

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K15237

研究課題名(和文) エン反応を利用したアリル位炭素-水素結合の自在変換

研究課題名(英文) Deliberate functionalization of allylic C-H bonds via an azo-ene reaction

研究代表者

黒田 悠介 (KURODA, Yusuke)

京都大学・薬学研究科・特定助教

研究者番号：60870863

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)：本研究では、エン反応を利用したアリル位Csp³-H結合の位置・立体選択的な官能基化法を開発し、現状では合成が困難なキラルビルディングブロックを簡便に供給する基盤技術の確立を目指す。本研究により、これまで多段階不斉合成において冗長ながらも定石のごとく扱われていた一連の反応群を革新し、有機合成化学のみならず創薬開発の発展にも寄与する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、sp³炭素を豊富に有する三次元的広がりのある化合物が、従来のsp²炭素からなる平面な化合物に比べて新薬になりやすい事が報告されており、産学双方から大きな注目を集めている。ところが、sp³リッチな化合物群の合成は、キラリティーの精密制御を蓋然的に伴うことから一般に多段階を要する。そのため膨大な数のアナログ合成を迅速に行う必要のある現場において、sp³創薬が効率的に展開されているとは言い難い。本研究では、エン反応を利用したアリル位Csp³-H結合の位置・立体選択的な官能基化法を開発し、現状では合成が困難なキラルビルディングブロックを簡便に供給する基盤技術の確立を目指す。

研究成果の概要(英文)：In this study, I aim to develop a strategy for regio- and stereoselective allylic C-H functionalization via sequential En reaction/transition metal-catalyzed allylic substitution reaction, thereby allowing for rapid access to chiral building blocks that cannot be prepared efficiently in any other way.

研究分野：有機合成化学

キーワード：エン反応 アルケン アリル位置換反応

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、 sp^3 炭素を豊富に有する三次的広がりのある化合物が、従来の sp^2 炭素からなる平面な化合物に比べて新薬になりやすい事が報告されており、産学双方から大きな注目を集めている (*J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6752)。ところが、種々のカップリング反応を駆使することで容易に合成可能な平面化合物群とは異なり、 sp^3 リッチな化合物群の合成は、キラリティーの精密制御を蓋然的に伴うことから一般に多段階を要する。そのため膨大な数のアナログ合成を迅速に行う必要のある現場において、 sp^3 創薬が効率的に展開されているとは言い難く、キラルビルディングブロックの革新的合成法が望まれている。

2. 研究の目的

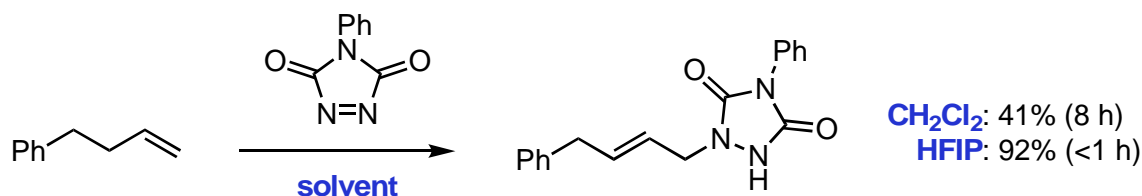
本提案研究では、エン反応を利用したアリル位 Csp^3-H 結合の位置・立体選択的な官能基化法を開発し、現状では合成が困難なキラルビルディングブロックを簡便に供給する基盤技術の確立を目指す。具体的には、1) キラル酸触媒によるアゾ-エン反応の位置および立体選択性の制御、2) アゾ-エン反応成績体であるアリルヒドラジン誘導体のアリル位置換反応の開発、の2課題の達成を最終目標とする。

3. 研究の方法

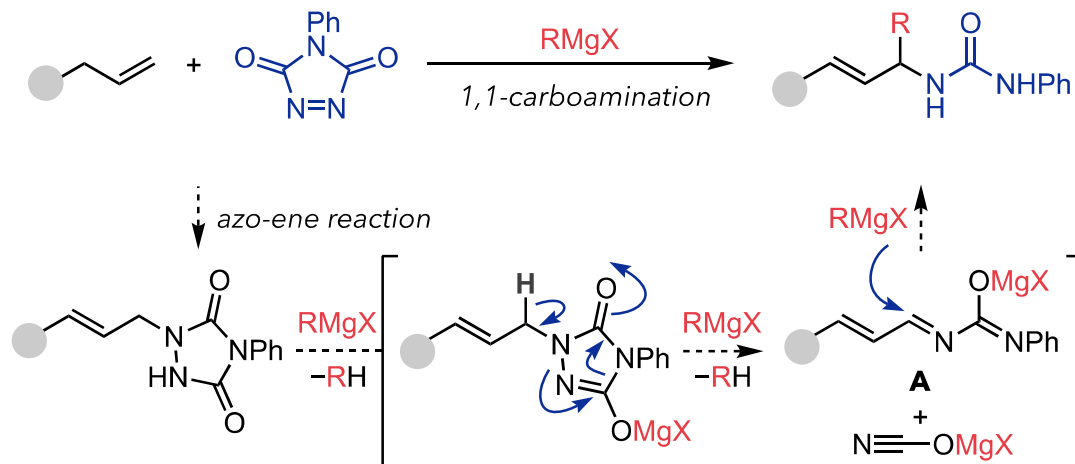
アゾ-エン反応成績体であるアリルヒドラジン誘導体がアリル位置換反応において利用可能な基質であるかを明らかにすべく、アルケンと 4-phenyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione (PTAD) とのエン反応成績体をモデル基質とし、遷移金属、配位子、有機金属試薬、溶媒をスクリーニングすることで、ウラゾールを脱離基としたアリル位置換反応の開発に取り組んだ。

4. 研究成果

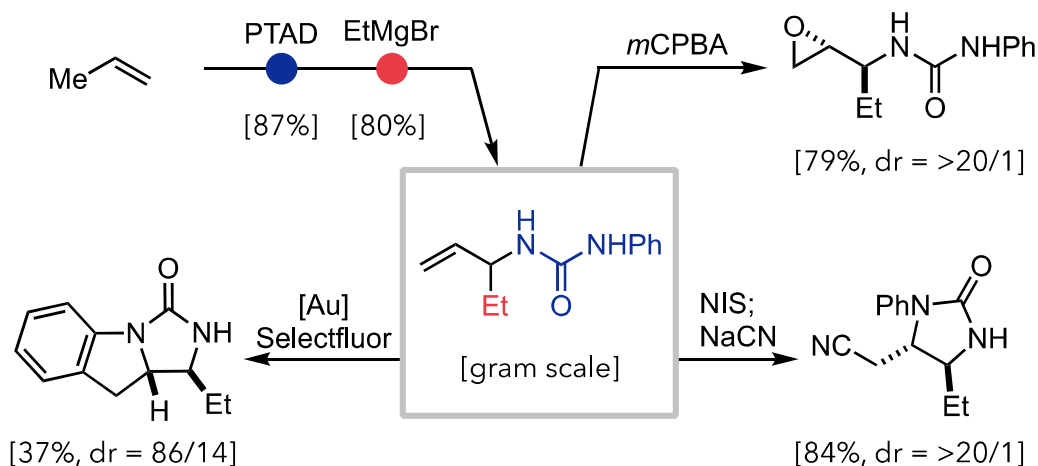
まず、PTAD と小過剰量の末端アルケンとのアゾ-エン反応を種々の一般的な溶媒で行ったが、所望のエン反応成績体の収率は最高でも 41%にとどまった。粗生成物を精査したところ、アゾ-エン反応成績体がさらにもう 1 分子の PTAD と過剰反応したと思われる副生物を質量分析によって検出した。過剰反応を抑制すべく反応溶媒をさらに検討したところ、hexafluoro-2-propanol (HFIP) が反応を加速する共に過剰反応を抑制する理想的な溶媒であることを見出し、アゾ-エン反応成績体の収率が 92%まで向上することを発見した (発表論文 1)



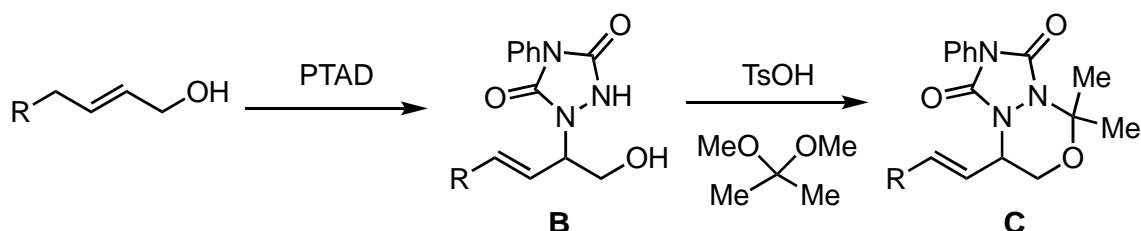
続いて、得られたアゾ-エン反応成績体と有機マグネシウム試薬とのアリル位置換反応を検討した。膨大な種類の遷移金属錯体を検討したが、所望の置換反応は進行せず、専ら原料が回収される結果となった。これは、ウラゾールのアミドプロトンが有機マグネシウム試薬によって脱プロトン化されることで脱離能が低下したためであると考えられる。検討の過程において、1,4-ジオキサンを反応溶媒に用いた時にのみ原料が消失し、新たな生成物が確認された。NMR と質量分析により、ウラゾールの窒素-窒素結合の切断によって生じたイミン **A** に対し、有機マグネシウム試薬が付加したものと考えられるウレアが得られた。



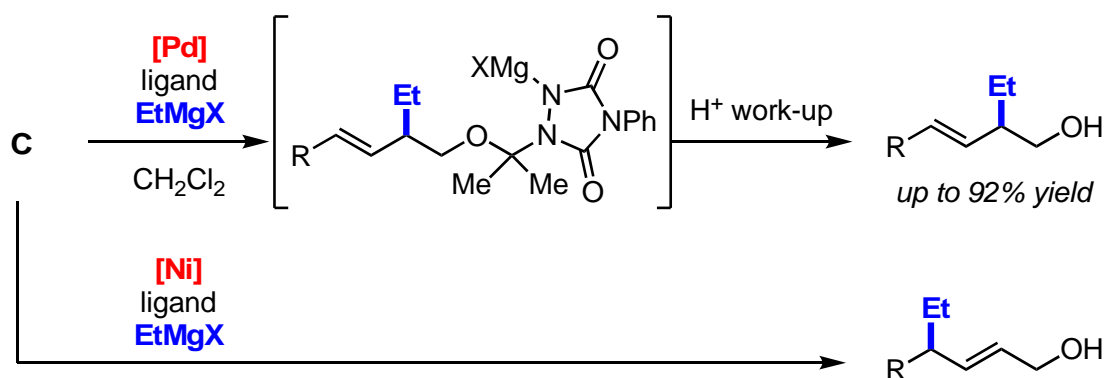
詳細な検討の結果、Schlenk 平衡によって生じたジアルキルマグネシウムが本反応の進行に必須の活性種であり、1,4-ジオキサンは Grignard 試薬からジアルキルマグネシウムの不可逆的な生成に必要であることを明らかにした。さらに基質一般性の拡大を行うことで、単純な炭化水素であるプロペンから僅か 3 工程で複雑な含窒素化合物群を合成することを可能した (発表論文 2)。



当初の目的であったアゾ-エン反応成績体のアリル位置換反応を達成すべく、前項で問題となっていた有機マグネシウム試薬によるウラゾールの脱プロトン化に対処することとした。具体的には、アリルアルコールと PTAD とのエン反応成績体 **B** を 2,2-dimethoxypropane によって処理することで得られる **C** を基質として用い、有機マグネシウム試薬とのアリル位置換反応を再度検討した。



遷移金属としてパラジウムを選択し、配位子のスクリーニングを行ったところ、特定のホスフィン配位子を用いた際に所望の反応が進行することを見出し、反応を酸性条件で後処理することで、位置換体を最高 92% の収率で生成物を得ることに成功した (論文投稿準備中)。興味深いことに同様の反応において他の遷移金属錯体を精査したところ、ニッケル錯体を用いた際に位において置換反応が進行することを発見した。今後反応条件を精査することで収率の向上を図る予定である。



以上のように、酸性度の高いプロトンを保護することで、アゾ-エン反応成績体が有機マグネシウム試薬とのアリル位置換反応において利用可能な基質であることを明らかにすることができた。今後の展開として、より官能基共存性に優れた有機ホウ素試薬を用いることで、アゾ-エン反応成績体中の酸性度の高いプロトンを保護することなく、直接アリル位置換反応の基質として用いることを目指す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Kuroda Yusuke	4. 巻 70
2. 論文標題 Remarkable Solvent Effect of Fluorinated Alcohols on Azo-Ene Reactions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 359 ~ 361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c22-00076	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 Kuroda Yusuke	4. 巻 24
2. 論文標題 1,1-Carboamination of Terminal Alkenes via a Reaction of Azo-Ene Adducts with Grignard Reagents	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 6224 ~ 6229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.2c02585	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 黒田悠介
2. 発表標題 アゾ-エン反応を経由した末端アルケンの 1,1-カルボアミノ化
3. 学会等名 第48回 反応と合成の進歩シンポジウム
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
---------	---------