

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24550128

研究課題名(和文) 遷移金属錯体を用いる新規活性化法を基軸とする酸化的不斉触媒反応

研究課題名(英文) Development of the oxidative asymmetric catalysis by using transition metal complexes

研究代表者

五月女 宜裕 (Sohtome, Yoshihiro)

独立行政法人理化学研究所・袖岡有機合成化学研究室・研究員

研究者番号：50431888

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円

研究成果の概要(和文)：様々な不斉反応へと展開可能な触媒システムを開発するためには、新しいコンセプトに基づく触媒反応の開発が重要である。本研究では、酸素を用いる酸化的触媒反応の開発に取り組んだ。その結果、独自に開発したパラジウム触媒を用いることで、N-Bocオキシインドールの α -ヒドロキシル化反応とヘテロ炭素-炭素結合形成反応の開発に成功した。

研究成果の概要(英文)：In order to develop catalytic systems that can be applied to various asymmetric reactions, the development of catalytic reactions based on new concepts is significant. Here, we have successfully developed two distinct aerobic oxidative functionalizations of N-Boc oxindoles including α -hydroxylation and oxidative hetero carbon-carbon bond-forming reactions by exploiting use of our original Pd complex.

研究分野：有機合成化学

キーワード：遷移金属錯体 酸化 酸素 有機合成化学 不斉触媒

1. 研究開始当初の背景

酸化反応は、酸化を伴う官能基化により、分子を高付加価値化させるために欠かせない反応である。そのため、酸化反応は全化学産業プロセスの30%以上を占めるといわれる。しかしながら、合成化学で一般に用いられる酸化反応は、p450sで制御される生体系の酸化反応と比較すると未だ解決すべき課題も多く残されている。そこで本研究では、空气中に豊富に含まれる酸素を酸化剤として用いる触媒的・酸化的分子変換の開発を行った。

2. 研究の目的

これまで我々の研究室では、カルボニル化合物から生成する金属エノラートと求電子剤との触媒的不斉反応の開発に取り組んできた。本研究では、金属エノラートを基軸として新しい反応様式を獲得することを目指し、触媒的・酸化的エノラートカップリング反応の開発に焦点を当てた。従来の酸化的エノラートカップリングの多くは、カルボニル化合物に対して過剰の強塩基と化学的酸化剤を用いる必要がある。また、分子間反応を制御することも困難である(図1)。そこで本研究では、これらの問題点を克服することを目指し、酸素雰囲気下、パラジウムエノラートを鍵活性種として用いる酸化的炭素-炭素結合形成反応の開発を行った。

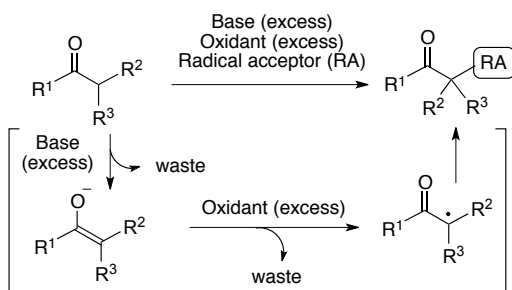


図1: 従来の酸化的エノラートカップリング反応

3. 研究の方法

本研究では、オキシインドール類を基質として選択した。触媒的フッ素化反応の開発研究から (Sodeoka, M. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10164.), 本基質はパラジウム触媒存在下、効率的にパラジウムエノラート種が生成することが分かっている。また、酸化的エノラートカップリング反応後に生じる三級アルコール・四置換炭素は、医薬や生物活性分子を合成するための有用なビルディングブロックになりうる。本研究では、まず酸素を基質中に取り込む α -ヒドロキシル化反応(C-O結合形成反応)に焦点を当て、反応条件の最適化・機構解析に取り組んだ。これ

らの知見を基盤に、反応系を段階的に高度化することを計画し酸化的ヘテロ炭素-炭素(C-C)結合形成反応の開発へ展開することを目指した。

4. 研究成果

4. 1. α -ヒドロキシル化反応

これまでに、酸素雰囲気下、過剰量の塩基と還元剤を用いる *N*-PMB-オキシインドールの触媒的不斉ヒドロキシル化反応が報告されている。しかしながら、窒素上に Boc 基を有するオキシインドール **1** では、分解反応が進行するため目的とする3級アルコールが得られないことも示されている (*Org. Lett.* **2008**, *10*, 1593.). また、高い不斉収率を得るためには低温で反応を行うことも必要である (-40°C). そこで塩基として機能するパラジウム- μ -ヒドロキソ錯体 (5 mol%) 存在下、酸素 (1 atm) を酸化剤として用いる **1** の α -ヒドロキシル化反応の検討を行った。まず、フッ素化の最適条件で α -ヒドロキシル化反応を検討したところ、還元剤を添加することなく分子状酸素の酸素-酸素(O-O)結合が切断された目的の α -ヒドロキシル化体 **2** が得られることを見出した (20%収率、43% ee). 条件検討の結果、目的とする α -ヒドロキシル体 **2** を最も収率よく得るためには、溶媒の選択が重要であった。特に、THFを反応溶媒として用いた場合、81%収率、90% eeの不斉収率に対応する α -ヒドロキシル体 **2** を得ることができた(図2: $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{Ar}=\text{Ph}$). 即ち、還元剤を用いない触媒的不斉 α -ヒドロキシル化反応を見出すことに成功した。

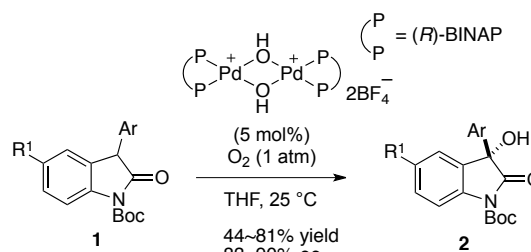


図2: 不斉ヒドロキシル化反応

4. 2. 触媒的・酸化的エノラートカップリング反応

触媒的・酸化的ヘテロ炭素-炭素結合形成反応を開発するうえで、鍵となったのは α -ヒドロキシル化反応での副生成物の構造解析である。即ち、上述のヒドロキシル化反応において、連続四置換炭素を有する二量体が生じることが分かった。このことは、反応系中

でラジカル種が生じていることを示唆する。この反応基質由来のラジカル種とスーパーオキシドが反応した場合には、C-O 結合形成反応が進行すると考えられる。一方、我々は、スーパーオキシドを適切なラジカル受容体でトラップすると同時に活性化することで、ヘテロ C-C 結合形成反応が進行すると考えた。本作業仮説に基づき、1 気圧の酸素雰囲気下、基質の探索を行った結果、*N*-Boc-オキシインドール **1** とカテコール **3** とのヘテロカップリング反応を開発することに成功した(図 3)。本反応では、ホモカップリング生成物はほとんど生成することなく、高いカップリング選択性及び位置選択性が得られることが特徴である。また、様々な置換基を有する *N*-Boc-オキシインドール類およびカテコール類に対して有効である。更には、空気中でも同様のヘテロカップリング反応が進行することも見出すことができた。

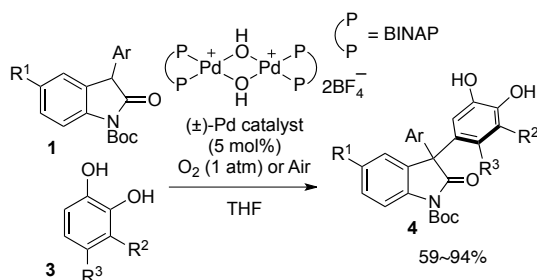


図3: 酸化的・触媒的ヘテロカップリング反応

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

1. T. Shimazu, J. Barjau, Y. Sohtome, M. Sodeoka, Y. Shinkai* “Selenium-Based *S*-Adenosylmethionine Analog Reveals the Mammalian Seven- β -Strand Methyltransferase METTL10 to Be an EF1A1 Lysine Methyltransferase” *PLOS ONE*. 9, e105394 (2014), 査読有 . DOI: 10.1371/journal.pone.0105394
2. N. Horitsugi, K. Kojima, K. Yasui, Y. Sohtome, K. Nagasawa* “Asymmetric Michael Reaction of Nitroolefins with α -Dicarbonyl Compounds Catalyzed by 1,3-Diamin-Tethered Guanidine-Thiourea Bifunctional Organocatalyst” *Asian. J. Org. Chem.* 3, 445-448 (2014) (Special issue for Organocatalysis), 査読有 . **<Highlighted in ChemistryViews>** DOI: 10.1002/ajoc.201402002
3. Y. Sohtome*, K. Nagasawa* “Sequential Stereodivergent Organocatalysis and Programmed-Organocascades” *Org. Biomol. Chem.*, 12, 1681-1685 (2014), 査読有 . DOI:

10.1039/C3OB42310G

4. Y. Sohtome*, T. Yamaguchi, S. Tanaka, K. Nagasawa* “Sequential Enantiodivergent Organocatalysis: Reversibility in Enantioswitching Controlled by Conformationally Flexible Guanidine/Bisthiourea Organocatalyst” *Org. Biomol. Chem.* 11, 2780-2786 (2013) (Prof. A. D. Hamilton’s special issue), 査読有 . **<Ranked as one of the Most Read Articles>** DOI: 10.1039/C3OB27479A
5. S. Fujishiro, K. Dodo, E. Iwasa, Y. Teng, Y. Sohtome, Y. Hamashima, A. Ito, M. Yoshida, M. Sodeoka* “Epidithiodiketopiperazine as a Pharmacophore for Protein Lysine Methyltransferase G9a Inhibitors: Reducing Cytotoxicity by Structural Simplification” *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 23, 733-736 (2013), 査読有 . DOI:10.1016/j.bmcl.2012.11.087
6. Y. Sohtome*, K. Nagasawa* “Dynamic Asymmetric Organocatalysis: Cooperative Effects of Weak Interactions and Conformational Flexibility in Asymmetric Organocatalysis” *Chem. Commun.* 48, 7777-7789 (2012). 査読有 . DOI: 10.1039/C2CC31846F

[学会発表] (計 13 件)

招待講演

1. Sohtome, Y. “Exploring chemical strategies to control chiral environments constructed by molecular catalysts and enzymes” Workshop on Chirality in Chiba University 3rd Symposium (2015.3.10, Chiba, Japan)
2. Sohtome, Y.; Nagasawa, K.: “Solvent-Dependent Enantioswitching in Mannich-Type reactions Using Conformationally Flexible Guanidine/Bisthiourea Organocatalyst” 15th Asian Chemical Congress (2013, 8.19-23, Kuala Lumpur, Singapore)
3. 五月女宜裕, ”有機触媒・金属触媒・酵素を用いる分子空間制御”、日本化学会 新領域研究グループ「精密物質変換のための分子空間化学」キックオフシンポジウム (2014.08.30)
4. 五月女宜裕, ”鎖状グアニジン/チオウレア触媒の分子設計に基づく触媒機能の開拓研究”、第 25 回若い世代の特別講演会、日本化学会第 91 春季年会 (2012.03.25, 横浜)
5. 五月女宜裕, ”鎖状有機触媒の創製: 触媒的不斉反応の動的制御への展開”、明治薬科大学若手講話会 (2012.05.18, 東京)

口頭発表

6. ○澤村美紀、北條大樹、Akindele Tito、五月女宜裕、袖岡幹子パラジウム触媒を用いるオキシインドール類の酸化的ヘテロカップリング反応、日本化学会第 95 春季年会 (2015.3.26~29, 船橋)
7. ○平尾彰吾、加藤賢、飯田圭介、五月女宜裕、長澤和夫 “エントロピー依存的立体制御に基づくフェノール類の触媒的不斉 1,2-付加型フリーデルクラフツ反応” 日本化学会第 95 春季年会 (2015.3.26~29, 船橋)
8. ○五月女宜裕、中村元太、LECTARD Sylvain、土本晃久、村中厚哉、内山真伸、橋爪大輔、袖

岡幹子 “ α -ケトエステルと(*E*)-ニトロンをを用いる触媒的不斉[3+2]環化付加型反応の開発: 歪みを内包するキラルニッケル-ジアミン錯体触媒の創製” 第 40 回反応と合成の進歩シンポジウム (2014.11.17-19, 仙台)

9. ○中村元太、五月女宜裕、Lectard Sylvain、土本晃久、袖岡幹子: “ニッケル-ジアミン触媒を活用した (*E*)-ニトロと α -ケトエステルの不斉[3+2]環化付加型反応: アキラル塩基の効果と反応機構の検討” 日本化学会第 94 春季年会 (2014.03.27-30, 名古屋)
10. ○北條大樹、Akindele Tito、五月女宜裕、袖岡幹子: “パラジウム触媒を活用した酸素を用いるオキシインドールの触媒的不斉ヒドロキシル化反応” 日本化学会第 94 春季年会 (2014.03.27-30, 名古屋).
11. ○中村元太、五月女宜裕、Lectard Sylvain、土本晃久、袖岡幹子 “ニッケル-ジアミン触媒を活用した α -ケトエステルを用いるイソオキサゾリジンの触媒的不斉合成” 日本化学会第 93 春季年会 (2013.3.22-25, 滋賀).

ポスター

12. ○澤村美紀、北條大樹、Akindele Tito、五月女宜裕、袖岡幹子 “オキシインドールを基質とする酸化のエノラートカップリング反応の開発” 第 4 回 CSJ 化学フェスタ(2014.10.14-16 船堀)
13. ○中村元太、五月女宜裕、Lectard Sylvain、土本晃久、袖岡幹子: “ニッケル-ジアミン触媒を活用した α -ケトエステルを用いるイソオキサゾリジンの触媒的不斉合成” 第 3 回 CSJ 化学フェスタ 2013. 船堀、優秀ポスター発表賞 (2013.10.21 船堀)

〔図書〕 (計 1 件)

K. Nagasawa, Y. Sohtome “Henry & aza-Henry Reaction” *Comprehensive Chirality*, 157-193, (2012), Elsevier

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
<http://soc.riken.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者
五月女 宜裕 (SOHTOME Yoshihiro)
国立研究開発法人理化学研究所・袖岡有機合成化学研究室・研究員

研究者番号：50431888