

令和 元年 6 月 14 日現在

機関番号：13801

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05770

研究課題名(和文) 二核カルボキシラートパラジウム触媒による位置選択的な炭素水素結合変換反応

研究課題名(英文) Regioselective functionalization of C-H bonds by dinuclear carboxy palladium complexes

研究代表者

塚田 直史 (Tsukada, Naofumi)

静岡大学・理学部・准教授

研究者番号：70292240

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)： 共役系分子の新しい合成法の開発を目的として、二核パラジウム錯体を触媒として用いた位置選択的な炭素水素結合直截的官能基化反応について研究を行った。その結果、各種五員環ヘテロ芳香環の新たな位置選択的アリール化反応を開発することができた。さらに、この知見を基にアルケニル化反応およびアルケニル化反応への展開にも成功した。アリール化反応とアルケニル化反応では、二核パラジウム錯体の特性を活かし、これまでにほとんど報告例がない 位での反応を達成することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヘテロ芳香環は、医薬品等の生理活性物質あるいは様々な有機機能材料に多く含まれる構造であり、共役系の置換基を導入することでそれらの物性は大きく変化する。より高機能な機能性分子を探索するために、簡便で効率的な導入法が求められている。本研究では、ヘテロ芳香環を予備修飾することなく、共役置換基を直截導入する反応を開発した。また、二核錯体を触媒として用いることにより位置選択性が変化し、これまで合成が困難であった構造異性体を合成することが可能となった。

研究成果の概要(英文)： In order to develop a novel method for synthesis of pi-conjugated molecules, regioselective and direct functionalization of C-H bonds was studied by using dinuclear palladium complexes as catalysts. Several novel regioselective arylation reactions of various heteroaromatics were found. Based on the results, the alkynylation and alkenylation reactions were also developed. By using dinuclear palladium complexes as catalysts, beta-selectivity, for which there have been few reports, was achieved.

研究分野：有機合成化学

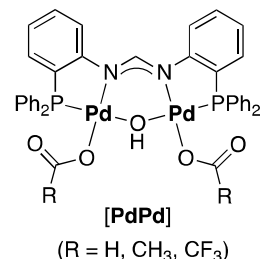
キーワード：パラジウムチオフェン フラン 炭素水素結合活性化 アリール化反応 アルケニル化反応 アルキニル化反応

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

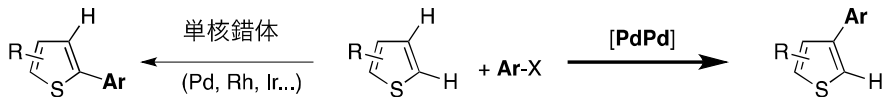
1. 研究開始当初の背景

遷移金属錯体を用いた触媒反応は、現代の有機合成に欠かせないものとなってきている。その反応の多くは単一の金属中心で進行するが、固体触媒や生体触媒に見られる多金属中心の相乗効果を錯体触媒に利用することができれば、その機能性・多様性はさらに向上することが期待される。これまでに錯体化学の分野では様々な複核錯体が合成されているものの、有機合成反応の触媒としての利用を前提に設計されたものは少なく、新しい触媒作用を示す例はごくわずかであった。本研究者は、触媒としての利用を企図して独自に新規二核錯体を設計し、その合成および触媒機能について研究を行ってきた。系統的に合成してきたそれらの二核錯体の中で、アミジナートを中心骨格とするキレート架橋配位子により構成された二核パラジウム錯体が、単核錯体では不可能な様々な触媒作用を示すことを見出してきた。

有機合成において、炭素-水素結合の直截的変換反応は、反応工程数の削減および廃棄副生物の減少を可能にするだけでなく、学術的にもチャレンジングな研究課題であり、近年精力的に研究が行われてきた。その結果、様々な反応が開発されてきたが、しかし、有機分子には多数の炭素-水素結合が存在するため、位置選択性の制御は非常に困難な課題として未だ残されている。例えば、誘導基をもたない芳香環の炭素-水素結合のアリール化では、単一生成物を得るために置換基の立体反発や水素の酸性度で位置選択性を調節する必要があり、限定した基質でしか実現できていなかった。置換基に影響されず普遍的に位置選択性を制御できる触媒の開発は重要で、かつ応用範囲が広い研究課題である。本研究者は本研究開始前に、二核錯体の触媒活性の研究の中で、カルボキシラートが配位したパラジウム錯体がハロゲン化アリールによるチオフェンのアリール化反応に活性を示すことを見出し



ており、さらに、この反応はチオフェンの β 位で選択的に進行することも明らかにしていた。チオフェンの炭素-水素結合直截的変換反応は一般的に α 位で進行することが知られており、この結果は、本研究者がこれまで研究を行ってきた二核錯体特有の新しい触媒活性を示すものであった。



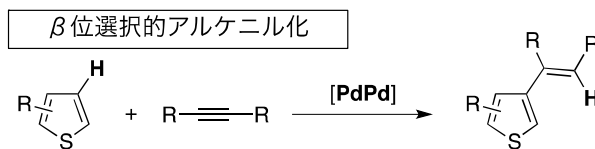
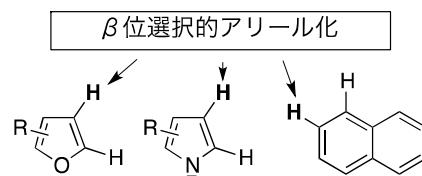
2. 研究の目的

本研究では、より普遍的な位置選択性を示す触媒系および新たな炭素-水素結合直截変換反応の開発を行うことを目標として、上述したアリール化反応における二核カルボキシラート錯体の触媒活性および位置選択性についての調査を基に、次の課題の達成を目的とした。

(1) 錯体構造と選択性の相関の調査あるいは量論反応により、選択性を示す機構を解明する。また、様々なチオフェン、ハロゲン化アリールへの適応性について調査し、有機合成における有用性を確認する。

(2) 上記反応を、フランおよびピロールのアリール化反応にも拡張する。また、ナフタレン、アントラセン等のアセンの直截的変換反応への適用性を明らかにする。

(3) 上記知見を基に、新たな位置選択的炭素-水素結合直截変換反応を開発する。例えば、本研究者はこれまでにアルキンによるチオフェンの β 位アルケニル化を報告しているが、上記二核カルボキシラート錯体を用いる触媒系を探索することにより、位置選択的 β 位アルケニル化反応を開発する。



3. 研究の方法

(1) チオフェンのアリール化における β 位選択性を示す機構の解明

反応中間体の単離による機構解明を試みる。二核カルボキシラート錯体とチオフェンまたはハロゲン化アリールの量論的な反応で得られた錯体を単離し、X線結晶構造解析により分子構造を決定する。

立体的および電子的性質を変えたキレート架橋配位子を用い、選択性への影響を調べ、機構解明のための知見の一つとする。これは、より高活性、高位置選択性を示す触媒の開発も兼ねる。リン上の置換基や、パラジウム上のカルボキシラート配位子の立体的因子、電子的因子についても検討する。

(2) チオフェンの位置選択的アリール化の適用範囲の調査

さらに広範な基質に対する一般性を確認し、有機合成法としての有用性を明らかにする。もし、基質により選択性の低下や逆転が見られる場合には、反応機構の調査で得られた知見を基に錯体構造のチューニングを再度行い、高選択性を示す錯体の探索を続ける。

(3) ピロールおよびフランへの展開

位置選択的直截アリール化反応をピロールおよびフラン等の反応に展開する。反応が困難な場合、および位置選択性が低い場合には、反応機構の調査で得られた知見を基に触媒系の最適化を行う。

(4) アセチン等の多環式芳香族炭化水素への展開

上記の検討で開発した触媒を用い、ナフタレン、アントラセン等のアセチンのアリール化を行う。端部のアリール化を目的に検討を行うが、予想と異なる位置選択性が得られた場合は、目標を転換して検討を続ける。

(5) 位置選択的アルケニル化反応等への応用

アルキンによる芳香環のアルケニル化反応を行う。主に 位で進行する反応を既に報告済みであるが、上記の研究で開発した触媒系を用いることにより 位選択的なアルケニル化反応を構築する。

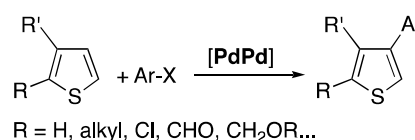
4. 研究成果

(1) チオフェンのアリール化における 位選択性を示す機構の解明

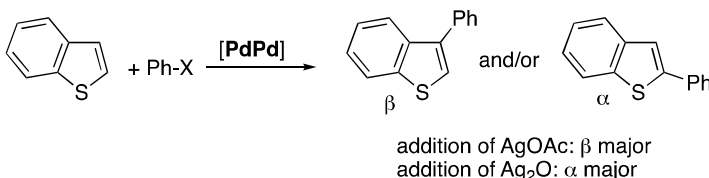
二核カルボキシラートパラジウム錯体とエチルチオフェン、ペンチルフランまたはヨードベンゼンとの量論反応により反応中間体の単離を試みた。様々な条件下で反応を行ったが、残念ながら単離および構造解析が可能な中間体を得ることはできなかった。また、しかし、錯体の構造と 位選択性の相関について検討した結果、類似の単核錯体では 位選択性は全く見られず、この選択性は二核錯体特有のものであることが確認された。

(2) チオフェンの位置選択的アリール化の適用範囲の調査

上記の二核触媒を用いる位置選択的アリール化反応によって、様々なヨードアレーンで様々なチオフェンのアリール化を行うことが可能であることを明らかにできた。電子求引性基を有するヨードアレーンを用いた反応では選択性が低下したものの、ほとんどの反応でアリール化生成物が得られた。



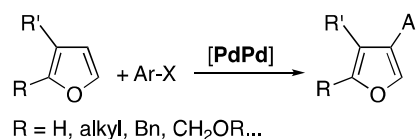
ベンゼンが縮環したベンゾチオフェンの反応を同様の条件下で行うと、収率選択性ともに低いものであった。しかし、反応条件の検討の結果、添加剤として用いる銀塩を適切に選択することにより高い 位選択性および良好な収率でアリール化生成物を得ることに成功した。また、銀塩を変更するだけで、位置選択性を逆転できることも見出した。この発見は、研究期間終了間際であったため、十分な精査はできていない。今後の課題である。



(3) ピロールおよびフランへの展開

各種ピロールのアリール化について検討した。チオフェンと異なりヘテロ元素上に置換基を導入できるため選択性の制御は容易と考えられたが、窒素上の置換基の大きさや電子的性質に関わらず反応を 位選択的に進行させることはできなかった。

これまでに 位選択的なアリール化反応しか報告例のないフランの反応についても検討した。チオフェンの反応と同様の反応条件で 位選択的にアリール化することができた。様々な置換基を有するフランに適用可能であった。



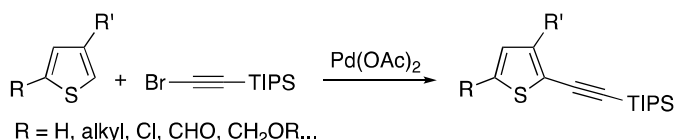
(4) アセチン等の多環式芳香族炭化水素への展開

二核パラジウム触媒を用いて、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン、ピレン等のアリール化反応を検討したが、残念ながら、アリール化生成物は全く得られなかった。

(5) 位置選択的アルケニル化反応等への応用

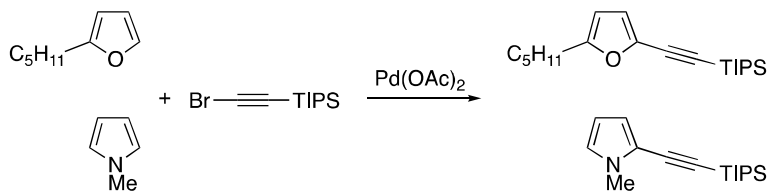
アリール基以外の 拡張置換基の導入についても検討した。当初アルキンへの付加反応によるアルケニル化反応を考えていたが、反応機構が大きく異なり困難が予想されたため、ハロアルキンおよびハロアルケンを用いた反応を検討した。

1-プロモ(トリイソプロピルシリル)アセチレン(Br-TIPSA)とエチルチオフェンの反応を検討したところ、位置選択性は低かったものの、期待通りアルキニル化生成物が得られた。ヘテロ芳香環のアルキニル化反応に関しては 位選択的な反応についても報告例が極めて少ないため、両方の位置選択性について検討した。反応条件の最適化を行なった結果、 位選択的な反応は達成できなかったが、酢酸パラジウムを触媒に用いることにより 位選択的なアルキニル化反応に成功した。様々な置換基を有するチオフェンに適用可能であった。Br-TIPSA 以外のアルキニル化剤では収率が低かったが、生成物のアルキニル基上のトリイソプロピルシリル基は脱保護の後、様々な官能基を導入可能であり、様々なアルキニルチオ

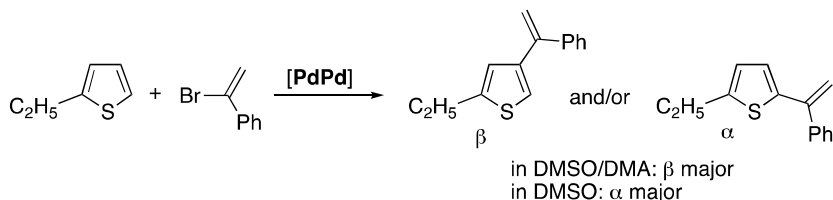


フェンの形式的合成が可能であった。また、ホルミル基やアセチル基のような電子求引性基が置換したチオフェンでは反応が進行しなかった。しかし、カルボニル基をヒドロキシ基に還元後シリル保護したチオフェンでは 位選択的にアリール化が進行した。ヒドロキシ基の脱保護の後、酸化することにより、形式的なホルミルチオフェンの アルキニル化を達成した。

同様の反応条件を用いて *N*-メチルピロールおよび *n*-ペンチルフランの アルキニル化反応にも成功した。また、ベンゼンが縮環したヘテロ芳香環は、上記のアリール化反応と同様に反応性および位置選択性において異なる傾向を示すことがわかった。ベンゾチオフェンでの反応では アルキニル化体、インドールの反応では アルキニル化体を高い位置選択性で得ることに成功した。



ハロアルケンを用いたアルケニル化反応はこれまで報告例がないため、これについても検討した。-プロモスチレンとエチルチオフェンの反応を検討したところ、アルケニル化体を得ることができた。この反応は一般的な酢酸パラジウムなどでは全く進行せず、上記の二核パラジウム錯体を触媒に用いたときのみ進行した。さらに興味深いことに、溶媒を変えると位置選択性が逆転することがわかった。研究期間終盤に見出した知見であり、反応条件の最適化などは今後の課題である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

Takahiro Goto, Hayate Kato, Naofumi Tsukada, Direct beta-Arylation of Furans with Aryl Iodides Catalyzed by Dinuclear Palladium Complexes, *Heterocycles* 2017, Vol. 94, No. 12, 2222-2228, 査読有
DOI: 10.3987/COM-17-13824

Yohei Maki, Takahiro Goto, Naofumi Tsukada, Selective beta-Arylation of Thiophenes with Aryl Iodides Catalyzed by Dinuclear Palladium Carboxylate Complexes, *ChemCatChem* 2016, Vol. 6, No. 4, 699-702, 査読有
DOI: 10.1002/cctc.201501132

〔学会発表〕(計4件)

浅原希望、塚田直史、二核パラジウム錯体を用いたチオフェンの直接アルケニル化反応、日本化学会第99春季年会、2019年

望月拓真、塚田直史、パラジウム触媒を用いたインドールの直接アルキニル化反応、日本化学会第98春季年会、2018年

加藤颯、塚田直史、パラジウム触媒を用いたチオフェンの直接アルキニル化反応、日本化学会第97春季年会、2017年

塚田直史、二核パラジウム錯体によるチオフェンおよびフランのベータ位選択的 direct アリール化反応、第63回有機金属化学討論会、2016年

〔その他〕

塚田研究室ホームページ

<https://wvp.shizuoka.ac.jp/tsukada/>

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。