

## 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：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25620072

研究課題名(和文) 不飽和炭化水素類の環境調和型分子変換反応の開発

研究課題名(英文) Development of Environmentally-friendly Molecular Transformations of Unsaturated Compounds

研究代表者

大宮 寛久 (Hirohisa, Ohmiya)

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) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：研究者は、不飽和化合物であるアルキン誘導体を出発原料とした銅(I)触媒反応の開発を検討した。その結果、9-BBN型アルキルボラン/アルキノエート/スズアルコキシドの銅(I)触媒高選択的三成分カップリング反応を用いたアルケニルスズ化合物の合成法を開発した。さらに、分子状水素を用いた内部アルキンの銅/N-ヘテロ環カルベン錯体触媒シン選択的水素化反応を見出した。

研究成果の概要(英文)：The researcher examined copper(I)-catalyzed reactions using alkyne substrates. As a result, a copper-catalyzed three-component coupling with alkylboranes, alkynoates, and tributyltin methoxide was developed as a versatile route to trisubstituted alkenylstannanes. Additionally, syn-selective hydrogenation of internal alkynes with molecular hydrogen under the influence of a catalytic amount of copper complexes was achieved.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不飽和化合物 銅触媒 カルボスタニル化 水素化

### 1. 研究開始当初の背景

遷移金属錯体触媒による有機合成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、化学反応における分子活性化の手法に関しては、未だ課題が残る。たとえば、従来では炭素-炭素結合形成において、入手容易な炭素源を数段階経て有機典型金属反応剤のようなカルボアニオンに変換し、求電子剤と反応させる必要がある。しかし、低環境負荷・資源の制約の観点からは入手容易な炭素源をより直接的かつクリーンな方法により変換することが高く要求されている。

### 2. 研究の目的

化学工業の基本原料であるアルケンやアルキン類などの不飽和炭化水素化合物の直接的かつ斬新な分子変換プロセスの開発に挑戦する。

### 3. 研究の方法

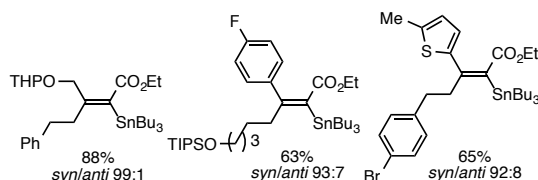
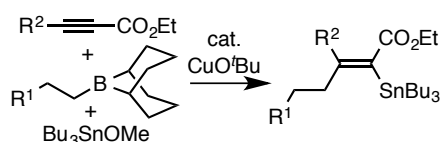
銅(I)アルコキシド触媒の作用原理を基盤とし、有機銅あるいはヒドリド銅種の炭素-炭素三重結合への付加を利用する反応設計を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) 銅触媒三成分アルキルスタニル化

多置換アルケン是有機合成上、極めて重要な合成中間体であり、効率的かつ選択的な合成手法の開発が求められている。研究者は、銅触媒によるアルキルボラン/アルキノエート/スズアルコキシドの三成分カップリングを用いた三置換ビニルスズの合成法を開発した。

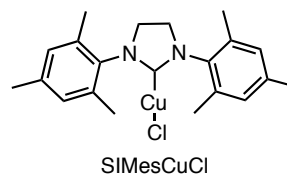
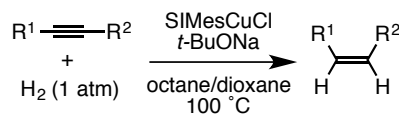
末端アルケンの 9-BBN-H を用いたヒドロホウ素化により調製されたアルキルボラン、アルキノエート、 $\text{Bu}_3\text{SnOMe}$  を触媒量の  $\text{CuOAc}$  (10 mol%)、 $t\text{-BuOK}$  (10 mol%) 存在下、1,4-ジオキサン溶媒中 60 °C で作用させると三成分アルキルスタニル化反応が進行し、三置換ビニルスズ化合物が得られた。本反応では、アルキル基とスズ基がアルキノエートの  $\beta$ 位と  $\alpha$ 位にそれぞれ完全な位置選択性を伴ってシン付加の形式で導入される。本手法は、末端アルケンを求核剤前駆体として利用する還元的合成反応である。合成された三置換ビニルスズを右田-小杉-Stille クロスカップリングなどのような様々な分子変換反応を用いることで、医薬品あるいは生物活性化化合物に多く見られる四置換オレフィンに誘導できた。また本反応は、形式的なアルキンのアルキルスタニル化反応であり、これまで実現困難であったアルキル基の導入を可能にした。



#### (2) 銅(I)触媒と分子状水素によるアルキンの水素化反応

銅ヒドリド種による不飽和化合物の水素化還元反応は、その温和な反応条件と優れた化学選択性により有機合成上有用であり、その開発研究は活発に行われている。近年では、ヒドロシランと銅錯体触媒によって形成させた銅ヒドリド種がアルキンの水素化反応に有効であり、シス-アルケンを高選択的に合成できることが報告されている。今回、研究者は新たなヒドリド源として分子状水素を用いた内部アルキンの銅触媒水素化反応を開発した。

分子状水素を用いた内部アルキンの銅触媒水素化反応を開発した。水素雰囲気下、6-ドデシンに対して触媒量の  $\text{CuCl}/N$ -ヘテロサイクリックカルベン錯体触媒 (10 mol%) と  $t\text{-BuONa}$  (10 mol%) をオクタン/1,4-ジオキサン混合溶媒中、100 °C で作用させるとシス-アルケンが高いシン選択性 ( $cis/trans >99:1$ ) で得られた。



### 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 8 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*-Carboboration 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 Takaoki Ishii, Ryo Watanabe, Toshimitsu Moriya, Hirohisa Ohmiya, Seiji Mori, Masaya Sawamura, Cooperative Catalysis of Metal and O–H···O/sp<sup>3</sup>–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  $\gamma$ -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
- [学会発表] (計 14 件)
- ① 日本化学会第 95 春季年会, 2015. 3. 26–29, 日本大学理工学部 船橋キャンパス/薬学部 (船橋市), 銅(I)触媒と分子状水素によるアルキンの水素化反応, 若松鷹道, 大宮寛久, 澤村正也
- ② 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, 京都薬科大学 (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
- ③ 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
- ④ 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
- ⑤ 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
- ⑥ 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
- ⑦ 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
- ⑧ 日本化学会第 94 春季年会, 2014. 3. 27–30, 名古屋大学 (名古屋市), 銅触媒によるアルキルボラン/アルキノエート/求電子剤三成分カップリングを用いた多置換アルケンの合成, 若松鷹道, 大宮寛久, 澤村正也
- ⑨ 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
- ⑩ 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
- ⑪ 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.
- ⑫ 第60回有機金属化学討論会, 2013. 9. 12–14, 学習院大学 (豊島区), 銅触媒によるアルキルボラン/アルキノエート/スズアルコキシドの三成分カップリングを用いた三置換ビニルスズ化合物の合成, 若松鷹道, 長尾一哲, 大宮寛久, 澤村正也
- ⑬ 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
- ⑭ 第7回日本化学会東海支部若手研究者フ

オーラム「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

[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