

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K17907

研究課題名(和文) ニッケル錯形成によるアライン極性転換を利用した複雑芳香環構築法の開発

研究課題名(英文) Development of complex aromatic compounds based on aryne-umpolung via Ni-complexation

研究代表者

隅田 有人 (Sumida, Yuto)

国立研究開発法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・研究員

研究者番号：40630976

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：アラインは芳香族化合物の合成素子として有用な高活性化学種であり、他の手法では困難な多置換ベンゼン類の合成に応用されてきた。本研究では、アラインの新たな利用法の開拓を目的として、アライン-Ni錯体の多様性を指向した簡便調製法を確立し、さらに低原子価Niとの錯形成によるアラインの極性転換を利用した新しい方法論を開発した。具体的には、アライン-Ni錯体の連続修飾による多置換芳香環の合成法およびアラインのヘテロ三量化による非対称トリフェニレン類の合成法の開発に成功した。本手法で得られた生成物は、難度の極めて高い芳香環化合物の合成を可能にするため、革新的な複雑芳香環合成戦略となると期待できる。

研究成果の概要(英文)：Aryne is an extremely reactive species and has been used as a useful building block to construct multi-substituted aromatic compounds. In this research, for developing application methods of aryne, we have established a facile preparation method of aryne-Ni complexes having various substituents. We also have achieved new methods using umpolung of aryne, that is, the synthesis of multi-substituted aromatic rings via double functionalization of aryne-Ni complexes, and cross-selective [2+2+2] cycloaddition of three kinds of arynes giving unsymmetrical triphenylenes.

By using these methods, it has become possible to make structurally complex polysubstituted arenes or polycyclic aromatic hydrocarbons which are difficult to synthesize by conventional methods. We expect that these methods enable us to obtain the straightforward construction of diverse aromatic molecules.

研究分野：有機合成化学、有機金属化学、ケミカルバイオロジー

キーワード：アライン アライン-ニッケル錯体 多置換芳香環 多環芳香族炭化水素 含ハウ素前駆体 非対称トリフェニレン

## 1. 研究開始当初の背景

多置換芳香環や多環芳香族炭化水素の自在合成は、合成化学における重要な課題である。これに対してアラインは、芳香族化合物の合成素子として有用な高活性化学種であり、他の方法では困難な多置換ベンゼン類の合成に応用されてきた。アラインが求電子的な性質を示す一方で、アライン-金属錯体は求核的な性質であることが知られている。しかしその研究は未だ限定的であり、構造有機化学あるいは錯体化学的な検討に留まっていた。これは、アライン-金属錯体の簡便な合成法が不足していたことが原因として挙げられる。そのため、多様な置換基を有するアライン-金属錯体の調製や反応性に関する知見、さらにそれらに基づく合成素子としての活用は不十分であった。

これまで報告されているアライン-Ni 錯体の調製法は、終盤で強力な還元剤が必要<sup>[1]</sup>だったり、穏和に調製が可能であるもの前駆体の合成が煩雑<sup>[2]</sup>であるなど、多様かつ複雑な構造を有するアライン-Ni 錯体の調製には不向きであった。

## 2. 研究の目的

本研究課題では、アラインの新たな利用法の開拓を目的として、低原子価ニッケル (Ni) との錯形成による「アラインの極性転換」を提案し、効率的なアライン-Ni 錯体の合成法の開発と、その新奇な反応性を活用することで、革新的な複雑芳香環合成法の確立を実現する。

本研究では、まずアライン-Ni 錯体の多様性を指向した調製法を確立する。さらに Ni との錯形成によるアラインの極性転換を利用した新しい方法論を開発し、既存の手法とは異なった新規芳香族合成を実現する。

## 3. 研究の方法

申請者は最近、オルト位に良い脱離基である OTf 基を有するボロン酸エステルから効率よくアラインを発生できることを見出した<sup>[3]</sup>。このアライン前駆体は、フェノールまたは 2-ハロフェノールから Ir 触媒による直接的オルト位ホウ素化<sup>[4]</sup>、または宮浦・石山ホウ素化<sup>[5]</sup>によってホウ素官能基を導入した後、つづく Tf 化によって 2 工程で調製できるため、種々の官能基を有する前駆体の調製が可能である。

本研究では、このアライン前駆体を利用して、低原子価 Ni への酸化的付加、つづく塩基による分子内トランスメタル化を経由することで、穏和な条件下、多彩な構造が誘導可能な実用性の高いアライン-Ni 錯体調製法を確立する。

次に、このアライン-Ni 錯体調製法を基盤技術として、新たな化学変換を開発する。アライン-Ni 錯体の求核的な反応特性を利用し、さまざまな反応剤を検討することで多置換芳香族合成法を確立する。さらに、求電子

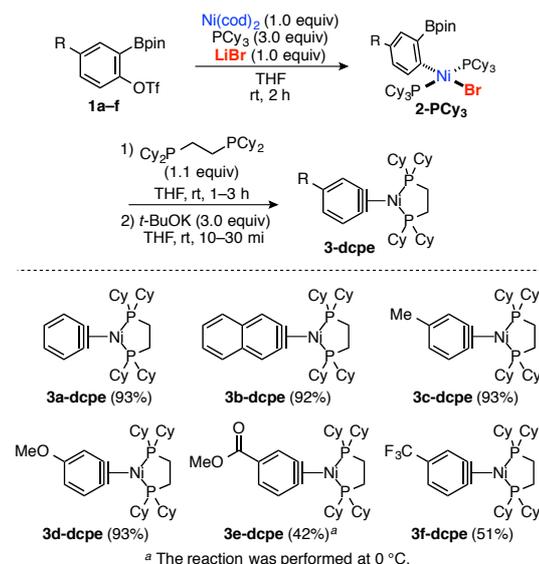
的なアラインと求核的なアライン-Ni 錯体の対照的な反応性を活用することで、異種アライン連続環化付加反応による多環芳香族炭化水素の構築を実現する。

## 4. 研究成果

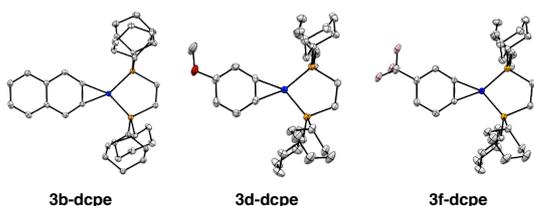
本研究では、まずアライン-Ni 錯体の汎用性の高い簡便法を確立し①、続いてアライン-Ni 錯体を用いた新規化学変換の開発を行った。具体的には、極性転換を利用した二重官能基化による多置換芳香環合成法の開発②、アラインのヘテロ三量化による新規トリフェニレン合成法の開発③、合成が困難な三環性縮環化合物の迅速合成法の開発を行った④。

## ① アライン-Ni 錯体の簡便調製法の開発

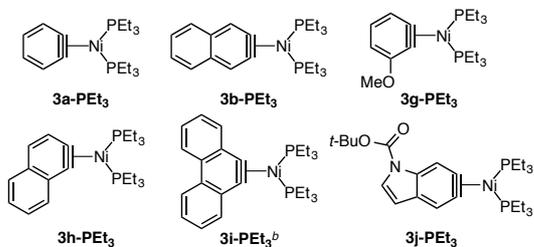
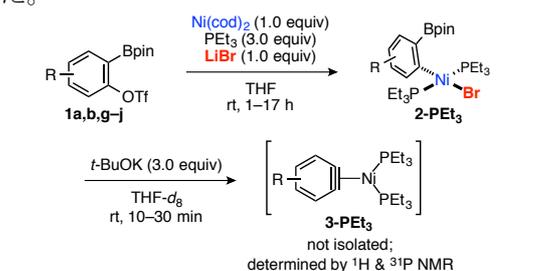
独自で開発したアライン前駆体 *boryl phenyl triflate* **1** に対し、1 当量の Ni(cod)<sub>2</sub> 錯体と 2 当量の tricyclohexylphosphine (PCy<sub>3</sub>) 配位子を反応させたところ、目的の酸化的付加錯体は得られず、酸処理後、原料が 72% 回収されたことから、酸化的付加反応自体が進行していないことが明らかとなった。そこで、酸化的付加反応の促進と生成物の安定化を目的に臭化リチウムを添加したところ、定量的に酸化的付加錯体を得られた。その後、安定化を目的に嵩高い二座配位子である bis(dicyclohexylphosphino)ethane (DCPE) による配位子交換を行なった後、potassium *tert*-butoxide による分子内トランスメタル化を経由することにより、ベンザイン-Ni 錯体へと導いた。同様の手法により、これまで合成の難しかった種々の置換基を有するアライン-Ni(dcpe)錯体の合成に成功した。



錯体の同定は、各種 NMR 解析、元素分析、HRMS、IR により行った。また、naphthalene-Ni(dcpe)錯体、methoxybenzyl-Ni(dcpe)錯体、trifluoromethylbenzyl-Ni(dcpe)錯体において良好な結晶が得られたため、単結晶 X 線構造解析により、その構造を確認した。



一方で、高い基質や indole 型の基質に関しては、PCy<sub>3</sub> 配位子を用いた酸化付加反応が遅いもしくは困難であったため、より小さい triethylphosphine (PEt<sub>3</sub>) 配位子を用いることによりアライン-Ni(PEt<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 錯体へと誘導した。



<sup>b</sup> The reaction was performed for 6.5 h.

続いて、合成した naphthalene-Ni(dcpe)錯体に対し種々の求電子剤を反応させることにより、アライン-Ni 錯体の合成素子としての適応性を調査した。その結果、iodomethane のような優れた求電子剤や allyl bromide や *tert*-butyl acrylate などの分子内に π 配位部位を有する基質と効率よく反応し、対応する aryl-Ni 錯体を与えた。

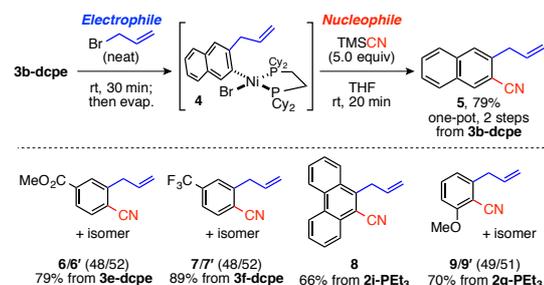
また、4-methoxybenzyl-Ni(dcpe)錯体および 4-trifluoromethylbenzyl-Ni(dcpe)錯体の iodomethane に対する反応速度を <sup>31</sup>P NMR モニタリングによりそれぞれ算出したところ、電子豊富な 4-methoxybenzyl-Ni(dcpe)錯体の方がより速やかに iodomethane との反応が進行することが分かった。これは、アライン-Ni 錯体が求核剤として作用していることを示唆している。

## ② 極性転換を利用した二重官能基化による多置換芳香環合成法の開発

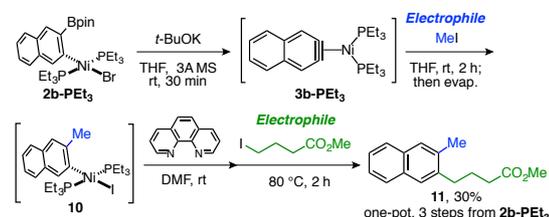
アライン-Ni 錯体を出発原料として、二重官能基化の開発を行った。アライン-Ni 錯体に対して化学変換 (1st reaction) を行った場合、その生成物は炭素-Ni 結合を残しており、これを利用したさらなる官能基化 (2nd reaction) が行えるため、これまでの手法では困難かつ多彩な多置換芳香環の構築が可能となる。

そこで、naphthalene-Ni(dcpe)錯体に対し

allyl bromide を反応させた後 (1st reaction)、trimethylsilyl cyanide を反応させると (2nd reaction)、高度に官能基化された 3-allyl-2-naphthonitrile が高収率で得られた。同様の反応が他のアライン-Ni(dcpe)錯体およびアライン-Ni(PEt<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 錯体においても問題なく進行し、求電子剤に続く求核剤による芳香環の二重官能基化反応を確立した。一般にアラインは、求核剤、求電子剤の順で反応することから、この結果は、「アラインの極性転換」が表出した結果と理解できる。



さらに、単座のアライン-Ni(PEt<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 錯体では、iodomethane を反応させた後 (1st reaction)、系中での 1,10-phenanthroline による配位子交換を鍵として、2nd reaction でもう一種類のハロゲン化アルキル methyl 4-iodobutyrate を逐次的に導入する二重アルキル化を見出した。これは連続的な求電子剤との反応であり、Ni 錯体に特有の反応といえる。本手法で得られる生成物は、既存の方法では単段階合成は困難と考えられ、優れた多置換芳香環合成技術となると期待される。

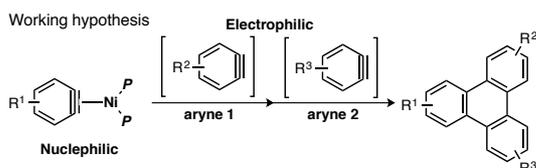


①、②に関する研究成果は、Organic Letter 誌に投稿し、掲載された (雑誌論文③)。

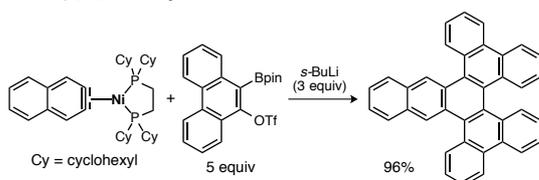
## ③アラインのヘテロ三量化による新規トリフェニレン合成法の開発

アライン-Ni 錯体は、これまでにジインなどの電子不足なアルキンと反応して [2+2+2] 環化付加反応を起こすことが報告されている<sup>[6]</sup>。そこで、アライン-Ni 錯体の求核的な性質を利用すれば、求電子的なアラインと交差選択的に反応させられるのではないかと考えた。通常、アラインは極めて反応性が高いため、アラインともう一種類のアラインを交差選択的に反応させることは非常に困難であるが、この大きな反応性の違いを利用することにより、これまでの手法では合成困難なトリフェニレン骨格の構築が可能になると期待される。トリフェニレンは、次世代材料として注目されているナノグラフェンの構成単位としても魅力的な分子であり、これ

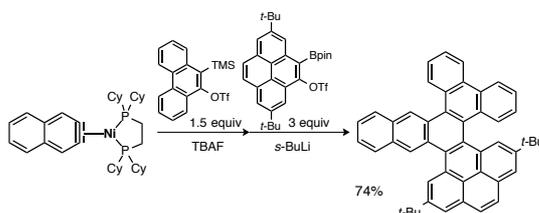
までにその効率的な合成法が多く報告されている<sup>[7]</sup>。特に、遷移金属触媒によるアラインの三量化はトリフェニレン骨格の直接的な構築を可能にする優れた手法である<sup>[8]</sup>。しかしながら、非常に高い反応性を有するアラインの反応を制御することは困難であるため、三種の異なるアラインによる非対称トリフェニレンの合成は依然課題として残っている。そこで本研究では、アライン-Ni 錯体の反応特性を利用することにより、非対称トリフェニレン類のモジュラー合成を目指し、アライン-アラインの形式的クロスカップリングの開発を行うこととした。



実際に、我々が開発したベンザイン前駆体からフェナントラインを発生させ、アライン-Ni 錯体に反応させたところ、アライン二種による[2+2+2]環化付加体が極めて高い収率で得られた。



また、C<sub>2</sub> 対称トリフェニレンだけでなく、アライン-Ni 錯体に対し、さらに二種類のアラインを連続的に反応させることにより、全ての芳香環ユニットの異なる非対称トリフェニレン誘導体も高収率で得ることに成功した。本手法は、市販では入手困難なアライン前駆体も適用可能であることから、このように嵩高かつ大きくπ共役系が拡張したトリフェニレン誘導体が合成できる点は注目に値する。



トリフェニレン類などのπ共役化合物の自在合成は、合成化学、材料科学だけでなく生命科学をはじめとする様々な分野の発展に寄与すると考えられる。本研究の形式的アラインヘテロ三量化反応は、未踏のトリフェニレン環構造の構築を可能にするため、新たな物質特性を有するマテリアル創出に繋がると期待される。

#### ④ 三環性縮環化合物の迅速合成法の開発

アライン-Ni 錯体ともう一分子のアラインの反応によって形成されるジアリールニッケラサイクル中間体を単離し、さらにこの

錯体をプラットフォーム分子として種々の化学変換に用いることができれば、トリフェニレン誘導体だけでなく三環性縮環化合物の迅速合成が可能になると考えた。

現在のところ、芳香環ユニットの異なるジアリールニッケラサイクル中間体の単離には至っていないが、<sup>1</sup>H, <sup>31</sup>P NMR、ESI-MSによりその存在を確認した。ニッケラサイクルはCO挿入が進行することが知られており<sup>[9]</sup>、系中でジアリールニッケラサイクルを形成させた後、一酸化炭素雰囲気下で反応を行った結果、非対称な fluorenone 誘導体が良い収率で得られた。現在、ジアリールニッケラサイクルを利用したその他の三環性縮環化合物の迅速構築法を開拓中である。

③、④に関する研究成果は、現在論文投稿準備中である。

#### <引用文献>

- [1] M. A. Bennett, H. P. Schwemlein, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1989**, *28*, 1296–1320. [2] M. Retbøll, A. J. Edwards, A. D. Rae, A. C. Willis, M. A. Bennett, E. Wenger, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8348–8360. [3] Y. Sumida, T. Kato, T. Hosoya, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2806–2809. [4] T. A. Boebel, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7534–7535. [5] T. Ishiyama, N. Miyaura, *Chem. Rec.* **2004**, *3*, 271–280. [6] M. A. Bennett, E. Wenger *Organometallics* **1995**, *14*, 1267–1277. [7] a) I. Nagao, M. Shimizu, T. Hiyama, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7573–7576. b) M. Iwasaki, Y. Araki, S. Iino, Y. Nishihara, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9247–9263. c) D. Vasu, H. Yorimitsu, A. Osuka, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 7162–7166. [8] a) D. Peña, S. Escudero, D. Pérez, E. Guitián, L. Castedo, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2659–2661. b) Z. Liu, X. Zhang, R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15716–15717. c) J.-A. García-López, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2338–2341. [9] M. A. Bennett, M. Glewis, D. C. R. Hockless, E. Wenger, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 3105–3114.

#### 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3件)

- ① “A study on an unusual S<sub>N</sub>2 mechanism in the methylation of benzyne through nickel-complexation”  
M. Hatakeyama, Y. Sakamoto, K. Ogata, Y. Sumida, T. Sumida, T. Hosoya, S. Nakamura, *Phys. Chem. Chem Phys.* **2017**, *19*, 26926–26933.  
DOI: 10.1039/c7cp04739h  
査読有

- ② “Nickel-Catalyzed Reductive Cross-Coupling of Aryl Triflates and Nonaflates with Alkyl Iodides”  
Y. Sumida, T. Sumida, T. Hosoya,  
*Synthesis* **2017**, *49*, 3590–3601.  
 DOI: 10.1055/s-0036-1588464  
 査読有
- ③ “Preparation of Aryne–Nickel Complexes from *ortho*-Borylaryl Triflates”  
Y. Sumida, T. Sumida, D. Hashizume, T. Hosoya,  
*Org. Lett.* **2016**, *18*, 5600–5603.  
 DOI: 10.1021/acs.orglett.6b02831  
 査読有

[学会発表] (計 12 件)

- ① 隅田有人, 隅田ともえ, 細谷孝充, “アライン–Ni 錯体と 2 種のアラインとの交差選択的 [2+2+2] 環化付加反応による非対称トリフェニレンの合成”, 第 64 回有機金属化学討論会, 2017/9/7, 東北大学川内キャンパス (宮城県仙台市)
- ② 隅田有人, “ホウ素化合物を起点とする多彩な芳香族化合物の合成法の開発”, 第 11 回六甲有機合成研究会, 2017/8/5, 神戸大学工学部 (兵庫県神戸市)
- ③ Yuto Sumida, Tomoe Sumida, Takamitsu Hosoya, “Arynes and Aryne–Nickel Complexes From *ortho*-Borylaryl Triflates”, The 16th International Meeting on Boron Chemistry (IMEBORON XVI), 2017/7/11, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong (China)
- ④ Tomoe Sumida, Yuto Sumida, Takamitsu Hosoya, “Synthesis of Unsymmetrical Triphenylenes via Cross-Selective [2+2+2] Cycloaddition of Aryne–Nickel Complex with Two Arynes”, The 19th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 19), 2017/6/28, International Convention Center JEJU, Jeju Island (Korea)
- ⑤ 隅田有人, 隅田ともえ, 細谷孝充, “共通前駆体からのアライン発生およびアライン–ニッケル錯体調製と複雑芳香環合成への応用”, 第 15 回次世代を担う有機化学シンポジウム (次世代シンポ), 2017/5/26, 日本薬学会長井記念ホール (東京都渋谷区)
- ⑥ 隅田有人, 隅田ともえ, 細谷孝充, “アライン–ニッケル錯体の簡便調製法の開発とそれを利用した多彩な芳香族化合物の合成”, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/26, 東北大学内北キャンパス (宮城県仙台市)
- ⑦ Yuto Sumida, Tomoe Sumida, Takamitsu Hosoya, “Aryne–nickel complexes: a facile synthetic method and application to the synthesis of diverse aromatic compounds

based on their unique reactivity”, International Symposium on C-O Activation (ISCO-2016), 2016/10/26, 姫路商工会議所 (兵庫県姫路市)

- ⑧ Yuto Sumida, Tomoe Sumida, Takamitsu Hosoya, “Generation of Arynes and Preparation of Aryne–Ni Complexes From *ortho*-Borylaryl Triflates”, The 27th International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC 2016), 2016/7/19, Melbourne (Australia)
- ⑨ Yuto Sumida, Tomoe Sumida, Takamitsu Hosoya, “Convenient Synthesis and Synthetic Applications of Aryne–Nickel Complexes”, The 12th International Symposium on Organic Reactions and The 6th German-Japanese Symposium on Electrosynthesis (ISOR-12 and GJSE-6), 2016/4/22, 23, 京都テルサ (京都府京都市)
- ⑩ 隅田有人, 隅田ともえ, 細谷孝充, “アライン–ニッケル錯体の特異な反応性を利用した多彩な芳香族化合物の合成”, 日本化学会第 96 春季年会, 2016/3/25, 同志社大学京田辺キャンパス (京都府京田辺市)
- ⑪ Yuto Sumida, Tomoe Sumida, Takamitsu Hosoya, “Facile Preparation of Aryne–Nickel Complexes from *ortho*-Borylaryl Triflates and Their Synthetic Applications”, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2015), 2015/12/18, Hilton Hawaiian Village, Honolulu (USA)
- ⑫ Yuto Sumida, Tomoe Sumida, Takamitsu Hosoya, “Generation of Arynes and Formation of Aryne–Nickel Complexes from *o*-Borylaryl Triflates”, The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-13), 2015/11/10, リーガロイヤルホテル京都 (京都府京都市)

[図書] (計 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：  
 番号：  
 出願年月日：  
 国内外の別：

○取得状況 (計 件)

名称：  
 発明者：

権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://chemicalbiologyteam.wixsite.com/hosoyateam>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

隅田 有人 (SUMIDA, Yuto)  
国立研究開発法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・  
研究員  
研究者番号：40630976

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

### (4) 研究協力者

( )