

これまでの有機合成では、「化石資源から有用物質への分子変換」を命題としてきたため、C-H 結合を如何にうまく酸化しつつ官能基を導入するかが核心課題となってきた。今後は、天然・生物資源や機能性分子に多く含まれる高度に酸化された結合 (C-O, C-N 結合など) から“還元的に”分子変換する手法がますます重要になると考えられる。しかしながら、C-O / C-N 結合は結合エネルギーが極めて高く、切断しつつ分子変換に用いることはこれまで限定的であった。そこで楊 沢堃は、(1) C-O / C-N 結合切断型村橋カップリング反応の開発、(2) 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の開発、(3) 可視光下での C(sp³)-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の開発、に挑戦した。

(1) C-O / C-N 結合切断型村橋カップリング反応の開発

有機リチウム化合物は、有機合成の様々な用途に広く利用されてきた。1975 年に村橋らは、ニッケル触媒に限定されてきたクロスカップリング反応が、有機リチウム試薬を用いるとパラジウム触媒存在下に円滑に進行することを見だし、大きなブレークスルーとなった。しかし、その後に開発された有機ホウ素試薬や亜鉛試薬などを用いるクロスカップリング反応に取って代わられることになる。その原因は、有機リチウム試薬が高活性であり、ハロゲン-リチウム交換反応や脱水素反応などの副反応が競合し、反応選択性が一般に低いと考えられてきたためである。近年、C-O / C-N 結合切断型クロスカップリング反応が、ハロゲン化物を用いない新規アプローチとして注目されている。C-O / C-N 結合を含む求電子剤は自然界や機能性分子に多く見られ、入手容易、低コスト、低毒性などの利点を持っている。今回、楊は有機リチウム試薬の高い反応性・潜在能力に着目し、C-O / C-N 結合切断型クロスカップリング反応の開発に取り組んだ (Fig. 1)。

反応条件を検討した結果、トルエン中、1.5 当量フェニルリチウムと 1 当量のエーテルに、Ni(cod)₂ (10 mol%)、SiMes 配位子 (10 mol%) を加えて、室温下 12 時間反応させたところ、高収率にて目的物が得られた。この条件を最適条件として、基質一般性の検討を行った。その結果、電子供与基/電子求引基を有する様々なアリールリチウムや立体的に嵩高いアリールリチウムにおいても、中程度から高収率にて目的物を与えることが判明した。また、複素環を有するアリールリチウムを用いた場合にも高収率にて反応が進行し、多様な分子骨格を構築できることがわかった。さらに、ビニル基上において立体保持でカップリング反応が進行した。また、アルキルリチウムも高収率にて反応した。エーテル基質 (求電子剤) 上にも様々な官能基が共存可能であった。複素環、sp³ 炭素-酸素結合を有する基質を用いた場合にも反応が円滑に進行することを確認した。

続いて、天然にも多く存在するアミンの誘導体であるアンモニウム塩を基質として、C-N 結合切断型クロスカップリング反応を検討した。ヨウ化アリールから調製した有機リチウム試薬と

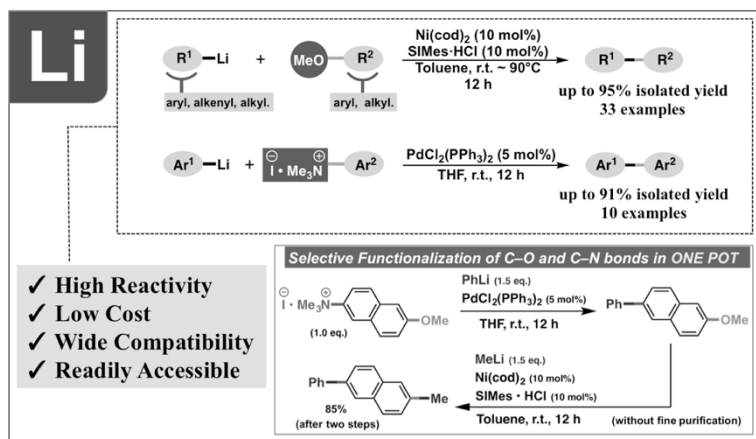


Figure 1. Cross-Coupling of Organolithium with Ethers or Aryl Ammonium Salts

続いて、天然にも多く存在するアミンの誘導体であるアンモニウム塩を基質として、C-N 結合切断型クロスカップリング反応を検討した。ヨウ化アリールから調製した有機リチウム試薬と

アンモニウムヨードを基質として用いて反応条件を種々検討した結果、THF 中、市販のパラジウム触媒であるジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 5 mol% 存在下、室温において高収率にて反応が進行した。基質一般性の検討を行った結果、電子求引基/電子供与基を有するアリールリチウム、アンモニウム塩いずれにおいても、中程度から高収率にて生成物が得られた。

(2) 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の開発

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た。今後、さらに多様な応用が期待されており、 π 共役系高分子への需要が増え続けていくと予想されている。そこで、楊は安定・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選択し、新たな C-O / C-N 結合切断型重合反応の開発に着手した。

まず、機能性分子に多く見られるフルオレン構造を骨格とする“di-Grignard”試薬 **1a** と 2,6-ジメトキシナフタレン **2a** をモノマーとして、市販のニッケル錯体 (Catalyst A, Fig. 2) を触媒として用い、重縮合反応の検討を行った。通常の下条件 (削状マグネシウム、ジブロモアレーン、THF 溶媒、加熱還流) で調製した **1a** を用いて、反応を行ったところ、重縮合反応は進行したものの、生成した **3aa** は低収率、低い数平均分子量にとどまった。原因を精査した結果、“di-Grignard”試薬は非常に不安定であり、加熱を伴う調製法では、片側の C-Mg 結合が THF と反応し、水素化された“mono-Grignard”種が多く生成し重縮合反応を阻害していることが明らかとなった。そこで、楊は Rieke 法を利用し、 -78°C で高純度な“di-Grignard”試薬を調製し、本反応に用いた。その結果、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が得られた。また、電子豊富なイミダゾールリガンド (Catalyst B) を用いることで、酸化的付加活性の極めて低いアリールエーテル **2c-e** もモノマーとして利用可能になった。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った。

一方、アニリン誘導体からのアンモニウム塩 **4** 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った。種々検討の結果、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た (Fig. 3)。本手法では、溶解性に優れた THF を溶媒として用いるため、長いアルキル鎖を持たない“di-Grignard”種 **1c** なども利用可能であり、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た。

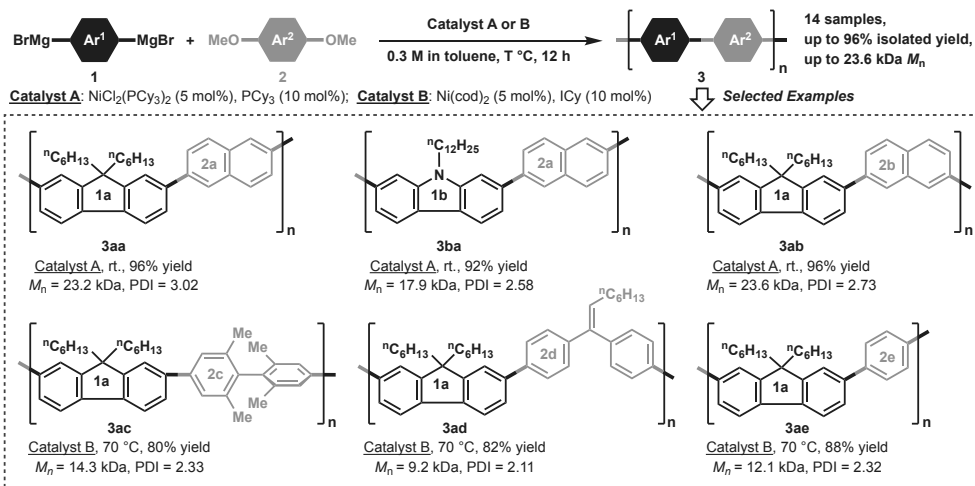


Figure 2. Selected examples of polycondensation between Grignard reagents and methoxyarenes.

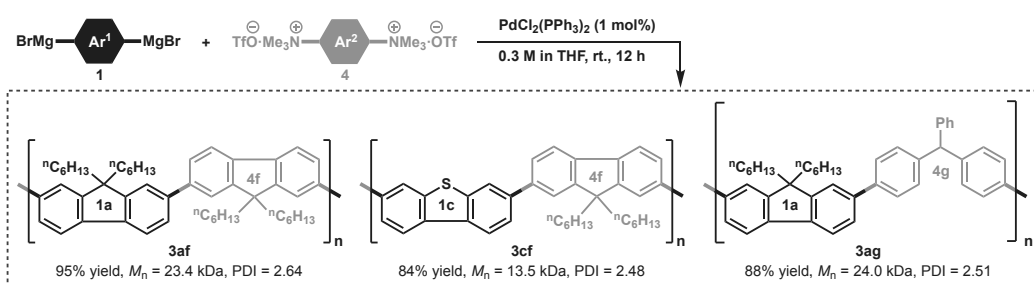


Figure 3. Polycondensation between Grignard reagents and ammonium salts.

(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、新たな反応駆動力として「光エネルギー」を活用して、電子励起状態の積極利用による $C(sp^3)$ -N 結合切断を企画した。具体的には、種々のアミンから容易に調製可能なアルキルピリジニウム塩 (Katritzky 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) 反応の開発に着手した。

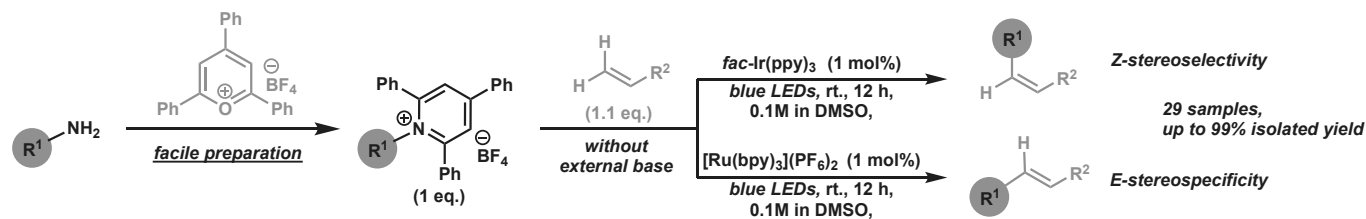


Figure 4. Photo-Induced $C(sp^3)$ -N Bond Cleavage Leading to Stereoselective Syntheses of Alkenes

種々検討の結果、室温で可視光 (455 nm、青色 LED) 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、目的のアルケンが高収率にて得られることを見出した (Fig. 4)。さらに本反応では、触媒の選択により立体選択性の能動的制御が可能であった。 fac -Ir(ppy)₃ を光触媒として用いた時には Z -アルケンが主生成物として得られたが、[Ru(bpy)₃](PF₆)₂ を用いた場合には、 Z -異性体の生成を伴わず、選択的に E -アルケンが得られた。

本反応の反応機構や選択性の起源を解明するために、ラジカル捕捉反応 (Fig. 5a) や光による異性化反応 (Fig. 5b-c) などの検証実験を行い、「Step 1: Katritzky 塩の光触媒 (励起状態) による一電子還元および C -N 結合の切断 ($R^1\cdot$ ラジカルが発生)」「Step 2: アルケンに対する付加反応」「Step 3: 一電子授受による触媒の再生」「Step 4: カチオン中間体の脱離反応 (アルケンの生成)」からなる触媒サイクル (Fig. 5d) を明らかにした。また、本反応の立体選択性は、Ir 触媒系では光によるアルケンの E/Z 異性化 (Step 5)、Ru 触媒系では脱離反応 (Step 4) によって決定されると結論づけられた。

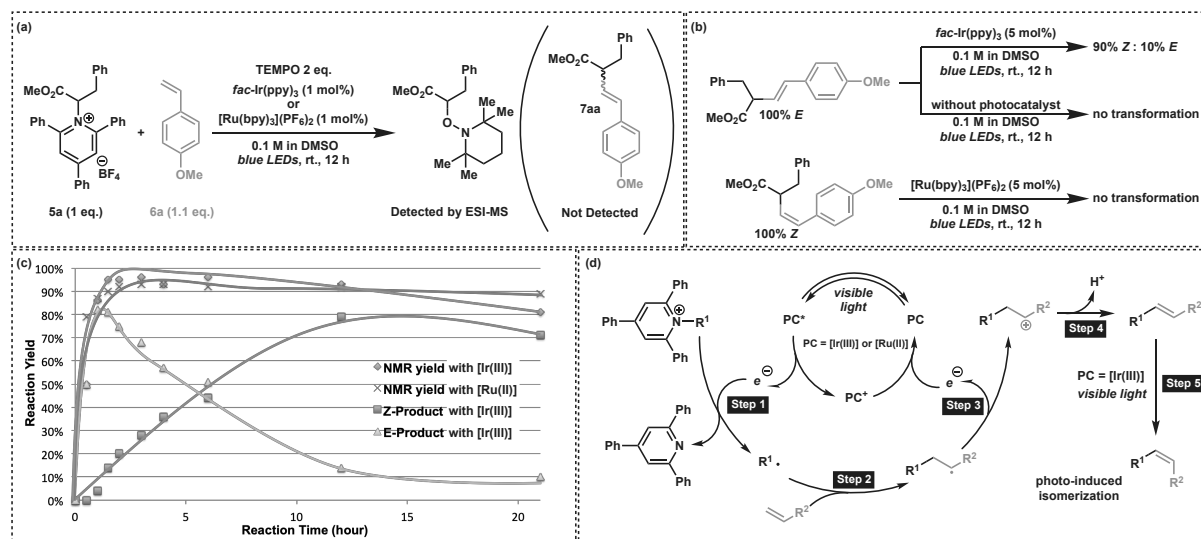


Figure 5. Mechanistic study.

以上、楊は、理論と実験の協奏により、適切な金属試薬と遷移金属触媒の選択により様々なクロスカップリング反応、重縮合反応、ならびに可視光下での $C(sp^3)$ -N 結合の切断による立体選択的な Heck 型反応を開発した。天然資源や機能性分子に多く含まれる C -O / C -N 結合を C -C 結合に変換することを実現した。本研究にて設計・開発した方法論や、新たに合成を可能にした化合物群が、今後の低分子から高分子の医薬品や機能性分子などの創製・創出に資することが期待される。

よって本論文は博士 (薬科学) の学位請求論文として合格と認められる。