

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月18日現在

機関番号：32689

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H04148

研究課題名(和文) 結合切断反応が拓く革新的分子合成技術の開発

研究課題名(英文) Molecular Disconnection Chemistry by Transition-metal Catalysis

研究代表者

山口 潤一郎 (Yamaguchi, Junichiro)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：00529026

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は炭素-炭素結合切断反応を起点とする、触媒的カップリング反応・付加反応に関する革新的な有機合成反応およびそれを促進する新規触媒の開発を目的とした。具体的には芳香族エステルの脱カルボニル型カップリング反応の拡張とシクロプロパンの sp^3 炭素-炭素結合に対する原子付加反応の開発に着手した。その結果、10種類以上の異なる求核剤を用いる芳香族エステルの脱カルボニル型カップリング反応を見出すことができた。また、シクロプロパンに対するヒドロシリル化反応およびヒドロホウ素化反応を開発することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本脱カルボニル型カップリング反応の開発により、芳香族エステルをアールハライドと類似した化合物としてみなすことができるようになった。創薬分野での利用が期待される。さらに、はじめて活性化されていないシクロプロパンの結合切断を伴う、原子付加反応を開発した。特にシクロプロパンのヒドロホウ素化反応は世界ではじめての結果であり、我々が見出した配位子を用いなければ全く反応は進行しない。炭素-炭素結合切断による化合物の自在合成の緒をつかむ学術的に大きな進展である。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this research was to develop innovative organic synthesis reaction on catalytic coupling reaction and addition reaction starting from carbon-carbon bond cleavage reaction and new catalyst which promotes them. We began to expand decarbonylative coupling reactions of aromatic esters and to develop atomic addition reactions to sp^3 carbon-carbon bonds in cyclopropanes. We found decarbonylative coupling reactions of aromatic esters with more than 10 different nucleophiles. We also succeeded in developing hydrosilylation and hydroboration reactions for cyclopropane.

研究分野：有機合成化学

キーワード：カップリング反応 パラジウム ニッケル シクロプロパン 炭素結合活性化 脱カルボニル エステル

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

1. 研究開始当初の背景

有機化合物の炭素-炭素結合を切断し、有用物質に変換できれば、自在なものづくりへの第一歩が拓ける。すなわち炭素-炭素活性化反応を行うことで革新的分子合成技術を開発することを目的とする。既に、当該分野の先駆的な研究成果は多数報告されているものの、特殊な基質を利用しなければならず、合成化学に真に有用な変換反応にはさらなる飛躍を必要としている。本研究では、これまでの知識と経験を基として、明確に標的を定め、分子触媒により分子切断化学の革新を促す。標的となる結合は、ユビキタス官能基、 sp^3 炭素-炭素結合、そして、強固な sp^2 - sp^2 炭素-炭素切断反応である。また、その反応を鍵とした有用化合物合成に着手する。

2. 研究の目的

(1) 芳香環-エステル結合切断型カップリング反応

芳香族カルボン酸誘導体は市販試薬や合成中間体として頻繁に見られる合成化学における「ユビキタス構造体」である。一方で、現在触媒のクロスカップリング反応のカップリング剤(求電子剤)は、芳香族ハロゲン化物(脱離基:ハロゲン化物)が主役である。求核剤にカルボン酸を用いる手法は知られているが[1]、高価なPd触媒を用いる、激しい反応条件を必要とする、または基質に大幅な制限があることが課題である。従って、カルボン酸誘導体(脱離基:CO₂R)を求電子剤とする変換法の開発は既存のカップリング反応の概念を拡大させる可能性を秘めている。申請者は、新規ニッケル触媒存在下、1,3-アゾール類や有機ボロン酸を求核剤として、カップリング剤に芳香族エステル(Ar-CO₂Ph)を用いることで、脱エステル型アリール化反応が進行することを見出している[2]。本反応の求核剤を拡張することにより、脱エステル型のカップリング反応の適用範囲を大幅に拡大させる。

(2) シクロプロパンの sp^3 炭素-炭素結合に対するヒドロメタル化

一方で、一置換シクロプロパンの β 位を開裂させることは三員環の分子ひずみを考慮しても困難な変換反応である。例えば、シクロプロパンのヒドロホウ素化反応を考えると、計算上その結合をヒドロホウ素化するためには約39~41kcal/molの活性化エネルギーが必要とされる[3]。そのため、先駆的な結果が報告されているものの、形式的な水素付加反応であり、官能基を導入できる例はほとんど知られていない[5]。この結合を置換部位に配位性補助基を用いて近傍に遷移金属を配置させ、炭素-炭素結合の活性化エネルギーを下げるという斬新かつ挑戦的なアイデアにより達成しようと考えた。

[1] (a) Gooßen, *et al*, *Science*, **2006**, *313*, 662. (b) Gooßen, *et al*, *Chem. Sci.* **3**, 2671 (Review).

[2] (a) *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13573 (b) *Nature Commun* **2015**, *6*, 7508.

[3] Singh, S. P. *Chem Sci Trans.* **2013**, *2*, 479.

3. 研究の方法

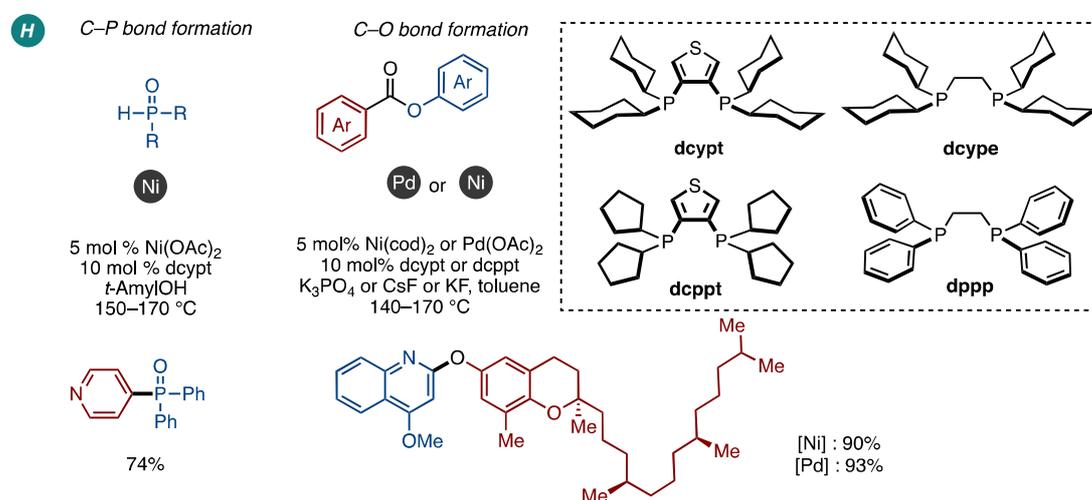
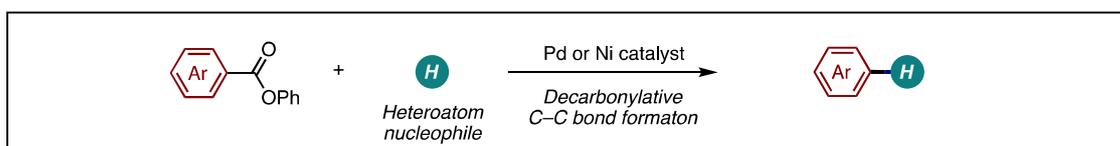
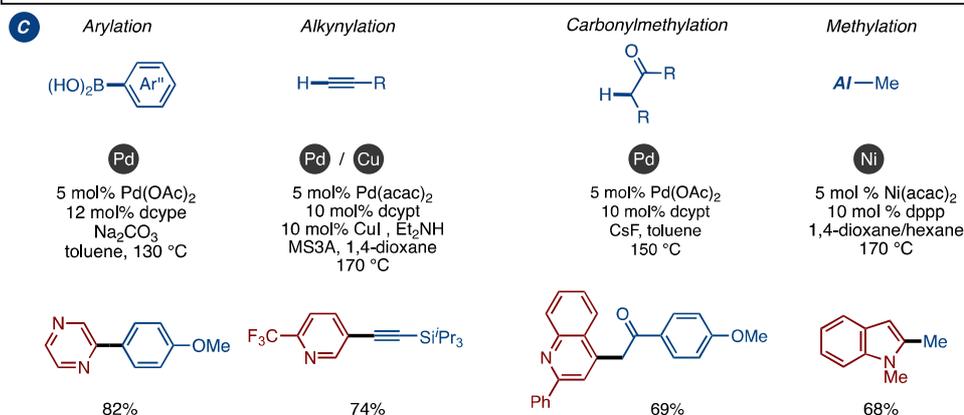
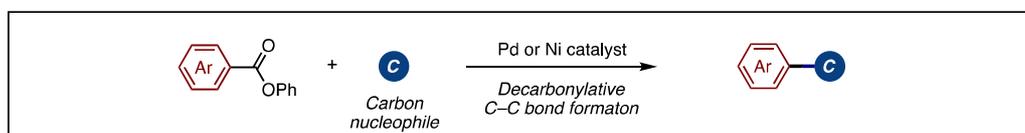
(1) 各種求核剤を検討し、各々の条件の最適化を図る。脱カルボニル化反応を効率的に進行させる適切な触媒の選択を行う。

(2) 配位性補助基と触媒配位子を検討する。金属に関しては高配位をとれるIrやRhを選択する。

4. 研究成果

紙面の都合上(1)の結果のみを述べる。Ni触媒によるエステル鈴木-宮浦クロスカップリングでは2-アジンカルボキシレートは反応が進行しないという基質制限があった。それに対して、Pd触媒(Pd/dcype)を用いると各種アリールボロン酸との脱カルボニル型カップリング反応が進行した^{3a}。また、Pd/Cu触媒による芳香族エステルの脱カルボニルを伴う末端アルキンとのアルキニル化反応を見出した^{3b}。独自に開発したdcypt配位子が最も効果的である。さらに、ケトン求核剤として用いて、芳香族エステルをアリール化剤とした β -アリールカルボニル化合物合成法を開発した^{3c}。ごく最近Me₂AlClをアルキル化剤に用いて、Ni触媒による芳香族エステルの脱カルボニル型アルキル化反応の開発に成功した。興味深いことにジアルキル塩化アルミが最も効率的なアルキル化剤として働く。

また、Ni触媒による芳香族エステルとリン求核剤との脱カルボニル型炭素-リン結合形成反応を開発した。リン求核剤はジアリールホスフィンオキシドやジアルキル亜リン酸が適用できる。さらに、Pd/Ni触媒を用いたエステルからの脱カルボニル型エーテル合成を世界で初めて発見した。2-アジンカルボキシレート限定ではあるものの複雑な骨格を有する芳香族エステルにおいてもジアリールエーテルに導くことができる。



5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 30 件、すべて査読有) 主要な論文のみを記す。

“Cyanation of Phenol Derivatives with Aminoacetonitriles by Nickel Catalysis”

Takise, R.; Itami, K.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4428-4431.

DOI: 10.1021/acs.orglett.6b02265

“C-H Activation Enables Rapid Structure-Activity Relationship Study of Arylcyclopropyl amines for Potent and Selective LSD1 Inhibitors”

Miyamura, S.; Araki, M; Ota, Y; Itoh, Y; Yasuda, S; Masada, M; Taniguchi, T; Sowa, Y; Sakai, T; Suzuki, T; Itami, K.; Yamaguchi, J. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8576-8585.

DOI: 10.1039/C6OB01483F

“Palladium-Catalyzed Decarbonylative Cross-Coupling of Azinecarboxylates with Arylboronic Acids”

Muto, K.; Hatakeyama, T.; Itami, K.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5106-5109.

DOI: 10.1021/acs.orglett.6b02556

“Syntheses of Biologically Active 2-Arylcyclopropylamines”

Miyamura, S.; Itami, K.; Yamaguchi, J. *Synthesis*, **2017**, *49*, 1131-1149.

DOI: 10.1055/s-0036-1588390

“Palladium-Catalyzed Decarbonylative Alkynylation of Aromatic Esters”

Okita, T.; Kumazawa, K.; Takise, R.; Muto, K.; Itami, K.; Yamaguchi, J. *Chem Lett.* **2017**, *46*, 218-220.

DOI: 10.1246/cl.161001

“Toward an Ideal Synthesis of (Bio)molecules through Direct Arene Assembling Reactions”

Yamaguchi, J.; Itami, K *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2017**, *90*, 367-383

- DOI: 10.1246/bcsj.20160365
“Synthesis of Fully Arylated (Hetero)arenes”
Suzuki, S.; Yamaguchi, J. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 1568-1582.
DOI: 10.1039/C6CC09550J
“Decarbonylative Diaryl Ether Synthesis by Pd and Ni Catalysis”
Takise, R.; Isshiki, R. Muto K.; Itami, K.; Yamaguchi, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 3340-3343.
DOI: 10.1021/jacs.7b00049
“Rh-Catalyzed Regiodivergent Hydrosilylation of Acyl aminocyclopropanes Controlled by Monophosphine Ligands”
Kondo, H.; Itami, K.; Yamaguchi, J. *Chem Sci.* **2017**, 8, 3799-3803.
DOI: 10.1039/C7SC00071E
“Cross-coupling of Aromatic Esters and Amides”
Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 5864-5888.
DOI: 10.1039/C7CS00182G
“Synthesis of Octaaryl Naphthalenes and Anthracenes with Different Substituents”
Suzuki, S.; Itami, K.; Yamaguchi, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 15010-15013.
DOI: 10.1002/anie.201709332
“Catalytic α -Arylation of Ketones with Heteroaromatic Esters”
Isshiki, R.; Takise, R.; Itami, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Synlett* **2017**, 28, 2599-2603.
DOI: 10.1055/s-0036-1589120
“Decarbonylative C-P Bond Formation using Aromatic Esters and Organophosphorus Compounds”
Issiki, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2018**, 20, 1150-1153.
DOI: 10.1021/acs.orglett.8b00080
“Synthesis of Fully Arylated (Hetero) arenes by Coupling Reaction”
Asako, T.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2018**, 76, 98-110
DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.76.98
“Decarbonylative Aryl Thioether Synthesis by Ni Catalysis”
Ishitobi, K.; Isshiki, R.; Asahara, K. K.; Lim, C.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Chem. Lett.* **2018**, 47, 756-759.
DOI: 10.1246/cl.180226
“Decarbonylative Coupling Reaction of Aromatic Esters”
Issiki, R.; Okita, T.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2018**, 300-314.
DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.76.300
“Pd Catalyzed Decarbonylative C-H Coupling of Azoles and Aromatic Esters”
Matsushita, K.; Takise, R.; Hisada, T.; Suzuki, S.; Isshiki, R.; Itami, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Chem Asian. J.* **2018**, 13, 2393-2396.
DOI: 10.1002/asia.201800478
“Decarbonylative Methylation of Aromatic Esters by a Nickel Catalyst”
Okita, T.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2018**, 20, 3132-3135.
DOI: 10.1021/acs.orglett.8b01233
“Dibenzofuran Synthesis: Decarbonylative Intramolecular C-H Arylation of Aromatic Esters”
Okita, T.; Komatsuda, M.; Saito, A. N.; Hisada, T.; Takahara, T. T.; Nakayama, K. P.; Isshiki, R.; Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, 7, 1358-1361.
DOI: 10.1002/ajoc.201800207
“Pd-Catalyzed Dearomative Allylation of Benzyl Phosphates”
Komatsuda, M.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2018**, 20, 4354-4357.
DOI: 10.1021/acs.orglett.8b01807

[学会発表](計 35 件) 主要な招待講演のみを記す

山口潤一郎「結合切断反応が拓く新しい分子合成技術の開発」(国内・招待講演)2016年8月30日、有機合成化学協会関西支部夏期セミナー

山口潤一郎「自在な分子構築法の探究・開発・応用」(国内・招待講演)2016年9月30日、東京農工大学、東京

山口潤一郎「脱エステル型クロスカップリング法の開発」(国内・招待講演)2016年11月12日 日本プロセス化学会ウィンターシンポジウム、東京

山口潤一郎「結合切断反応が拓く革新的分子合成技術の開発」(国内・招待講演)2016年12月15日、武田薬品工業講演会・大阪

山口潤一郎「芳香族分子の新奇カップリング法・合成法の開発」(国内・招待講演)2017年3月15日、向研会ドクター会・東京理科大学・東京

- 「Aromatic Molecules: Decarbonylative Coupling and Multiple Arylation」(国内・招待講演) 2017年3月18日 第七回日中若手化学者フォーラム・日本化学会年会・東京
- 山口潤一郎「芳香族分子の新奇カップリング法・合成法の開発」(国内・招待講演) 2017年4月22日、先進研究講演会・早稲田大学・東京
- 山口潤一郎「Decarbonylative Coupling of Aromatic Esters」(国際・依頼講演) 2017年5月12日 第2回精密制御反応場国際シンポジウム・大阪大学・大阪
- 山口潤一郎「Synthesis of Fully Arylated Arenes, Acenes, and Benzoheteroles」(国際・基調講演)
- 2017年6月8-10日, ISPAC 2017, Viet Nam
- 山口潤一郎「Decarbonylative transformation of aromatic esters and multi-arylation of arenes」(国際・招待講演) 2017年6月中旬, Gordon Research Conference “Heterocyclic Compounds”, Salve Regina University, Newport, RI, USA
- 山口潤一郎「Aromatic Molecules: Decarbonylative Coupling and Multiple Arylation」(国際・招待講演) 2017年6月26日, Boston College, Boston, USA
- 山口潤一郎「Aromatic Molecules: Decarbonylative Coupling and Multiple Arylation」(国際・招待講演) 2017年6月27日, Boston University, Boston, USA
- 山口潤一郎「芳香族分子の新奇カップリング法・合成法の開発」(国内・招待講演) 2017年7月13日 岐阜薬科大学大学院講義、岐阜
- 山口潤一郎「合成小分子による植物の生物時計の制御」(国内・依頼講演) 2017年7月29, 30日 第4回「中分子戦略」成果報告会、京都
- 山口潤一郎「Making bonds by breaking bonds: An unconventional approach to making molecules」(国内・招待講演) 2017年11月28,29日 大塚有機合成シンポジウム 2017、徳島
- 山口潤一郎「Making bonds by breaking bonds: An unconventional approach to making molecules」(国内・招待講演) 2017年12月9日、東日本スクリプス会、東京
- 山口潤一郎「結合切断に着目した合成反応の開発」大阪大学工学研究科、大阪、1月25日
- 山口潤一郎「結合切断化学に基づいた分子合成研究」早稲田大学 理工学術院総合研究所・サイエンス・サロン談話会(第45回)、東京、2018年3月16日
- 山口潤一郎「Modular Synthesis of Multiarylated Aromatics」Asian International Symposium、千葉、2018年3月21日
- 山口潤一郎「Decarbonylative transformation of aromatic esters」上海有機化学研究所(SIOC) 中国、2018年5月末日
- ① 山口潤一郎「日進月歩の芳香族化合物脱カルボニル型変換反応」有機合成化学協会講習会、東京、2018年6月13日
- ② 山口潤一郎「Making bonds by breaking bonds: An unconventional approach to making molecules」武田薬品工業講演会、藤沢、2018年9月11日

〔図書〕(計 0件)

〔その他〕

早稲田大学プレスリリース「エステルからエーテルをつくる 世界初・脱一酸化炭素金属触媒の開発に成功

<https://www.waseda.jp/top/news/48887>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山口潤一郎 (JUNICHIRO YAMAGUCHI)

早稲田大学理工学術院・教授

研究者番号：00529026

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。