

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：32641

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2009～2014

課題番号：21225005

研究課題名(和文) 金属触媒の複合利用による安定化学結合の活性化と合成的変換

研究課題名(英文) Activation and Synthetic Transformation of Stable Chemical Bonds by Cooperative Metal Catalysis

研究代表者

檜山 為次郎 (HIYAMA, Tamejiro)

中央大学・研究開発機構・教授

研究者番号：90026295

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 167,600,000円

研究成果の概要(和文)：有機遷移金属錯体と無機ルイス酸触媒を協働利用することにより、有機化合物を構成する安定な炭素-水素や炭素-炭素結合を直截活性化し、いろいろな不飽和結合化合物に付加させることによりアルケニル化およびアルキル化を実現した。ジメチルホルムアミドやピリジンなどの基礎化成品からポリフルオロアレンなどの芳香族機能化合物にいたる広範な化合物が利用できるため、実用性と一般性に優れている。さらに、金属錯体と不飽和結合基との協働作用による新しい炭素-水素結合活性化に成功し、いろいろな複素環状化合物を一挙に構築することに成功した。

研究成果の概要(英文)：Catalytic collaboration between transition-metal complexes and inorganic Lewis acid was found to show unique activity toward the straightforward activation of otherwise stable carbon-hydrogen and carbon-carbon bonds in organic substrates, which are directly alkenylated or alkylated by insertion of various unsaturated reactants into the activated bonds. A broad variety of  $\pi$ -conjugated frameworks could be synthesized by the collaborative catalysts, e.g. Ni/Al-catalyzed hydrocarbamoylation of terminal alkenes using N,N-dimethylformamide as basic organic chemicals and Ni/B-catalyzed polyfluoroarylcyanation of alkynes employing polyfluorobenzonitriles for the construction of functional organic materials. In addition, the collaborative catalysts between palladium metals and silylethynoxy group activated carbon-hydrogen bonds followed by annulation with other unsaturated reactants to form chromene derivatives.

研究分野：化学

キーワード：不活性結合 有機金属錯体 ルイス酸 協働触媒 炭素-炭素不飽和結合 複素芳香族化合物 挿入反応

### 1. 研究開始当初の背景

有機合成は、価値創製の礎である。すなわち、高度な文明社会を支える有用物質とくに  $\pi$  電子共役系の創製に大きく寄与している。しかしながら、21 世紀に求められている環境調和、省資源、安全性の観点からは解決すべき課題は依然として多い。有機合成における最も重要な分子変換は炭素-炭素結合形成反応である。これは、有機分子の骨格を構築する基本的な手段であり、これまで多くの反応が開発されている。しかしながら、予め原料分子に金属やハロゲンなどを導入して官能基化したのち、これを手がかりに C-C 結合を構築するクロスカップリング反応に限られていた。このため、有機分子に数多く含まれる炭素、水素、炭素、炭素、炭素、窒素、炭素、酸素結合（以下、それぞれ C-H, C-C, C-N, C-O 結合と略記）を活性化して新しい C-C 結合を形成する反応が求められるようになった。これらの結合活性化に遷移金属触媒が有効だが、この選択は簡単でない。

### 2. 研究の目的

上記の背景のもと、本研究では異なる金属触媒を複合的に利用し、その協働的触媒作用によって、通常は反応しない C-H, C-C, C-N, C-O 結合をそれぞれ選択的に活性化し、C-C, C-N, C-O 結合を触媒的に形成する実用性と一般性に優れた変換反応の創出を目指す。とくに、各種不飽和結合への付加反応によって新しい結合を二つ一挙に構築することを主眼とする。グリーンケミストリーの実現に貢献し、医薬品から有機材料分子の合成に関連するファインケミカル、直鎖アルコールの簡便な製造を可能にする触媒反応の創出を目指す。

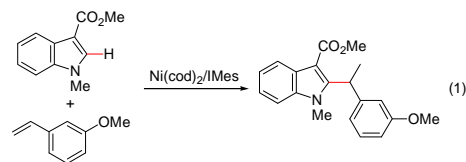
### 3. 研究の方法

ニッケル、パラジウムをはじめとするいろいろな遷移金属とルイス酸の協働触媒による不活性結合の新しい変換反応を開発する。とくに、アルケンを基礎原料とする現代有機工業化学に鑑み、アルケンに対する付加反応の開発に注力する。具体的には、これまで開発してきたヒドロアリール化反応およびカルボシアノ化反応の基質適用範囲拡大をすすめ、合成反応としての一般性を確立する。活性化が困難な  $sp^3$ C-H 結合の活性化による不飽和化合物のヒドロアルキル化反応を開発する。ルイス酸に限らず、いろいろな無機反応剤や遷移金属触媒と協働利用して有機基の安定結合活性化に研究を展開する。検討結果は各種 NMR スペクトルや GC-Mass などにより解析し、生成物の構造決定も同様の方法で行う。これらの解析方法では構造決定が困難な化合物については X 線結晶構造解析を用いる。

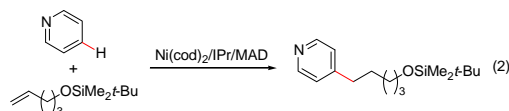
### 4. 研究成果

メトキシカルボニル基を 3 位に有する N

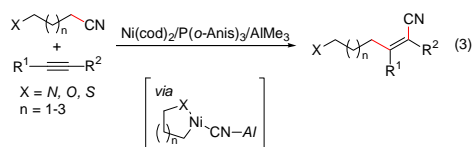
メチルインドールの 2 位 C-H 結合をニッケル触媒により活性化、アルケンへの付加反応を見つけた（文献 1）。一方、スチレン類を用いると、Markovnikov 則に従った付加生成物が得られる（文献 1, 式 1）。1,1-ジアリールエタンは多くの医薬品に見られる構造であり、これらの逆合成に大きく貢献すると期待できる。



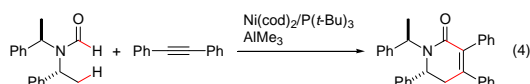
ニッケル触媒と IPr 配位子、かさ高いアルミニウム化合物 MAD を Ni 触媒と併用すると、ピリジンの 4 位 C-H 結合を選択的に活性化し、アルケンへの付加反応が進行することを見つけた（文献 2, 式 2）。かさ高い配位子とルイス酸が、通常は反応活性な 2 位の C-H 結合を立体的に抑制した結果である。



アセトニトリルや適切な位置に配位性官能基を有するシアン化アルキルのアルキンへの付加反応を、ニッケル/アルミニウム協働触媒により達成した（文献 3,4,5, 式 3）。中間体にニッケラサイクルを形成させることによって、副反応である  $\beta$ -水素脱離を抑制している。

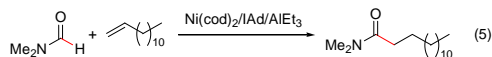


ニッケル/アルミニウム協働触媒により、N, N'-ビス（第二級アルキル）ホルムアミドを内部アセチレンにヒドロカルバモイル化を行うと、ヒドロカルバモイル化とともにアミド窒素上のアルキル末端から水素引き抜き、アルキルカルバモイル化反応が進行し、ラクタムを得た（文献 6, 式 4）。C-H 結合を二つ同時に活性化し、環化反応を達成する変換は類似の例が本研究の発表当時は皆無であり、環境調和型の環状骨格合成法として有用である。

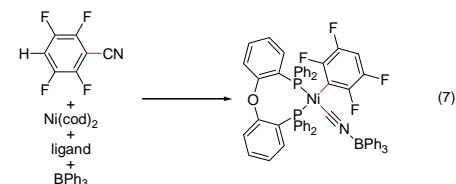
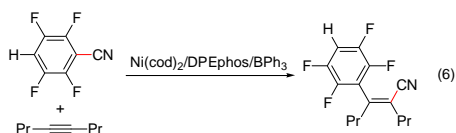


ニッケル/アルミニウム協働触媒により、ジメチルホルムアミドの C-H 結合への末端

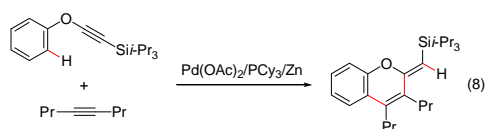
アルケンの挿入により、アルケンの炭素数が一つ増えたアルカン酸アミドの合成に成功した(文献 7, 式 5)。生成物を還元すると直鎖のアルコールへ容易に変換できる。毒性故に扱いにくい酸化炭素を用いない炭素増炭法として高級アルコールやカルボン酸の製造に応用できる。



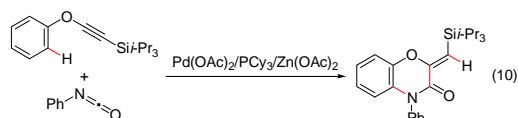
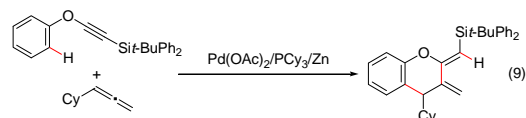
ニッケル/ホウ素協働触媒により 2,3,5,6-テトラフルオロベンゾニトリルの炭素-シアノ結合を選択的に活性化し、不飽和結合に付加させることを突き止めた(文献 10, 式 6)。これを錯体レベルで反応機構を詳細に検討したところ、ホウ素化合物が存在すると炭素-シアノ結合の 0 価ニッケル錯体への酸化的付加が容易に進行し、炭素-水素、炭素-フッ素結合が切断されないことを突き止めた(式 7)。得られたニッケルへの酸化的付加体は単離が容易であり、つづいてアルキンの挿入反応がおこることを明らかにした。



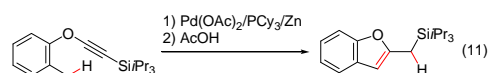
電子豊富な芳香族 C-O 結合を活性化、切断する研究を進める過程で、アルキニルアリールエーテルのアルキノキシ基へのパラジウム錯体の求核攻撃を利用してオルト位 C-H 結合を活性化し、アルキンとの付加環化反応を見つけた(文献 8, 式 8)。オルト位 C-H 結合の選択的活性化、内部アルキンの C-C 三重結合への付加、つづいて分子内三重結合への付加が連続的に起こることによりクロメン体が得られる。アルキニル基は合成化学的に最も有用な官能基の一つであることを鑑みると、一般性のある新概念を明確に提示している。合わせて、C-H 結合のパラジウム 0 価錯体への酸化的付加という、これまで容易ではなかった素反応を触媒反応に展開することに成功した。



式 8 について、アルキンに代えてアレンを反応させると、共役ビスメチレン部を 2,3 位に有する複素環化合物ベンゾピラン類が生成した(文献 12, 式 9)。酢酸パラジウム/酢酸亜鉛協働触媒によりアルキニルアリールエーテルとイソシアナートが反応し、ベンゾオキサジノン類が収率よく得られた(文献 13, 式 10)。



パラジウム触媒とアルキノキシ基との協働作用により、先に記したアリール炭素-水素結合だけでなくベンジル炭素-水素結合も活性化し、反応利用できることを突き止めた。オルト位にアルキノキシ基を有するトルエンにパラジウム触媒を作用させると、ベンジル C-H 結合を切断し、アルキノキシ基への分子内シス挿入反応が進行し、続く酢酸で処理することにより 2,3-ジヒドロベンゾフランが定量的に得られた(文献 11, 式 11)。本系を利用することにより、いろいろなベンゾフラン類を合成することができ、合成化学的に有用である。



カルボシアノ化反応の合成的有用性はきわめて高く、例えば pregabalin (末梢性神経障害性疼痛治療剤) など多くの医薬品の立体選択的合成に利用できる。ヒドロアリール化も同様に複素環を含む幾多の天然物の立体選択的全合成の強力なツールとして期待できる。ホルムアミドの末端アルケンへの付加反応に見られるように、精密合成のためだけでなく、基礎化成品の直截的変換に応用できるため、現代工業化学に大きく貢献できると期待している。アルキニルアリールエーテルとアルキンとの反応は、有機材料や医薬品の基本骨格として利用可能な各種ベンゾピランの合成法として応用が考えられる。したがって、本研究は触媒反応のみならず有機合成化学はもちろん工業化学、材料科学、医薬品創製に貢献すると期待できる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 33 件, 全て査読有)

(1) “Nickel-catalyzed hydroheteroarylation of vinylarenes” Nakao, Y.; Kashihara, N.; Kanyiva, K. S.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*,

4451-4454. DOI: 10.1002/anie.201001470.

(2) “Selective C-4 Alkylation of Pyridine by Nickel/Lewis Acid Catalysis” Nakao, Y.; Yamada, Y.; Kashihara, N.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13666-13668. DOI: 10.1021/ja106514b.

(3) “Heteroatom-Directed Alkylcyanation of Alkynes” Nakao, Y.; Yada, A.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10024-10026. DOI: 10.1021/ja1017078.

(4) “Nickel/Lewis acid-catalyzed carbocyanation of alkynes using acetonitrile and substituted acetonitriles” Yada, A.; Yukawa, T.; Idei, H.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 619-634. DOI: 10.1246/bcsj.20100023.

(5) “Nickel/Lewis Acid-Catalyzed Cyanoesterification and Cyanocarbonylation of Alkynes” Hirata, Y.; Yada, A.; Morita, E.; Nakao, Y.; Hiyama, T.; Ohashi, M.; Ogoshi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10070-10077. DOI: 10.1021/ja102346v.

(6) “Dehydrogenative [4 + 2] Cycloaddition of Formamides with Alkynes through Double C-H Activation” Nakao, Y.; Morita, E.; Idei, H.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3264-3267. DOI: 10.1021/ja1102037.

(7) “Regioselective Hydrocarbonylation of 1-Alkenes” Miyazaki, Y.; Yamada, Y.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 298-300. DOI: 10.1246/cl.2012.298.  
Open access.

(8) “Palladium-catalyzed cycloaddition of alkynyl aryl ethers with internal alkynes via selective *ortho*-C-H activation” Minami, Y.; Shiraishi, Y.; Yamada, K.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6124-6127. DOI: 10.1021/ja301588z.

(9) “Alkylation of Pyridone Derivatives by Nickel/Lewis Acid Catalysis” Tamura, R.; Yamada, Y.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5679-5682. DOI: 10.1002/anie.201200922.

(10) “Highly Chemoselective Carbon-Carbon  $\sigma$ -Bond Activation: Nickel/Lewis Acid-Catalyzed Polyfluoroarylcyanation of Alkynes” Minami, Y.; Yoshiyasu, H.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 883-887. DOI: 10.1002/anie.201207880.  
Highlighted in *Synfacts* **2013**, 729.

(11) “Palladium-Catalyzed Hydrobenzylation of *ortho*-Tolyl Alkynyl Ethers by Benzylic C-H Activation: Remarkable Alkynoxy-Directing Effect” Minami, Y.; Yamada, K.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10611-10615. DOI: 10.1002/anie.201304893.

(12) “Palladium-catalyzed Cycloaddition of Alkynyl Aryl Ethers with Allenes Leading to 2,3-Bismethylidene-2,3,4H-1-benzopyran Framework” Minami, Y.; Kanda, M.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 181-183. DOI:

10.1246/cl.130894.

(13) “Palladium-catalyzed Cycloaddition of Silylethynyl Aryl Ethers with Isocyanates via *o*-C-H cleavage” Minami, Y.; Kanda, M.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 1408-1410. DOI: 10.1246/cl.140452.

(14) “Palladium-catalyzed Annulation of 2-Substituted Silylethynoxyarenes through  $\delta$ -C-H Activation” Minami, Y.; Anami, T.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 1791-1793. DOI: 10.1246/cl.140725.  
Selected as Editor's choice. Open access.

〔図書〕（計 1 件）

(1) 檜山爲次郎・大島幸一郎, 東京化学同人有機合成化学, 発行年 2012, 総ページ数 384

〔産業財産権〕

取得状況（計 1 件）

(1) 名称：Benzene Compound  
発明者：清水 正毅, 檜山 爲次郎  
権利者：京都大学, 清水 正毅, 檜山 爲次郎  
種類：特許  
番号：WO2009JP68075 20091020  
取得年月日：2010 年 4 月 29 日  
国内外の別：外国

〔その他〕

ホームページ等  
Hiyama Laboratory  
<http://www.chem.chuo-u.ac.jp/~omega300/index.html>

6. 研究組織

- (1) 研究代表者  
檜山 爲次郎 (HIYAMA, Tamejiro)  
中央大学・研究開発機構・機構教授  
研究者番号：90026295
- (2) 研究分担者  
なし
- (3) 連携研究者  
清水 正毅 (SHIMIZU, Masaki)  
(2009 年度～2012 年度 4 月)  
京都工芸繊維大学・大学院工学科学研究科・教授  
研究者番号：10272709
- 中尾 佳亮 (NAKAO, Yoshiaki)  
(2009 年度～2012 年度)  
京都大学・大学院工学研究科・教授  
研究者番号：60346088

南 安規 (MINAMI, Yasunori)  
(2010 年度 ~ 2014 年度)  
中央大学・研究開発機構・機構助教  
研究者番号：60613362