

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 24 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2013～2015

課題番号：25708005

研究課題名(和文)革新的直接カップリング反応を促進する二官能性触媒の創製

研究課題名(英文)Develop bi-functional catalysts for innovative cross-coupling reaction

研究代表者

山口 潤一郎(Yamaguchi, Junichiro)

名古屋大学・理学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：00529026

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 17,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、分子結合活性化による直接的カップリング反応の新しい分子触媒を開発することを目的として研究を行った。合成した触媒を用いて、これまで達成できなかった、炭素-水素(結合、炭素-酸素結合、炭素-炭素結合を同時に活性化できる次世代カップリング法を開発した。直接的不斉カップリングも視野にいれ本手法を活用する事で生物活性物質の合成に応用することができた。

研究成果の概要(英文)：The C-H coupling method (C-H/C-X type coupling) requires dramatic advantage compared with a classical cross-coupling method (C-M/C-X type coupling) from substrate scope, reactivity and utility the point of view. Meanwhile, the applicant have also already been reported C-H/C-O coupling of azoles with phenol/enol derivatives and decarbonylative C-H coupling of azoles with phenyl esters /alkenyl esters, that are formally enable to activate both C-H bond and relatively stable C-Y bonds (Y = OR, CO₂R) at the same time. We believe that this kind of multi-bonds (ethers, esters, nitriles, and amides) functionalization to create C-C bonds is entirely different from classical cross-coupling method and is to be next-generation cross-coupling method as well as one of the molecular technologies. Based on the motivation, we developed such a coupling methods and an enabled catalysts. We have achieved rapid syntheses of useful molecules and natural products.

研究分野：有機合成化学

キーワード：カップリング反応 分子結合活性化 遷移金属触媒反応 天然物合成

1. 研究開始当初の背景

2010年に鈴木章教授や根岸教授らがノーベル化学賞を受賞したクロスカップリング法は、炭素-炭素骨格を構築する手法として最も信頼性の高い方法であり、これまで多くの化学者によって改良が行われてきた。Buckwald, Fu, Gloriusの研究に代表されるように精密制御された分子触媒(配位子)がクロスカップリング法を真に実用的な「ツール」に押し上げたのは言うまでもない[1]。しかしながら、カップリング反応を進行させるためには、

(1) 有機化合物から数工程で調製される有機金属化合物(C-M)をカップリングパートナーに用いる必要がある

(2) 有機ハロゲン化物(C-X)をもう片方のカップリングパートナーに用いる必要がある

(3) 希少かつ高価なPdを触媒として使わなければならない

などの制約があり、未だに解決すべき課題が多いのが現状である。

研究開始当初研究代表者らを含めて世界中で熾烈な競争が行われていたのは、上記3つの要素をすべて解決し、よりグリーンで環境低負荷型のものとする「新しい次世代型カップリング反応」の開発であった。

研究開始当初数年間数多くの直接カップリング法[2]と呼ばれる、官能基化を伴わない、もしくは安定な官能基を変換する事が可能である次世代型カップリング反応が興隆していたが、いまだ実用性という意味ではクロスカップリング法を凌ぐ例は稀であった。その原因は、従来のクロスカップリング法に比べて、触媒の反応性、化学、位置および立体選択性、その応用という観点で全く及ばない点にあった[3]。反応は既知の分子触媒を用いており基質の特性、反応性を超えるような結果は現在でも報告は少なかった。研究代表者はこれまで現実的な分子、すなわち生物活性分子に標的を設定し、反応開発研究と合成研究が連動するダイナミックな研究を行った。

その結果、従来のクロスカップリング法では実現できない、主に4つの観点で直接カップリング法の有用性を見いだす事に成功した。すなわち、

①ヘテロ芳香環(チオフェン、チアゾール)の自在直接アリール化反応(位置選択性の制御)

②安定で豊富に存在するフェノール誘導体との直接カップリング法(有機金属反応剤、芳香族ハロゲン化物フリー)

③芳香族エステルとの脱カルボニル型C-Hカップリング反応(Pdおよび芳香族ハロゲン化物のフリー、最も理想的なアリール化剤)

④不斉C-Hカップリング反応
である。特に②、③では新聞等のメディアに多く取り上げられ、次世代型カップリング法の1つとして注目を集めた。これらの成功の

鍵は独自の分子触媒(配位子)を用いた点にある。開発した反応を活用し、dragmacidin D、muscoride Aなど、複雑天然物の全合成にも成功した。

開発した直接カップリング反応は、従来のクロスカップリング反応では難しい課題を解決しているが、基質一般性および反応性が実用的で力量のある合成反応であるとはいえない。

[1] (a) *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020; (b) *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685; (c) *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42*, 3690. [2] (a) *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 9792; (b) *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 5094.

[3] (a) *Science*, **2010**, *327*, 315; (b) *Nature* **2012**, *486*, 518.

2. 研究の目的

本研究では、これまでの知識と経験を元にして、新たな分子触媒を開発する事により分子結合活性化による直接的カップリング反応の飛躍的に革新を促すことを目的とした。具体的には直接カップリング分野で新奇な配位子上に非対称型で二つの機能を有する二官能性触媒の創製を目指した。

ここでいう二官能性触媒とは、広範囲なC-H結合(オレフィン、 sp^3 C-H結合)活性化に加え、同時に炭素-酸素(C-O)結合、炭素-炭素結合(C-C)をも活性化し得る触媒であった。このような新規分子触媒を用いた次世代カップリング法を開発することが本研究の目的であった。直接的不斉カップリング反応も視野にいれ、本手法を活用する事で生物活性分子の合成に応用も試みることを最終目的とした。

3. 研究の方法

(1) 独自の分子触媒による反応基質適用範囲の拡大

これまで開発した反応および分子触媒のさらなる可能性を見いだすため、様々な反応基質を用いて直接カップリング反応の開発を行う。具体的には、求核剤としてピロール、アルケンC-H結合、アルカン sp^3 C-H結合(カルボニル化合物)、求電子剤として、フェノール誘導体、芳香族エステル、エーテル(C-O結合)およびエステル結合(C-C結合)へと大幅に拡大した。

(2) 二官能性分子触媒を用いた多分子活性化反応の開発

既に、ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)エタン(dcype)を用いた、C-H/C-O型カップリング反応と脱エステル型C-Hカップリング反応は報告しており、C-H結合とフェノール誘導体(C-O結合)、エステル(C-C結合)の2つの結合活性化には成功していた。しかし、C-H結合を有する化合物が1,3-アゾール類、配位子dcypeのみがこれらの反応を促進する。新規触媒を開発することにより、基質適用範囲の拡大を狙った。

(3) 二官能性分子触媒による有用分子合成研究

C-H、C-O、およびC-C結合活性化・官能基化
を基盤とした有用分子・生物活性分子の超短
工程合成を行った。

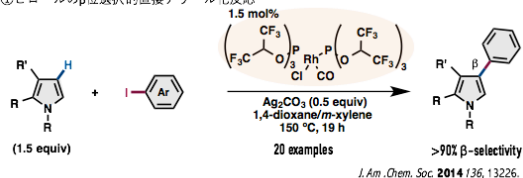
4. 研究成果

(1) 独自の分子触媒による反応基質適用範
囲の拡大

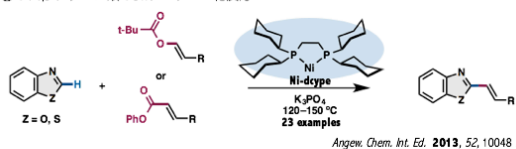
① 独自の配位子を用いてピロールのβ位
選択的アリール化反応（通常はすべてα位）
を開発した。

② Ni/dcype 触媒を用いて、1,3-アゾール類
とアルケニルエステルおよびアルケニルエ
ーテルとのカップリング反応を見出した。また、
配位子のエチレン鎖をチオフェンに変更
した dcyp^t をもちいると、カルボニル化合物
とフェノール誘導体とのカップリング反応
にも有効であることを発見した。さらに、こ
れらカップリング反応の機構解明研究（速度
論実験・計算化学）を行った。

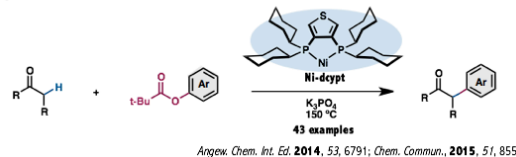
①ピロールのβ位選択的直接的アリール化反応



②の1,1,3-アゾール類のC-Hアルケニル化反応



②の2カルボニル化合物のフェノール誘導体とのα-アリール化反応

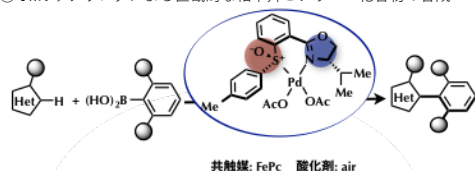


(2) 二官能性分子触媒を用いた多分子活性
化反応の開発

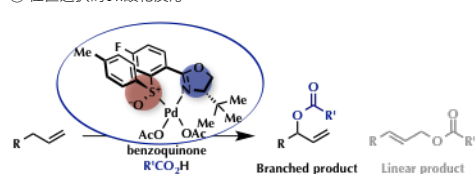
①ヘテロ芳香環の不斉C-Hカップリング反応
を促進する二官能性 Pd 触媒の開発に従事し
二官能性配位子C-H結合アリール化によりは
じめて軸不斉を有する化合物をエナンチオ
選択的に合成した。

②本触媒はアリール位C-H酸化反応にも有効
であることを見出し、位置選択的なアリール
位C-H酸化反応を開発することができた。

①C-Hカップリングによる直截的な軸不斉ビアリール化合物の合成

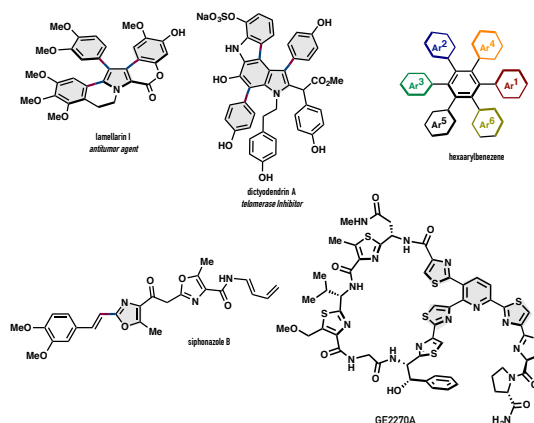


②位置選択的C-H酸化反応



(3) 二官能性分子触媒による有用分子合成
研究

開発した分子触媒を用いたカップリング反
応により、抗腫瘍活性を有するラメラリン類、
テロメラーゼ阻害活性を有するディクチオ
デンドリン類、特異な構造を有するシホナゾ
ールBおよび、タンパク質合成阻害剤 GE2270
類の短工程合成に成功した。また、6つの異
なるアリール基をもつヘキサアリールベン
ゼンのプログラム合成にも成功した。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 14 件、すべて査読有)

- ① “Aromatic C-H Coupling with Hindered Arylboronic Acids by Pd/Fe Dual Catalysts” Yamaguchi, K.; Kondo, H.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Chem. Sci.* **2013**, 3753-3757. DOI: 10.1039/C3SC51206A
- ② ” C-H Alkenylation of Azoles with Enols and Esters by Nickel Catalysis Acids” Lingkui, M.; Kamada, Y.; Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 10048 - 10051. DOI: 10.1039/C3SC51206A
- ③ “Isolation, Structure, and Reactivity of an Arylnickel(II) Pivalate Complex in Catalytic C-H/C - O Biaryl Coupling” Muto, K.; Yamaguchi, J.; Lei, A.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 16384 - 16387. DOI: 10.1021/ja409803x
- ④ “Programmed Synthesis of Arylthiazoles through Sequential C-H Couplings” Tani, S.; Uehara, T. N.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 123-135. DOI: 10.1039/C3SC52199K
- ⑤ “Ni-Catalyzed α-Arylation of Ketones with Phenol Derivatives” Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J.; J. Itami K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 6791-6794. DOI: 10.1002/anie.201403823

- ⑥ “Regioselective Allylic C-H Oxidation of Terminal Alkenes with Pd/sulfoxide-oxazoline Catalyst” Kondo, H.; Yu, F.; Yamaguchi, J.; Liu, G.; Itami, K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4212-4215.
DOI: 10.1021/o15019135
- ⑦ “ β -Selective C-H Arylation of Pyrroles Leading to Concise Syntheses of Lamellarins C and I” Ueda, K.; Amaike, K.; Maceiczky, R. M.; Itami, K.; Yamaguchi, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13226-13232.
DOI: 10.1021/ja508449y
- ⑧ “Key Mechanistic Features of the Ni-catalyzed C-H/C-O Biaryl Coupling with Azoles and NaphthalenylPivalates” Xu, H. Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K.; Musaev, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14834-14844.
DOI: 10.1021/ja5071174
- ⑨ “Ni-Catalyzed α -Arylation of Esters and Amides with Phenol Derivatives” Koch, E.; Takise, R.; Studer, A.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 855-857.
DOI: 10.1039/C4CC08426H
- ⑩ “Concise Syntheses of Dictyodendrins A and F by a Sequential C-H Functionalization Strategy” Yamaguchi, A. D.; Chepiga, K. M.; Yamaguchi, J.; Itami, K.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 644-647.
DOI: 10.1021/ja512059d
- ⑪ “Synthesis and Characterization of Hexaarylbenzenes with Five or Six Different Substituents Enabled by Programmed Synthesis” Suzuki, S.; Segawa, Y.; Itami, K.; Yamaguchi, J. *Nature Chem.* **2015**, *7*, 227-233.
DOI: 10.1038/nchem.2174
- ⑫ “C-H Activation Generates Period-Shortening Molecules That Target Cryptochrome in the Mammalian Circadian Clock” Oshima, T.; Yamanaka, I.; Kumar, A.; Yamaguchi, J.; Nishiwaki Ohkawa, T.; Muto, K.; Kawamura, R.; Hirota, T.; Yagita, K.; Irle, S.; Kay, S. A.; Yoshimura, T.; Itami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 7193.
DOI: 10.1002/anie.201502942
- ⑬ Decarbonylative organoboron cross-coupling of esters by nickel catalysis Muto K.; Yamaguchi, J.; Musaev, D. G.; Itami, K. *Nature. Commun.* **2015**, *6*, 7508.
DOI: 10.1038/ncomms8508
- ⑭ “C-H Arylation and Alkenylation of Imidazoles by Nickel Catalysis: Solvent-accelerated Imidazole C-H Activation” Muto, K.; Hatakeyama, T.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 6792-6798.
DOI: 10.1039/C5SC02942B
- [学会発表] (計 27 件)
- ① 山口潤一郎 「標的指向型芳香環直接連結法の開発とその展開」(国内、招待講演) 万有札幌シンポジウム、2013年7月6日、札幌
- ② Junichiro Yamaguchi 「Synthesis of bio-molecules via direct multi-bond functionalization」(国内、招待講演) 微生物化学研究所講演会、2013年7月22日、東京
- ③ Junichiro Yamaguchi 「Aromatic C-H coupling with hindered Aryl boronic acids」(国際、依頼講演)、第三回「分子活性化」国際シンポジウム、2013年7月28日、コロラド(米国)
- ④ 山口潤一郎 「分子直接連結反応の開発と生物活性分子の合成」(国内、招待講演)、東京大学化学生命工学専攻 2013年度 第2回 談話会、2013年12月14日、東京
- ⑤ 山口潤一郎 「分子を自在に繋げるためのトライアルアンドエラー」(国内、招待講演) 第二回慶應有機化学若手シンポジウム、2014年5月10日、慶應大学
- ⑥ 山口潤一郎 「芳香環直接連結反応の開発とその展開」(国内、招待講演) 興和特別講演会、2014年7月2日、興和(株) 東京創薬研究所
- ⑦ 山口潤一郎 「実践的合成研究を指向した C-H カップリング反応の開発」(国内、招待講演) 平成 26 年度 後期 (秋季) 有機合成化学講習会、2014年11月21日、日本薬学会長井記念館長井記念ホール
- ⑧ 山口潤一郎 「芳香環直接連結法による生物活性分子の合成」(国内、招待講演) 第 32 回メディスナルケミストリーシンポジウム、2014年11月27日、神戸国際会議場
- ⑨ 山口潤一郎 「ニッケル触媒によるヘテロビアリー合成法の開発と応用」(国内、依頼講演) 中化連特別講演会「創発する有機化学」、2014年11月30日、中部大学
- ⑩ 山口潤一郎 「分子モデルのように分子を繋げる触媒の開発を目指して」(国内、招待講演) 熊本大学自然科学研究コア特別講演会、2014年12月18日、熊本
- ⑪ Junichiro Yamaguchi 「Programmed Synthesis of Hexaarylbenzenes」(国際、依頼講演) 第5回国際若手シンポジウム、2014年12月19日、熊本
- ⑫ 山口潤一郎 「Ni 触媒を用いた脱エステル

型カップリング反応」(国内、依頼講演) 第8回「分子活性化」公開シンポジウム、2015年1月23日、大阪

⑬ 山口潤一郎「Toward an Ideal Synthesis of Bioactive Molecules Through Direct Arene Assembling Reactions」(国際、招待講演)

NTU, 2015年2月、シンガポール

⑭ 山口潤一郎「Toward an Ideal Synthesis of Bioactive Molecules Through Direct Arene Assembling Reactions」(国際、招待講演) NUS, 2015年2月、シンガポール

⑮ 山口潤一郎「芳香環直接連結反応の開発・応用・深化」(国内、招待講演) 住友化学特別講演会、2015年2月23日、大阪

⑯ 山口潤一郎「A C-H Arylation/Ring Transformation Approach: Synthesis of Polyarylated Arenes and Natural Products」(国際、招待講演) 第5回日中若手化学者フォーラム、2015年3月27日、千葉

⑰ 山口潤一郎「芳香環直接連結反応の開発とその展開」(国内、招待講演) 持田製薬特別講演会、4月15日、神奈川

⑱ 山口潤一郎「分子レベルのものづくりを究める」(国内、招待講演) 中央大学、7月18日、東京

⑲ 山口潤一郎「新規カップリング反応/環変換反応による多アリール化芳香族化合物の合成」(国内・招待講演)、高分子同友会、7月23日、東京

⑳ 山口潤一郎「新規芳香環連結法の開発と応用」(国内・招待講演) 早稲田大学応化セミナー、8月2日、東京

㉑ Junichiro Yamaguchi「A C-H Arylation/Ring Transformation Approach: Synthesis of Polyarylated Arenes and Natural Products」(国際、招待講演) 2015年9月7日、Wuhan University

㉒ Junichiro Yamaguchi「A C-H Arylation/Ring Transformation Approach: Synthesis of Polyarylated Arenes and Natural Products」(国際、招待講演) 2015年9月8日、China Normal University

㉓ Junichiro Yamaguchi「A C-H Arylation/Ring Transformation Approach: Synthesis of Polyarylated Arenes and Natural Products」(国際、招待講演) 9月9日、Hunan University

㉔ Junichiro Yamaguchi「A C-H Arylation/Ring Transformation Approach: Synthesis of Polyarylated Arenes and Natural Products」(国際、招待講演) 9月10日、South China University of Technology

㉕ Junichiro Yamaguchi「A C-H Arylation/Ring Transformation Approach: Synthesis of Polyarylated Arenes and Natural Products」(国際、招待講演) 年9月10日、South University of Science and Technology of China

㉖ Junichiro Yamaguchi「A C-H Arylation/Ring Transformation Approach: Synthesis of Polyarylated Arenes and Natural Products」(国際、招待講演) 2015年9月10日、South University of Science and Technology of China

㉗ 山口潤一郎「自在な分子構築法の探究とその活用」(国内・招待講演) 3月18日、早稲田大学、東京

[図書] (計 2 件)

① Junichiro Yamaguchi and Kenichiro Itami “Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More”, 2014, Wiley-VCH, “Biaryl Synthesis through Metal-Catalyzed C-H Arylation”

② Junichiro Yamaguchi, Kazuma Amaike, and Kenichiro Itami “Heterocycle Synthesis via C-H Activation”, 2016, Wiley-VCH, “Synthesis of Natural Products and Pharmaceuticals via Catalytic C-H Functionalization”

[産業財産権]

○出願状況 (計 6 件)

名称: 配位子、該配位子を含むニッケル錯体、及び該ニッケル錯体を用いた反応
発明者: 伊丹健一郎・山口潤一郎・瀧瀬瞭介
権利者: 同上

種類: 特許
番号: 特願 2014-048094 (特開 2015-187092)
出願年月日: 2014年3月11日
公開年月日: 2015年10月29日
国内外の別: 国内

名称: 植物概日リズム調整剤
発明者: 中道 範人、山口潤一郎、伊丹 健一郎、上原 貴大、大松 亨介、古川 由季乃、木下 俊則、大井 貴史、佐藤 綾人

権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特願 2014-164097 (特開 2016-040231)
出願年月日: 2014年8月12日
公開年月日: 2016年3月24日
国内外の別: 国内

名称: 多置換芳香族化合物及びその製造方法
発明者: 鈴木真、伊丹健一郎、山口潤一郎
権利者: 同上

種類: 特許
番号: 特願 2015-105885
出願年月日: 2015年5月15日
国内外の別: 国内

名称: ビ(ヘテロ)アリール(チオ)エーテル化合物の製造方法
発明者: 瀧瀬瞭介、山口潤一郎、伊丹健一郎
権利者: 同上

種類：特許
番号：特願 2016-044462
出願年月日：2015年3月8日
国内外の別：国内

名称：パラジウム錯体、該パラジウム錯体を用いたカップリング反応、及び該カップリング反応を用いた有機アルキン化合物の製造方法

発明者：瀧瀬瞭介、熊澤一将、山口潤一郎、伊丹健一郎
権利者：同上
種類：特許
番号：特願 2016-044498
出願年月日：2015年3月8日
国内外の別：国内

名称：γターン構造を有する化合物及びそれを用いたLSD阻害剤

発明者：伊丹健一郎、山口潤一郎、荒木未紗、佐保、鈴木孝禎など
権利者：同上
種類：特許
番号：特願 2016-065756
出願年月日：2015年3月29日
国内外の別：国内

○取得状況（計 1 件）

名称：フェニル置換複素環誘導体の製造方法
発明者：伊丹健一郎・山口潤一郎・武藤慶
権利者：同上
種類：特許
番号：特許第 5671726 号
取得年月日：2015年1月9日
国内外の別：国内

〔その他〕

プレスリリース

①置換ベンゼンを意のままにつくる
～世界初、完全非対称6置換アリアルベンゼンの合成と単離～

URL:<http://www.jst.go.jp/pr/announce/20150127/>

②触媒反応の「合わせ技」で海洋天然物を短時間で合成 ～生理活性を示す天然アルカロイドの効率的な合成が可能に～

URL:<http://www.itbm.nagoya-u.ac.jp/ja/research/2015/01/Itami-Dictyodendrins.php>

③ベンゾオキサゾールとフェノール誘導体のカップリング ～塩基の役割を解析～

URL:<http://www.itbm.nagoya-u.ac.jp/ja/research/2014/10/Nidcype-mechanism.php>

④触媒で体内時計のリズムを変える ～ほ乳類の概日リズムの周期を変える新しい分子の発見～

URL:<http://www.itbm.nagoya-u.ac.jp/ja/research/2015/06/Itami-Yoshimura-Irle-Clcock.php>

⑤ エステル化合物と有機ホウ素化合物を切ってつなげる新反応 ～ニッケル触媒が安定なエステル化合物を活性化～

URL:<http://www.itbm.nagoya-u.ac.jp/ja/research/2015/06/Itami-NickelSM.php>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山口潤一郎 (JUNICHIRO YAMAGUCHI)

名古屋大学・大学院理学研究科・准教授

研究者番号：00529026