

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2012～2013

課題番号：24850005

研究課題名(和文)有機触媒を用いる多重結合の連続的官能基化反応の開発

研究課題名(英文)Development of the continuous functionalization reaction of the multiple bond utilizing organocatalysts

研究代表者

平野 圭一 (Hirano, keiichi)

東京大学・薬学研究科(研究院)・助教

研究者番号：40633392

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円、(間接経費) 690,000円

研究成果の概要(和文)：アルキンを出発原料として、短工程で多置換オレフィンを合成する効率的な方法論の確立を指向し、研究を行った。ジボロンとジボロンを活性化するアルコキシド基を有するプロパルギルアルコキシドとの擬分子内反応を設計し、高トランス選択的なアルキンのジボリル化反応を開発した。本ジボリル化反応と鈴木-宮浦クロスカップリングを組み合わせることで、ワンポットで四置換オレフィンを合成できることを見出した。また、ジボリル化生成物は、その抗真菌作用をはじめとした様々な生理活性によって注目されているオキサボロロール骨格を有しており、本研究で開発された反応は、医薬分野に新たな化合物を供給する有用な方法になると期待される。

研究成果の概要(英文)：Development of highly efficient and regio-/stereoselective synthesis of tetrasubstituted olefins is one of important problems to be addressed in synthetic organic chemistry. We have developed the first highly trans-selective diborylation reaction of alkyne by designing a pseudo-intramolecular reaction between diboron and propargylic alcohol. By combining this diborylation methodology with Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction, we demonstrated a straightforward and regio-controlled synthesis of a tetrasubstituted olefin in one pot.

Moreover, diborylated products derived from propargylic alcohols possess the 1,2-oxaborol-2(5H)-ol structure, which has been attracting much attention as a potent pharmacophore against mycosis and others. We believe that this methodology will contribute to providing diverse new oxaborolol compounds and discovering a new type of boron-containing therapeutics.

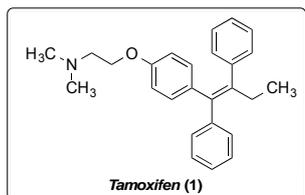
研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：多置換オレフィン アルキン ジボリル化

1. 研究開始当初の背景

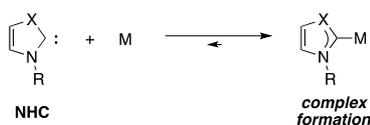
立体的に混み合った四置換オレフィンの合成は一般に困難であり、その汎用性の高い合成法の確立は、有機合成化学における大きな挑戦の一つである。これらは抗エストロゲン作用により抗乳がん作用を示すタモキシフェン(1)をはじめとした医薬品にも重要な構造であり、それらの類縁体の網羅的な供給法の開発が求められている。申請者は、これらの化合物の合成において、「望みの位置に、望みの置換基を、望みのタイミングで」効率的に導入していくことを実現することで、医薬品・機能性分子のよりよい合成プロセスの構築に貢献できると考えた。



有機分子触媒反応はこの十数年で劇的な進化を遂げたが、その多くはプロトン酸によるカルボニル、イミンの求電子的活性化や求核的有機分子触媒による求核剤の活性化および新たな求核種の発生法による脂肪族化合物の官能基化に特化している。そこで本研究課題では、これまでに報告例のない有機分子触媒と遷移金属触媒のシナジーによる多重結合の官能基化に挑戦した。

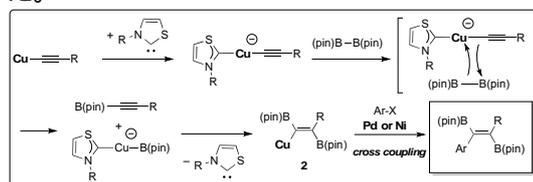
2. 研究の目的

求核的有機分子触媒である N-複素環状カルベン (NHC) 化合物は一般に遷移金属に対するよい配位子でもある。すなわち、通常 NHC と遷移金属の配位平衡は錯体形成方向に大きく偏っており、NHC がフリーで溶液中に存在することは困難である。



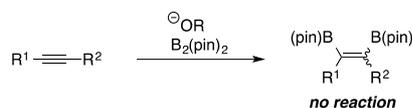
しかしながら申請者は、博士課程在籍時にチアゾリリデン型 NHC はパラジウム触媒存在下でも、金属に不可逆的に配位せずに有機分子触媒として機能し、NHC による触媒反応 (ベンゾイン縮合反応) とパラジウムによる触媒反応 (アリル位アルキル化反応) が同一反応容器内で共存できることを報告している [Org. Lett. 2008, 10, 4243]。この知見を基に、以下に示すアルキンから四置換オレフィンを一挙に合成する連続的触媒反応系を構築することを目的とした。すなわち、1) NHC が触媒的に銅アセチリドを活性化し、ビス(ピナコラート)ジボロン (B₂(pin)₂) との配位子交換が促進される、2) 発生したボリル銅種にボリル化されたアルキンが挿入することで、ビニル銅 2 が得られる、3) パラジウムないしはニッケル触媒の存在下、2 とアリールハライドのクロスカップリング反応

により、高度に官能基化された四置換オレフィンの生成が可能になると考え、検討を行った。

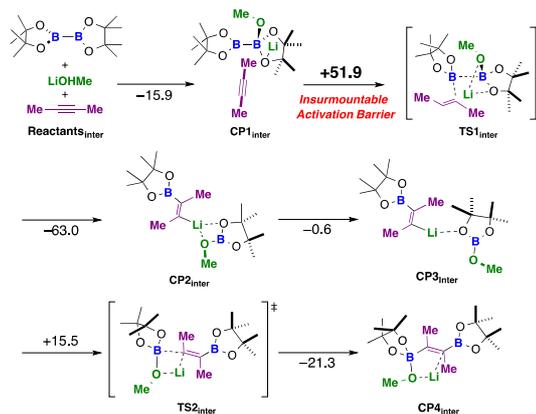


3. 研究の方法

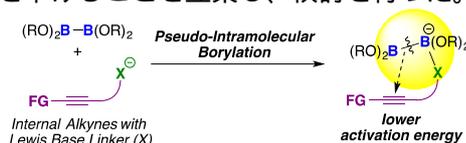
末端アルキンから調製した銅アセチリドに種々の NHC 触媒の存在下、B₂(pin)₂ を作用させた。様々な反応条件下で検討を行ったが目的のジボリル化生成物は得られなかった。そのため方針を変更し、研究立案の課程で Fernández らによって報告された「遷移金属を用いないアルケンへのジボリル化反応」[Angew. Chem., Int. Ed. 2011, 50, 7158.] を参考に、アルコキシドのみを B₂(pin)₂ の活性化剤として用い、発生するボリルアニオン等価体を内部アルキンへ付加させる検討を行ったが、単純な内部アルキンを用いた場合には、反応は全く進行しなかった。



2-ブチンをモデル基質に用いて本反応を DFT 計算 (ΔG, kcal/mol, @B3LYP/6-31+G*) によって解析したところ、ボリルアニオン等価体のアルキンへの付加における活性化エネルギーは極めて高く (+51.9 kcal/mol)、加熱条件においても反応は起こらないことが示唆された。

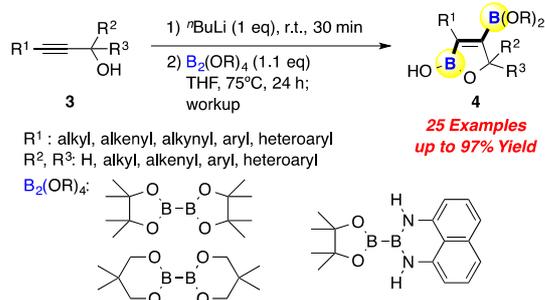


そこでアルキン上にジボロンの活性化基であるアルコキシドを導入し、擬分子内反応系を設計することで反応の活性化エネルギーを下げることを立案し、検討を行った。

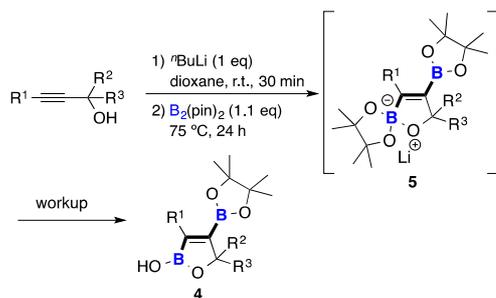


4. 研究成果

検討の結果、プロパルギルアルコール誘導体 **3** を *n*-ブチルリチウムでリチウムアルコキシドに変換し、これに $B_2(\text{pin})_2$ を加えて加熱することで、三重結合へのジボリル化反応が進行し、生成物 **4** が得られることを見出した。特筆すべきことに、ホウ素は生成する二重結合に対してトランス位に導入されており、本反応は高トランス選択的にアルキンをジボリル化する初の報告例となった。使用できるプロパルギルアルコール誘導体は多岐に渡り、ヘテロ芳香環や二重結合、三重結合を置換基に有する基質においても、水酸基近傍の三重結合のみがジボリル化されることを見出した。また、ジボロンも $B_2(\text{pin})_2$ に限られず、ビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロンや (pin)B-B(dan) も問題なく使用可能である。



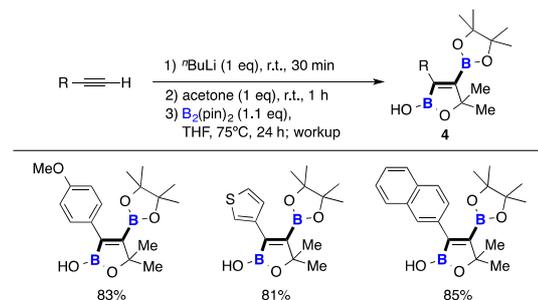
生成物 **4** の想定生成機構は、アルキンのジボリル化反応の後に、原料構造由来のアルコキシド基が *cis* 位に導入されたボリル基とホウ素アート錯体 (**5** を参照) を形成し、後処理によって加水分解されてオキサボロロール骨格に変換されるものと考えられる。



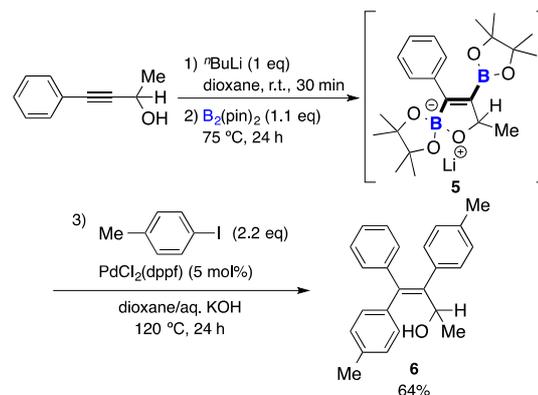
オキサボロロール骨格は近年、抗真菌作用を始めとした様々な生理活性を有する新しいファーマコフォアとして注目されているが、これまでその効率的な合成法は報告されていなかった。本反応は、簡便な操作により行うことができ、さらに広範な基質一般性を有していることから、本研究成果により、多様な置換基を有するオキサボロロール化合物を網羅的に合成することが可能になり、医薬化学のための新たな合成手法を確立したといえる。

より実用的な反応として、末端アルキンからワンポットで **4** を合成することも可能である。すなわち、末端アルキンを *n*-ブチルリ

チウムでリチウムアセチドに変換し、これをアセトンでトラップすることにより系中でリチウムプロパルギルアルコキシドを発生させ、続くジボロンとの反応により **4** に導く方法である。本手法でも、プロパルギルアルコールを出発原料とする方法と遜色ない収率で目的物 **4** を得ることができる。



さらに、当初の目的であった四置換オレフィンの合成にも取り組んだ。プロパルギルアルコールを基質としてジボリル化反応を行い、想定ボレート中間体 **5** を後処理せずに鈴木-宮浦クロスカップリング反応の条件に付すことで、対応する四置換オレフィン **6** をワンポット、中程度の収率で得ることができた。今後は、**5** の二つのホウ素官能基の反応性の違いを利用して、異なる芳香環を順次導入し、多様な多置換オレフィンを合成する手法を確立する予定である。



これらの研究成果は国際的にも高い評価を受け、アメリカ化学会誌、*Journal of the American Chemical Society* に掲載された [*J. Am. Chem. Soc.* **2014**, ASAP]。今後の **4** およびその構造変換体による創薬への貢献が期待される。

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 1 件)

Trans-Diborylation of Alkynes: Pseudo-Intramolecular Strategy Utilizing a Propargylic Alcohol Unit”
 Yuki Nagashima, Keiichi Hirano,* Ryo

Takita, Masanobu Uchiyama,* *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, ASAP(dx.doi.org/10.1021/ja5036754)(査読あり)

〔学会発表〕(計 2 件)

- (1) 永島佑貴、平野圭一、内山真伸
「遷移金属を用いないアルキンへのトランスジボリル化反応の開発と多置換オレフィン合成への応用」
日本化学会第 94 春季年会 (2014 年 3 月 27 日、愛知県、名古屋市、名古屋大学)
- (2) 永島佑貴、滝田良、平野圭一、内山真伸
「遷移金属を用いない不飽和結合へのボリル化反応の開発」
日本薬学会第 134 年会 (2014 年 3 月 28 日、熊本県、熊本市、熊本大学)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称 :

発明者 : 内山真伸、平野圭一

権利者 : 国立大学法人東京大学

種類 : 特許

番号 : 61/969408

出願年月日 : 2014 年 3 月 24 日

国内外の別 : 国外 (米国)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平野 圭一 (Hirano Keiichi)

東京大学・大学院薬学系研究科・助教

研究者番号 : 40633392

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし