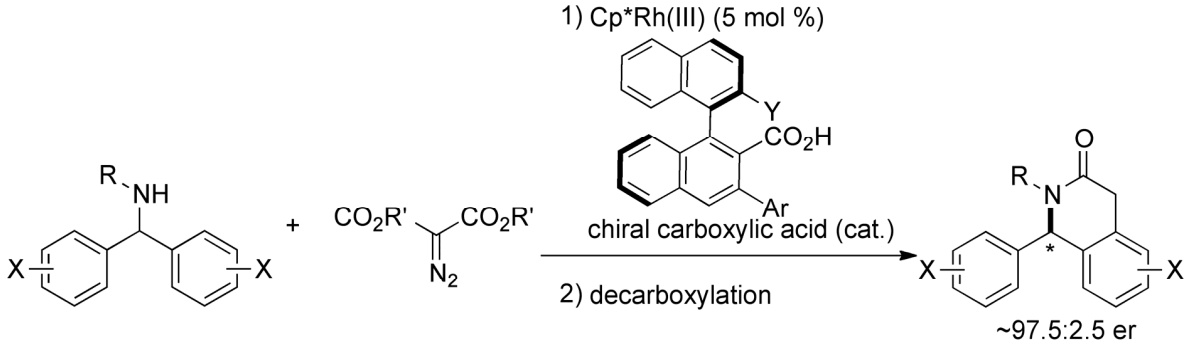
90　C–H不斉官能基化を実現する新規キラル複核触媒の創製	松永　茂樹

【目的】本研究では、これまで我々がエノラートの化学で培った不斉触媒設計の知見と C-H 結合活性化反応の開発を通じた触媒設計に関する知見を融合した新規触媒の創製を目的として設定した。不活性 C-H 結合の活性化を担う触媒活性種をキラル環境下で発生させ、C-H 活性化と極性官能基との反応における立体制御の実現を目指した。C-H 活性化分野において、「不斉化」はいまだ実現可能な方法論が限定的であり、本研究で開発した触媒系がブレークスルーになるものと期待している。

【方法】不斉 C-H 官能基化の実現に向けて、3 つのアプローチで挑んだ。(1) C-H 活性化に有効なソフトな遷移金属種を組み込むための新たなスルホキシド含有複核シッフ塩基触媒の創製と利用、(2) 複核ロジウム触媒の利用とロジウム触媒を代替する新規触媒の創製、(3) キラルアニオン戦略に基づく不斉 C-H 官能基化、の 3 つである。

【結果】(1)「スルホキシド含有複核シッフ塩基触媒の創製」: キラルスルホキシドにより外部配位場を構築した新規複核シッフ塩基配位子を設計し、各種キラルジアミンから合成を行った。内部 N_2O_2 配位場に種々の第一列遷移金属を導入、精製後に、酢酸パラジウムとビススルホキシドとの錯形成を *in situ* で行った。分子内アリル位 C-H アミノ化反応の不斉化各種複核触媒の評価を行い、Ni(II)/Pd(II)複核触媒　を利用した際に、87:13 er にて生成物を得ることに成功した。(2)「複核ロジウム触媒の利用とロジウム触媒を代替する新規触媒の創製」: 二核ロジウムと類似の外輪型骨格を有する各種ヘテロ、ホモ複核錯体を合成して機能探索を進めた。Ru(II)、Ru(III)の二核触媒に対してキラルアミドやキラルカルボン酸を組み込んだ各種キラル錯体の合成法を確立し、様々な不斉反応への適用を検討した。例えば、触媒的不斉 C-H アミノ化が最高 94.5:5.5 er の選択性で進行するなど興味深い不斉誘導特性を示すことを明らかにした。(3)「キラルアニオン戦略に基づく不斉 C-H 官能基化」: Cp*Rh(III)に対してキラルスルホン酸由来のアニオンを組み込んだ触媒の開発に成功し、エノンへの 1,4–付加型の反応において、最高 95:5 er のエナンチオ選択性で目的物を得ることに成功した。モデル基質である 2–アリールピリジンに加え、生物活性が期待できる核酸誘導体である 6–アリールプリンの触媒的不斉 C-H 官能基化にも成功した。6–アリールプリンの触媒的不斉 C-H 官能基化は、世界初の例である。さらに、キラルカルボン酸由来のアニオンを活用した C-H 活性化段階における立体制御に関しても、ビナフチル骨格由来のキラルモノカルボン酸を新たに開発することにより、97.5:2.5 er という極めて高い選択性を実現した。

キラルカルボン酸アニオンを活用した不斉 C-H 官能基化



90. C-H 不斉官能基化を実現する新規キラル複核触媒の創製

松永　茂樹

北海道大学 大学院薬学研究院 創薬科学部門 薬品製造化学研究室

Keywords：触媒，C-H 活性化，C–H 官能基化，不斉触媒，不斉合成

緒　言

我々は、原子効率に優れた分子変換反応を可能とする新規触媒系の創製、および、複雑な生物活性化合物を合成最終盤で官能基化するための方法論の開拓を目指して研究に取組んでいる。独自の触媒的反応を基軸とする生物活性天然物／医薬品への合成応用や生物活性化合物のラベル化によるバイオロジカルツールの提供など幅広く研究展開することを目指している。その中で、長年にわたって複核シッフ塩基触媒等を駆使する触媒的不斉炭素－炭素結合形成反応の開発を主テーマの１つとして取組んできた。酸－塩基機能を有する複核シッフ塩基触媒を用いた反応では、原子効率に優れた炭素－炭素結合形成反応の開発には成功したものの、脱プロトン化的に活性化が可能な基質は比較的酸性度の高いカルボニル化合物に限定されていた。本研究では、この制約を打ち破るべく、これまで我々がエノラートの化学で培った不斉触媒設計の知見と C-H 結合活性化反応の開発を通じた触媒設計に関する知見を融合した新規触媒の創製を目的として設定した。不活性 C-H 結合の活性化を担う触媒活性種［1～6］をキラル環境下［7］で発生させ、C-H 活性化と極性官能基との反応における立体制御の実現を目指した。C-H 活性化分野において、「不斉化」はいまだ実現可能な方法論が限定的であり、本研究で開発した触媒系がブレークスルーになるものと期待している。

方法 および 結果

不斉 C-H 官能基化の実現に向けて、3 つのアプローチで挑んだ。(1) C-H 活性化に有効なソフトな遷移金属種を組み込むための新たなスルホキシド含有複核シッフ塩基触媒の創製と利用、(2) 複核ロジウム触媒の利用とロジウム触媒を代替する新規触媒の創製。(3) キラルアニオン戦略に基づく不斉 C-H 官能基化、の３つである。以下にその方法と結果をまとめる。

1. スルホキシド含有複核シッフ塩基触媒の創製

キラルスルホキシドにより外部配位場を構築した新規複核シッフ塩基配位子を設計し、各種キラルジアミンと縮合することで配位子の合成を行った。次に内部 N_2O_2 配位場に種々の第一列遷移金属を導入後に、酢酸パラジウムとビススルホキシド部との錯形成を *in situ* で行った。得られたヘテロ複核錯体の不斉誘導能については、分子内アリル位 C-H アミノ化反応を指標として評価を行った。スクリーニングの結果、Ni(II)/Pd(II)複核触媒　を利用した際に、87 : 13 er にて生成物を得ることに成功した（図 1）。本結果は、新たに設計した触媒が一定の不斉誘導能を有することを示しており、また、内部金属の違いによって大きく選択性と反応性に違いが見られたことから、内側金属を配位子の一部として多様な不斉空間を生み出すというコンセプトの証明としては興味深い結果と考えている。今後は、さらなる選択性の改良に向け、種々の錯体のスクリーニングを継続していくとともに、モデル反応以外の反応へと適用拡張をはかる。

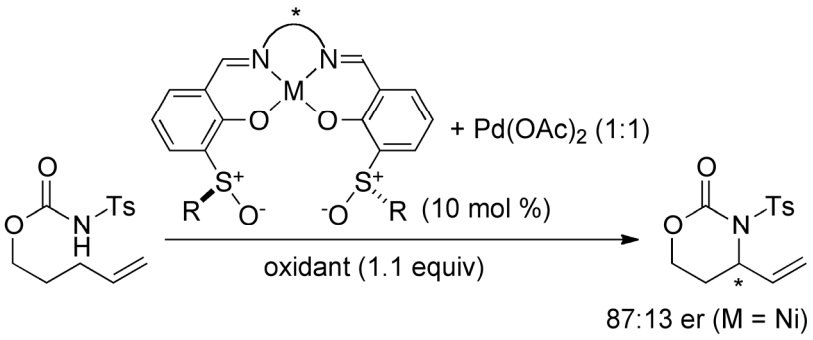


図 1. スルホキシド含有複核シッフ塩基触媒を用いた触媒的不斉アリル位 C-H アミノ化反応

2. 複核ロジウム触媒の利用とロジウム触媒を代替する新規触媒の創製

二核ロジウムと類似の外輪型骨格を有する各種ヘテロ、ホモ複核錯体を合成して機能探索を進めた。Ru(II), Ru(III)の二核触媒に対してキラルアミドやキラルカルボン酸を組み込んだ各種キラル錯体の合成法を確立し、様々な不斉反応への適用を検討した。例えば、触媒的不斉 C-H アミノ化が最高 94.5:5.5 er の選択性で進行するなど興味深い不斉誘導特性を示すことを明らかにした（図 2)。今後は、二核ロジウム触媒と新規二核ルテニウム触媒の詳細な比較検討を実施することで、相違点や類似点を明らかとしていく。特に、ルテニウム触媒では、ロジウム触媒では見られなかった錯形成の様式が一部マイナー体として観測されており、これまでに無い特異な不斉環境を活かした反応開発へと適用拡張を測っていきたい。

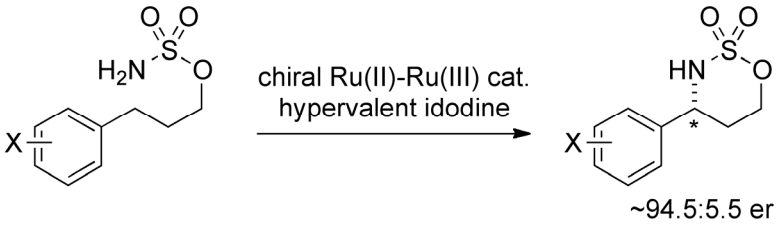


図 2. キラル外輪型二核ルテニウム触媒による触媒的不斉ベンジル位 C-H アミノ化反応

3. キラルアニオン戦略に基づく不斉 C-H 官能基化

Cp*Rh(III)に対してキラルスルホン酸由来のアニオンを組み込んだ触媒の開発に成功し、エノンへの 1,4–付加型の反応において、最高 95:5 er のエナンチオ選択性で目的物を得ることに成功した。ビナフチル骨格を基盤としてキラル環境を調整し、金属との相互作用の強度を電子的チューニングで最適化することで良好な選択性を実現することができた（図 3a）モデル基質である 2–アリールピリジンに加え、生物活性が期待できる核酸誘導体である 6–アリールプリンの触媒的不斉 C-H 官能基化にも成功した。6–アリールプリンの触媒的不斉 C-H 官能基化は、世界初の例である。なお、6–アリールプリンの触媒的不斉 C-H 官能基化においては、キラル環境として新規スピロスルホン酸［7］の共役塩基を活用することが鍵であった。スピロスルホン酸は対応するスピロフェノールからチオカーバメート化とパラジウム触媒による転位反応、続く酸化反応を経て効率よく合成するルートを開拓した。

キラルアニオンとしては、キラルスルホン酸のような超強酸の共役塩基のみならず、キラルカルボン酸程度の中程度の酸性を示す酸の共役塩基も有効であることがわかった。キラルカルボン酸の共役塩基を活用した C-H 活性化段階における立体制御に関しても、ビナフチル骨格由来のキラルモノカルボン酸を新たに開発することにより、97.5:2.5 er という極めて高い選択性を実現した（図 3b)。当初想定していたジカルボン酸の共役塩基では十分な選択性と反応性を獲得することができなかったが、モノカルボン酸へと設計変更し、カルボン酸周囲のキラル環境をアリール基の導入により適切に制御することで高い選択性が実現された。C-H 結合切断段階における遷移状態において、キラルカルボン酸の共役塩基とロジウム触媒が相互作用し、エナンチオトピックな２つの C-H 結合のうち片方のみを選択的に認識、活性化することで高いエナンチオ選択性が発現しているものと想定している。

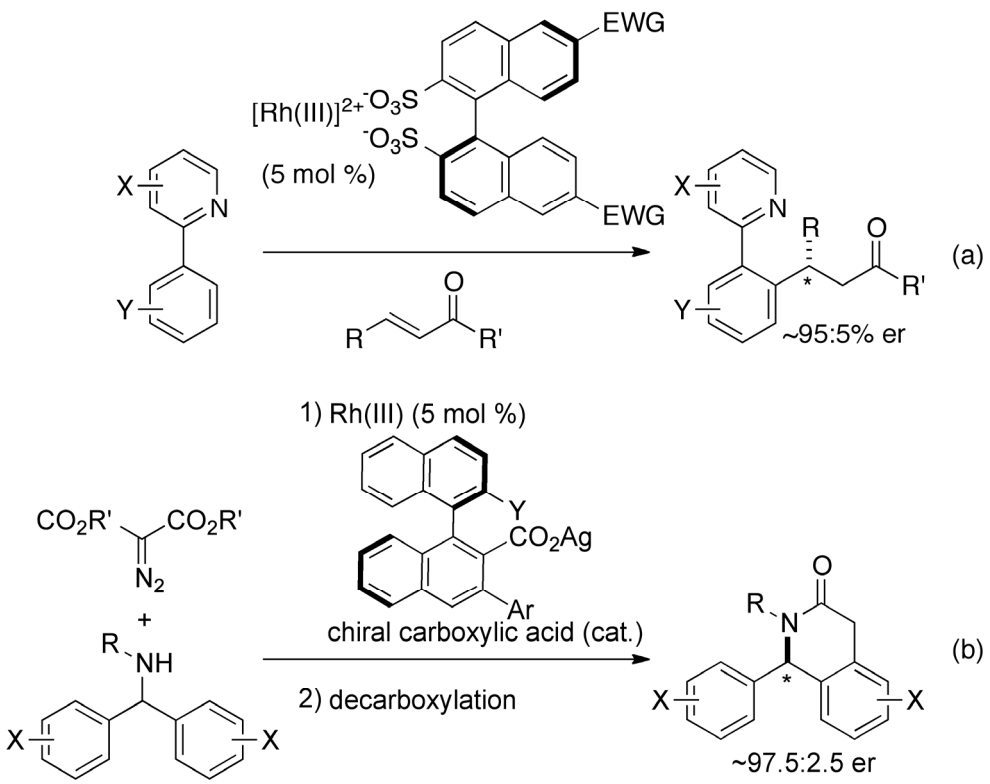


図 3. キラルスルホン酸あるいはキラルモノカルボン酸とロジウム触媒のハイブリッドを活用する触媒的不斉 C-H アルキル化反応

考　察

上記の結果は、いまだ発展途上の部分はあるものの、これまでとは全く異なる触媒設計概念に基づく不活性 C-H 結合の活性化反応において立体制御を実現するための手法である。コンセプトの新規と汎用性から大きな発展が期待できる。特にキラルアニオン戦略による不斉誘導については、既に高いエナンチオ選択性を実現するに至っており、今後、大きく発展するコンセプトであると考えている。C-H 活性化分野において、「不斉化」はいまだ実現可能な方法論が限定的であり、本研究で開発した触媒系がブレークスルーになるものと期待している。

謝　辞

北海道大学大学院薬学研究院にて、新たに研究室を立ち上げるにあたり、上原記念生命科学財団からのご支援は大変貴重なものでした。多大なご支援に心から感謝申し上げます。これからの全力で本研究を展開していくことで、ご恩にこたえたいと思います。

文　献

1) Kato S, Saga Y, Kojima M, Fuse H, Matsunaga S, Arisa F, Kondo M, Masaoka S, Kanai M. Hybrid Catalysis Enabling Room-Temperature Hydrogen Gas Release from *N*-Heterocycles and Tetrahydronaphthalenes. J Am Chem Soc. 2017 Feb 15;139(6):2204-2207. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28139917 DOI: 10.1021/jacs.7b00253

2) Yoshida M, Kawai K, Tanaka R, Yoshino T, Matsunaga S. Cp*Co^{III}-catalyzed directed C–H trifluoromethylthiolation of 2-phenylpyridines and 6-arylpurines. Chem Commun. 2017 May 30;53(44):5974-5977. Epub 2017 May 8. PMID: 28503695 DOI: 10.1039/c7cc03072j.

3) Ikemoto H, Tanaka R, Sakata K, Kanai M, Yoshino T, Matsunaga S. Stereoselective Synthesis of Tetrasubstituted Alkenes via a Cp*Co^{III}-Catalyzed C–H Alkenylation/Directing Group Migration Sequence. Angew Chem Int Ed. 2017 Jun 12;56(25):7156-7160. Epub 2017 May 16. PMID: 28508443 DOI: 10.1002/anie.201703193.

4) Sakata K, Eda M, Kitaoka Y, Yoshino T, Matsunaga S. Cp*Co^{III}-Catalyzed C–H Alkenylation/Annulation Reactions of Indoles with Alkynes: A DFT Study. J Org Chem. 2017 Jul 21;82(14):7379-7387. Epub 2017 Jul 11. PMID: 28679046 DOI: 10.1021/acs.joc.7b01047.

5) Yoshino T, Matsunaga S. High-Valent Cobalt-Catalyzed C-H Bond Functionalization, (Pentamethylcyclopentadienyl)cobalt(III)-Catalyzed C–H Bond Functionalization: From Discovery to Unique Reactivity and Selectivity. Adv Synth Catal.2017 Apr 17;359(8):1245-1262. Epub 2017 Mar 16. DOI: 10.1002/adsc.201700042.

6) Murakami N, Yoshida M, Yoshino T, Matsunaga S. Synthesis of Fluorine-Containing 6-Arylpurine Derivatives via Cp*Co(III)-Catalyzed C–H Bond Activation, Chem Pharm Bull. 2018 Jan 1;66(1):51-54. PMID: 29311512 DOI: 10.1248/cpb.c17-00797.

7) Kurihara T, Satake S, Hatano M, Ishihara K, Yoshino T, Matsunaga S. Synthesis of 1,1'-Spirobiindane-7,7'-Disulfonic Acid and Disulfonimide: Application for Catalytic Asymmetric Aminalization. Chem Asian J. accepted for publication.