

平成 21 年 5 月 18 日現在

研究種目：基盤研究 (S)

研究期間：2004～2008

課題番号：16109001

研究課題名 (和文) 遷移金属族触媒を用いた有機ヘテロ元素化学反応の体系化

研究課題名 (英文) Organoheteroatom Chemistry Based on Transition Metal Catalysis

研究代表者

山口 雅彦 (YAMAGUCHI MASAHIKO)

東北大学・原子分子材料科学高等研究機構・教授

研究者番号：30158117

研究成果の概要：

経済性、省エネルギーと環境調和性に対する社会的要請に合致した有機イオウ・リン化合物の遷移金属触媒合成法を開発した。ロジウムとパラジウム触媒を用いる新規な合成反応を多数見だし、有用物質の提供を可能とした。なかでも、付加反応および C-H 置換反応を効率的に行って短工程化を実現した。また、平衡反応が重要であることを示し、周期表を活用する新反応開発の方法論を提示した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2004年度	37,300,000	11,190,000	48,490,000
2005年度	20,400,000	6,120,000	26,520,000
2006年度	10,800,000	3,240,000	14,040,000
2007年度	10,800,000	3,240,000	14,040,000
2008年度	10,800,000	3,240,000	14,040,000
総計	90,100,000	27,030,000	117,130,000

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：薬学 化学系薬学

キーワード：遷移金属触媒 イオウ リン 付加反応 単結合メタセシス

## 1. 研究開始当初の背景

経済性、省エネルギーと環境調和性に対する社会的要請が高まり、効率の高い物質変換法、特に反応の触媒化と不要な廃棄物を出さない化学プロセスの開発が求められている。即ち、触媒回転率 (TON) を向上させて、使用する金属試薬の量を極限まで削減すること、「原子効率」を上げるために金属ハロゲン化物等の副生成物の生じないことが必要である。

イオウ、セレン、リン、ヒ素などのヘテロ元素 (15, 16 族元素) を含む有機化合物

は、合成医薬品や機能性材料として重要であることから、効率的な合成法の開発が有機化学の課題である。従来、炭素-ヘテロ原子結合を生成させるためには、イオウやリン単体などから調製された様々な反応剤と有機ハロゲン化物の置換反応が用いられてきた。しかし、基質や反応剤の調製に多段階を必要とする問題があった。加えて、これらの反応剤はしばしば毒性や不快臭を有したり、湿気や酸素を厳密に排除する条件設定が必要であった。さらに、置換反応は脱離基にもなると、金属ハロゲン化物等が必ず副生し、処理

することが必要となっていた。

遷移金属錯体を用いた有機合成反応は、主に炭素-炭素あるいは炭素-水素結合形成が検討され、炭素-ヘテロ元素結合生成反応についての研究は少ない。有機イオウやリン化合物が遷移金属反応の触媒毒とされていたためである。申請者は、遷移金属錯体とプロトン酸を組み合わせる新しい触媒を開発して、イオウやリンなどの有機ヘテロ元素化合物を活性化し、不飽和結合に付加させる新しい反応を発見した。また、酸、配位子や金属の種類を変えることによって、反応の位置選択性と立体選択性を制御することもできた。場合によっては、触媒回転率 (TON) が 1000 を越える高い効率を有する。加えて、同じ触媒によって CH 活性化による炭素-ヘテロ原子結合生成が行えることを見出した。この新規な触媒反応を系統的に調べて新しい学術分野を創製するとともに、有機ヘテロ元素化合物の効率的製造プロセスを開発し、新しい機能性物質を開発するのが本研究の目的である。

イオウとリン化合物は遷移金属触媒の触媒毒であるという思い込みが強く、本研究の方法論はこれまでに国内外でほとんど取り上げられなかった。しかし、申請者の研究で実行可能であることが明らかにされ、遷移金属触媒の重要な対象になりつつある。

## 2. 研究の目的

本研究は、有機ヘテロ元素化合物の新規で効率的な合成プロセスを創出するものである。具体的には、1) 不飽和結合への付加反応、2) C-H 活性化による水素原子の置換反応を取り上げる。また、ヘテロ元素反応剤として安価で取扱いの容易なイオウ単体とリン単体を用いることも計画した。これらが実現できれば、安価な原料を用いて、触媒的に反応を行い、しかも金属ハロゲン化合物が生じない理想的な化学プロセスになる。本申請ではとくに新しい触媒反応の開発を可能な限り広範に行い、遷移金属触媒を用いた有機ヘテロ元素化学を体系化することに重点を置いた。

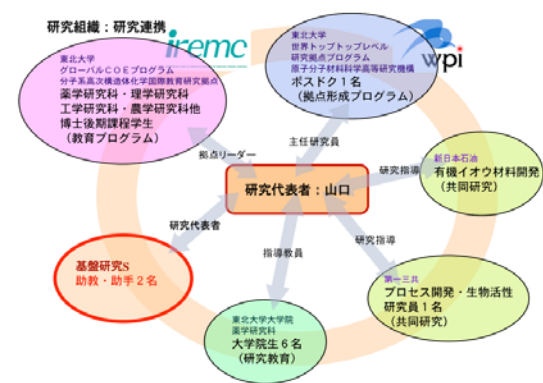
## 3. 研究の方法

申請時は研究代表者のみで研究を開始したが、その後、研究組織は代表者と分担者2名となった。研究代表者は研究の統括とともに、触媒反応の開発を行った。研究分担者はガリウム化合物を用いた不飽和化合物とくにポリイン化合物の合成を行い、本研究で開発したヘテロ元素化合物の適用性を調べた。

従来法で合成の困難なポリイン化合物の合成に成功した。

本研究の進展とともにさらに複合的組織的が進み、終了時には以下のとおりになっている。研究代表者は東北大学化学系グローバル COE プログラム「分子系高次構造体化学国際教育研究拠点」の拠点リーダーをつとめている。これは東北大学の理学・工学・薬学・農学系化学を連携して博士後期課程学生などの若手人材育成に当たるものであり、本研究の成果はこのプログラムに取り入れられているとともに、人材育成に役立てられている。また、東北大学世界トップレベル研究拠点プログラム「原子分子材料科学高等研究機構」の主任研究員として、原子分子レベルの研究を基盤とした材料開発研究を進めている。含イオウ化合物は金属基盤上に単分子自己組織膜を形成する場合などに重要である。研究代表者は東北大学大学院薬学研究科の研究と教育に当たっており、これが本研究組織の基盤となっている。さらに、民間企業から研究員を受入れており、医薬製造プロセスに関する共同研究を行っているとともに、研究指導に当たっている。今後、この複合的組織を活かしてさらに研究を展開することができる体制になっている。

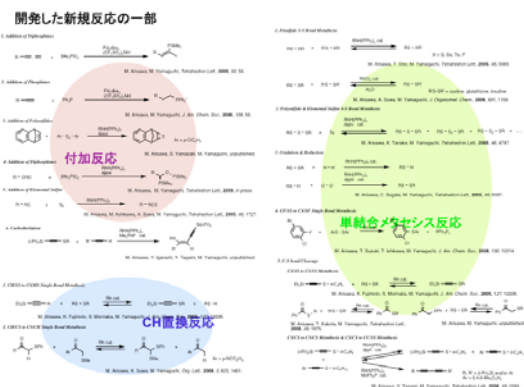
本研究費で購入した X 線結晶構造解析装置は固体状態での有機化合物の構造解析に用いた。



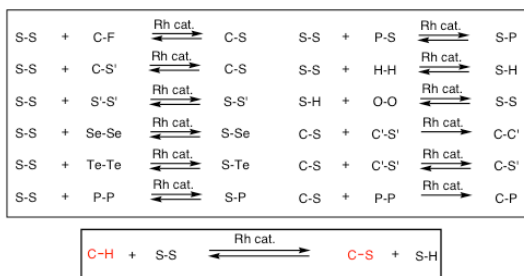
## 4. 研究成果

本研究の当初目的にしたがって反応論的研究を精力的に行い、従来難しいとされていた物質変換反応を数多く開発した。以下の図に一部の例を示す。まず、有機イオウおよびリン化合物の付加反応による C-S および C-P 結合形成反応の研究を行った。一例として、トリフェニルホスフィンがエチレンのような単純なオレフィンに付加してホスホニウム塩を与える反応を開発した。ホスホニウム塩は界面活性剤、難燃剤、イオン性液体、

Wittig オレフィン化反応剤などに広く利用されているが、有機ハロゲン化物の置換反応を用いて合成されていた。今回、単純なオレフィンを用いて合成できることになったことは、安価な原料を用いて短工程化を実現できた点で意義がある。加えて、有機ポリスルフィドあるいはイオウ単体をもちいて付加反応ができることを示した。遷移金属触媒によってヘテロ元素変換反応が実施できることがわかってきた。ここで、パラジウムとロジウム錯体がとくに有効である。



付加反応に加えて、触媒条件下で単結合を切断して交換するメタセシス反応が効率的に進行することを明らかにした。例えば、芳香族フッ化物とジスルフィドを反応させると、芳香族スルフィドを与える。これはロジウム触媒によって有機フッ化物を活性化できることを示したものである。また、同一のロジウム触媒を用いて、チオールを酸素酸化してジスルフィドに変換できるとともに、水素雰囲気化ではジスルフィドをチオールに還元できることを示した。これらの反応は塩基を用いない特徴がある。



このなかで、遷移金属触媒によってC-S結合が可逆的に切断できることを示した。この結果は、遷移金属触媒法が有機イオウ・リン化合物の合成のみではなく、物質変換に用いることができることを示したものである。

さらに進んで、C-H結合を直接C-S結合に変換できることを見出した。1-アルキンとジスルフィドを作用させると1-アルキルチオアルキンを与え、ケトンでは $\alpha$ -アルキルチオケトンを与える。これらは従来の方法に比べて、塩基を全く用いないで触媒的に行うことのできる新しい有機イオウ化合物の合成である。

不飽和化合物の合成研究について、塩化ガリウムを用いてポリエチニルメタンとポリエチニルビニルメタンを一段階で合成する方法を開発した。ここで、塩化ガリウムとトリアルキルガリウムが特徴的な塩基として作用することを示した。

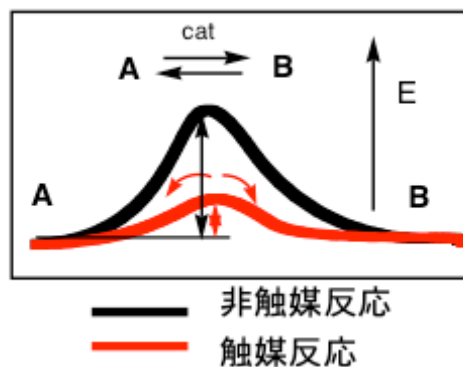
以上の系統的網羅的な反応論研究を行う過程で成果の体系化を進めたとともに、研究方法論を提示した。

(1) 付加反応と単結合メタセシス反応の有効性

イオウおよびリン反応剤が遷移金属触媒によって不飽和結合に付加してC-SおよびC-P結合を生成できることを実証した。また、単体イオウの利用が可能であることを示した。これは我々のアプローチが適切であったことを示しており、今後さらに発展が期待できる。また、従来あまり検討されていなかった単結合メタセシス反応が効率的に重要であることがわかってきた。

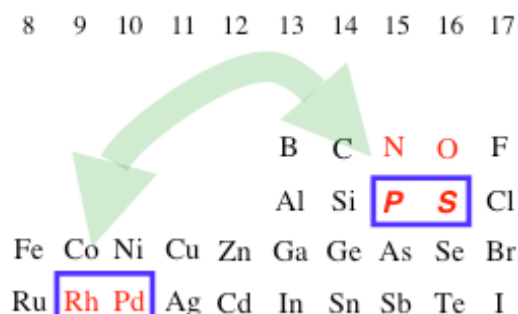
(2) 平衡的触媒反応

触媒的単結合メタセシス反応が平衡反応になることがしばしばある。例えば、ロジウム触媒存在下で、1-アルキンと有機ジスルフィドを反応させて1-アルキルチオアルキンとチオールを与える反応が平衡状態にある。言い換えると、C-HとC-S結合が平衡状態にあることになる。触媒の役割は反応の原系と生成系の状態を変えることなく、反応の遷移状態のエネルギーを低下させることにあるので、活性が高いほど活性化エネルギーが低下して平衡反応になりやすい。平衡反応は余分なエネルギーを消費しない点で省エネルギー的である。



### (3) 新反応の設計法

新しい物質変換反応を合理的に設計開発することは難しいとされており、従来は偶然に頼っていた。本研究で周期表を利用することによって、ある程度合理的に開発できることがわかってきた。周期表で隣接するイオウとリン化合物の研究を進めているが、これらと比較することによって反応論研究が進む。また、ロジウムとパラジウムも隣接元素であり、ヘテロ元素変換反応に有効であることも活用できる。なお、反応基質を変化させながら、反応しやすいものから反応しにくいものに変えることも有効な方法である。例えば、ホスホニウム塩合成反応の開発では、アセチレンの反応からアレン、1, 3-ジエンの反応に進み、この過程で得られた知見をもとにオレフィンの付加反応に展開した。



本研究は遷移金属触媒化学と有機ヘテロ元素化学を融合した新しい化学研究の領域を開拓したものである。

### 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 21 件 全て査読あり)

1. M. Arisawa, and M. Yamaguchi, Rhodium-Catalyzed Thiophosphinoylation Reaction of 1,2-Dienes with Diphosphine Disulfides, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 45-47 (2009)
2. M. Arisawa, K. Suwa, T. Ishikawa, and M. Yamaguchi, Rhodium-Catalyzed Methylthio Transfer Reaction between Ketone  $\alpha$ -Positions: Reversible Single-Bond Metathesis of C-S and C-H Bonds, *Org. Lett.*, **11**, 625-627 (2009)
3. M. Arisawa, T. Suzuki, T. Ishikawa, and M. Yamaguchi, Rhodium-Catalyzed Substitution Reaction of Aryl Fluorides With Disulfides: *p*-Orientation in the Polyaryltrithiolation of Polyfluorobenzenes, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 12214-12215 (2008)
4. M. Arisawa, T. Kubota, and M. Yamaguchi, Rhodium-Catalyzed Alkylthio Exchange Reaction of Thioester and Disulfide. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 1975-1978 (2008)
5. M. Arisawa, Y. Tagami, and M. Yamaguchi, Two types of rhodium-catalyzed CS/CS metathesis reactions: formation of CS/CS bonds and CC/SS bonds. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 1593-1597 (2008)
6. M. Arisawa and M. Yamaguchi, Transition Metal-Catalyzed Synthesis of Organosulfur Compounds. *Pure Appl. Chem.*, **80**, 993-1003 (2008)
7. M. Yamaguchi and Y. Nishimura, Trichlorogallium and trialkylgalliums in organic synthesis. *Chem. Commun.*, 35-48 (2008)
8. 有澤美枝子・山口雅彦、有機リンおよびイオウ化合物の遷移金属触媒合成., 有機合成化学協会誌, Vol. 65, 1213-1224, (2007)
9. R. Amemiya, and M. Yamaguchi, Gallium Trichloride-Catalyzed Exhaustive  $\alpha$ -Ethyneylation Reaction of 1-Silylacetylenes. *Adv. Synth. Catal.*, **349**, 1011-1014 (2007)
10. M. Arisawa, M. Onoda, C. Hori and M. Yamaguchi, Rhodium-Catalyzed Synthesis of 1-Alkynylphosphine Oxides from 1-Alkynes and Tetraphenylbiphosphine. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 5211-5213 (2006).
11. Y. Nishimura, R. Amemiya, and M. Yamaguchi,  $\alpha$ -Ethyneylation Reaction of Ketones Using Catalytic Amounts of Trialkylgallium Base. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 1839-1843 (2006).
12. R. Amemiya, Y. Miyake, and M. Yamaguchi, GaCl<sub>3</sub> Promoted One-Step  $\alpha$ ,  $\alpha$ -Diethenylation and  $\alpha$ ,  $\alpha$ -Diethenylation Reactions of Silyl Enol Ethers. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 1797-1800 (2006).
13. M. Arisawa, A. Suwa, M. Yamaguchi, RhCl<sub>3</sub>-Catalyzed Disulfide Exchange Reaction Using Water Solvent in Homogeneous and Heterogeneous Systems. *J. Org. Chem.*, **71**, 1159-1168 (2006).
14. M. Arisawa and M. Yamaguchi,

- Palladium-Catalyzed Synthesis of 1-Alkylphosphonium Salts from 1-Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 50-51 (2006).
15. R. Amemiya, and M. Yamaguchi, GaCl<sub>3</sub> in Organic Synthesis. *Eur. J. Org. Chem.*, 5145-5150 (2005).
  16. M. Arisawa, K. Fujimoto, S. Morinaka, and M. Yamaguchi, Equilibrating C - S Bond Formation by C - H and S - S Bond Metathesis. Rhodium - Catalyzed Alkylthiolation Reaction of 1-Alkynes with Disulfides. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 12226-12227 (2005).
  17. M. Arisawa, C. Sugata, and M. Yamaguchi, Oxidation / Reduction Interconversion of Thiols and Disulfides Using Hydrogen and Oxygen Catalyzed by a Rhodium Complex. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 6097-6099 (2005).
  18. M. Arisawa, T. Ono, and M. Yamaguchi, Rhodium - Catalyzed Thiophosphinylation and Phosphinylation Reactions of Disulfides and Diselenides. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 5669-5671 (2005).
  19. M. Arisawa, K. Tanaka, and M. Yamaguchi, Rhodium - Catalyzed Sulfur Atom Exchange Reaction Between Organic Polysulfides and Sulfur. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 4797- 4800 (2005).
  20. R. Amemiya, K. Suwa, J. Toriyama, Y. Nishimura, and M. Yamaguchi, One-Step Synthesis of Triethynylvinylmethanes and Tetraethynylmethanes by GaCl<sub>3</sub> - Promoted Diethynylation of 1,4 - Enynes and 1,4 - Dienes. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 8252 - 8253 (2005).
  21. M. Arisawa, M. Ashikawa, A. Suwa, and M. Yamaguchi, Rhodium - catalyzed Synthesis of Isothiocyanate from Isonitrile and Sulfur. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 1727-1729 (2005).
- [学会発表] (22件 発表者：山口雅彦)
1. 第27回メディスナルケミストリーシンポジウム, 「遷移金属触媒を用いる新しい炭素-リン結合生成反応の開発」大阪、平成20年11月26日
  2. 近畿化学協会第3回例会, 「有機イオウ・リン化合物の遷移金属触媒合成」仙台, 平成20年10月30日
  3. 昭和薬科大学講演会, 「有機ヘテロ元素化合物の遷移金属触媒合成」東京, 平成20年10月3日
  4. 新日本石油講演会, 「遷移金属触媒を用いる有機イオウ・リン化合物の合成反応」神奈川, 平成20年7月2日
  5. 創造機能化学講演会, 「遷移金属触媒反応によって有機イオウ・リン化合物を合成する」東京, 平成20年6月10日
  6. Taiwan-Japan International Symposium on Organic Chemistry and Molecular Science, “Transition Metal-catalyzed Synthesis of Organosulfur and Organophosphorous Compounds”, Apr. 18-20 (2008), Taiwan. (招待講演)
  7. 日本化学会先端ウォッチング, 「精密巨大分子の化学」東京, 平成20年3月28日
  8. 京都大学工学部講演会, 「有機ヘテロ元素化合物の遷移金属触媒合成」京都, 平成20年1月19日
  9. International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2007, “Transition Metal-catalyzed Synthesis of Organosulfur and Organophosphorous Compounds.” Dec. 17-21 (2007), Singapore. (招待講演)
  10. 大正製薬講演会, 「有機イオウ・リン化合物の遷移金属触媒合成」埼玉, 平成19年12月12日
  11. The 13th Korea-Japan Seminar on Organic Chemistry, “Transition Metal-catalyzed Synthesis of Organosulfur and Organophosphorous Compounds” Oct. 26-29 (2007), Korea. (招待講演)
  12. The14th OMCOS. “Transition Metal-catalyzed Synthesis of Organosulfur and Organophosphorous Compounds.” Aug. 2-6 (2007). Japan. (招待講演)
  13. 京都大学理学部講演会, 「有機ヘテロ元素化合物の遷移金属触媒合成」京都, 平成18年12月6日
  14. 北海道大学工学部講演会, 「遷移金属触媒を用いる有機ヘテロ元素化合物の合成反応」, 札幌, 平成18年11月29日
  15. The 5th IFOC, “Transition Metal-catalyzed Synthesis of Organosulfur and Organophosphorous Compounds.”, Nov. 19-20 (2006), Japan. (招待講演)

16. 1st International Conference of Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia, "Palladium-Catalyzed Synthesis of 1-Alkylphosphonium Salts from 1-Alkenes", Oct. 16-20 (2006) Japan.
17. 関西学院大学講演会, 「有機イオウ・リン化合物の遷移金属触媒合成」兵庫, 平成18年9月9日
18. 万有シンポジウム, 「有機ヘテロ元素化合物の遷移金属触媒合成」, 福岡, 平成18年5月27日
19. 2006 Japan-Taiwan Joint Symposium on Organic Chemistry, "Transition Metal-Catalyzed Synthesis of Organosulfur and Organophosphorous Compounds" Apr. 22-23 (2006), Japan. (招待講演)
20. 日本台湾交流会, "Transition Metal-Catalyzed Synthesis of Organosulfur and Organophosphorous Compounds" 京都, 平成18年4月22日
21. PACIFICHM 2005, "Organic synthesis using organogallium compounds" Dec. 15-20 (2005), U.S.A. (招待講演)
22. The 18th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, "Transition Metal-catalyzed Synthesis of Organosulfur and Organophosphorous Compounds", Sep. 11-14 (2005), France. (招待講演)

[図書] (計 3 件)

1. R. Amemiya and M. Yamaguchi, Ga(III) Lewis Acids, *WILEY-VCH* 347-375 (2008)
2. M. Arisawa, and M. Yamaguchi, Recent Developments in Carbocation and Onium Ion Chemistry, *AMERICAN CHEMICAL SOCIETY* 477-492 (2007)
3. 山口雅彦 他, Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis Background and Detailed Mechanisms, *化学同人* (2006)

[その他]

研究室ホームページ

<http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~sekkei/yakan-home.html>

1. 山口雅彦、有機イオウ・リン化合物の遷移金属触媒合成、*Organometallic News*, 2-5 (2009)
2. 山口雅彦、有機ヘテロ元素化合物を遷移金属触媒で合成！*化学* Vol.61 No.4 30-31 (2006)

3. 宮城県第二高等学校講演会, 平成18年12月
4. 福島県安積高等学校講演会, 平成18年9月

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山口 雅彦 (YAMAGUCHI MASAHIKO)  
 東北大学・原子分子材料科学高等研究機構・教授  
 研究者番号：30158117

(2) 研究分担者

雨宮 亮 (AMEMIYA RYO)  
 東北大学・大学院薬学研究科・助教  
 研究者番号：20359532

西村 良夫 (NISHIMURA YOSHIO)  
 東北大学・大学院薬学研究科・助手  
 研究者番号：60431516