

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06973

研究課題名(和文) ホウ素化合物の新規触媒特性の創出に基づく多置換複素環式化合物合成法の開発

研究課題名(英文) Development of polysubstituted heterocycles using boron catalysts

研究代表者

渋谷 正俊 (Shibuya, Masatoshi)

名古屋大学・創薬科学研究科・准教授

研究者番号：40359534

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：酸素原子や窒素原子含む複素環は、様々な生物活性化合物に含まれる創薬科学上の重要な部分構造である。サステイナブルケミストリーの観点から、このような複素環を、希少な遷移金属を用いることなく典型元素化合物を触媒として効率的に合成する手法は有用である。本研究では、ホウ素化合物を触媒とする複素環構築法の開発研究を実施した。その結果、アルキンに対してアミンが付加するヒドロアミノ化から進行する数種の反応を開発した。また、本研究の過程で、ホウ素化合物を用いる三成分カップリング反応も見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、アルキンの分子内ヒドロアミノ化によって含窒素複素環が生成した後に連続してアリル基やシアノ基が導入されるホウ素触媒反応を見出した。これらの反応では、創薬研究上有用な2位に四置換炭素を持つ含窒素複素環が簡単に合成できる。また、アルキンにアリルシランとペンタフルオロフェニル基が導入される三成分カップリング反応を確立した。この研究から、トリス(ペンタフルオロフェニル)ボランがアルキンとの反応において、典型元素化合物であるにもかかわらず、遷移金属触媒様の反応性を持つことを明らかにした。これは、典型元素化合物の可能性を広げる重要な知見である。

研究成果の概要(英文)：Oxygen or nitrogen atom-containing heterocycles are important substructures in biologically active compounds. A Catalytic reaction that all atoms of a starting material transfer into the corresponding product without a loss of any atoms can minimize wastes. Readily available and safe boron compounds are ideal catalysts for sustainable chemistry. Hence, our studies focus on boron-catalyzed hydrofunctionalization reactions. In this study, we have developed boron-catalyzed hydroamination-based reactions. Additionally, we found boron-mediated three-component coupling reactions.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ホウ素 アルキン ヒドロアミノ化 含窒素複素環 多成分カップリング反応 典型元素 サステイナブルケミストリー

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、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

含窒素および含酸素複素環は、様々な生物活性物質に含まれる重要な部分構造であるため、その効率的構築法の開発は、創薬研究において重要である。鎖状アルケンおよびアルキンに対する分子内ヒドロアミノ化やヒドロアルコキシ化反応等の分子内ヒドロ官能基化反応は、原子の損失を伴うことなく原子効率 100% でそれら複素環を構築できることから、廃棄物を最小限に抑えた無駄のない有機合成のために有効である。分子内ヒドロ官能基化反応は、アルケンやアルキンの求電子的に活性化することによって進行させることができる。このような求電子的活性化には、金や白金などの 酸性の遷移金属触媒が有効であることが見出されているが、遷移金属触媒は、元素資源の枯渇等の問題がある。私達は、希少性や毒性が問題ならない典型元素触媒に着目し、特に静電的な偏りや非共有電子対を持たないために求電子的活性化が難しいとされるアルキル基のみが置換した非活性化アルケンやアルキンに対する方法の開発研究を行ってきた。その結果、本研究開始前に、ペンタフルオロフェニル基が 3 つ置換したホウ素化合物トリス(ペンタフルオロフェニル)ボランが、アリルシランやシリルシアニド存在下にアルキル基のみが置換した非活性化アルキンの化学選択的な求電子的活性化を起こすことを見出した。これによって、トリス(ペンタフルオロフェニル)ボランを触媒として用いると分子内ヒドロアルコキシ化の後に連続してヒドロアリル化またはヒドロシアノ化が進行する二重ヒドロ官能基化反応が進行する。また、トロント大学の Stephan らによって、トリス(ペンタフルオロフェニル)ボランは、嵩高さのためにルイス塩基と酸塩基付加体を形成せず、Frustrated Lewis pairs (FLPs) を形成するため、ルイス酸とルイス塩基が協働し水素分子をはじめとした小分子を活性化することが報告されていた。

2. 研究の目的

トリス(ペンタフルオロフェニル)ボラン等のパーフルオロフェニルボランのアルキンに対する化学選択的な求電子活性化能を利用して、多様な複素環を構築できる分子内ヒドロ官能基化反応を開発する。パーフルオロフェニルボランと種々のルイス塩基を組み合わせたアルキン活性化を検討し、パーフルオロフェニルボランの新たな特性を見出す。トリス(ペンタフルオロフェニル)ボランと種々のルイス塩基を利用して、アルキンのヒドロ官能基化と FLPs による分子変換を組み合わせた新規手法を開発する。

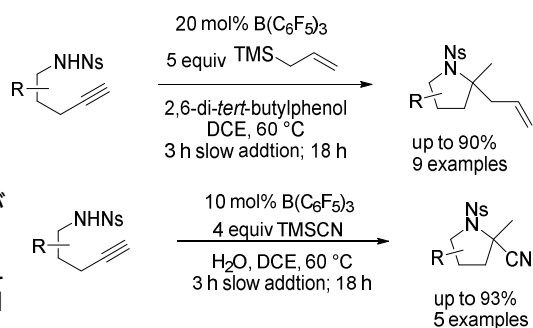
3. 研究の方法

非活性化アルキンの分子内ヒドロアルコキシ化/ヒドロアリル化およびヒドロシアノ化反応の開発において得られた知見を基に、非活性化アルキンの分子内ヒドロアミノ化/ヒドロアリル化およびヒドロシアノ化反応を検討した。また、これらの研究から、トリス(ペンタフルオロフェニル)ボランは、アリルシラン等の炭素求核剤と直接反応せず共存できることが明らかとなったため、トリス(ペンタフルオロフェニル)ボランと種々の炭素求核剤を組み合わせ、炭素-炭素結合生成を伴うアルキンの修飾を検討した。その結果、アリールアセチレンとアリルシランとペンタフルオロフェニル基の三成分がカップリングする反応が進行することが見出した。このカップリング反応は、トリス(ペンタフルオロフェニル)ボランによるアルキンの求電子的活性化によってアリルシランが付加していると想定されるにもかかわらずアリルシランのシリル基が脱離せず、1 位の C-H 結合が切断され C-C 結合が生成する前例のない反応であった。そこで、この反応の機構を、コントロール実験と DFT 計算によって解析した。また、インドリンとアルキンの分子間ヒドロアミノ化が進行するとアルケニルインドリンが生成する。また、トリス(ペンタフルオロフェニル)ボランは、アクセプターレス脱水素反応と水素分子活性化による水素化反応が報告されていることから、これらの反応を同一反応系内で進行させる水素移動反応の開発を検討した。

4. 研究成果

・ホウ素触媒によるアルキンの分子内ヒドロアミノ化/ヒドロアリルおよびヒドロシアノ化反応の開発

はじめに先に開発したアルキンの分子内ヒドロアルコキシ化/ヒドロアリル化反応と同様に、アリルシランを求核剤、水をプロトン源に用い、アルキニルスルホニルアミドを反応基質として分子内ヒドロアミノ化/ヒドロアリル化反応を検討した。その結果、目的物は得られたものの、低収率であった。この原因として、アリルシランが水によってプロトン化され、プロピレンとシラノールまたはシロキサンが生成していることが考えられた。そこで、アリルシランと反応しないプロ

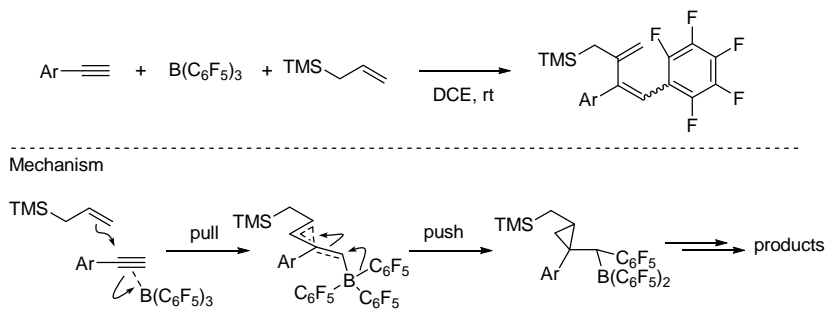


トン源を探索した結果、嵩高い2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノールを用いると目的の反応が効率的に進行することを見出した。本反応は、トリス(ペンタフルオロフェニル)ボラン水和物に比べ、トリス(ペンタフルオロフェニル)ボラン水和物とアリルシランから系中で調製したトリス(ペンタフルオロフェニル)ボラン(無水物)を触媒とした場合に効率的に進行した。続いて、シリルシアニドを求核剤として、分子内ヒドロアミノ化/ヒドロシアノ化反応を検討した。分子内ヒドロアルコキシ化/ヒドロシアノ化反応は、トリス(ペンタフルオロフェニル)ボラン水和物とシリルシアニドから生成する $\text{H}^+[\text{NCB}(\text{C}_6\text{F}_5)_3]^-$ が触媒活性種として進行することを以前に見い出している。そこで、はじめに $\text{H}^+[\text{NCB}(\text{C}_6\text{F}_5)_3]^-$ を調製し反応を検討した。その結果、 $\text{H}^+[\text{NCB}(\text{C}_6\text{F}_5)_3]^-$ では、分子内ヒドロアミノ化反応を効率的に進行させるために十分なアルキンの求電子的活性化が起こらないことが分かった。一方、 $\text{H}^+[\text{NCB}(\text{C}_6\text{F}_5)_3]^-$ の生成を抑制し、トリス(ペンタフルオロフェニル)ボランがルイス酸として働くように実験手順を最適化したところ、目的の反応が比較的効率的に進行することを見出した。

・アリアルアセチレンのカルボペンタフルオロフェニル化反応の開発

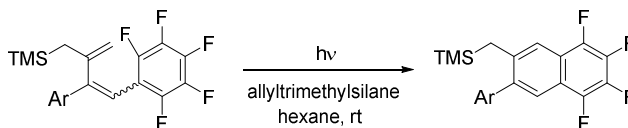
ホウ素触媒によるアルキンの分子内ヒドロ官能基化/ヒドロアリル化反応の研究から、アリルシランとトリス(ペンタフルオロフェニル)ボラン(無水物)は、同一反応系中で共存できることが明らかとなった。そこで、アリルシランとトリス(ペンタフルオロフェニル)ボランによるアルキンの協働活性化を目的として、フェニルアセチレンに対してアリルシランとトリス(ペンタフルオロフェニル)ボランを1当量ずつ添加した。その結果、アリアルアセチレンとアリルシランとペンタフルオロフェニル基の三成分がカップリングした生成物が得られた。この生成物の構造は、アリルシランの 位の C-H 結合が切断され C-C 結合が生成したことを示している。さらに、アルキンがトリス(ペンタフルオロフェニル)ボランによって求電子的に活性化されアリルシランが付加したと想定されるにもかかわらず、シリル基が脱離せず反応が進行している。これらの点で興味深い生成物であったことから、種々のコントロール実験と DFT 計算によって反応機構を考察した。その結果、トリス(ペンタフルオロフェニル)ボランは、アルキンを求電的に活性化した後、ペンタフルオロフェニル基のホウ素原子から炭素原子への転位を伴って求核的な活性化を起こす pull-push 反応性を持つことが明らかとなった。このアルキンに対する pull-push 反応性は、金や白金などの 酸性の遷移金属触媒に類似している。遷移金属触媒では、アルキンの求電子的活性化の後に、d 電子の逆供与によって求核的な活性化が起こる。この反応性によってアリアル

アセチレンとアリルシランからシクロプロパンが生成する。さらにその後逆カルボボレーションによるシクロプロパン環の開環と逆ヒドロボレーションによるヒドロボランの脱離によってカップリング



体が生成していることが分かった。

さらに、得られた三成分カップリング体は、紫外光照射によって電子環状反応を起こしシリルメチル基が置換したテトラフルオロナフタレンへと変換できることも見出した。この三成分カップリング反応と紫外光照射による電子環状反応では、既存の方法では合成が難しいテトラフルオロナフタレン類が得られる。



上記の反応に加え、アリルシランの代わりに2-アルキルフランやシリルエノレートを求核剤として用いても類似の三成分カップリング反応が進行することも併せて見出した。

・アルキンのヒドロアミノ化/分子内水素移動反応の開発

水素は、低炭素社会におけるエネルギー源として重要であるため、水素を無駄なく有効に使うための技術の開発が望まれる。トリス(ペンタフルオロフェニル)ボランとルイス塩基から形成される FLPs は、水素分子の活性化が可能であり、それを利用した水素化反応が開発されてきた。また、トリス(ペンタフルオロフェニル)ボランは、インドリン等の脱水素反応を触媒することも報告されている。これらの報告に基づいて、本研究では、アリアルアセチレンとインドリンから形式的な分子内水素移動を伴う N-アルキルインドールの合成法を開発した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Haruki Inada, Masatoshi Shibuya, Yoshihiko Yamamoto	4. 巻 85
2. 論文標題 Synthesis of Unprotected 2-Arylglycines by Transamination of Arylglyoxylic Acids with 2-(2-Chlorophenyl)glycine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 11047-11059
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c01302	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Masatoshi Shibuya, Shohei Kawano, Shoji Fujita, Yoshihiko Yamamoto	4. 巻 8
2. 論文標題 Boron Catalyzed Hydroamination/Hydroallylation and Hydroamination/Hydrocyanation of Unactivated Alkynes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1075-1079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.201900165	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Haruki Inada, Keisuke Furukawa, Masatoshi Shibuya, Yoshihiko Yamamoto	4. 巻 55
2. 論文標題 One-pot, two-step synthesis of unnatural α -amino acids involving the exhaustive aerobic oxidation of 1,2-diols	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 15105-15108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9cc07889d	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Masatoshi Shibuya	4. 巻 61
2. 論文標題 Nitroxyl radical-catalyzed chemoselective alcohol oxidation for the synthesis of polyfunctional molecules	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 151515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2019.151515	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibuya Masatoshi, Orihashi Takayuki, Li Yamei, Yamamoto Yoshihiko	4. 巻 57
2. 論文標題 <i>N</i>-Hydroxyphthalimide-catalyzed chemoselective intermolecular benzylic C-H amination of unprotected arylalkanols	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 8742 ~ 8745
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1CC03466A	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibuya Masatoshi, Matsuda Miki, Yamamoto Yoshihiko	4. 巻 27
2. 論文標題 1,2 Carbopentafluorophenylation of Alkynes: The Metallomimetic Pull Push Reactivity of Tris(pentafluorophenyl)borane	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 8822 ~ 8831
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202101090	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計8件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 澁谷正俊、川村智祥、須藤友規、山本芳彦
2. 発表標題 エンジンの分子内 [2+2+2] 環化付加反応を基軸とするjiadifenolideの合成研究
3. 学会等名 第62回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松田実季、澁谷正俊、山本芳彦
2. 発表標題 トリス(ペンタフルオロフェニル)ボランによるフェニルアセチレンの求電子活性化を利用した三成分カップリング反応とその反応機構解析
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田実季, 澁谷正俊, 山本芳彦
2. 発表標題 ホウ素触媒によるアルキニルアルコールの環化/ヒドロフリル化反応の開発
3. 学会等名 第65回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masatoshi Shibuya, Haruki Inada, Yoshihiko Yamamoto
2. 発表標題 Three-Step Direct Synthesis of Free α -Amino Acids from 1,2-Diols
3. 学会等名 ICCEOCA-14 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澁谷正俊, 川村智祥, 守屋宏一, 山本芳彦
2. 発表標題 ジアジフェノリドの合成研究: プテノリド 位へのジアステレオ選択的メチル基導入法の開発
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松田実季, 澁谷正俊, 山本芳彦
2. 発表標題 トリス(ペンタフルオロフェニル)ボランとフェニルアセチレンとアリルシランを用いる 三成分カップリング反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木信一, 澁谷正俊, 山本芳彦
2. 発表標題 ホウ素触媒の特性を利用した水素リサイクル型分子変換反応の開発
3. 学会等名 第67回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木信一, 澁谷正俊, 山本芳彦
2. 発表標題 ホウ素触媒による形式的分子内水素移動型分子変換反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関