

令和 6 年 5 月 8 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15228

研究課題名（和文）Chain walking制御による不飽和脂肪酸の位置選択的な官能基化反応の開発

研究課題名（英文）Development of regioselective functionalization of unsaturated fatty acids using chain walking

研究代表者

白井 孝宏（SHIRAI, TAKAHIRO）

広島大学・医系科学研究科（薬）・助教

研究者番号：80828351

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究プロジェクトでは、不飽和脂肪酸の位置選択的な官能基化反応を実現しました。研究開始時はchain walking反応制御による反応開発を目指していましたが困難を極めました。本検討の中で不飽和脂肪酸に対する還元的ヘック反応を見出すことに成功しました。最適化された還元的ヘック反応は、室温条件にて進行し、高い官能基許容性を有していました。本反応によって多様な官能基を有する脂肪酸の合成を実現しました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

温和な還元的ヘック反応を開発し、不飽和脂肪酸の位置選択的な官能基化を実現しました。本反応は現在、医薬品、農薬、そして材料など幅広い機能性分子の合成に有用な反応です。開発した反応は室温条件化で進行し、高い反応温度が必要である従来法と比較しても反応性に遜色なく、また高い官能基許容性を有しています。また本反応に用いる各試薬は入手容易・安価であるため、実用性の高い反応であり実験室レベルから工業的レベルまで幅広く利用されることが期待されます。本研究成果により還元的Heck反応に必要なエネルギーの低減だけでなく、産業廃棄物にも分類されるヒドロシランを有効利用できることから、SDGsへの貢献が期待されます。

研究成果の概要（英文）：In this research project, we achieved a regioselective functionalization reaction of unsaturated fatty acids. Initially, our aim was to develop reactions utilizing chain walking, but we encountered significant difficulties. However, during the course of this study, we succeeded in discovering a reductive Heck reaction for unsaturated fatty acids. The optimized reductive Heck reaction proceeded under ambient conditions and exhibited high tolerance to functional groups. This reaction enabled the synthesis of fatty acids with diverse functional groups.

研究分野：有機合成化学

キーワード：遷移金属 脂肪酸 脂質クオリティ chain walking 還元的Heck反応 位置選択的な反応

1. 研究開始当初の背景

生体内には様々な脂質分子が存在し、その基本成分・前駆体として中心的な役割を果たすのが脂肪酸である。脂肪酸はそのアルキル側鎖の長さや不飽和度の違いによって、異なる生理活性、機能を示すことが知られている。しかしながら、脂質分子の構造的性質を網羅的かつ明確に区別する解析技術は未だ発展途上であり、疾患の作用機構に対する生物学的な理解も萌芽の段階にある。このような背景の下、脂質研究の進捗のためには、有機合成化学の支援による多様な脂肪酸誘導体を含む化合物ライブラリーの構築、及び量的供給を可能にする合成法の開発が必須である。

2. 研究の目的

本研究では、遷移金属触媒による二重結合の移動反応(chain walking 反応)を制御して、官能基化反応へと展開する事で、多様な脂肪酸誘導体を合成する方法論を開発する。具体的には、chain walking 反応によってアルキル鎖上を移動する金属種を、配向基で位置選択的に捕捉して、官能基化する。本反応は、一つの不飽和脂肪酸を原料として一段階で多様な脂肪酸へ誘導可能な方法であり、目的物ごとに原料合成が必要な従来の方法とは一線を画する。本手法により、天然に存在しない希少な脂肪酸誘導体を効率的に合成する革新的な分子変換反応を確立する。

3. 研究の方法

本提案反応は(I)アルキル鎖上を chain walking 反応によって移動する遷移金属種の位置選択的な捕捉、(II)官能基化反応、の二段階から構成される反応である。これまでに chain walking 反応に有効な分子内配向基を複数見出すことに成功していた。そこで先行研究で見出した反応系に対し有効な官能基化反応の探索を行うことで実現を目指した。

4. 研究成果

不飽和脂肪酸に対する位置選択的なヒドロアリール化である還元的ヘック反応を見出すことに成功した。反応の形式こそ、chain walking 反応ではないものの不飽和脂肪酸に対し位置選択的な官能基化反応の実現である。本反応は、chain walking 反応の官能基化に有効な遷移金属触媒のスクリーニングを行った際に、偶然、発見したものである。スクリーニングでは本研究プロジェクトで期待していた chain walking 反応に有効な系を見出すことが出来なかった。そこで見出された新規反応である還元的ヘック反応について検討を進めた。見出された反応系は、室温という温和条件にて還元的な Heck 反応が進行した。還元的 Heck 反応は、一般に高い温度条件が要求される反応である。温和条件で進行する還元的ヘック反応は非常に学術的新規性が高かったため、反応最適化を実施し、不飽和脂肪酸に対する位置選択的な官能基化を収率87%にて実現させることに成功した。還元的 Heck 反応は、本研究課題の究極目標とする脂肪酸ライブラリー構築に重要な貢献を果たしうる反応であることから重要な成果である。本論文¹はアメリカ化学会の Journal of Organic Chemistry 誌にて Most Read Articles²に選出された。

【開発した還元的ヘック反応のポイント】

- ・高温が必須であった還元的 Heck 反応を室温という温和な条件にて実現。
- ・還元的 Heck 反応に有用な新規還元剤の発見し、その反応性を制御。
- ・産業廃棄物であるヒドロシランを還元試薬として有効利用。

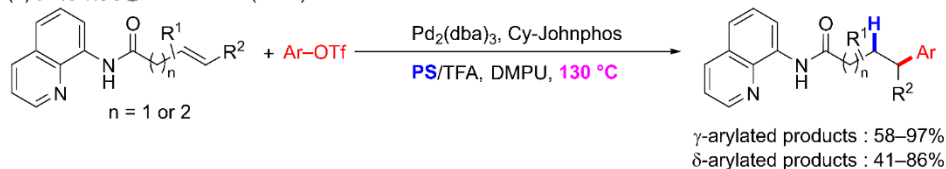
【還元的ヘック反応の背景】

溝呂木 Heck 反応は、炭素-炭素二重結合に対して、芳香環を付与する反応である。この反応は現在、医薬品、農薬、そして材料など幅広い機能性分子の合成に有用な反応である。近年、溝呂木 Heck 反応の応用反応として知られる還元的 Heck 反応に注目が集まっている。還元的 Heck 反応は還元剤を添加することで、炭素-炭素二重結合に対して芳香環と水素の同時導入を可能にする。1983 年に Cacchi らによって見出されて以来、数多くの応用例が報告されてきた。しかし、既存の反応系は高い反応温度（100℃以上）を必要とすること、二重結合の種類が限定的であること、還元条件による副反応が併発すること、など複数の課題が存在した。

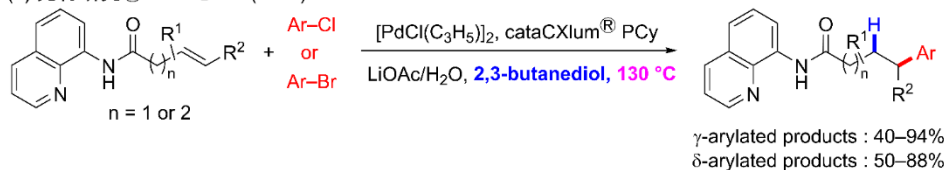
【研究成果の内容】

パラジウム触媒の存在下、還元剤であるヒドロシランを用いることで室温条件下、官能基許容性の高い還元的 Heck 反応を実現した。ヒドロシランは室温条件下で高い還元力を示す試薬であり、還元的 Heck 反応には不向きな試薬と考えられてきた。そこで我々のグループは、高い反応性を制御することで室温条件下の還元的 Heck 反応が実現可能になると考え、その適用方法を検討した。初期条件では、副反応の競合が激しく、還元的 Heck 反応進行は僅かだったが、ヒドロシランの滴下方法を工夫することで、副反応を抑えることに成功し、室温条件下による還元的 Heck 反応を実現した。本反応系は高い反応温度が必要である従来法と比較しても反応性に遜色なく、また高い官能基許容性を有している。また本反応に用いる各試薬は入手容易・安価であるため、実用性の高い反応であり、実験室レベルから工業的レベルまで幅広く利用されることが期待できる。本研究は還元的 Heck 反応に必要なエネルギーの低減だけでなく、産業廃棄物にも分類されるヒドロシランを有効利用できる特徴を有することから、SDGs に強く貢献可能である。

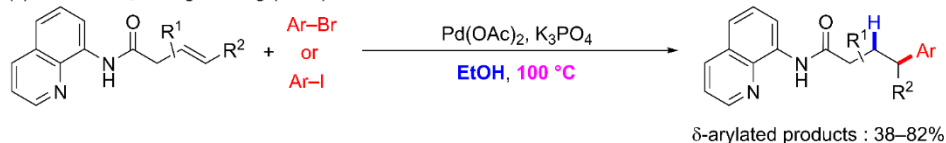
(a) 先行研究① Wu と Loh (2018)



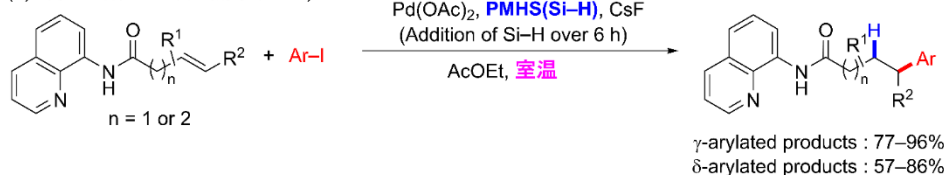
(b) 先行研究② Loh と Wu (2020)



(c) 先行研究③ Gong と Song (2020)



(d) 今回の研究 白井と熊本 (2024)



【発表論文】

1. Palladium-Catalyzed Reductive Heck Hydroarylation of Unactivated Alkenes Using Hydrosilane at Room Temperature *J. Org. Chem.*, **2024**, 89, 2787-2793.
2. アメリカ化学会の Journal of Organic Chemistry 誌にて Most Read Articles に選出(2024/3)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Shirai, T.; Migitera, Y.; Nakajima, R.; Kumamoto, T.	4. 巻 89
2. 論文標題 Palladium-Catalyzed Reductive Heck Hydroarylation of Unactivated Alkenes Using Hydrosilane at Room Temperature	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 2787-2793
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.joc.3c02488	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kawasaki, M.; Shirai, T.; Yatsuzuka, K.; Shirai, R	4. 巻 14
2. 論文標題 Hydrolytic dynamic kinetic resolution of racemic 3-phenyl-2-oxetanone to chiral tropic acid	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 6121-6126
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/D3RA08594E	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takahiro SHIRAI	4. 巻 142
2. 論文標題 Frontier Researches in Medicinal Chemistry Contribute to the Field of Pharmacy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Yakugaku zasshi	6. 最初と最後の頁 345
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/yakushi.21-00185-F	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Takahiro SHIRAI
2. 発表標題 Development of trifluoromethylation of heteroaromatics using acid catalysts
3. 学会等名 HU-CSIR Joint International Workshop 2021（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1．発表者名 白井孝宏、金井求、國信洋一郎
2．発表標題 2-Position-Selective C-H Trifluoromethylation of Quinoline Derivatives
3．学会等名 The Power of Chemical Transformations (国際学会)
4．発表年 2021年

1．発表者名 白井 孝宏、右寺 勇亮、中嶋 龍、熊本 卓哉
2．発表標題 温和な条件の不活性型オレフィンに対する還元的ヘック反応の開発
3．学会等名 日本薬学会第144年会
4．発表年 2024年

1．発表者名 白井孝宏、右寺勇亮、中嶋龍、熊本卓哉
2．発表標題 不活性型オレフィンに対する還元的ヘック反応の開発
3．学会等名 第49回 反応と合成の進歩シンポジウム
4．発表年 2023年

1．発表者名 白井孝宏、右寺勇亮、中嶋龍、熊本卓哉
2．発表標題 温和な条件下における不活性型オレフィンに対する還元的ヘック反応の開発
3．学会等名 第61回 日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国支部学術大会
4．発表年 2022年

1. 発表者名 白井孝宏、右寺勇亮、中嶋龍、熊本卓哉
2. 発表標題 不活性型オレフィンに対する還元的ヘック反応の開発
3. 学会等名 反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 白井孝宏、右寺勇亮、中嶋龍、熊本卓哉
2. 発表標題 温和な条件の不活性型オレフィンに対する還元的ヘック反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 屋良 涼太、中嶋 龍、白井 孝宏、熊本 卓哉
2. 発表標題 ヒドロホウ素化を利用したブレニル基の化学選択的除去法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会(名古屋)
4. 発表年 2022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
---------	---------