

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 4 月 29 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2011～2014

課題番号：23685021

研究課題名(和文)炭素-炭素、炭素-酸素及び炭素-ケイ素結合の触媒的変換反応の開発

研究課題名(英文)Development of Catalytic Transformations of Carbon-Carbon, Carbon-Oxygen and Carbon-Silicon Bonds

研究代表者

鷹巢 守 (TOBISU, Mamoru)

大阪大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：60403143

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 22,300,000円

研究成果の概要(和文)：現在の反応性官能基の変換に依存した有機合成化学に革新をもたらすべく、不活性結合の触媒的変換反応の開発を検討した。不活性結合切断反応は、炭素-水素結合の活性化を基盤とする研究が世界中で活発に行われている。本研究では、不活性結合をさらに広い観点で捉えなおし、未開拓な炭素-水素結合以外の不活性結合の直接変換反応の開発を実施した。その結果、炭素-炭素、炭素-酸素、炭素-窒素、炭素-リン結合の触媒的変換反応の開発に成功し、本研究の潜在的有用性を実証した。特に、「酸化的付加とは異なる機構による結合活性化」という独自の的方法論を一般化、多様化することができた。

研究成果の概要(英文)：Current synthetic methods depend on the use of reactive chemical bonds. To change this situation, we have developed catalytic transformations of strong sigma bonds, in particular those other than carbon-hydrogen bonds, which are the subject of intensive studies. Specific chemical bonds that we successfully used for catalytic transformations include carbon-carbon, carbon-oxygen, carbon-nitrogen, and carbon-phosphorus bonds. Through this study, we have expanded our own strategy for the activation of strong sigma bonds via the mechanism other than classical oxidative addition.

研究分野：有機合成化学

キーワード：均一系触媒 不活性結合活性化

1. 研究開始当初の背景

有機反応は化学結合の切断と形成により進行する。反応の効率は概ね、反応系の熱力学的有利さにより決定される。すなわち、不安定な反応性に富む結合を切断し、より安定な結合を形成するような系の設計が効率のよい反応には不可欠である。したがって、従来の有機合成は、必然的に、炭素-ハロゲン結合やパイ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、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が村井らにより報告されている (*Nature*, **1993**, *366*, 529.)。この研究はその後、多くの追随研究を生み、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-ケイ素結合など、不活性な結合は数多くあるにもかかわらず、それらの触媒の変換反応の開発は、炭素-水素結合の変換反応に比べ、大きく立ち遅れている。

本研究では、不活性結合をさらに広い観点で捉えなおし、未開拓な炭素-水素結合以外の不活性結合の直接変換反応の開発を目指した。予備研究から、申請者らは既に炭素-炭素、炭素-酸素、炭素-ケイ素結合の触媒的変換反応の開発に成功し、本研究の潜在的有用性を実証した。「酸化的付加とは異なる機構による結合活性化」というわれわれ独自の方法論のさらなる一般化、多様化を進めることにより、不活性結合変換化学の確立を進めた。

2. 研究の目的

以下、各結合切断反応において、本研究期間内に目指す具体的な目標について述べる。

(1) 炭素-酸素結合切断反応：われわれは、従来、脱離基として利用されることのない芳香環上のメトキシ基が、ニッケル触媒存在下、有機ホウ素試薬とのクロスカップリングにおいてよい脱離基となることを見出した (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4866.)。本反応では、不活性な炭素-酸素結合切断が触媒反応中で達成されている。現在までに、われわれはメトキシ基の切断をとまなう鈴木-宮浦反応及び、アミノ化反応の開発に成功しているが、さらに多様な変換反応へと展開するとともに、C-N 結合など、より広範な不活性結合活性化へと方法論の一般化を図った。ニッケル以外の触媒系についても検討した。

(2) 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経る炭素-シアノ結合切断反応を報告している (たとえば, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12874.)。これに対して、われわれは、酸化的付加とはまったく異なる、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、ベータ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した。

(3) 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、種々の環化前駆体を設計・合成し、この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、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。

3. 研究の方法

(1) 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、ニッケル触媒による炭素-酸素結合切断過程を経た、新しいアリールニッケル種の発生法といえる。そこで、これまでに開発した Suzuki-Miyaura、アミノ化反応以外への展開を図ることで、本切断過程のさらなる一般化を目指す。さらに、C-N 結合などの他の不活性結合活性化などへの応用展開を行う。

(2) 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.* **2008**, 15982.)、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。われわれが見出した一連の炭素-シアノ結合切断反応は、シリルロジウム種により触媒されるという反応機構上の特徴を備えているが、ケ

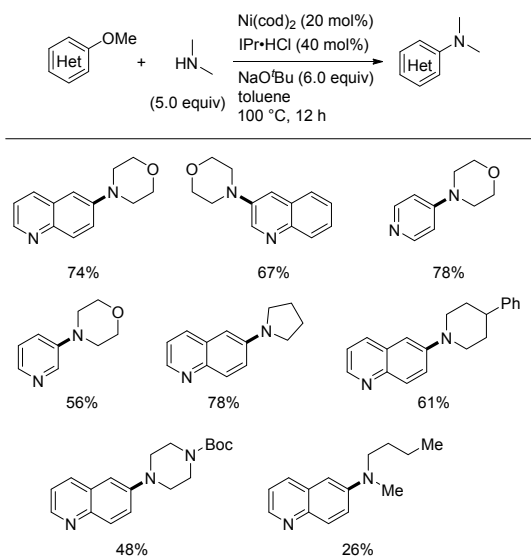
イ素配位子の本質的な役割の解明には至っていない。ケイ素の代わりに、ホウ素などの他のヘテロ原子を持つロジウム種を発生させ、それらの炭素-シアノ結合切断能力を評価することで、反応機構の系統的理解を目指した。さらに、このような、ケイ素-ロジウム、ホウ素-ロジウム種の多様な分子変換反応への応用を検討した。

(3) 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.)。この反応は、シンプルナトリアルキシル基の炭素-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、ケイ素以外の元素上でのアルキル基切断反応へと展開し、ヘテロール合成法としての一般化を目指した。

4. 研究成果

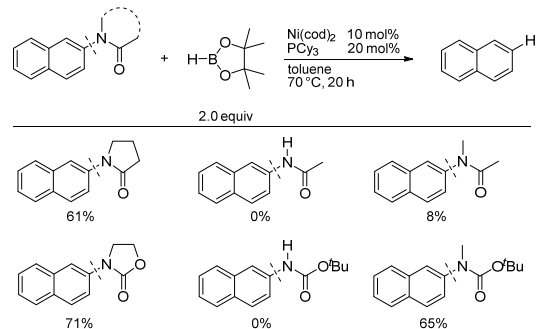
(1) 炭素-酸素結合切断反応

ニッケル触媒を使ったアニソール類のメトキシ基の切断をともなったアミノ化反応を既に報告している (*Chem. Lett.* **2009**, 710.)。このアミノ化反応の基質適用範囲の拡大を目指し、ヘテロ環化合物のアミノ化反応を検討した。その結果、キノリンやピリジンといった電子不足系ヘテロ環基質でアミノ化反応が進行することがわかった。アミン成分としては、2級環状アミンが高い反応性を示す一方、立体障害の大きい鎖状アミンや、求核性の低いアニリンでは、アミノ化体の収率は大きく低下した。本反応で、生成物として得られるヘテロ環アミン誘導体は生理活性物質などにも多く見られる部分構造である。

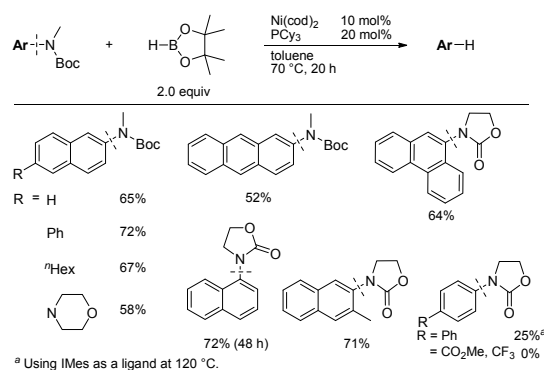


より強固なアニリン誘導体の炭素-窒素結合の切断反応への応用を検討した。ニッケル錯体を用いるフェニルエステルとヒドロシランとの反応による、炭素-酸素結合の還元切断反応を報告している (*Chem. Commun.*

2011, 47, 2946.)。この反応では、酸素原子に隣接したカルボニル基の電子求引効果により、芳香族炭素-酸素結合の電子密度が低下するため、対応するエーテルよりも反応性が高い。そこで、フェニルエステルの代わりに、酸素原子が窒素原子で置き換わったアミドを基質として用い、ヒドロシランによる還元反応を試みた。その結果、7%ではあるが、目的の還元体を得ることができた。種々の検討の結果、ヒドロシランの代わりに、ヒドロボランを用いることで、収率が61%に向上した。さらに、還元剤として、より反応性の高い水素化ホウ素カリウムを用いて反応を行ったところ、目的の還元体は全く得られなかった。この結果から、炭素-窒素結合が切断されるためには、ホウ素試薬のLewis酸性が重要であると考えられる。脱離基のアミド部分の構造を検討した。アミド部分を非環状のものに変えると、反応はほとんど進行しなくなった。また、脱離基として、アミドよりも脱離能の高いカルバメートを用いた場合には、窒素上に活性プロトンを持っていない基質において、効率よく反応が進行した。



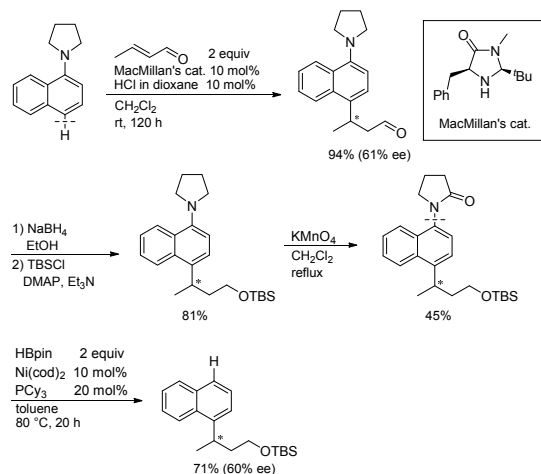
基質適用範囲を以下に示す。アルキル基や、アミノ基を持つ基質、 π 共役系が伸びたアントラセン、フェナントレン骨格でも問題なく反応は進行する。また、ナフタレンの1位や、オルト位にメチル基を持つ基質でも反応は進行する。しかし、単環の基質では大きく反応性が低下した。



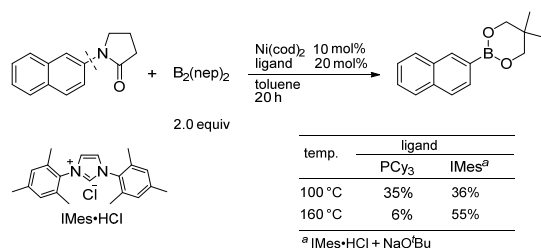
^a Using IMes as a ligand at 120 °C.

本手法を利用することで、芳香族求電子置換反応における強力な活性化基であるアミノ基を、触媒的に除去することが可能である。例えば、不飽和アルデヒドを用いた不斉Friedel-Craftsアルキル化が、位置選択的に進行することが報告されている (Paras, N. A.;

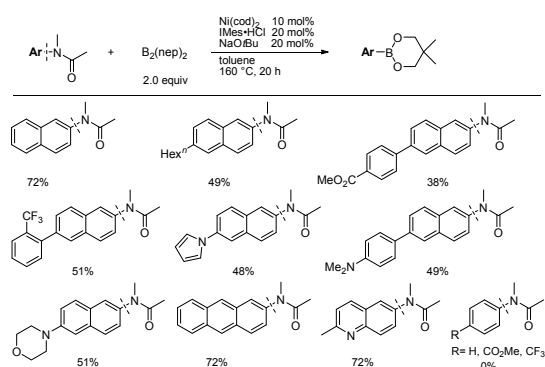
MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894.)。その後、アルデヒドを還元してアルコールを得たのちにシリル保護することで、アミンを得ることができる。アミン部分の酸化によってアミドを得たのちに、本反応によって配向基を除去することが出来る。最後の段階は、ベンジル位の立体化学を損なうことなく進行する。



さらに、反応剤として、ヒドロボランの代わりにジボロンを用いると、炭素-窒素結合が切断され、ホウ素で置換された生成物が得られた。反応条件を検討した結果、配位子として IMes を用い、反応温度 160 °C の時に、55% の収率でボリル化体が得られた。

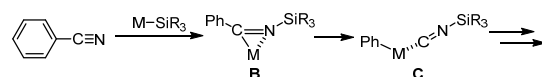


ボリル化反応の基質適用範囲を以下に示す。アルキル基を持つ基質を用いても反応が進行する。さらに、置換基としてエステルを持つ基質を用いた時にも対応するボリル化体が得られた。そのほかに、トリフルオロメチル基も本反応に適用可能である。ピロールや、ジメチルアミノ基、モルホリンを持つ基質でも反応は進行した。



さらに、アントラセンのような π 共役系が伸びた基質や、キノリンのような複素環においては収率よくボリル化生成物が得られることがわかった。しかし、還元反応と同様、単環基質では著しく反応性が低下し、目的生成物は全く得られなかった。

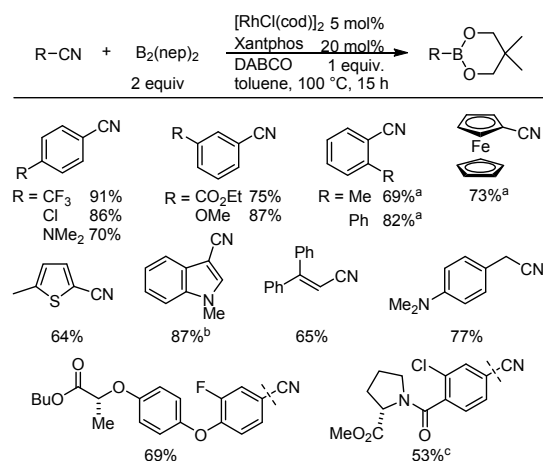
(2) 炭素-炭素結合切断反応
遷移金属錯体を用いた、ニトリルの炭素-シアノ結合の切断反応は、その反応機構によって大きく二つに分類することができる (Tobisu, M.; Chatani, N. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 300.)。一つは、金属中心への炭素-シアノ結合の酸化的付加を経る機構であり、Pt(0)やNi(0)、Rh(-I)など電子豊富な低原子価金属錯体を用いた例が報告されている。もう一つの異なる反応形式として、シリル配位子をもつ金属錯体との反応が知られている。まずシリル金属種がシアノ基の炭素-窒素三重結合に付加することでイミノアシル中間体 **B** を形成し、そこからシリルイソシアニドが脱離することで炭素-炭素結合が切断され、**C** を与える反応である。



シリル金属種がこの反応に対して特異的に有効である理由として、以下の2つが考えられる。① シリル基が強い σ -供与性配位子であるため、金属中心をより求核的に活性化する。② Lewis 酸性を有するケイ素原子が、Lewis 塩基であるシアノ基の窒素原子と強く相互作用できる。この仮説が正しいならば、ケイ素と同様に金属に対する強い σ -供与性を有し、空の p 軌道をもつホウ素配位子を用いても、同様の反応性が期待できると考えた。また、得られる生成物も合成化学的に有用なボロン酸誘導体となる。このような背景のもと、ホウ素試薬を用いたニトリルの炭素-シアノ結合切断を経るボリル化反応を検討した。

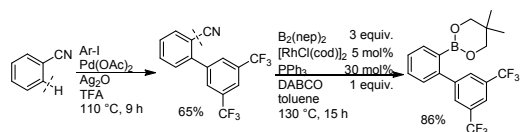
2-ナフトニトリルとネオペンチルグリコラートジボロンを [RhCl(cod)]₂ 触媒および PPh₃ 存在下で反応させたと、期待したボリル化生成物が 29% の収率で得られた。反応条件を検討した結果、配位子として Xantphos、添加剤として DABCO を加え、トルエン中 100 °C で 15 時間反応させると、対応するボリル化体が単離収率 86% で得られた。本ボリル化反応の基質適用範囲を次ページに示す。電子求引基、電子供与基のいずれを持つベンゾニトリル誘導体を用いても、良好な収率で対応するボリル化体が得られた。また、チオフェンやインドールなどのヘテロ環を有するニトリルや、アルケニルニトリル、ベンジルニトリルにも適用可能であった。また、ハロゲンやエステル、アミドなど様々な置換基

を有する基質を用いても、他の官能基を損なうことなくシアノ基の位置のみでボリル化反応が進行した。

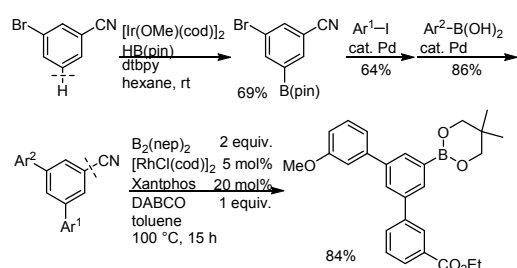


^a PPh₃ (30 mol%) was used in place of Xantphos. ^b Run for 48 h. ^c Run at 80 °C.

ボリル化反応の原料としてニトリルを用いる本手法は、合成化学的にも利用価値がある。例えば、シアノ基はオルト配向基として利用できるので、単純なベンズニトリルから2段階で2-ビフェニルボロン酸誘導体を合成できる。



また、シアノ基が一般的な触媒条件下で安定であることを利用し、C-H ボリル化や Suzuki-Miyaura カップリングと組み合わせて、多段階合成終盤でのボリル基の導入が可能となる。

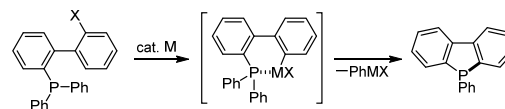


(3) 炭素-ケイ素結合切断反応

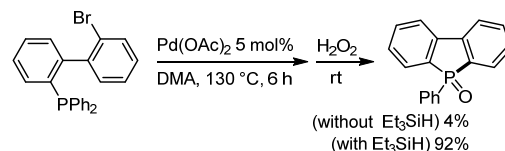
すでに報告した炭素-ケイ素結合切断によるシロール合成反応 (*J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7506.) のさらなる展開として、炭素-リン結合の切断へと応用することにした。

はじめに、ロジウム触媒を用いた炭素-ケイ素結合の切断を経るベンズシロール合成反応と同じ条件で、ケイ素をリンで置き換えた基質を用いて反応を検討した。しかし、ケイ素の場合とは異なり目的の生成物は全く得られなかった。上述の結果の原因として、リンの金属への配位がアルキンの挿入を阻

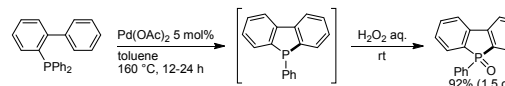
害していると考えられる。そこで、緒言で述べた鍵中間体の発生法としてハロゲン化合物を用いた分子内環化反応を考えた。すなわち、ハロゲン化物の酸化的付加によりフェニル金属中間体が発生し、近接効果で炭素-リン結合が切断されることでホスホールが得られるのではないかと考えた。



上記の作業仮説に基づき、2-ブromo-2'-ジフェニルホスフィノビフェニルを基質、酢酸パラジウムを触媒として用いて反応を検討したところ、4%ではあるが目的の生成物を得ることができた。収率向上のため種々添加剤の検討を行った結果、トリエチルシランを用いたときに効率よく反応が進行することが明らかになった (92%収率)。



さらに、2-ジフェニルホスフィノビフェニルと酢酸パラジウム触媒とを 160 °C で反応させたところ、同様にジベンゾホスホールが生成することを見出した。炭素-水素、炭素-リン結合という2つの不活性結合の切断を経て反応が進行する。



5. 主な発表論文等

① Mamoru Tobisu, Hirotaka Kinuta, Yusuke Kita, Emmanuel Rémond, and Naoto Chatani Rhodium(I)-Catalyzed Borylation of Nitriles through the Cleavage of Carbon-Cyano Bonds *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 115-118.

② Mamoru Tobisu, Ayaka Yasutome, Ken Yamakawa, Toshiaki Shimasaki, and Naoto Chatani Ni(0)/NHC-Catalyzed Amination of N-Heteroaryl Methyl Ethers through the Cleavage of Carbon-Oxygen Bonds *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5157-5161.

③ Hirotaka Kinuta, Yusuke Kita, Emmanuel Rémond, Mamoru Tobisu, and Naoto Chatani Novel Synthetic Approach to Arylboronates via Rhodium-Catalyzed Carbon-Cyano Bond Cleavage of Nitriles *Synthesis* **2012**, *44*, 2999-3002.

④ Mamoru Tobisu, Junya Hasegawa, Yusuke Kita, Hirotaka Kinuta, Naoto Chatani 1,5-Migration of rhodium via C-H bond activation in catalytic decyanative silylation of nitriles using hydrosilanes as a mild reducing agent

- Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11437-11439.
- ⑤ Katsuaki Baba, Mamoru Tobisu, and Naoto Chatani
Palladium-Catalyzed Direct Synthesis of Phosphole Derivatives from Triarylphosphines via Cleavage of Carbon-Hydrogen and Carbon-Phosphorus Bonds
Angew. Chem., Int. Ed. **2013**, *52*, 11892-11895.
- ⑥ Mamoru Tobisu, Keisuke Nakamura and Naoto Chatani
Nickel-Catalyzed Reductive and Borylative Cleavage of Aromatic Carbon-Nitrogen Bonds in N-Aryl Amides and Carbamates
J. Am. Chem. Soc. **2014**, *136*, 5587-5590.
- ⑦ Hiroataka Kinuta, Hiroaki Takahashi, Mamoru Tobisu, Seiji Mori, and Naoto Chatani
Theoretical Studies of Rhodium-Catalyzed Borylation of Nitriles through Cleavage of Carbon-Cyano Bonds
Bull. Chem. Soc. Jpn. **2014**, *87*, 655-669.
- ⑧ Katsuaki Baba, Mamoru Tobisu, and Naoto Chatani
Palladium-Catalyzed Synthesis of Six-Membered Benzofused Phosphacycles via Carbon-Phosphorus Bond Cleavage
Org. Lett. **2015**, *17*, 70-73.
- ⑨ Hiroataka Kinuta, Junya Hasegawa, Mamoru Tobisu, and Naoto Chatani
Rhodium-Catalyzed Borylation of Aryl and Alkenyl Pivalates through Cleavage of Carbon-Oxygen Bonds
Chem. Lett. **2015**, *44*, 366-368.
- ⑩ Keisuke Nakamura, Kosuke Yasui, Mamoru Tobisu, Naoto Chatani
Rhodium-catalyzed cross-coupling of aryl carbamates with arylboron reagents
Tetrahedron **2015**, *71*, 4484 - 4489.

〔雑誌論文〕（計 10 件）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鷹巢 守 (TOBISU, Mamoru)

大阪大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号：6 0 4 0 3 1 4 3