

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月 3日現在

機関番号：32659

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22790019

研究課題名（和文） 新しい酸触媒の開発に基づく有機合成反応の高度効率化

研究課題名（英文） Development of new synthetic reactions based on novel acid catalysts

研究代表者

矢内 光（YANAI HIKARU）

東京薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：10408685

研究成果の概要（和文）：

有機合成反応は、様々な機能性物質を得る基盤技術であるが、その効率化については、あまり注目されてこなかった。本研究では、有機合成反応を高度に効率化すべく、高活性な触媒の利用に基づく反応効率の改善と、温和な触媒を用いた効率的な合成反応の開発（反応自体の効率化）を行った。検討の結果、炭素酸構造をもつ高活性触媒の開発に成功し、これを用いた様々な合成反応の改良に成功した。また、穏やかな酸を用いることで、3ないし4つの反応基質が、1つの生成物へと収束する多成分反応の開発にも成功した。

研究成果の概要（英文）：

Synthetic organic chemistry plays an important role to develop functional chemicals. In this research, to improve the efficiency of chemical synthesis, we successfully developed highly effective acid catalyst containing C-H acid functionality. The carbon acid can be used as one of the most effective catalysts in some reactions using silicon enolates. Furthermore, we found that $\text{In}(\text{OTf})_3$ nicely catalyzes novel isocyanide-based multi component reactions.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：化学系薬学

科研費の分科・細目：

キーワード：触媒開発・ブレンステッド酸・ルイス酸・多成分反応

1. 研究開始当初の背景

有機合成化学において、新規反応の開発研究は学術的な興味のみならず、有用物質を創製、供給する実際的な手法を提供するため、極めて重要な研究課題となっている。これまで、申請者は新しい均一系触媒の開発を通じて、従来困難とされてきた合成反応の実現や

新しい形式での合成反応の開発に関する研究を行ってきた。この経験を生かし、本研究課題では、この経験を活かし、当該研究期間では、「有機合成反応の高度な効率化」をキーワードに①高活性な酸触媒の開発と②温和な酸触媒を用いた効率的な合成反応の開発を行う。前者は、ユビキタス元素のみから

なる高活性触媒を開発することで、触媒使用量の低減や希少元素の使用を回避し、有機合成反応の効率化を図る。また、後者は、温和な酸触媒が官能基許容性の高い合成反応の実現に適しているとの考えから、多成分反応への適用と新しい多成分反応の開発を通じて、合成戦略そのものの効率化を狙った研究展開である。

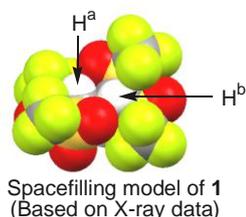
2. 研究の目的

本研究では、「有機合成反応の高度な効率化」を実現すべく、二つの異なったアプローチを検討することとした。すなわち、①高活性な酸触媒の開発と②温和な酸触媒を用いた効率的な合成反応の開発である。以下、項目毎に研究の目的を述べる。

①高活性酸触媒の開発による有機合成反応の効率化

ビス(トリフルオロメタンスルホニル)メチル基 ($\text{TF}_2\text{CH}-$, $\text{Tf} = \text{CF}_3\text{SO}_2$) を備えた有機化合物は、硫酸に匹敵する強酸性を呈する炭素酸であることが知られている。しかし、有機合成反応の触媒として利用された例や積極的な触媒設計に利用された例は極めて少なかった。しかし、 TfOH や TF_2NH といった炭素酸、窒素酸と比較して、テトラヘドラルな四価炭素中心を有する炭素酸は、酸性プロトン近傍に機能性を賦与する置換基の導入が可能であることから次世代の酸触媒として魅力的と考えた。

申請者はすでに機能性として「立体的なかさ高さ」の賦与された1,1,3,3-テトラキス(トリフルオロメタンスルホニル)プロパン **1** が、シリルオキシシランを用いたビニロガス Mukaiyama-Michael (VMM) 反応の優れた触媒として機能することを報告しており、炭素酸 **1** が資源枯渇の懸念が少ない炭素、水素、酸素、硫黄およびフッ素のみから構成されているため、希少元素の使用を回避できるメリットを有している点に着目し、まずこのものを用いる新しい合成反応の開発を目指した。さらに、こうした強酸性炭素酸の化学合成手法が確立されていないことを踏まえ、こうした炭素酸の一般性ある合成法の開発と、得られた炭素酸を触媒として用いる試みを検討した。



②温和な酸触媒を用いた効率的な合成反応の開発

有機合成の効率化を実現するための方策

としては、触媒の高活性化や高機能化の追求とは別に、反応そのものを改良していくアプローチとして多成分反応を積極的に利用する方法が挙げられる。多成分反応は一つのフラスコ内で三種以上の基質成分が収束的に生成物へと変換されるため、精製プロセスの簡略化や溶媒、試薬の使用量を大きく削減することができる。しかし、旧来の多成分反応は反応成分そのものの反応性を利用したものが多く、積極的に触媒を使用することは少なかった。これは、多成分反応系では必然的に多様な官能基が共存するため、触媒の失活や、系の複雑化が懸念されることが一因と考えられる。

そこで、官能基を損なわないような温和な酸触媒を適用することで、新たな多成分反応が開発できるのではないかと考え、 $\text{In}(\text{OTf})_3$ を触媒として用いたアルデヒド、イソシアニドおよび遊離脂肪族アルコールの新規三成分反応(直接的 alkylative P3C 反応)を開発した。この知見を踏まえ、本研究では、新規三成分反応の更なる応用展開を図ると共に、新たな多成分反応の開発を行うこととした。

3. 研究の方法

本研究では、まず、炭素酸 **1** を用いた新たな合成反応の開発を念頭し、多彩な求電子剤とケイ素エノラートとの反応について、系統的な検討を行い、**1** の触媒作用を解明することとした。また、炭素酸の優れた触媒作用を、より深く解明、理解するためには、構造的に多様な炭素酸を得ることが必要である。そこで、炭素酸構造を有機分子の構造中に効果的に導入していく手法についても検討した。一方、温和な酸触媒を用いた多成分反応の開発では、 $\text{In}(\text{OTf})_3$ 触媒の穏やかな Lewis 酸性に着目し、独自に開発した直接的 alkylative P3C 反応の更なる展開や、様々な第四の反応成分を加えた、四成分反応の合理的な開発を目指した検討を主として行うこととした。

4. 研究成果

炭素酸触媒を用いた「有機合成反応の高度効率化」の具体的な成果として、まず、炭素酸 **1** を用いた様々な炭素-炭素結合形成反応の効率化に成功した。例えば、 α,β -不飽和アルデヒドとシリルオキシシランの反応は、 TiCl_4 などの古典的ルイス酸触媒を用いると1,2-選択的に付加生成物が得られることが知られている。一方で、**1** mol%以下というごく少量の炭素酸 **1** 存在下では、1,4-選択的な付加反応が進行した。このことは、触媒の選択や使用量が、反応の位置選択性に大きな影響を与えることを示唆している。また、開発し

た炭素酸触媒反応の合成化学的な有用性を精査する中で、 α 、 β -不飽和ケトンにシリルオキシフランを付加させて得た化合物をさらに、ヨウ化サマリウムで処理すると、生物活性天然有機化合物にしばしばみられる二環性ラクトン骨格を効率的に構築できることを見出した。

こうした検討の途上、テトラキス（トリフルオロメチルスルホニル）プロパン **1** が、溶液中、逆 Michael 反応を起こすことを見つけ、NMR を用いて、この反応の平衡定数や標準 Gibbs エネルギー変化などを定量化した。さらに、高度な分子設計が施された炭素酸の合成手法の開発を念頭に、中性求核種に、**1** を作用させることで、ビス（トリフルオロメタンスルホニル）メチル基の優れた導入法になるのではないかと考えた。実際、この方法は、様々な求核種の炭素酸化反応として有用であり、所望の炭素酸が定量的に得られる点に特長がある。特筆すべきは、電子豊富アレン類との反応であり、フログルシノールなどを用いた反応では対応する多価炭素酸が得られ、これらは様々な基質のエステル化反応や、アセタール化反応、Mukaiyama アルドール反応などを効率良く触媒することを見出した。さらに、得られた炭素酸を用い、電気化学測定に基づく有機溶媒中での炭素酸の pK_a 測定法を確立し、酸性度と触媒活性の間の関連性などに関する知見を得ることができた。

一方、インジウムルイス酸を用いた多成分反応の開発では、 $\text{In}(\text{OTf})_3$ 存在下、アルデヒド、イソシアニド、脂肪族アルコールおよびトリメチルシリルアジドを一挙に混合すると、新規四成分反応が進行し、複雑に置換されたテトラゾールが得られることを見出した。同時に、 ω -ヒドロキシアルデヒドを基質として用いた分子内型反応を検討し、イソシアニドとの反応によるアミド合成や、イソシアニドとトリメチルシリルアジドを用いたテトラゾール合成に成功した。また、最近になって、アルデヒド、イソシアニド、脂肪族アルコールおよびインドールの四成分反応も見出している。

これらの、研究当初から期待される成果とは別に、予期せぬ成果も挙げることもできた。例えば、ビス（トリフルオロメチルスルホニル）メタンが強酸であることに着目し、自身が酸触媒であると同時に反応基質となる新しい自己促進的な三成分反応を開発することができた。この成果は、炭素酸を用いた自己促進的な多成分反応が実現できることを意味しており、本研究の一層の進展をもたらす知見である。

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 11 件）

- 1) Hikaru Yanai, Saki Egawa, Takeo Taguchi, Reductive alkylation of bis(triflyl)methane through self-promoting formation of easily isolable 1,1-bis(triflyl)alkenes, *Tetrahedron Letters*, 査読有, **2013**, 54, 2160-2163. DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.02.039.
- 2) Hikaru Yanai, Takeo Taguchi, Organic acid induced olefination reaction of lactones, *Chemical Communications*, 査読有, **2012**, 48, 89 67-8969. DOI: 10.1039/C2CC33606E
- 3) Hikaru Yanai, Takuji Sakiyama, Tomoko Oguchi, Takeo Taguchi, Four component reaction of aldehydes, isocyanides, Me_3SiN_3 , and aliphatic alcohols catalyzed by indium triflate, *Tetrahedron Letters*, 査読有, 2012, 53, 3161-3164. DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.04.046.
- 4) Akio Saito, Manabu Tojo, Hikaru Yanai, Fukiko Wada, Muga Nakagawa, Midori Okada, Azusa Sato, Rieko Okatani, Takeo Taguchi, Preparation of (Z)-1-fluoro-1-alkenyl carboxylates, carbonates and carbamates through chromium mediated transformation of dibromofluoromethylcarbonyl esters and the reactivity as double acyl group donors, *Journal of Fluorine Chemistry*, 査読有, 2012, 133, 38-51. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2011.07.022.
- 5) Hikaru Yanai, Hiroshi Ogura, Haruhiko Fukaya, Akira Kotani, Fumiyo Kusu, Takeo Taguchi, An effective method to introduce carbon acid functionality: 2,2-bis(trifluoromethanesulfonyl)ethylation reaction of arenes, *Chemistry—A European Journal*, 査読有, **2011**, 17, 1174 7-11751. DOI: 10.1002/chem.201102023.
- 6) Hikaru Yanai, Masaya Fujita, Takeo Taguchi, A regioselective synthesis of poly-substituted aryl triflones through self-promoting three component reaction, *Chemical Communications*, 査読有, **2011**, 47, 7245-7247. DOI: 10.1039/C1CC12093J.
- 7) Hikaru Yanai, Haruna Okada, Azusa Sato, Midori Okada, Takeo Taguchi, Copper-free defluorinative alkylation of allylic difluorides through Lewis acid-mediated C-F bond activation, *Tetrahedron Letters*, 査読有, **2011**, 52, 2997-3000. DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.03.148.
- 8) Hikaru Yanai, Arata Takahashi, Takeo Taguchi, 1,4-Addition of silicon dienolates to α,β -unsaturated aldehydes catalyzed by *in situ*-generated silicon Lewis acid, *Chemical Communications*, 査読有, **2010**, 8728-8730. DOI: 10.1039/C0CC02438D.
- 9) Hikaru Yanai, Yasuhiro Yoshino, Arata

Takahashi, Takeo Taguchi, Carbon acid induced Mukaiyama aldol type reaction of sterically hindered ketones, *The Journal of Organic Chemistry*, 査読有, **2010**, *75*, 5375-5378. DOI: 10.1021/jo100915e.

10) Hikaru Yanai, Takeo Taguchi, Trihaloacetaldehyde *N,O*-acetals: Useful building blocks for dihalomethylene, compounds, *Tetrahedron*, 査読有, **2010**, *66*, 4530-4541. DOI: 10.1016/j.tet.2010.04.061.

11) Hikaru Yanai, Tatsunori Ichikawa, Takeo Taguchi, A rapid and convergent synthesis of α,α -difluoro- β -hydroxyketones through regio-specific defluorinative alkylation reaction, *Tetrahedron Letters*, 査読有, **2010**, *51*, 2625-2628. DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.03.018.

[学会発表] (計 22 件)

1) 矢内 光, 有機酸触媒を用いたラクTONのオレフィン化反応, 日本薬学会 第 133 年会, 2012 年 11 月 6 日 (東京)

2) 矢内 光, 炭素-フッ素結合活性化を基盤とするフルオロアルケンの合成: 官能基化されたジペプチドイソスターの合成研究, 第 38 回 反応と合成の進歩シンポジウム, 2012 年 11 月 6 日 (東京)

3) Hikaru Yanai, Synthesis of multiple carbon acids and their catalyst activity in organic reactions, 20th International Symposium on Fluorine Chemistry, 2012 年 7 月 24 日 (京都)

4) Hikaru Yanai, Defluorinative allylic substitution reaction via Csp³-F bond activation by aluminium-fluorine interaction, 20th International Symposium on Fluorine Chemistry, 2012 年 7 月 24 日 (京都)

5) Hikaru Yanai, Defluorinative azidation reaction of difluoroallyl compounds using silylated azide, 20th International Symposium on Fluorine Chemistry, 2012 年 7 月 24 日 (京都)

6) Hikaru Yanai, Highly regioselective synthesis of poly-substituted aryl trifluoromethyl sulfones, 20th International Symposium on Fluorine Chemistry, 2012 年 7 月 24 日 (京都)

7) 矢内 光, 1,1-ビス(トリフリル)エチレンの系内発生を基盤とする新合成反応の開発, 第 101 回 有機合成シンポジウム, 2012 年 6 月 6 日 (東京)

8) 矢内 光, アレーン骨格を利用した多価炭素酸の合成と酸触媒としての利用, 日本薬学会 第131年会, 2011年3月30日 (静岡)

9) 矢内 光, ビス(トリフルオロメタンスルホニル)メタンをC1ソースとするシクロヘキセンの一段階合成, 日本薬学会 第131年会, 2011年3月31日 (静岡)

10) 矢内 光, アルデヒド, イソシアニド, 遊離脂肪族アルコールおよびトリメチルシ

リルアジドの四成分反応, 第36回 反応と合成の進歩シンポジウム, 2010年11月1日 (名古屋)

11) 矢内 光, シリルビス(トリフルオロメタンスルホニル)メチドを触媒とする α,β -不飽和アルデヒドへの1,4-付加反応, 第34回 フッ素化学討論会, 2010年10月18日 (札幌)

12) Hikaru Yanai, Tetrakis(trifluoromethanesulfonyl)propane: highly effective Brønsted acid catalyst for C-C bond forming reactions of 2-silyloxyfurans with carbonyl compounds, 16th European Symposium on Fluorine Chemistry, 2010年7月22日 (リュブリャナ, スロベニア)

13) Hikaru Yanai, A rapid and convergent synthesis of α,α -difluoroketones through regio-specific defluorinative alkylation of trifluoroacetaldehyde *N,O*-acetals, 16th European Symposium on Fluorine Chemistry, 2010年7月22日 (リュブリャナ, スロベニア)

14) 矢内 光, 1,1,3,3-テトラキス(トリフルオロメタンスルホニル)プロパンを用いた炭素-炭素結合形成反応の高度効率化, 第 97 回 有機合成シンポジウム, 2010 年 6 月 18 日 (東京)

15) Hikaru Yanai, Development of novel synthetic reactions inspired by fluorine chemistry, 第 8 回 日中フッ素化学工業会議, 2010 年 6 月 10 日 (東京)

16) 矢内 光, ビス(トリフリル)エチル化反応を用いた超強酸触媒の開発, 日本薬学会 第 132 年会, 2012 年 3 月 29 日 (札幌)

17) 矢内 光, 新しい三成分反応を基盤とするトリフリルアレーン類の位置選択的合成, 日本薬学会第 132 年会, 2012 年 3 月 30 日 (札幌)

18) 矢内 光, 超強酸触媒の開発を指向したアレーン骨格へのビス(トリフリル)メチル基の導入法の開発, 第 35 回フッ素化学討論会, 2011 年 9 月 27 日 (岡山)

19) 矢内 光, 多置換アリールトリフルオロメチルスルホンの合成, 第1回フッ素化学若手の会, 2011年8月1日 (岐阜)

20) 矢内 光, 強酸性を呈する多価C-H酸の効率的合成法の開発, 第9回次世代を担う有機化学シンポジウム, 2011年5月27日 (東京)

21) Hikaru Yanai, Post-synthetic modification of arenes by bis(triflyl)methyl group directed to development of superacid catalysts, 242nd American Chemical Society National Meeting, 2011年8月28日 (デンバー, 米国)

22) Hikaru Yanai, Defluorinative alkylation of allylic difluorides directed to an efficient synthesis of functionalized fluorinated alkenes, 242nd American Chemical Society National Meeting, 2011 年 8 月 30 日 (デンバー, 米国)

〔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：

出願年月日：

国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

()

研究者番号：

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：