

令和元年5月25日現在

機関番号：32660

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K21400

研究課題名(和文)有機インジウムの生成を鍵とする炭素-水素結合の直接ホルミル化

研究課題名(英文) Direct Formylation by Indium Catalysis

研究代表者

荻原 陽平(Ogiwara, Yohei)

東京理科大学・理工学部先端化学科・講師

研究者番号：00734394

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究を通して、以下の新規触媒反応を開発した。

(1) In触媒によるOppenauer酸化、(2) In触媒による効率的なインドプロフェン合成、(3) In触媒によるアミドを用いた還元的N-アルキル化、(4) Pd触媒によるカルボン酸誘導体を用いた環化反応、(5) Pd触媒によるフッ化アシルを用いた有機ホウ素試薬とのカップリング、(6) Pd触媒によるフッ化アシルの選択的還元反応、(7) Pd/Cu協触媒によるフッ化アシルを用いたアゾール類のアシル化、(8) Cu触媒によるニトロメタンを用いたシアノ化反応、(9) Cu触媒によるジシラチアンを用いたスルフィド合成

研究成果の学術的意義や社会的意義

新しい有機合成反応を提案できれば、有機化学分野の本質的な発展に直結する。なぜなら反応の選択肢が増えることによって、合成に利用できる分子の種類も増加し、それに伴って既存の手法を上回る反応効率や選択性の発現、あるいはこれまでに合成できなかった分子の創出が可能になるためである。従って、多数の新規触媒反応の提供に成功した本研究は、有機化学の発展に一定の貢献を果たしたといえる。

研究成果の概要(英文)：The following reactions have been developed through this project: (1) In-catalyzed Oppenauer oxidation, (2) In-catalyzed effective synthesis of indoprofen, (3) In-catalyzed reductive N-alkylation by using carboxamides, (4) Pd-catalyzed cyclization of alkynoic acid derivatives, (5) Pd-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling of acyl fluorides, (6) Pd-catalyzed selective reductive conversion of acyl fluorides, (7) Pd/Cu-catalyzed C-H acylation by using acyl fluorides, (8) Cu-catalyzed cyanation by using nitromethane, (9) Cu-catalyzed production of sulfides by using a disilathiane.

研究分野：有機合成化学

キーワード：アルデヒド ケトン インジウム パラジウム 銅

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ホルミル化やアシル化などのカルボニル基導入反応は、アルデヒドやケトンといった有用な分子群を合成する上で必要不可欠なプロセスである。とりわけ、有機分子中にあまねく存在する炭素-水素結合を、選択的かつ触媒的に、カルボニル基へと誘導できる反応は、極めて効率の良い有機合成の方法論として認識されており、長年にわたって精力的に研究が行われてきた。

これまでに数多くの優れたカルボニル基導入反応が開発されてきたが、単純なホルムアルデヒドを用いた芳香族化合物の直接的なホルミル化反応を実用的なレベルで達成した例は皆無であった。

2. 研究の目的

前述の背景のもと、ベンゼン環に直接ホルミル基を導入する触媒法の開発を、研究開始当初の目的とした。また研究を遂行していく中で、ホルミル化だけでなくアシル化への拡張も目指し、同時に新たなアシル化試薬の探索とその反応性の理解も目的として設定した。

3. 研究の方法

本研究代表者が、これまでに見出した末端アルキンの炭素-水素結合とアルデヒドとの酸化的カップリング反応 (*Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 18598-18600) を展開することで、炭素-水素結合のホルミル化が達成できると着想した。この反応ではインジウム錯体上での Oppenauer 酸化が鍵過程であると位置づけ、第二級アルコールの Oppenauer 酸化によるアルデヒドの形成反応をベンチマークとして触媒の活性評価を行なった。この検討を本研究の「入口」として、得られた知見を活用することで様々な様式の反応開発へと展開した。

4. 研究成果

下記に示す通り、当初の期待以上に多彩な新規触媒反応を開発することができた。

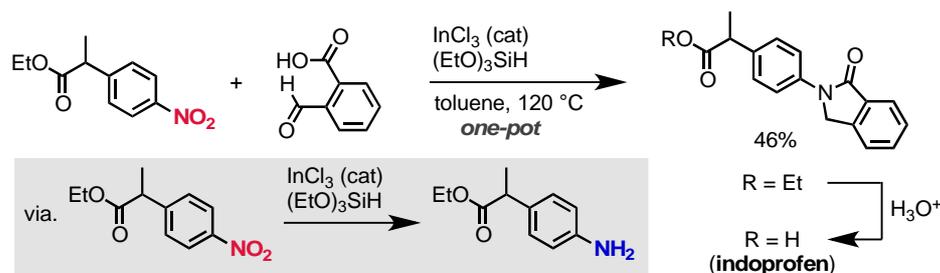
(1) インジウム触媒による Oppenauer 酸化

第二級アルコールに対して、インジウム触媒とピバルアルデヒド (*t*-BuCHO) を作用させると、室温で Oppenauer 酸化が進行し、アルデヒドが生成した。



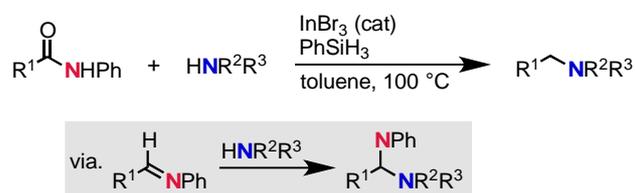
(2) インジウム触媒による効率的なインドプロフェン合成

研究代表者らがこれまでに見出したインジウム触媒による還元的反応 (*Synthesis* **2015**, *47*, 3179-3185; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 1864-1867) を組み合わせることで、入手容易な試薬から 2 工程で抗炎症剤インドプロフェンを合成することに成功した。



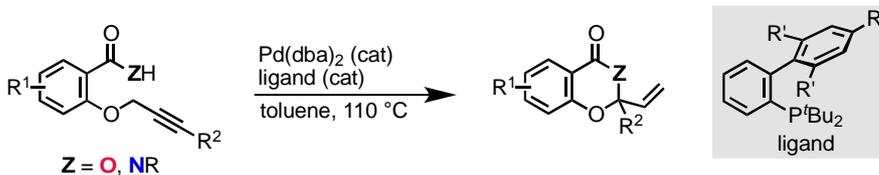
(3) インジウム触媒によるアミドを用いた還元的 *N*-アルキル化

アミドとアミンを、インジウム触媒とヒドロシランで処理すると、アミドがアルキル源として作用し、アミンの *N*-アルキル化が進行することがわかった。

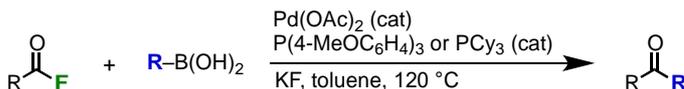


(4) パラジウム触媒によるカルボン酸誘導体を用いた環化反応

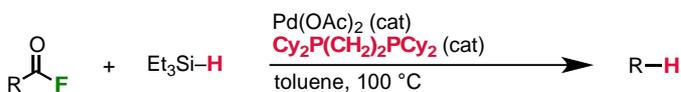
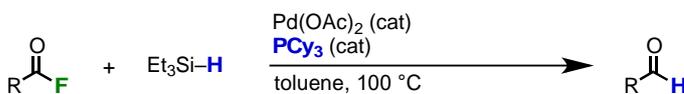
プロパルギルエーテル部位を持つカルボン酸誘導体 (カルボン酸あるいはアミド) に対してパラジウム触媒を作用させると、ユニークな形式の環化反応が進行した。



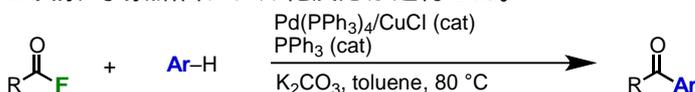
(5) パラジウム触媒によるフッ化アシルを用いた有機ホウ素試薬とのカップリング
フッ化アシルを、鈴木-宮浦クロスカップリング反応の求電子試薬として活用できることを見出した。



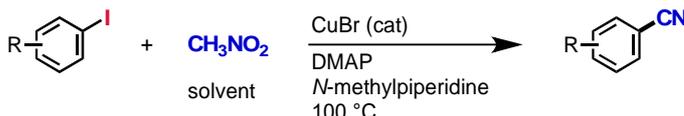
(6) パラジウム触媒によるフッ化アシルの選択的還元反応
フッ化アシルとヒドロシランとのパラジウム触媒反応において、加えるホスフィン配位子を変えるだけで、異なる生成物が選択的に得られることがわかった。



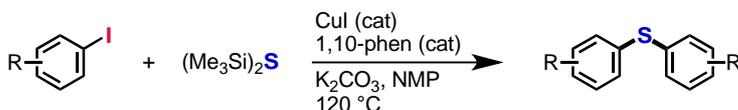
(7) パラジウム/銅協触媒によるフッ化アシルを用いたアゾール類のアシル化
フッ化アシルとアゾール類との反応において、パラジウム/銅協触媒系を用いると、アゾールの炭素-水素結合アシル化反応が進行した。



(8) 銅触媒によるニトロメタンを用いたシアノ化反応
銅触媒存在下、ヨウ化ベンゼン誘導体に対して溶媒量のニトロメタンを作用させると、ニトロメタンがシアノ源として機能し、対応するシアノベンゼンが得られた。



(9) 銅触媒によるジシラチアンを用いたスルフィド合成
銅触媒存在下、ヨウ化ベンゼン誘導体に対してジシラチアン ((Me₃Si)₂S) を作用させると、3成分連結反応により、対応するジアリールスルフィドが生成した。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 12 件)

- (1) 荻原 陽平、坂井 教郎、Acyl Fluorides in Late Transition-Metal Catalysis(印刷中)、*Angewandte Chemie International Edition*, DOI: 10.1002/anie.201902805; *Angewandte Chemie*, DOI: 10.1002/ange.201902805、査読有
- (2) 荻原 陽平、飯野 ゆりか、坂井 教郎、Catalytic C-H/C-F Coupling of Azoles with Acyl Fluorides、*Chemistry - A European Journal*、2019、25、6513-6516、DOI: 10.1002/chem.201901219、査読有
- (3) 荻原 陽平、鈴木 結衣、佐藤 和哉、坂井 教郎、Construction of *N*-Heterocyclic Systems Containing a Fully Substituted Allylic Carbon by Palladium/Phosphine Catalysis、*Organic Letters*、2018、20、6965-6969、DOI: 10.1021/acs.orglett.8b03127、査読有

- (4) 荻原 陽平、桜井 優香、服部 寛之、坂井 教郎、Palladium-Catalyzed Reductive Conversion of Acyl Fluorides via Ligand-Controlled Decarbonylation, *Organic Letters*, 2018, 20, 4204–4208, DOI: 10.1021/acs.orglett.8b01582、査読有
- (5) 荻原 陽平、前田 大夢、坂井 教郎、Copper-Catalyzed Production of Diaryl Sulfides Using Aryl Iodides and a Disilathiane, *Synlett*, 2018, 29, 655–657, DOI: 10.1055/s-0036-1591723、査読有
- (6) 荻原 陽平、坂井 教郎、インジウム触媒とヒドロシランを用いた還元的分子変換を中心とする有機合成、*有機合成化学協会誌*、2018、76、21–36、DOI: 10.5059/yukigoseikyokaisi.76.21、査読有
- (7) 荻原 陽平、森下 裕充、佐々木 成、今井 裕輝、坂井 教郎、Copper-catalyzed Cyanation of Aryl Iodides Using Nitromethane, *Chemistry Letters*, 2017, 46, 1736–1739, DOI: 10.1246/cl.170798、査読有
- (8) 荻原 陽平、佐藤 和哉、坂井 教郎、Palladium-Catalyzed Cyclization of Alkynoic Acids To Form Vinyl Dioxanones Bearing a Quaternary Allylic Carbon, *Organic Letters*, 2017, 19, 5296–5299, DOI: 10.1021/acs.orglett.7b02572、査読有
- (9) 荻原 陽平、崎野 大輔、桜井 優香、坂井 教郎、Acid Fluorides as Acyl Electrophiles in Suzuki-Miyaura Coupling, *European Journal of Organic Chemistry*, 2017, 4324–4327, DOI: 10.1002/ejoc.201700917、査読有
- (10) 荻原 陽平、霜田 航、井出 啓介、中島 拓海、坂井 教郎、Carboxamides as *N*-Alkylating Reagents of Secondary Amines in Indium-Catalyzed Reductive Amination with a Hydrosilane, *European Journal of Organic Chemistry*, 2017, 2866–2870, DOI: 10.1002/ejoc.201601629、査読有
- (11) 荻原 陽平、桜井 優香、坂井 教郎、Indium-catalyzed Reduction of a Nitroarene Using a Hydrosilane: A Selective Reduction Strategy for the Efficient Synthesis of Indoprofen, *Chemistry Letters*, 2017, 46, 240–242, DOI: 10.1246/cl.161008、査読有
- (12) 荻原 陽平、小野 裕司、坂井 教郎、Indium(III) Isopropoxide as a Hydrogen Transfer Catalyst for Conversion of Benzylic Alcohols into Aldehydes or Ketones via Oppenauer Oxidation, *Synthesis*, 2016, 48, 4143–4148, DOI: 10.1055/s-0035-1562542、査読有

〔学会発表〕(計 36 件)

- (1) 飯野 ゆりか、荻原 陽平、坂井 教郎、フッ化アシルを用いたパラジウムと銅触媒によるアゾール類へのアシル基導入反応、日本化学会第 99 春季年会 (2019)、2019
- (2) 鈴木 結衣、佐藤 和哉、荻原 陽平、坂井 教郎、パラジウム触媒によるベンズアミド誘導体を用いた四置換アリル炭素を有する新規含窒素ヘテロ環構築法の開発、日本化学会第 99 春季年会 (2019)、2019
- (3) 穂坂 晋太郎、荻原 陽平、坂井 教郎、パラジウム触媒によるフッ化アシルとカルボン酸無水物のアシル基交換反応と、フッ化アシル合成への展開、日本化学会第 99 春季年会 (2019)、2019
- (4) 前田 大夢、荻原 陽平、坂井 教郎、銅触媒によるヨウ化アリアルとジシラチアンを用いた新規スルフィド骨格合成法の開発、第 76 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム-新潟(長岡)シンポジウム-、2018
- (5) 服部 寛之、桜井 優香、荻原 陽平、坂井 教郎、パラジウム/ホスフィン触媒を用いた酸フッ化物とヒドロシランとの反応による選択的炭素-水素結合形成反応、第 76 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム-新潟(長岡)シンポジウム-、2018
- (6) 桜井 優香、服部 寛之、荻原 陽平、坂井 教郎、Palladium-Catalyzed Selective Conversion of Acyl Fluorides with a Hydrosilane: Switchable Decarbonylation Using a Phosphine Ligand, *IKCOC-14*, 2018
- (7) 佐藤 和哉、荻原 陽平、坂井 教郎、パラジウム触媒を用いたアリアルプロパルギルエーテルを有するカルボン酸類の新規分子内環化反応、第 44 回反応と合成の進歩シンポジウム、2018
- (8) 吉村 誠慶、荻原 陽平、坂井 教郎、畑中 美穂、反応経路自動探索法を用いた触媒的分子内環化の反応機構に関する研究、第 41 回ケモインフォマティクス討論会、2018
- (9) 桜井 優香、服部 寛之、荻原 陽平、坂井 教郎、Palladium-catalyzed Selective Reduction of Acyl Fluorides Using a Hydrosilane, 第 65 回有機金属化学討論会、2018
- (10) 吉村 誠慶、荻原 陽平、坂井 教郎、畑中 美穂、パラジウム(0)触媒を用いた分子内環化反応に関する理論的研究、第 12 回分子科学討論会 2018 福岡、2018
- (11) 荻原 陽平、有機合成反応開発の最前線 ~失敗=成功ってどういうこと!?~、国際科学技術財団 第 316 回やさしい科学技術セミナー(東京理科大学オープンキャンパス共催) 2018
- (12) 荻原 陽平、パラジウム触媒によるカルボン酸誘導体の多彩分子変換、有機合成化学協会関東支部 平成 30 年度若手研究者のためのセミナー、2018

- (13) 荻原 陽平、佐藤 和哉、鈴木 結衣、坂井 教郎、Palladium-Catalyzed Cyclization of Carboxylic Acid Derivatives for Construction of 6-Membered Heterocycles Bearing a Quaternary Allylic Carbon、ICOMC2018、2018
- (14) 吉村 誠慶、荻原 陽平、坂井 教郎、畑中 美穂、Theoretical Study on Palladium-Catalyzed Intramolecular Cyclization、7th JCS Symposium、2018
- (15) 飯野 ゆりか、荻原 陽平、坂井 教郎、パラジウム触媒と銅触媒によるフッ化アシルを用いたアゾール類の直接アシル化反応、日本化学会第 98 春季年会 (2018)、2018
- (16) 桜井 優香、荻原 陽平、坂井 教郎、パラジウム触媒によるヒドロシランを用いたフッ化アシルのアルデヒドへの変換、日本化学会第 98 春季年会 (2018)、2018
- (17) 佐藤 和哉、荻原 陽平、坂井 教郎、パラジウム触媒を用いたプロパルギルエーテルと酸素求核剤との反応による 1,3-ジエン類の合成、日本化学会第 98 春季年会 (2018)、2018
- (18) 吉村 誠慶、荻原 陽平、坂井 教郎、畑中 美穂、Theoretical study on palladium(0)-catalyzed intramolecular cyclization: formation of β -lactam、第 15 回 京都大学 福井謙一記念研究センターシンポジウム、2018
- (19) 桜井 優香、崎野 大輔、荻原 陽平、坂井 教郎、酸フッ化物を利用した鈴木 - 宮浦カップリング反応によるケトン骨格構築法の開発、第 74 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (新潟シンポジウム)、2017
- (20) 鈴木 結衣、荻原 陽平、坂井 教郎、パラジウム触媒によるアルキニル基を持つベンズアミド誘導体の分子内環化反応、第 47 回複素環化学討論会、2017
- (21) 前田 大夢、荻原 陽平、坂井 教郎、硫黄源にジシラチアンを用いた銅触媒によるジアリールスルフィド合成、第 7 回 CSJ 化学フェスタ 2017、2017
- (22) 森下 裕充、佐々木 成、今井 裕輝、荻原 陽平、坂井 教郎、ニトロメタンをシアノ源とした銅触媒によるヨウ化アリールのシアノ化反応、第 7 回 CSJ 化学フェスタ 2017、2017
- (23) 佐藤 和哉、鈴木 結衣、荻原 陽平、坂井 教郎、Palladium-catalyzed Intramolecular Cyclization of Benzoic Acid and Benzamide Derivatives Bearing an Alkynyl Group、第 64 回有機金属化学討論会、2017
- (24) 桜井 優香、崎野 大輔、荻原 陽平、坂井 教郎、Palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura Coupling Using Acyl Fluorides、第 64 回有機金属化学討論会、2017
- (25) 荻原 陽平、崎野 大輔、前川 祐毅、坂井 教郎、酸フッ化物を新規アシル求電子剤として利用したクロスカップリング、第 6 回 JACI/GSC シンポジウム、2017
- (26) 飯野 ゆりか、久保田 真仁、荻原 陽平、坂井 教郎、臭化インジウムを用いた末端アルキンとアルデヒドの酸化的カップリング反応によるアルキニルケトンの合成とその応用、第 6 回 JACI/GSC シンポジウム、2017
- (27) 佐藤 和哉、荻原 陽平、坂井 教郎、パラジウム触媒によるアルキニル基を有する安息香酸誘導体の分子内環化反応、第 6 回 JACI/GSC シンポジウム、2017
- (28) 桜井 優香、荻原 陽平、坂井 教郎、インジウム触媒とヒドロシランによるニトロベンゼンの選択的還元と効率的インドプロフェン合成への展開、第 6 回 JACI/GSC シンポジウム、2017
- (29) 前田 大夢、荻原 陽平、坂井 教郎、ヨウ化インジウムとヒドロシランを用いた 2-アルキニルベンジルアルコールと単体硫黄の還元的環化による含硫黄ヘテロ環化合物合成、第 6 回 JACI/GSC シンポジウム、2017
- (30) 小野 裕司、荻原 陽平、坂井 教郎、インジウム錯体を用いたアルコール類の触媒的 Oppenauer 酸化とその応用、日本化学会第 97 春季年会 (2017)、2017
- (31) 久保田 真仁、飯野 ゆりか、荻原 陽平、坂井 教郎、ハロゲン化インジウムによる末端アルキンとアルデヒドの酸化的カップリング反応とその応用、日本化学会第 97 春季年会 (2017)、2017
- (32) 崎野 大輔、荻原 陽平、坂井 教郎、パラジウム触媒を用いたフッ化アシルとボロン酸のカップリング反応によるケトン合成、日本化学会第 97 春季年会 (2017)、2017
- (33) 井出 啓介、霜田 航、荻原 陽平、坂井 教郎、インジウム触媒を用いたアミドをアルキル化剤とするアミンの還元的 *N*-アルキル化反応、日本化学会第 97 春季年会 (2017)、2017
- (34) 鈴木 結衣、佐藤 和哉、荻原 陽平、坂井 教郎、パラジウム触媒を用いたアルキニル基を有するサリチル酸誘導体の分子内環化反応、日本化学会第 97 春季年会 (2017)、2017
- (35) 桜井 優香、荻原 陽平、坂井 教郎、インジウム触媒とヒドロシランによるニトロベンゼンの選択的還元を鍵とした医薬品合成、第 46 回複素環化学討論会、2016
- (36) 荻原 陽平、佐藤 和哉、坂井 教郎、Palladium-Catalyzed Intramolecular Cyclization of Alkynoic Acids、第 63 回有機金属化学討論会、2016

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：

発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

- (1) <https://www.rs.tus.ac.jp/sakaigroup/site/Home.html>
- (2) https://www.tus.ac.jp/fac_grad/p/index.php?69c1
- (3) <https://www.youtube.com/watch?v=-eZS54n8orE&feature=youtu.be>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：坂井 教郎

ローマ字氏名：SAKAI, Norio

研究協力者氏名：桜井 優香

ローマ字氏名：SAKURAI, Yuka

研究協力者氏名：佐藤 和哉

ローマ字氏名：SATO, Kazuya

研究協力者氏名：飯野 ゆりか

ローマ字氏名：IINO, Yurika

研究協力者氏名：鈴木 結衣

ローマ字氏名：SUZUKI, Yui

研究協力者氏名：服部 寛之

ローマ字氏名：HATTORI, Hiroyuki

研究協力者氏名：穂坂 晋太郎

ローマ字氏名：HOSAKA, Shintaro

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。