

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月 5日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20350045

研究課題名（和文）

精密分子触媒を駆使する機能分子迅速合成プロセスの創成

研究課題名（英文）

Development of Efficient Catalytic Processes toward Functional Molecules Synthesis

研究代表者：

山本 芳彦 (YAMAMOTO YOSHIHIKO)

名古屋大学・工学研究科・准教授

研究者番号：60283412

研究成果の概要（和文）：新規遷移金属触媒プロセスを開発し、それらを生理機能分子の精密合成に応用した。具体的には、ルテニウム錯体触媒を用いるジエン類の環化反応、銅触媒を用いる電子欠損性アルキン類のヒドロアリアル化反応、パラジウム触媒を用いる芳香族ホウ素化合物のアルコキシカルボニル化反応等を見出し、天然物や医薬品の骨格構築へと展開した。

研究成果の概要（英文）：Novel transition-metal-catalyzed coupling processes have been developed and they have been applied to the concise syntheses of biologically active compounds. These studies include the ruthenium-catalyzed cyclizations of diynes, the copper-catalyzed hydroarylations of electron-deficient alkynes, the palladium-catalyzed alkoxyacylation of arylboronates, etc. and the constructions of molecular frameworks of natural products and drugs have been achieved using these processes.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	7,300,000	2,190,000	9,490,000
2009年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
2010年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
総計	14,700,000	4,410,000	19,110,000

研究分野：有機化学・有機金属化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：多成分カップリングプロセス

1. 研究開始当初の背景

次世代の精密有機合成に求められる要件として、目的とする分子骨格のみを選択的に与えるのみならず、エネルギー消費と廃棄物の発生を極限まで抑えることが求められる。これらの要求を満たす真に実用的な合成プロセスを構築するために、有機金属錯体を用いた環状分子骨格構築法の開発研究を継続して進めてきた。中でも、ルテニウムおよびパラジウム錯体を触媒的に用いるジエン・ジエン・エニンなどの環化反応は、原子効率の高い環境調和型の環骨格構築法として高く評価されている。また、高歪み化合物スクアリン酸を四炭素合成ブ

ックとして活用した、高度に官能基化された炭素および複素環化合物の高効率合成法や、銅触媒 Mannich 反応とイリジウム触媒環化異性化/Diels-Alder 環化付加/脱水素芳香族化を集積化した環状アミノ酸合成法など、斬新な触媒プロセス創出を行ってきた。さらに、ルテニウム触媒を用いて世界で初めてジヨードジエンの環化付加に成功し、銀触媒 C_{sp-H} ヨウ素化、ルテニウム触媒環化付加、およびパラジウム触媒交差カップリングを統合した独創的な連続触媒プロセスへと展開した。その結果、電子材料等に応用可能なオリゴフェニレン類や人工核酸型分子のモジュール型合成を達成し

た。

2. 研究の目的

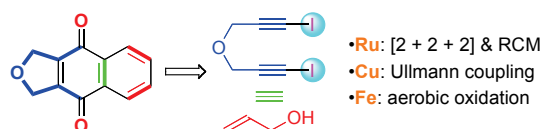
本研究では、光・電子機能や生理活性の期待できる特異な多環状分子の短工程構築を念頭におき、広範囲の遷移金属触媒反応を調和的に統合して、複数の単純な出発原料から複雑な環状分子を効率良く合成し、エネルギー消費や廃棄物の発生を抑制することのできる新規合成プロセスを創成する。本目的達成のため、個々の反応に対して最適化された配位子場を有する“デザイン型錯体触媒”を開発し、高選択性と合成効率の両面において優れる実用的分子変換プロセスを実現する。

3. 研究の方法

本課題では、精密遷移金属触媒の開発研究と、新規に創出された触媒反応を核として複数の分子変換プロセスを融合した迅速合成プロセスの創成を行う。その第一歩として、これまで精密有機合成に積極的に用いられてこなかった、ホウ素やハロゲン元素などの直接置換したアルキンの新規触媒的変換法を開発する。その際、通常の遷移金属錯体によって容易に切断される炭素-ホウ素あるいは炭素-ハロゲン結合を失うことなく、高効率に環状骨格へと変換するデザイン型錯体触媒を開発する。その結果、更なる分子変換の足掛かりとなる活性な結合を保持する生成物が得られ、それらをプラットフォームとして他の触媒的カップリングプロセスとの調和的統合が可能となる。このコンセプトの基に、デザイン型ルテニウム触媒を用いるジヨードジンや新規光学活性アルキニルボロン酸等の高効率環化付加反応の開発を行う。さらに、枯渇の恐れのある貴金属元素を用いない新規触媒開発として、モリブデン錯体と有機酸化剤を組み合わせた斬新な Friedel-Crafts 触媒反応や、銅触媒をもちいる芳香族ボロン酸の付加反応を検討してゆく。最終段階として、本課題で開発される新規精密触媒反応を他の分子変換反応と複合化して、革新的な迅速合成プロセスを創出する。

4. 研究成果

(1) ルテニウム触媒を活用する新規三連続触媒系による多置換キノン精密合成プロセスの開発



p-キノン類は、生体内電子伝達系におけ

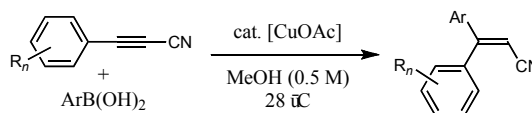
る電子受容体として重要な役割を担うのみならず、色素・酸化剤や錯体配位子としても用いられ、極めて応用範囲の広い機能分子といえる。適切な芳香族前駆体の酸化によって *p*-キノン類は得られるが、多置換芳香族化合物の合成が古典的芳香族置換反応に依存しているため、多段階の合成経路が必要であり、望みの置換様式が選択的に得られないことも少なくない。そこで本研究課題では、興味深い生理活性を有する数種類の天然物に共通して見いだされるジヒドロフラン縮環ナフトキノン骨格の構築を念頭に置き、ルテニウム触媒環化付加反応と、銅触媒Ullmannカップリング反応を連続して用いる新規キノン合成法を開発した。

出発物質となるジヨードジンは、対応するジプロパルギルエーテルの銀触媒C-H直接ヨウ素化で得られることを既に報告しているが、モルホリンを反応促進剤とする手法を適用することでより大きなスケールでの原料供給を可能にした。ジヨードジンと各種アルキンの環化カップリング反応は、当グループで開発されたルテニウム触媒法により穏和な条件下に達成され、望みのジヨードベンゼン類が高収率に得られた。さらに、ヨウ化銅とフェナントロリン配位子を組み合わせた触媒を用い、マイクロ波照射下にメタノールとのUllmannカップリング反応を進行させ、ひきつづく酸化反応により *p*-キノンへと変換した。

最終目的であるジヒドロフラン縮環ナフトキノン骨格は、アリールアルコールとの二重Ullmannカップリング反応、二重Claisen転位反応、鉄触媒空気酸化、および Grubbs 触媒閉環メタセシス反応を順次行い構築することに成功した。

このように、ルテニウムと銅を用いる二種類の触媒的カップリング反応に加え、熱転位反応や空気酸化および触媒的メタセシス反応といった低環境負荷プロセスを組み合わせ、効率的な縮環キノン骨格構築法を開発できた。

(2) 銅触媒ヒドロアリール化反応を用いる 3,3-ジアリールプロペンニトリルの立体選択的合成法開発



Cu-catalyzed syn-selective hydroarylation
17 examples, 68-97% isolated yields

反応基質となるアリールアルキニルニトリルを芳香族アルデヒドおよびシアノホスホン酸エステルからワンポットで効率よく合成する新規手法を開発した。

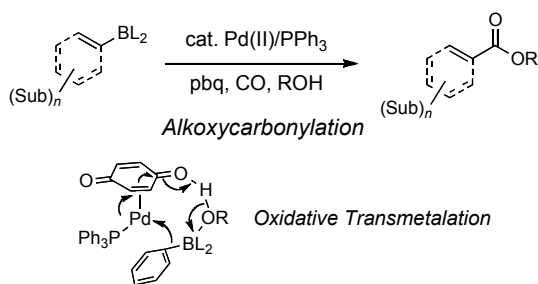
得られたアルキニルニトリルに対し、独

自の銅触媒ヒドロアリール化を適用したところ、広範囲のアリールボロン酸がメタノール中室温で反応して、望の3,3-ジアリールプロペンニトリルを極めて高い立体選択性をもって得ることに成功した。

本手法は、パラジウム触媒などでは失われてしまう炭素-ヨウ素結合を持ったボロン酸にも適用可能である。そこで、得られる生成物を引き続き銅触媒 Ullmann カップリング反応に用いてインドールを結合させた新規誘導体の合成に成功した。

本研究により開発された手法を応用し、抗癌活性など興味深い薬理活性を示す分子 CC-5079 の両立体異性体の作りわけを達成した。さらに、種々のボロン酸を組み合わせることにより、CC-5079 類縁体の多様性指向型合成を達成した。

(3) パラジウム触媒を用いる芳香族ホウ素化合物の選択的アルコキシカルボニル化法の開発

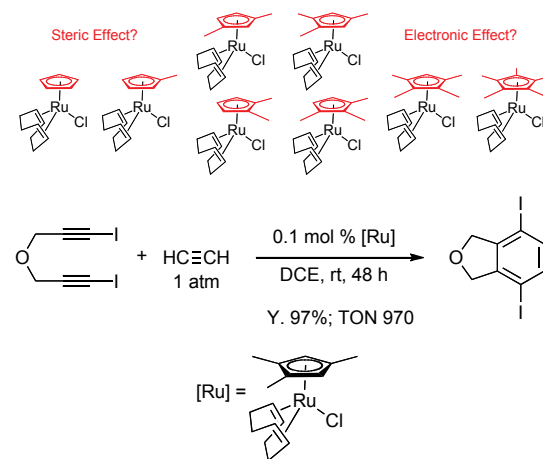


パラジウム触媒を用いるビニルホウ素化合物のアルコキシカルボニル化は、広範囲の官能基の存在下に穏和な条件で進行し合成中間体として有用なエステルを与える。しかしながら、相当するフェニルホウ酸のアルコキシカルボニル化の収率は中程度であり、官能基選択性などの検討がなされてこなかった。そこで、触媒量の二価酢酸パラジウムと PPh₃ 配位子を、Pd(0) 種を酸化して活性な二価に戻すための化学量論的酸化剤である *p*-ベンゾキノンと組み合わせた触媒系を採用し、*p*-クロロフェニルホウ酸ピナコールエステルのアルコキシカルボニル化を検討した。その結果、プロトン源を兼ねる溶媒としてアルコールが必須であり、メタノールあるいはエタノールを用いた場合、対応するメチルおよびエチルエステルを良好な収率で与えることを見いだした。一方で、プロパノール以上の高級アルコールからは、*tert*-ブタノールを除き対応するエステルが中程度の収率ながら得られ、予期せぬことにアリルアルコールを用いると小過剰の酸化剤を必要とするものの、反応が数十分で進行して合成中間体として有用なアリルエステルを高収率で得ることができた。さらに様々な官能基に対しても許容性があり、Pd(0) に対し酸化的付加

を起こす C-Br 結合が保持されるとともに、エチルエステルや酢酸エステルのトランスエステル化も見られなかった。また無保護のインドールあるいはカルバゾールを直接用いることもできる。

本アルコキシカルボニル化反応は、アルコールと *p*-ベンゾキノンおよびパラジウム触媒がそろって始めて効率良く進行する。関連する 1,3-ジエンのジアルコキシ化反応においても、パラジウム触媒/*p*-ベンゾキノン/アルコール系が用いられるものの強酸の添加が必要であり、中性条件で機能する本触媒系とは大きく異なる。さらに、芳香族ホウ酸およびそのエステルのトランスメタル化には、塩基による求核活性化が通常必要であり、これらの矛盾を説明する機構として、Pd(0) 種の再酸化と芳香環のトランスメタル化が一举に達成される“酸化的トランスメタル化”を仮定した。アルコールそれ自身は十分な酸性度を有さないが、芳香族ホウ素化合物がルイス酸として働き、アルコールとの配位化合物が Pd(0)-*p*-キノン錯体へプロトンを供給する。その結果、アルコキシドがホウ素中心を攻撃し、芳香環炭素-ホウ素結合が活性化されると共に、Pd(0) 中心からプロトン化されたキノン配位子へと電子移動が起こり、芳香環の B→Pd トランスメタル化が誘起される。この酸化的トランスメタル化が進行することは、密度汎関数法、MP2 法、および ONIOM 法を用いた理論計算によって確認できた。

(4) デザイン型ルテニウム触媒の開発とその触媒機能評価



0~5 個のメチル基を置換した全てのシクロペンタジエニル配位子を有する Cp' RuCl(cod) 型錯体を合成できる新規手法を確立した。

その結果得られたルテニウム錯体の物性を、赤外吸収スペクトルや酸化還元電位の測定により評価した。電気化学的測定の結果、メチル基の置換数が増加するに従い金

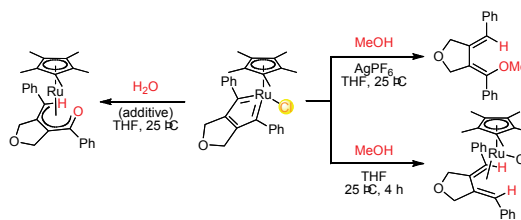
属中心の電子密度が向上し、この結果は、赤外吸収スペクトルにおける CO 配位子の伸縮振動数の変化と概ね一致した。

さらに、ルテニウム錯体を触媒として用い、ジヨードジインとフェニルアセチレンとの環化付加反応に対する、Cp' 配位子上置換基の効果を詳細に調査した。核磁気共鳴装置を用いる反応速度解析では、電子密度が最も小さいシクロペンタジエニル錯体で反応速度が比較的小さいことに加え、置換数が最も多いペンタ及びテトラメチル体ではより速度が低下することがわかった。一方、1, 2, 3-トリメチル体やモノメチル体で特異的に反応速度が大きく、特に前者では同ジインとアセチレンとの環化付加において最大 1 9 2 の触媒回転数を記録し、その触媒活性の高さが明らかとなった。しかしながら、対象となる触媒反応によっては、それぞれ異なる錯体で有利な選択性が発現し、特異な活性を示す固有の置換様式の存在を示すことが出来た。本研究の成果は、目的とする反応に応じて、厳密に触媒構造を設計することの重要性を示すものであり、今後、本研究で得られた知見を基にデザイン型錯体触媒の開発研究を推進していきたい。

(5) ルテナシクロペンタトリエンを鍵中間体とする新触媒反応

ルテニウム触媒 [2+2+2] 型付加環化反応において、「環状共役ビスカルベノイド」が中心的役割を担うことを示したが、反応形式そのものは、メタラシクロペンタジエンを経由する一般的な反応と区別できない。これに対し、ルテナサイクルが実際「カルベノイド」として挙動する反応形式として、既に 1, 6-ジインの環化ビスシクロプロパン化反応を見出している。一方、ルテナサイクルの二つのカルベン炭素が独立に求核的及び求電子的に振る舞い、それぞれプロトンと酸素求核種を受容することにより進行する新形式の反応が最近報告された。この様に、環状共役ビスカルベノイドに特徴的な反応形式をさらに拡張することにより、未知の新規触媒反応へと展開できると期待できる。本研究では、ジインから合成した双環状ルテナサイクルが穏和な条件下で水と反応し、 η^5 -オキサペンタジエニル錯体を与えることを見出し、その生成機構とジインの水和的環化反応との関連について調査した。その結果、ルテニウムを触媒とするジインの水和的環化の機構を解明できた。さらに、水の代わりにメタノールを用い反応を検討したところ、銀塩の存在下にカチオン性ルテナサイクルを発生させた場合には、アルコキシ化環化生成物が生じたのに対し、銀塩を加えない場合には、[Cp*RuCl] フラグメ

ントを保持した η^4 -ジエン錯体の生成することを見出し、塩素配位子の影響が示された。これらの知見を基に、ジインの触媒的水素移動型還元環化プロセスを新たに開発した。



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 10 件)

- ① Yoshihiko Yamamoto, Satoshi Yamada, Hisao Nishiyama, Copper-Catalyzed Regio- and Stereoselective Conjugate Allylation of Electron-Deficient Alkynes with Allylboronates under Mild Conditions, *Chem. Eur. J.*, 査読有, 2012, 18 (11), 3153–3156, DOI: 10.1002/chem.201103697.
- ② Ken Yamashita, Yuki Nagashima, Yoshihiko Yamamoto, Hisao Nishiyama, Ruthenium-catalyzed cyclization/transfer hydrogenation of 1,6-diynes: unprecedented mode of alcohol activation via metallacyclopentatriene, *Chem. Commun.*, 査読有, 2011, 47 (41), 11552–11554, DOI: 10.1039/C1CC13744A.
- ③ Yoshihiko Yamamoto, Satoshi Yamada, Hisao Nishiyama, Synthesis of 3-Arylindole-2-carboxylates via Copper-Catalyzed Hydroarylation of *o*-Nitrophenyl-Substituted Alkynoates and Subsequent Cadogan Cyclization, *Adv. Synth. Catal.*, 査読有, 2011, 353 (5), 701–706, DOI: 10.1002/adsc.201000858.
- ④ Yoshihiko Yamamoto, Ken Yamashita, Hisao Nishiyama, Activation of a water molecule under mild conditions by ruthenacyclopentatriene: Mechanism of hydrative cyclization of diynes, *Chem. Commun.*, 査読有, 2011, 47 (5), 1556–1558, DOI: 10.1039/C0CC04345A.
- ⑤ Yoshihiko Yamamoto, Ken Yamashita, Yu Harada, Systematic Evaluation of Substituted Cyclopentadienyl Ruthenium Complexes, $[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_n\text{H}_{5-n})\text{RuCl}(\text{cod})]$, for Catalytic Cycloadditions of Diynes, *Chemistry – An Asian Journal*, 査読有, 5

- 巻, 4号, 2010, 946–952, DOI: 10.1002/asia.200900531.
- ⑥ Yoshihiko Yamamoto, Ken Yamashita, Mitsutaka Nakamura, Synthesis of Organometallic Analogues of Spirocyclic C-Arylribosides, *Organometallics*, 査読有, 29巻, 6号, 2010, 1472–1478, DOI: 10.1021/om100043f.
- ⑦ Yoshihiko Yamamoto, The First General and Selective Palladium(II)-Catalyzed Alkoxyacylation of Arylboronates: Interplay among Benzoquinone-Ligated Palladium(0) Complex, Organoboron, and Alcohol Solvent, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 査読有, 352巻, 2–3号, 2010, 478–492, DOI: 10.1002/adsc.200900836.
- ⑧ Yoshihiko Yamamoto, Naohiro Kirai, SYNTHESIS OF 4-ARYL-SUBSTITUTED BUTENOLIDES AND PENTENOLIDES BY COPPER-CATALYZED HYDROARYLATION, *Heterocycles*, 査読有, 80巻, 1号, 2010, 269–279, DOI: 10.1002/chin.201021133.
- ⑨ Yoshihiko Yamamoto, Tsuyoshi Asatani, Naohiro Kirai, Copper-Catalyzed Stereoselective Hydroarylation of 3-Aryl-2-propynenitriles with Arylboronic Acids, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 査読有, 351巻, 9号, 2009, 1243–1249, DOI: 10.1002/adsc.200900067.
- ⑩ Yoshihiko Yamamoto, Ryosuke Takuma, Tomitaka Hotta, and Ken Yamashita, Synthesis of 2,5-Dihydrofuran-fused Quinones from Ether-Tethered Diiododiyne, *The Journal of Organic Chemistry*, 査読有, 74巻, 11号, 2009, 4324–4328, DOI: 10.1021/jo9005975.

[学会発表] (計8件)

- ① 森翔大, 山下健, 山本芳彦, 西山久雄, ルテニウム触媒とハンチュエステルを用いたジインの水素移動型還元環化反応, 日本化学会第92回春季年会, 平成24年3月, 慶應大学矢上キャンパス, 神奈川県.
- ② 山下健, 山本芳彦, 西山久雄, ルテニウム触媒を用いた酸素移動型[2+2+1]環化による1,6-ジインからのフラン新規合成法, 日本化学会第92回春季年会, 平成24年3月, 慶應大学矢上キャンパス, 神奈川県.
- ③ 山下健, 山本芳彦, 西山久雄, ルテニウム環状ビスカルベン錯体と酸素求核剤の反応性, 第57回有機金属化学討論会, 平成22年9月, 中央大学多摩キャンパス, 東京都.

- ④ 山田諭, 山本芳彦, 西山久雄, 銅触媒ヒドロアリアル化反応を用いる含窒素複素環化合物の合成, 日本化学会第90回春季年会, 平成22年3月, 近畿大学本部キャンパス, 大阪府.
- ⑤ 山下健, 山本芳彦, 西山久雄, 環状ルテニウムビスカルベン錯体と水の直接的反応, 日本化学会第90回春季年会, 平成22年3月, 近畿大学本部キャンパス, 大阪府.
- ⑥ Ken Yamashita, Yoshihiko Yamamoto, Hisao Nishiyama, Improved CpRuCl Catalysts for [2+2+2] Cycloaddition of Alkynes, International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2009, December, 2009, Korea University, Seoul, Korea.
- ⑦ Ken Yamashita, Yoshihiko Yamamoto, Hisao Nishiyama, Improved Ru(II) Catalysts for Alkyne [2+2+2] Cycloaddition and Expansion of Their Utility in Organic Synthesis, The 11th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, November, 2009, Rihga Royal Hotel Kyoto, Japan.
- ⑧ 山下健, 山本芳彦, 西山久雄, CpRuCl(cod)錯体触媒における立体・電子効果の解明, 第56回有機金属化学討論会, 平成21年9月, 同志社大学今出川キャンパス, 京都府.

[その他]

- ① Naohiro Kirai, Yoshihiko Yamamoto, STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF 3-ARYLACRYLATES BY COPPER-CATALYZED SYN HYDROARYLATION [(E)-Methyl 3-phenyloct-2-enoate], *Organic Syntheses*, 87巻, 2009, 53–58.
- ② Yoshihiko Yamamoto, Chloro[(1,2,5,6-η)-1,5-cyclooctadiene][(1,2,3,4,5-η)-1,2,3,4,5-pentamethyl-2,4-cyclooctadien-1-yl]ruthenium, *Electronic Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, 2009.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 芳彦 (YAMAMOTO YOSHIHIKO)
名古屋大学・工学研究科・准教授
研究者番号: 60283412

(2) 研究分担者なし

(3) 連携研究者なし