

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 25 年 5 月 24 日現在

機関番号：23903
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22590008
 研究課題名（和文）枯渇危惧なレアメタルを用いない、高クラーク数元素を用いる触媒的合成反応の開発
 研究課題名（英文）Development of Catalytic Synthetic Reactions with High Clark Number Elements (Without A small Amounts of Rare Metals)
 研究代表者
 近藤 和弘 (KONDO KAZUHIRO)
 名古屋市立大学・大学院薬学研究科・准教授
 研究者番号：90277343

研究成果の概要（和文）：1) カリウム アリールトリオールボレートを用いる *ortho*-Me₂PhSi ベンズアルデヒドのニッケル触媒による不斉アリール化を開発した。成功の鍵は、(i) *ortho*-Me₂PhSi 基によるベンズアルデヒド誘導体の立体的チューニングと(ii) アリールソースとしてのカリウム アリールトリオールボレートの使用である。2) 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolium とカリウム *tert*-ブトキシドから調製される N-複素環カルベンの存在下、トリメチルシリルシアニドを用いるカルボニルおよびイミノ化合物のシアノ化を開発した。

研究成果の概要（英文）：1) The Ni-catalyzed asymmetric arylation of benzaldehydes bearing an *ortho*-masked H group with potassium aryltriorborates has been developed. The keys to success were (i) steric tuning of benzaldehyde derivatives bearing an *ortho*-Me₂PhSi group, and (ii) the use of potassium arylborates as aryl sources. 2) A method for cyanation reaction of carbonyl and imino compounds with trimethylsilyl cyanide in the presence of N-heterocyclic carbene prepared from 1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolium chloride and potassium *tert*butoxide. has been developed.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
2012 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：触媒的合成反応・有機化学・クラーク数・アリール化・シアノシリル化・ヒドロシリル化・N-複素環カルベン・Duphos

1. 研究開始当初の背景

(1) 芳香族アルデヒドの触媒的不斉アリール化

(2) N-複素環カルベン触媒のシアノシリル化

2. 研究の目的

枯渇危惧なレアメタルを用いない、高クラーク数元素を用いた触媒的合成反応を開発する。

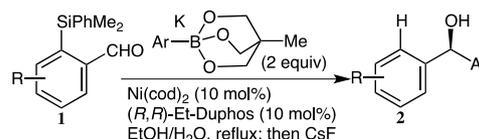
3. 研究の方法

(1) 芳香族アルデヒドの触媒的不斉アリール化
アルゴン気流下、カリウム アリールボレート (**2a-h**) (2 equiv), *ortho*-Me₂PhSi ベンズアルデド 誘導体(**1a-e**)、Ni(cod)₂ (10 mol%)、および(*R,R*)-Et-Duphos (10 mol%)をエタノール/水=5:1中、85°C、20 時間加熱還流する。付加体をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル系) で精製する。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで脱水する。その後、精製した付加体をフッ化セシウムとともに *N,N*-ジメチルホルムアミド/水=5:1中、10 分間加熱還流し、脱 Me₂PhSi 化する。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、硫酸ナトリウムで脱水する。最後に、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、純粋なジアリールメタノールを得る。

(2) *N*-複素環カルベン触媒のシアノシリル化
アルゴン気流下、1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolium (5 mol%)とカリウム *tert*-ブトキシド(5 mol%)を *N,N*-ジメチルホルムアミド中、室温で攪拌し、*N*-複素環カルベンを発生させる。その後、トリメチルシリルシアニド (1.5 equiv) および基質を加え、室温で攪拌する。反応終了後、反応液に水を加え、脱シリル化し、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで脱水する。最後に、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル系) で精製し、純粋な目的物を得る。

4. 研究成果

(1) 芳香族アルデヒドの触媒的不斉アリール化
アルゴン気流下、カリウム アリールボレート、様々な *ortho*-Me₂PhSi ベンズアルデド (**1a-e**)、Ni(cod)₂、および(*R,R*)-Et-Duphos をエタノール/水=5:1中、85°C、20 時間加熱還流した。その結果、以下に示すように基質一般性が高く目的の反応が進行することが分かった。カリウム アリールボレートの代わりにフェニルボロン酸と塩基の組み合わせでは、反応は進行しなかった。また、カリウム テトラフルオロボレートやフェニルボロキシンの使用は、低収率だった。他の Duphos 誘導体、他の 5 員環キレート配位子や 6 員環キレート配位子の使用では、良くない結果であった。塩基は使用しなくても、反応は進行した。*ortho*-Me₃Si ベンズアルデドを基質としても、反応が進行するが、次の工程のプロトデシリレーションが低収率であった。



使用したアルデヒド (抜粋)

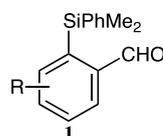
2-Dimethylphenylsilyl-4-methylbenzaldehyde (**1a**)

2-Dimethylphenylsilylbenzaldehyde (**1b**)

2-(Dimethylphenylsilyl)-4-methylbenzaldehyde (**1c**)

2-(Dimethylphenylsilyl)-5-fluorobenzaldehyde (**1d**)

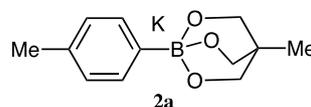
2-(Dimethylphenylsilyl)-5-methoxybenzaldehyde (**1e**)



使用したカリウム トリールトリオールボレート (抜粋)

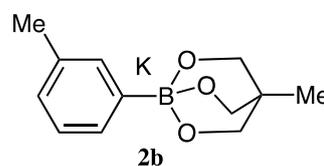
Potassium

4-methyl-1-(*p*-tolyl)-2,6,7-trioxa-1-boranidbicyclo[2,2,2]octane (**2a**)



Potassium

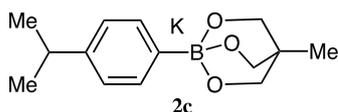
1-(*m*-Tolyl)-4-Methyl-2,6,7-trioxa-1-boranidbicyclo[2,2,2]octane (**2b**)



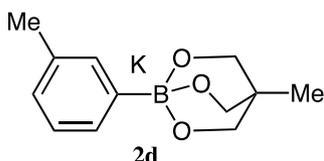
Potassium

4-methyl-1-(4-*i*-propylphenyl)-2,6,7-trioxa-1-boranidbicyclo[2,2,2]octane (**2c**)

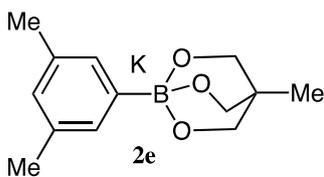
4



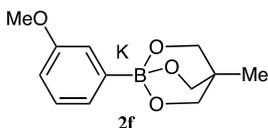
Potassium 4-(3,5-dimethylphenyl)-1-methyl-1-tolyl-2,6,7-trioxabicyclo[2,2,2]octane (**2c**)



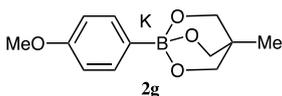
Potassium 1-(3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-1-tolyl-2,6,7-trioxabicyclo[2,2,2]octane (**2e**)



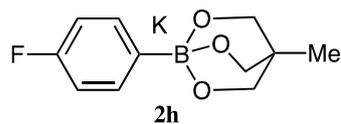
Potassium 1-(3-methoxyphenyl)-4-methyl-1-tolyl-2,6,7-trioxabicyclo[2,2,2]octane (**2f**)



Potassium 1-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-1-tolyl-2,6,7-trioxabicyclo[2,2,2]octane (**2g**)



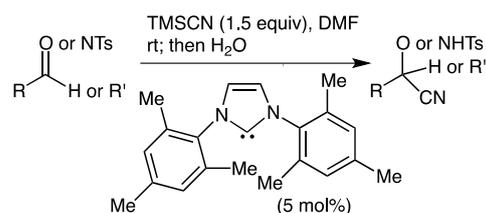
Potassium 1-(4-fluorophenyl)-4-methyl-1-tolyl-2,6,7-trioxabicyclo[2,2,2]octane (**2h**)



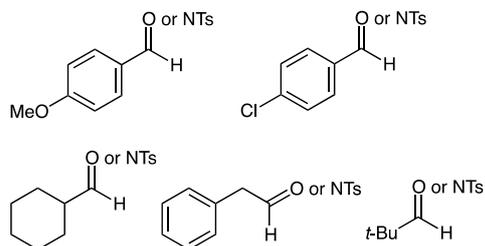
アリール化、続く脱 Me_2PhSi 化は、いずれのカリウム アリールトリオールボレートと *ortho*- Me_2PhSi ベンズアルデヒド誘導体組み合わせでも 80%の化学収率を超える。

(2) *N*-複素環カルベン触媒のシアノシリル化

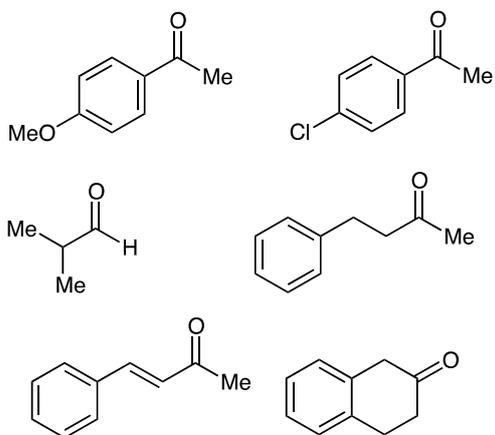
1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolium とカリウム *tert*-ブトキシドを *N,N*-ジメチルホルムアミド中、*N*-複素環カルベンを発生させる。これを触媒とし、トリメチルシアニドを求核剤として用い、検討を行った結果、以下に示すように様々なアルデヒド、ケトン、アルジミンおよびケチミンに目的とするシアノ化反応が進行した。ケトンおよびケチミンに対する反応の場合、溶媒として *N,N*-ジメチルホルムアミドの使用が必須である。



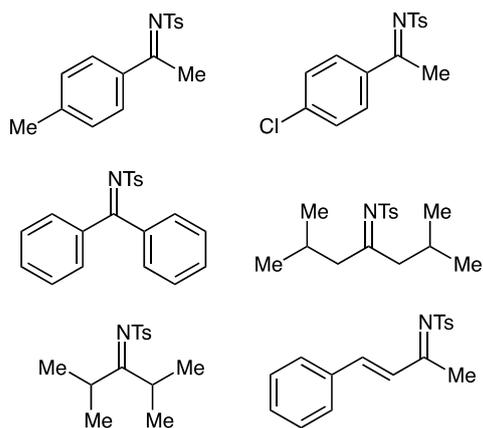
使用したアルデヒドおよびアルジミン (抜粋)



使用したケトン (抜粋)



使用したケチミン (抜粋)



以上、DMF 中、上記 N-複素環カルベンを用いるシアノ化は、様々なアルデヒド、アルジミン、ケトンおよびケチミンに対して、化学収率良く進行する。

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 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 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 0 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 なし

6. 研究組織
(1) 研究代表者
近藤 和弘 (KONDO KAZUHIRO)
名古屋市立大学・大学院薬学研究科・准教授
研究者番号：90277343

(2) 研究分担者
()

研究者番号：

(3) 連携研究者
()

研究者番号：