

令和 3 年 5 月 19 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06544

研究課題名(和文) 光および超音波の外部刺激により誘発される不活性結合切断反応の開発

研究課題名(英文) Inert Bond Cleavage Reaction Mediated by External Physical-Chemical Stimuli

研究代表者

王 超 (WANG, Chao)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・助教

研究者番号：90610436

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、自然界や天然物に多く存在する高度に酸化された分子(フェノール・アルコール・アミンなど)のC-O/C-N結合への自在な官能基の導入・置換反応の開発を目指し、1) 遷移金属触媒によるC-O/C-N結合切断を基盤とする重縮合反応、2) 遷移金属触媒を用いないC-N結合の直接変換反応、3) 可視光下でのC-N結合の切断による立体選択的なアルケンの官能基化反応など、いくつかの新反応・新手法を実現しました。また、「励起状態を利用した電子移動反応」を基軸として、可視光による14族元素ラジカル種の高効率な発生法の開発に成功しました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

環境調和型循環社会の実現を鑑みると、天然資源・人工資源の効率的な変換・利用手法は、極めて挑戦的かつ実現すべき課題です。C-O/C-N結合は、天然物・医薬品・機能性材料において最も重要な構造単位の一つです。温和な条件下で、高効率・高選択的にこれらの結合を変換する反応は、資源の利用、物質創製や機能創生などの領域に大きく貢献できると考えられます。本研究では、新たなC-O/C-N結合切断反応の実現と機能性分子創製への応用に取り組み、大きく発展させることを目標とします。天然資源を活用する合成化学の新展開を通して、医薬科学・物質科学において高いレベルの基礎研究・応用研究の達成を期待します。

研究成果の概要(英文)：In this project, we have established several new protocols for efficient cleavages and transformations of inert C-O/C-N bonds under mild conditions, including 1) transition-metal-catalyzed cross-coupling polycondensation via C-O or C-N bond cleavage, 2) direct and diverse functionalization of arylammonium C-N bond via SNAr process, and 3) stereoselective syntheses of alkenes via photo-induced C(sp³)-N bond cleavage. We also developed the first protocol for photo-catalytic decarboxylation of sila- and germa-carboxylic acids leading to efficient generation of corresponding silyl and germyl radicals.

研究分野：有機化学

キーワード：不活性結合切断反応 天然資源分子 重合反応 ラジカル反応 光化学反応 機能性分子創製 14族元素化学

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、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

石油資源 (C-H 結合) を基盤とする合成化学、ならびに貴金属の使用に基づく C-H 結合変換反応は人類社会の繁栄に中心的な役割を担い、広く利用されてきました。しかし、このような重要な役割の裏側では、化石資源枯渇や環境汚染などの問題を引き起こしたことも事実です。化石資源の過剰消費 / 汚染から脱却し、再生可能な天然・生物資源を活用する環境調和型循環社会の実現が合成化学においても喫緊な課題となっています。

石油資源の主成分 (C-H 結合) と異なり、自然界や天然物に多く存在するのは高度に酸化された分子であり、フェノール・アルコール・アミンなどの C-O/C-N 結合がよく見られます。しかし、C-O/C-N 結合は化学的に非常に安定であり、従来の化学変換手法では結合の切断ならびに官能基の導入は困難でした。近年、遷移金属触媒を用いる C-O/C-N 結合切断反応の開発が急ピッチで研究されているものの、多くの反応条件は過酷であり、「反応効率 (長時間、過剰量の反応剤)」や「適用範囲 (高温→熱不安定基質、高活性試薬→官能基密集型分子)」は限られており、医薬品などの安全性に関する重金属残留などの課題も残されています。これらの問題を解決するため、触媒 / リガンドの (再) 検討が精力的に研究されていますが、こうして再開発した触媒 / リガンドの構造は段々複雑になる方向で、コストや安定性なども大きな課題であり、従来法の限界に近づいているようにも思えます。そこで、本研究は、従来法からの脱却を目指し、C-O/C-N 結合を直接変換する革新的反応化学・合成化学の確立を目指します。

2. 研究の目的

本研究では、合成化学の未踏領域の開拓を目標とし、未だ黎明期にある C-O/C-N 結合切断型分子変換反応に焦点を絞って研究を行っています。高度に酸化された天然資源分子への自在な官能基の導入・置換反応の開発を目指し、以下の具体的な目標を設定しました。

- 2-1) 遷移金属触媒による C-O/C-N 結合切断を基盤とする重縮合反応
- 2-2) 遷移金属触媒を用いない C-O/C-N 結合の直接変換反応
- 2-3) 光や超音波などの外部刺激により誘発される新たな電子移動反応および C-O/C-N 結合の切断反応やヘテロ元素導入反応などへの応用

3. 研究の方法

本研究課題では、以下の研究方法用いました。

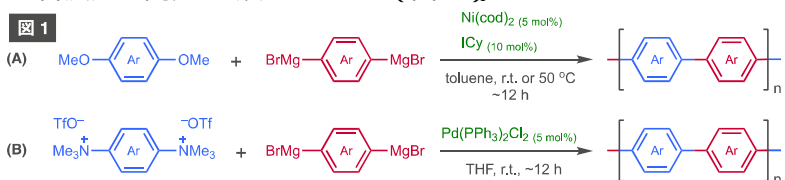
- 3-1) 安定・安価または簡単かつ大量に合成可能な原料 (有機金属反応剤、C-O/C-N 誘導体や触媒などを) と温和な条件を基本とする上記目標の反応を開発します。
- 3-2) 可視光・超音波などの外部刺激に基づくクリーンなエネルギー利用を基盤とし、合成の最終段階での使用にも耐える高選択反応を生み出すことで、天然物や医薬品など多官能基化された分子の合成・誘導体化のための新たな合成手法を開発します。
- 3-3) 機能性分子創製への応用研究: 本反応 (C-O/C-N 結合切断型変換反応) を活用し、1) これまでにない天然資源分子をテンプレートとする機能性分子の合成と、2) 生理活性物質や機能性分子の直接的な変換・修飾に取り組みます。
- 3-4) 反応機構解析: 当研究室の得意とする「反応経路自動探索」を活用し、実験手法と理論計算を併用し、反応経路の解明を行います。

4. 研究成果

4-1) 遷移金属触媒による C-O/C-N 結合切断を基盤とする重縮合反応

π -共役系高分子は、優れた光・電子機能を有するため、発光材料・センサー・光電変換材料など様々な分野で広く利用されてきました。これらの高分子は主に有機金属化合物と有機ハロゲン化物との重合反応によって合成されてきました。そこで、本研究では、安定・安価で、容易に入手可能なアリールエーテルあるいはアニリン誘導体を求電子モノマーとして用い、初めての不活性 C-O/C-N 結合切断型重合反応の開発に成功しました (図 1)。

種々検討の結果、Riecke 法で調製した高純度な “di-Grignard” 試薬とジメトキシアレーンをモノマーとして、市販のニッケル錯体を触媒として用い、重合反応



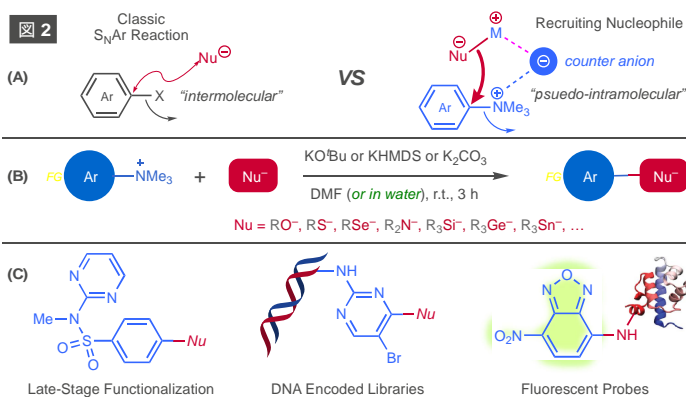
が円滑に進行し、高収率かつ高い数平均分子量にてポリマーを得ることが見出しました (図 1-A)。本反応は、様々な基質に適用し、特に、酸化的付加活性の極めて低いジメトキシベンゼン誘導体もモノマーとして利用可能になりました。さらに、本条件下では、Grignard 試薬のみならず、有機リチウム試薬も有効であることが判明しました。

一方、アニリン誘導体からのアンモニウム塩をモノマーとする C-N 結合切断型重縮合反応の開発も行いました (図 1-B)。その結果、市販のパラジウム触媒を用い、室温下、高収率かつ高

い数平均分子量にてポリマーを得ることができました。特に、本手法では、溶解性に優れた THF を溶媒として用いるため、従来法では反応性が低い長いアルキル鎖を持たない “*di*-Grignard” 種も利用可能であり、機能性材料に多く見られるチオフェン構造の導入にも成功しました。

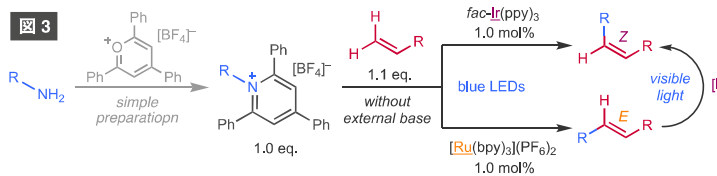
4-2) 遷移金属触媒を用いない C-N 結合の直接変換反応

アンモニウム塩は、アミンから簡単かつ定量的に合成することが可能で、常温で長期間保存もできます。当研究室は、アンモニウム塩の C-N 結合切断による分子変換反応をいくつか開発しました。反応機構解析により、アンモニウム C-N 結合の高い反応性およびカウンターアニオンより求核試薬や金属錯体をリクルートすることが判明しました(図 2-A)。そこで、本研究では、アンモニウム塩の優れた脱離能とユニークな「擬分子内」反応性を活かした分子設計を行うことで、 S_NAr 反応による C-N 結合の切断および官能基化手法を開発しました(図 2-B)。本反応は高い効率、高い選択性を有し、室温下で、高収率にて基質分子の誘導体化を実現しました。さらに、本手法は、天然物、医薬品や生理活性分子の新規合成ルートおよび終盤の誘導体化反応に適用可能であり、タンパク質の標識や DNA コード化ライブラリーなどの生命システムの化学過程の理解と解明にも応用可能であることも示しました(図 2-C)。



4-3) 可視光下での $C(sp^3)$ -N 結合の切断による立体選択的なアルケンの官能基化反応

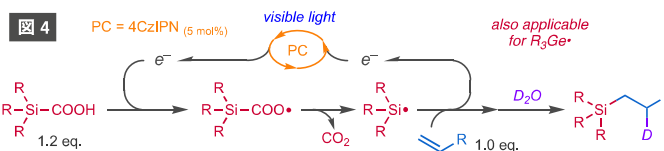
本研究では、従来法からの脱却を目指し、「光」を新たな反応駆動力として活用し、電子励起状態の積極利用による C-N 結合切断を企画しました。具体的には、アミンから容易に調製可能なアルキルピリジニウム塩を用い、可視光による $C(sp^3)$ -N 結合切断を基盤とするアルケンのラジカル型官能基化 (Heck 型) 反応を開発しました(図 3)。種々検討の結果、室温で可視光照射下、市販の光触媒を用いることで、C-N 結合切断反応が円滑に進行し、目的の生成物が高収率にて得られることを見出しました。本反応は高い化学選択性を有し、様々な官能基が含まれる基質が利用可能であり、触媒の選択により立体選択性の能動的制御もが可能です。



一方、本手法に用いた「励起状態を利用した電子移動反応」を基軸として、現在は、超音波による電子励起反応の開発に取り組んでおり、「Mechanochemistry」手法を活用する C-O/C-N 結合切断反応の実現に挑んでいます。

4-4) 可視光による 14 族元素ラジカル種の新たな発生活

シラカルボン酸は、簡便な手法で大量かつ高収率に合成が可能で、空気中室温下、長期間の保存も可能です。しかし、シラカルボン酸は 1950 年代に初めて合成されて以来、有機合成への応用は極めて限定的でした。本研究では、シラカルボン酸をシリルラジカルの前駆体として利用し、光によるラジカル脱炭酸反応に取り組みました。種々検討の結果、室温で可視光照射下、市販の光触媒を用いることで、脱炭酸反応が円滑に進行し、シリルラジカルが効率的に発生することを見出しました(図 4)。本手法で生成したシリルラジカルは、様々なアルケンとの反応が円滑に進行し、温和な条件下高収率にて有機ケイ素化合物を与えました。また、本反応に D_2O を重水素源として加えるだけで、高い重水素化率にてアルケンの重水素シリル化反応が進行することを見出しました。本手法は、重水素源として最も安価な D_2O を利用した直接的な重水素化法であり、中性条件下、複雑な操作や装置を使用せずに実施可能で、重水素標識化合物の様々な応用が期待されます。



一方、ゲルマカルボン酸も同様に簡単に合成することが可能で、空気中室温にて長期間保存も可能でした。そこで、室温下、市販の光触媒存在下、可視光照射を行うと、脱炭酸反応が円滑に進行しながらゲルミルラジカルを生成することを見出しました。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Nin-Xin Xu, Bi-Xiao Li, Chao Wang, Masanobu Uchiyama	4. 巻 59
2. 論文標題 Sila- and Germa-Carboxylic Acids: Precursors for the Corresponding Silyl and Germyl Radicals	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 10639-10644
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202003070	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 Ze-Kun Yang, Ning-Xin Xu, Chao Wang, and Masanobu Uchiyama	4. 巻 25
2. 論文標題 Photo-Induced C(sp ³)-N Bond Cleavage Leading to Stereoselective Syntheses of Alkenes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem. Eur. J.	6. 最初と最後の頁 5433-5439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201900886	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 Dong-Yu Wang, Xin Wen, Chaodong Xiong, Jian-Nan Zhao, Chun-Yong Ding, Qian Meng, Hu Zhou, Chao Wang, Masanobu Uchiyama, Xiao-Jie Lu, and Ao Zhang	4. 巻 15
2. 論文標題 Non-transition Metal-Mediated Diverse Aryl-Heteroatom Bond Formation of Arylammonium Salts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 307-315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2019.04.038	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Miku Oi, Ryo Takita, Junichiro Kanazawa, Atsuya Muranaka, Chao Wang, and Masanobu Uchiyama	4. 巻 10
2. 論文標題 Organocopper cross-coupling reaction for C-C Bond formation on highly sterically hindered structures	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem. Sci.	6. 最初と最後の頁 6107-6112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9sc00891h	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Daiki Yukimori, Yuki Nagashima, Chao Wang, Atsuya Muranaka, and Masanobu Uchiyama	4. 巻 141
2. 論文標題 Quadruple Borylation of Terminal Alkynes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Am. Chem. Soc.	6. 最初と最後の頁 9819-9822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.9b04665	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 佐藤玄、王超、内山真伸	4. 巻 557
2. 論文標題 理論計算による生合成経路の探索－生合成リデザインへの挑戦	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 684-688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/faruawpsj.55.7_684	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 王超、内山真伸	4. 巻 557
2. 論文標題 日本人科学者が先導した輝かしい化学の記録：クロスカップリング反応の生誕と発展の歴史（第1回/全2回）	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 現代科学	6. 最初と最後の頁 64-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 王超、内山真伸	4. 巻 558
2. 論文標題 日本人科学者が先導した輝かしい化学の記録：クロスカップリング反応の生誕と発展の歴史（第2回/全2回）	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 現代科学	6. 最初と最後の頁 47-53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Ze-Kun Yang, Ning-Xin Xu, Ryo Takita, Atsuya Muranaka, Chao Wang, Masanobu Uchiyama	4. 巻 9
2. 論文標題 Cross-coupling polycondensation via C-O or C-N bond cleavage	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Commun.	6. 最初と最後の頁 1587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-03928-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Dong-Yu Wang, Ze-Kun Yang, Chao Wang, Ao Zhang, Masanobu Uchiyama	4. 巻 57
2. 論文標題 From Aniline to Aryl Ether: A Facile, Efficient and Versatile Synthetic Protocol Employing Mild Conditions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 3641-3635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201712618	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 該当する

1. 著者名 Yuki Nagashima, Daiki Yukimori, Chao Wang, Masanobu Uchiyama	4. 巻 57
2. 論文標題 In Situ Generation of Silylzinc by Si-B Bond Activation Enabling Silylzincation and Silaboration of Terminal Alkynes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 8053-8057	6. 最初と最後の頁 8053-8057
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201802887	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 該当する

1. 著者名 Yuiki Kawada, Shunsuke Ohmura, Misaki Kobayashi, Wataru Nojo, Masaki Kondo, Yuka Matsuda, Junpei Matsuoka, Shinsuke Inuki, Shinya Oishi, Chao Wang, Tatsuo Saito, Masanobu Uchiyama, Takanori Suzuki, Hiroaki Ohno	4. 巻 9
2. 論文標題 Direct synthesis of aryl-annulated [c]carbazoles by gold(I)-catalysed cascade reaction of azide-diyne and arenes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chem. Sci.	6. 最初と最後の頁 8416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8sc03525c	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yui Masumoto, Kazunori Miyamoto, Takuto Iuchi, Masahito Ochiai, Keiichi Hirano, Tatsuo Saito, Chao Wang, Masanobu Uchiyama	4. 巻 83
2. 論文標題 Mechanistic Study on Aryl-Exchange Reaction of Diaryl- 3-iodane with Aryl Iodide	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 289 - 295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.7b02701	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 該当する

1. 著者名 Hajime Sato, Koji Narita, Atsushi Minami, Mami Yamazaki, Chao Wang, Hironori Suemune, Shingo Nagano, Takeo Tomita, Hideaki Oikawa, and Masanobu Uchiyama	4. 巻 8
2. 論文標題 Theoretical Study of Sesterfisherol Biosynthesis: Computational Prediction of Key Amino Acid Residue in Terpene Synthase	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 2473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-20916-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hajime Sato, Chao Wang, Mami Yamazaki, Kazuki Saito, Masanobu Uchiyama	4. 巻 13
2. 論文標題 Computational Study on a Puzzle in the Biosynthetic Pathway of Anthocyanin: Why is an Enzymatic Oxidation/ Reduction Process Required for a Simple Tautomerization?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0198944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0198944	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 李 碧霄、徐 寧馨、王 超、内山 真伸
2. 発表標題 可視光下での脱炭酸反応を駆動力とするシリルラジカルの発生法の開発
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 Chao Wang, and Masanobu Uchiyama
2. 発表標題 Cross-Coupling via Ammonium or Pyridinium C-N Bond Cleavage
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (ISHC-27) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 楊沢コン、徐寧馨、村中厚哉、王超、内山真伸
2. 発表標題 C-O/C-N 結合切断を経由する共重合反応の開発
3. 学会等名 第68回高分子討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 王 超
2. 発表標題 実験と理論の協奏で切り拓く高度分子変換反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第 138 年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 王 超
2. 発表標題 実験と理論の協奏による新しい分子変換反応の開発
3. 学会等名 3.第 6 回 BRIGHT Symposium (Bridging the RIIsing Generations by Hybrid research in Tokushima) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 王 超、楊 沢コン、内山 真伸
2. 発表標題 アンモニウム C-N 結合切断型分子変換法の開発
3. 学会等名 第 65 回 有機金属化学討論会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>不活性な C-O/C-N 結合を切断しながら高分子合成を行う新反応を開発 http://www.f.u-tokyo.ac.jp/topics.html?page=3&key=1524548576</p> <p>Functional Polymers from Unreactive Monomers (英語) https://www.chemistryviews.org/details/news/11009679/Functional_Polymers_from_Unreactive_Monomers.html</p> <p>基于可见光促进的脱碳酸反应形成硅基自由基的新方法 (中国語) https://www.x-mol.com/news/451831</p> <p>形成硅基自由基的新方法及其応用 (中国語) https://www.chembeango.com/zixun/49348</p> <p>Young Career Focus: Dr. Chao Wang (英語) https://www.thieme.de/en/thieme-chemistry/synform-interview-with-chao-wang-159565.htm</p>
--

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------