

平成 30 年 5 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2016～2017

課題番号：16H06887

研究課題名(和文) 脱カルボニルを伴うエステルからの有機金属化合物の発生

研究課題名(英文) Generation of organometallic reagents through decarbonylation of esters

研究代表者

野木 馨介 (Nogi, Keisuke)

京都大学・理学研究科・助教

研究者番号：60779148

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：エステルを出発物質とする脱カルボニルを伴った有機金属化合物の触媒的発生法開発を目指し研究を行った。同研究を行う過程で、炭素-酸素結合と同様に「不活性」な結合と考えられる炭素-硫黄結合の切断を伴う新たな分子変換が可能であることを見だし、アリールスルホキシドの根岸型アリール化、菌頭型アルキニル化、Buchwald-Hartwig型アミノ化、宮浦型ボリル化を開発した。スルホキシド類は入手容易な合成中間体であり、本研究ではその新たな利用法を開発できた。当初の研究目的とは異なるものの、著しい成果が得られたと言える。

研究成果の概要(英文)：We investigated decarbonylative transformations of esters to organometallic species such as organoboron or zinc compounds. During the investigation, instead of the target transformations, we succeeded in development of C-S bond cleaving transformations of aryl sulfoxides including Negishi-type arylation, Sonogashira-type alkynylation, Buchwald-Hartwig-type amination, Miyaura-type borylation. C-S bonds are considered as “inert” bond as same as C-O bonds, and our results would afford important perceptions for further investigation of C-S bond cleaving transformations.

研究分野：有機合成化学

キーワード：遷移金属触媒 有機金属化合物

1. 研究開始当初の背景

有機金属化合物は様々な有機合成反応の求核剤として必要不可欠な化合物である。有機金属化合物を調製する際の出発原料として、一般的には有機ハロゲン化合物が用いられるが、Wurtzカップリングなどの副反応や環境付加の高い含ハロゲン廃棄物が副生成物として生じる。そこで有機ハロゲン化合物に代わる新たな出発原料を用いた有機金属化合物の調製法が望まれていた。

2. 研究の目的

上記背景のもと私は、エステルを有機ハロゲン化合物に代わる反応剤として用いることを考えた。すなわち、遷移金属触媒の酸化的付加によるエステルのカルボニル炭素-酸素結合切断と、続く脱カルボニルを経て生じる化学種は、有機ハロゲン化合物から生じるそれと等価であり、その化学種を利用することで有機金属化合物を触媒的に発生させられると考えた。エステル類を原料とした脱カルボニルを伴う変換反応はすでに報告されているものの、これらから触媒的に有機金属反応剤を発生させる手法は例がなく、魅力的な分子変換法と言える。

また有機ハロゲン化合物に代えてエステルを出発原料として用いる試みは、単に新規反応というだけでなく、以下のような合成化学的利点をもたらす。

- (1) 反応性の低いエステル基から出発するため、従来法で問題となる Wurtzカップリングが起こりえない。
- (2) 出発原料として入手できるエステル化合物の多様性は有機ハロゲン化合物よりはるかに広い。
- (3) エステル基は配向基や電子的な活性化基として機能するため、高度に官能基化された有機金属化合物を迅速に合成できる。
- (4) エステル基は比較的「不活性」な官能基であり、医薬品などファインケミカルの合成終盤においても存在しうるため、炭素-金属結合のレイトステージ導入が可能となる。
- (5) ハロゲンを含む有害な廃棄物の排出が避けられる。

3. 研究の方法

エステル類を有機亜鉛や有機ホウ素化合物へ変換する遷移金属触媒系の探索を行う。この変換を達成するためには、(1) 酸化的付加によるカルボニル炭素-酸素結合の切断、(2) アシル錯体からの脱カルボニル、(3) 炭素-金属結合の形成という三つの過程を可能にする触媒系を構築しなければならない。強固なカルボニル炭素-酸素結合の切断に対しては、ニッケルやコバルトなどの第一周期遷移金属触媒が有効だと考えられる。また、金属上からの脱カルボニル過程を

促進するべく、 PrBu_3 やNHCなどのかさ高く、電子供与能の高い単座配位子を中心に検討する。炭素-金属結合の形成については、ジボロンとのトランスメタル化と続く還元的脱離、あるいは亜鉛粉末との還元的トランスメタル化による炭素-亜鉛結合形成を目論む。

4. 研究成果

エステルを出発物質とする脱カルボニルを伴った有機金属化合物の触媒的発生法を開発することを目的とし、反応条件の検討を行った。

C-O結合の切断と、続く脱カルボニル過程が進行することが知られるフェニル安息香酸誘導体を用い、ビスピナコラートジボロンをはじめとするホウ素化剤を用いてボリル化の検討を行った。触媒として、エステルを出発原料とした同様の脱カルボニルを伴うカップリング反応において顕著な活性を示すことが知られる、ニッケル、パラジウム、ロジウムを利用した。

しかしながら、研究を遂行する中で、海外の他のグループから同様のボリル化反応が報告された。そこで我々は、C-O結合と同様に「不活性」な結合と考えられるC-S結合の切断を伴う新たな分子変換の開発に取り組むこととした。

分子内にC-S結合を含む有機硫黄化合物は天然物や医薬品、機能性材料にもしばしば利用される汎用性の高い化合物であるが、そのC-S結合を切断して変換する手法は未だ限られている。特に分子内にC-S(=O)結合を有するスルホキシド類は、Pummerer反応など多種多様な分子変換に用いられる有用な合成中間体であるが、そのC-S(=O)結合切断を伴う触媒的な分子変換はほとんど例がなく、また収率も中程度以下にとどまっていた。本研究において我々は、アリールスルホキシドのC-S(=O)結合切断を伴う触媒的分子変換の開発に取り組み、アリール化、アルキニル化、アミノ化、ボリル化を達成した。さらに研究を遂行する中で、有機硫黄化合物の一つであるアリールスルホニウムのボリル化にも成功した。

4. 1. ニッケル触媒を用いたアリールスルホキシドの根岸型アリール化

アリールスルホキシドを原料としたクロスカップリングはこれまで2例のみ報告があるものの、収率は中程度以下であり、また高反応性のアリールマグネシウム反応剤を利用しなければならなかった。我々は、脱離基として反応中に生じるスルフェン酸アニオンが問題だと考えた。すなわち、スルフェン酸アニオンが酸化剤として働き、低原子価の金属触媒を酸化的に不活性化するというのである。そこで我々は、適切な有機金属反応剤を用いることで金属触媒を再還元し、効率よくカップリングを進行させることを考

え、検討を行った。

ニッケル触媒を用い、各種アリール金属反応剤の検討を行った。その結果、アリールマグネシウム反応剤と臭化亜鉛、臭化リチウムから発生させたアリール亜鉛反応剤を用いた場合に高収率で目的物が得られた。また、アリール亜鉛反応剤の酸化的ホモカップリングに由来するビアリールが目的物と等モル量生じていた。これは当初想定していた、アリール亜鉛反応剤による触媒の再還元を裏付ける結果である。

続いて我々はスルホキシド部位の反応性を調査するため、他のハロゲン化アリールやアリールスルホナートとの競争実験を行った。その結果、当初不活性だと考えていたスルホキシド部位はクロロ基やトシロキシ基よりも反応性が高いことが判明した。また反応の初速度解析を行い、反応の律速段階がC-S結合の酸化的付加過程ではないことを明らかにした。

これまで挑戦的だと考えられてきたアリールスルホキシドのカップリング反応を達成したのみならず、スルホキシド部位の切断に関する反応性についても明らかにした点において、本研究は有意義であると言える。

4. 2. パラジウム触媒を用いたアリールスルホキシドの菌頭型アルキニル化

菌頭カップリングはハロゲン化アリールと末端アルキンからアルキニルアレーンを合成する有用な手法である。しかしC-S結合切断を伴う有機硫黄化合物の菌頭型アルキニル化は、活性が高い一部の有機硫黄化合物でのみ可能であった。

我々は4. 1.で得られた知見を活かし、アリールスルホキシドのC-S(=O)結合切断を伴う菌頭型アルキニル化を試みた。検討の結果、含窒素複素環カルベン(NHC)配位子を有するパラジウム触媒が効果的であることを明らかにした。本反応は比較的温和な条件で進行するため、エステルやシアノ基、クロロ基などの官能基も損なうことなく目的物が得られた。ジアリールスルホキシドでは高効率で反応が進行するものの、アルキルアリールスルホキシドを用いた場合には目的物は低収率で得られるのみである。出発原料の一般性拡張が今後の課題と言える。

4. 3. パラジウム触媒を用いたアリールスルホキシドのBuchwald-Hartwig型アミノ化

ハロゲン化アリールとアミンからアリールアミンを得るBuchwald-Hartwigアミノ化は、今日広く利用されるアミン類の合成法である。しかし、アリールスルフィドのような有機硫黄化合物のC-S結合切断を経るアミノ化では、反応条件の過酷さゆえに官能基許容性が著しく低かった。

前節までの研究において我々は、アリールスルホキシドのC-S(=O)結合は酸素原子の電子求引性によって酸化的付加に対する活性

が向上しており、アリールスルフィドのC-S結合と比較して切断が容易であるという知見を得ていた。そこで我々は、アリールスルホキシドを出発原料として用いることで、より温和な条件でのC-S(=O)結合のBuchwald-Hartwig型アミノ化を実現した。

条件検討の結果、4. 2.のアルキニル化と同様にNHC配位子を有するパラジウム触媒が高い活性を示すことを明らかにした。塩基としてはナトリウム *tert*-ブトキシド(NaOtBu)が最も効果的であった。アリールスルフィドのアミノ化においてはアミド塩基が必要であったが、より塩基性の低いNaOtBu存在下で反応が進行するため、官能基許容性は格段に拡張した。すなわち、シリル基やピナコラートボリル基、クロロ基なども損なうことなく反応が進行した。

前節のアルキニル化と同様に、本反応もジアリールスルホキシドを用いた場合のみ効率よく進行した。しかし、2,6-ジメチルフェニルフェニルスルホキシドのようなC-S(=O)結合周りのかさ高さが異なる非対称ジアリールを用いた場合、より立体障害の小さなC-S(=O)結合においてアミノ化が選択的に進行した。位置選択性は有機合成における一つの重要な要素である。かさ高さによりC-S(=O)結合の切断を区別し、一方でのみアミノ化を実施する反応系を実現できた。

4. 4. パラジウム触媒を用いたアリールスルホキシドのボリル化

有機ホウ素化合物は鈴木・宮浦カップリングをはじめとする多様な反応に利用される有用化合物であり、その合成法開発は今も大きな課題である。

前節までで得られた知見を元に我々は、アリールスルホキシドのC-S(=O)結合切断を伴うボリル化を開発した。

反応条件の最適化を行った結果、Buchwaldにより開発されたホスフィン配位子SPhosを有するパラジウム錯体が触媒として最も効果的であった。ホウ素源としてはビスピナコラートジボロン(B₂pin₂)が、塩基としてはリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(LiN(SiMe₃)₂)が最適であった。興味深いことに本触媒系においては、出発原料として用いたジアリールスルホキシドの2つのC-S(=O)結合がともにボリル化された。塩基としてLiN(SiMe₃)₂を使用しているため官能基許容性の面に課題を抱えるが、原料に含まれる2つのアリール基をともにホウ素化合物へ変換できる点は原子効率の観点からは利点があると言えるだろう。

以上のように、当初の目的であったエステルからの脱カルボニルを伴う有機金属種の発生活法開発には至らなかったが、C-O結合と同様に不活性な結合として考えられてきたアリールスルホキシドのC-S(=O)結合切断を伴う分子変換法を開発することに成功した。

スルホキシド類は入手容易な合成中間体であり、本研究ではその新たな利用法を開発できた。当初の研究目的とは異なるものの、著しい成果が得られたと言える。

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 12 件)

1. Hayate Saito, Shinya Otsuka, Keisuke Nogi, and Hideki Yorimitsu, “Nickel-Catalyzed Boron Insertion into the C2–O Bond of Benzofurans”, *J. Am. Chem. Soc.*, 査読有, 138 巻, 2017, 15315–15318.
DOI: 10.1021/jacs.6b10255
2. Yuto Kurata, Shinya Otsuka, Norihito Fukui, Keisuke Nogi, Hideki Yorimitsu, and Atsuhiko Osuka, “Aromatic Metamorphosis of Dibenzofurans into Triphenylenes Starting with Nickel-Catalyzed Ring-Opening C–O Arylation”, *Org. Lett.*, 査読有, 19 巻, 2017, 1274–1277.
DOI: 10.1021/acs.orglett.6b03861
3. Keisuke Nogi, and Hideki Yorimitsu, “Aromatic metamorphosis: conversion of an aromatic skeleton into a different ring system”, *Chem. Commun.*, 査読有, 53 巻, 2017, 4055–4065.
DOI: 10.1039/c7cc00078b
4. Hayate Saito, Keisuke Nogi, and Hideki Yorimitsu, “Palladium-Catalyzed Double Borylation of Diaryl Sulfoxides with Diboron”, *Synthesis*, 査読有, 49 巻, 2017, 4769–4774.
DOI: 10.1055/s-0036-1588848
5. Hayate Saito, Keisuke Nogi, and Hideki Yorimitsu, “Rh/Cu-cocatalyzed Ring-opening Diborylation of Dibenzothiophenes for Aromatic Metamorphosis via Diborylbiaryls”, *Chem. Lett.*, 査読有, 46 巻, 2017, 1122–1125.
DOI: 10.1246/cl.170415
6. Hitomi Kawashima, Tomoyuki Yanagi, Chien-Chi Wu, Keisuke Nogi, and Hideki Yorimitsu, Regioselective C–H Sulfanylation of Aryl Sulfoxides by Means of Pummerer-Type Activation”, *Org. Lett.*, 査読有, 19 巻, 2017, 4552–4555. (国際共著論文)
DOI: 10.1021/acs.orglett.7b02147
7. Shun Tsuchiya, Hayate Saito, Keisuke Nogi, and Hideki Yorimitsu, “Manganese-Catalyzed Ring Opening of Benzofurans and Its Application to Insertion of Heteroatoms into the C2–O Bond”, *Org. Lett.*, 査読有, 19 巻, 2017, 5557–5560.
DOI: 10.1021/acs.orglett.7b02660
8. Keita Yamamoto, Shinya Otsuka, Keisuke Nogi, and Hideki Yorimitsu, “Nickel-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Aryl Sulfoxides with Arylzinc Reagents: When the Leaving Group is an Oxidant”, *ACS Catal.*, 査読有, 7 巻, 2017, 7623–7628.
DOI: 10.1021/acscatal.7b02347
9. Yuto Yoshida, Keisuke Nogi, and Hideki Yorimitsu, “C–S Bond Alkynylation of Diaryl Sulfoxides with Terminal Alkynes by Means of a Palladium-NHC Catalyst” *Synlett*, 査読有, 28 巻, 2017, 2561–2564.
DOI: 10.1055/s-0036-1591676
10. Ke Gao, Keita Yamamoto, Keisuke Nogi, and Hideki Yorimitsu, “Palladium-Catalyzed Arylation of Benzylic C–H Bonds of Azaarylmethanes with Aryl Sulfides”, *Synlett*, 査読有, 28 巻, 2017, 2956–2960.
DOI: 10.1055/s-0036-1589098
11. Hiroko Minami, Shinya Otsuka, Keisuke Nogi, and Hideki Yorimitsu, “Palladium-Catalyzed Borylation of Aryl Sulfoniums with Diborons”, *ACS Catal.*, 査読有, 8 巻, 2018, 579–583.
DOI: 10.1021/acscatal.7b03841
12. Yuto Yoshida, Keisuke Nogi, and Hideki Yorimitsu, “Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Sulfoxides” *Org. Lett.*, 査読有, 20 巻, 2018, 1134–1137.
DOI: 10.1021/acs.orglett.8b00060

[学会発表] (計 24 件)

1. 齊藤颯・大塚慎也・野木馨介・依光英樹、ロジウム触媒によるジベンゾチオフェン類の開環ジボリル化反応、日本化学会第97春季年会、2017年3月、慶應義塾大学(横浜)
2. 大塚慎也・野木馨介・依光英樹、パラジウム触媒を用いたヘテロアリールスルフィドへのイソシアニド挿入、日本化学会第98春季年会、2018年3月、日本大学船橋キャンパス

3. 齊藤颯・野木馨介・依光英樹、ジシランを用いた銅触媒によるベンゾフラン類の開環シリル化、日本化学会第98春季年会、2018年3月、日本大学船橋キャンパス
4. 南裕子・野木馨介・依光英樹、パラジウム触媒による一酸化炭素を用いたアリーールスルホニウムのカルボニル化、日本化学会第98春季年会、2018年3月、日本大学船橋キャンパス
5. 福田淳一・野木馨介・依光英樹、コバルト触媒とアルキルマグネシウム反応剤を用いたアリーールスルホンのアレーンへの還元、日本化学会第98春季年会、2018年3月、日本大学船橋キャンパス
6. 宇野大介・南裕子・大塚慎也・野木馨介・依光英樹、パラジウム触媒を用いたアリーールスルホニウムの溝呂木・ヘック反応、日本化学会第98春季年会、2018年3月、日本大学船橋キャンパス
7. 高橋郁也・野木馨介・依光英樹、ニッケル触媒を用いたジアアリーールスルホンのビアアリーールへの脱亜硫酸反応、日本化学会第98春季年会、2018年3月、日本大学船橋キャンパス
8. 山岸拓幹・土屋駿・野木馨介・依光英樹、ニッケル触媒を用いたアザアレーンとシリルリチウムの反応、日本化学会第98春季年会、2018年3月、日本大学船橋キャンパス
9. 土屋駿・齊藤颯・野木馨介・依光英樹、ベンゾフラン類の開環反応を利用した2位炭素-酸素間へのヘテロ原子挿入反応、第111回有機合成シンポジウム、2017年6月、岡山大学
10. 齊藤颯・野木馨介・依光英樹、ロジウム触媒によるジベンゾチオフェン類の開環ジボリル化反応、第111回有機合成シンポジウム、2017年6月、岡山大学
11. 南裕子・大塚慎也・野木馨介・依光英樹、パラジウム触媒によるアリーールスルホニウム塩のボリル化、第6回JACI/GSCシンポジウム、2017年7月、東京
12. 齊藤颯・野木馨介・依光英樹、ロジウム/銅共触媒によるジベンゾチオフェン類の開環ジボリル化反応、第64回有機金属化学討論会、2017年9月、東北大学
13. 土屋駿・齊藤颯・野木馨介・依光英樹、マンガン触媒によるベンゾフラン類の開環反応を利用した2位炭素-酸素間へのヘテロ原子挿入、第64回有機金属化学討論会、2017年9月、東北大学
14. 南裕子・大塚慎也・野木馨介・依光英樹、パラジウム触媒によるアリーールスルホニウム塩のボリル化、第64回有機金属化学討論会、2017年9月、東北大学
15. 南裕子・大塚慎也・野木馨介・依光英樹、パラジウム触媒によるアリーールスルホニウム塩のボリル化、第34回有機合成化学セミナー、2017年9月、金沢市文化ホール
16. 土屋駿・齊藤颯・野木馨介・依光英樹、マンガン触媒によるベンゾフラン類の開環反応を利用した2位炭素-酸素間へのヘテロ原子挿入、第34回有機合成化学セミナー、2017年9月、金沢市文化ホール
17. 土屋駿・齊藤颯・野木馨介・依光英樹、マンガン触媒によるベンゾフラン類の開環反応を利用した2位炭素-酸素間へのヘテロ原子挿入、第7回CSJフェスタ、2017年10月、タワーホール船堀(東京)
18. 大塚慎也・野木馨介・依光英樹、ハパラジウム触媒を用いたヘテロアリーールスルフィドの炭素-硫黄結合へのイソシアニド挿入、第44回有機典型元素化学討論会、2017年12月、東京工業大学
19. Hayate Saito, Shinya Otsuka, Keisuke Nogi, and Hideki Yorimitsu, "Nickel-Catalyzed Boron Insertion into the C2-O Bond of Benzofurans", Nordic/Kyoto OMCOS 2017, 2017年6月、京都大学桂キャンパス
20. Hiroko Minami, Shinya Otsuka, Keisuke Nogi, and Hideki Yorimitsu, "Pd-Catalyzed Borylation of Aryl Sulfonium Salts with Diborons", Nordic/Kyoto OMCOS 2017, 2017年6月、京都大学桂キャンパス
21. Shun Tsuchiya, Hayate Saito, Keisuke Nogi, and Hideki Yorimitsu, "Manganese-Catalyzed Ring-Opening of Benzofurans and its Application to Insertion of Heteroatom into the C2-O Bond", Nordic/Kyoto OMCOS 2017, 2017年6月、京都大学桂キャンパス
22. Hiroko Minami, Shinya Otsuka, Keisuke Nogi, and Hideki Yorimitsu, "Pd-Catalyzed

Borylation of Aryl Sulfonium Salts with Diborons”, 19th International Symposium on Organometallic Chemistry Directed towards Organic Synthesis (OMCOS 19), 2017年6月-7月, 濟州島 (韓国)

23. Shinya Otsuka, Keisuke Nogi, and Hideki Yorimitsu, “Palladium-Catalyzed Insertion of Isocyanides into Heteroaryl Sulfides”, 19th International Symposium on Organometallic Chemistry Directed towards Organic Synthesis (OMCOS 19), 2017年6月-7月, 濟州島 (韓国)

24. Hayate Saito, Keisuke Nogi, and Hideki Yorimitsu, “Nickel-Catalyzed Boron Insertion into the C2-O Bond of Benzofurans”, 19th International Symposium on Organometallic Chemistry Directed towards Organic Synthesis (OMCOS 19), 2017年6月-7月, 濟州島 (韓国)

〔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

〔研究室 HP〕

http://kuchem.kyoto-u.ac.jp/orgchem/yorimitsu_lab/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野木 馨介 (NOGI, Keisuke)

京都大学・大学院理学研究科・助教

研究者番号：60779148

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし

(4) 研究協力者

依光 英樹 (YORIMITSU, Hideki)

京都大学・大学院理学研究科・教授

大塚 慎也 (Otsuka, Shinya)

京都大学・大学院理学研究科・大学院生