

令和元年6月12日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H03809

研究課題名(和文) 遷移金属触媒を活用する酸化還元調和型炭素骨格構築法の開発

研究課題名(英文) Development of redox neutral bond formation with transition metal catalyst

研究代表者

倉橋 拓也 (Kurahashi, Takuya)

京都大学・工学研究科・准教授

研究者番号：50432365

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：有機合成において結合形成は最も基本的かつ重要な反応であり、分子骨格の構築において必要不可欠なものである。しかしながら、従来の有機合成手法は、結合形成を達成するためには“各々基質の酸化反応や還元反応による事前の活性化”が必要な場合が多く、必ずしも効率的ではない。本課題研究では、予め基質の酸化・還元による活性化が不要となる、酸化還元調和型反応による高効率炭素骨格構築法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

化学結合の形成は有機合成における基本的な反応であるにも関わらず、未だ解決すべき課題が多い。多くの場合は結合を直接的に形成することは困難であり、基質の反応部位を予め各々酸化または還元することにより官能基を導入して活性化する必要がある。基質に含まれる他の官能基の保護および結合形成反応後の脱保護、そして酸化剤や還元剤の使用に伴う廃棄物が生じるので原子効率が悪い。さらに複数の反応による多段階工程が必要であるなど作業効率も良くない。本課題研究では、現代社会に求められている低環境負荷・高効率な炭素-炭素結合や炭素-ヘテロ原子結合の構築法の実現を目指して開発を実施した。

研究成果の概要(英文)：In organic synthesis, bond formation is one of the most basic and important transformation, and is essential in the construction of the molecular skeleton. However, conventional organic synthesis methods are often not efficient because they often require "pre-activation by respective oxidation and reduction of substrates" to achieve bond formation. In this research project, we developed a highly efficient carbon framework construction method by redox neutral reaction, in which activation by oxidation / reduction of substrates is not required in advance.

研究分野：有機化学

キーワード：遷移金属 酸化還元調和型 XAFS EXAFS XANES EPR DFT

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

炭素-炭素結合や炭素-ヘテロ原子結合の形成による分子の基本骨格の構築は有機合成反応の基盤であり、その様にして構築した分子骨格の官能基修飾によって、目的とする分子が得られる。したがって、結合形成反応の開発は有機合成において極めて重要な研究課題である。ところが、結合の形成は有機合成における基本的な反応であるにも関わらず、未だ解決すべき課題が多い。つまり、ペリ環状反応など結合異性化に基づく反応を除けば、多くの場合は結合を直接的に形成することは困難であり、基質の反応部位を予め各々酸化または還元することにより官能基を導入して活性化する必要がある。したがって、基質に含まれる他の官能基の保護および結合形成反応後の脱保護、そして酸化剤や還元剤の使用に伴う廃棄物が生じるので原子効率が悪い。さらに複数の反応による多段階工程が必要であるなど作業効率も良くないなどの問題があった。

2. 研究の目的

これまでに、ニッケル触媒を用いることでアルコールとアルキンの反応により、二分子間の炭素-炭素結合形成によりアリルアルコールが直接的に合成できることを見いだしている (*J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7797.)。Krische により報告されているルテニウム触媒を用いたアルコールとアルキンの反応によるアリルアルコールの合成法とは異なり (*J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11488.)。還元剤を用いる必要がないなど、従来型反応とは大きく異なる特徴を有している。さらに、アルコールの保護やアルキンの有機金属反応剤による活性化が不用であり、極めて効率的なアリルアルコール合成反応であることを明らかにしていた。そこで、これまでの研究成果を基盤として、さらに研究を発展させることにより、現代社会に求められている低環境負荷・高効率な炭素-炭素結合構築法の開発を目的として研究を実施した。

3. 研究の方法

研究方法として触媒反応の検討とともに、触媒および中間体の分光測定を実施した。具体的には SPring-8(BL14B2; 課題番号 2017B1748、2018A1690、2018B1594、2019A1712)での K 端溶液 XAFS 測定による局所構造解析や、NMR を用いた溶液状態での磁化率測定、反応溶液の EPR 測定による電子状態解析を実施した。これらの結果を基にして理論化学計算を行い、得られた構造に対してスペクトルシミュレーション (MXAN、FEFF、EasySpin) を行い、実測スペクトルの比較を行った。これらの統合的な解析により反応機構および触媒機能の解析を行い、得られた情報を元にして触媒反応の検討を実施した。

4. 研究成果

物質変換の実現において、触媒設計により律速段階における活性化エネルギーを低下させる方法だけでは限界がある場合もある。その際には、問題となる律速段階を回避する様に反応経路を設計した触媒反応を検討することが重要となる。そこで、ニッケル錯体のスピントスオーバーに着目し、一重項状態とは異なる特徴を有するラジカル的な反応性に富んだ三重項状態のニッケル錯体の反応性を活用する反応経路設計を行い、新規触媒反応を新たに見いだした。具体的には、ニッケル錯体を触媒とするアルキンのカルボハロゲン化反応を開発した。有機ハロゲン化合物は様々な有機合成反応における有用な出発原料であり、その効率的合成法の開発は重要な研究課題であった。遷移金属触媒を用いて炭素-ハロゲン結合を切断した後炭素-炭素不飽和結合を挿入するカルボハロゲン化反応は、分子変換効率の優れた反応であるが未だ一般性・汎用性は乏しいといえる。これは、炭素-ハロゲン結合の遷移金属錯体からの還元的脱離が通常容易ではないことに起因する。したがって、立体的に高い配位子を用いることで、律速段階となる還元的脱離を促進する必要が生じる。その結果として、酸化的付加体への炭素-炭素不飽和結合の挿入が困難となり、分子内反応に制限される。本課題研究では、ニッケル錯体のラジカル的な反応性を触媒反応に組み込むことにより、従来型反応とは異なる反応経路を設計することで、一般性・汎用性の高い酸化還元調和型の分子間カルボハロゲン化反応を達成した。例えば、ヨウ化ベンゼンをニッケル触媒存在化でアルキンと反応させることにより、ヨウ化アルケニルが得られることを見いだした。触媒反応開発とともに、触媒および中間体の分光測定を行った。SPring-8(BL14B2)での Ni-K 端溶液 XAFS 測定による局所構造解析や磁化率測定による電子状態解析を実施した。さらに、理論化学計算により反応機構の解析を行った。その結果を基にすることで、臭素化ベンゼンとアルキンのニッケル触媒による分子間カルボハロゲン化反応の開発を達成した。反応溶液の XAFS 測定と EPR 測定により、いずれの触媒反応においてもニッケル (I) 錯体が鍵活性中間体であることを明らかにした。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 12 件)

- 1 “Chlorotrifluoromethylation of Terminal Olefins via Atom Transfer-Type Radical Reaction Catalyzed by Cobalt Complexes“
Maeda, K.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Eur. J. Org. Chem.* 2019, Accepted Article (DOI: 10.1002/ejoc.201900834.) 査読有

- 2 “Asymmetric Aza-Diels–Alder Reaction with Ion-Paired – Iron Lewis Acid – Brønsted Acid Catalyst”
Tomifuji, R.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Chem.—Eur. J.* 2019, Accepted Article (DOI: 10.1002/chem.20190.) 査読有
- 3 “Cationic Cobalt Porphyrin-Catalyzed Allylation of Aldehydes with Allyltrimethylsilanes”
Tomifuji, R.; Masuda, S.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3834–3837. 査読有
- 4 “Diastereoselective Synthesis of 1,3-Oxazolidines via Cationic Iron Porphyrin-catalyzed Cycloaddition of Aziridines with Aldehydes”
Teranishi, S.; Maeda, K.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Org. Lett.* 2019, *21*, 2593–2596. 査読有
- 5 “FeCl₃ as an Ion-Pairing Lewis Acid Catalyst. Formation of Highly Lewis Acidic FeCl₂⁺ and Thermodynamically Stable FeCl₄[–] To Catalyze the Aza-Diels–Alder Reaction with High Turnover Frequency”
Tomifuji, R.; Maeda, K.; Takahashi, T.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Org. Lett.* 2018, *20*, 7474–7477. 査読有
- 6 “Nickel-catalyzed Intermolecular Carboiodination of Alkynes with Aryl Iodides”
Takahashi, T.; Kuroda, D.; Kuwano, T.; Yoshida, Y.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Chem. Commun.* 2018, *54*, 12750–12753. 査読有
- 7 “Ligand-controlled Behavior of Ag(I)– π Complex as σ -Lewis Acid”
Maeda, K.; Takahashi, T.; Tomifuji, R.; Hirao, N.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Chem. Lett.* 2018, *47*, 532–535. 査読有
- 8 “Ruthenium-Porphyrin-Catalyzed [4 + 2] Cycloaddition of α,β -Unsaturated Imines and Aldehydes”
Maeda, K.; Terada, T.; Iwamoto, T.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Org. Lett.* 2015, *17*, 5284–5287. 査読有
- 9 “A Triphenylamine with Two Phenoxy Radicals Having Unusual Bonding Patterns and a Closed-Shell Electronic State”
Sakamaki, D.; Yano, S.; Kobashi, T.; Seki, S.; Kurahashi, T.; Matsubara, S.; Ito, A.; Tanaka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2015, *54*, 8267–8270. 査読有
- 10 “Nickel-catalyzed Dual C–C σ Bond Activation to Construct Carbocyclic Skeletons”
Nakai, K.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Tetrahedron* 2015, *71*, 4512–4517. 査読有
- 11 “Nickel-catalyzed Synthesis of Tetrasubstituted Vinyl Sulfides from Thiocarbamates and Internal Alkynes”
Inami, T.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Chem. Commun.* 2015, *51*, 1285–1288. 査読有
- 12 “Reasons Two Nonstrained C–C σ -Bonds Can Be Easily Cleaved in Decyanative [4 + 2] Cycloaddition Catalyzed by Nickel(0)/Lewis Acid Systems. Theoretical Insight”
Guan, W.; Sakaki, S.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *ACS Catal.* 2015, *5*, 1–10. 査読有

〔学会発表〕(計 23 件)

- 1 2019 年 日本化学会 第 99 春季年会 2H5-48 『ニッケル触媒による酸無水物と有機ハロゲン化物の還元的カップリング反応の開発』 石田 康介・倉橋 拓也・松原 誠二郎
- 2 2019 年 日本化学会 第 99 春季年会 1F2-20 『コバルト触媒によるオレフィンの原子移動型トリフルオロメチル化反応』 前田 和輝・倉橋 拓也・松原 誠二郎
- 3 2019 年 日本化学会 第 99 春季年会 3H4-20 『鉄ポルフィリン触媒を用いる不飽和結合の空気酸化反応』 木村 健人・倉橋 拓也・松原 誠二郎
- 4 2019 年 日本化学会 第 99 春季年会 2H5-47 『ニッケル触媒によるアルデヒドと有機ハロゲン化物の還元的カップリング反応の開発』 川邊 康介・倉橋 拓也・松原 誠二郎
- 5 2018 年 日本化学会 第 98 春季年会 4H2- 36 『ニッケル触媒を用いるアルキンのカルボハロゲン化』 高橋 俊文・倉橋 拓也・松原 誠二郎
- 6 2018 年 日本化学会 第 98 春季年会 1H4-16 『カチオン性鉄(III)ルイス酸の発生を鍵とするイミンとジエンの不斉 aza-Diels-Alder 反応』 富藤 玲・倉橋 拓也・松原 誠二郎
- 7 2017 年 日本化学会 第 97 春季年会 1E2-58 『金属ポルフィリンを配位子とする Ag 触媒の開発』 前田 和輝・倉橋 拓也・松原 誠二郎
- 8 2017 年 日本化学会 第 97 春季年会 4E5- 23 『鉄触媒を用いるヘテロディールスアルダー反応の開発』 富藤 玲・倉橋 拓也・松原 誠二郎
- 9 2017 年 日本化学会 第 97 春季年会 4F6-12 『鉄ペンタピリン錯体の合成および物性』 平尾 尚也・倉橋 拓也・松原 誠二郎
- 10 2016 年 日本化学会 第 96 春季年会 2J1-16 『ニッケル触媒を用いるアルコール

- とアルキンの酸化還元調和型 カップリング反応』 高橋 俊文・前田 和輝・倉橋 拓也・松原 誠二郎
- 11 2016年 日本化学会 第96春季年会 3J2-06 『金属ポルフィリン-フラレン連結型光応答性ルイス酸触媒の開発』 前田 和輝・黒田 大樹・倉橋 拓也・松原 誠二郎
 - 12 2016年 日本化学会 第96春季年会 4F1-13 『らせんオリゴピリンの合成』 平尾 尚也・富藤 玲・岩本 昂大・倉橋 拓也・松原 誠二郎
 - 13 2016年 日本化学会 第96春季年会 2H1-04 『鉄触媒によるヘテロディールスアルダー型環化付加反応の開発』 富藤 玲・黒田 大樹・倉橋 拓也・松原 誠二郎
 - 14 2015年 日本化学会 第95春季年会 3D2-05 『ソレノイドコイル型オリゴピリンの合成』 岩本 昂大・倉橋 拓也・松原 誠二郎
 - 15 2015年 日本化学会 第95春季年会 4E6-12 『金属ポルフィリン触媒を用いる不飽和イミンとアルデヒドの脱水型[4+2]環化付加反応』 前田 和輝・倉橋 拓也・松原 誠二郎
 - 16 2015年 日本化学会 第95春季年会 4E6-11 『金属ポルフィリン触媒を用いるケトンとジエンの[4+2]環化付加反応』 黒田 大樹・倉橋 拓也・松原 誠二郎
 - 17 2015年 日本化学会 第95春季年会 1E1-53 『アルデヒドとジエンの[4+2]環化付加反応』 富藤 玲・倉橋 拓也・松原 誠二郎
 - 18 2018年 近畿化学協会有機金属部会 第65回 有機金属化学討論会 P2-35 『鉄(III)ポルフィリン触媒を用いた C-C 不飽和結合の空気酸化反応』 木村 健人・倉橋 拓也・松原 誠二郎
 - 19 2018年 近畿化学協会有機金属部会 第65回 有機金属化学討論会 P3-08 『ニッケル触媒を用いるアルキンのカルボ臭素化』 高橋 俊文・倉橋 拓也・松原 誠二郎
 - 20 2017年 近畿化学協会有機金属部会 第64回 有機金属化学討論会 P2-51 『ニッケル触媒を用いるアルキンのカルボハロゲン化』 高橋 俊文・倉橋 拓也・松原 誠二郎
 - 21 2017年 近畿化学協会有機金属部会 第64回 有機金属化学討論会 P2-99 『鉄カチオン種の発生を利用した強ルイス酸触媒によるアルデヒドと非活性型ジエンの不斉ヘテロディールスアルダー反応』 富藤 玲・倉橋 拓也・松原 誠二郎
 - 22 2015年 近畿化学協会有機金属部会 第63回 有機金属化学討論会 P3-17 『鉄触媒を用いるイミンとジエンの[4+2]型環化付加反応』 富藤 玲・倉橋 拓也・松原 誠二郎
 - 23 2015年 近畿化学協会有機金属部会 第63回 有機金属化学討論会 P3-24 金属ポルフィリン触媒を用いる 不飽和イミンとアルデヒドの脱水型 [4 + 2] 環化付加反応』 前田 和輝・寺田 拓真・岩本 昂大・倉橋 拓也・松原 誠二郎

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年：
 国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 取得年：
 国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
<https://smatsubara.wixsite.com/matsubara-kyoto-u>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：倉橋 拓也

ローマ字氏名：(KURAHASHI, takuya)

所属研究機関名：京都大学

部局名：大学院工学研究科

職名：准教授

研究者番号（8桁）：50432365

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。