

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 28 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2010～2013

課題番号：22245016

研究課題名(和文) 未利用炭素資源の直截的物質変換をめざした新規触媒反応の開発

研究課題名(英文) Development of New Catalytic Reactions Directed to Straightforward Synthesis of Unused Carbon Sources

研究代表者

茶谷 直人 (Chatani, Naoto)

大阪大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30171953

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 37,200,000円、(間接経費) 11,160,000円

研究成果の概要(和文)：炭素-メトキシ結合および炭素-フッ素結合活性化には、ニッケル触媒が優れていることがわかり、鈴木カップリング、アミノ化、還元反応などを見出すことができた。炭素-シアノ結合の活性化には、シリルロジウム種を触媒活性種とすると容易におこることがわかり、シリル化、ボリル化、フェニル化などの開発に成功した。さらに、この知見から電子材料としての物性が期待されるベンゾシロール合成にも成功した。炭素-水素結合の活性化においては、ルテニウムを触媒とし、配向基を工夫することで、飽和炭素-水素結合のカルボニル化を達成した。

研究成果の概要(英文)：It was found that nickel complexes show high catalytic activity in Suzuki coupling, amination and reduction of anisole derivatives, which involve the activation of carbon-methoxy bonds. Silyl-rhodium species were found to be a superior catalytic active species for the activation of C-CN bonds. We found silylation, borylation, and phenylation reactions involving the cleavage of C-CN bonds. Based on these results, we successfully discovered a new synthesis of benzosiloles, which have interesting electronic properties. We found the Ru-catalyzed carbonylation of C(sp³)-H bonds in aliphatic amides that contain an 8-aminoquinoline directing group.

研究分野：複合化学

科研費の分科・細目：合成化学

キーワード：炭素資源 炭素-水素結合活性化 炭素-炭素結合活性化 炭素-酸素結合活性化 炭素-ケイ素結合活性化 炭素-フッ素結合活性化

1. 研究開始当初の背景

従来の有機合成は、炭素 - ハロゲン結合などの切断されやすい化学結合の変換に依存してきた。この官能基依存から脱却し、不活性な結合の直接的な化学変換が可能になれば、有機合成における方法論を多様化させ、革新的発展へとつながる。その第一歩として、われわれのグループは不活性結合の代表である炭素 - 水素結合の有機合成への利用の先駆的な例を見出した (*Nature*, 1993, 366, 529.)。この研究はその後、多くの追従研究、類似研究を生み、今や不活性炭素 - 水素結合の変換反応は世界中で活発な研究対象となっている。しかしながら、炭素 - 水素結合以外にも、炭素 - 炭素、炭素 - 酸素、炭素 - ケイ素、炭素 - フッ素結合など、不活性な結合は他にも数多くあるにもかかわらず、それらの触媒的変換反応の開発は、炭素 - 水素結合の変換反応に比べ、大きく立ち遅れている。このような背景のもと、われわれは様々な不活性な結合の触媒的切断を経る触媒的変換反応の開発に成功した。これらの結合は、いずれも従来、有機合成では、ほとんど利用されることのなかった化学結合であり、合成方法論の飛躍的進歩をもたらす潜在性を秘めているといえる。

2. 研究の目的

本研究では、これまでわれわれが見出した不活性結合切断反応において、反応形式の多様性と基質の一般性という2点において完成度を高めることを主眼とする。不活性結合としては、炭素 - 炭素、炭素 - 酸素、炭素 - ケイ素、炭素 - フッ素結合の切断反応に重点を置く。それぞれの結合切断反応から得られた知見を体系化し、不活性結合を利用する新しい有機合成化学として確立することが、最終的な目標となる。

炭素 - 酸素結合切断反応: われわれは、従来不活性とされてきたアニソール誘導体が鈴木-宮浦型の反応におけるカップリングパートナーとして利用できることを初めて見出した (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 4866.)。本反応は、1) 不活性な炭素 - 酸素結合の触媒的な切断反応、2) 高い官能基許

容性という優れた特徴を持つ。さらに、本反応は、ハロゲンフリーなクロスカップリングであり、原料のアニソール誘導体は一般によく用いられる臭化物やトリフラートよりも安定であることから、実用的な観点からも有用である。その反面、切断可能なメトキシ基はナフタレンなどの縮環あるもの、あるいは、電子吸引基を持つ芳香環に結合したものに限られるという制限があった。そこで、本研究では、単純な単環アニソール誘導体へ適用可能な触媒系の開発を目指す。さらに、メトキシ基の切断をともなう多様な触媒的変換反応への展開を目指す。

炭素 - シアノ結合切断反応: 強固な炭素 - 炭素結合の一つである炭素 - シアノ結合は、通常切断困難であり、その直接変換は容易ではない。近年、檜山らはニッケル錯体への酸化的付加を鍵過程とする炭素 - シアノ結合切断反応を報告している (*J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 12874.)。これに対して、われわれは、シリルイソシアニドの脱離を駆動力とする炭素 - シアノ結合のロジウム触媒による変換反応を報告している (たとえば *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 3174.)。この触媒系は、 β -水素を持つアルキルニトリルの適用など、ニッケル錯体の系にはない利点を備えている。本研究では、このロジウム触媒と有機ケイ素化合物を用いた炭素 - シアノ結合切断反応のさらなる多様な変換反応への適用、およびケイ素以外のヘテロ元素化合物を用いる結合活性化機構の開拓を目指す。

炭素 - ケイ素結合切断反応: 上述した炭素中心での不活性結合切断に加えて、われわれはケイ素原子上での不活性結合切断反応を最近見出した (*J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 7506.)。この反応では、ロジウム触媒の作用によりトリアルキルシリル基の炭素 - ケイ素結合の一つが切断され、シロール環が構築されるという環化反応である。従来、ハロシランやヒドロシランの変換に依存してきた有機ケイ素化合物の合成方法論に革新をもたらす反応であると考えている。本研究では、本手法の一般性を検証する。さらに、このケイ素上での結合活性化反応が、リン、硫黄、ゲルマニウムなど他のヘテロ原子上でも進

行するかどうか検討し、ヘテロール合成の新方法論確立を目指す。

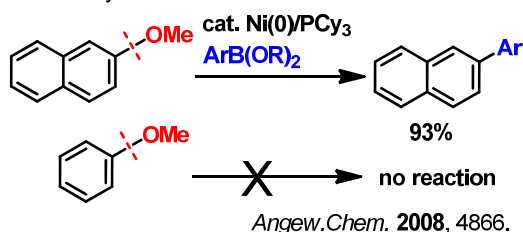
<学術的な特色・独創性と予想される波及効果>

「不活性結合」=「炭素-水素結合」と言っても過言ではない程、有機合成の分野は、炭素-水素結合切断反応開発を指向した研究で溢れている。われわれの研究は、より大きな視点で不活性結合をとらえ、炭素-水素結合にこだわることなく、炭素-炭素、炭素-酸素、炭素-ケイ素、炭素-フッ素結合と幅広い不活性結合の変換反応の開発に挑むものである。その際の方法論としては、従来の有機金属錯体触媒に加え、有機ホウ素やケイ素化合物といった典型金属元素の持つ、酸素や窒素親和性を併せて活用するという特色ある触媒系を目指している。本研究の潜在的な重要性は、世界的に評価されつつある。このことは、米国・中国の一流研究者たちによる追従研究の出現からも明らかである。さらに、従来法と本研究の成果を組み合わせることで、ナノサイズ分子の新しい合成戦略を提供できるようになることから、ナノサイエンス分野への波及効果も期待される。

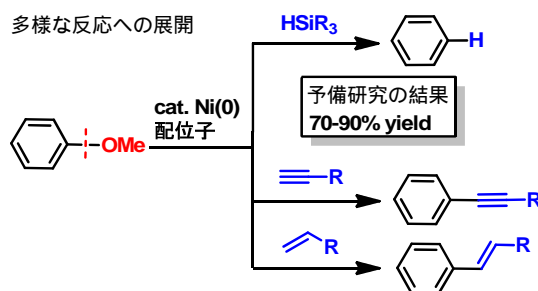
3. 研究の方法

炭素-酸素結合切断反応:われわれの見出した炭素-酸素結合の切断を経るSuzuki-Miyaura型のカップリング反応(*Angew. Chem.* **2008**, 4866.)は、ナフタレンなどの縮環系化合物では効率よく進行するものの、単純なアニソール誘導体は適用できなかった。一方、アミノ化反応では、単環のアニソール誘導体でも中程度ではあるが、反応が進行することを見出した(*Chem.Lett.* **2009**, 710.)。このことから、還元的脱離が起こりにくいようなかさ高いアミド配位子を持つアニオン性ニッケル錯体を系中で発生させることで、一般性の高い高活性触媒の創製を目指す。

Suzuki-Miyaura型カップリング

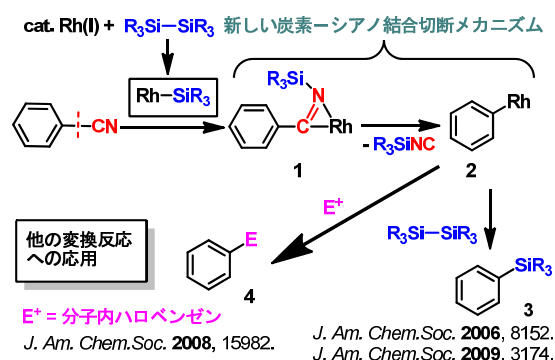


さらに、このニッケル触媒による炭素-酸素結合切断過程は、新しいアリールニッケル種の発生活とみなすことができる。したがって、ハロゲン化物で達成されている種々の変換反応への展開の可能性がある。例えば、Sonogashira や Mizoroki-Heck 型のカップリングが進行すれば、アルキンやアルケンを導入可能となる。予備研究の結果、ヒドロシランとの反応により、メトキシ基の除去が可能であることを見出した。

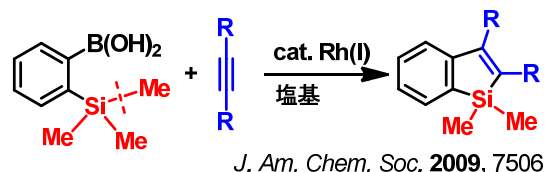


炭素-炭素結合切断反応:われわれは、シリル-ロジウム種を触媒活性種として利用することで、シリルイソシアニドの脱離(右図 1 2)という特異な機構を経るニトリルの炭素-炭素結合切断反応の開発に成功している。シリル-ロジウム種発生のためのケイ素源として、ジシランを用いればシアノ基がシリル基に(*J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 8152.)、ヒドロシランを用いれば水素原子(*J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 3174.)にそれぞれ置換される。この炭素-シアノ結合切断反応の合成化学的価値を高めるには、さらなる多様な形式の反応への展開が必須である。そこで、われわれは反応機構上炭素-シアノ結合切断後に生成していると考えられるアリールロジウム種(下図の 2)に着目した。本系でも種々の求電子試薬存在下で反応を行うことでシアノ基の置換反応が達成できると考えた。われわれは、求電子剤を分子内に配置することで、この問題を部分的には解決した(*J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 15982.)。しかし、本手法の一般性をより高めるためには、アリールロジウム種 2 の分子間での求電子剤による捕捉を

達成する必要がある、そのための触媒系構築を試みる。



炭素 - ケイ素結合切断反応: われわれは、最近ロジウム触媒による2成分カップリングによる新しいシロール合成法の開発に成功した(*J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 7506. 下図を参照)。この反応は、単純なトリアルキルシリル基の炭素 - ケイ素結合が触媒的に切断された初めて例である。本研究では立体的・電子的に異なる種々のシリル基における炭素 - ケイ素切断反応の検討を進める。特に、異なるアルキル基を持つシリル基上でのアルキル基の切断されやすさの順位を明らかにすることで、炭素 - ケイ素結合切断における立体的・電子的効果を系統的に理解し、反応機構解明を目指す。

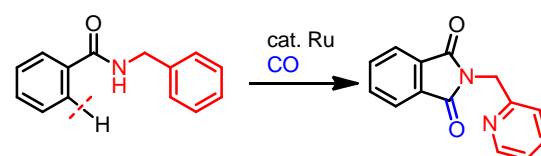


さらに重要な展開として、不斉ケイ素中心を持つキラルシロール合成を考えている。この反応はもし達成されれば、シロール誘導体の初めての触媒的不斉合成となるばかりか、ケイ素上に不斉中心を持つシロールという化合物の初めての合成例となる。

さらに、ケイ素以外のヘテロ原子 - 炭素結合切断反応への拡張により、ヘテロール合成の一般的手法としての確立も目指す。

炭素 - 水素結合切断反応: 冒頭でも述べたように、炭素 - 水素結合切断反応は既に世界中で活発に研究がなされている分野である。本研究では、それらの研究とは一線を画

し、われわれ独自の新しい戦略に基づく反応開発にのみ関与する。まず、従来の配向基とは異なり触媒金属と2点での配位が可能な新しい配向基を活用する反応開発である。この新しい配向基により従来達成できなかった安息香酸誘導体のオルト位カルボニル化の開発に成功した(*J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 6898. 下図)。このビスキレーションの概念のより多様な炭素 - 水素結合の切断反応(例えば sp^3C-H) への展開を目指す。



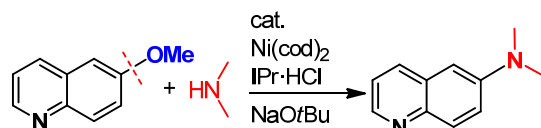
ビスキレーションによる新しいC-H結合切断機構

J. Am. Chem. Soc. **2009**, 6898.

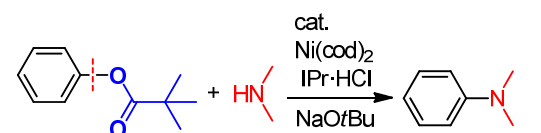
タンデム化: 従来のハロゲン化物などの反応性官能基を基盤とする分子変換手法と、われわれの見出した不活性結合の直接変換法を駆逐することで、保護・脱保護などの煩雑な過程を経ない、巨大分子構築を狙う。全く新しいナノスケール分子の合成方法論確立を目指す。

4. 研究成果

ニッケルを触媒に用いるとアニソール類を用いたアミンカップリングが、ピリジン、キノリンなどの含窒素ヘテロ環化合物へ適用可能であることを明らかにした。このことは、本反応の生理活性物質や有機材料合成への応用を検討するうえで重要な知見である。さらに、アミノ化反応については、ピバレートを経験として用いることで、より広範な基質に対して、穏和な条件下でアミノ化が進行することも初めて見出した。

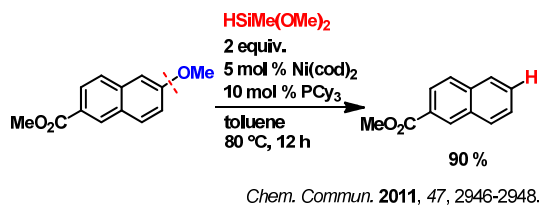


Tetrahedron **2012**, 68, 5157-5161.

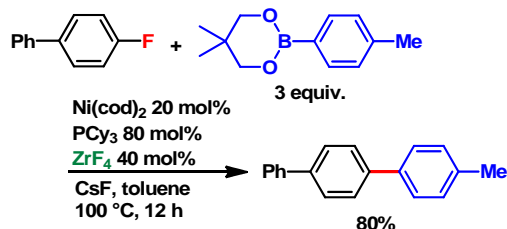


Angew. Chem. Int. Ed. **2010**, 49, 2929-2932.

また、求核剤としてヒドロシランを用いることで、メトキシ基の還元的切断反応が進行することがわかった。本条件下では、通常、還元されやすいエステル基を損なわずに、メトキシ基のみを還元的に除去できる。



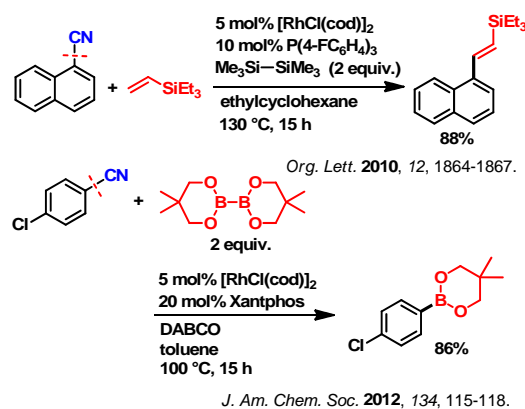
炭素 - 水素結合に関しては、*N,N*-2 座配向基を利用するとルテニウムカルボニルを触媒とする飽和炭素 - 水素結合の環化カルボニル化反応が進行することを見つけたことができた。また、この 2 座配向基は、パラジウムを触媒とする飽和炭素 - 水素結合のアルキニル化反応にも適用できることも見いだした。さらに、ニッケルを触媒とするベンゼン環の炭素 - 水素結合の活性化を含むアセチレンとの環化付加反応の開発にも成功した。



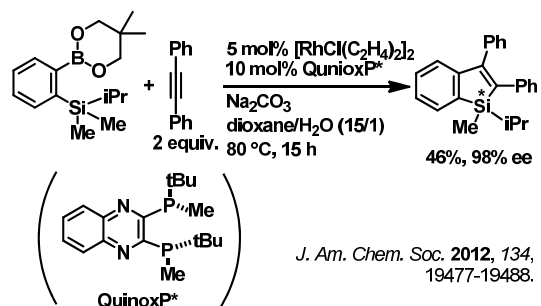
活性化剤を添加するとフルオロベンゼン類も求電子剤として働くことを見いだすことができた。活性化剤としては、 ZrF_4 がもっとも有効であり、触媒としてはニッケル錯体のみが活性を示した。この反応は、炭素 - フッ素結合の活性化を含んでいる。

シアノ基の活性化反応を、ビニルシランの存在下で行うとシアノ基をアルケニル基に置換する反応を見出した。これは、ニトリルを出発物質とする Mizoroki-Heck 型の反応といえる。さらに、ジボロンを用いると炭素 - シアノ結合の切断をともなったボリル化反応が進行することがわかった。従来知られている酸化的付加およびシリルイソシアニドの脱離とは異なる、ボリルロジウム種が媒介

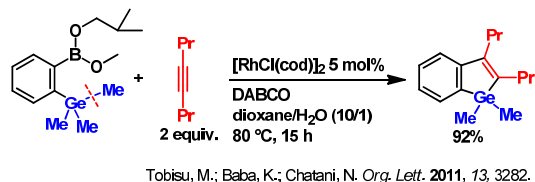
する新しい結合活性化機構の存在が示唆される。



オルト位にトリメチルシリル基を持つフェニルボロン酸とアルキンとをロジウム触媒存在下で反応させると、ベンゾシロールの誘導体が効率よく得られることをみだしている。生成物のシロール誘導体は、有機エレクトロニクス分野でも注目されており、本手法によりアルキンの構造を変えるだけで多様な誘導体を合成できる。さらに、適切なキラル配位子存在下で反応させることで、キラルケイ素中心をもつシロールの不斉合成も達成した。



また、ケイ素だけではなく、同族のゲルマニウムでも、炭素 - ゲルマニウム結合の活性化が起こり、ゲルモールの触媒的合成法を開発することができた。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 35 件)すべて査読あり

(1) Rhodium-Catalyzed Carbon-Silicon Bond Activation for Synthesis of Benzosilole Derivatives, Onoe, M.; Baba, K.; Kim, Y.; Kita, Y.; Tobisu, M.; Chatani, N., *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134,

- 19477-19488. DOI: 10.1021/ja3096174
- (2) Modular Synthesis of Phenanthridine Derivatives via Oxidative Cyclization of 2-Isocyanobiphenyls with Organoboron Reagents, Tobisu, M.; Koh, K.; Furukawa, T.; Chatani, N., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11363-12366. DOI: 10.1002/anie.201206115
- (3) Rhenium-Catalyzed Regio- and Stereoselective Addition of Imines to Terminal Alkynes Leading to *N*-Alkylideneallylamines, Fukumoto, Y.; Daijyo, M.; Chatani, N., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8762-8765. DOI: 10.1021/ja3022818
- (4) Rhodium(I)-Catalyzed Borylation of Nitriles through the Cleavage of Carbon-Cyano Bonds, Tobisu, M.; Kinuta, H.; Kita, Y.; Rémond, E.; Chatani, N., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 115-118. DOI: 10.1021/ja2095975
- (5) Nickel-Catalyzed Suzuki-Miyaura Reaction of Aryl Fluorides, Tobisu, M.; Xu, T.; Shimasaki, T.; Chatani, N., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19505-19511. DOI: 10.1021/ja207759e
- (6) Nickel-Catalyzed Chelation-Assisted Transformations Involving the ortho C-H Bond Activation: The Regioselective Oxidative Cycloaddition of Aromatic Amides to Alkynes Shiohara, H.; Ano, Y.; Aihara, Y.; Fukumoto, Y.; Chatani, N., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14952-14955. DOI: 10.1021/ja206850s
- (7) Palladium-Catalyzed Direct Ethynylation of C(sp³)-H Bonds in Aliphatic Carboxylic Acid Derivatives, Ano, Y.; Tobisu, M.; Chatani, N., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12984-12986. DOI: 10.1021/ja206002m
- (8) Switch in Stereoselectivity Caused by the Isocyanide Structure in the Rhodium-Catalyzed Silylimination of Alkynes, Fukumoto, Y.; Hagihara, M.; Kinashi, F.; Chatani, N., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10014-10017. DOI: 10.1021/ja202881y
- (9) Highly Regioselective Carbonylation of Unactivated C(sp³)-H Bonds by Ruthenium Carbonyl, Hasegawa, N.; Charra, V.; Inoue, S.; Fukumoto, Y.; Chatani, N., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8070-8073. DOI: 10.1021/ja2001709
- (10) Nickel-Catalyzed Cyclization of Difluoro-Substituted 1,6-Enynes with Organozinc Reagents Leading to through the Stereoselective Activation of C-F Bonds: Synthesis of Bicyclo[3.2.0]heptene Derivatives, Takachi, M.; Kita, Y.; Tobisu, M.; Fukumoto, Y.; Chatani, N., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 8717-8720. DOI: 10.1002/anie.201004543
- (11) Nickel-Catalyzed Amination of Aryl Carboxylates via the Cleavage of Aryl-Oxygen Bonds, Shimasaki, T.; Tobisu, M.; Chatani, N., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2929-2932. DOI: 10.1002/anie.200907287

[学会発表](計 22 件)

- (1) 1st International Conference on Organometallics and Catalysis, “Cross-Coupling Reactions Involving C-O Bond Activation”, Chatani, N., October, 2012. Beijing, China
- (2) The 1st International Symposium on C-H Activation, “Chelation-Assisted Transformations Involving C-H Bond Activation”, Chatani, N. October, 2012. Beijing, China

- (3) The 6th Kansai-CMDS Meeting on OMCOS “Catalytic Reactions Involving Activation of Unreactive Bonds”, Chatani, N., September, 2012. Sorak Mt., Korea
- (4) 7th Asian-European Symposium on Metal-Mediated Efficient Organic Synthesis, “Transformations Involving C-H Bond Activation Utilizing a Bidentate Directing System”, Chatani, N., July, 2012. Tarragona, Spain
- (5) 6th Spanish-Portuguese-Japanese Organic Chemistry Symposium (6th SPJ-OCS), “Catalytic Transformations Involving Activation of Unreactive Bonds”, Chatani, N., July, 2012. Lisbon, Portugal
- (6) 18th International Symposium on Homogeneous Catalysis (ISHC-XVIII), “Chelation-Assisted Transformations Involving C-H Bond Activation”, Chatani, N., July, 2012. Toulouse, France
- (7) International Conference on Functional Organic Materials and Related Devices, “Transformations Involving Activation of C-H Bonds Utilizing a Bidentate Directing System”, Chatani, N., June, 2012. Hsinchu, Taiwan
- (8) International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2011 (C&FC2011), “Regioselective Carbonylation of Unactivated C(sp³)-H Bonds Catalyzed by Ru³(CO)¹²”, Chatani, N., December, 2011. Nara, Japan
- (9) 10th International Symposium on Organic Reactions (ISOR-2011), “Regioselective Carbonylation of Unactivated C(sp³)-H Bonds in Aliphatic Amides”, Chatani, N., November, 2011. Yokohama, Japan
- (10) 15th Japan-Korea Joint Seminar on Organic Chemistry, “Regioselective Carbonylation of Unactivated C(sp³)-H Bonds in Aliphatic Amides”, Chatani, N., September, 2011. Gyeongju, Korea
- (11) 4th Aachen-Osaka Joint Symposium, “Catalytic Transformations Involving Activation of C-H Bonds”, Chatani, N., September, 2011. Aachen, Germany
- (12) 3rd Peking University-Elli Lilly Symposium, “Catalytic Transformations Involving Activation of Unreactive Bonds”, Chatani, N., October 26, 2010, Beijing, China

6. 研究組織

(1) 研究代表者

茶谷 直人 (Naoto Chatani)
大阪大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号：30171953

(2) 研究分担者

福本能也 (Yoshiya Fukumoto)
大阪大学・大学院工学研究科・准教授
研究者番号：50273595

(3) 連携研究者

髙巢 守 (Mamoru Tobisu)
大阪大学・大学院工学研究科・准教授
研究者番号：60403143