed Ring Opening Allylic Alkylation of Cyclopropanols	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202200157	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19件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 清水洋平、Kai Sun、上野雅人、澤村正也
2. 発表標題 -Functionalization of Carboxylic Acids Driven by Boron Catalyst and Visible Light
3. 学会等名 第19回次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中いぶき、清水洋平、澤村正也
2. 発表標題 光触媒プロトン共役電子移動によるアルデヒドのアルキニル化反応
3. 学会等名 第118回 有機合成シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 酒井聡史、今井洸児、藤岡茜、東田皓介、清水洋平、澤村正也
2. 発表標題 "計算化学と実験による銀触媒不斉アルドール反応の開発 Development of Silver-Catalyzed Asymmetric Aldol Reaction by Computational and Experimental Methods"
3. 学会等名 第33回 万有札幌シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水洋平、古川敦、東田皓介
2. 発表標題 実験 - 計算 - 構造解析で挑む酵素模倣型高機能触媒の開発
3. 学会等名 第7回北大・部局横断シンポジウム～新領域創成に向けた若手連携の形成～
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yohei Shimizu, Kai Sun, Masato Ueno, Keisuke Imaeda, Kosei Ueno, Masaya Sawamura
2. 発表標題 -Allylation of Carboxylic Acids Driven by Boron Catalyst and Visible Light
3. 学会等名 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Satoshi Sakai, Koji Imai, Akane Fujioka, Kosuke Higashida, Yohei Shimizu, Masaya Sawamura
2. 発表標題 Development of Silver-Catalyzed Asymmetric Aldol Reaction by Computational and Experimental Methods
3. 学会等名 The 12th CSE Autumn School & The 9th ALP International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Taiki Fujita, Chen Hongyu, Mina Yamane, Yuya Morita, Hideoki Nagai, Tomohiro Yamamoto, W. M. C. Sameera, Shigeru Yamaguchi, Yohei Shimizu, Harunobu Mitsunuma, Motomu Kanai
2. 発表標題 Boron-Catalyzed Chemoselective Enolization of Carboxylic Acids and Its Applications: Mannich-Type Reaction, Allylation and Aldol Reaction
3. 学会等名 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Satoshi Sakai, Kei Uchiyama, Koji Imai, Akane Fujioka, Kosuke Higashida, Yohei Shimizu, Masaya Sawamura
2. 発表標題 Silver-Catalyzed Asymmetric Aldol Reaction between bulky dialkylketones and isocyanoacetamides
3. 学会等名 4th ICReDD International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水洋平
2. 発表標題 ホウ素触媒と可視光照射による化学選択的カルボン酸修飾の新たな可能性
3. 学会等名 分子合成オンデマンドを実現するハイブリッド触媒系の創製 若手道場Online (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中 いぶき、清水 洋平、澤村 正也
2. 発表標題 可視光照射下での極性転換によるアルデヒドの還元的アルキニル化反応
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会 (2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内山 溪、酒井 聡史、今井 洸児、東田 皓介、清水 洋平、澤村 正也
2. 発表標題 ケトンを求電子剤としたイソシアノ酢酸アミドの銀触媒不斉アルドール反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会 (2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 酒井 聡史、今井 洸児、藤岡 茜、東田 皓介、清水 洋平、澤村 正也
2. 発表標題 計算化学と実験による銀触媒不斉アルドール反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会 (2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北林 亮人、水島 祥、安田 優人、東田 皓介、清水 洋平、澤村 正也
2. 発表標題 DFT計算による銅触媒シクロプロパノール開環不斉アリル化反応の機構解析
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会 (2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 EMNA MEJRI, Ryotaro Niizeki, Yohei Shimizu, Masaya Sawamura
2. 発表標題 Synthesis of C,N,N-Cyclometalated Gold(III) Complexes with Anionic Amide Ligands and Application to Catalytic Reactions.
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会 (2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yohei Shimizu
2. 発表標題 Carboxylic acid-selective α -functionalization enabled by boron catalyst
3. 学会等名 The 11th CSE Autumn School & The 8th ALP International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yohei Shimizu
2. 発表標題 Chemoselective α -Functionalization of Carboxylic Acids
3. 学会等名 2020 Dalian University of Technology-Overseas Partner Universities Series Online Exchange Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森沢卓斗・清水洋平・澤村正也
2. 発表標題 ホウ素触媒を用いた可視光駆動型カルボン酸 α 位アミノ化反応
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 Sun Kai, Masato Ueno, Yohei Shimizu, Masaya Sawamura
2. 発表標題 Boron-catalyzed α -Allylation of Carboxylic Acids Driven by Photoirradiation
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 酒井聡史・今井 洸児・藤岡 茜・東田皓介・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 日本化学会第101春季年会 (2021)
4. 発表年 2021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
---------	---------