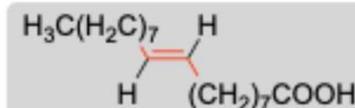
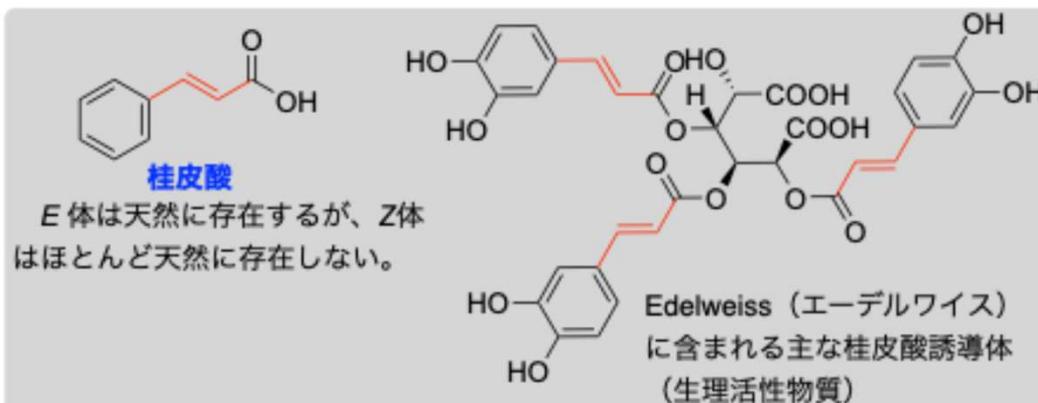
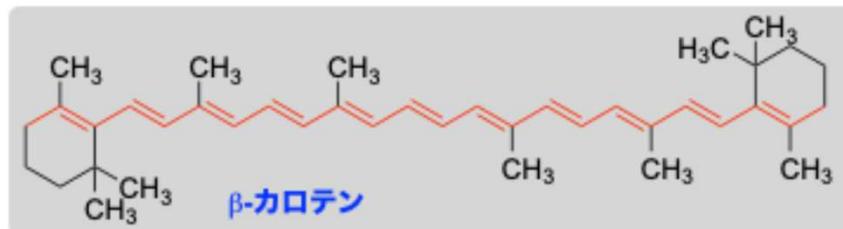
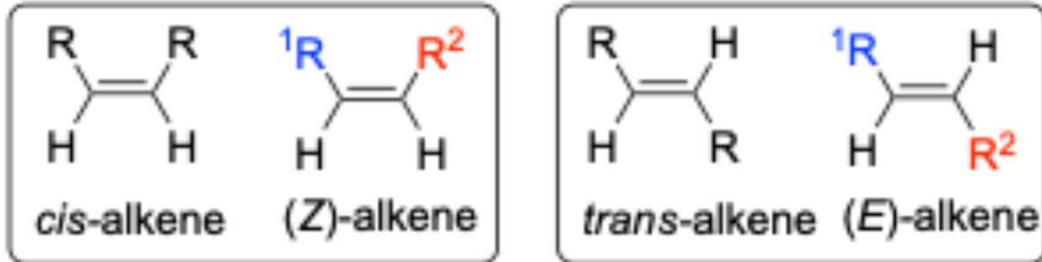


新規アルミニウム試薬を用いた アルキンから *E* 体アルケンへの 選択的水素化還元反応



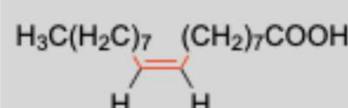
埼玉大学 大学院 理工学研究科 物質科学部門
准教授 木下 英典
2025年10月21日

従来技術とその問題点(1)



エライジン酸

トランス不飽和脂肪酸。悪玉 (LDL) コレステロールを増やすため体に悪い。



オレイン酸

シス型は、悪玉(LDL)コレステロールの抑制効果が期待できる。

置換アルケンの位置及び立体選択的合成は、有機合成の中心的な課題であり、実用的かつ高選択的・高効率な反応が現在でも強く求められている。

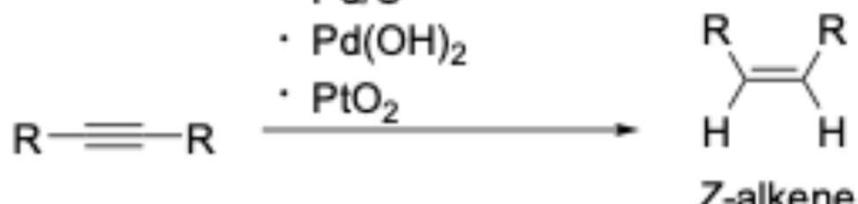
従来技術とその問題点(2)

置換アルケンの位置および立体選択性的合成法として、アルキンの還元による合成法が多用されている。

Z-選択的還元

H₂ ガス

- Ni₂B (P-2 catalyst)
- Pd/CaCO₃ quinoline
- Pd/C
- Pd(OH)₂
- PtO₂



- 水素ガスの取り扱いに注意を要する他、爆発に対する 対策を講じる必要がある。
- 過剰還元が進行しアルカンが生成することもある。
- 触媒となる遷移金属も高額

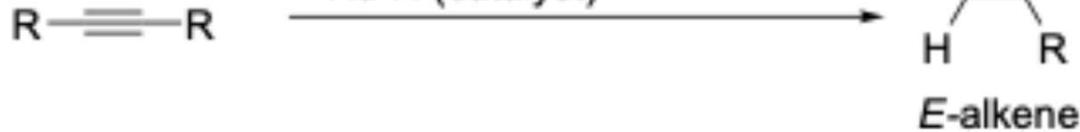
E-選択的還元

radical reduction

- Li, C₂H₅NH₂, -78 °C then NH₄Cl
- Na, NH₃, -78 °C then NH₄Cl

transition metal catalyst

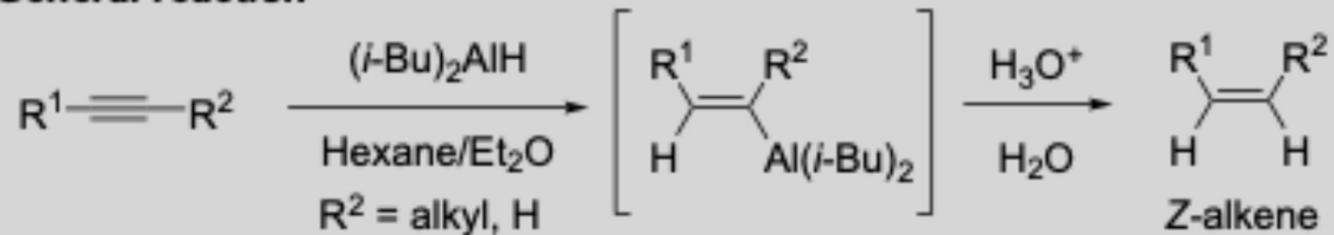
- Ru-H (catalyst)



- 液体アンモニアやアルカリ金属など試薬類の取り扱いに注意を要する。
- Ru など遷移金属反応剤が非常に高価である。

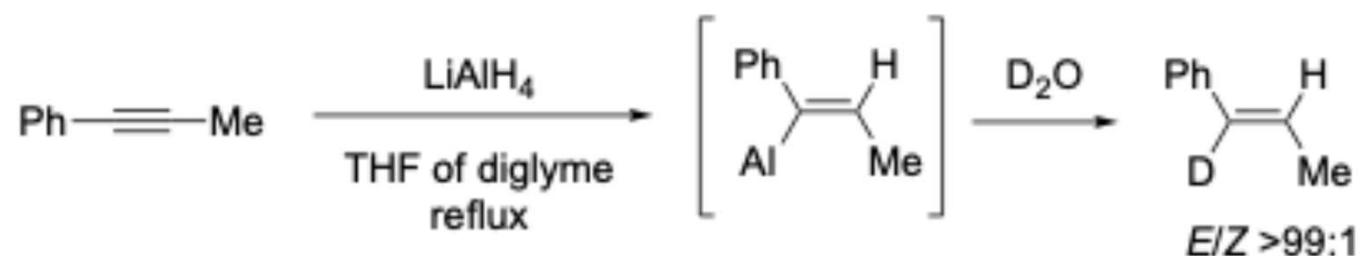
従来技術とその問題点(3)

General reaction



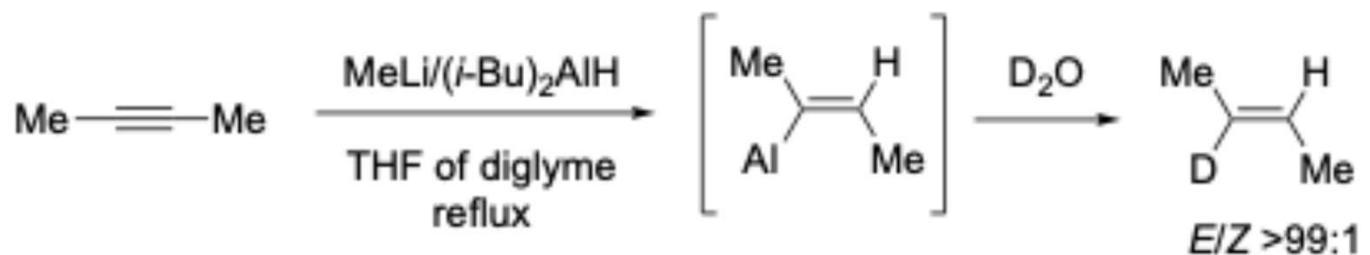
教科書にも記載されている反応 (ex. 大学院講義化学 P.339)。

通常末端アルキンに対しては良好な収率で対応するアルケンを与えるが、内部アルキンに対しては反応性が低く、収率が低い。



- 実施例が少なく、基質適用範囲も不明
- 単離精製を行なっておらず、収率も不明

Magoon, E. F.; Slaugh, L. H. *Tetrahedron* **1966**, 23, 4509.



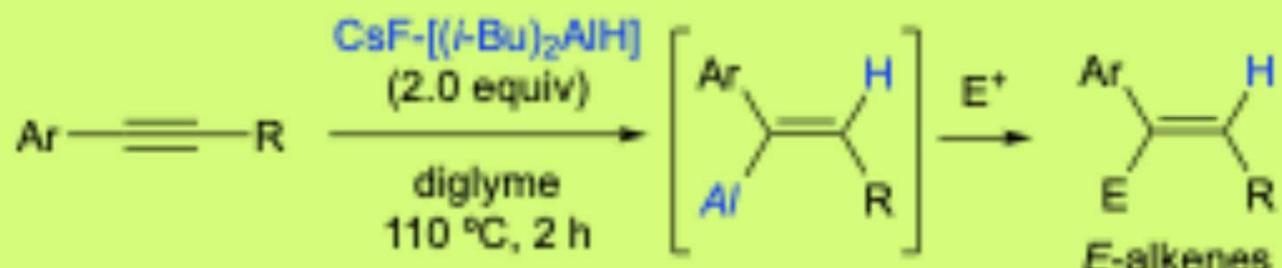
- 実施例が少なく、基質適用範囲も不明。
- MeLi が高価で潰れやすい。
- 単離精製を行なっていない。

Zweifel, G.; Steele, R. B. *J. Am. Chem. Soc* **1967**, 89, 5085.

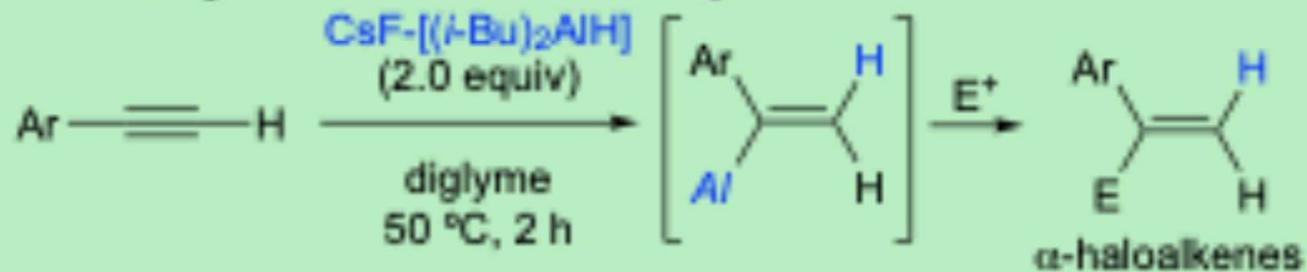
新技術の特徴・従来技術との比較(1)

今回我々が発見したヒドロアルミニウム化

internal alkynes Stereo- and Regio-selective anti-hydroalumination

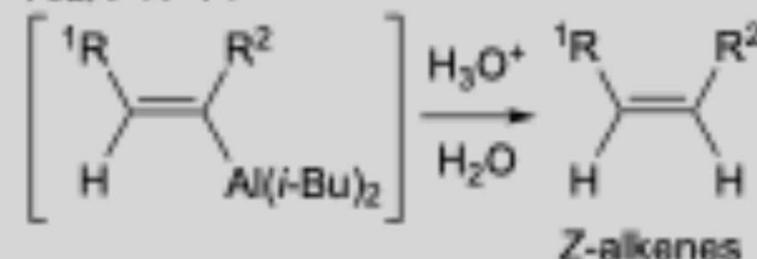


terminal alkynes Markovnikov anti-hydroalumination

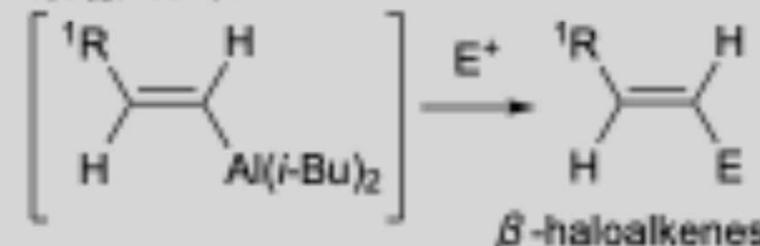


従来のヒドロアルミニウム化

内部アルキン

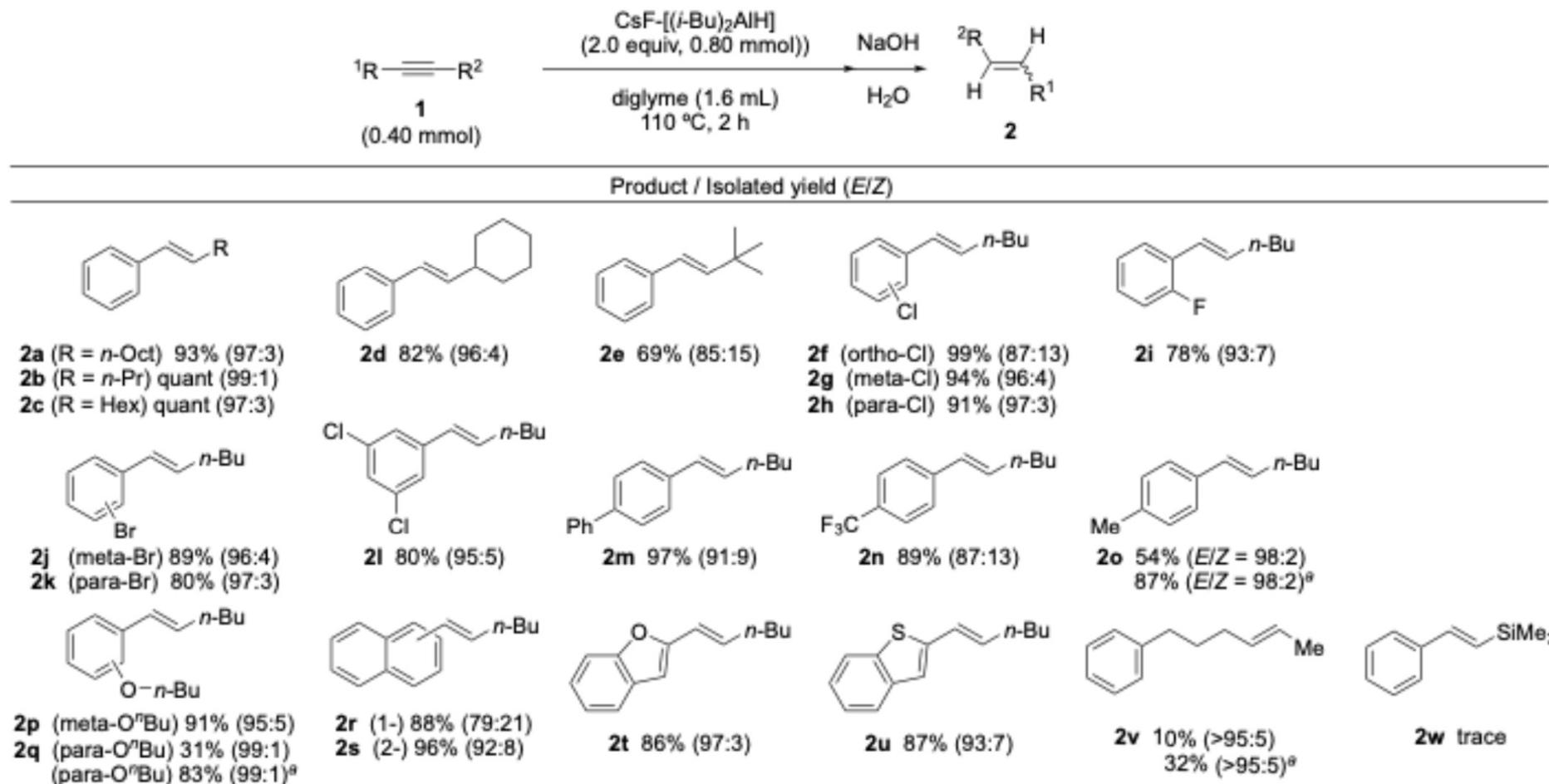


末端アルキン



- CsF-DIBAL-H を用いることにより効率的なアルキンの還元による置換アルケンを位置および立体選択的に合成可能
- 従来のヒドロアルミニウム化の選択性とは真逆の位置および立体選択性を示す。
- 本技術の適用により、特別な施設を必要とする水素ガスや高額の遷移金属が必要ない。

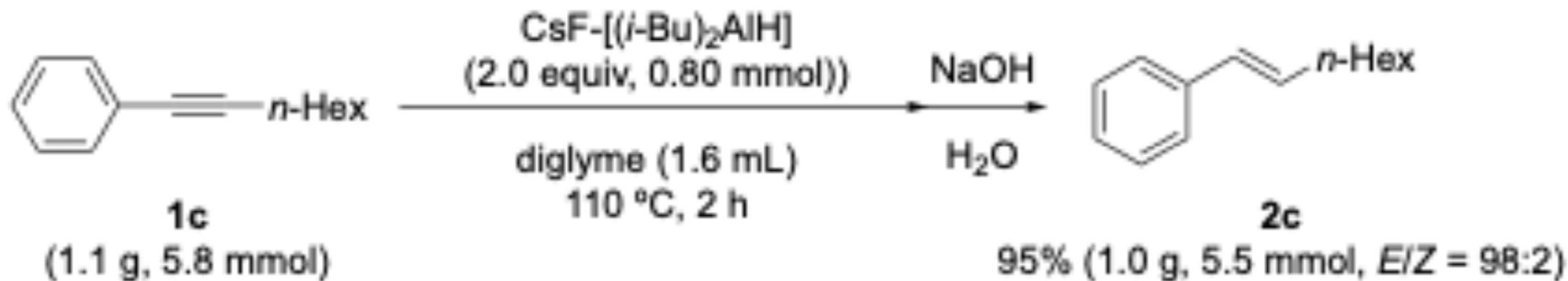
新技術の特徴・従来技術との比較(2)



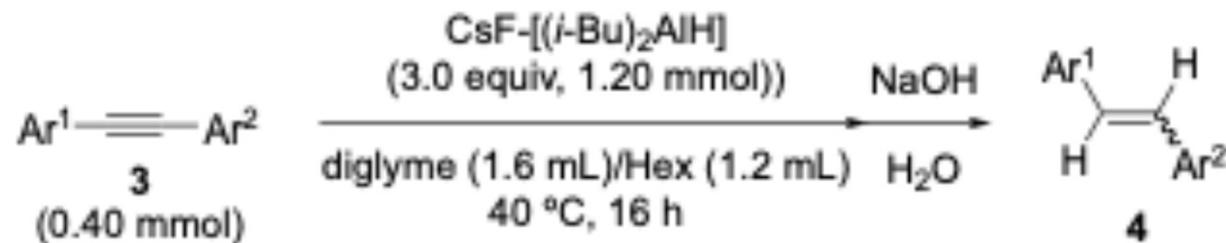
^aCsF–DIBAL–H (1.2 mmol) was used. The reaction temperature was 150 °C.

新技術の特徴・従来技術との比較(3)

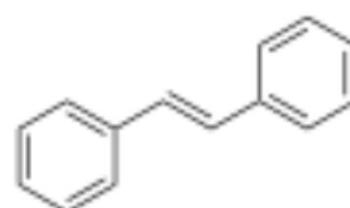
グラムスケール合成



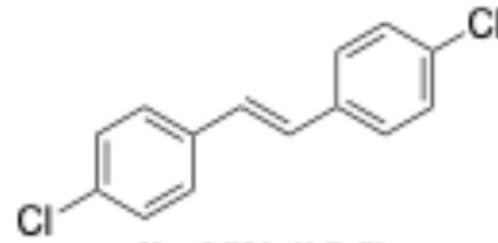
新技術の特徴・従来技術との比較(4)



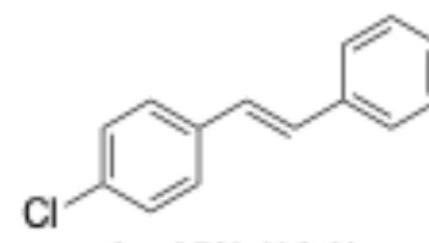
Product / Isolated yield (E/Z)



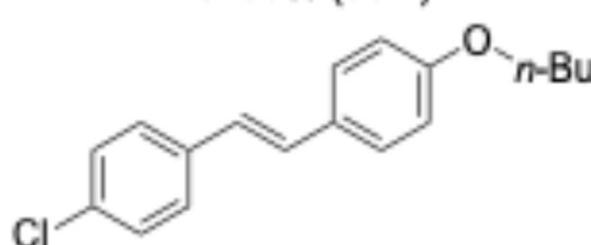
4a 98% (98:2)



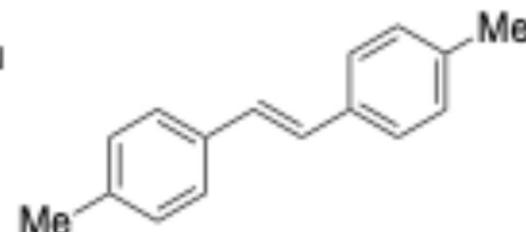
4b 95% (95:5)



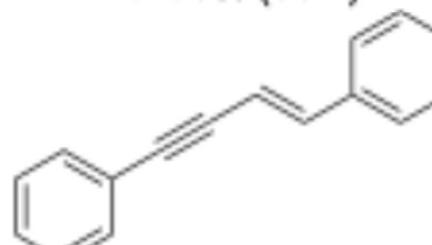
4c 95% (98:2)



4d 95% (97:3)

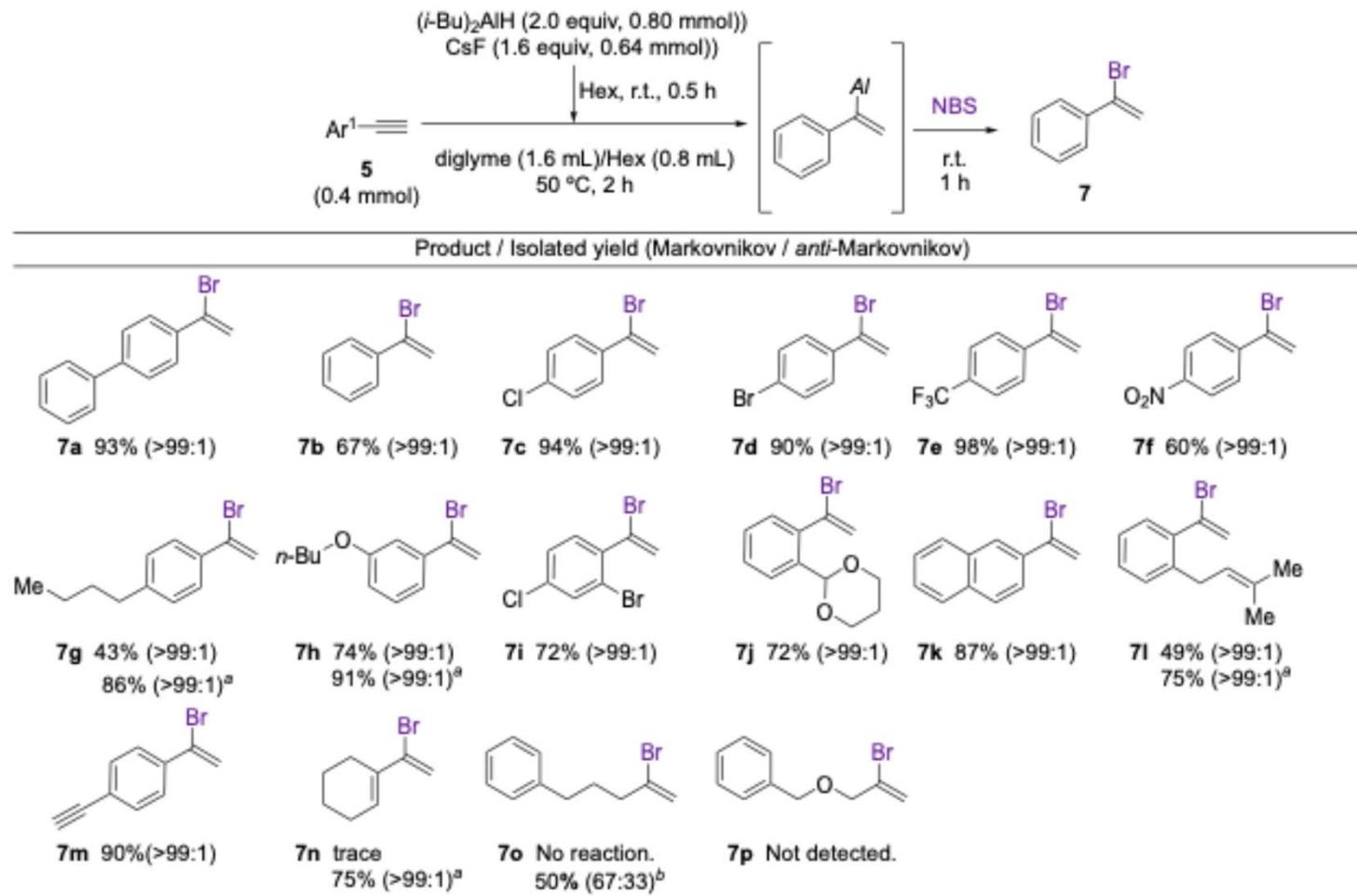


4e 40% (97:3)



4f 99% (78:22)

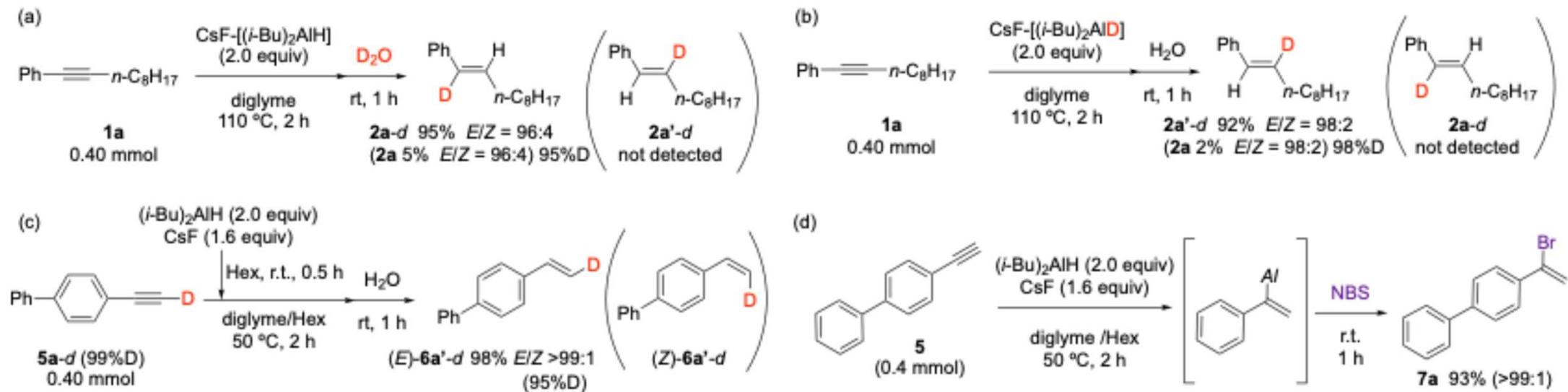
新技術の特徴・従来技術との比較(5)



^aThe reaction temperature was 80 °C. ^bThe reaction was conducted at 110 °C for 2 h. Compound **7o** was obtained in 34% yield along with (E)-1-bromo-5-phenylpent-1-ene in 16% yield(67:33).

新技術の特徴・従来技術との比較(6)

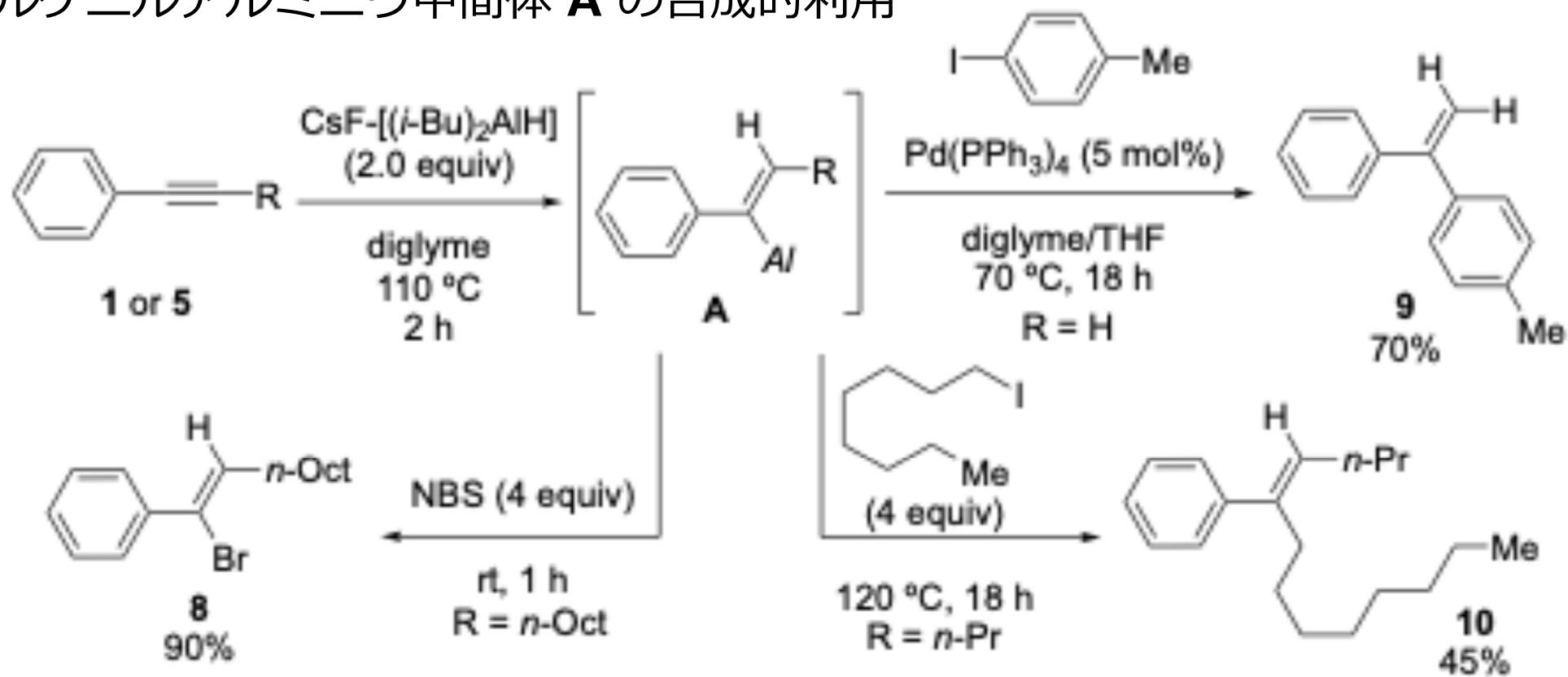
重水素標識実験等による反応機構の調査



- 内部や末端に関わらずアルキンに対して *anti*-ヒドロアルミニウム化が進行する。
- アルミニウム基は、アリール基の結合した炭素側に位置選択的に付加する。

新技術の特徴・従来技術との比較(7)

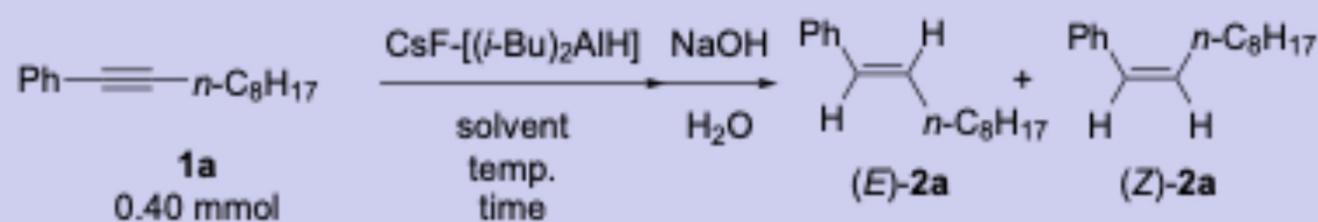
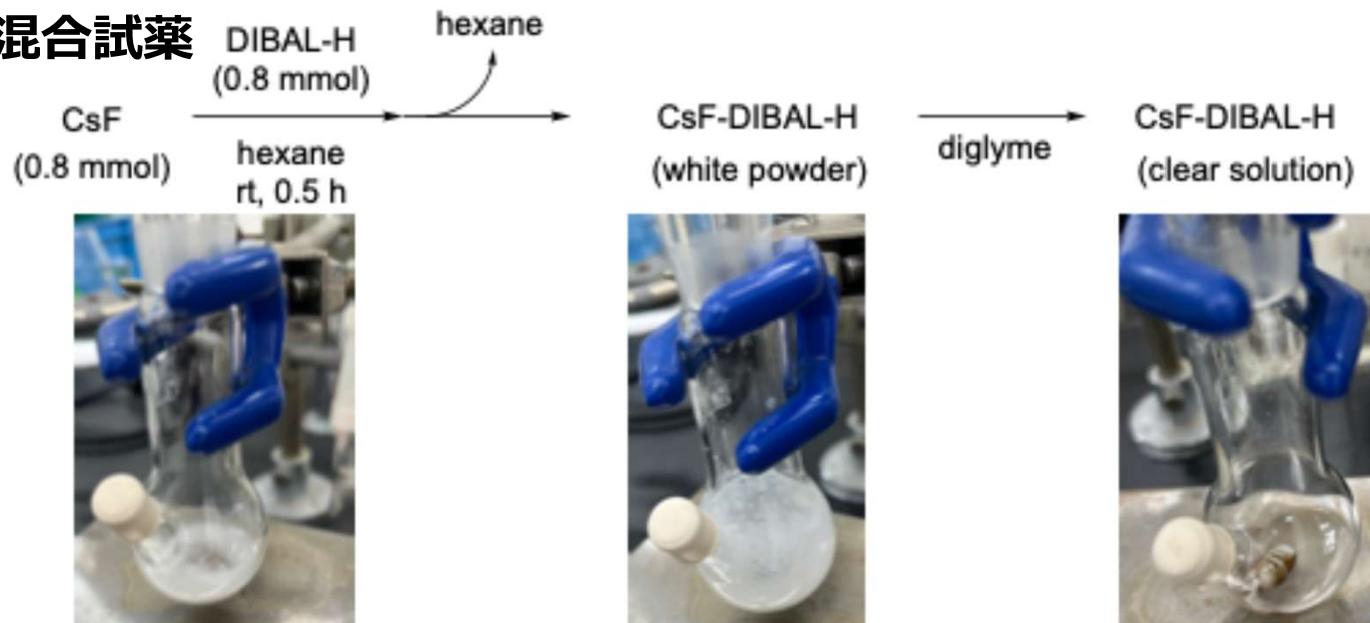
アルケニルアルミニウ中間体 **A** の合成的利用



反応条件は最適化していない。

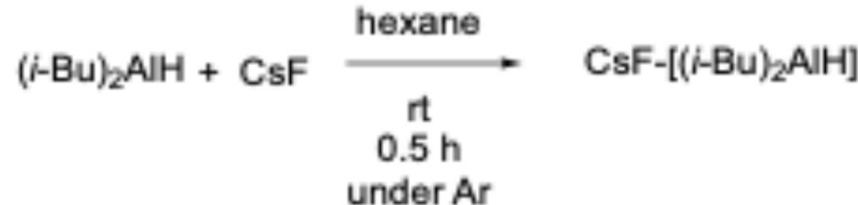
新技術の特徴・従来技術との比較(8)

CsF-DIBAL-H 混合試薬



CsF-DIBAL-H/diglyme	すぐに反応	-20°C で 2 週間保存	4°C で 2 週間保存	23°C で 2 週間保存
Yield of 2a (%) (<i>E/Z</i> 比)	95% (<i>E/Z</i> = 98:2)	75% (<i>E/Z</i> = 98:2)	40% (<i>E/Z</i> = 98:2)	10% (<i>E/Z</i> = 96:4)

新技術の特徴・従来技術との比較(9)



$\text{CsF-}[(i\text{-Bu})_2\text{AlH}]$ 錯体は、白色粉末として単離できた。短時間であれば空気中で取り扱える。すなわち、空気中で発火したり発煙することはない。
この白色粉末を使用して当該反応を行ったが、活性の低下が見られた。→反応直前に調製するのが良い。

$\text{CsF-}[(i\text{-Bu})_2\text{AlH}]$ 錯体の代わりに $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$ と NaF や KF を用いて錯体を調製し、反応に用いると低～中程度で反応が進行するが、 $\text{CsF-}[(i\text{-Bu})_2\text{AlH}]$ 錯体ほど良好な結果を与えない。

$\text{NaF-}[(i\text{-Bu})_2\text{AlH}]$ (16% $E/Z = 93:7$)、 $\text{KF-}[(i\text{-Bu})_2\text{AlH}]$ (33% $E/Z = 99:1$)

$(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$ と CsCl や CsI を用いるとそもそも反応が進行しない (CsCl) か、32% と低収率で Z -体のアルケンを与える (CsI) のみ。



$(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$ の $i\text{-Bu}$ 基を変更する試みは行なっていない。有機アルミニウムは発火性が高く合成に専門的な技術や装置が必要となるため。市販の $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$ はヘキサン溶液として売られている。

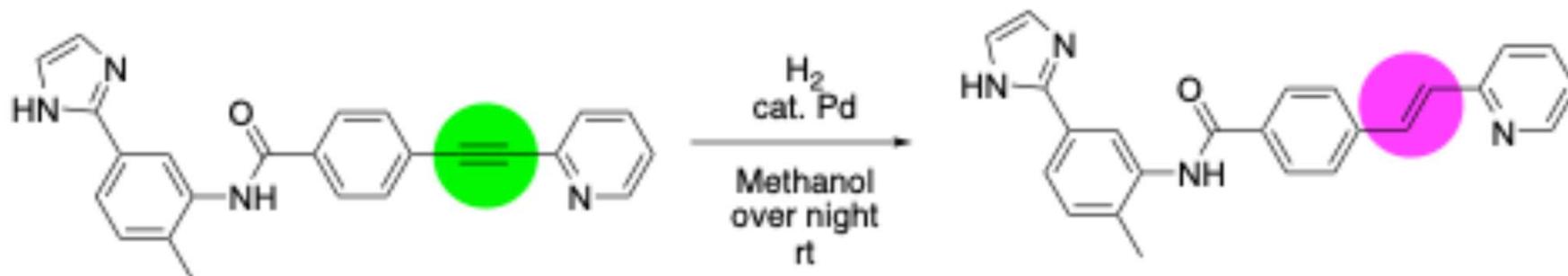
想定される用途(1)

- 本技術の特徴を生かすためには、医薬品製造に適用することで反応の位置および立体選択性のメリットが大きいと考えられる。
- 上記以外に、遷移金属と異なりアルミニウムや有機アルミニウム試薬は、酸や塩基による後処理で生成物から取り除くことが可能であり、安全性や毒性に関わる残存金属の影響が極めて低いと考えられる。
- また、達成された位置および立体選択性に着目すると、高分子を合成するためのモノマー合成といった分野や用途に展開することも可能と思われる。

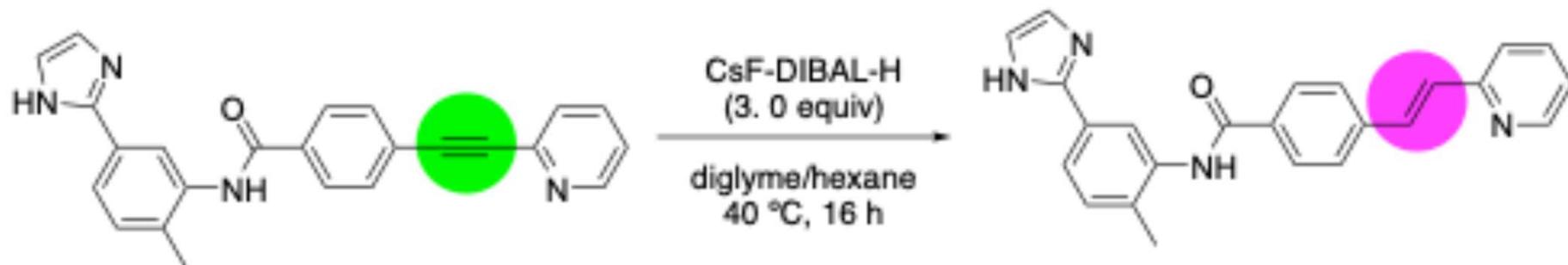
想定される用途(2)

例えば医薬品合成に利用できる

Preparation of amide compounds containing heterocycle moiety as hedgehog pathway inhibitors
AstraZeneca AB UK Patent WO 2009027746, AU2008291921



官能基許容性の調査は必要だが、例えば上記変換反応を本発明で置き換えられる可能性が十分にある



実用化に向けた課題

- 現在、本発表により説明したアルケン合成については、収率や反応選択性は確認済み。今後、種々の官能基を有するアルキンについて実験データを取得し、広範なアルキンの選択性還元に適用していく場合の適用範囲や条件設定を行っていく。
- 実用化に向けて、生成物中の残存アルミニウム残渣の量を調査する必要もある。

社会実装への道筋

時期	取り組む課題や明らかにしたい原理等	社会実装へ取り組みについて記載
基礎研究	・CsF-DIBAL-H によるアルキンの選択的還元反応を見出した。	
現在	・内部アルキンからは、 <i>E</i> 体のアルケンを、末端アルキンからは、1-ハロアルケンを位置および立体選択的に合成可能	
1年以内	・本技術の企業への周知 ・ニーズの調査および意見交換	・学会発表 ・本説明会
1年後	・活用分野の情報収集 ・副生物、原料残渣など品質に関する適応性の確認	・微量残存金属元素の測定依頼
2年後	・スケールアップ対応 ・コスト計算	・共同研究開始

企業への期待

- 本発表の技術を用いて解決が図れる可能性のある課題（ニーズのある反応）の情報提供及び議論。
- 上記企業との共同研究、受託研究など、役割分担を決めて研究開発を実施すること。
- スケールアップやコスト計算など本発明の実用化に向けての具体的なアクション。

企業への貢献、PRポイント

- 本技術は入手容易な汎用試薬 (CsF, DIBAL-H) を使用する極めて実行しやすいアルキンの選択的還元であり、操作が簡便で企業での探索研究の生産性向上に大きく寄与する。
- 特別な装置や安全性を考慮した建屋などを必要とせず、従来の設備で反応を実行でき、低コストで高選択的なアルケン合成を実現できるため、企業での実用的な合成に貢献できると考えている。
- 本技術の導入にあたり必要な追加実験を行うことで科学的な裏付けを行うことが可能。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : アルカリ金属のフッ化物塩と二置換水素化アルミニウムとの錯体
- 出願番号 : 特願2024-160640
- 出願人 : 埼玉大学
- 発明者 : 木下 英典、坂本 涼輔、三浦 勝清

お問い合わせ先

埼玉大学
研究機構オープンイノベーションセンター

T E L 048-858-3849

e-mail oic-info@gr.saitama-u.ac.jp