

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 2 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860012

研究課題名(和文)触媒制御型化学選択的反応の開発

研究課題名(英文)Development of catalyst-controlled chemoselective reactions

研究代表者

矢崎 亮 (Yazaki, Ryo)

九州大学・薬学研究科(研究院)・助教

研究者番号：70635812

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：触媒的無保護アミノアルコールを用いたヒドロキシ基選択的共役付加反応を開発した。本反応を用いることで、クリック反応へと適用可能なアジド基や蛍光団として有用なタンシル基など様々な官能基を低反応性官能基であるヒドロキシ基へ導入することが可能となった。さらに、これら化学選択性だけでなくアミノジオールを用いた位置選択性の触媒的な制御にも成功した。

研究成果の概要(英文)：Catalytic hydroxy group-selective conjugate addition reactions of amino alcohols were developed. A variety of functional groups such as azide group installation for click-chemistry and facile fluorescent labeling onto the less reactive hydroxy group demonstrated the synthetic utility of the present chemoselective catalysis. Moreover, chemo- and regioselective reaction of unprotected aminodiol was achieved.

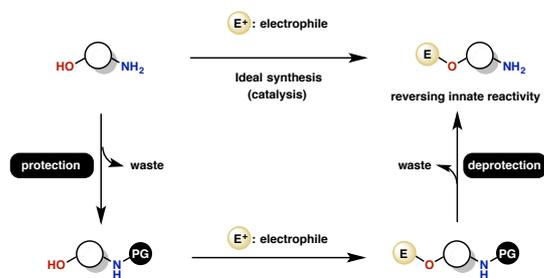
研究分野：有機合成化学

キーワード：化学選択性 位置選択性 アミノアルコール アミノジオール 協奏機能触媒 官能基導入 無保護  
アトムエコノミー

## 1. 研究開始当初の背景

現代有機合成化学において、環境調和の観点から、医薬品や機能性分子の、効率的かつ最小限の廃棄物による高選択的な合成手法の開発が強く望まれている。中でも既存の合成手法では発現できない新たな選択性を触媒によって制御する反応は、複雑天然物や官能基密集型化合物の合成終盤における多様性志向型の合成手法、アトム、ステップ、レドックスエコノミーの観点からその開発は急務である。

一般的に反応を行う場合、その生成物は、基質本来の求核性や求電子性などに強く依存しており、例えば、通常の反応条件でアミノアルコールを求核剤として用いる場合、求核性の高いアミノ基が選択的に反応する。そのため通常の合成手法では、保護基を用いてアミンの求核性を低下させ、ヒドロキシ基由来の生成物を得ている。しかしながら本合成手法では保護、脱保護の2段階余分にかかり、多くの廃棄物を生じてしまう。またヒドロキシ基と選択的に反応させる方法として過剰量の酸又は塩基を作用させる方法も報告されているものの、原子効率や官能基許容性等に問題があることから、依然として代替法が強く望まれている。



これまでに触媒制御によるアミノ基共存下におけるヒドロキシ基の選択的な反応は、アリール化やエステル交換反応などに限定されている。さらにいずれの反応においても化学量論量の不要物が生じてしまう点や、アミノアルコールの基質一般性が限定されている点において改善の余地が残されている。またこれまでアミノ基共存下、複数のヒドロキシ基の中から特定のヒドロキシ基のみを選択的に反応させる位置選択的な手法は開発されていない。

## 2. 研究の目的

我々は新たにアミノ基共存下におけるヒドロキシ基の触媒制御型化学選択的反応として有機合成で汎用される「共役付加反応」に着目した。本反応はプロトン移動のみによるアトムエコノミーに優れた反応である。さらに種々の求電子剤との組み合わせや、反応生成物の変換を行うことで様々な官能基を導入可能であり、多様性志向型のライブラリーの迅速構築に望ましい。本研究では触媒の化学選択的反応による直接的官能基導入法の開発を目的とする。

## 3. 研究の方法

協奏機能触媒によって求核性の高いアミノ基共存下におけるヒドロキシ基の化学選択的反応を、プロトン移動のみの条件にて達成する。求核剤であるアミノアルコールが比較的ハード Lewis 塩基である一方で、求電子剤として不飽和ニトリルの他、様々な基質を用いる。またソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基による求核剤/求電子剤の同時活性化機構を駆使し、無触媒条件下においてアミノ基が反応してしまう反応系においても、望みのヒドロキシ基との反応が進行する反応系を確立し、アミノ基存在下におけるヒドロキシ基選択的共役付加反応の一般論を提示する。

## 4. 研究成果

【平成25年度】

申請者はこれまでにソフト Lewis 塩基性を有する不飽和ニトリルを求電子剤とした触媒的化学選択的共役付加反応を開発することに成功している (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1611)。本反応ではアミノアルコールのヒドロキシ基選択性のみならず、ソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基協奏機能触媒を用いることでソフト Lewis 塩基性を示す不飽和ニトリル選択的な反応も可能としている。またヒドロキシ基付加体のニトリル基は、カルボン酸やアミド、アミン、テトラゾールなど様々な官能基へと変換可能であった。本年度では、より短工程かつ直接的に様々な官能基を導入可能な手法の開発に着手した。

そこで本年度は求電子剤として不飽和スルホニル化合物に着目した。本試薬はこれま

でチオールやアミノ基との反応による官能基導入試薬として用いられている。しかしより反応性の低いヒドロキシ基との反応報告例は限られており、また基質適用範囲の広い触媒的な反応も報告されていない。また塩基条件では、不飽和スルホニル化合物の高い反応性のためポリマー化など副反応が進行することが問題であった。

そこでこれまでの知見を基にソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基協奏機能触媒の検討を行った。これまでの最適触媒であった銅触媒を用いた場合に良好な収率かつ高い化学選択性にて目的とするヒドロキシ基付加体を得ることが可能であった。さらなる Lewis 酸の検討を行ったところ、銀触媒を用いた場合により高い収率を得ることに成功した。そこで続いて基質一般性の検討を行った。その結果、ハロゲン化アリアル基やピリジル基など様々な官能基が適用可能であった。またクリック反応への適用可能なアジド基や蛍光団であるダンシル基なども、より反応性の高いアミノ基共存下において、ヒドロキシ基選択的に導入可能であった。さらに本反応ではアミノアルコールの基質適用範囲の拡大にも成功した。これまでは求核性が高く化学選択性の低下が確認されていた環状二級アミノ基共存下においても高化学選択性を維持することに成功し、また反応性の低い二級ヒドロキシ基も適用可能であった。またペプチドや核酸誘導体、医薬品なども適用可能であった。また本反応の有用性を示すため医薬品のヒドロキシ基選択的な蛍光団の導入にも成功した。

また本年度より、アミノ基とヒドロキシ基の化学選択性だけでなく、共役付加反応とエステル交換反応の化学選択性も問題となる不飽和エステルを用いた触媒反応の開発にも着手した。不飽和エステルを用いた反応生成物は、エステル部位の官能基変換が容易であるため有用な合成素子となり得る。しかしながらこれまで触媒的反応ではエステル交換反応や加水分解反応が併発してしまうことが問題であった。我々は触媒的にソフト金属アルコキシド種を生成させることで、ハードなエステル交換反応を抑制し、ソフトな望みの共役付加反応を化学選択的に進行させることが可能ではないかと考えた。種々検討を行ったところ、塩基のみでは望みでないエ

ステル交換反応が低収率ながら進行してしまうのに対し、ソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基協奏機能触媒を用いることで共役付加反応選択的に反応を進行させることに成功した。本反応においても銀触媒が最適であることが確認された。またより反応性の低い不飽和アミドを用いた場合においてもヒドロキシ基選択的に反応を進行させることに成功した。

#### 【平成26年度】

本年度では、化学選択性制御に加えて、アミノジオールを用いた位置選択的な反応の開発を行った。我々は保護基フリーのアミノ基を配向基として用いることでβ位のヒドロキシ選択的な反応が実現できるのではないかと考えた。種々検討を行った結果、本反応ではソフト Lewis 酸の配位子が位置選択性に重要であることを見出した。そこで配位子の網羅的な検討を行ったところ、アミノ基のβ位ヒドロキシ基選択的に反応を進行させることに成功した。また本反応では、Brønsted 塩基のみでは位置選択性の顕著な低下が確認されることからソフト Lewis 酸の Lewis 酸性が高い位置選択性発現に重要であると考えられる。さらに最適条件を用いることで、化学選択的かつ位置選択的に蛍光団であるダンシル基を導入することに成功した。

#### 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)

[学会発表] (計 18 件)

矢崎亮、上杉修平、李釗、大嶋孝志  
アミン共存下におけるアルコールの化学選択的触媒的共役付加反応  
第40回反応と合成の進歩シンポジウム  
2014年11月10日

Ryo Yazaki, Shuhei Uesugi, Zhao Li, Takashi Ohshima

Catalytic chemoselective conjugate addition of alcohols over amines

The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem)

2015年12月19日

〔その他〕

ホームページ等

<http://green.phar.kyushu-u.ac.jp>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

矢崎 亮 (YAZAKI Ryo)

九州大学大学院薬学研究院・助教

研究者番号：70635812

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし