

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03096

研究課題名(和文) 不飽和化合物の高効率官能基化反応の開発

研究課題名(英文) Development of Highly Efficient Fictionalization of Unsaturated Hydrocarbons

研究代表者

辻 康之(Tsuji, Yasushi)

京都大学・工学研究科・名誉教授

研究者番号：30144330

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,000,000円

研究成果の概要(和文)：本課題では、不飽和化合物の効率的官能基化反応の開発を目的として研究を進めた。なかでも、銅を触媒とする反応開発に焦点をあて、ジボロンまたはシリルボロンと銅アルコキシド錯体から発生するボリル銅ならびにシリル銅錯体の不飽和炭化水素への位置選択的付加反応を鍵過程とする反応デザインを行い、反応条件最適化、基質適用範囲ならびに反応機構解析を中心に研究した。その結果、1,2-ジエンのボラホルミル化反応およびシラホルミル化反応、1,2-ジエンのボラアシル化反応、ケチミンとアルキンの[4+2]付加環化反応、ならびに、ニトリル、1,3-ジエンならびにシリルボロンの三成分カップリング反応の開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本申請課題での学術的意義は、銅を触媒とする不飽和化合物の効率的官能基化反応の開発に成功した点にある。銅触媒による有機合成反応の開発は、金属に結合する配位子によって制御されることは知られているが、本研究で見出した新しい有機合成反応においても、適切な配位子を用いることにより、効率や選択性が大きく向上することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In this research project, we performed copper-catalyzed borylative and silylative transformations of carbon-carbon unsaturated compounds using boryl copper and silyl copper intermediates. As a result, we successfully developed several copper-catalyzed reactions such as boraformylation and silaformylation of 1,2-dienes, bora-acylation of 1,2-dienes, [4+2] cycloaddition of 2-pyridylketimines and alkynes, and three-component coupling of nitriles, 1,3-dienes and silylboranes.

研究分野：有機金属化学

キーワード：不飽和炭化水素 1,2-ジエン 1,3-ジエン 銅 ジボロン シリルボロン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

有機合成は、創薬科学、材料科学ならびに高分子科学などの物質科学を支える基盤科学技術である。この化学プロセスにおいて効率を向上させる手法の 1 つとして均一系遷移金属触媒の利用が挙げられる。遷移金属錯体触媒を用いる有機合成では、多種多様な分子変換反応がこれまでに達成されている。これらの中で、アルキンやアルケンといった不飽和炭化水素に対して異なる 2 つの官能基を導入する二官能基化反応は、複雑な分子群合成の行程簡略化などに繋がる点から有用である。しかし、反応の位置ならびに立体選択性が十分でないといった解決すべき問題もある。また、貴金属触媒を用いる反応開発に比べ、安価で入手容易な金属触媒を用いる反応開発は立ち後れている。

2. 研究の目的

本申請課題は、不飽和化合物の効率的官能基化反応の開発を目的として掲げる。なかでも、ホウ素やケイ素官能基といった、後の誘導体化反応に活用可能な官能基を位置および立体選択的に不飽和化合物へと導入する反応の開発を、目的とする。

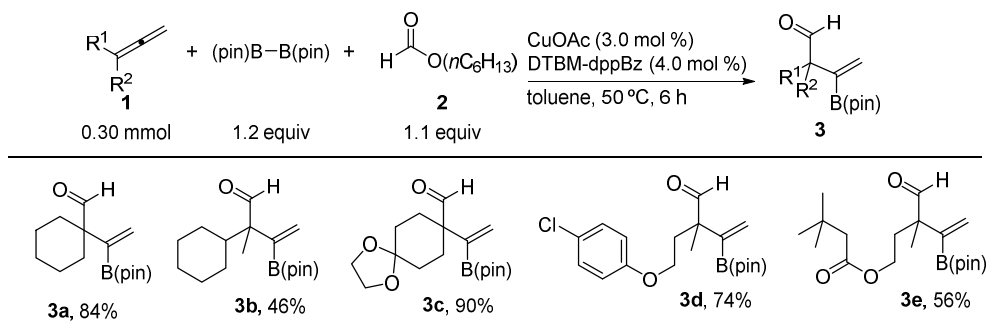
3. 研究の方法

本研究では安価で入手容易な銅を触媒とする反応開発に焦点をあて、ホウ素官能基ならびにケイ素官能基の導入を伴う共役ジエン類の官能基化反応開発を進めた。その過程で、ジボロンまたはシリルボロンと銅アルコキシド錯体から発生するポリル銅ならびにシリル銅錯体の不飽和炭化水素への位置選択的付加反応を鍵過程とする反応デザインを行い、反応条件最適化、基質適用範囲ならびに反応機構解析を中心に研究した。

4. 研究成果

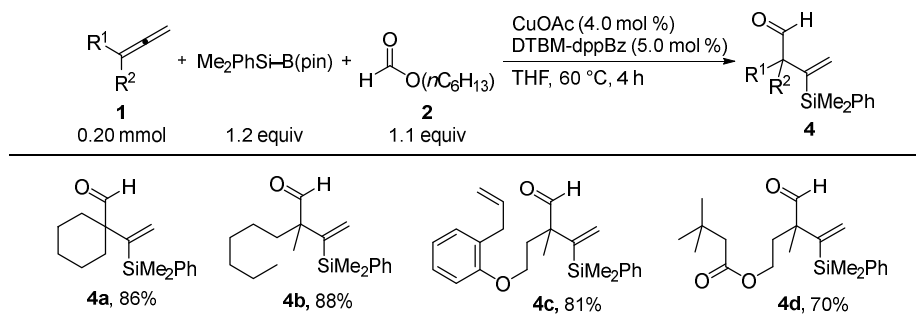
(1) 銅触媒による 1,2-ジエンのボラホルミル化反応およびシラホルミル化反応

本研究では、ジボロンをホウ素源、ギ酸エステル (2) をホルミル源として用いた、1,2-ジエン (1) のボラホルミル化反応の開発を行った。銅触媒とかさ高い 2 座のリン配位子を用いた銅触媒を用いると、目的の反応が高い位置および立体選択性で進行し、対応する不飽和アルデヒド 3 が中程度から良好な収率で得られた (スキーム 1)



Scheme 1. Cu-catalyzed Boraformylation of 1,2-dienes.

ここで、ジボロンに替えてシリルボロンを用いると、ケイ素官能基の導入を伴うシラホルミル化反応が進行し、ケイ素官能基を有する不飽和アルデヒド (4) が位置選択的に得られることも明らかにした (スキーム 2)。

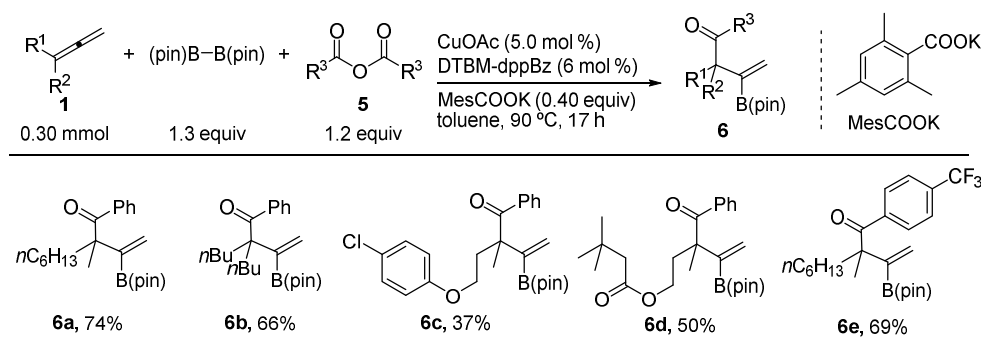


Scheme 2. Cu-catalyzed Silaformylation of 1,2-dienes.

(2) 銅触媒による 1,2-ジエンのボラアシル化反応

研究成果 (1) において述べた結果を進展させるべく、ギ酸エステル (2) に代わる求電子剤の検討を行った。様々な反応剤を検討した結果、カルボン酸無水物 (5) を反応に適用したところ

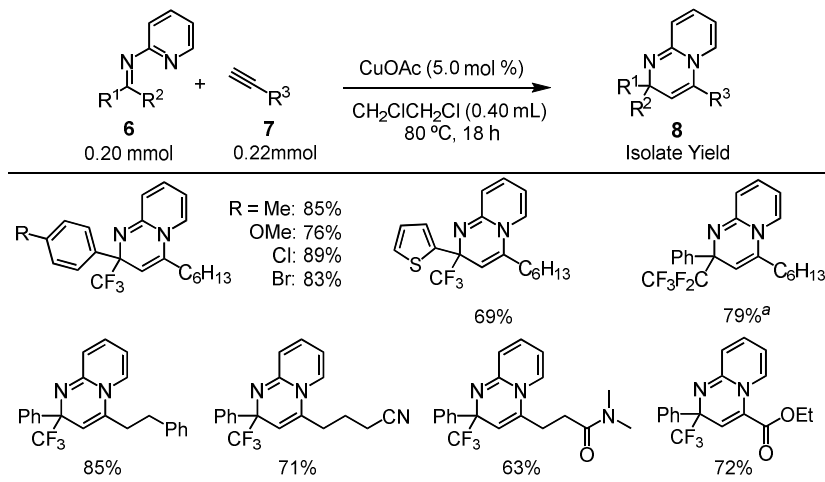
ホウ素官能基の導入を伴うアシル基導入反応が進行し、対応する不飽和ケトン (6) が高収率で得られることが明らかになった (スキーム 3)。ボラホルミル化反応と同様に、様々な 1,2-ジエンを用いても反応は良好に進行した。



Scheme 3. Cu-catalyzed bora-acylation of 1,2-dienes.

(3) 銅触媒によるケチミンとアルキンの [4+2] 付加環化反応

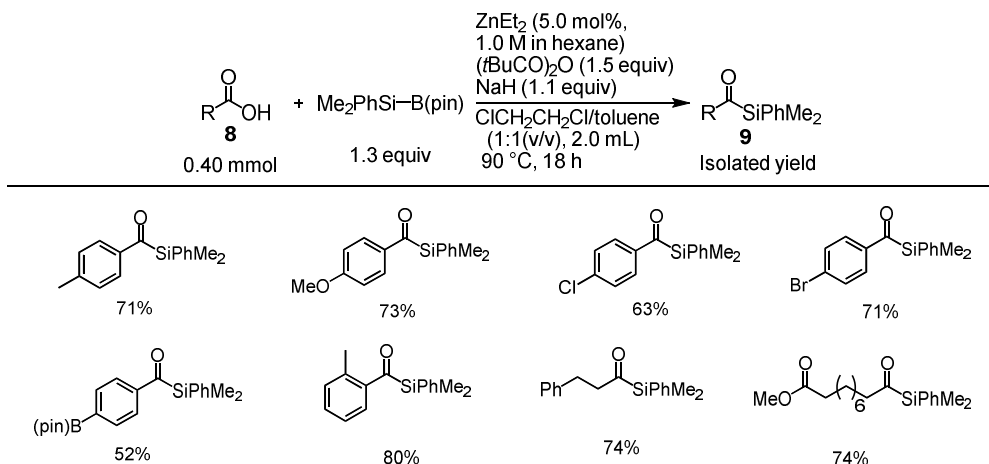
含窒素 2 環式化合物は、医薬品の中間体としても重要な骨格構造であり、それらの迅速合成法の開発は重要である。我々は、対応するカルボニル化合物と 2-アミノピリジンから簡便に合成できる *N*-(2-ピリジル)イミンが、含窒素 2 環式化合物であるピリドピリミジンやイミダゾピリジンの合成原料となる点に注目した。そこで、トリフルオロメチル基をもつ *N*-(2-ピリジル)ケチミン (6) と末端アルキン (7) との反応において様々な触媒を適用したところ、銅触媒を用いたときに 2*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン誘導体 (8) が効率よく得られることを見出した。本反応は、さまざまなピリジルケチミンと末端アルキンに対して有効であり、対応する環化生成物が中程度から良好な収率で得られた (スキーム 4)。これまでに報告されていたアルジミンを用いた反応では 5-*exo* 環化により反応が進行するのに対し、本反応は 6-*endo* 環化により進行することが明らかになった。



Scheme 4. Cu-catalyzed [4+2] cycloaddition of (2-pyridyl)ketimines and terminal alkynes

(4) 亜鉛触媒によるカルボン酸とシリルボランを用いるアシルシラン合成

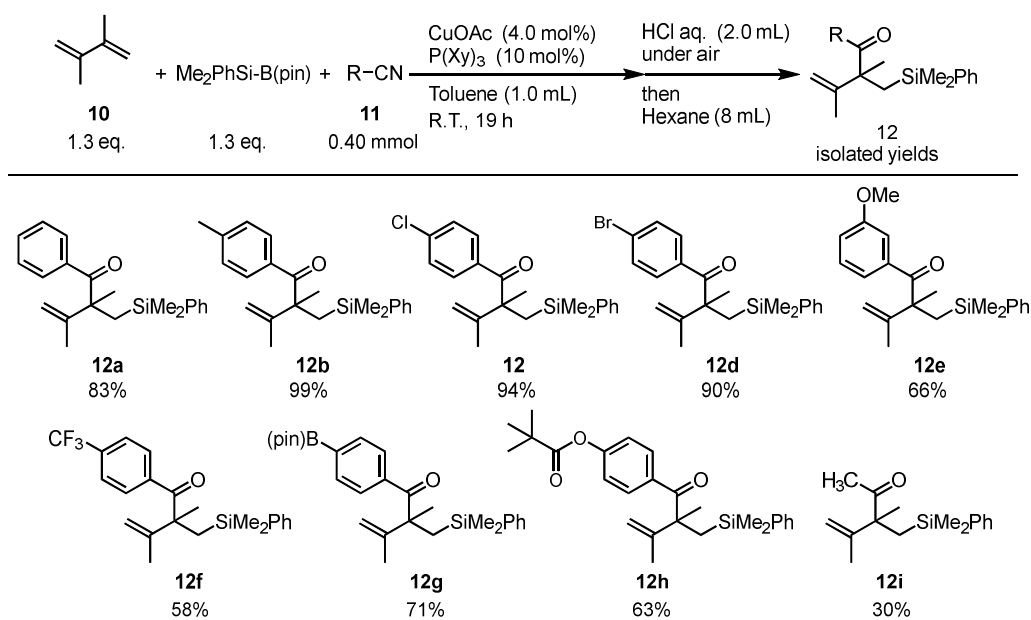
アシルシランは、Brook 転位をはじめとするケイ素の特徴を活かした分子変換反応の出発原料となる化合物である。従来のアシルシラン合成法では、多段階を経る反応や反応性の高いシリルリチウムの利用といった合成上の制約があった。また、パラジウム触媒を利用するアシルシラン合成反応もいくつか報告されていたが、事前にカルボン酸を酸塩化物や酸無水物に変換して用いる必要があった。我々は、ピバル酸無水物による系中でのカルボン酸の活性化により、カルボン酸 (8) からアシルシラン (9) を直接合成する反応の開発に成功した。本反応は市販のジエチル亜鉛を触媒とし、ケイ素源としてシリルボランを用いることで効率よく進行した。さまざまなカルボン酸から対応するアシルシランが良好な収率で得られた (スキーム 5)。



Scheme 5. Zinc-catalyzed synthesis of acylsilanes using carboxylic acids and silylboranes.

(5) ニトリル, 1,3-ジエンならびにシリルボランの三成分カップリング反応

シリル基導入を伴う 1,3-ジエン (**10**) の二官能基化反応において, 求電子剤として安定で入手容易なニトリル (**11**) を選択することで三成分カップリング反応が進行し, 加水分解を経ることで 1,3-ジエンのシラアシル化反応が進行することを見出した. 2,3-ジメチル-1,3-ブタジエンやイソプレンを用いた反応において様々なニトリルを試したところ, 反応は良好に進行し, 対応するシラアシル化体である不飽和ケトン (**12**) が得られた (スキーム 6).



Scheme 6. Cu-Catalyzed three-component coupling of nitriles, 1,3-dienes and silylboranes

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 A. Sawada, T. Fujihara, Y. Tsuji	4. 巻 360
2. 論文標題 Copper-Catalyzed Bora-acylation and Bora-alkoxyoxalylolation of Allenes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Adv. Synth. Catal.	6. 最初と最後の頁 2621-2625
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.201800311	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 K. Tatsumi, T. Fujihara, J. Terao, Y. Tsuji	4. 巻 360
2. 論文標題 Copper-Catalyzed [4+2] Cycloaddition Using N-(2-pyridyl)Ketimines and Terminal Alkynes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Adv. Synth. Catal.	6. 最初と最後の頁 3245-3248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.201800704	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 T. Fujihara, Y. Tsuji	4. 巻 50
2. 論文標題 Cu-catalyzed Borylative and Silylative Transformations of Allenes: Use of beta-Functionalized Allyl Copper Intermediates in Organic Synthesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 1737-1749
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0036-1591777	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 藤原哲晶、辻 康之	4. 巻 76
2. 論文標題 銅触媒によるアレンの変換反応：触媒的に生成したアリル銅中間体を利用する有機合成反応	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 有機合成化学協会誌	6. 最初と最後の頁 336-345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaisi.76.336	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujihara Tetsuaki, Sawada Ayumi, Yamaguchi Tatsuya, Tani Yosuke, Terao Jun, Tsuji Yasushi	4. 巻 56
2. 論文標題 Boraformylation and Silaformylation of Allenes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 1539 ~ 1543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201611314	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 K. Tatsumi, S. Tanabe, Y. Tsuji, T. Fujihara	4. 巻 21
2. 論文標題 Zinc-Catalyzed Synthesis of Acylsilanes Using Carboxylic Acids and a Silylborane in the Presence of Pivalic Anhydride	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 10130-10133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b04151	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Y. Matsuda, Y. Tsuji, T. Fujihara	4. 巻 56
2. 論文標題 Cu-Catalyzed Three-Component Coupling Reactions Using Nitriles, 1,3-Dienes and Silylboranes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chem. Commun.	6. 最初と最後の頁 4648-4651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0CC01803A	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 藤原哲晶, 野木馨介, 久木田進, 辻康之
2. 発表標題 コバルト触媒による二酸化炭素捕捉過程を含む多成分連結反応の開発
3. 学会等名 第113回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 T. Fujihara, K. Nogi, Y. Tsuji
2. 発表標題 Cobalt-Catalyzed Carboxyzincation of Alkynes Using Carbon Dioxide and Zinc Powder
3. 学会等名 International Conference on Coordination Chemistry, 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 T. Fujihara, A. Sawada, T. Yamaguchi, Y. Tsuji
2. 発表標題 Copper-Catalyzed Borylative and Silylative Transformation of Allenes
3. 学会等名 The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Y. Tanji, T. Fujihara, Y. Tsuji
2. 発表標題 Bulky Carboxylate-Assisted Room Temperature Pd-Catalyzed Intramolecular C-H Bond Arylation Reactions
3. 学会等名 The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金山和貴, 沢田あゆみ, 藤原哲晶, 辻康之
2. 発表標題 銅触媒を用いた1,3-ジエンの位置選択的ポラホルミル化反応およびシラホルミル化反応
3. 学会等名 第27回石油学会関西支部研究発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasushi Tsuji
2. 発表標題 (3)Transition-metal-catalyzed functionalization using carbon dioxide
3. 学会等名 The 253rd ACS National Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yasushi Tsuji
2. 発表標題 Catalytic Carboxylation using Carbon Dioxide
3. 学会等名 Kyoto University International Symposium: Nordic/Kyoto OMCOS 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yasushi Tsuji
2. 発表標題 Catalytic Functionalization of Unsaturated Compounds
3. 学会等名 The 46th World Chemistry Congress of the International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC-2017) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金山和貴、松田佑樹、辻康之、藤原哲晶
2. 発表標題 銅触媒を用いたシリル基導入を伴う1,3-ジエンの位置選択的二官能基化反応
3. 学会等名 第66回有機金属化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田邊沙絵、巽 謙太、辻 康之、藤原哲晶
2. 発表標題 亜鉛触媒によるカルボン酸とシリルポランを用いたアシルシラン合成法の開発
3. 学会等名 有機合成若手セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋葉智文、棚橋拓海、辻康之、藤原哲晶
2. 発表標題 銅触媒による1,3-ジエンとジポロンを用いた環状アリルボレート合成
3. 学会等名 日本化学会第9回CSJフェスタ
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考