

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：特定領域研究
 研究期間：2005～2008
 課題番号：17065004
 研究課題名（和文） 水溶液中で機能する Lewis 酸を用いる炭素 炭素結合形成法の開拓
 研究課題名（英文） Development of Catalytic Systems for C-C Bond-Forming Reactions in Aqueous Media
 研究代表者
 眞鍋 敬（MANABE KEI）
 独立行政法人理化学研究所・眞鍋独立主幹研究ユニット・独立主幹研究員
 研究者番号：00251439

研究成果の概要：本研究は、有用物質の効率的化学合成法の開発を目指すものである。水溶液中で有効に機能する触媒の開発を最終目標として、触媒活性部位と基質結合部位とを合わせ持つオリゴアレーン型触媒の開発研究を行った。その結果、以下の3つの研究成果を得た。(1)オリゴアレーン類の効率的合成法として、二段階繰り返し合成法を開発した。(2)新規オリゴアレーン型触媒として、オリゴアレーン型ホスフィンとパラジウムとを組み合わせた触媒を開発した。(3)他の触媒を用いる位置選択的クロスカップリング反応の新法を開発した。これらの反応により、種々のベンゼン誘導体の効率的合成が可能となる。

交付額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|------------|------|------------|
| 2005年度 | 2,400,000 | 0 | 2,400,000 |
| 2006年度 | 4,900,000 | 0 | 4,900,000 |
| 2007年度 | 4,900,000 | 0 | 4,900,000 |
| 2008年度 | 4,900,000 | 0 | 4,900,000 |
| 年度 | | | |
| 総計 | 17,100,000 | | 17,100,000 |

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：炭素資源の高度分子変換

キーワード：人工酵素、パラジウム、クロスカップリング、オリゴアレーン、触媒、位置選択的反応、遷移金属、グリニャール試薬

1. 研究開始当初の背景

有機合成反応においては、これまで求められてきた高収率・高選択性等の効率化の問題に加えて、地球環境に負荷を与えないプロセスの開発が益々重要な課題になってきている。有機溶媒・金属試薬・補助化学物質等を用いる多くの有機合成反応は、石油資源・鉱物資源等の消費の上に成り立っている。したがって今後の持続可能な社会形成のために

は、資源の消費を最小限にし、更に環境及び人体に対する毒性をできる限り低減化した省資源・低毒性型有機合成反応の構築が必要である。

筆者は以前よりこれらの点を鑑み、水を反応媒体として用いる触媒的有機合成反応の開発研究を行ってきた。水系媒体中での有機合成反応は、従来主に用いられてきた有機溶媒中での合成反応と比較して、多くの利点を

有する。例えば、水より貴重かつ有害な有機溶媒の使用を低減化でき、また、溶媒・反応基質等の脱水乾燥の必要が無いことから、簡便な操作で反応を行うことができる。水が不燃性であることから、安全に合成反応を行うことができる。さらに水中での反応は、有機溶媒中では実現できないユニークな反応性・選択性をしばしば示すことから、学術的にも大変興味深い研究分野である。一方、Lewis酸触媒は、極少量で種々の反応を促進し得る化合物であり、有機合成において欠かせない試薬である。従って、Lewis酸触媒を用いる水系媒体中での有機合成反応は、その効率を更に高めるための有効な方法論が見出されれば、社会的影響が極めて大きい。筆者らが以前に開発したLewis酸界面活性剤一体型触媒を用いるLewis酸触媒反応は、従来は無水条件下に有機溶媒中で行っていた反応を水中で行うことを可能とした点で、画期的なものである。

2. 研究の目的

本研究の目的は、水系溶媒中での触媒的合成反応を更に発展させ、まず、反応溶媒についてだけではなく触媒に関しても省資源・低毒性型の様々な触媒反応を開発することである。

3. 研究の方法

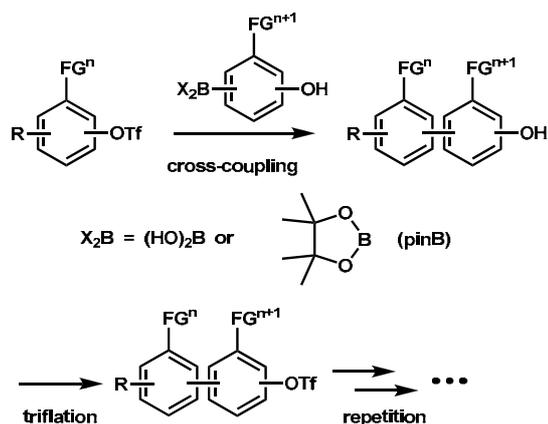
水を反応媒体として用いる触媒的有機合成反応は、多くの場合で触媒効率が低く、触媒デザインの根本的な見直しが必要である。一方、自然界において水中で効率的に機能している触媒である酵素は、種々のアミノ酸が連なったオリゴマー構造(ポリペプチド)を基本骨格としており、触媒活性部位と基質捕捉部位とを合わせ持つ構造をしている。そこで、このような酵素の特徴を人工触媒の設計に活かすことで、水中で有効に機能する触媒群を開発できるのではないかと考えた。本研究では、水中での触媒反応への展開を最終的な目標とし、次の2つの特徴を持つ触媒群の開発を目指した。純人工的なユニットが連なったオリゴマー(その中でも特にオリゴアレン類)を基本骨格とする。触媒活性部位と基質捕捉部位とを合わせ持つ。

研究は以下の2つに関して行った。触媒の基本骨格となるオリゴアレンを、効率的に合成する手法を開発する。実際にオリゴアレン構造を持つ触媒の開発研究を行う。

4. 研究成果

(1) オリゴアレン類の効率的合成法の開発

種々の官能基を任意の位置に持つオリゴアレン類の効率的合成法の一例として、ヒドロキシフェニルボロン酸類をモノマー単位とする二段階繰返し法(Scheme 1)が有効であると考え、検討した。本手法の特徴は、鈴木カップリングと続くトリフラート化とを組み合わせている点である。



Scheme 1

ヒドロキシフェニルボロン酸(または酸無水物)をモノマー単位とする反応を検討したところ、THF/H₂O(4/1)中、Pd(OAc)₂、KF、ビフェニル型リガンドを用いることで、反応が室温で迅速かつ定量的に進行することが明らかとなった。さらに、この条件を鍵反応とする二段階繰返し法により、無置換オリゴアレン骨格を効率的に合成することができた。

さらに、モノマー単位としてボロン酸のピナコールエステル体を用いる合成法を検討した。ピナコールエステルは安定に取り扱うことができ、さらに単離・構造解析がボロン酸に比べて容易である、という利点を有する。そこで、種々の官能基を有するヒドロキシフェニルボロン酸のピナコールエステル体を合成し、温和な条件下での鈴木-宮浦カップリングの検討を行った。その結果、塩基としてLiOH、パラジウムに対するリガンドとしてシンプルなビフェニル型ホスフィンを用いると、反応を室温下で行うことができるということが明らかとなった。このカップリング反応を鍵段階とし、種々の官能基を有するオリゴアレン類を、二段階繰返し法により合成することができた。

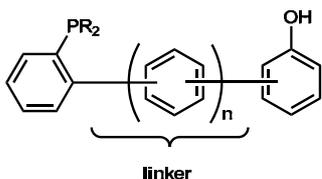
さらに、鈴木カップリングの代わりに、根岸カップリングを利用する二段階繰返し合成法も開発した。この合成法開発のポイントは、モノマー単位として使用する有機亜鉛試薬の調製法と、引き続き根岸カップリングの反応条件の最適化である。種々検討の結果、高収率で進行する反応条件を見出すことができた。

(2) オリゴアレン型触媒の開発研究

新規オリゴアレン型ホスフィン-遷移金属錯体の開発研究を行った。オリゴアレン型ホスフィンとしては、Figure 1aに示す水酸基含有ホスフィンの合成を計画した。この分子は、ホスフィノ基が遷移金属に配位して触媒活性部位を形成し、さらに、水酸基が基質捕捉部位となることを期待して設計されている(Figure 1b)。基質捕捉により、基質分子の反応点が触媒活性部位の近傍に置

かれ、その結果、反応加速および位置選択的
反応が可能になると期待される。

(a)



(b)

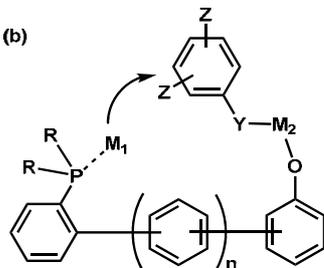
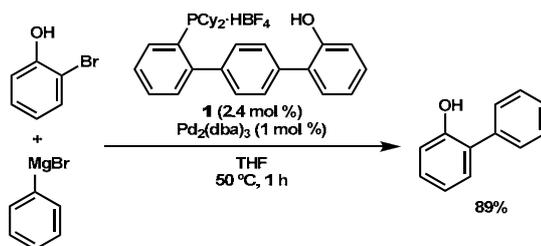


Figure 1

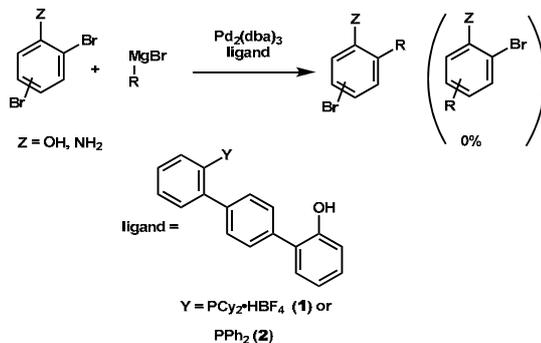
オリゴアレン型ホスフィンの合成は、筆者らが開発した「オリゴアレンの二段階繰り返し合成法」によって行った。この手法により、一連の水酸基含有オリゴアレン型ホスフィン合成することができた。

これらのホスフィンパラジウムと組み合わせた触媒を用い、クロスカップリング反応の検討を行った。まず、基質としてプロモフェノールを用い、グリニャール試薬との反応を検討した。その結果、ホスフィン1が、オルトプロモフェノールのクロスカップリング反応に対して特異的に有効であることを見出した (Scheme 2)。同じ反応条件下でパラあるいはメタプロモフェノールを反応させても低収率でしかカップリング生成物を与えない。クロスカップリング反応においては通常、電子的効果により、強力な電子供与性基であるオキシド基 (水酸基がグリニャール試薬により脱プロトン化されてアニオンになったもの) のメタ位での反応がオルト位での反応に比べて速いと考えられる。しかしながら本反応系では、逆にオルト位での反応性が高いという異常な選択性となっている。このようなオルト体に対する特異性は、ホスフィン1を用いたときのみに見られ、他のホスフィンを用いたときには、オルトプロモフェノールの反応性がパラ体やメタ体よりも低いことが多かった。また、ホスフィン1の水酸基は、このオルト位特異性に重要な役割を果たしており、水酸基をメトキシ基に変えたホスフィンでは、オルト位特異性は全く見られなかった。



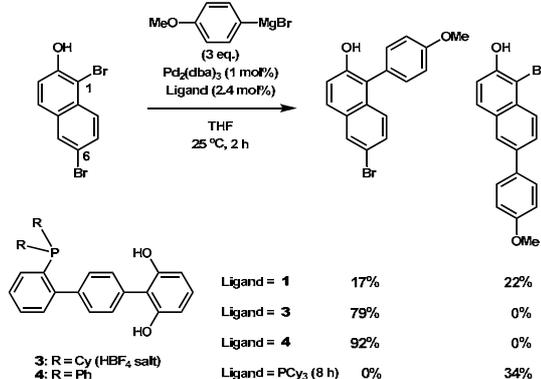
Scheme 2

このオルト位特異性を発展させ、ジプロモベンゼン誘導体の位置選択的クロスカップリング反応の検討を行った。その結果、ホスフィン1および2が、ジプロモフェノールおよびジプロモアニリンのオルト位選択的クロスカップリングに有効であることが明らかとなった (Scheme 3)。このような選択性は、従来のホスフィン配位子では実現困難なものである。本手法は、多置換ベンゼン誘導体の効率的合成法の新たな手法の開発へ道を拓くものであると考えている。



Scheme 3

さらに、ホスフィン3あるいは4をパラジウムと組み合わせた触媒を用いて位置選択的クロスカップリングの検討を行ったところ、これらの触媒が極めて有効であることが明らかとなった。例えば Scheme 4 の反応において、ホスフィン3あるいは4を配位子として用いた場合に極めて高い選択性で、基質の水酸基のオルト位にある1位のプロモ基が反応した生成物が得られた。



Scheme 4

(3) 他の触媒を用いる位置選択的クロスカップリング反応の開発

また、様々なハロゲンを有する基質を用いて位置選択的クロスカップリング反応の検討を行った結果、ジフルオロベンゼン類の反応が、トリシクロヘキシルホスフィン配位子として用いたときにもオルト位選択的であることが判明した。さらに、オリゴアレーン型ホスフィンを用いたときよりも反応が速いことも明らかとなった。また、フルオロフェノール類だけでなく、フルオロベンジルアルコール類やフルオロアニリン類でも、同様なオルト位選択性が見られた。本触媒反応は、オリゴアレーン型触媒の開発を目指す研究から発見された新規な選択的反応であり、通常は反応しづらい炭素-フッ素結合が比較的速く反応するという点においても興味深いものである。

これまで述べてきたオルト位選択的クロスカップリング反応では、位に水素を持つようなアルキル Grignard 試薬は使用できなかった。クロスカップリングの代わりに還元反応が起きてしまうからである。そこで、アルキル Grignard 試薬を用いるオルト位選択的クロスカップリング反応の検討を行った。その結果、1,2-bis(diarylphosphino)-benzene 型配位子とニッケルとを組み合わせた触媒が有効であることを見出した。本触媒系の基質適用範囲は狭く、2,4-dihalophenol 類にしか適用できない。しかしながら、反応性の低い炭素-フッ素結合がプロモ基の存在下でも優先的に反応するというオルト位加速効果を示すなど、極めて興味深い反応系である。

以上のように本研究により、オルト位選択的クロスカップリング反応のさらなる展開が実現できた。これらの研究は、位置選択的クロスカップリング反応の新たな領域を拓くものである。また、本研究の最終目標である「水中で有効に機能するオリゴアレーン触媒の開発」の実現には至っていないが、本研究成果は、オリゴアレーン型触媒開発の基盤的知見となるものである。本成果をもとに研究をさらに発展させることにより、様々な触媒が開発できるものと期待している。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 10 件)

Wang, J.-R.; Manabe, K. "High Ortho Preference in Ni-Catalyzed Cross-Coupling of Halophenols with Alkyl Grignard Reagents" *Org. Lett.* **2009**, *11*, 741-744. 査読有

Ishikawa, S.; Manabe, K. "Synthesis of Substituted Monohalobenzenes via

Ortho-Selective Cross-Coupling of Dihalobenzenes with Electron-Donating Ortho-Directing Groups" *Synthesis* **2008**, 3180-3182. 査読有

Manabe, K.; Ishikawa, S. "Ortho-Selective Cross-Coupling of Fluorobenzenes with Grignard Reagents. Acceleration by Electron-Donating Ortho-Directing Groups" *Synthesis* **2008**, 2645-2649. 査読有

Manabe, K.; Ishikawa, S. "Oligoarenes as Molecular Backbones of Catalysts: Synthesis and Applications" *Chem. Commun.* **2008**, 3829-3838. 査読有

Ishikawa, S.; Manabe, K. "Highly Ortho-Selective Cross Coupling of Dichlorobenzene Derivatives with Grignard Reagents" *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5593-5595. 査読有

Ishikawa, S.; Manabe, K. "ortho-Selective Cross Coupling of Dibromophenols and Dibromoanilines with Grignard Reagents in the Presence of Palladium Catalysts Bearing Hydroxylated Oligoarene-type Phosphine" *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 1304-1305. 査読有

Ishikawa, S.; Manabe, K. "Oligoarene Strategy for Catalyst Development. Hydroxylated Oligoarene-type Phosphines for Palladium-catalyzed Cross Coupling" *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 1302-1303. 査読有

Shimizu, H.; Manabe, K. "Negishi Coupling Strategy of a Repetitive Two-Step Method for Oligoarene Synthesis" *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5927-5931. 査読有

Ishikawa, S.; Manabe, K. "Synthetic Method for Multifunctionalized Oligoarenes Using Pinacol Esters of Hydroxyphenylboronic Acids" *Chem. Commun.* **2006**, 2589-2591. 査読有

Ishikawa, S.; Manabe, K. "Repetitive Two-Step Method for Oligoarene Synthesis through Rapid Cross-Coupling of Hydroxyphenylboronic Acids and Anhydrides" *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 164-165. 査読有

[学会発表](計 19 件)

王 嘉瑞、眞鍋 敬 "Ni-Catalyzed Ortho-Selective Cross-Coupling of Dihalophenols with Alkyl Grignard Reagents at Room Temperature" 日本薬学会第 129 年会 (2009 年 3 月 26 - 28 日、京都) (予定)

石川俊平、眞鍋 敬 「オリゴアレン型ホスフィンを用いる位置選択的クロスカップリングの開発」日本薬学会第129年会(2009年3月26-28日、京都)(予定)

Kei Manabe "Pd-Catalyzed Ortho-Selective Cross-Coupling of Dihalobenzenes with Grignard Reagents" Second Japan-Singapore Bilateral Symposium on Catalysis (January 6-7, 2009, Kyoto)

眞鍋 敬 「オリゴアレンを骨格とする人工酵素型触媒の開発研究」特定領域研究「炭素資源の高度分子変換」第6回公開シンポジウム(2008年12月4、5日、金沢)

蔡 貞廈、清水春佳、眞鍋 敬 「疎水性基質結合部位を持つオリゴアレン型二核ロジウム触媒の開発研究」第34回反応と合成の進歩シンポジウム(2008年11月4-5日、京都)

Shunpei Ishikawa, Kei Manabe "Ortho-Selective Cross-Coupling of Dihalobenzene Derivatives" The First International Symposium on Process Chemistry (ISPC 08) (July 28-30, 2008, Kyoto)

石川俊平、眞鍋 敬 「水酸基含有ホスフィン-パラジウム触媒を用いるオルト選択的クロスカップリングの開発」日本薬学会第128年会(2008年3月26-28日、横浜)

眞鍋 敬 「精密有機合成に役立つ触媒をオリゴアレン型分子でつくる」理研シンポジウム 第8回 分析・解析技術と化学の最先端(2007年12月11日、理研和光キャンパス)

Shunpei Ishikawa, Kei Manabe "Ortho-Selective Cross Coupling with Grignard Reagents in the Presence of Palladium Catalysts Bearing Hydroxylated Oligoarene-Type Phosphines" 2007 Workshop on Organometallic Chemistry (November 8-9, 2007, Wako)

石川俊平、眞鍋 敬 「ヒドロキシル基含有オリゴアレン型ホスフィンの開発と、位置特異的および位置選択的クロスカップリングへの展開」第92回有機合成シンポジウム(2007年11月8-9日、早稲田大学)

Shunpei Ishikawa, Kei Manabe "Pd-Catalyzed Site-Selective Cross-Coupling of Dibromophenols with Grignard Reagents Using Oligoarene-Type Phosphine Ligands" 14th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 14) (August 2-6, 2007, Nara)

Shunpei Ishikawa, Kei Manabe "Hydroxylated Oligoarene-Type Phosphine Ligands. Acceleration Effects in Cross-Coupling of Bromophenols with Grignard Reagents" International Conference on Asymmetric Organocatalysis (May 28-29, 2007, Otsu)

石川俊平、眞鍋 敬 「高性能触媒の創製を指向したオリゴアレン型ホスフィン配位子の合成」日本化学会第87春季年会(2007年3月25-28日、関西大学千里山キャンパス)

Haruka Shimizu, Kei Manabe "Negishi Coupling Reactions of Zinciophenoxides and Their Application to Oligoarene Synthesis" 7th Tetrahedron Symposium (May 25-26, 2006, Kyoto)

Shunpei Ishikawa, Kei Manabe "Repetitive Two-Step Method for Multifunctionalized Oligoarene Synthesis through Rapid and Mild Cross-Coupling of Pinacol Esters of Hydroxyphenylboronic Acids" 7th Tetrahedron Symposium (May 25-26, 2006, Kyoto)

清水春佳、眞鍋 敬 「Zinciophenoxideを用いるオリゴアレン類の二段階繰返し合成法の開発研究」日本化学会第86春季年会(2006年3月27-30日、日大理工船橋キャンパス)

石川俊平、眞鍋 敬 「ヒドロキシフェニルボロン酸類を用いる多置換オリゴアレン類の効率的合成法の開発」日本化学会第86春季年会(2006年3月27-30日、日大理工船橋キャンパス)

石川俊平、眞鍋 敬 「オリゴアレン類の新規二段階合成法の開発」第31回反応と合成の進歩シンポジウム(2005年11月7-8日、神戸)

Kei Manabe "Repetitive Method for Oligoarene Synthesis" Stork Symposium on Organic Synthesis (Oct. 15, 2005, Tokyo Institute of Technology)

〔産業財産権〕
出願状況(計1件)

名称: カップリング用触媒およびそれに用いる配位子、ならびにクロスカップリング反応によるピアリアル構造を有する化合物の製造方法

発明者: 眞鍋 敬、石川俊平
権利者: 眞鍋 敬、石川俊平、独立行政法人理化学研究所

種類: 特許

番号: 特許出願 2007-191526

出願年月日: 2007年7月24日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.riken.jp/lab-www/manabeiru/Jindex.html>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

眞鍋 敬 (MANABE KEI)

独立行政法人理化学研究所・眞鍋独立主幹

研究ユニット・独立主幹研究員

研究者番号：00251439