

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 6 日現在

機関番号：14401

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22105002

研究課題名（和文）炭素不活性結合の活性化を鍵とする触媒反応の開発

研究課題名（英文）Development of Catalytic reactions Involving Activation of Unreactive Bonds

研究代表者

茶谷 直人（CHATANI, Naoto）

大阪大学・工学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：30171953

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 95,600,000 円

研究成果の概要（和文）：N,N-二座配向基を利用した炭素-水素結合の直截変換反応の開発を行い、新しい触媒反応の開発に成功した。特に、ニッケル錯体を触媒とする炭素-水素結合活性化の一般化に成功した。芳香族炭素-水素結合だけでなく、飽和の炭素-水素結合にも適用できることを明らかにした。そのほか、塩化ルテニウム、塩化ロジウムを触媒に用いた新しい形式の反応を開発することができた。ニッケル触媒による炭素-メトキシ結合活性化の配位子の効果を検討した結果、ICyが高い活性を示すことがわかった。この知見をもとに、従来の系では反応しなかった反応の開発に成功した。

研究成果の概要（英文）：A new type of C-H functionalization reactions utilizing an N,N-bidentate chelation system has been developed. It was found that Ni/8-aminoquinoline directing group is reliable system for developing the Ni-catalyzed C-H functionalizations. In addition, some catalytic reactions using ruthenium and rhodium chlorides have been successfully developed. After the examination of the effect of NHC ligands on the efficiency of C-O bond activation, it was found that ICy shows a high catalytic activity. The use of ICy led to the development of new reactions, which cannot achieve by using conventional common ligands.

研究分野：有機合成化学

キーワード：炭素-水素結合活性化 炭素-酸素結合活性化 炭素-窒素結合活性化 炭素-リン結合活性化 炭素-硫黄結合活性化

1. 研究開始当初の背景

現在の有機合成化学は、官能基の高い反応性に大きく依存している。この旧来型の有機合成化学に革新をもたらすべく、炭素を含む不活性結合の触媒的変換反応の開発が急がれていた。なかでも炭素 - 水素結合の活性化を基盤とする研究は、すでに世界中で活発に行われるようになってきており、有機合成化学における一大潮流となっていた。しかし、炭素不活性結合をさらに幅広い観点で捉えなおし、炭素 - 水素結合だけでなく、炭素 - 炭素、炭素 - 酸素、炭素 - 窒素、炭素 - フッ素、炭素 - 硫黄結合などの様々な炭素不活性結合の直接変換反応開発の必要性は叫ばれていたにもかかわらず、その取り組みは遅れていた。その最大の理由の一つに、不活性な結合を活性化するための良い方法論がなかったことが挙げられていた。したがって、炭素不活性結合の活性化の方法論の創成、その一般化、そして多様化を進めることにより、炭素不活性結合の活性化を基軸とする分子変換化学の確立を進める必要があった。

2. 研究の目的

結合が強固なため切断が困難な炭素を含む不活性結合の活性化法の開拓、あるいは、今までとは違った官能基の活性化法の開拓は、新しい物質変換反応の開発という有機合成化学本来の使命の観点だけではなく、環境保全の観点からも緊急を要する研究課題である。本研究では、不活性な結合あるいは不活性な小分子の新しい活性化法を開拓し、有機合成化学反応に資する新しい触媒反応への展開を目的とした。特に、これまでわれわれが見いだしてきた不活性結合切断反応において、反応形式の多様性と基質の一般性という2点において完成度を高めることを主眼とする。不活性結合としては、炭素 - 水素、炭素 - 炭素、炭素 - 酸素、炭素 - 窒素、炭素 - ケイ素、炭素 - フッ素結合の切断反応に重点を置いた。それぞれの不活性結合切断反応から得られた知見を体系化し、炭素不活性結合を利用する新しい有機合成化学として確立することを、最終的な目標とした。

3. 研究の方法

本研究の目的は、既知反応である従来型の反応の改良ではなく、まったく新しい触媒反応の開発である。したがって、基本的には、トライアル・アンド・エラーで研究を進めた。そして、得られた知見を他の不活性な結合の活性化に展開することで、体系化し、炭素不活性結合を利用する新しい有機合成化学として確立することをめざした。

4. 研究成果

【炭素 - 水素結合活性化】

炭素 - 水素結合を位置選択的に活性化する方法の一つが、配向基を利用するケレーション法である。しかし、今まで使われてきた配

向基は単純な構造のものが多く、新しい配向基を設計することで、今まで達成できなかった新しい炭素 - 水素結合変換反応が開発されることが期待される。さらに、今まで活性をしめさなかった金属が触媒となる可能性もある。このような背景のもと、*N,N*-二座配向基を利用した炭素 - 水素結合の直截変換反応の開発を行い、新しい触媒反応の開発に成功した。特に、ニッケル錯体を触媒とする炭素 - 水素結合活性化の一般化に成功した。

まず、*N,N*-二座配向基を用いると塩化ルテニウム触媒でも炭素 - 水素結合のフェニル化が進行することを見いだした。二座配向基の存在は必須であり、8 - アミノキノリン環がもっとも効果的であった。塩基の選択は重要で、 Na_2CO_3 がもっとも効率的であった。さらに、官能基許容性も高いことがわかった。メタ置換体では、立体障害の少ない炭素 - 水素結合で選択的にアリール化反応が起こった。

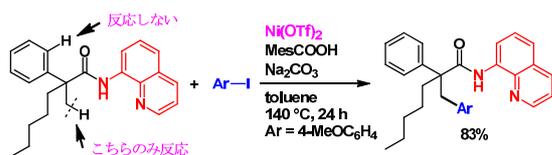


さらにニッケル(II)触媒でも触媒活性を示すことがわかった。ニッケル触媒を用いた炭素 - 水素結合の変換反応は盛んに研究が行われているが、ほとんどが酸性度の高いヘテロ複素環の炭素 - 水素結合に限られていた。これに対して、ベンゼン環の炭素 - 水素結合を直截的に変換した例はきわめて少ない。

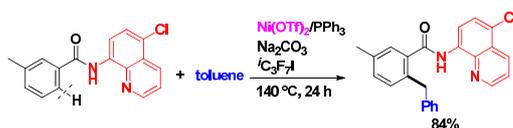
さらに、興味深いことにニッケル(II)触媒系では、炭素 - 水素結合のアルキルハロゲン化物とのアルキル化が進行することを見いだした。炭素 - 水素結合のアリール化は数多くの例が知られているが、ハロゲン化アルキルとの炭素 - 水素結合アルキル化の反応例は、ほとんどない。これは、ハロゲン化アルキルの金属に対する酸化的付加が不活性なこと、および生成したアルキル金属錯体が容易に β -水素脱離することが原因と言われてきた。NaI を添加すると塩化物でも効率的に反応することがわかった。メタ置換芳香族アミドを用いた場合、位置選択性は高く、置換基の電子的性質にかかわらず、立体的に空いた炭素 - 水素結合でのみ反応が進行する。官能基選択性も高く、ヨウ素置換基でも適用できることから Ni(0)は含まれていないと思われる。



さらに、本キレーション系を用いると飽和炭素 - 水素結合のアリール化を見いだすことができた。位置選択性は高く、β位のメチル基でのみアリール化が起こる。芳香環の炭素 - 水素結合やメチレンでは、まったく反応が進行しない。ジアリールヨードニウム塩もフェニル化剤として働くことがわかった。

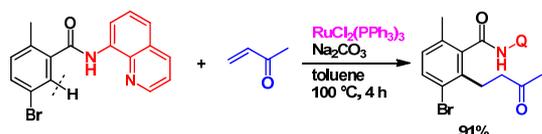


このキレーション系を利用すると新しい形式の酸化的炭素 - 水素結合/炭素 - 水素結合カップリングが進行することを見いだした。溶媒のトルエンが反応に参与している。本反応の官能基選択性はひじょうに高い。反応機構は不明であるが、TEMPO を添加すると反応が停止することから、フリーラジカルの発生を伴う反応であると思われる。ヘプタフルオロイソプロピルヨウ化物に温和な酸化剤（ラジカル発生剤）としての働きがあることが鍵である。



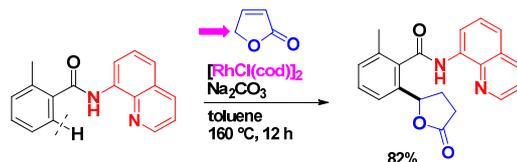
上記で述べた以外にもスルホン化、ヨウ素化、アセチレンとの酸化的カップリング反応によるナフタレン環構築反応などのニッケルを触媒とする新しい触媒反応の開発に成功した。

炭素 - 水素結合のアルケンへの付加も形式的に炭素 - 水素結合のアルキル化反応である。最近、RuCl₂(PPh₃)₃ を触媒に用いると α,β - 不飽和ケトンがオルト位の炭素 - 水素結合に位置選択的に付加することを見いだした。α,β - 不飽和カルボニル化合物との酸化的カップリング反応によるアルケニル化反応の例は多いが、本反応のようにアルキル化の例はきわめて少ない。本反応系では、反応温度が比較的高いにもかかわらず、単純なメチルビニルケトンが適用できる初めての例である。



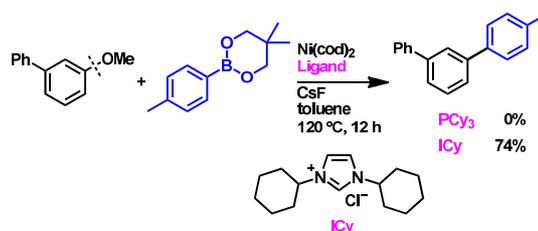
さらに、ロジウムを触媒に用いると、α,β - 不飽和エステル、スチレンとのアルキル化反応が進行することがわかった。α,β - 不飽

和ラクトンを基質に用いると γ 位で選択的に反応する興味深い反応を見いだすことができた。この形式の反応は初めての例である。さらに驚いたことに、重水素標識実験の結果から、芳香族アミドのオルト位の炭素 - 水素結合の両方が α,β - 不飽和ラクトンの γ 位に付加していることがわかった。このような形式の反応は今まで例がない。この実験毛KKからカルベンの発生を伴う今までにない新しい反応機構を提案している。

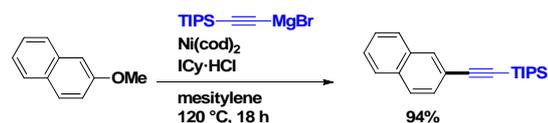


【炭素 - 酸素結合活性化】

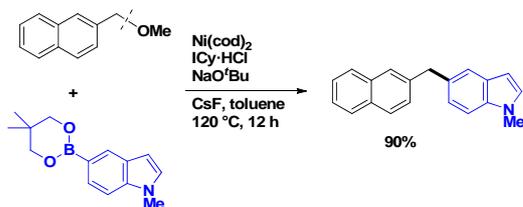
2008 年にアニソール類の炭素 - 酸素結合の活性化を経る鈴木 - 宮浦型クロスカップリングがニッケル触媒、PCy₃ 配位子系で進行する初めての例を見いだした。しかし、適用できる基質はナフタレン環のように縮環しているアニソール誘導体に限られていた。単環のアニソールは全く反応しなかった。そこで、触媒の電子密度を増加させるために配位子を再検討したところ、NHC 配位子である ICy を用いることで、PCy₃ 配位子では進行しなかったアニソール類と有機ホウ素化合物とのクロスカップリング反応が効率良く進行することを見出した。



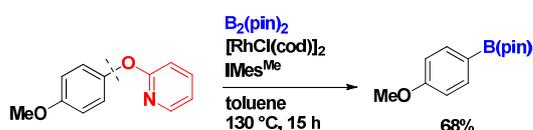
さらに、ICy を用いることで、様々な反応を見いだすことができた。例えば、アニソールをアルキニル化する初めての例を見出した。アセチレンの末端をかさ高いトリイソプロピルシリル基で保護したアルキニル Grignard 試薬を用いること、配位子として ICy を用いることの二つが鍵である。ハロゲン化アリールを用いる菌頭型の反応が、アニソールを原料としても達成できたことになる。本反応により、様々なフェノール誘導体の、より直接的なアルキニル基導入が可能になった。



さらに、 sp^2 炭素-メトキシ結合の直截変換反応だけでなく、 sp^3 炭素-メトキシ結合の切断をともなった有機ホウ素化合物とのクロスカップリングの初めての例の開発に成功した。この場合も ICy のように窒素上にシクロヘキシル基を持つカルベン配位子が特異的に触媒活性を示した。シクロアルキル基の環員数が異なったり、配位点から離れた位置の構造がわずかに変化するだけで、触媒活性が完全に失われてしまうことから、本反応の配位子の効果は極めて繊細であることがわかる。

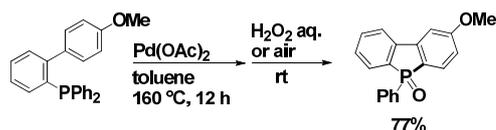


上記で述べた炭素-酸素結合活性化は、炭素-酸素結合の Ni(0)への酸化付加を経て反応が進行している。われわれは、それとは違った形式の炭素-酸素結合活性化を経る触媒反応の開発に成功した。ポリルロジウム種の特徴的な分極を利用した、ピリジリエーテルの活性化反応を開発した。下式のように炭素-メトキシ結合は全く切断されず、ピリジニル基のみが切断されたポリル化反応を達成した。様々な置換基(エステル、アミド、フッ素、アミン)が損なわれることなく反応は進行するうえ、インドール、キノリン、チオフェンといったヘテロ環化合物への適用も可能であった。配位子の選択も重要で、本反応では IMes^{Me} がもっとも触媒活性が高かった。



【炭素-リン結合活性化】

単純な 3級アリールホスフィンパラジウム触媒存在下で加熱するだけで、炭素-水素結合および炭素-リン結合の切断をともなった環化反応が進行し、ジベンゾホスホール誘導体が得られることを見出した。ハロゲン基、アシル基やヘテロ環など多様な構造を持つホスホールが本手法により簡便に合成できる。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 50 件)すべて査読有

- (1) Rhodium-Catalyzed Borylation of Aryl 2-Pyridyl Ethers through Cleavage of the Carbon-Oxygen Bond: Borylative Removal of the Directing Group, H. Kinuta, M. Tobisu, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.*, 137 (4), 1593-1600 (2015). DOI: 10.1021/ja511622e
- (2) Ni(II)-Catalyzed Oxidative Coupling between C(sp²)-H in Benzamides and C(sp³)-H in Toluene Derivatives, Y. Aihara, M. Tobisu, Y. Fukumoto, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.*, 136 (44), 15509-15512 (2014). DOI: 10.1021/ja5095342
- (3) Nickel-Catalyzed Reductive and Borylative Cleavage of Aromatic Carbon-Nitrogen Bonds in N-Aryl Amides and Carbamates, M. Tobisu, K. Nakamura, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.*, 136 (15), 5587-5590 (2014). DOI: 10.1021/ja501649a
- (4) Nickel-Catalyzed Direct Arylation of C(sp³)-H Bonds in Aliphatic Amides via Bidentate-Chelation Assistance, Y. Aihara N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.*, 136 (3), 898-901 (2014). DOI: 10.1021/ja411715v
- (5) Palladium-Catalyzed Direct Synthesis of Phosphole Derivatives from Triarylphosphines via Cleavage of Carbon-Hydrogen and Carbon-Phosphorus Bonds, K. Baba, M. Tobisu, N. Chatani, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 52 (45), 11982-11895 (2013). doi.org/10.1002/anie.201307115.
- (6) Nickel-Catalyzed Direct Alkylation of C-H Bonds in Benzamides and Acrylamides with Functionalized Alkyl Halides via Bidentate-Chelation Assistance, Y. Aihara N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.*, 135 (14), 5308-5311 (2013). DOI: 10.1021/ja401344e
- (7) Rhodium-Catalyzed Carbon-Silicon Bond Activation for Synthesis of Benzosilole Derivatives, M. Onoe, K. Baba, Y. Kim, Y. Kita, M. Tobisu, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.*, 134 (47), 19477-19488 (2012). DOI: 10.1021/ja3096174
- (8) Rhodium(I)-Catalyzed Borylation of Nitriles through the Cleavage of Carbon-Cyano Bonds, M. Tobisu, H. Kinuta, Y. Kita, E. Rémond, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.*, 134 (1), 115-118 (2012). DOI: 10.1021/ja2095975
- (9) Nickel-Catalyzed Suzuki-Miyaura Reaction of Aryl Fluorides, M. Tobisu, T. Xu, T. Shimasaki, and N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.*, 133 (48), 19505-19511 (2011). DOI: 10.1021/ja207759e
- (10) Nickel-Catalyzed Chelation-Assisted Transformations Involving the ortho C-H Bond Activation: The Regioselective Oxidative Cycloaddition of Aromatic Amides to Alkynes H. Shiota, Y. Ano, Y. Aihara, Y. Fukumoto, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.*, 133 (38), 14952-14955 (2011). DOI: 10.1021/ja206850s
- (11) Palladium-Catalyzed Direct Ethynylation

of C(sp³)-H Bonds in Aliphatic Carboxylic Acid Derivatives, Y. Ano, M. Tobisu, N. Chatani, J. Am. Chem. Soc., 133 (33), 12984-12986 (2011). DOI: 10.1021/ja206002m

(12) Switch in Stereoselectivity Caused by the Isocyanide Structure in the Rhodium-Catalyzed Silylimination of Alkynes, Y. Fukumoto, M. Hagihara, F. Kinashi, N. Chatani, J. Am. Chem. Soc., 133 (26), 10014-10017 (2011). DOI: 10.1021/ja202881y

(13) Highly Regioselective Carbonylation of Unactivated C(sp³)-H Bonds by Ruthenium Carbonyl, N. Hasegawa, V. Charra, S. Inoue, Y. Fukumoto, N. Chatani, J. Am. Chem. Soc., 133 (21), 8070-8073 (2011). DOI: 10.1021/ja2001709

(14) Nickel-Catalyzed Cyclization of Difluoro-Substituted 1,6-Enynes with Organozinc Reagents through the Stereoselective Activation of C-F Bonds: Synthesis of Bicyclo[3.2.0]heptene Derivatives, M. Takachi, Y. Kita, M. Tobisu, Y. Fukumoto, N. Chatani, Angew. Chem., Int. Ed., 49 (46), 8717-8720 (2010). doi.org/10.1002/anie.201004543.

(15) Nickel-Catalyzed Amination of Aryl Carboxylates via the Cleavage of Aryl-Oxygen Bonds, T. Shimasaki, M. Tobisu, N. Chatani, Angew. Chem., Int. Ed., 49 (16), 2929-2932 (2010). doi.org/10.1002/anie.200907287.

〔学会発表〕(計 20 件)

(1) N. Chatani
A New Stage of Catalytic Functionalization of C-H Bonds
The 18th IUPAC International Symposia on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS-18)
Sitges-Barcelona, Spain, June 28-July 2 (2015)

(2) N. Chatani
C-H Functionalization Utilizing New Chelation System
2nd International Symposium on C-H Activation
Rennes, France, June 30-July 3 (2014)

(3) N. Chatani
Direct Functionalization of C-H Bonds Utilizing New Chelation System
The 49th Burgenstock Conference
Brunnen, Switzerland, May 4-9 (2014)

(4) N. Chatani
New Chelation-Assisted Transformation of C-H Bonds
17th Sigma Aldrich Organic Synthesis Meeting
Blankenberge, Belgium, December 5-6 (2013)

(5) N. Chatani
New Chelation-Assisted Transformation of C-H Bonds
The Nagoya Medal of Organic Chemistry 2013
Nagoya, Japan, November 7 (2013)

(6) N. Chatani
Transformations of C-H Bonds through a Bidentate Directed C-H Activation

245th American Chemical Society National Meeting: Symposium on Organometallic Developments in C-H Bond Activation
New Orleans, USA, April 9-10 (2013)

(7) N. Chatani
Chelation-Assisted Transformations Involving C-H Bond Activation: Innovation on Organic Synthesis
The 1st International Symposium on C-H Activation
Peking University, Beijing, China, October 6-8 (2012)

(8) N. Chatani
Transformations Involving C-H Bond Activation Utilizing a Bidentate Directing System
7th Asian-European Symposium on Metal-Mediated Efficient Organic Synthesis
Tarragona, Spain, July 23-24 (2012)

(9) N. Chatani
Chelation-Assisted Transformations Involving C-H Bond Activation
18th International Symposium on Homogeneous Catalysis (ISHC-XVIII)
Toulouse, France, July 9-13 (2012)

〔図書〕(計 3 件)

(1) sp² 炭素 - 水素結合のカルボニル化反応
茶谷直人、CSJ Current Review 05 「不活性結合・不活性分子の活性化 革新的な分子変換反応の開拓」、日本化学会編、化学同人、2011 年、pp 66-74.

6 . 研究組織

(1)研究代表者
茶谷 直人 (CHATANI, Naoto)
大阪大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号 : 30171953

(2)連携研究者
福本 能也 (FUKUMOTO, Yoshiya)
大阪大学・大学院工学研究科・准教授
研究者番号 : 50273595

鳶巢 守 (TOBISU, Mamoru)
大阪大学・大学院工学研究科・准教授
研究者番号 : 60403143