

平成 21 年 5 月 28 日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2007-2008

課題番号：19750031

研究課題名 (和文) 有機多金属反応剤を用いる選択的有機合成反応の開発

研究課題名 (英文) Selective Organic Synthesis with Polyorganometallic Reagents

研究代表者

倉橋 拓也 (KURAHASHI TAKUYA)

京都大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号 50432365

研究成果の概要：

現在の有機合成化学は有機金属化合物なくして成り立たない。炭素-金属結合の多様な反応性が有機合成に革新をもたらしているからである。同一炭素上に複数の金属を有する有機多金属反応剤は従来にない高度分子変換を可能にする事が期待できる。申請者はこれまでの知見を基にして、本研究では有機多金属反応剤の効率的な合成法の確立と、有機多金属反応剤を用いた高度分子変換反応の開発を目的として研究を行った。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,700,000	0	1,700,000
2008 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	480,000	3,780,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学

キーワード：有機金属化学

1. 研究開始当初の背景

現在の有機合成化学は有機金属化合物なくして成り立たない。炭素-金属結合の多様な反応性が有機合成に革新をもたらしているからである。同じ炭素に二つの金属が置換した 1,1-二金属化合物すなわち gem-ジメタル化合物は、最近になって有用反応剤として関心が高まりつつあるが、一般的な効率的合成法が確立されないで看過されてきた。一方、インターエレメント化合物、すなわち 13 族から 17 族に含まれ主に第三周期以降の典型

金属元素間の結合を有する有機化合物は、従来の炭素有機化学の範疇外の新しい有機化合物であり大きな新領域として注目されている。カルベノイドと有機金属反応剤からアート錯体を形成させると直ちに有機基が 1,2-転位することに着目し、有機基の代わりに金属元素を転位させることを計画した。実際この反応計画の実現に成功して、ハロゲン化合物由来のカルベノイド反応剤とインターエレメント化合物を用いた選択的かつ効率的な gem-ジメタル化反応を開発した。例え

ばインターエレメント化合物であるジボロンを 1,1-ジハロアルケンやハロアルケンから調製したカルベノイド型反応剤 1-リチオ-1-ハロアルケンと反応させることにより、sp² 炭素の gem-ジメタル化合物が収率よく得られる。これら反応で得られた gem-ジメタル化合物の二つの炭素-金属結合を活用すると様々な炭素骨格の構築に利用できる。gem-ジボリルアルケンから抗乳癌薬である Z 体タモキシフェンをクロスカップリング反応によりはじめて立体選択的に合成できることを明らかにした。クロスカップリングさせるヨウ化アリーの順番を変えるだけで E 体タモキシフェンが選択的に合成できる。これは置換基導入位置を制御したオレフィン合成法である。つまりヨウ化アリーを反応系に加える順番を単純に換えるだけで二つの異性体を選択的に作り分けられる事ができるという既存のオレフィン合成法にはないものである。gem-ジハロアルケンと有機金属反応剤のクロスカップリング反応ではこの様な高い立体選択性が認められない事から、有機二金属反応剤が独特の反応性や選択性を有していると言える。したがって、同一炭素上に複数の金属を有する有機二金属反応剤は従来にない高度分子変換を可能にするものである。また、炭素-炭素二重結合を有するオレフィン類は、有機化学における最も基本的な化合物のひとつである。ところが、一置換および二置換オレフィンについては優れた合成法が数多く開発されているのに対して、三置換および四置換オレフィンの自由度の高い一般的合成法は限られている。多置換オレフィン類は有機化合物における基本骨格であり、その効率的かつ立体選択的の合成法の確立は有機合成化学における大いなる挑戦であるとともに、天然物や機能性分子など膨大な潜在的標的化合物の提案を意味している。そこで、エチレン炭素にホウ素が四つ置換した有機四ホウ素置換反応剤を合成し遷移金属触媒反応等により効率的かつ立体選択的な四置換オレフィンの合成を検討した。

2. 研究の目的

同一炭素上または近接した炭素上に金属が置換した有機多金属反応剤では、金属置換基の相互作用により通常の有機金属反応剤とは異なった反応性と選択性を有している事に着目している点が本研究における独創的な点である。近年、効率的な有機合成を行うためにより少ないステップで目的化合物を合成するための新たな戦略が求められている。それらのなかで、複数の金属を有する有機多金属反応剤を用いれば短行程で炭素-炭素結合を形成させることができることか

ら、有機多金属反応剤の開発と応用は有機合成化学の発展にとって大きな意味のあるものと考えた。そこで、これまでの知見を基にして、本研究では有機多金属反応剤の効率的な合成法の確立と、有機多金属反応剤を用いた高度分子変換反応の開発を目的として研究を行った。炭素-炭素二重結合を有するオレフィン類は、有機化学における最も基本的な化合物のひとつである。ところが、一置換および二置換オレフィンについては優れた合成法が数多く開発されているのに対して、三置換および四置換オレフィンの自由度の高い一般的合成法は限られている。多置換オレフィン類は有機化合物における基本骨格であり、その効率的かつ立体選択的の合成法の確立は有機合成化学における大いなる挑戦であるとともに、天然物や機能性分子など膨大な潜在的標的化合物の提案を意味している。本研究ではエチレン炭素にホウ素が四つ置換した有機四ホウ素置換反応剤を合成し遷移金属触媒反応等により効率的かつ立体選択的な四置換オレフィンの合成を検討した。また、一炭素合成骨格として有機二ホウ素二亜鉛反応剤の調製と合成的応用を検討した。同一炭素上に亜鉛が二つ置換した有機二亜鉛反応剤は、メチレン化・カップリング・シクロプロパン化など、同じ炭素上で求核的反応を二回行うことができるが、ホウ素が二つ置換することで新たな反応剤として新たな機能の発現が考えられる。さらに、有機二ホウ素亜鉛カルベノイド型反応剤を用いたアルケンの直接ジボリルシクロプロパン化を検討した。

3. 研究の方法

ジボロンをカルベノイド型反応剤と反応させることにより、種々の効率的な gem-ジメタル反応剤の合成に成功している。これまでの知見を基にして、まず有機多金属反応剤の効率的な合成法を検討した。ジボロンより合成した有機二ホウ素二ヨウ化メチルを用いて、ホモカップリング反応による有機四ホウ素置換反応剤の調製を検討した。また、ヨウ化メチレンに鉛触媒存在下で亜鉛を作用させる事により二亜鉛化メチルが合成でき、様々な分子変換反応に用いることができる事がすでに知られている。そこで、有機二ホウ素二ヨウ化メチルを鉛触媒存在下、亜鉛を反応させることにより有機二ホウ素二亜鉛反応剤を調製する事を検討した。また、銅-亜鉛合金を有機二ホウ素二ヨウ化メチルに作用させることにより、有機二ホウ素亜鉛カルベノイド型反応剤の調製を検討した。

4. 研究成果

遷移金属触媒反応による立体選択的な四置換オレフィンの合成を検討している過程で、ニッケル触媒によるアミド化合物を用いたアルキンのカルボアミノ化反応が進行する事を見いだした。入手容易なカルボニル化合物の遷移金属触媒への酸化的付加と脱カルボニルを鍵反応に用いる事により、炭素-ヘテロ原子結合の酸化的付加体等価体が反応系中で調製できる事を見だし、これを不飽和化合物のカルボヘテロアトム化反応に用いる事により、複素環化合物の新規合成法の開発に成功した。つまり、炭素-ヘテロ原子結合のように、今までの手法では不活性なため反応に供することが困難であった結合、あるいは官能基の新しい活性化法を創製し、それを鍵反応として触媒サイクルに組み込むことで展開力のある新しい触媒反応の方法論の確立とその発展に貢献した。炭素-ヘテロ原子結合を切断した後に不飽和結合を挿入するカルボヘテロアトム化反応は、新たに炭素-ヘテロ原子結合と炭素-炭素結合を同時に形成することができるため原子効率の優れた反応である。次世代の有機合成反応として非常に魅力的であるため国内外で精力的に研究されているが、これまでの報告例は合成が簡単ではない小員環の大きな歪みエネルギー解放を利用した環拡大反応に限られていたため、汎用性に乏しかった。一方、本研究では、入手容易なカルボニル化合物の遷移金属触媒への酸化的付加と脱カルボニルを鍵反応に用いる事により、炭素-ヘテロ原子結合の酸化的付加体等価体が反応系中で調製できる事に着目し、これを不飽和化合物のカルボヘテロアトム化反応に用いる事により、複素環化合物の新規合成法を開発する事に成功している。有機合成化学は新規物質あるいは有用な物質を社会に供給する必要があるが、副産物発生を排除する原子効率の高い反応方法論の開発が望まれている。特に、原子効率の高い触媒反応の開発は、グリーン・ケミストリーへの貢献を考えた場合に一つの指標として重要である。しかし、効率が高く、変換反応として新しければ良いのではなく、有機合成化学の飛躍的展開を促すような概念・手法、新現象の発見などを含んだ新しい反応の開発が必要不可欠である。本研究では、炭素-ヘテロ原子結合のように、今までの手法では不活性なため反応に供することが困難であった結合、あるいは官能基の新しい活性化法を創製し、それを鍵反応として触媒サイクルに組み込むことで展開力のある新しい触媒反応の方法論の確立とその発展に貢献するものである。

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) Yuichi Kajita, Takuya Kurahashi, and Seijiro Matsubara, "Nickel-Catalyzed Decarbonylative Addition of Phthalimides to Alkynes" J. Am. Chem. Soc. 査読有り 130巻 2008年 6058-6059.

(2) Yuichi Kajita, Takuya Kurahashi, and Seijiro Matsubara, "Nickel-Catalyzed Decarbonylative Addition of Anhydrides to Alkynes" J. Am. Chem. Soc. 査読有り 130巻 2008年 17226-17227.

(3) Ichiro Koyama, Takuya Kurahashi, and Seijiro Matsubara, "Nickel-Catalyzed [4 + 2] Cycloaddition of Enones with Alkynes" J. Am. Chem. Soc. 査読有り 131巻 2009年 1350-1351.

[学会発表] (計2件)

(1) 倉橋拓也、松原誠二郎、"Synthesis of Heterocyclic Compounds via Nickel-Catalyzed Addition of C-N and C-O Bond to Alkynes" 第55回有機金属化学討論会、2008年9月29日、大阪府立大学

(2) 梶田雄一、倉橋拓也、松原誠二郎、"Synthesis of Isoquinolones via Nickel-Catalyzed Decarbonylative Carboamination of Alkynes with Phthalimides" 第54回有機金属化学討論会、2007年10月27日、広島大学

6. 研究組織

(1) 研究代表者
倉橋 拓也 (KURAHASHI TAKUYA)
京都大学・大学院工学研究科・助教
研究者番号 50432365