

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2012～2014

課題番号：24685015

研究課題名(和文) 機能分子合成を指向した化学選択的炭素-炭素結合形成反応の開発

研究課題名(英文) Development of Chemoselective Carbon-Carbon Bond Formation Reactions Directed toward Synthesis of Functional Molecules

研究代表者

大宮 寛久 (Ohmiya, Hirohisa)

北海道大学・理学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：40508876

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,100,000円

研究成果の概要(和文)：研究者は、金属の酸化数が変化しにくいという銅元素の化学反応における特徴を活かした合理的触媒設計により、汎用性の高い有機ホウ素化合物を用いた高選択的合成反応を開発した。そしてこれらを不斉炭素-炭素結合形成反応に展開した。たとえば、世界初であるアルキルホウ素化合物の不斉アリル化や不斉共役付加を見出した。近年では、有機化合物に最も豊富に存在する炭素-水素結合の利用に着目し、これらの立体選択的変換反応を開発した。本研究は、銅触媒の化学の可能性を開拓した先駆的なものであり、銅触媒反応の新たな設計指針を打ち立てることで当該分野の拡大発展に大きく貢献した。

研究成果の概要(英文)：The researcher developed unprecedented synthetic reactions based on the catalyst design focusing on a characteristic feature of copper that is relatively resistant to oxidation state change. Specifically, he developed new types of highly selective carbon-carbon bond formation reactions of organoboron compounds with copper catalyst systems. This research has been expanded to catalytic enantioselective carbon-carbon bond formation reactions. The focus of the research has shifted to catalytic C-H functionalization for stereoselective carbon-carbon bond formation reactions. The achievement has pioneered the potential of copper chemistry, and established new designing concepts of copper catalysis.

研究分野：有機合成化学

キーワード：銅触媒 不斉合成 有機ホウ素化合物 C-H官能基化 アリル化

1. 研究開始当初の背景

有機合成化学は、分子変換技術の提供や機能物質の生産を通じて材料科学、医薬農開発、生命科学の進展に大きな貢献をしてきた。しかし真の物質生産に結びつけるには幾つかの課題が残っている。その一つとして挙げられるのが化学反応における選択性の問題である。つまり理想的な分子合成には化学選択性（官能基許容性、立体障害の許容性、100%収率）、位置選択性、立体選択性を兼ね備えた合成反応が必要不可欠である。特に単純かつ迅速にそして無駄なく合成する必要がある複合系機能性物質や多官能性生体関連分子には、これら選択性の要求が最も厳しい。

2. 研究の目的

研究者は、化学反応における選択性の問題解決を軸として、機能分子合成を指向した炭素-ホウ素/炭素-水素結合の高選択的炭素-炭素結合変換反応の開発を目的とした。

3. 研究の方法

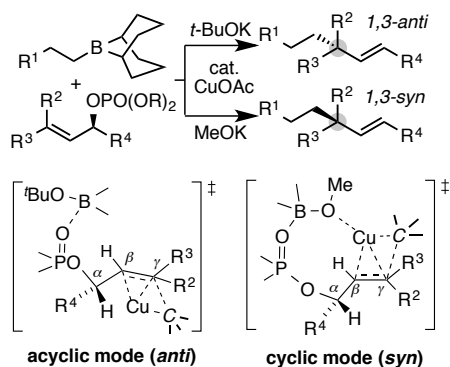
ベースメタルである銅元素の化学反応における特徴に着目した触媒反応設計を行った。つまり、金属の酸化数が変化しにくいという従来欠点とされるこのような特性を、逆に高選択的触媒設計の鍵とした。

4. 研究成果

(1) 高選択的炭素-ホウ素結合変換反応

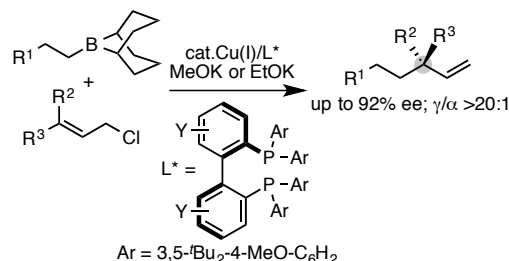
① 銅触媒によるキラルリン酸アリの立体分岐型アルキル化

Cu(I)触媒による 9-BBN 型アルキルボランとキラル第二級リン酸アリルの立体分岐型カップリング反応を開発した。塩基の高さを変えるだけで 1,3-*anti* と 1,3-*syn* の立体化学を反転制御することに成功した。反応の鍵はアルキルボランと Cu(I)錯体の金属交換で生成するアルコキシボラン (9-BBN-OR) が付加脱離段階においてルイス酸として協同的に働く。



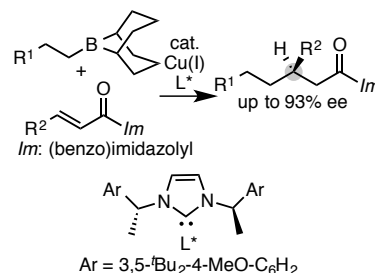
② 銅触媒による不斉アリル-アルキルカップリング反応

9-BBN 型アルキルボランのアリル型カップリングを触媒的不斉合成に発展させることに成功した。つまり、銅-二座ホスフィン錯体触媒による反応を利用して官能基化された分岐炭素骨格を持つキラルな末端アルケン、官能基化アリルシラン、第四級不斉炭素中心などを高選択的に合成できることを示した。



③ アルキルボランの銅触媒不斉共役付加

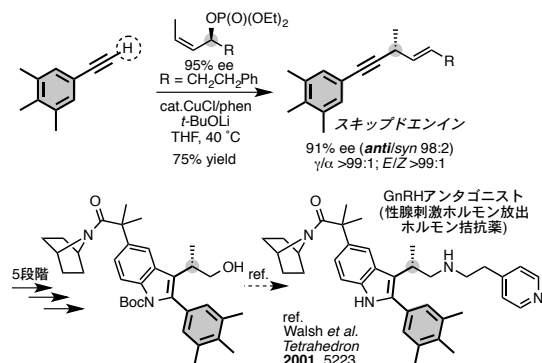
独自に開発された Cu(I)/N-ヘテロ環カルベン錯体触媒を用いることで、アルキルボランのイミダゾリル α , β -不飽和ケトンに対するエナンチオ選択的共役付加反応を開発した。sp³-アルキルホウ素化合物の不斉共役付加に実現した初めての例である。



(2) 高選択的炭素-水素結合変換反応

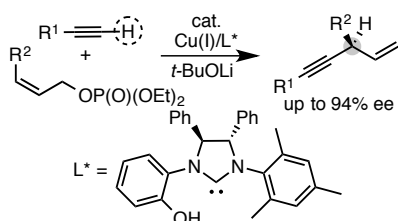
① 末端アルキンとキラルリン酸アリの立体特異的カップリング反応

末端アルキンのような比較的酸性度の高い炭素-水素結合を持つ化合物を直接、 γ 位置選択的立体特異的アリル化反応に適用できることを見出した。アルキンとアルケン間に不斉 sp³ 炭素原子が挿入したスキップドエンインを与える。この反応を利用して GnRH アンタゴニストの形式全合成を達成した。



② 末端アルキンの不斉アリル系カップリング反応

不斉 *N*-ヘテロ環カルベン-Cu(I)錯体触媒を用いた末端アルキン C(sp)-H 結合のエナンチオ選択的 direct アリル化が開発された。末端アルキンと第一級リン酸アリルの反応が、触媒量の CuCl とフェノール性水酸基を有する不斉 *N*-ヘテロ環カルベン配位子前駆体、*t*-BuOLi 存在下、トルエン/塩化メチレン混合溶媒中、優れた位置 (分岐) 選択性およびエナンチオ選択性で進行した。本反応では、シリル、脂肪族、芳香族アルキンを含む様々な末端アルキンを C(sp)-H 結合の事前活性化なしに直接利用できる。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 13 件)

- ① Kazunori Nagao, Hirohisa Ohmiya, Masaya Sawamura, *Anti-Selective Vicinal Silaboration and Diboration of Alkynoates through Phosphine Organocatalysis*, *Org. Lett.* **17**, 1304–1307 (2015). DOI: 10.1021/acs.orglett.5b00305. 査読有
- ② Ayumi Harada, Yusuke Makida, Tatsunori Sato, Hirohisa Ohmiya, Masaya Sawamura, *Copper-Catalyzed Enantioselective Allylic Alkylation of Terminal Alkyne Pronucleophiles*, *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 13932–13939 (2014). DOI: 10.1021/ja508433. 査読有
- ③ Kazunori Nagao, Hirohisa Ohmiya, Masaya Sawamura, *Phosphine-Catalyzed Anti-Carboration of Alkynoates with Alkyl-, Alkenyl-, and Arylboranes*, *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 10605–10608 (2014). DOI: 10.1021/ja506310v. 査読有
- ④ Kentaro Hojoh, Yoshinori Shido, Hirohisa Ohmiya, Masaya Sawamura, *Construction of Quaternary Stereogenic Carbon Centers through Copper-Catalyzed Enantioselective Allylic Cross-Coupling with Alkylboranes*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 4954–4958 (2014). DOI: 10.1002/anie.201402386. 査読有
- ⑤ Hirohisa Ohmiya, Masaya Sawamura, *Copper-Catalyzed Allylic Substitution and Conjugate Addition with Alkylboranes*, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **72** (Special Issue in English), 1207–1217 (2014). 査読有
- ⑥ Takaaki Ishii, Ryo Watanabe, Toshimitsu Moriya, Hirohisa Ohmiya, Seiji Mori, Masaya Sawamura, *Cooperative Catalysis of Metal and O-H...O/sp³-C-H...O Two-point Hydrogen Bonds in Alcoholic Solvents: Copper-catalyzed Enantioselective Direct Alkynylation of Aldehydes with Terminal Alkynes*, *Chem. Eur. J.* **19**, 13547–13553 (2013). DOI: 10.1002/chem.201301280. 査読有
- ⑦ Takamichi Wakamatsu, Kazunori Nagao, Hirohisa Ohmiya, Masaya Sawamura, *Synthesis of Trisubstituted Alkenylstannanes through Copper-Catalyzed Three-Component Coupling with Alkylboranes, Alkynoates, and Tributyltin Methoxide*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 11620–11623 (2013). DOI: 10.1002/anie.201305973. 査読有
- ⑧ Yusuke Makida, Yurie Takayama, Hirohisa Ohmiya, Masaya Sawamura, *Copper-Catalyzed γ -Selective and Stereospecific Direct Allylic Alkylation of Terminal Alkynes: Synthesis of Skipped Enynes*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 5350–5354 (2013). DOI: 10.1002/anie.201300785. 査読有
- ⑨ Yoshinori Shido, Mika Yoshida, Masahito Tanabe, Hirohisa Ohmiya, Masaya Sawamura, *Copper-Catalyzed Enantioselective Allylic Substitution with Alkylboranes*, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 18573–18576 (2012). DOI: 10.1021/ja3093955. 査読有
- ⑩ Umi Yokobori, Hirohisa Ohmiya, Masaya Sawamura, *Synthesis of Allenylsilanes through Copper-Catalyzed γ -Selective Coupling between γ -Silylated Propargylic Phosphates and Alkylboranes*, *Organometallics* **31**, 7909–7913 (2012). DOI: 10.1021/om300552f. 査読有
- ⑪ Mika Yoshida, Hirohisa Ohmiya, Masaya Sawamura, *Enantioselective Conjugate Addition of Alkylboranes Catalyzed by a Copper-*N*-Heterocyclic Carbene Complex*, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 11896–11899 (2012). DOI: 10.1021/ja304481a. 査読有
- ⑫ Kazunori Nagao, Umi Yokobori, Yusuke Makida, Hirohisa Ohmiya, Masaya Sawamura, *Reversible 1,3-Anti/Syn Stereochemical Courses in Copper-Catalyzed γ -Selective Allyl-Alkyl Coupling between Chiral Allylic Phosphates and Alkylboranes*, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 8982–8987 (2012). DOI: 10.1021/ja302520h. 査読有
- ⑬ Kazunori Nagao, Hirohisa Ohmiya, Masaya Sawamura, *Functional Group*

Tolerable Synthesis of Allylsilanes through Copper-Catalyzed γ -Selective Allyl-Alkyl Coupling between Allylic Phosphates and Alkylboranes, *Synthesis* **44**, 1535–1541 (2012). DOI: 10.1055/s-0031-1290818. 査読有

〔学会発表〕(計 12 件)

- ① 京都薬科大学創薬科学フロンティアシンポジウム, 2014. 11. 22-23, 京都市, 銅触媒の機能化に基づく高選択的有機合成反応の開発; 大宮寛久
- ② Vietnam Malaysia International Chemical Congress, 2014.11.7-9, Daewoo Hotel Hanoi (Vietnam), Phosphine-Catalyzed Carboboration of Alkynoates with Alkyl-, Alkenyl-, and Arylboranes; Hirohisa Ohmiya, Kazunori Nagao, Masaya Sawamura
- ③ Malaysia Vietnam International Chemical Congress, 2014.11.3-5, Putra World Trade Centre (Malaysia), Copper-Catalyzed Enantioselective Allylic Alkylation of Terminal Alkynes; Hirohisa Ohmiya, Ayumi Harada, Yusuke Makida, Masaya Sawamura
- ④ 平成26年度第1回有機金属若手研究者の会, 2014. 9. 22, 九州大学 馬出キャンパス (福岡市), 銅触媒の機能化による高選択的有機合成反応の開発; 大宮寛久
- ⑤ 第47回有機金属若手の会 夏の学校, 2014. 9. 1-3, 休暇村 大久野島 (竹原市), 銅触媒の機能化による高選択的有機合成反応; 大宮寛久
- ⑥ 日本化学会第94春季年会, 2014. 3. 27-30, 名古屋大学 (名古屋市), 銅触媒による高選択的合成反応の開発; 大宮寛久
- ⑦ 岡山大学次世代研究者・異分野研究連携育成支援事業シンポジウム「遷移金属触媒が先導する新しい分子変換」, 2013. 12. 19, 岡山大学 (岡山市), 銅触媒による高選択的炭素骨格構築法の開発; 大宮寛久
- ⑧ 第2回卓越拠点有機若手ワークショップ, 2013. 11. 18-19, 京都大学 (京都市), 銅触媒による高選択的炭素骨格構築法の開発; 大宮寛久
- ⑨ ISCC-10 (10th International Symposium on Carbanion Chemistry), 2013.9.23-26, Doshisha University (Kyoto), Enantioselective Conjugate Addition and Allylic Substitution with Alkylboranes Catalyzed by Copper(I) Complexes; Hirohisa Ohmiya.
- ⑩ 第10回北大若手研究者の会, 2013. 8. 2, 北海道大学 (札幌市), アリル型化合物のクロスカップリング反応; 大宮寛久
- ⑪ 第7回日本化学会東海支部若手研究者フ

ォーラム「分子科学のライジングスター」, 2013. 7. 17, 名古屋大学 (名古屋市), 高選択的アリル系カップリング反応の開発と展開; 大宮寛久

- ⑫ The 1st FCC International Symposium ~Next Generation of Molecular Chemistry~, 2013.2.22, Hokkaido University (Sapporo), Development of Highly-controlled Allylic Bond Formation Reactions; Hirohisa Ohmiya.

〔その他〕

ホームページ等

<http://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/~orgmet/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大宮 寛久 (HIROHISA OHMIYA)

北海道大学・大学院理学研究院・准教授

研究者番号：4050887

(2) 研究分担者

なし ()

(3) 連携研究者

なし