

平成 21 年 5 月 28 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2008

課題番号：17065016

研究課題名（和文）芳香族化合物の炭素－水素結合の活性化に基づく高度な増炭素反応

研究課題名（英文） Innovative Advanced Protocols for Constructing Carbon-Carbon Bonds via Activation of Aromatic Carbon-Hydrogen Bond

研究代表者

垣内 史敏 (KAKIUCHI FUMITOSHI)

慶應義塾大学・理工学部・教授

研究者番号：70252591

研究成果の概要：

本研究では、遷移金属触媒を用いた芳香族炭素－水素結合切断を経る炭素－炭素結合生成を伴う反応の機構の解明と新規カップリング反応の開発を行った。その結果、アルケニルエステルを用いたアルケニル化反応、アリール典型金属化合物とのカップリング反応、エステル基やアミド基等の極性官能基の導入反応、アセンキノン類を多置換アセン類へ短工程で変換する新手法など、既存の方法では合成が困難であった化合物を簡便に合成できる手法の開発に成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	2,700,000	0	2,700,000
2006年度	5,400,000	0	5,400,000
2007年度	5,400,000	0	5,400,000
2008年度	5,400,000	0	5,400,000
年度			
総計	18,900,000	0	18,900,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：(1) ルテニウム錯体触媒 (2) 芳香族化合物 (3) 芳香族炭素－水素結合切断 (4) 炭素－炭素結合生成 (5) 酸クロライド類 (6) 不活性結合切断 (7) ヘテロ芳香族化合物 (8) 有機ホウ素化合物

1. 研究開始当初の背景

有機化合物中に偏在する炭素－水素結合を直接有機合成反応に利用する取り組みが、1990年代から活発に検討されていた。中でも、ヘテロ原子の遷移金属への配位を利用した位置選択的炭素－水素結合切断を経る触媒反応は、位置選択的に官能基を導入できるため、現在も有用な変換反応として広く研究されている。本研究課題に着手した当初は、炭

素－水素結合をアルケンやアルキンへ付加をさせるアルキル化やアルケニル化反応、また炭素－水素結合をアルケンと一酸化炭素とを反応させることによるアシル化反応、芳香族ハロゲン化合物を用いた炭素－水素結合のアリール化反応に関する研究が活発に行われていた。しかしながら、炭素－水素結合切断を経る触媒反応の反応機構に関する研究や炭素－水素結合切断を経る極性炭素

官能基の導入、多様な型のアルケニル基の導入、また炭素-水素結合の官能基化を経る有用物質の合成に関する研究はほとんど検討されていなかった。

2. 研究の目的

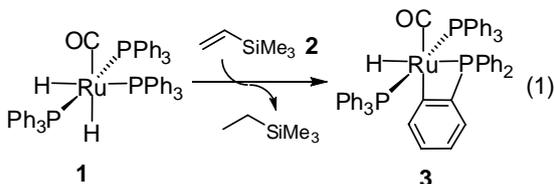
本研究では、遷移金属錯体触媒を用いた芳香族炭素-水素結合切断を経るカップリング反応の新しい形式を開発に関する知見の収集に加えて、開発した反応を利用した有用化合物の新合成法を開発することを目的として検討を行った。加えて、炭素-水素結合の炭素-炭素結合への変換反応に関する反応機構についての知見を得ることにより、開発した触媒反応の更なる展開を行うことを目的として研究を行った。

本研究で開発を目指した新規触媒反応反応は、有機ハロゲン化合物を用いないアルケニル基導入反応、アリール典型金属化合物とのカップリングを利用したアリール基の導入反応、エステル基やアミド基等の極性官能基の導入反応、アセンキノンのアリール化やアルキル化を経る多置換アセン類の短工程合成手法の開発など、これまで導入することが困難であった官能基導入である。

3. 研究の方法

(1) [炭素-水素結合のアルキル化の反応機構の解明]

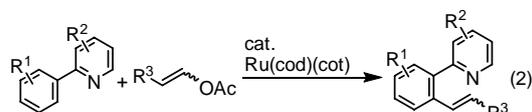
芳香族炭素-水素結合のオレフィンへの触媒的付加反応のうち、芳香族ケトンを用いた反応の機構について、分光学的手法を用いて検討を行った。触媒前駆体には、最も高い触媒活性を示す $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (**1**)を用いた。触媒活性種として0価のルテニウム錯体の関与が推測できたので、錯体**1**をトリメチルビニルシラン(**2**)と反応させることにより、ルテニウム錯体を0価に還元することを行い(式1における錯体**1**から**3**への変換過程)、発生した活性化錯体の構造を ^1H 、 ^{13}C 、 ^{31}P NMR スペクトル等を用いて決定した。



(2) [芳香族炭素-水素結合とアルケニルエステル類とのカップリングを経るアルケニル基導入の手法の開発]

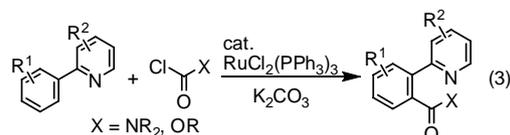
芳香環へのアルケニル基導入反応は、炭素-水素結合のアセチレン類への付加、オレフィンを用いた酸化的カップリング、ハロゲン化アルケニルを用いた反応が開発されているが、アルキル化やアリール化反応と比較して報告例が少ない。

アルケニル基導入反応の出発物質としてアルケニルエステルを用い、有機ハロゲン化合物や有機金属試薬を使用しない位置選択的アルケニル基導入の手法の開発を目指して検討を行った(式2)。



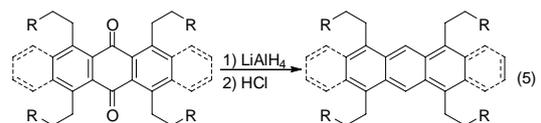
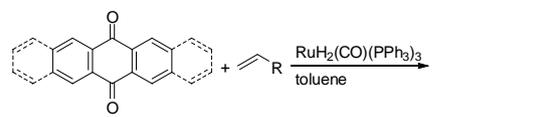
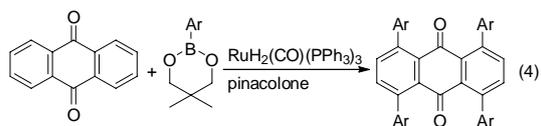
(3) [芳香族炭素-水素結合切断を経る触媒的アミド基およびエステル基導入反応の開発]

芳香族炭素-水素結合の切断を経る炭素官能基導入の手法として、極性の炭素官能基であるアミド基ならびにエステル基の導入を達成できる新規反応の開発を目指して検討を行った。アミド基ならびにエステル基導入には対応する酸塩化物をカップリング剤に用い、芳香族炭素-水素結合切断を経る簡便かつ触媒的な極性官能基導入反応の開発を目指した(式3)。



(4) [多置換アセン類の迅速合成法の開発]

アントラセンキノロンやペンタセンキノロンなどの縮合多環式芳香族ケトンのオルト位アリール化(式4)ならびにアルキル化反応(式5)を利用して、縮合多環式多置換芳香族ケトンの一段階で合成し、それらを還元することにより対応するアセン類へ効率的に変換する手法の開発を目指した。この新手法論で合成できるアセン類は、有機電子材料において高い移動度の発現が期待されている化合物群のひとつである。

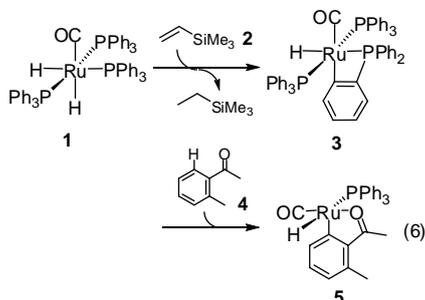


4. 研究成果

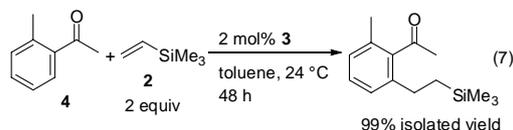
(1) [炭素-水素結合のアルキル化の反応機構の解明に関する成果]

$\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (**1**)とトリメチルビニルシラン(**2**)との反応により、 $\text{Ru}(\text{H})(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{PPh}_2)$ -

(PPh₃)₂(CO) (**3**)が生成していることが、¹H および ³¹P NMR スペクトルにより確認できた。予め系中で発生させた錯体 **3** とオルトメチルアセトフェノン **4** とを室温で反応させたところ、ケトンのオルト位炭素-水素結合がルテニウムに酸化的付加した錯体 **5** が生成することを見出した (式 6)。



また、系中で発生させた **3** を触媒に用いて、ケトン **4** とビニルシラン **2** との触媒反応を室温で行ったところ、目的とする炭素-水素結合のアルキル化反応が、定量的に進行することを見出した (式 7)。



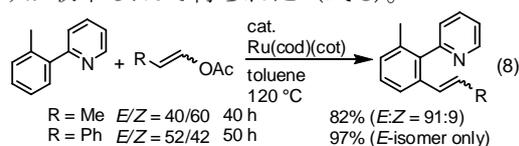
これまでの手法では、触媒反応を効率的に進行させるためにはトルエン還流条件が必要であったが、本検討により反応温度を 100 °C 程度低下させることに成功した。この研究成果により、ルテニウム錯体による炭素-水素結合の切断段階、ならびに炭素-炭素結合生成段階には高温を必要としないことが明らかになった。

触媒反応条件下でケトン **4** とビニルシラン **2** との反応を行い、反応の進行を ¹H および ³¹P NMR スペクトルにより追跡した。その結果、生成物の生成と同時に **4** がオルトメタル化された錯体 **5** の生成が観測された。反応途中では、**3** および **5** の両方が存在しており、原料ケトン **4** の消失とともに **5** は消失し、**3** へと変化した。これらのことから **3** および **5** が本触媒反応における重要中間体であることが明らかとなった。

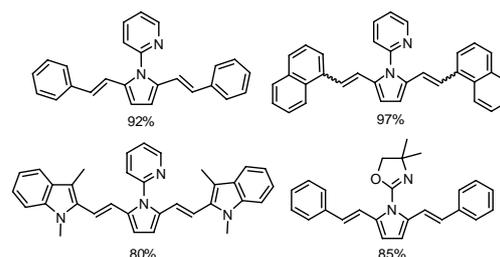
(2) [芳香族炭素-水素結合とアルケニルエステル類とのカップリングを経るアルケニル基導入の新手法の開発に関する成果]

2-アリールピリジンに基質に用い、1-プロペニルアセテート (*E/Z* = 40/60) との反応を触媒量の Ru(cod)(cot) を用いて行った。その結果、オルト位にプロペニル基が導入された生成物が収率 82% で得られた (式 8)。出発原料のプロペニルアセテートは *Z* 体が主であったが、生成物においては *E* 体が主であっ

た。*E* 体、*Z* 体混合物のβ-スチリルアセテートを用いた場合には、興味あることに *E* 体のみが収率 97% で得られた (式 8)。



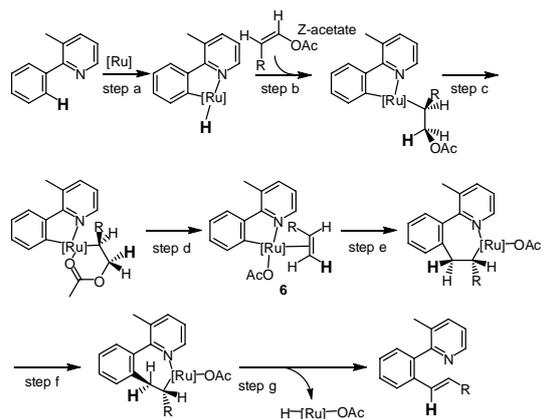
本反応は、ヘテロ芳香族化合物のアルケニル化反応にも適用可能である。様々なアルケニルアセテートを用いて同様の反応条件下、*N*-(2-ピリジル)ピロールとの反応を行った場合、対応する 2,5 位置換体が高い収率で得られた。



また、ピリジル基だけではなく、オキサゾリル基も配向基として利用できることも明らかとなった。このように、本反応はπ共役系が伸長したヘテロ芳香族化合物をハロゲンや塩基を用いることなく合成することができる環境低負荷型手法であるといえる。

本研究で開発した炭素-水素結合のアルケニル化反応は、これまでに例が無い新規触媒反応であり、新しい反応経路を含んでいることが期待される。そこで、本反応の反応機構を解明するために、重水素標識実験ならびに NMR 実験を行った。

その結果、本反応はスキーム 1 に示す反応経路で進行していることが示唆された。



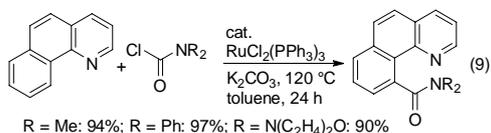
Scheme 1

この反応では、芳香族炭素-水素結合のルテニウムへの酸化的付加(step a)、続く *Z*-アルケニルアセテートへの Ru-H 種の付加(step b)、β-アセトキシ脱離(steps c, d)を経てアルケン錯体 **6** が生じる。Ru-C 結合へのアルケンの挿入(step e)、続く β-ヒドリド脱離(steps f, g)

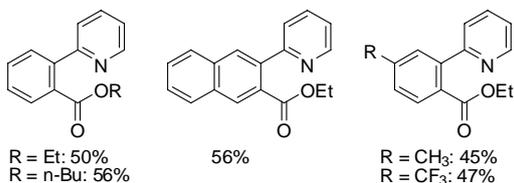
を経て生成物を与えると考えている。このように、本触媒反応はこれまでに無い過程を経てアルケニル化が進行していることが明らかとなった。

(3) [芳香族炭素-水素結合切断を経る触媒的アミド基およびエステル基導入反応の開発に関する成果]

ベンゾキノリンと*N,N*-ジメチルカルバモイルクロライドとの反応を、 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 触媒を用いてトルエン中、加熱条件下で行ったところ、ピリジン窒素に対してオルト位(10位)でアミノカルボニル化が進行した生成物を単離収率94%で得た(式9)。この反応は、*N,N*-ジフェニル、モルホリン部位をもつカルバモイルクロライドを用いた場合でも進行し、オルト位選択的にアミノカルボニル化が進行した生成物を高収率で与えた。

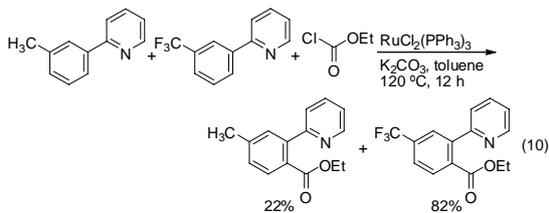


R = Me: 94%; R = Ph: 97%; R = N(C₂H₅)₂O: 90%



クロロ酸エステル類を用いてアリールピリジン類との反応を同様の条件下で行った場合には、オルト位選択的にアルコキシカルボニル基が導入された生成物を与えた。

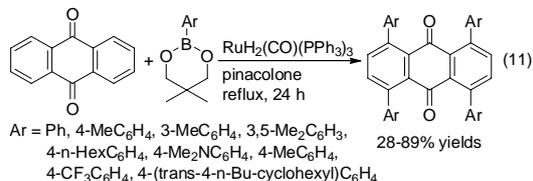
2-(3-メチルフェニル)ピリジンと 2-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピリジンとの分子間競争反応を行ったとき、後者由来の生成物が優先して得られた(式10)。これらの結果から、本エステル化反応では電子吸引基をもつ基質の反応性が高いという興味深い結果を得た。反応機構に関する詳細な知見は得られていないが、本エステル化反応において、電子不足アリールピリジンが高い反応性を示した理由として、ベンゼン環上の電子吸引基が炭素-水素結合の酸性度を大きくし、塩基によるプロトンの引き抜きが容易になるためであると考えている。



(4) [多置換アセン類の迅速合成法の開発に関する成果]

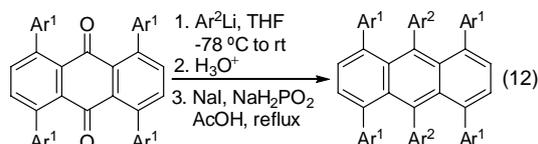
芳香族ケトンとしてアントラキノンをを用

い、芳香族ホウ素化合物とのカップリング反応を行うことにより、4箇所のオルト位炭素-水素結合へアリール基の導入を行った(式11)。



Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 3,5-Me₂C₆H₃,
4-n-HexC₆H₄, 4-Me₂NC₆H₄, 4-MeC₆H₄,
4-CF₃C₆H₄, 4-(trans-4-n-Bu-cyclohexyl)C₆H₄
28-89% yields

これら生成物のカルボニル基を還元することにより、テトラアリールアントラセンへと変換が可能である。また、カルボニル基へアリールリチウム試薬を付加させた後に還元を行うことにより、ヘキサアリールアントラセンへと変換することができる(式12)。

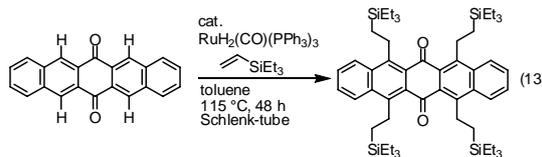


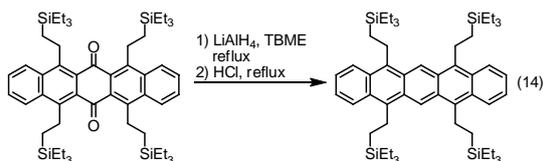
Ar¹ = Ph, Ar² = Ph; 47%; Ar¹ = Ph, Ar² = *p*-tol; 42%;
Ar¹ = *p*-tol, Ar² = Ph; 36%

ヘキサアリールアントラセンの X-線結晶構造解析の結果より、アントラセン骨格は高度に歪んでおり、環の両端の end-to-end twist 角度が 58°であった。アリール基間の立体反発のために大きく歪んだ構造をもつことが分かった。このような特異な構造を持つアントラセン類が簡便に合成できるのも本手法の特長の一つである。

ペンタセンは殆ど全ての有機溶媒に難溶な縮合多環式芳香族化合物である。ペンタセンキノンのオルト位炭素-水素結合をオレフィンへ付加させることにより、テトラアルキル化体を合成し、その後還元をすることによりペンタセン骨格へと変換する新方法論の開発を行った。

ペンタセンキノンをトリエチルビニルシランとの反応を $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 触媒存在下で行うことにより、オルト位 4箇所がアルキル化された生成物を中程度の収率で得た(式13)。この化合物を LiAlH_4 による還元、続く塩酸との反応により、テトラアルキル置換ペンタセンが得た(式14)。生成物は期待していた通り、有機溶媒への高い溶解性を示し、ヘキサンにも可溶であった。





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 11 件)

- (1) Cleavage of C-N Bonds in Aniline Derivatives on a Ruthenium Center and Its Relevance to Catalytic C-C Bond Formation; Tetsuro Koreeda, Takuya Kochi, and Fumitoshi Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**(21), 7238-7239 (2009). 査読有
- (2) Convenient Synthesis of Tetra- and Hexaarylanthracenes by Means of RuH₂(CO)(PPh₃)₃-Catalyzed C-H Arylation of Anthraquinone with Arylboronates; Kentaroh Kitazawa, Takuya Kochi, Mitsuo Sato, and Fumitoshi Kakiuchi, *Org. Lett.*, **11**(9), 951-954 (2009). 査読有
- (3) Ruthenium-Catalyzed Amino- and Alkoxy-carbonylations with Carbamoyl Chlorides and Alkyl Chloroformates via Aromatic C-H Bond Cleavage; Takuya Kochi, Seiya Urano, Hajime Seki, Eiichiro Mizushima, Mitsuo Sato, and Fumitoshi Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**(8), 2792-2793 (2009). 査読有
- (4) Unique Effect of Coordination of an Alkene Moiety in Products on Ruthenium-Catalyzed Chemoselective C-H Alkenylation; Satoshi Ueno, Takuya Kochi, Naoto Chatani, and Fumitoshi Kakiuchi, *Org. Lett.*, **11**(4), 855-858 (2009). 査読有
- (5) Transition Metal-Catalyzed Carbon-Carbon Bond Formation via Carbon-Hydrogen Bond Cleavage; Fumitoshi Kakiuchi and Takuya Kochi, *Synthesis*, (10) 3013-3039 (2008). 査読有
- (6) The Ru(cod)(cot)-Catalyzed Alkenylation of Aromatic C-H Bonds with Alkenyl Acetates; Yusuke Matsuura, Masaru Tamura, Takuya Kochi, Mitsuo Sato, Naoto Chatani, and Fumitoshi Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**(32) 9858-9859 (2007). 査読有
- (7) Ruthenium-Catalyzed Carbon-Carbon Bond Formation via the Cleavage of an Unreactive Aryl Carbon-Nitrogen Bond in Aniline Derivatives with Organoboronates; Satoshi Ueno, Naoto Chatani, and Fumitoshi Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**(19), 6098-6099 (2007). 査読有

- (8) Regioselective Alkenylation of Aromatic Ketones with Alkenylboronates Using a RuH₂(CO)(PPh₃)₃-Catalyst via Carbon-Hydrogen Bond Cleavage Regioselective; Satoshi Ueno, Naoto Chatani, and Fumitoshi Kakiuchi, *J. Org. Chem.*, **72**(9), 3600-3602 (2007). 査読有
- (9) Ru/C-Catalyzed Carbonylation at ortho-C-H Bonds in 2-Phenylpyridines; Shinya Imoto, Takeshi Uemura, Fumitoshi Kakiuchi, and Naoto Chatani, *Synlett*, 170-172 (2007). 査読有
- (10) Direct Observation of the Oxidative Addition of the Aryl Carbon-Oxygen Bond to a Ruthenium Complex and Consideration of the Relative Reactivity between Aryl Carbon-Oxygen and Aryl Carbon-Hydrogen Bonds; Satoshi Ueno, Eiichiro Mizushima, Naoto Chatani, and Fumitoshi Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**(51), 16516-16517 (2006). 査読有
- (11) Synthesis of [Ru(CO)₂(PPh₃)(SP)] and [Ru(CO)(PPh₃)₂(SP)] and Their Catalytic Activities for the Hydroamination of Phenylacetylene; Eiichiro Mizushima, Naoto Chatani, and Fumitoshi Kakiuchi, *J. Organomet. Chem.*, **691**(26), 5739-5745 (2006). 査読有

[学会発表] (計 31 件)

- (1) 発表者: 垣内史敏
学会名: 第 57 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム

発表標題: 炭素-水素結合を利用した炭素官能基導入の手法
発表年月日: 2009 年 5 月 9 日
発表場所: 早稲田大学、東京
- (2) 発表者: 垣内史敏
学会名: The 9th International Symposium on Organic Reactions
発表標題: RuCl₂(PPh₃)₃-Catalyzed Chelation-Assisted Alkoxy- and Aminocarbonylation of Aromatic C-H Bond
発表年月日: 2008 年 11 月 22 日
発表場所: Nice Plaza Hotel, Taiwan
- (3) 発表者: 垣内史敏
学会名: The 9th International Symposium on Organic Reactions Pre-Symposium
発表標題: Ruthenium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Aromatic Ketones with Organoboronates via Aryl Carbon-Oxygen and -Nitrogen Bond Cleavage
発表年月日: 2008 年 11 月 19 日
発表場所: National Taiwan Normal

University, Taiwan

- (4) 発表者：垣内史敏
学会名：Japan-Korea Joint Symposium on Functional Materials toward Future Catalysts: Chemistry Showcase
発表標題：A New Strategy for Synthesis of π -Conjugated Aromatic Compounds via C-H Bond Cleavage
発表年月日：2008年11月4日
発表場所：Korea Advanced Institute Science and Technology, Korea
- (5) 発表者：垣内史敏、田村賢、河内卓彌
学会名：23rd International Conference on Organometallic Chemistry
発表標題：Ruthenium-Catalyzed Alkenylation of Aromatic C-H Bonds with Alkenyl Acetates
発表年月日：2008年7月15日
発表場所：Rennes 1 University, France
- (6) 発表者：垣内史敏
学会名：PACIFICHEM2005 (2005 環太平洋国際化学会議)
発表標題：Ruthenium-Catalyzed Coupling Reaction of Aromatic Ketones with Compounds
発表年月日：2005年12月17日
発表場所：Waikiki, Hawaii
- (7) 発表者：垣内史敏
学会名：Pre OMCOS 13
発表標題：Ruthenium-Catalyzed Coupling of Aromatic Compounds with Organoboronates via Carbon-Hydrogen Bond Cleavage
発表年月日：2005年7月15日
発表場所：Paris, France

[図書] (計 1 件)

- (1) Topics in Organometallic Chemistry: Directed Metallation: "Catalytic Addition of C-H Bonds to C-C Multiple Bonds" Fumitoshi Kakiuchi, Springer: Berlin; pp 1-33 (2007).

[産業財産権]

○出願状況 (計 5 件)

- (1) 特願 2009-109577 (発明者) 垣内史敏、寺井宏樹、(発明の名称)：芳香族化合物及びその製造方法、(権利者)：学校法人慶應義塾、住友化学株式会社、(出願日)：2009年4月28日; 国内
- (2) 特願 2009-056402 (発明者) 垣内史敏、(発明の名称)：電気分解を利用した芳香族ハロゲン化合物の製造方法、(権利者)：学校法人慶應義塾、(出願日)：2009年3月10日; 国内
- (3) 特願 2009-021271 (発明者) 垣内史敏、寺井宏樹、(発明の名称)：芳香族化合物

の製造方法、(権利者)：学校法人慶應義塾、住友化学株式会社、(出願日)：2009年2月2日; 国内

- (4) TW0001396 (発明者) 垣内史敏、小熊潤、(発明の名称)：芳香族カルボニル化合物の製造方法、(権利者)：学校法人慶應義塾、住友化学株式会社、(出願日)：2009年1月25日; 国外
- (5) PCT/JP2009/050531; 特願 2008-014915 (発明者) 垣内史敏、寺井宏樹、(発明の名称)：三置換芳香族化合物、(権利者)：学校法人慶應義塾、住友化学株式会社、(出願日)：2009年2月2日; 国外

6. 研究組織

(1) 研究代表者

垣内史敏 (KAKIUCHI FUMITOSHI)
慶應義塾大学・理工学部・教授
研究者番号：70252591

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし