

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K14868

研究課題名(和文) 酸無水物の脱ガス反応による高難度炭素-炭素連結反応の開発

研究課題名(英文) Challenging C-C Bond Formation via Degassing Reactions on Acid Anhydrides

研究代表者

八幡 健三 (Yahata, Kenzo)

大阪大学・大学院薬学研究科・助教

研究者番号：30808100

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：カルボン酸無水物に対して種々の遷移金属錯体を作用させることで二酸化炭素もしくは二酸化炭素と一酸化炭素の脱離を伴った、新たな炭素-炭素結合形成が進行し、ケトンやビアリール類を生成することを見出した。
さらに、デカタングステン酸を光触媒として利用することで、活性化されていない単純な炭化水素とアルデヒドから形式的な水素分子の脱離によりケトンを形成することを見出した。
本研究により合成が可能になったケトンやビアリール類は、有機合成や金属配位子、有機材料分野で重要な分子群である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

炭素-炭素結合は有機分子を構成する基本単位である。本研究では従来法では形成が困難な炭素-炭素結合の形成や従来法では原料として利用困難であった単純な分子、すなわち安価な分子、の有用な化合物への変換を達成できる可能性を示した。今回開発した手法で合成可能な分子は有機合成や金属配位子、有機材料など幅広い分野で重要な分子群である。
また、新たに開発した脱水素型カップリング反応は反応の進行に光と酸素というクリーンなエネルギーを利用して進行するため、持続可能な社会を実現するための足掛かりとして重要な知見を与えられる。

研究成果の概要(英文)：We developed transition metal complex-mediated decarboxylation and decarbonylation reaction on acid anhydrides, which enables new carbon-carbon bond formation reactions to give ketones and biaryls.
Furthermore, we developed decatungstate catalyzed formal dehydrogenative coupling between non-activated hydrocarbons and aldehydes.
The molecules, i.e. ketones and biaryls, obtained by these methodologies are ones of important functional molecules in the fields of organic synthesis, metal ligand chemistry, and material sciences.

研究分野：有機合成化学

キーワード：炭素-炭素結合形成

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

炭素 - 炭素結合を形成する手法は近年急速に発展しているが、4 級炭素の構築を伴う変換は未だ困難であり、一般性のある手法は存在していない。一方、反応の進行に伴い二酸化炭素や一酸化炭素の放出を伴う脱ガス反応は遷移金属化学を中心に古くからアリル化や脱カルボニル化反応として知られていた反応が、最近ではケトンやエステルなどにも適用可能になってきたが、報告例は少なく、また反応が触媒的に進行する場合とそうでない場合が混在しており、反応の制御法確立が不十分である。

2. 研究の目的

炭素 - 炭素結合はアミノ酸などの生体分子や医薬品に代表される有機化合物の基本骨格を構成する重要な結合である。本研究の目的は、現在でも一般手法が存在しない 4 置換炭素のような立体障害や歪みを有する結合を構築する方法論を確立することである。これにより、ペプチド創薬で注目されている 二置換アミノ酸や機能性分子として期待される高高い置換基を有するビアリール類などの安定供給を可能にすることを目指した。

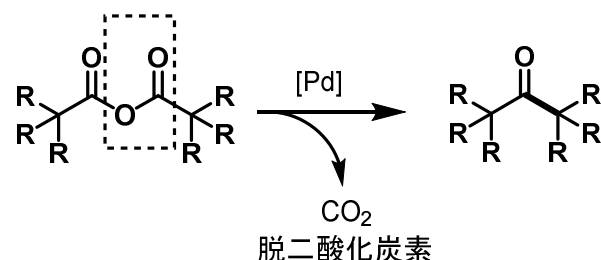
3. 研究の方法

新規な炭素 - 炭素結合形成法として二酸化炭素や一酸化炭素の放出を伴う脱ガス反応に着目した。これらの反応の反応副生物は分子量の小さなガスであるため反応の原子効率が大きいという特徴を有している。反応基質には適度な安定性と反応性を兼ね備えたカルボン酸無水物を主に用いて、種々の遷移金属錯体などを作用させ検討を行った。

4. 研究成果

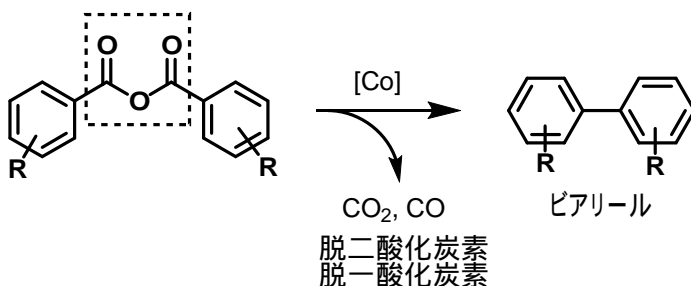
(1) カルボン酸無水物の脱二酸化炭素による炭素 - 炭素結合形成

二種のカルボン酸から合成した混合酸無水物から二酸化炭素を脱離させることでケトン合成する手法を開発した。パラジウム錯体を混合酸無水物に作用させたところ二酸化炭素の脱離が進行し、炭素 - 炭素結合を形成しながらケトンを生成することを見出した。本反応では比較的高いカルボン酸を用いることで、反応原料となる酸無水物を安定化させることができ、通常では合成が困難なかさ高い置換基を有するケトンを得ることに成功した。さらに、不斉リガンドを用いて反応を行うことで、選択性は未だ不十分ではあるが、立体選択的な結合形成も可能であることを見出した。ケトン類は更なる分子変換の足掛かりとして有用な官能基であるため、本法は有力な分子変換法となりうる。



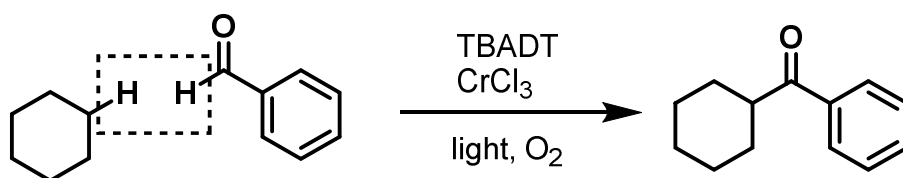
(2) カルボン酸無水物の脱二酸化炭素および脱一酸化炭素による炭素 - 炭素結合形成

芳香族カルボン酸から合成した酸無水物からビアリールを合成することに成功した。酸無水物に対して種々の金属錯体を作用させたところ、コバルト錯体を使用した際にビアリールが形成されることを見出した。本反応では、二酸化炭素だけでなく一酸化炭素の脱離も伴って新たな結合が形成されている。現状では、収率、基質一般性に課題を残しているため、今後コバルト錯体の最適化などにより、一般性の高い手法の開発を目指したい。本反応で得られるビアリール類は従来法では比較的高価な芳香族ハロゲン化物と芳香族ボロン酸などをパラジウムによるカップリング反応などでビアリール類は、金属のリガンドや有機材料などの分野で重要な分子である。



(3) 形式的脱水素型 C-H 結合官能基化

続いて、分子量が最小の水素をガス成分として除去することで炭素 - 炭素結合を形成する手法を開発した。種々検討した結果、アンモニウムデカタンゲステン酸(TBADT)を触媒として用い、クロム塩と組み合わせることで単純な炭化水素とアルデヒドからケトンを合成することに成功した。本反応は、原料となるに分子から形式的に水素分子を一つ取り除いたカップリング体を与える非常に原子効率の高い手法である。反応機構について詳細な検討を行った結果、本反応は形式的な脱ガス反応となっており、実際には系中に存在する酸素と反応基質の水素原子から、水分子として放出されていることが明らかとなった。また、タンゲステン酸は光触媒として再生可能エネルギーである光と酸素を利用して官能基のない炭化水素の炭素 - 水素結合からケトン生成を行っており、さらに副生成物も水と非常にクリーンな反応系となっている。これらの点からも本反応は、今後、持続可能な社会を構築していくうえでの足掛かりとなる重要な知見となると期待できる。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 Yahata Kenzo, Kaneko Yuki, Akai Shuji	4. 巻 22
2. 論文標題 Cobalt-Catalyzed Intermolecular Markovnikov Hydroamination of Nonactivated Olefins: N2-Selective Alkylation of Benzotriazole	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 598 ~ 603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b04375	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 Yahata Kenzo, Sakurai Shu, Hori Shuhei, Yoshioka Shin, Kaneko Yuki, Hasegawa Kai, Akai Shuji	4. 巻 22
2. 論文標題 Coupling Reaction between Aldehydes and Non-Activated Hydrocarbons via the Reductive Radical-Polar Crossover Pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 1199 ~ 1203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c00096	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 Yahata Kenzo, Kaneko Yuki, Akai Shuji	4. 巻 68
2. 論文標題 Cobalt-Catalyzed Hydroamination of Alkenes with 5-Substituted Tetrazoles: Facile Access to 2,5-Disubstituted Tetrazoles and Asymmetric Intermolecular Hydroaminations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 332 ~ 335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c20-00068	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 Yahata Kenzo, Yoshioka Shin, Hori Shuhei, Sakurai Shu, Kaneko Yuki, Hasegawa Kai, Akai Shuji	4. 巻 68
2. 論文標題 One-Pot Formal Dehydrogenative Ketone Synthesis from Aldehydes and Non-activated Hydrocarbons	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 336 ~ 338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c20-00075	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12件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 長谷川魁、吉岡晋、八幡健三、赤井周司
2. 発表標題 硫酸オキソバナジウムを用いたアリルアルコール、ベンジルアルコール類の直接的求核置換反応
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金子祐樹、八幡健三、赤井周司
2. 発表標題 コバルト触媒を用いたベンゾトリアゾールのN2 選択的アルキル化反応の開発
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 桜井秋、八幡健三、赤井周司
2. 発表標題 Bryostat in類の合成研究 高活性化化合物類縁体の包括的合成研究
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀修平、杉山公二、八幡健三、赤井周司
2. 発表標題 ピリジンの合成研究 集積した官能基の位置及び立体選択的構築
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shu Sakurai, Kenzo Yahata, Shuji Akai
2. 発表標題 Synthetic Study of Bryostatins
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shuhei Hori, Koji Sugiyama, Kenzo Yahata, Shuji Akai
2. 発表標題 Synthetic study of the furanosteroid, viridin
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Kaneko, Kenzo Yahata, Shuji Akai
2. 発表標題 N2-Selective Alkylation of Benzotriazoles via Cobalt Catalyzed Hydroamination Reaction of Non-Activated Olefins
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桜井秋、八幡健三、赤井周司
2. 発表標題 Bryostatin類の合成研究
3. 学会等名 第39回有機合成若手セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀修平、杉山公二、八幡健三、赤井周司
2. 発表標題 viridinの合成研究
3. 学会等名 第39回有機合成若手セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Kaneko, Kenzo Yahata, Shuji Akai
2. 発表標題 N2-Selective Alkylation of Benzotriazoles via Cobalt Catalyzed Hydroamination Reaction of Non-Activated Olefins
3. 学会等名 SKOシンポジウム(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀 修平、杉山公二、八幡健三、赤井周司
2. 発表標題 ピリジンの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第139回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子祐樹、八幡健三、赤井周司
2. 発表標題 アルケンへの位置選択的分子間ヒドロアミノ化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第139回年会
4. 発表年 2019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
--	---------------------------	-----------------------	----