様式Ｃ－１９

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２４年　４月２５日現在

機関番号：１４３０１
研究種目：若手研究（B）
研究期間：2009～2011
課題番号：２１７５００９７
研究課題名（和文）　銅／ＮＨＣ触媒による新規炭素—炭素結合形成反応の開発

研究課題名（英文）　Development of Novel Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions under the Catalysis of Copper/NHC complexes

研究代表者
新谷　亮（SHINTANI RYO）
京都大学・大学院理学研究科・助教
研究者番号：50372561

研究成果の概要（和文）：比較的安価で入手容易な銅を触媒金属に用いた新しい有機合成反応の開発に成功した。安定で取り扱いやすい有機ボロン酸エステルを反応剤として使用し、新規な光学活性含窒素複素環カルベン配位子を銅触媒に担持させることにより、様々な光学活性有機化合物を温和な条件下、高い立体選択性で合成できる手法を確立した。また、今回開発した新規触媒反応の詳細な機構に関する研究においても成果を挙げた。

研究成果の概要（英文）：We have developed new synthetic reactions catalyzed by inexpensive and readily available copper salts. By employing easy-to-handle organoboronates as the nucleophile and new optically active N-heterocyclic carbenes as the ligand for copper, various optically active organic compounds have been synthesized with high enantioselectivity under mild conditions. We have also successfully conducted detailed mechanistic studies of these newly developed catalytic reactions.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
２００９年度	1,400,000	420,000	1,820,000
２０１０年度	900,000	270,000	1,170,000
２０１１年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総　計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：化学
科研費の分科・細目：複合化学・合成化学
キーワード：不斉合成・反応

１．研究開始当初の背景

有機化合物は医薬・農薬をはじめとして近年注目されている有機材料に至るまで様々な分野において幅広く利用されており、多彩な目的に応じた有機化合物それぞれを精密にかつ効率的に合成することがますます重要となってきている。このようなニーズに応える上で、有機化合物の迅速な骨格構築が可能となる炭素—炭素結合形成反応は非常に有力かつ効率性に優れた手法であり、これまでにも数多くの研究者によって盛んに研究がなされてきた。その中でも、ごく少量の遷移金属錯体等による触媒的な炭素—炭素結合形成反応の開発は、精密有機合成の進歩という学術的観点ばかりでなく、エネルギー・エコロジーという実用面からも魅力的である。しかしながら、21 世紀型の資源戦略的有機合成を考える上で、比較的安価で入手容易な金属を触媒として用い、穏やかな条件下、官能基耐性にも優れた汎用性の高い炭素—炭素

結合形成反応を開発することは、未だに解決すべき大きな課題である。この問題の解決にあたっては、官能基耐性に優れ、取り扱いも容易な有機ボロン酸誘導体を求核剤に用いた炭素—炭素結合形成反応の開発が魅力的であるが、従来の方法では一般に、パラジウムやロジウムといった希少性の高い高価な金属を触媒に用いる必要があった。一方、入手容易で比較的安価な鉄や銅などを触媒金属に用いる反応では、求核性の高い有機マグネシウム試薬などの利用が一般的であり、求核性の低い有機ボロン酸誘導体が適用可能な反応は非常に限られていた。

２．研究の目的

今回の研究では、低コストかつ一般性に優れた新たな炭素—炭素結合形成反応の確立を目的として、含窒素複素環カルベン(NHC)配位子を有する銅錯体を触媒に用いた、有機ボロン酸誘導体の様々な炭素—炭素または炭素—ヘテロ元素不飽和結合への付加反応の開発を提案する。これにより、従来ではロジウムやパラジウムなどの高価な遷移金属触媒が必要とされるような反応が、より実用性の高い反応となるばかりでなく、銅錯体の新たな反応性の開拓という学術的見地における貢献も大きいと考える。また、有機化合物の中でも光学活性体の役割は非常に大きく、様々な光学活性化合物を自在にかつ効率よく提供する方法の開発もまた、近年の有機合成における大きな課題の１つであり、これまでにも多くの研究者が取り組んできている。しかしながら、実用に適した反応例は意外に少なく、とくに炭素—炭素結合を形成する不斉反応は、不斉酸化や不斉還元に比べてまだまだ未開拓な部分が多く、さらなる発展が必要とされている。今回遂行する研究目的の新規炭素—炭素結合形成反応は、多くの場合、新たに不斉炭素が構築される反応であり、従って、その絶対配置の制御も重要な研究テーマとなる。これについては、本反応が含窒素複素環カルベン(NHC)配位子を有する銅錯体によって触媒されることから、近年注目を集めつつある光学活性な NHC 配位子を用いることにより、触媒的不斉合成への展開が可能であると考えられる。この際、既存の配位子ばかりでなく、必要に応じて新しい光学活性 NHC 配位子の設計･合成を行うことも視野に入れ、高いレベルでの立体制御の実現を目指す。

３．研究の方法

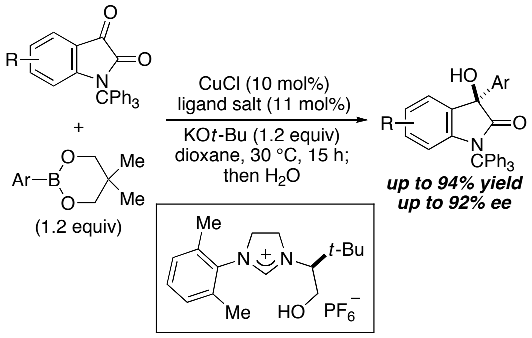
(1) 銅触媒による汎用性の高い炭素—炭素結合形成反応を開発する上で、求核剤としては、入手の容易さ、扱いやすさ、および官能基耐性の高さを考慮すると、有機ボロン酸誘導体の利用が魅力的であるが、他の有機金属試薬と比べて有機ボロン酸誘導体は一般にその反応性が低いことから、これらの試薬が求核剤として作用できる銅触媒の選定や適切な反応条件の検討が最初の課題となる。具体的な反応相手としては、アルデヒドやケトンなどのカルボニル化合物をはじめ、イミンや電子不足アルケンなど、様々な不飽和結合を有する炭素求電子剤の利用と考えており、求核剤の置換様式を様々なものに変えることによっても、非常に広範な有機化合物へのアクセスが期待される。この点に関して、用いる NHC 配位子の最適化も含めて詳細に検討し、一般性の高い反応系の確立を目指す。

(2) また、本研究で合成される有機化合物は、多くの場合不斉炭素を有するため、その絶対配置の制御も重要な課題となる。本研究で行う反応が含窒素複素環カルベン(NHC)配位子を有する銅錯体によって触媒されることから、近年発展しつつある光学活性な NHC 配位子を用いることにより、その立体制御が可能になると考えられる。高い立体選択性を獲得するために新たな光学活性 NHC 配位子の設計・合成も積極的に行い、多様な組み合わせにおける炭素—炭素結合形成反応について、その不斉化を検討し、高効率な立体制御を実現する。

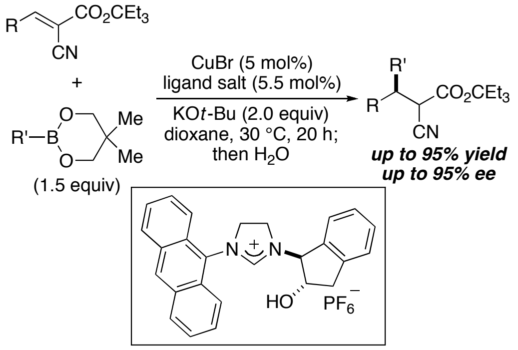
(3) 完成度の高い触媒反応を実現するためには、反応そのものをよく理解しなければならない。そこで、今回開発する一連の銅／NHC 触媒による炭素—炭素結合形成反応のいくつかについて、核磁気共鳴装置や反応熱量計などを用いてその反応機構に関する考察を行い、反応の特徴を明らかにする。さらに、ここで得られる知見をフィードバックすることにより、より良い触媒反応系の構築に取り組み、学術的にも実用的にも意義のある研究成果が挙げられるようにする。

４．研究成果

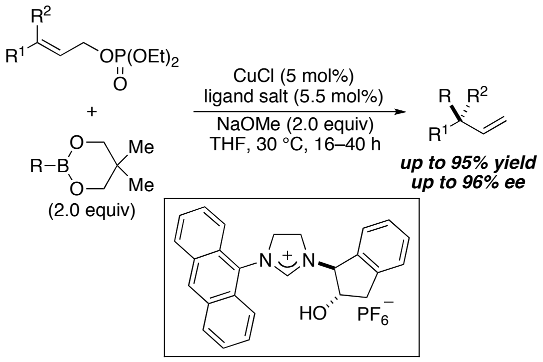
(1) 官能基耐性に優れ、取り扱いも容易な有機ボロン酸エステルを求核剤に用いた銅触媒による炭素—炭素結合形成反応の開発に取り組み、まずは、含窒素複素環カルベン(NHC)配位子を有する銅錯体を触媒に用いることにより、イサチン類への付加反応が温和な条件下において効率よく進行することを初めて見出した。また、この反応の機構に関する研究も行い、各反応中間体を当量反応実験によって同定するとともに、鍵化合物の単離およびエックス線結晶構造解析も行い、触媒サイクルを明らかにした。さらに銅触媒に用いる配位子として新規に設計・合成した光学活性 NHC 配位子を利用することにより、反応を高エナンチオ選択的に進行させることにも成功した。



(2) また、電子不足アルケンへの有機ボロン酸エステルの 1,4-付加反応も同様に効率よく進行することを見出した。この反応においても、詳細な反応機構の解明に関する研究を行い、各反応中間体を NMR による当量反応実験によって捕捉・同定するとともに、鍵化合物の単離およびエックス線結晶構造解析を行うことにも成功した。さらに、本反応の不斉化についても成果を挙げ、新たな光学活性NHC配位子を合成･利用することにより、高エナンチオ選択的に 1,4-付加体が得られることを明らかにした。



(3) 本研究で開発した銅／NHC 錯体を触媒とした有機ボロン酸エステルを用いた反応が上記のような付加反応ばかりではなく置換反応に対しても有効であることが分かり、アリルリン酸エステル類への位置選択的な置換反応が効率よく進行することを見出した。このアリル位置換反応においても、光学活性な NHC 配位子を最適化することによって反応の不斉化に成功し、高い位置およびエナンチオ選択性で反応が進行し、三級および四級の不斉炭素中心を持つ様々な光学活性な炭化水素の合成法を確立した。



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３件）

① 新谷 亮、高津慶士、竹田桃太郎、林 民生、Copper-Catalyzed Asymmetric Allylic Substitution of Allyl Phosphates with Aryl- and Alkenylboronates、Angew. Chem., Int. Ed.、査読有、50 巻、2011、8656-8659、DOI: 10.1002/anie.201103581

② 高津慶士、新谷 亮、林 民生、Copper-Catalyzed 1,4-Addition of Organoboronates to Alkylidene Cyanoacetates: Mechanistic Insight and Application to Asymmetric Catalysis、Angew. Chem., Int. Ed.、査読有、50 巻、2011、5548-5552、DOI: 10.1002/anie.201008196

③ 新谷 亮、高津慶士、林 民生、Copper-Catalyzed Asymmetric Addition of Arylboronates to Isatins: A Catalytic Cycle Involving Alkoxocopper Intermediates、Chem. Commun.、査読有、46 巻、2010、6822-6824、DOI: 10.1039/c0cc01635g

〔学会発表〕（計４件）

① 竹田桃太郎、銅触媒によるリン酸アリル類の有機ボロン酸エステルを用いた不斉アリル位置換反応、日本化学会第 92 春季年会、2012 年 3 月 27 日、慶應義塾大学（神奈川）

② 竹田桃太郎、銅触媒を用いたアリールおよびアルケニルボロン酸エステルによるリン酸アリルの不斉アリル位置換反応、第 58 回有機金属化学討論会、2011 年 9 月 8 日、名古屋大学（愛知）

③ 高津慶士、銅触媒による有機ボロン酸エステルのアルキリデンシアノ酢酸エステルへの不斉 1,4-付加反応、日本化学会第 91 春季年会、2011 年 3 月 26 日、神奈川大学（神奈川）

④ 高津慶士、銅触媒によるアリールボロン酸エステルのイサチンへの不斉付加反

応、日本化学会第 90 春季年会、2010 年 3 月 27 日、近畿大学（大阪）

６．研究組織

(1)研究代表者

新谷　亮（SHINTANI RYO）

京都大学・大学院理学研究科・助教

研究者番号：50372561

(2)研究分担者

（　　）

研究者番号：

(3)連携研究者

（　　）

研究者番号：