

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K05471

研究課題名(和文) マイケル付加反応とアルキリデンカルベノイドの融合による新たな有機合成手法の創発

研究課題名(英文) Development of synthetic methodology by combination of the Michael addition reaction and the chemistry of alkylidene carbenoids

研究代表者

重田 雅之 (SHIGETA, Masayuki)

東京薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：70607514

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：1894年から合成利用が検討されてきたアルキリデンカルベノイドについて、マイケル付加反応による新たな発見法を開発した。ハロゲン化したアルキンに各種求核剤を作用させるとアルキリデンカルベノイドが生じる。もしくは一旦プロトン化した後改めて塩基を作用させるとアルキリデンカルベノイドが再生する。これら方法にて発生させて、その反応性に迫った。分子内に求電子剤を備えた場合には、カルベノイドによる求核置換が進行した。適切な金属塩を添加した場合には金属カルベノイドとなり、その利用例として二量化にてクムレンを得た。触媒量のハロニウムを添加した場合には、アルキリデンカルベノイドの幾何配置が反転した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脱石油化学の基軸の一つとしてアルキンを鍵とする化学工業の再構築が今後起こるものと推測しており、それに備えてアルキンの新たな利用法を探した。ハロゲン化したアルキンは求電子性を備えるものの、そのマイケル付加反応においては、付加にて生じるカルボアニオンを安定化する効果がなく、むしろハロゲンの脱離によりアルキリデンカルベノイドを生じて分解する原因となっていたが、発想を転換してこうした不安定化学種を積極的に利用するアプローチにて研究を実施した。医薬分子・機能性材料の主骨格である多置換オレフィンの中でもビニル位にヘテロ置換基を持つ分子を、本研究によって入手容易なアルキンから短工程にて調製できるようになった。

研究成果の概要(英文)：We have developed new generation methods for alkylidene carbenoids, which have been studied for synthesis and utilization since 1894, by the Michael addition reaction. Alkylidene carbenoids are produced by halogenated alkynes with various nucleophiles. Alternatively, protonated alkylidene carbenoids are reproduced by treating with a base. We demonstrated reactivities of alkylidene carbenoids by these generation methods. Nucleophilic substitution with carbenoids proceeded when the molecule contains an electrophilic moiety. Metal carbenoids were generated when appropriate metal salts were added, and cumulene was obtained by dimerization as an example. Addition of a catalytic amount of halonium reversed the geometry of alkylidene carbenoids.

研究分野：有機化学

キーワード：アルキン 反応開発 潜在的反応性 アルキリデンカルベノイド ハロニウム触媒 触媒的異性化反応
脱石油化学 石炭化学の再構築

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、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

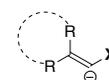
石油依存から脱却するための技術開発が、化学工業分野においても急がれる。燃料油を最も使用しているエネルギー分野は、全消費率の 55.9% を占めており (令和 3 年石油製品需給総括における払出量 181.2 GL のうちガソリン、軽油、灯油、ジェット燃料の払出合計 101.3 GL をもとに算出)、ハイブリッドエンジン、水素エンジンなど燃料油の使用量引き下げを担う新技術の開発に取り組んでいる。エネルギー分野に次ぐ使用率 24.4% (44.1 GL) を占める化学工業分野においても石油依存から脱却を目指して、C1 化学やバイオマスプラスチック開発など複合的に取り組みが進められている。

コークスからアセチレンを合成して種々の有機分子に変換する石炭化学は、間伐材を炭素源にするなどの再構築が必要であることに加えて、使用電気量など解決すべき課題があるものの SDGs の要請に沿った脱石油化学の基軸の一つになると報告者は想定している。つまり、石炭化学の主要中間体であるアルキンの利用法を医薬分子合成などへの展開を想定して拡充することは、燃料油の使用量引き下げが化学工業分野に対して強く求められる前段階にて必要であると考えた。

2. 研究の目的

報告者らは、末端アルキンから 1 工程にて合成されるアルキニルハライドにて、そのハロゲンが電子吸引性基として機能してマイケル付加型の共役付加反応が進行することを見出しており、その適用範囲の拡充に取り組んできた。その求核付加反応にて、過渡的に生じると最近の検討結果から示唆されたアルキリデンカルベノイドに着目し、本研究ではその利用を主軸に据えて分子変換法を開発する計画とした。

アルキリデンカルベノイド **1** の合成利用は、1894 年から報告されており、オレフィンの官能基修飾のほか、挿入反応・転位反応などにより骨格構築にも利用できるため、129 年を経てもなお新たな方法が開発され、今では複数のストラテジーにて調製できるが、そもそも生成する **1** が多彩な反応性を有しているため、選択的な反応として利用するには多くの制約を伴うのが研究開始当時の状況であり、特にビニル位の置換基 (上図の R) の構造が制限されていた。



アルキリデンカルベノイド **1**
副反応を抑制するために R の構造は制限されている

本研究はアルキンを原料として、現状の制約に捉われない **1** の新たな類縁体の調製法を開発するため、**1** のビニル位にヘテロ原子が導入された既存法では合成困難なアルキリデンカルベノイド **2** を、マイケル付加反応の深化によるアプローチにて調製することを計画した。このヘテロ原子の導入は、望まない反応を進行させる原因ともなるが、既存の **1** では調達が難しい多置換オレフィンを短工程にて合成する新たな手法の開発に直結すると期待し、医薬分子合成の前段階と位置付ける基礎研究と位置付けて研究を開始した。

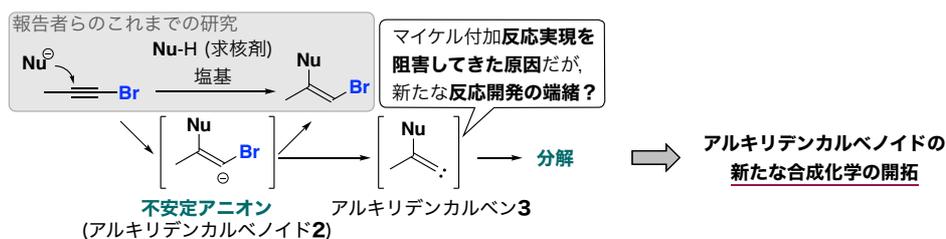


アルキリデンカルベノイド **2**
マイケル付加反応の深化にて、ビニル位にヘテロ原子を備える化学種を創成する

3. 研究の方法

ハロゲン原子を電子吸引性基としたマイケル付加反応においては、付加にて生じるカルボアニオンを安定化する効果がなく、むしろハロゲンの脱離によりアルキリデンカルベン **3** を生じて分解する原因となっていた。申請者らによる前段階の研究では、求核剤の求核性を維持しつつ、プロトンが共存する条件を見出すことで、**2** を速やかにプロトン化して収率よく目的物を得ることに成功していた (科研費: 26810019)。さらに、マイケル付加生成物である N-アルキルカルボン酸エナミドに塩基を作用させることで、カルベンが発生して隣接するアリアル C-H 結合への挿入反応が進行して、対応するインドールが高効率で得られることを偶然に見出した。本研究では、これらの知見に基づき、発想を転換して **2** と **3** を積極的に利用する条件を探索するアプロー

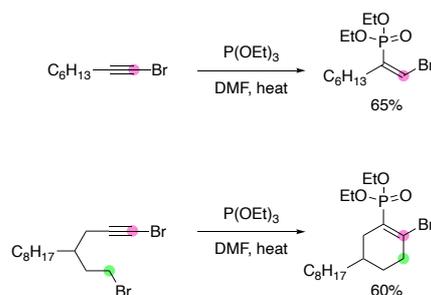
チにて研究を実施した。



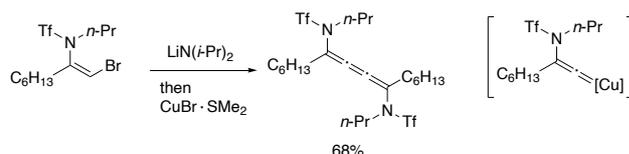
【本研究の方向性】 ハロゲンを電子吸引性基とするマイケル付加反応を開発する上での障害を研究の種として活用する

4. 研究成果

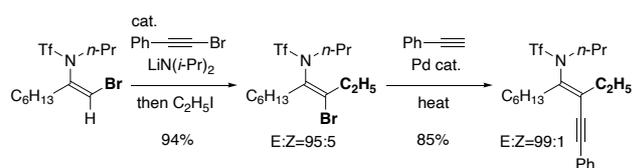
1) 亜リン酸トリエチルを混合して加熱することによりアルキニルハライドへの求電子付加反応が進行して、 β -ハロビニルホスホン酸エステルを収率 65% で得た。これは、Michaelis-Arbuzov 反応の拡張とも見えるが、さらにアルキン分子内に求電子部位を持たせることにより、アルキンを 1 工程にて四置換オレフィンへと誘導できることを見出した。これは、アルキニルハライドへの亜リン酸トリエチルの求核付加にて生じる不安定化学種アルキリデンカルベノイドが、カルベンへと変換される前に再度、求核置換反応が進行した結果であり、アルキニルハライドから生じるアルキリデンカルベノイドの新たな反応性を明らかにした。



2) アルキニルハライドとトリフルアミドの求核付加生成物を一旦、単離して改めて $\text{LiN}(i\text{-Pr})_2$ にてプロトンを引き抜いた後に、銅塩を添加したところ、二量化が進行して対応するクムレンが得られた。クムレンの生成は、銅アルキリデンカルベノイド錯体が系内に発生したことを示唆しており、金属カルベノイドとして様々な変換への利用可能性を明らかにした。

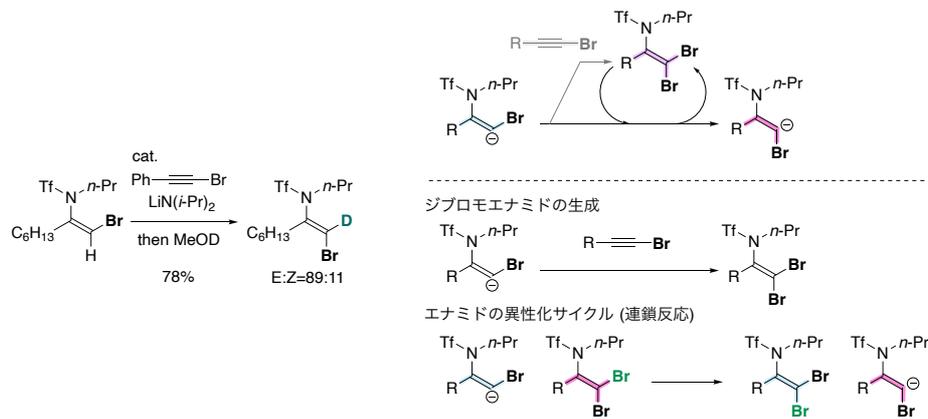


3) アルキニルハライドとトリフルアミドの求核付加生成物であるスルホニルエナミドの強塩基条件下での脱プロトン化と続く求電子剤との反応にて、四置換オレフィンが合成できることをすでに見出



しており、報告しているが、この反応に触媒量のアルキニルハライドが存在することによって、オレフィンの幾何異性が反転することを見出した。この反応は、アルキニルハライドがハロニウム源として機能しており、モノブロモエナミドが一旦ジブロモ化された後にハロニウムが脱離することで、連鎖的にビニルアニオンが次々に異性化した結果であり、奥彬先生が J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 2189 および J. Org. Chem. 1988, 53, 3089 にて報告した「アルキリデンカルベノイドの発生法の開発と不活性結合への挿入反応」を異性化反応に発展させた知見であると考えている。

なお、アルキニルハライドを添加しないとエナミドの幾何配置を保持したままビニル位を修飾できることから、アルキニルハライドの有無によってエナミドの幾何配置を制御できることとなった。



以上, 本研究はアルキンの合成化学的な利用法の拡充を目指して研究を行なった。具体的には, アルキニルハライドからマイケル付加反応によってアルキリデンカルベノイドが発生することを従前に見出したことを契機として, そのアルキリデンカルベノイドを利用して非ステロイド系抗ホルモン剤タモキシフェンや凝集発光性色素など医薬分子・機能性材料の主骨格である多置換オレフィンの合成を標的にして検討を行なった。なお, 既存の多置換オレフィンの合成は, アルキンのカルボメタル化反応, 脱離反応による二重結合の導入, Wittig 反応などのカルボニル化合物のオレフィン化反応を重用しているケースが多いが, 本研究成果は, 既存の多置換オレフィン合成法とは一線を画し, ビニル位にマイケル付加反応由来のヘテロ置換基を持つ多置換オレフィンを調製できる点にある。入手容易なアルキンを原料として短工程にて多置換オレフィンを合成できることも魅力である。そして, マイケル付加反応の新展開を起動力としてアルキリデンカルベノイドの化学に切り込んだ本研究成果が, 脱炭素社会の時流となっても合成化学をさらに発展させる一助となるものと期待する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 SHIGETA Masayuki
2. 発表標題 Elucidation of hidden reactivities aiming at synthesis of drugs as estrogens and DNA- interactive agents
3. 学会等名 2019 International Conference for Leading and Young Medical Scientists (招待講演) (国際学会)
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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------