

112. 触媒的不斉 C-H カップリングの開発と応用

山口 潤一郎

*名古屋大学 大学院理学研究科 物質理学専攻 (化学系)

Key words : C-H カップリング, パラジウム触媒, ヘテロビアリアル, C-H 酸化, 触媒

緒言

近年、医薬品探索において「Escape from flatland」という化合物誘導化アプローチが注目されている。医薬分子にはビアリアル骨格をもつ芳香族化合物が多く含まれる。オルト位の置換基によって自由回転が制限され適切に配座が固定されるため、標的タンパク質に結合した際、置換基を三次元的に配置できる。したがって、嵩高いビアリアル化合物を用いることで生物活性と標的タンパク質への選択性の向上が期待できる。しかし、現在の医薬品探索では軸不斉が生じないように分子設計が行われている。これは、軸不斉ビアリアル化合物の効率的な合成法が少ない、またその分離精製に時間とコストがかかるという問題があるためである。一方で、その平面性や自由回転性のために生物活性や標的タンパク質選択性の向上が困難である例が増加している。このように三次元骨格をもつ嵩高いビアリアル化合物が次世代の医薬リード化合物として期待されている。

一方で、効率的なビアリアル骨格構築法である C-H カップリングは官能基化を伴わず直接芳香環同士を繋げることが可能であるため世界中で精力的に研究されている。しかし、嵩高い芳香族化合物の C-H カップリングを実現する分子触媒はほとんど報告されていなかった。我々はこれまで様々なヘテロ芳香環の C-H カップリングを促進する独自の触媒を開発してきた。なかでも、Pd(OAc)₂/biox (ビスオキサゾリン) /TEMPO (2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシド) 触媒を用いたヘテロ芳香環と嵩高いアリアルボロン酸の C-H カップリング反応を見出している。さらに、様々なヘテロ芳香環と嵩高いアリアルボロン酸の C-H カップリングを実現する Pd(OAc)₂/sulfoxide-oxazoline (sox 配位子) 触媒の開発に成功した¹⁾。Pd に併せ用いる配位子が極めて重要であり、触媒の反応性を著しく向上させる。また、不斉点を有する sox 配位子を用いることで報告例がほとんどない触媒的不斉 C-H カップリング反応へ応用し、軸不斉を発現させることに成功した²⁾。

本研究では不斉 C-H カップリング反応の確率を最終目標として、開発した反応の反応機構および不斉発現の機構解明研究に取り組んだ。また、開発した二元機能を有する触媒の他の有機反応への応用を図った。

方法、結果および考察

1. 不斉芳香環 C-H カップリング反応の機構解明に向けた理論化学的研究

緒言に述べたとおり、我々は、Pd(OAc)₂/sox 触媒を用いることで、嵩高い基質を用いた C-H カップリング反応を開発した。さらに、報告例のない触媒的不斉 C-H カップリング反応に挑戦し、不斉を発現させることに成功した。しかしながら、軸不斉 C-H カップリングに関する知見はほとんどなく、高エナンチオ選択性の発現を達成するにはエナンチオ選択性発現の解明研究が必須である。チオフエンと嵩高いアリアルボロン酸のカップリング反応において配位子スクリーニングの結果から、オキサゾリン部位の置換基がエナンチオ選択性の制御に重要であることがわかった。

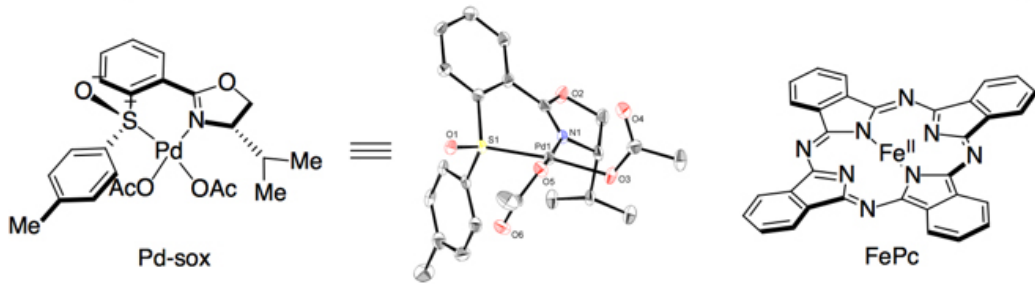
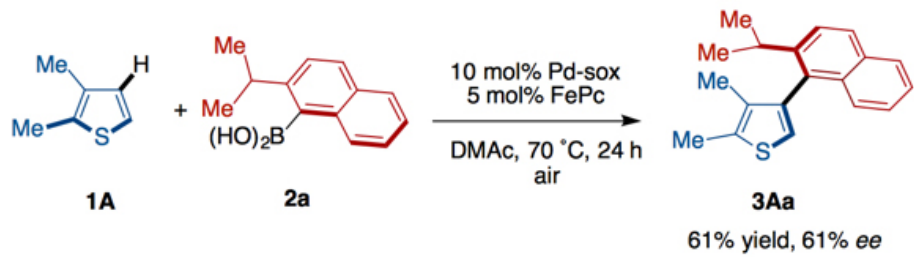


図1. Pd/Fe 触媒を用いたチオフエンと嵩高いアリールボロン酸との C-H カップリング反応
 1A, 2a, 10 mol% Pd-Sox cat, 5 mol% FePc, DMAc, 70°C, 24h, air.

推定反応機構を以下に示す。パラジウム触媒とアリールボロン酸とのトランスメタル化、基質とカルボパラデーション型で反応、下の値、 β 水素脱離、触媒の再酸化が進行し触媒が再生する。

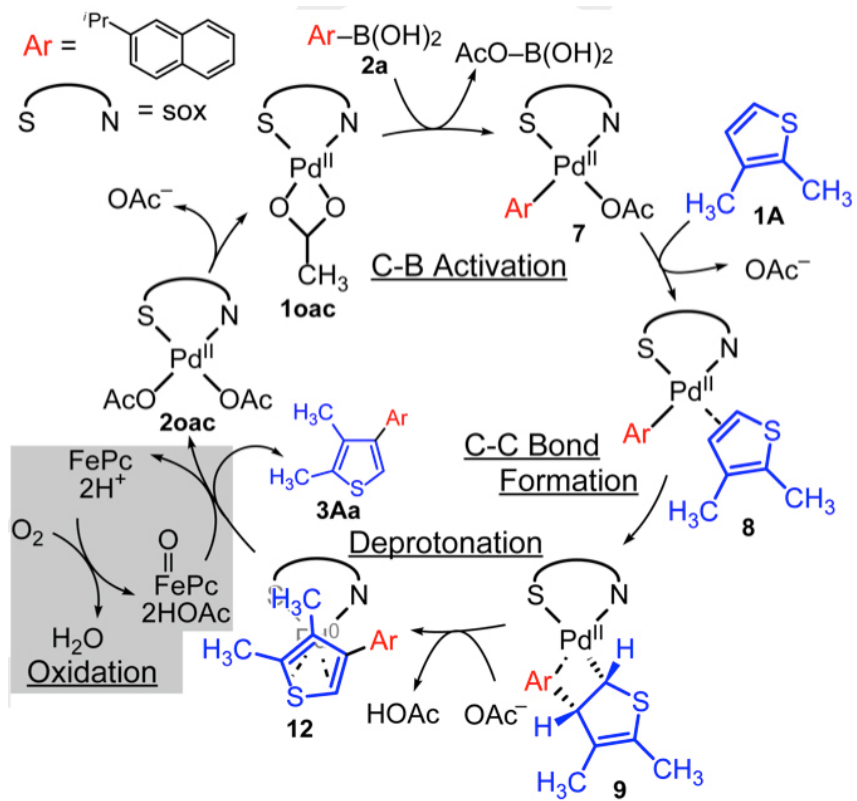


図2. 推定反応機構
 再酸化機構については機構解明研究の対象外とする。

本推定反応機構に基づき量子化学計算を行った結果、アリアルボロン酸とのトランスメタル化 (25.4 kcal/mol) が律速段階であり、エナンチオ選択性は速度論的に制御されていることが明らかとなった、R 体と S 体のエネルギーの差は 3.0 kcal/mol であり、S 体の方が有利であった。その理由として、触媒のトシル基の π 軌道と S-O の σ^* 軌道の超共役が関与していることが示唆される結果を得た。

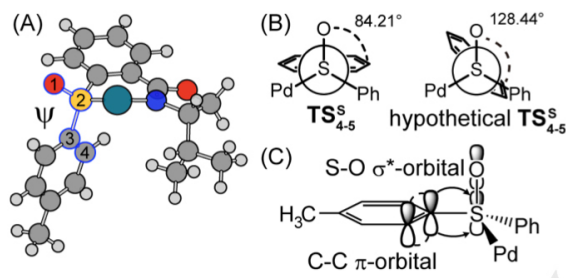


図3. エナンチオ選択性の理由

(A) 二面角の定義、(B) 遷移状態の二面角の違い、(C) π 軌道と S-O σ^* 軌道の超共役。

2. 末端アルケンの位置選択的アリアル位 C-H 酸化反応

パラジウム触媒を用いた末端アルケンのアリアル位 C-H 酸化反応では、一般的に立体障害の小さい末端炭素で反応が進行した直鎖上の酸化体得られる。一方で、分岐体の位置選択的な合成はほとんど報告されていない。今回見出した Pd/sox 触媒は末端アルケンのアリアル位 C-H 酸化反応にも有効であった³⁾。

本触媒は末端アルケンのアリアル位 C-H 酸化反応にも高い触媒活性を示し、高選択的に分岐体が生成した。

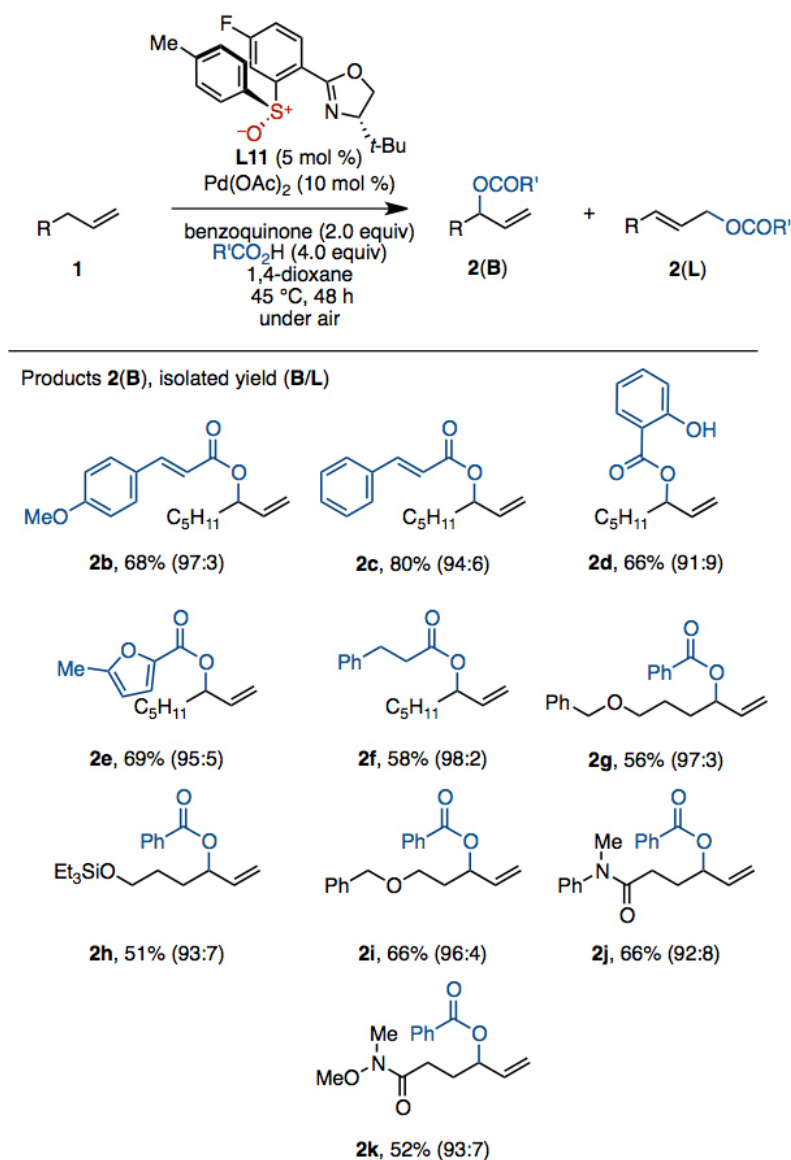


図4. Pd/sox 触媒を用いたアリル位 C-H 酸化反応

Reaction conditions: alkene **1** (0.2 mmol), Pd(OAc)₂ (0.02 mmol), **L11** (0.01 mmol), benzoquinone (0.4 mmol), R'CO₂H (0.8 mmol) in 1,4-dioxane (1.2 mL), 45°C, 48–72 h, under air. The ratio of **2 (B)** and **2 (L)**, which is described in parenthesis (B/L), was determined by ¹H-NMR.

この高い位置選択性と触媒活性の発現にはスルホキンド-オキサゾリン配位子の使用が重要であり、オキサゾリン部位の置換基が選択性の制御に大きく関与することがわかった。

共同研究者

本研究の共同研究者は、名古屋大学理学研究科伊丹健一郎教授、Stepan Irle 教授、西本佳央博士研究員、近藤寛起修士、山口和也博士、そして、中国科学院上海有機化学研究所 Guosheng Liu 教授である。また本研究の推進に当たり、ご支援いただきました上原記念生命科学財団に心より感謝申し上げます。

文献

- 1) Yamaguchi, K. Yamaguchi, J. Studer, A. Itami, K. Hindered Biaryls by C–H Coupling: Bisoxazoline-Pd Catalysis Leading to Enantioselective C–H Coupling. Chem. Sci. 2012; 3, 2165–9. doi: 10.1039/C2SC20277H

- 2) Yamaguchi, K. Kondo, H. Yamaguchi, J. Itami, K. Aromatic C–H coupling with hindered arylboronic acids by Pd/Fe dual catalysts *Chem. Sci.* 2013; 4; 3753–7. doi: 10.1039/C3SC51206A.
- 3) Condo, H, Yu, F, Yamaguchi, J, Liu, G, Itami, K. Branch-selective allylic C-H carboxylation of terminal alkenes by Pd/sox catalyst. *Org Lett.* 2014 Aug 15;16(16):4212-5. doi: 10.1021/ol5019135. PMID: 25068764