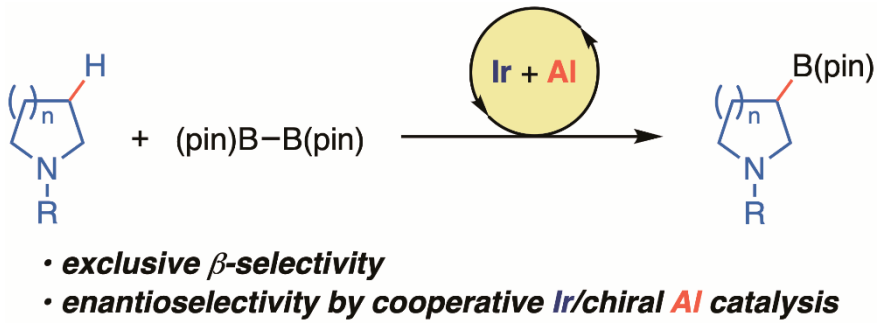
12　エナンチオ選択的C(sp^3)-H結合官能基化反応の創出	中尾　佳亮

【目的】創薬研究において、ドラックライクネス（薬らしさ）に及ぼす重要な指標として知られるようになった Fsp^3（sp^3 炭素の数／全炭素の数）は、小さいほど、すなわち平面性が高いほど溶解性の懸念が高まり、開発難度が上がると言われている。したがって、より Fsp^{3}の大きく（sp^3 炭素が多い）、三次元性の高い化合物の効率的な合成手法が、現代の創薬において求められる有機合成化学の重要な使命である。その中で最も有用な反応と考えられるのが、C(sp^3)–H 結合官能基化である。特に、入手容易な分子骨格の C(sp^3)–H 結合を、官能基、反応サイト、およびエナンチオ選択的に変換できる反応は、創薬およびプロセス化学において革新的な反応として期待される。しかしながら、現状、このような反応の例は極めて少なく、汎用性に優れたものは皆無と言っていい。本研究では、ホウ素が多様な有機基あるいは官能基に容易に変換できることに加え、それ自身が生理活性発現の鍵官能基となりえること、また C–H ホウ素化反応の官能基選択性が他の C–H 官能基化に比べ優れることに着目して、同反応のサイトおよびエナンチオ選択性の制御に取り組んだ。

【方法および結果】医薬品によく見られる飽和含窒素複素環化合物の窒素をアシル保護することによって、ルイス塩基部位を有する反応基質を合成した。これを、イリジウム触媒、および光学活性アルミニウムルイス酸触媒存在下、ホウ素化剤としてビス（ピナコラート）ジボロンと反応させて、不斉 C–H ホウ素化反応を検討した。いくつかの光学活性アルミニウムルイス酸触媒を検討したところ、3,3'-位に *p*-置換アリール基、6,6'-位にトリイソプロピルシリル基を有する光学活性ビナフトール誘導体とトリアルキルアルミニウムとの反応によって反応系中で調製したルイス酸触媒が良好なエナンチオ選択性を与えることがわかった。生成物の立体絶対配置は、酸化反応によってボリル基を水酸基へと変換して得られた生成物の旋光度を、文献既知の光学活性体と比較することによって決定した。本反応の律速段階は、C–B 結合を形成する還元的脱離の段階にあること、この時に 3,3'-位のアリール基のパラ位置換基と Ir 上のボリル基との立体反発がエナンチオ選択性の発現に寄与していることを、密度汎関数法を用いた理論化学計算によって明らかにした。いくつかの *N*-ピバロイル飽和含窒素複素環化合物の不斉 C–H ホウ素化を検討した結果、中程度から良好なエナンチオ選択性で反応が進行し、光学活性ホウ素化生成物が中程度の収率で得られた。得られたホウ素化体の C–B 結合は、炭素求核剤と続く酸化剤との反応によって、立体化学を損なうことなく C–C 結合に変換することができた。したがって本研究成果は、有機基をはじめとするさまざまな官能基を有する飽和含窒素複素環化合物の不斉合成に有用であるものと期待できる。

イリジウム／アルミニウム協働触媒によるエナンチオ選択的 C(sp^3)-H ホウ素化反応



12. エナンチオ選択的 C(sp^3)-H 結合官能基化反応の創出

中尾　佳亮

京都大学 大学院工学研究科 材料化学専攻 有機材料化学講座 天然物有機化学分野

Key words：C(sp^3)-H 結合官能基化，触媒的不斉合成，協働金属触媒，ホウ素化，含窒素複素環

緒　言

創薬研究において、ドラックライクネス（薬らしさ）に及ぼす重要な指標として知られるようになった Fsp^3（sp^3 炭素の数／全炭素の数）は、小さいほど、すなわち平面性が高いほど溶解性の懸念が高まり、開発難度が上がると言われている。したがって、より Fsp^{3}の大きく（sp^{3}炭素が多い）、三次元性の高い化合物の効率的な合成手法が、現代の創薬において求められる有機合成化学の重要な使命である。その中で最も有用な反応と考えられるのが、C(sp^3)–H 結合官能基化である。特に、入手容易な分子骨格の C(sp^3)–H 結合を、官能基、反応サイト、およびエナンチオ選択的に変換できる反応は、創薬およびプロセス化学において革新的な反応として期待される。しかしながら、現状、このような反応の例は極めて少なく、汎用性に優れたものは皆無と言っていい。

飽和含窒素複素環は、医薬品やアルカロイドなどの生物活性有機分子に多く含まれる極めて重要な化合物群である［1］。しかしながら、官能基化された飽和含窒素複素環は、事前に導入された官能基を有する直鎖状化合物の環化反応を含む多段階合成に大きく依存している［2］。これらの合成戦略は、多数の類似体を迅速に合成することが求められる創薬研究には容易に適用することができない。一方、入手容易な飽和含窒素複素環の特定の C–H 結合を直截的に官能基化できれば、さまざまな誘導体の迅速合成が可能になり、Fsp^{3}の大きい有望な医薬候補分子をより効率的に探索できるようになる［3］。反応活性な窒素原子のα位の C–H 結合官能基化については、様々な手法が開発されてきたが、他の C–H 結合での反応については制限が大きい［4］。

様々な官能基への変換手法が確立されているボリル基を最も効率よく導入できる C(sp^3)–H ホウ素化反応は、飽和含窒素複素環の官能基化法として極めて有望であるが、ごく最近までその反応サイト選択性を制御できる例はほとんどなく［5］、創薬研究において重要なエナンチオ選択的な反応は、鎖状アミン［6］や環ひずみによって反応性の高い小員環化合物の例［7］を除いて全くなかった。

我々は、遷移金属／ルイス酸協働触媒によって、遷移金属触媒の単独利用では達成できなかったサイト選択的な芳香族 C(sp^2)–H 結合ホウ素化反応を開発してきた［8，9］。ルイス酸触媒は、基質のルイス塩基性官能基とルイスペアを形成することによって C–H 官能基化を電子的に促進すると同時に、立体障害によってサイト選択性を制御していることを明らかにしている。そこで本研究では、前述のようにボリル基が多様な官能基に容易に変換できることに加え、それ自身が生理活性発現の鍵官能基となりえることにも着目して、同協働触媒による飽和含窒素複素環のサイトおよびエナンチオ選択的 C(sp^3)–H ホウ素化反応の開発に取り組んだ［10］。

方　法

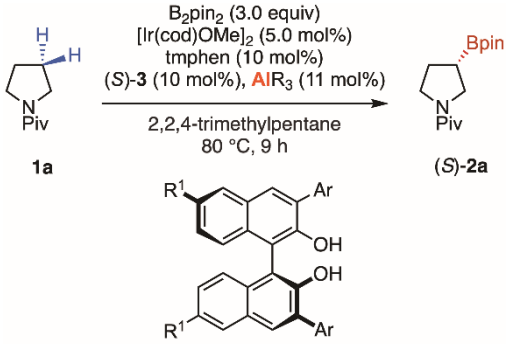
医薬品によく見られる飽和含窒素複素環化合物の窒素をアシル保護することによって、ルイス塩基部位を有する反応基質を合成した。これを、イリジウム触媒、および光学活性アルミニウムルイス酸触媒存在下、ホウ素化剤としてビス（ピナコラート）ジボロンと反応させて、不斉 C–H ホウ素化反応を検討した。具体的な実験方法は、飽和含窒素複素環化合物とジボロンをバイアル瓶中に秤量し、これを窒素雰囲気のグローブボックス中に持ち込み、触媒、内部標準物質、溶媒を加え、封をしてグローブボックスから取り出し、アルミブロック付き撹拌装置で加熱撹拌した。ガスクロマ

トグラフを用いて反応の進行を追跡して、反応基質の消失を確認後、シリカゲルパッドを通じて触媒や不溶物を取り除き、濃縮して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムを取り付けた中圧分取クロマトグラフを用いて精製し、得られた生成物を^{1}H および$^{1\,3}$C 核磁気共鳴スペクトルならびに高分解能質量分析装置によって解析して、生成物を同定したのち、キラルカラムを用いた高速液体クロマトグラフによりエナンチオ選択性を評価した。

結果および考察

1. 光学活性ルイス酸触媒の最適化

まず *N*-ピバロイルピロリジン 1a を反応基質としていくつかの光学活性アルミニウムルイス酸触媒を検討したところ、3,3'-位に *p*-置換アリール基、6,6'-位にトリイソプロピルシリル基を有する光学活性ビナフトール誘導体 3a や 3c と、トリアルキルアルミニウムとの反応によって反応系中で調製したルイス酸触媒が良好なエナンチオ選択性を与えることがわかった（図 1）。特に、3c と ^{i}Bu$_3$Al から調整したルイス酸触媒を用いた場合に最も高いエナンチオ選択性で C–H ホウ素化反応が進行した。生成物の立体絶対配置は、酸化反応によってボリル基を水酸基へと変換して得られた生成物の旋光度を、文献既知の光学活性体と比較することによって決定した。本反応の律速段階は、C–B 結合を形成する還元的脱離の段階にあること、この時に 3,3'-位のアリール基のパラ位置換基と Ir 上のボリル基との立体反発がエナンチオ選択性の発現に寄与していることを、密度汎関数法を用いた理論化学計算によって明らかにした（図 2）。一方、トリイソプロピルシリル基は、ルイス酸触媒の溶解性に寄与しており、6,6'-位が無置換の 3b を用いると反応は低収率、低エナンチオ選択性に止まった。3a を用いる条件でいくつかの *N*-ピバロイル飽和含窒素複素環化合物の不斉 C–H ホウ素化を検討した結果、中程度から良好なエナンチオ選択性で反応が進行し、光学活性ホウ素化生成物 2b～2e が中程度の収率で得られた（図 2）。飽和含窒素 5 環化合物が、同 6 員環化合物に比べ良好なエナンチオ選択性を与えた。立体配座の自由度がより大きい 6 員環基質では、エナンチオ選択性を決定する C–B 結合形成段階において両エナンチオマーを与える遷移状態にエネルギー差が生じにくかったものと考えている。



3a: R^1 = TIPS, Ar = 4-^{t}Bu-C_6H_4
3b: R^1 = H, Ar = 4-^{t}Bu-C_6H_4
3c: R^1 = TIPS, Ar = 4-(1-adamantyl)-C_6H_4

entry	(*S*)-**3**	AlR_3	yield (%)[a]	er (%)
1	**3a**	$AlMe_3$	60	70.0 : 30.0
2	**3b**	$AlMe_3$	35	52.0 : 48.0
3	**3a**	$AlEt_3$	54	74.0 : 26.0
4	**3a**	$Al(^{i}Bu)_3$	62	81.0 : 19.0
5	**3c**	$Al(^{i}Bu)_3$	63[b]	88.0 : 12.0

図 1. 光学活性ルイス酸触媒の最適化
1a の不斉ホウ素化反応における最適な光学活性ルイス酸配位子を検討。

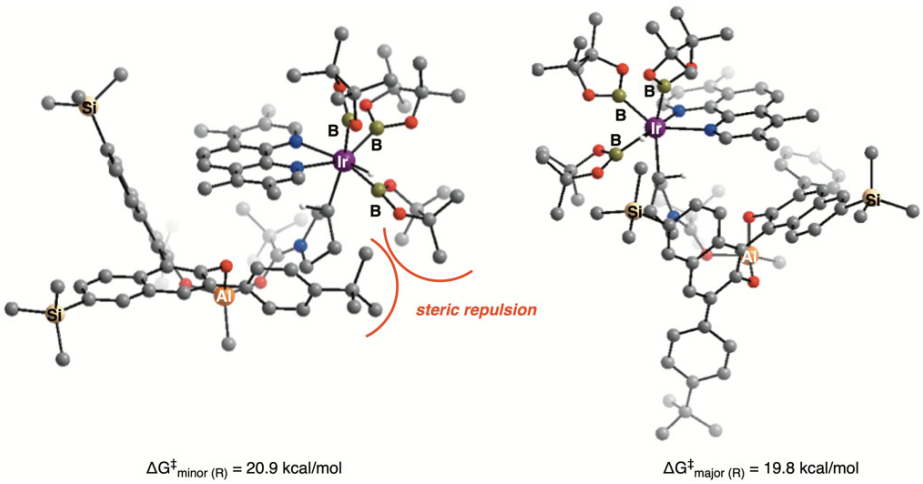


図 2.　エナンチオ選択性を決定する C–B 結合還元的脱離の遷移状態
DFT 計算によって得られた両エナンチオマーを与える C–B 結合 還元的脱離の遷移状態構造の比較。

2.　基質適用範囲の検討

3a を用いる条件でいくつかの *N*-ピバロイル飽和含窒素複素環化合物の不斉 C–H ホウ素化を検討した結果、中程度から良好なエナンチオ選択性で反応が進行し、光学活性ホウ素化生成物 2b～2e が中程度の収率で得られた（図 3）。飽和含窒素 5 環化合物が、同 6 員環化合物に比べ良好なエナンチオ選択性を与えた。立体配座の自由度がより大きい 6 員環基質では、エナンチオ選択性を決定する C–B 結合形成段階において、両エナンチオマーを与える遷移状態にエネルギー差が生じにくかったものと考えている。

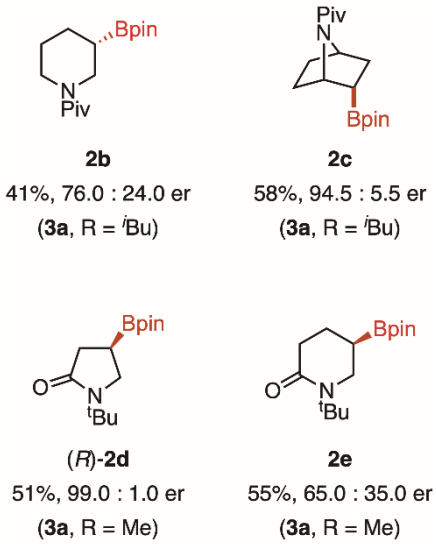


図 3.　不斉 C–H ホウ素化反応の基質適用範囲
N-ピバロイル飽和含窒素複素環化合物の不斉 C–H ホウ素化の実施例。

3.　生成物の変換反応

得られたホウ素化体 2d の C–B 結合は、炭素求核剤と続く酸化剤との反応によって、立体化学を損なうことなく C–C 結合に変換することができた（図 4）。したがって本反応は、有機基をはじめとするさまざまな官能基を有する飽和含窒素複素環化合物の不斉合成に有用であるものと期待できる。

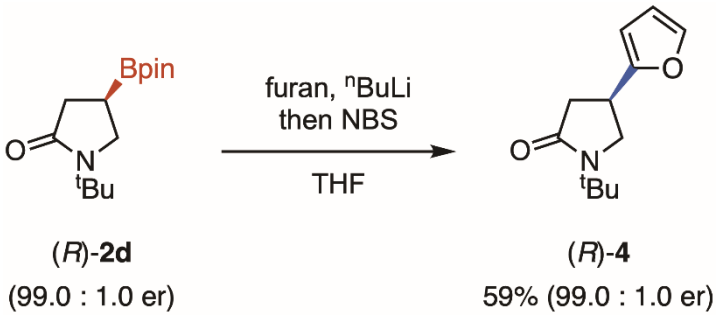


図 4. 生成物の変換反応

不斉ホウ素化体 2d の C–B 結合を C–C 結合に変換。

文　献

1) Vitaku E, Smith DT, Njardarson JT. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals. J Med Chem. 2014 Dec 26;57(24):10257-74. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25255204. DOI: 10.1021/jm501100b.

2) Vo CV, Bode JW. Synthesis of saturated N-heterocycles. J Org Chem. 2014 Apr 4;79(7):2809-15. Epub 2014 Mar 17. PMID: 24617516. DOI: 10.1021/jo5001252.

3) Sarver PJ, Bacauanu V, Schultz DM, DiRocco DA, Lam YH, Sherer EC, MacMillan DWC. The merger of decatungstate and copper catalysis to enable aliphatic C(sp3)-H trifluoromethylation. Nat Chem. 2020 May;12(5):459-467. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32203440. DOI: 10.1038/s41557-020-0436-1.

4) Campos KR. Direct sp3 C-H bond activation adjacent to nitrogen in heterocycles. Chem Soc Rev. 2007 Jul;36(7):1069-84. Epub 2007 Mar 1. PMID: 17576475. DOI: 10.1039/b607547a.

5) Oeschger R, Su B, Yu I, Ehinger C, Romero E, He S, Hartwig J. Diverse functionalization of strong alkyl C-H bonds by undirected borylation. Science. 2020 May 15;368(6492):736-741. PMID: 32409470; PMCID: PMC7710342. DOI: 10.1126/science.aba6146.

6) Du R, Liu L, Xu S. Iridium-Catalyzed Regio- and Enantioselective Borylation of Unbiased Methylene C(sp3)-H Bonds at the Position β to a Nitrogen Center. Angew Chem Int Ed Engl. 2021 Mar 8;60(11):5843-5847. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33325578. DOI: 10.1002/anie.202016009.

7) He J, Shao Q, Wu Q, Yu JQ. Pd(II)-Catalyzed Enantioselective C(sp3)-H Borylation. J Am Chem Soc. 2017 Mar 8;139(9):3344-3347. Epub 2017 Feb 23. PMID: 28209055. DOI: 10.1021/jacs.6b13389.

8) Yang L, Semba K, Nakao Y. para-Selective C-H Borylation of (Hetero)Arenes by Cooperative Iridium/Aluminum Catalysis. Angew Chem Int Ed Engl. 2017 Apr 18;56(17):4853-4857. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28345205. DOI: 10.1002/anie.201701238.

9) Yang L, Uemura N, Nakao Y. meta-Selective C-H Borylation of Benzamides and Pyridines by an Iridium-Lewis Acid Bifunctional Catalyst. J Am Chem Soc. 2019 May 15;141(19):7972-7979. Epub 2019 May 1. PMID: 31017408. DOI: 10.1021/jacs.9b03138.

10) Kuroda Y, Park K, Shimazaki Y, Zhong RL, Sakaki S, Nakao Y. An Iridium/Aluminum Cooperative Strategy for the β-C(sp3)-H Borylation of Saturated Cyclic Amines. Angew Chem Int Ed Engl. 2023 Mar 29:e202300704. Epub ahead of print. PMID: 36988016. DOI: 10.1002/anie.202300704.