

令和元年6月11日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08162

研究課題名(和文) アルケンおよびアルキンの求電子的活性化を利用した分子構築法の開発

研究課題名(英文) Development of new strategy for electrophilic activation of C-C multiple bonds

研究代表者

渋谷 正俊 (Shibuya, mastoid)

名古屋大学・創薬科学研究科・講師

研究者番号：40359534

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：多様な分子構造をより迅速に構築できる化学合成手法が開発できれば、より多様な構造を持つ化合物が創薬研究の場において利用可能となるため、創薬研究の発展へとつながる。本研究では、カルボニル基を利用した分子構築法に比べ有機合成手法の開発が限定的となっている、アルケンやアルキンに着目し、それらを求電子的に活性化する新たな手法を開発することで、新しい複素環構築法を確立した。本研究で開発した手法では、多様な多置換複素環化合物が迅速に合成できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

創薬探索研究に課される時間的・経済的制限の中で、化学合成によって供給できる化合物の分子構造は、未だ限定的である。これまで利用できなかった、より多様な分子構造を持つ分子が供給できるようになれば、創薬研究の発展が期待できる。本研究では、特に創薬科学において重要となる化合物を、プレンステッド酸触媒や典型元素を中心元素とする触媒によって迅速に合成できる手法の開発に成功した。

研究成果の概要(英文)：Methodology enabling rapid access to various molecules having a diverse structure is important for pharmaceutical sciences. A synthetic method utilizing a C-C multiple bond is relatively limited comparing with that utilizing a carbonyl group. In this study, we have developed several reactions to construct heterocycles using novel catalytic electrophilic activation methods of C-C multiple bonds. Especially, we used main group metal compounds as the catalyst.

研究分野：有機合成化学

キーワード：アルケン アルキン 複素環 典型元素触媒 求電子的活性化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

医薬品や化成品等の高付加価値化合物の化学合成においては、環境負荷の軽減、資源の有効活用、およびコスト削減等の観点から、原子効率の良い反応が望まれている。アルケンやアルキンに対する分子内ヒドロアルコキシ化反応や分子内ヒドロアミノ化反応等の分子内ヒドロ官能基化反応は、原子効率 100%の環化異性化反応によってヘテロ環を合成できるため有用である。ヘテロ環は、多くの生物活性物質に含まれる重要な構造単位である。そのような分子内ヒドロ官能基化反応は、アルケンやアルキンを求電子的に活性化することによって進行させることができるが、特に水素原子やアルキル基が置換した単純アルケンやアルキンに対する求電子活性化法は、十分な開発が行われていなかった。単純アルキンに対する求電子活性化には、金等の遷移金属触媒が有効であることが知られているものの、非遷移金属触媒による反応が開発できれば、遷移金属触媒反応とは選択性や基質一般性の異なる反応となることやパターンの異なる反応への展開が期待できる。

2. 研究の目的

毒性や元素資源枯渇が問題とならないプレnstेटド酸あるいはケイ素やホウ素等の典型元素を中心元素に持つ試薬に着目し、単純アルケンや単純アルキンの新規求電子活性化法を見出すことを目的として研究を行った。特にアルキンに対する分子内ヒドロ官能基化は、反応によって 2 位に炭素-炭素不飽和結合をもつヘテロ環化合物が生成するため、タンデム型でさらにもう 1 度のヒドロ官能基化反応が進行する二重ヒドロ官能基化反応が進行すれば、2 位に四置換炭素を持つ多置換ヘテロ環の合成法となる。そこで、そのような二重ヒドロ官能基化反応の開発を目的として研究を行った。

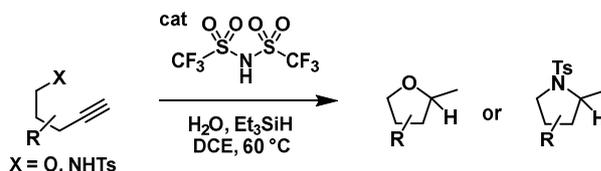
3. 研究の方法

申請者らは、本研究開始前に、触媒量のフェニルシランと触媒量のヨウ素によって単純アルケンの分子内ヒドロアルコキシ化反応が室温下で効率的に進行することを見出していた。本反応は、反応機構解析の結果、フェニルシランとヨウ素から生成するヨードフェニルシランが活性種としては働いていることが示唆されていた。ヨードフェニルシランは、合成報告はあるものの、その反応性については全く知られていない化学種であるため、本研究では、始めにヨードフェニルシランの反応性を調べた。続いて、アルケンのヒドロアルコキシ化反応の触媒系として見出したシランとヨウ素による反応を、単純アルキンの求電子活性化に適用し、単純アルキンに対する分子内ヒドロ官能基化反応を検討した。その結果、超強酸によって目的のアルキンの触媒的求電子活性化が可能であることを見出した。本反応は、ヒドロシラン存在下に進行し、目的のヒドロアルコキシ化が進行した後、プロトン化によってオキソカルベニウムが生成し、ヒドロシランによる還元が進行することが明らかとなった。そこで、ヒドロ官能基化の後に生じるオキソカルベニウムに対して、求核剤を付加させることができれば、二重ヒドロ官能基化反応が開発できるため、アリルシラン等の求核剤存在下で、単純アルキンを選択的に活性化法の開発を行った。

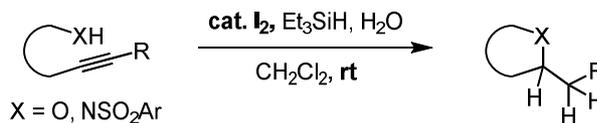
4. 研究成果

1) 始めに、触媒量のフェニルシランと触媒量のヨウ素を用いる単純アルケンの分子内ヒドロアルコキシ化反応の触媒活性種としての可能性が示唆されたヨードフェニルシランの反応性について調べた。その結果、ヨードエーテルの脱ヨウ素化反応やエーテル環の還元的な開環反応、アルコールからアルキルヨードへの変換反応等が進行することが明らかとなり、ヨードフェニルシランが多様な反応性を持つ興味深い化学種であることを明らかにした(発表論文 8)。

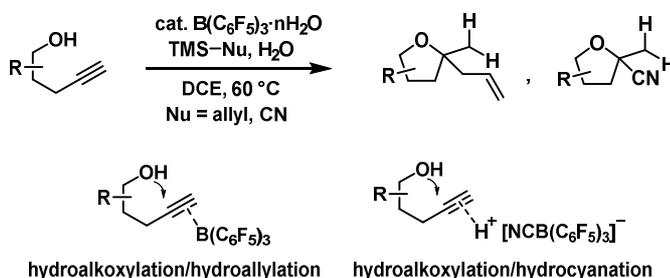
2) 続いて、単純アルキンに対する分子内ヒドロアルコキシ化反応について検討を行った。研究当初は、シリルトリフラート等のケイ素試薬を触媒として検討したが、最終的には、触媒量のトリフリックイミドとトリエチルシランによって単純アルキンの分子内ヒドロアルコキシ化/還元反応が進行することを見出した。フェニル基が置換した共役アルキンがトリフリック酸等の超強酸によって求電子的に活性化されることは知られていたものの、本反応のように、水素原子やアルキル基が置換した単純アルキンがプレnstेटド酸によって触媒的に求電子活性化される反応の報告は極めて稀である。また、同様の条件下に単純アルキンの分子内ヒドロアミノ化/還元反応が進行することも明らかにした。分子内ヒドロアミノ化/還元反応では、2,4-*cis* および 2,5-*cis*-二置換ピロリジンが高ジアステレオ選択的に得られることを見出した。対応するアルケンに対する分子内ヒドロアミノ化反応によっても同様に生成物が得られることが報告されているが、ジアステレオ選択性が中程度であることからアルキンに対する分子内ヒドロアミノ化/還元反応の有用性が明らかとなった(発表論文 5)。



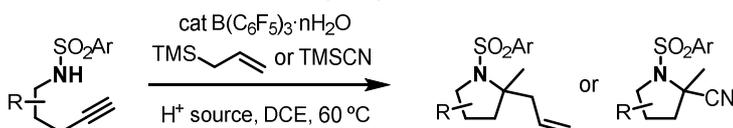
3) 上記のプレnstエッド酸とトリエチルシランによるアルキンの分子内ヒドロ官能基化/還元反応では、60 °C の加温を必要とする。これに対し、アルケンに対する分子内ヒドロアルコキシ化反応と同様に触媒量のヨウ素とヒドロシランを用いる反応を検討したところ、同様の分子内ヒドロ官能基化/還元反応が室温にて進行することが明らかとなった。本反応では、ヒドロシランとして、フェニルシランに比べヒドリド供与能の高いトリエチルシランを用いるが重要であった。また、本反応は、室温で進行するため、プレnstエッド酸とトリエチルシランによる反応に比べより高いジアステレオ選択性で目的生成物が得られた。(発表論文 4)



4) アルケンに対する分子内ヒドロアルコキシ化反応では、2-アルキリデン環状エーテルが生成する。従って、そのプロトン化によってオキソカルベニウムを生成させ求核剤を付加させることができ、より高度に官能基化された多置換エーテルが合成できる。これらの一連の反応をタンデム型で進行させる条件の確立を目的に検討を行った。その結果、トリスペンタフルオロフェニルボラン水和物 ($B(C_6F_5)_3 \cdot nH_2O$) が目的の反応の触媒として有効であることを見出し、アルキンの分子内ヒドロアルコキシ化/ヒドロアリル化反応と分子内ヒドロアルコキシ化/ヒドロシアノ化反応の開発に成功した。また、この反応の機構解析から、分子内ヒドロアルコキシ化/ヒドロシアノ化反応の求核剤として用いたアリルシランによって $B(C_6F_5)_3 \cdot nH_2O$ の脱水が進行し、 $B(C_6F_5)_3$ (無水物) が生成することが明らかとなった。また、 $B(C_6F_5)_3$ (無水物) は、アリルシランと反応することなく、アルキンを高選択的に求電子活性化することが明らかとなった。分子内ヒドロアルコキシ化/ヒドロシアノ化反応では、トリメチルシリルシアニド (TMSCN) と $B(C_6F_5)_3 \cdot nH_2O$ から、 $H^+ [NCB(C_6F_5)_3]^-$ が生成し、これが触媒活性種として反応が進行していることが示唆された(発表論文 3)。



5) 続いて、アルキンの分子内ヒドロアミノ化/ヒドロ官能基化反応の開発を目的として検討を行った。その結果、分子内ヒドロアミノ化/ヒドロアリル化反応では、プロトン源の選択が重要であることが分かり、高高い 2,6-di-tert-butylphenol を用いると目的の反応が効率的に進行することが明らかとなった。分子内ヒドロアミノ化/ヒドロシアノ化反応では、分子内ヒドロアルコキシ化/ヒドロシアノ化反応の触媒活性種である $H^+ [NCB(C_6F_5)_3]^-$ は、十分な触媒活性を示さなかったが、 $B(C_6F_5)_3 \cdot nH_2O$ からの $H^+ [NCB(C_6F_5)_3]^-$ 等の生成を抑制する反応条件を選択することが有効であった(発表論文 1)。



以上のように本研究では、単純アルケンのヒドロアルコキシ化反応の触媒活性種であるヨードフェニルシランの反応性を調べるとともに、アルキンの分子内ヒドロアルコキシ化/還元反応及び分子内ヒドロアミノ化/還元反応の開発に成功した。さらに、 $B(C_6F_5)_3 \cdot nH_2O$ を触媒とすることで分子内ヒドロアルコキシ化/ヒドロアリル化およびヒドロシアノ化と分子内ヒドロアミノ化/ヒドロアリル化および/ヒドロシアノ化の 4 種のアルキンに対する二重ヒドロ官能基化反応の開発へと展開した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 8 件)

1. Masatoshi Shibuya, Shohei Kawano, Shoji Fujita, Yoshihiko Yamamoto, Boron Catalyzed Hydroamination/Hydroallylation and Hydroamination/Hydrocyanation of Unactivated Alkynes, *Asian Journal of Organic Chemistry*, **2019**, Accepted. 審査有, DOI: 10.1002/ajoc.201900165.
2. Haruki Inada, Masatoshi Shibuya, and Yoshihiko Yamamoto, Direct Synthesis of Free α -Amino Acids by Telescoping Three-Step Process from 1,2-Diols, *Organic Letters*, **2019**, *21*, 709-713. 審査有, DOI: 10.1021/acs.orglett.8b03910.
3. Masatoshi Shibuya, Masaki Okamoto, Shoji Fujita, Masanori Abe, Yoshihiko Yamamoto, Boron-Catalyzed Double Hydrofunctionalization Reactions of Unactivated Alkynes, *ACS Catalysis* **2018**, *8*, 4189-4193. 審査有, DOI: 10.1021/acscatal.8b00955.
4. Shoji Fujita, Masatoshi Shibuya, Yoshihiko Yamamoto, Intramolecular Hydroalkoxylation/Reduction and Hydroamination/Reduction of Unactivated Alkynes Using a

- Silane-Iodine Catalytic System, *Synthesis*, **2017**, *49*, 4199-4204. 審査有, DOI: 10.1055/s-0036-1588436.
5. Masatoshi Shibuya, Shoji Fujita, Masanori Abe, Yoshihiko Yamamoto, Brønsted Acid/Silane Catalytic System for Intramolecular Hydroalkoxylation and Hydroamination of Unactivated Alkynes, *ACS Catalysis*, **2017**, *7*, 2848-2852. 審査有, DOI: 10.1021/acscatal.7b00403.
 6. Masatoshi Shibuya, Keisuke Furukawa, Yoshihiko Yamamoto, Selective Aerobic Oxidation of Primary Alcohols to Aldehydes, *Synlett* **2017**, *28*, 1554-1557. 審査有, DOI: 10.1055/s-0036-1588155.
 7. Keisuke Furukawa, Haruki Inada, Masatoshi Shibuya, and Yoshihiko Yamamoto, Chemoselective Conversion from α -Hydroxy Acids to α -Keto Acids Enabled by Nitroxyl-Radical-Catalyzed Aerobic Oxidation, *Organic Letters*, **2016**, *18*, 4230-4233. 審査有, DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01964.
 8. Masatoshi Shibuya, Masanori Abe, Shoji Fujita, and Yoshihiko Yamamoto, Reagents for diverse iodosilane-mediated transformations, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2016**, *14*, 5322-5328. 査読有, DOI:10.1039/C6OB00900J.

[学会発表](計 26件)

1. 川野翔平、澁谷正俊、山本芳彦、ホウ素触媒を用いるアルキンの分子内ヒドロアミノ化/アリル化反応の開発, 日本薬学会第 139 年会, 2019 年
2. 稲田大輝、澁谷正俊、山本芳彦、無保護アミノ酸のワンポット合成法の開発, 日本薬学会第 139 年会, 2019 年
3. 稲田大輝、澁谷正俊、山本芳彦、アミノ基転移反応を鍵とする保護基を用いない -アミノ酸合成法, 第 44 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2018 年
4. 川野翔平、岡本将希、澁谷正俊、山本芳彦、ホウ素触媒によるアルキニルアミンの環化/官能基化反応の開発, 第 49 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 2018 年
5. 川野翔平、岡本将希、澁谷正俊、山本芳彦、ホウ素触媒を用いるアルキンの分子内ヒドロアミノ化/ヒドロ官能基化反応の開発, 第 64 回日本薬学会東海支部大会, 2018 年
6. 稲田大輝、古川桂介、澁谷正俊、山本芳彦、アミノ基転移反応を利用した新規アミノ酸合成法, 日本薬学会第 138 年会, 2017 年
7. 折橋孝幸、安井猛、澁谷正俊、山本芳彦、N-ヒドロキシフタルイミド触媒を用いる化学選択的な酸化反応の開発, 日本薬学会第 138 年会, 2017 年
8. 澁谷正俊、岡本将希、藤田将史、山本芳彦、ホウ素触媒を用いる単純アルキンの分子内ヒドロアルコキシ化/アリル化およびシアノ化反応, 第 10 回有機触媒シンポジウム, 2017 年
9. 岡本将希、藤田将史、澁谷正俊、山本芳彦、ボラン触媒によるアルキンの分子内ヒドロアルコキシ化/官能基化反応の開発, 第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2017 年
10. Masatoshi Shibuya, Shoji Fujita, Masanori Abe, Yoshihiko Yamamoto, Brønsted Acid-Silane Catalytic System for Hydrofunctionalization of Unactivated Alkynes, The 12th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-12)/The 3rd Advanced Research Network on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ARNCEOCA-3), 2017
11. 稲田大輝、古川桂佑、澁谷正俊、山本芳彦、1,2-ジオールからの 3 工程アミノ酸合成法の開発, 第 35 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2017 年
12. 川村智祥、澁谷正俊、山本芳彦、エンジンの [2+2+2] 環化付加反応を基軸とする (-)-jiadifenolide の合成研究, 第 35 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2017 年
13. Shoji Fujita, Masatoshi Shibuya, Yoshihiko Yamamoto, Intramolecular Hydrofunctionalization of Unactivated Alkenes/Alkynes Using I₂-Silane Catalytic System, HALCHEM VIII, 2017 年
14. 岡本将希、藤田将史、澁谷正俊、山本芳彦、B(C₆F₅)₃ を用いたアルキンの分子内ヒドロアルコキシ化/シアノ化反応の開発, 第 63 回日本薬学会東海支部大会, 2017 年
15. 川村智祥、澁谷正俊、山本芳彦、ジアジフェノリドの全合成に向けたモデル研究, 第 63 回日本薬学会東海支部大会, 2017 年
16. 藤田将史、澁谷正俊、山本芳彦、ヨウ素とシランを用いるアルケン/アルキンの触媒的分子内ヒドロ官能基化反応の開発, 第 15 回次世代を担う有機化学シンポジウム, 2017 年
17. 藤田将史、阿部柁律、澁谷正俊、山本芳彦、超強酸触媒を用いるアルキンの分子内ヒドロアミノ化/還元反応の開発, 日本薬学会第 137 年会, 2017 年
18. 岡本将希、藤田将史、澁谷正俊、山本芳彦、B(C₆F₅)₃ を用いたアルキンに対する分子内ヒドロアルコキシ化/アリル化及びシアノ化反応の開発, 日本薬学会第 137 年会, 2017 年
19. 藤田将史、阿部柁律、澁谷正俊、山本芳彦、プレンステッド酸触媒を用いるアルキンの分子内ヒドロ官能基化/還元反応の開発, 第 9 回有機触媒シンポジウム, 2016 年
20. 古川桂佑、澁谷正俊、山本芳彦、化学選択的酸化反応を利用した - ヒドロキシ酸および - ケト酸の合成法の開発, 第 6 回 CSJ 化学フェスタ, 2016 年
21. 岡本将希、藤田将史、澁谷正俊、山本芳彦、トリス(ペンタフルオロフェニル)ボランを触媒とするアルキンの分子内ヒドロアルコキシ化/アリル化反応の開発, フルオラス科学研究会第 9 回シンポジウム, 2016 年
22. 藤田将史、阿部柁律、澁谷正俊、山本芳彦、典型元素化合物を触媒とするアルキンの分子

- 内ヒドロアミノ化/環化反応の開発, 第 46 回 複素環化学討論会, 2016 年
- 古川桂佑, 濫谷正俊, 山本芳彦, 化学選択的な α -ヒドロキシ酸から β -ケト酸への空気酸化手法の開発, 日本プロセス化学会 2016 サマーシンポジウム, 2016 年
 - 濫谷正俊, 古川桂佑, 山本芳彦, 有機ニトロキシラジカル触媒による 1,2-ジオールから α -ヒドロキシ酸への化学選択的酸化反応, 日本プロセス化学会 2016 サマーシンポジウム, 2016 年
 - 岡本将希, 藤田将史, 濫谷正俊, 山本芳彦, ボラン触媒によるアルキンの分子内ヒドロアルコキシ化/アリル化反応の開発, 第 62 回日本薬学会東海支部大会, 2016 年
 - 稲田大輝, 古川桂佑, 濫谷正俊, 山本芳彦, 化学選択的酸化反応とトランスアミノ化を利用する新規アミノ酸合成法の開発, 第 62 回日本薬学会東海支部大会, 2016 年

〔図書〕(計 1 件)

- Masatoshi Shibuya, Tris(pentafluorophenyl)borane (second update), Wiley, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, 2019, DOI: 10.1002/047084289X.rn00259.pub3

〔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：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

http://www.ps.nagoya-u.ac.jp/lab_pages/molecular_design/yamamoto_lab/research1.html

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号 (8 桁)：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。