

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03803

研究課題名(和文)レアメタルフリー有機合成を指向した不斉炭素-炭素結合形成反応の開発

研究課題名(英文)Development of asymmetric catalysis directed toward rare-metal-free organic synthesis

研究代表者

大宮 寛久 (Ohmiya, Hirohisa)

金沢大学・薬学系・教授

研究者番号：40508876

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：研究者は環境負荷低減とレアメタルフリー有機合成を指向し、銅触媒あるいは有機分子触媒による新しい物質合成技術の開発を行った。たとえば、キラルN-ヘテロ環カルベン-フェノール複合配位子のような独自の有機配位子をデザインし、この銅(I)錯体触媒を用いることで、これまで実現困難だった不斉炭素-炭素結合形成反応の開発に繋がった。また、有機分子触媒を活用することで、炭素-ホウ素、ホウ素-ホウ素、炭素-炭素のような化学結合を切断し、不飽和結合に導入する新しい付加型反応を開発した。

研究成果の概要(英文)：The researcher conducted an investigation on the rare-metal-free organic synthesis with “copper catalysis” and “organocatalysis”. For example, the creative and progressive catalysis designs introduced properties of copper catalyst into the principles of highly enantioselective reactions in an innovative manner. The new organocatalytic methodologies for efficient activation of chemical bonds were developed.

研究分野：有機合成化学

キーワード：銅触媒 有機分子触媒 不斉反応 C-H官能基化 有機ホウ素化合物

1. 研究開始当初の背景

触媒的不斉合成反応は、複雑な構造をもつキラル有機分子の供給法として、これまで医薬農、生命科学の分野に大きく貢献してきた。近年では、複雑系機能性分子合成に必要な不可欠な官能基許容性や直裁性を兼ね備えた手法の研究開発が活発に行われている。そして、遷移金属錯体触媒による不斉合成がその最先端を担っている。一方で、化学反応プロセスによる環境負荷軽減の重要性が今後益々増大することは間違いない。したがって触媒に用いるレア金属のベース金属による代替、さらにはメタルフリー不斉合成への転換が大きな課題となっている。

2. 研究の目的

本研究は、環境負荷低減とレア金属フリー有機合成を指向し、銅あるいは求核性有機分子触媒による不斉合成法を開発することで有機合成化学に貢献するものである。炭素-ホウ素あるいは炭素-水素結合を用いることで、官能基許容性や直裁性を兼ね備えた不斉炭素-炭素結合形成反応の開発を目指す。

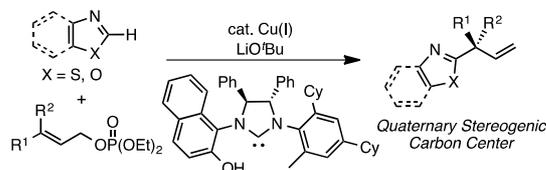
3. 研究の方法

これまでの研究蓄積がある銅触媒反応開発では、協同的不斉銅錯体触媒系を創製し、有機銅をプロキラル不飽和種とエナンチオ選択的に反応させる。求核触媒反応開発では、求核性有機分子触媒による炭素-ホウ素結合活性化機構に基づき、不斉炭素-炭素結合形成反応を開発する。

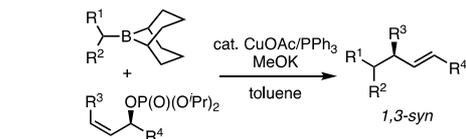
4. 研究成果

(1) 銅触媒反応開発

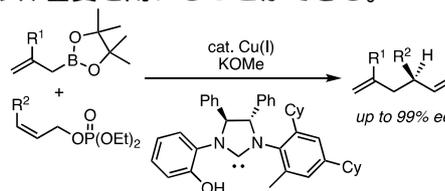
キラル *N*-ヘテロ環カルベン-ナフトール複合配位子を新規開発し、協奏的触媒機構に基づく反応設計により、電子不足ヘテロアレンと第一級リン酸アリルを用いた不斉アリル系カップリング反応を開発した。そして、90% ee を超える高いエナンチオ選択性で全炭素置換第四級不斉炭素中心を構築できた。



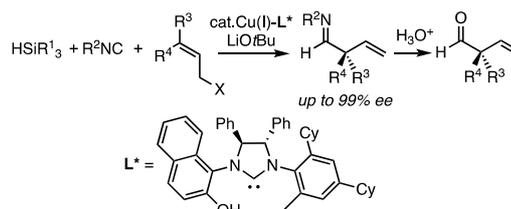
9-BBN型第2級アルキルボランとキラル第2級リン酸アリルを用いた銅/ PPh_3 錯体触媒によるアリル系カップリング反応を開発した。反応は、位置選択的かつ1,3-*syn*の立体化学で進行する。本手法は、鎖状あるいは環状の第2級アルキルボランを利用できた。



フェノール-*N*-ヘテロ環カルベン複合型キラル配位子を用いたアリルホウ酸エステルと(*Z*)-リン酸アリルの銅触媒エナンチオ選択的アリル-アリルカップリング反応の開発に成功した。本反応は、優れた位置およびエナンチオ選択性で進行し、アリル/ホモアリル位に不斉 sp^3 炭素を有するキラル1,5-ジエン誘導体を与える。既存法では適用困難であった鎖状および環状の脂肪族型(*Z*)-アリル基質を用いることができる。

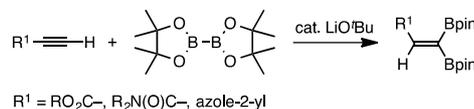


銅触媒によるイソシアニド/ヒドロシラン / α,β -二置換リン酸アリルエステルの高位置選択的かつ高エナンチオ選択的3成分カップリング反応の開発に成功した。ホルムイミドイル銅種を求核剤とするアリル位アルキル化により β 位に第4級不斉炭素中心を持つホルムイミドやアルデヒドを合成できた。本反応は、独自にデザインしたナフトール-カルベン複合型キラル配位子の Cu(I) 錯体触媒と化学量論量の $LiOtBu$ を組み合わせることにより実現できた。反応条件が温和であることから、高い官能基許容性を示した。3成分カップリング生成物内のホルムイミド基とビニル基は、さらなる化学変換に利用することができる。



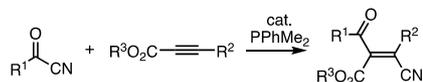
(2) 有機分子触媒反応開発

ビス(ピナコラート)ジボロンと末端アルキンのプレンステッド塩基触媒反応を用いた1,1-ジボリルアルケンの新合成法が開発に成功した。アルキン基質としてはプロピオール酸エステル、プロピオールアミド、2-エチルアゾール類を適用することができる。

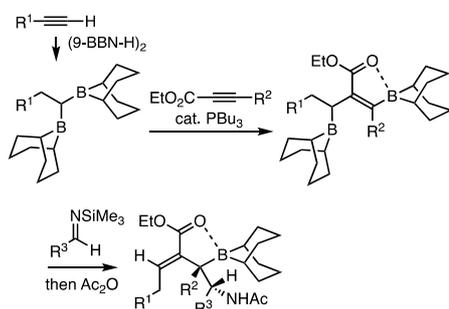


ホスフィン触媒によるアルキノエートのアシルシアノ化反応を開発した。アシルシアニドとアルキノエートを触媒量のジメチルフェニルホスフィン存在下、トルエン溶媒中 60 °C で作用させると、炭素-炭素三重結合に対するアシルシアノ化反応が進行し、対応するアクリロニトリル誘導体を与えた。アシル基とシアノ基がアルキノエート

の位と位にそれぞれ完全な位置選択性を伴って、*anti* 付加形式で導入された。



ホスフィン触媒と9-BBN型1,1-ジボリルアルカン反応剤によるアルキンのカルボホウ素化反応を用いることで、新しいタイプの-ボリル置換アリルボラン誘導体を直接的かつ効率的に合成できることを見出した。1,1-ジボリルアルカンとアルキノエートを触媒量のPBu₃存在下、THF溶媒中で作用させると、アルキンのvicinal-カルボホウ素化反応が進行し、四置換アルケン部位を有する-ボリル置換第2級アリルボラン誘導体が得られた。有機基とホウ素原子が炭素-炭素三重結合に対して、完全なアンチ選択性で導入された。1,1-ジボリルアルカンは、末端アルキンの9-BBN-Hを用いたダブルヒドロホウ素化で容易に調製でき、優れた官能基許容性を示した。また、-ボリル置換第2級アリルボラン誘導体が、アルドイミンのジアステレオ選択的アリル化反応によって、ホモアリルアミン誘導体に変換された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計12件)

山崎絢香, 長尾一哲, 岩井智弘, 大宮寛久, 澤村正也, Phosphine-Catalyzed *Anti*-Carbaboration of Alkynoates with 9-BBN-Based 1,1-Diborylalkanes: Synthesis and Use of Multi-Substituted γ -Borylallylboranes, *Angewandte Chemie International Edition* 誌, 査読有, vol. 57, 3196–3199, 2018年 DOI: 10.1002/anie.201712351

高山ゆりえ, 石井孝興, 大宮寛久, 岩井智弘, Martin Schwarzer, 森聖治, 谷口透, 門出健次, 澤村正也, Asymmetric Synthesis of β -Lactams through Copper-Catalyzed Alkyne–Nitrone Coupling with Prolinol-Phosphine Chiral Ligand, *Chemistry–A European Journal* 誌, 査読有, vol. 23, pp. 8400–8404, 2017年 DOI: 10.1002/chem.201702070

北條健太郎, 大宮寛久, 澤村正也,

Synthesis of α -Quaternary Formimides and Aldehydes through Umpolung Asymmetric Copper Catalysis with Isocyanides, *Journal of the American Chemical Society* 誌, 査読有, vol. 139, pp. 2184–2187, 2017年 DOI: 10.1021/jacs.6b12881

安田優人, 大宮寛久, 澤村正也, Copper-Catalyzed Enantioselective Allyl-Allyl Coupling between Allylic Boronates and Phosphates with a Phenol/N-Heterocyclic Carbene Chiral Ligand, *Angewandte Chemie International Edition* 誌, 査読有, vol. 55, pp. 10816–10820, 2016年 DOI: 10.1002/anie.201605125

村山大明, 長尾一哲, 大宮寛久, 澤村正也, Phosphine-Catalyzed Vicinal Acylcyanation of Alkynoates, *Organic Letters* 誌, 査読有, vol. 18, pp. 1706–1709, 2016年 DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00677

若松鷹道, 長尾一哲, 大宮寛久, 澤村正也, Copper-Catalyzed Semihydrogenation of Internal Alkynes with Molecular Hydrogen, *Organometallics* 誌, 査読有, vol. 35, pp. 1354–1357, 2016年 DOI: 10.1021/acs.organomet.6b00126

大宮寛久, 張恒, 柴田沙織, 原田安祐実, 澤村正也, Construction of Quaternary Stereogenic Carbon Centers through Copper-Catalyzed Enantioselective Allylic Alkylation of Azoles, *Angewandte Chemie International Edition* 誌, 査読有, vol. 55, pp. 4777–4780, 2016年 DOI: 10.1002/anie.201600619

若松鷹道, 長尾一哲, 大宮寛久, 澤村正也, Copper-Catalyzed Stereoselective Conjugate Addition of Alkylboranes to Alkynoates, *Beilstein Journal of Organic Chemistry* 誌, 査読有, vol. 11, pp. 2444–2450, 2015年 DOI: 10.3762/bjoc.11.265

森永晶, 長尾一哲, 大宮寛久, 澤村正也, Synthesis of 1,1-Diborylalkenes through a Bronsted-base-catalyzed Reaction between Terminal Alkynes and Bis(pinacolato)diboron, *Angewandte Chemie International Edition* 誌, 査読有, vol. 54, pp. 15859–15862, 2015年 DOI: 10.1002/anie.201509218

北條健太郎, 志渡義教, 長尾一哲, 森聖治, 大宮寛久, 澤村正也, Copper-Catalyzed Enantioselective Allylic

Cross-Coupling with Alkylboranes, Tetrahedron 誌, 査読有, vol. 71, pp. 6519–6533, 2015 年 DOI: 10.1016/j.tet.2015.05.048

安田優人, 長尾一哲, 志渡義教, 森聖治, 大宮寛久, 澤村正也, Copper-Catalyzed γ -Selective and Stereospecific Allylic Cross-Coupling with Secondary Alkylboranes, Chemistry–A European Journal 誌, 査読有, vol. 21, pp. 9666–9670, 2015 年 DOI: 10.1002/chem.201501055

村山大明, 長尾一哲, 大宮寛久, 澤村正也, Copper(I)-Catalyzed Intramolecular Hydroalkoxylation of Unactivated Alkenes, Organic Letters 誌, 査読有, vol. 17, pp. 2039–2041, 2015 年 DOI: 10.1021/acs.orglet.5b00758

〔学会発表〕(計 42 件)

日本化学会第 97 春季年会アジア国際シンポジウム, 2017.3.16–19, 横浜市, Asymmetric Copper Catalysis with Phenol-Carbene Chiral Ligands; H. Ohmiya

大阪大学南方研若手研究者セミナー, 2016.11.19, 吹田市, レアメタルフリー有機合成を指向した新触媒反応の開発; 大宮寛久

日本プロセス化学会ウインターシンポジウム, 2016.11.11, 江戸川区, フェノール-NHC 複合型キラル配位子を用いた銅触媒不斉炭素-炭素結合形成反応の開発; 大宮寛久

2016 Korean Society of Organic Synthesis (KSOS) Annual Symposium, 2016.9.29-30, Daejeon, Copper-Catalyzed Asymmetric Allylic Substitution with Phenol-N-Heterocyclic Carbene Chiral Ligand; H. Ohmiya

ISPAC2016, 2016.8.15–18, Borneo Convention Center, Kuching, Malaysian, Construction of All-Carbon Quaternary Stereogenic Centers through Chiral Naphthol-NHC-Cu(I)-catalyzed C–H Allylic Alkylations; H. Ohmiya

コラボレーション企画「未来を創る有機分子触媒」日本化学会第 96 春季年会, 2016.3.24–27, 京田辺市, 有機分子触媒による官能基集積型アルケンの新合成法; 大宮寛久

新学術領域「有機分子触媒による未来型

分子変換」第 4 回若手セミナー, 2015.10.3–4, 名古屋市, 有機分子触媒による官能基密集型アルケンの合成法開発; 大宮寛久

Lanzhou University 有機分子化学特別講演会, 2015. 9.29, Lanzhou University, Lanzhou, China, Carboboration, Silaboration and Diboration through Organocatalysis; H. Ohmiya

Shaanxi Normal University 特別講演会, 2015. 9.25, Shaanxi Normal University, Xi'an, China, Carboboration, Silaboration and Diboration through Organocatalysis; H. Ohmiya

BIT's 6th Annual Global Congress of Catalysis, 2015. 9.24–26, Xi'an, China, Carboboration, Silaboration and Diboration through Organocatalysis; H. Ohmiya

日本薬学会北陸支部特別講演会, 2015.7.6, 金沢市, 有機分子触媒による多置換アルケニルホウ素化合物の新合成法; 大宮寛久

〔その他〕

ホームページ

<http://seimitsu.w3.kanazawa-u.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大宮 寛久 (Hirohisa Ohmiya)

金沢大学・医薬保健研究域薬学系・教授

研究者番号: 4 0 5 0 8 8 7 6