

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 4 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790035

研究課題名(和文)炭素-酸素結合の開裂を経由した炭素-炭素結合を形成させる環境調和型反応

研究課題名(英文) Developments of environmentally-benign C-C bond formation reactions via C-O bond cleavage

研究代表者

王超(WANG, Chao)

独立行政法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・特別研究員

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、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：(1) 初めての亜鉛アート錯体を用いるアリールエーテルの炭素-酸素結合の切断を介するカップリング反応を開発した。本研究の一部分は Chem. Eur. J. 誌に掲載され、SYNFACTS 誌に「SYNFACTS of the month」でハイライトされた。(2) 初めての触媒無添加の有機亜鉛試薬と有機ハライドのカップリング反応を達成した。本研究の一部分は Eur. J. Org. Chem. 誌に掲載された。(3) いくつかの重要な有機反応機構の理論解析に成功し、一部の結果は Eur. J. Org. Chem. 誌や J. Am. Chem. Soc. 誌などに掲載された。

研究成果の概要(英文)：(1) The first cross-coupling between organozincate and aryl ether via cleaving etheric C-O bond was achieved. Some of the results were published in Chem. Eur. J. and was highlighted in SYNFACTS as "SYNFACTS of the month". (2) The first transition-metal-catalyst-free cross-coupling between organozinc reagent and organic halide was accomplished. Some of the results were published in Eur. J. Org. Chem. (3) Mechanistic investigations for several important organic reactions were successfully performed by using computational and theoretical methods. Some of the results were published in Eur. J. Org. Chem., J. Am. Chem. Soc., etc.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学、化学系薬学

キーワード：環境調和型反応 クロスカップリング反応 炭素-酸素結合切断 有機亜鉛試薬 有機アルミニウム試薬 反応機構理論解析 遷移金属フリー反応

1. 研究開始当初の背景

20世紀から、合成化学は人類社会の繁栄に中心的な役割を担い、幅広い応用がなされてきた。人類は、地球の資源を原料に利用し、合成化学を用いて付加価値を付けた後に社会に役立っている。しかし、このような重要な役割の裏側では、社会の発展に伴い、資源枯渇や環境汚染などいくつかの問題を引き起こしたことも事実である。人類の生存そして社会の発展のため、資源と環境の過度消費/汚染から脱却し、再生可能なクリーンな資源を活用する環境調和型生産形式の開発が緊迫な課題となっている。

2. 研究の目的

炭素-炭素結合の形成は有機化学において非常に重要で基本的な反応であり、合成工業にも多く応用されている。しかし、これまで、化石資源と遷移金属が原料や触媒などとして大量に使用され、数々の環境問題をもたらしてきた。本研究課題では、伝統な方法よりも環境調和型な原料や手法などを用いて、新しい炭素-炭素結合法を開発することを目指し、以下の具体的な目標を設定した。

(1) 自然界と工業界に多く見られる炭素-酸素結合を含む求電子剤(フェノール類、エーテル類など)を用いる炭素-炭素結合形成反応。

(2) 遷移金属触媒を使用しない炭素-炭素結合形成方法。

3. 研究の方法

本研究課題では、以下の研究方法を用いた。

(1) 安価な原料(有機金属試薬や触媒など)と温和な条件を基本とする上記目標の反応を開発する。

(2) 開発した反応の応用研究:特に、生物活性化合物や薬品分子などの合成を目指す。

(3) 反応機構を明らかにする。特に、計算化学的手法を利用する理論解析を行う。

4. 研究成果

(1) ジアニオン型亜鉛アート錯体を用いるエーテル結合切断型クロスカップリング反応:これまで、ハロゲン化合物が高い反応性を有し、多くの反応基質に使用されてきた。しかし、ハロゲン化合物は環境や人類健康などにいくつかの懸念がある。一方、炭素-酸素結合(フェノール類、エーテル類など)は天然物、医薬品、機能性分子に豊富に存在し、これらを切断して用いることは有用な環境調和型合成戦略と期待される。近年では、不活性な炭素-酸素結合の切断を指向した反応開発が研究されている。しかし、これまでは、Grignard試薬(熊田 玉尾型)および

ホウ素試薬(鈴木 宮浦型)を用いた反応の二例だけしか報告がない。本研究では、亜鉛アート錯体を用いるアリールエーテルの炭素-酸素結合切断を介する初めての(根岸型)クロスカップリング反応を開発した。ニッケル触媒を使ったところ、一般的な根岸カップリングに用いられる亜鉛試薬(ArZnX型、Ar₂Zn型、およびモノアニオン型亜鉛アート錯体ArZnMe₂Liなど)とエーテルの反応は全く進行しなかった。しかし、当研究室で開発されたジアニオン型亜鉛アート錯体(ArZnMe₃Li₂)を求核剤として用いたところ、温和な条件下で望みのクロスカップリング生成物(ビアリール化合物)を高い収率で与えた(図1)。

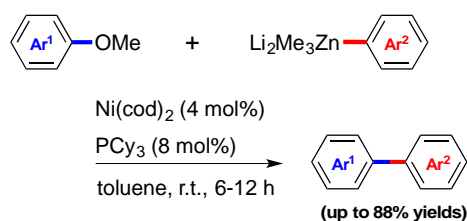


図 1

本反応は種々のアリールエーテルおよび芳香族亜鉛アート錯体に適用したところ、高い官能基を許容する化学選択性を併せ持つことが判明した。また、不安定な不斉点を有するアリールエーテル基質(例:ナプロキセンアミド)においても、穏和な条件下、不斉を保持しながら本クロスカップリング反応が進行し、目的物を与えた(図2)。エーテル結合は種々の反応条件において不活性であるため、その切断を鍵とするクロスカップリング反応は、高選択的官能基導入法を、また合成プロセス終盤での誘導体化を可能にすると考えられる。本研究の一部分は *Chem. Eur. J.* 誌に掲載され、*SYNFACTS* 誌に「*SYNFACTS of the month*」でハイライトされた。

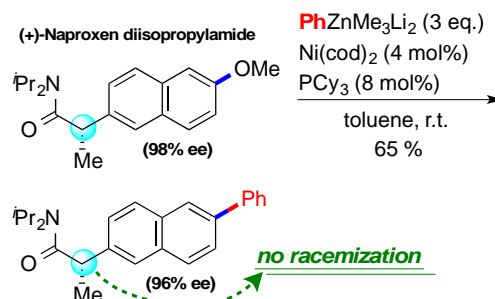


図 2

次に、反応のメカニズムの理論解析を行った。DFT計算によると、通常受け入れられているカップリング経路は非常に高い活性化エネルギーを持ち、可能性が低いと考えられる。さらに検討したところ、ニッケルアート

錯体を鍵とする経路は低い活性化障壁を実現し、合理的な経路と認められた。

さらに、本研究の過程において、フェノール類縁体とアルミニウム試薬のクロスカップリング新反応を発見した。本反応は、ニッケル触媒を使い、アルミニウム試薬 (ArAl^tBu₂) とアリールエステルの反応は温和な条件下で進行し、望みのピアリール生成物を高い収率で与えた。様々なフェノール派生物にも適用できた。現在は、適応範囲を広げるための研究を進めている。

(2) 遷移金属触媒を使用しないクロスカップリング反応：現在、遷移金属触媒は幅広く使用され大きな貢献をもたらしている。しかしながら、同時に、触媒自身の安定性やコストおよび重金属残留による毒性などの面でコストや環境についてなど克服すべき課題が残されている。本研究では、非遷移金属触媒存在下での合成手法を目指して研究を行い、触媒無添加の根岸反応の開発を達成した (図3)。本反応では、亜鉛試薬 (Ar₂Zn) とアリールヨウ化物だけを直接加熱して、目的のピアリール生成物を高い収率で得ることに成功した。基質を検討したところ、様々な官能基共存下、本反応は化学選択的に進行し、中～高収率で生成物を得た。反応機構の検討も開始しており、一電子移動反応を伴う経路が予想されている。本研究の一部分は *Eur. J. Org. Chem.* 誌に掲載された。

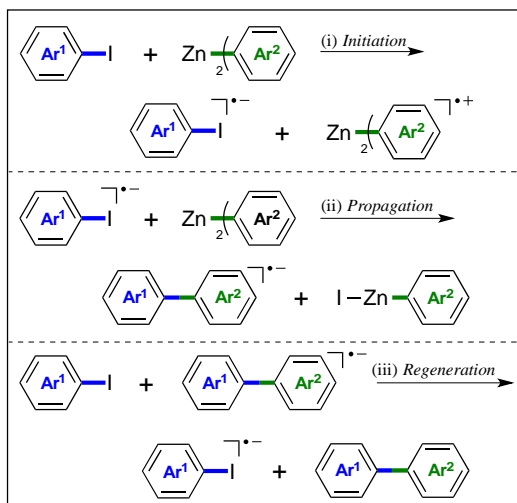
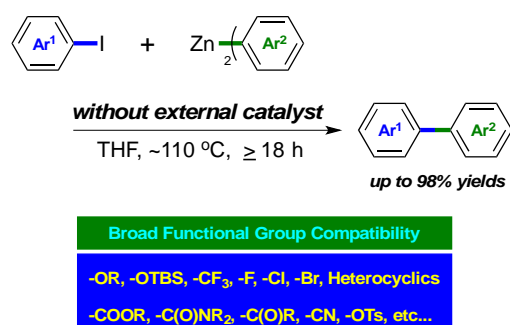


図3

(3) 計算化学方法を活用する反応機構の理論解析：環境調和型新反応の開発する同時、計算化学方法を運用していくつかの重要な有機反応のメカニズムの解明に成功し、一部分の結果は *Eur. J. Org. Chem.* 誌 (アルキンに対するハロポレーション反応) や *J. Am. Chem. Soc.* 誌 (ニッケルが触媒とする多成分連続型反応) などに掲載された。

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5件)

Masanobu Uchiyama,* Chao Wang. New formulas for zincate chemistry: synergistic effect and synthetic applications of hetero-bimetal ate complexes. *Top. Organomet. Chem.*, 2014, in press. (DOI: 10.1007/3418_2013_72). 査読有。

Hiroki Minami, Xuan Wang, Chao Wang,* Masanobu Uchiyama.* Direct C-C bond construction from arylzinc reagent and aryl halide without an external catalyst. *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, pp. 7891 - 7894. (DOI: 10.1002/ejoc.201301404). 査読有。

Shinsuke Komagawa,* Chao Wang, Keiji Morokuma, Shinichi Saito, Masanobu Uchiyama.* Mechanistic origin of chemo- and regioselectivity of nickel-catalyzed [3 + 2 + 2] cyclization reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, Vol. 135, pp. 14508 - 14511. (DOI: 10.1021/ja4068468). 査読有。

Chao Wang,* Masanobu Uchiyama.* Mechanistic understanding of alkyne haloboration: an Ab initio study. *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, pp. 6548 - 6554. (DOI: 10.1002/ejoc.201200975). 査読有。

Chao Wang,* Takashi Ozaki, Ryo Takita, Masanobu Uchiyama.* Aryl ether as Negishi coupling partner: an approach for constructing C-C Bond under mild conditions. *Chem. Eur. J.*, 2012, Vol. 18, pp. 3482 - 3485. (DOI: 10.1002/chem.201103784). 査読有。

[学会発表](計3件)

南 宏樹、王 超、内山 真伸、遷移金属触媒を添加しない根岸クロスカップリング反応の研究、日本化学会第94春季年会、2014年3月29日、名古屋大学東山キャンパスES総合館。

王 超、南 宏樹、内山 真伸、亜鉛試薬を用いるクロスカップリング反応の新展

開、第39回反応と合成の進歩シンポジウム、
2013年11月6日、九州大学医学部百年講堂。

南 宏樹、王 超、内山 真伸、遷移金属触媒を用いない根岸クロスカップリング反応の研究開発、第3回CSJ化学フェスタ2013(日本化学会秋季事業)、2013年10月21日、タワーホール船堀(東京)。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

王 超 (WANG, Chao)

理化学研究所・環境資源科学研究センター・
特別研究員

研究者番号：90610436