

平成 30 年 9 月 4 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26810058

研究課題名(和文) 金属化学種の付加による有機金属種の触媒的生成を鍵とする交差カップリング反応の開発

研究課題名(英文) Cross-Coupling Reactions Based on Catalytically Generated Organometallics via Addition of Metal Species

研究代表者

仙波 一彦 (Semba, Kazuhiko)

京都大学・工学研究科・助教

研究者番号：30712046

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：クロスカップリング反応は今日の有機合成化学に革新をもたらした炭素-炭素結合形成手法であるが、通常、事前調製した化学量論量の有機金属反応剤を必要とするため、多段階操作を必要とした。有機金属反応剤由来の金属塩が副生する問題がある。本研究では、銅化学種のアルケンまたはアルキンへの付加により触媒的に生じるアルキル銅またはアルケニル銅を利用するクロスカップリング反応の開発を行った。その結果、アルケンまたはアルキンのヒドロアリール化、カルボホウ素化、およびカルボアリール化反応の開発に成功した。これら反応は、入手容易な出発原料から単工程で、高度に官能基化されたアルカンやアルケンを合成できるため有用である。

研究成果の概要(英文)：Cross-coupling reaction is a versatile method for carbon-carbon bond constructions. Cross-coupling reactions generally require pre-synthesis and purification of organometallics prior to the desired carbon-carbon bond formation. In contrast to the conventional cross-coupling reactions, cross-coupling reactions based on catalytically generated organometallics are more atom- and step-economical. Here, we have developed alkylation and alkenylation of organic electrophiles based on catalytically generated organocoppers via hydrocupration, borylcupration, and carbocupration of alkenes and alkynes. These reactions can afford highly functionalized alkanes and alkenes from readily available starting materials in highly step- and atom-economical manners.

研究分野：有機金属化学

キーワード：クロスカップリング反応 金属協働触媒

### 1. 研究開始当初の背景

遷移金属触媒を用いるクロスカップリング反応は、有機合成化学に革新をもたらした炭素-炭素結合形成手法であり、2010年ノーベル化学賞を受賞した。典型的なクロスカップリング反応は、事前に調製された化学量論量の有機金属反応剤を必要とし、原子効率およびステップ効率に問題があった。

一方で、触媒的に生成する有機金属反応剤を利用するクロスカップリング反応は、有機金属反応剤の事前調製が不要であり、かつ副生する金属塩は触媒量であるため、原子効率およびステップ効率に優れた反応である。本研究以前は、脱プロトンメタル化や脱炭酸メタル化を利用するアリール化およびアルケニル化反応が主に開発されていたが、アルキル化やアルケニル化の例はほとんどなかった。

### 2. 研究の目的

触媒的な有機金属反応剤の生成に基づくアルキル化およびアルケニル化反応の開発を目的とした。アルキル金属反応剤とアルケニル金属反応剤の調製法として、金属化学種の炭素-炭素多重結合への付加反応を利用することを着想した。本手法を用いることで、従来は調製困難な高度に官能基化されたアルキル金属反応剤およびアルケニル金属反応剤を利用可能となり、入手容易な出発原料から複雑な化合物を1段階で合成できるようになる。

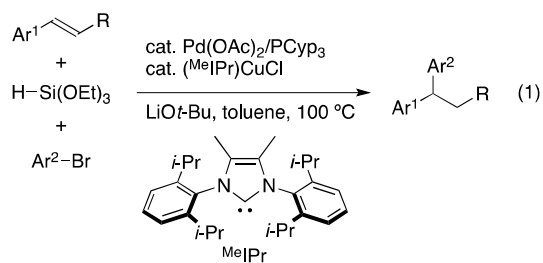
### 3. 研究の方法

銅化学種の炭素-炭素多重結合への付加により生成するアルキル銅およびアルケニル銅を利用したクロスカップリング反応の開発を行った。触媒反応は、不活性ガス雰囲気下で反応を行うことができるグローブボックスを用いて行った。実験結果の解析には、ガスクロマトグラフィーおよび核磁気共鳴分光器を利用した。反応物の精製は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで行った。

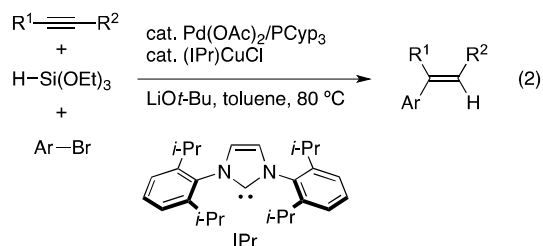
### 4. 研究成果

(1) アルケンまたはアルキンとハロゲン化アリールとの還元的クロスカップリング反応

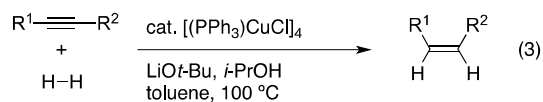
銅ヒドリドのアルケンへの付加により生成するアルキル銅を用いるクロスカップリング反応を開発した。本手法は、従来法では適用できなかった内部アルケンも利用できるように、医薬品に見られる1,1-ジアリールアルカンの合成法として有用である(式1)。



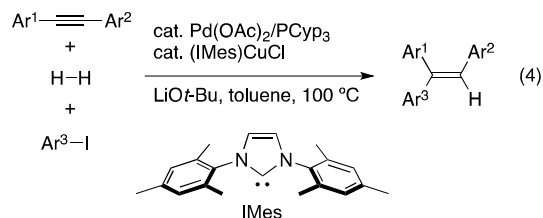
内部アルケンを基質として用いることで、アルケニル化反応の開発にも成功した(式2)。既報のパラジウム/スズ協働触媒系は、末端アルキンのみ適用可能であったため、本触媒系は相補的な基質適用範囲を有している。



上述の還元的クロスカップリング反応は、還元剤としてヒドロシランを必要とするため、反応終了後にはヒドロシラン由来の化学量論量の金属塩が副生する。水を還元剤として用いることができれば、典型金属反応剤由来の金属塩の副生がない原子効率に優れた反応となる。水を還元剤として用いる反応を開発するため、銅触媒によるアルキンの部分水素化反応を開発した(式3)。

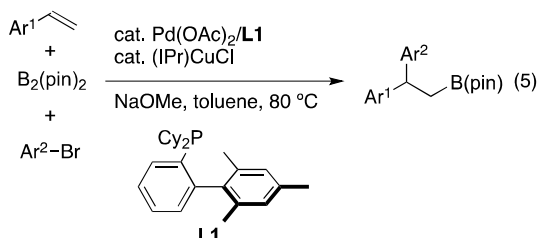


アルキンの部分水素化で得られた知見を利用し、内部アルケンとヨウ化アリールの水素化クロスカップリング反応の開発に成功した(式4)。本反応は、水素化カップリング反応において、初めてハロゲン化アリールを求電子剤として用いた例である。

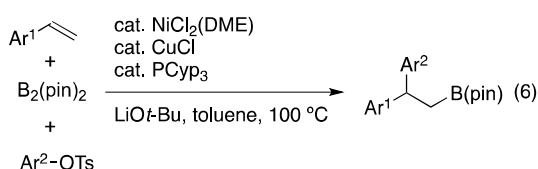


(2) アルケンまたはアルキンとハロゲン化アリールとのボリル基の導入を伴うクロスカップリング反応

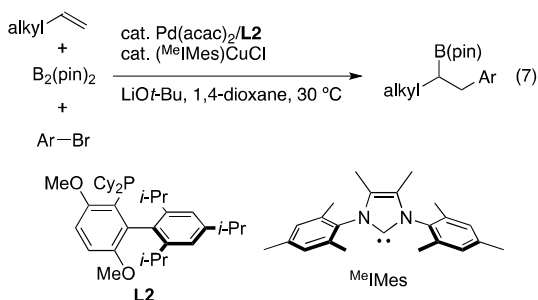
ポリル銅のアルケンまたはアルキンへの付加により生成するアルキル銅またはアルケニル銅を利用するクロスカップリング反応の開発を行った。スチレン類縁体を用いるとβ-位にポリル基を有する1,1-ジアリールエタンが得られた(式5)。ポリル基は様々な官能基へと変換することができるため、本手法は、医薬品などに広くみられる1,1-ジアリールアルカンを合成する有用な反応である。



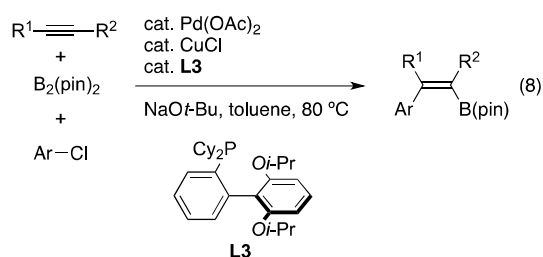
式5で示した反応は、高価なパラジウム触媒に代えて安価なニッケル触媒を用いても進行した。本触媒系では、求電子剤として入手容易な*p*-トルエンスルホン酸アリールを利用することができる(式6)。



スチレン類縁体に適用可能な触媒系を用いても脂肪族アルケンへは適用することができなかったが、L2を有するパラジウム錯体、<sup>Me</sup>I Mesを有する銅錯体を触媒として利用することで、脂肪族アルケンへと適用可能となることを見出した(式7)。

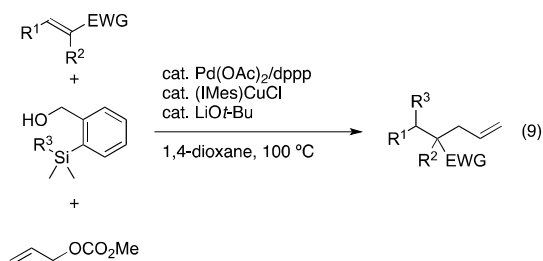


上記の反応を内部アルキンへと適用することで、ポリル基を有する4置換エテンを合成することができた(式8)。空気に不安定な反応剤または高反応性の反応剤を利用しなければならなかった従来法に比べ、本手法は空気に安定かつ入手容易な基質を利用することができるため有用である。



(3)電子不足アルケンとアリル炭酸エステルの有機基の導入を伴うクロスカップリング反応

アルケンへと異なる2つの有機基を導入する反応は、入手容易な出発原料から複雑な炭素骨格を1段階で合成できる有用な反応であるが、従来は多段階の操作を必要としたり、空気または湿気に不安定な反応剤を必要としたり、導入できる有機基の組み合わせには制限があった。本研究では、パラジウム/銅協働触媒による有機ケイ素反応剤とアリル炭酸エステルによる電子不足アルケンのカルボアリル化反応を見出した(式9)。本触媒系は、空気および湿気に安定な有機ケイ素化合物が利用できる点、有機基としてアリール、アルケニル、およびアルキル基を導入できる点で優れている。



## 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7件)

(1) 仙波一彦, 亀山亮平, 中尾佳亮, Hydrogenative Cross-Coupling of Internal Alkynes and Aryl Iodides by Palladium/Copper Cooperative Catalysis, Chemistry Letters, 47巻, pp. 213-216, 2018年, 査読有り, DOI: 10.1246/cl.170961

(2) 仙波一彦, 中尾佳亮, Cross-Coupling Reactions by Cooperative Metal Catalysis, Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan, 75巻, pp. 1133-1140, 2017年, 査読有り, DOI: 10.5059/yukigoseikyokaiishi.75.1133

(3) 仙波一彦, 吉澤恵, 太田垣安宏, 中尾佳亮, Arylboration of Internal Alkynes by Cooperative Palladium/Copper Catalysis,

Bulletin of the Chemical Society of Japan ,  
90 巻 , pp. 1340-1343 , 2017 年 , 査読有り ,  
DOI: 10.1246/bcsj.20170226

(4) 仙波一彦 , 太田垣安宏 , 中尾佳亮 ,  
Arylboration of 1-Arylalkenes by  
Cooperative Nickel/Copper Catalysis ,  
Organic Letters , 18 巻 , pp. 3956-3959 , 2016  
年 , 査読有り , DOI:  
10.1021/acs.orglett.6b01675

(5) 仙波一彦 , 有山健太 , Zheng Hong , 亀山亮  
平 , 榊茂好 , 中尾佳亮 , Reductive  
Cross-Coupling of Conjugated Arylalkenes  
and Aryl Bromides with Hydrosilanes by  
Cooperative Pd/Cu Catalysis , Angewandte  
Chemie International Edition , 55 巻 , pp.  
6275-6279 , 2016 年 , 査読有り , DOI:  
10.1002/anie.201511975

(6) 仙波一彦 , 亀山亮平 , 中尾佳亮 ,  
Copper-Catalyzed Semihydrogenation of  
Alkynes to Z-Alkenes , Synlett , 26 巻 , pp.  
318-322 , 2015 年 , 査読有り , DOI:  
10.1055/s-0034-1379896

(7) 仙波一彦 , 中尾佳亮 , Arylboration of  
Alkenes by Cooperative Palladium/Copper  
Catalysis , Journal of the American  
Chemical Society , 136 巻 , pp. 7567-7570 ,  
2014 年 , 査読有り , DOI: 10.1021/ja5029556

〔学会発表〕(計 3 件)

(1) 仙波一彦 , Reductive Cross-Coupling of  
Alkenes and Aryl Bromides with  
Hydrosilanes by Cooperative  
Palladium/Copper Catalysis , Nordic/Kyoto  
OMCOS 2017 , 2017 年 6 月 23 日 , 京都大学

(2) 仙波一彦 , パラジウム/銅協働触媒による  
アルケンのカルボアリル化反応 , 第 64 回有機  
金属化学討論会 , 2017 年 9 月 7 日 , 東北大学

(3) 仙波一彦 , Carboboration of Alkenes and  
Alkynes by Cooperative Metal Catalysis ,  
8th International Collaborative and  
Cooperative Chemistry Symposium 2017  
(ICCCS-8) , 2017 年 12 月 18 日 , ハイデラバ  
ード

(4) 仙波一彦 , Cross-Coupling Reactions by  
Cooperative Pd/Cu Catalysis , International  
Symposium on Pure & Applied Chemistry  
(ISPAC) 2016 , 2016 年 8 月 16 日 , クチン

(5) 仙波一彦 , Mechanistic Studies on  
Reductive Cross-Coupling of Alkenes and  
Aryl Bromides with Hydroplanes by  
Cooperative Palladium/Copper Catalysis ,

錯体化学会第 66 回討論会 2016 年 9 月 11 日 ,  
福岡大学

(6) 仙波一彦 , Cross-Coupling Reactions by  
Cooperative Palladium/Copper Catalysis ,  
7th International Collaborative and  
Cooperative Chemistry Symposium 2016  
(ICCCS-7) , 2016 年 12 月 16 日 , 北京

(7) 仙波一彦 , 多元素協働触媒による分子変換  
反応 , 京都大学テックコネクト新技術説明会  
2017 , 2017 年 3 月 10 日 , 京都大学

(8) 仙波一彦 , Arylboration of Alkenes by  
Cooperative Pd/Cu Catalysis , The 13th  
International Kyoto Conference on New  
Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-13) ,  
2015 年 11 月 12 日 , リーガロイヤルホテル京  
都

(9) 仙波一彦 , Cross-Coupling Reactions by  
Cooperative Pd/Cu Catalysis , Pacificchem  
2015 , 2015 年 12 月 19 日 , ホノルル

(10) 仙波一彦 , パラジウム/銅協働触媒による  
クロスカップリング反応 , 京都コモンズ 京  
都大学工学研究科化学系基礎研究 (有機合  
成) ワークショップ , 2016 年 2 月 24 日 , 京  
都市成長産業創造センター (ACT Kyoto)

(11) 仙波一彦 , Mechanistic Studies on  
Hydroarylation of Alkenes by Cooperative  
Palladium/Copper Catalysis , 日本化学会第  
96 春季年会 , 2016 年 3 月 26 日 , 同志社大学

(12) 仙波一彦 , パラジウム/銅協働触媒によ  
るアルケンのアリールホウ素化反応 , 第 61  
回有機金属化学討論会 , 2014 年 9 月 23 日 ,  
九州大学

(13) 仙波一彦 , パラジウム/銅協働触媒によ  
るアルキンのアリールホウ素化反応 , 日本化  
学会第 95 春季年会 , 2015 年 3 月 28 日 , 日本  
大学

他 19 件

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.npc05.kuic.kyoto-u.ac.jp/npc05/wp-admin/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

仙波 一彦 (SEMBA KAZUHIKO)

京都大学大学院・工学研究科・助教

研究者番号：30712046