

平成 27 年 4 月 24 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25620077

研究課題名(和文) 触媒的酸素原子移動反応を活用する新規ケテン発生法の開拓

研究課題名(英文) Ketene formation via catalytic oxygen-atom transfer to vinylidene carbene

研究代表者

山本 芳彦 (Yamamoto, Yoshihiko)

名古屋大学・創薬科学研究科・教授

研究者番号：60283412

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：ジカチオン性ルテニウム錯体を触媒とするエチニルビアールのビニリデン錯体經由酸素原子移動反応を検討したところ、環化異性化反応が進行した。本反応は、広範囲の反応基質で進行し、フェナントレンおよびその複素環類縁体を与えた。また、末端にトリメチルシリル基を有するシリルアルキンから、1,2-シリル転位によりビニリデンカルベン錯体を発生させ、引き続き酸素移動反応によるケテン発生を試みた。その結果、ニトロンを酸素原子供与体とすると、少なくとも一つのトリメチルシリル基を有する1,6-ジインから酸素原子移動型[2+2+1]環化付加反応が進行し、シリルフランが得られた。

研究成果の概要(英文)：In the presence of a dicationic ruthenium complex with p-cymene and triphenylphosphine ligands, 2-ethynylbiaryls underwent cycloisomerization to afford phenanthrenes. Heterocyclic analog of 2-ethynylbiaryls containing furan, thiophene, and pyrrole rings were also transformed into heteropolyaromatic compounds in higher yields. DFT calculations of model systems suggested that the cycloisomerization proceeded with the Friedel-Crafts type cyclization without intermediacy of an expected vinylidene carbene complex. Furthermore, it was found that a cationic ruthenium complex catalyzed the transfer-oxygenative [2+2+1] cycloaddition of 1,6-diyne with at least one trimethylsilyl terminal, affording bicyclic silylfurans. As the oxygen-atom donor, nitrons proved to be more effective than the previously used DMSO.

研究分野：有機合成

キーワード：遷移金属触媒 ルテニウム錯体 アルキン 多環芳香族化合物 複素環化合物

1. 研究開始当初の背景

遷移金属カルベン錯体は、シクロプロパン化反応や C-H 挿入反応、あるいはイリドを経由する種々の反応を起こすことが良く知られており、有機合成において極めて有用なツールとなっている。申請者は、ルテニウム錯体と、 β -ジインから形成されるルテナサイクル中間体が環状ビスカルベン錯体として振る舞う触媒反応の開発過程において、通常溶媒として用いられる安定なジメチルスルホキシド (DMSO) から同錯体への酸素原子移動が進行することを見出した。この結果、ジインと酸素原子の [2+2+1] 付加環化形式による新規触媒的フラン環形成を達成し報告した (*J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7660)。この報告以前には、1977年に米国の Casey らが、カルベン錯体 $(OC)_5W=CPh_2$ と過剰の DMSO との量論反応によってベンゾフェノンが生成することを確認しているのみで (*J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2127)、安価で扱いやすい DMSO からカルベン錯体への酸素原子移動を鍵段階とする触媒反応の報告は皆無であった。そこで本計画では、末端アセチレンとカチオン性ルテニウム錯体から発生するビニリデンカルベン錯体への酸素原子移動反応によるケテンの発生と、同過程を組み込んだ新規触媒系の創成を目指した。

2. 研究の目的

末端アセチレンと種々のカチオン性ルテニウム錯体から発生させたビニリデンカルベン錯体と DMSO との反応を精査し、生成するケテン錯体を分光学的手法や単結晶 X 線解析を駆使して同定するか、もしくはケテン種を様々な反応を通して特徴的な生成物へと導くことにより、目的とする酸素移動反応の進行を確認する。その後、新規ケテン発生法に基づく触媒的分子変換反応へと展開し、最終的には生理活性分子の高効率構築へと応用する。

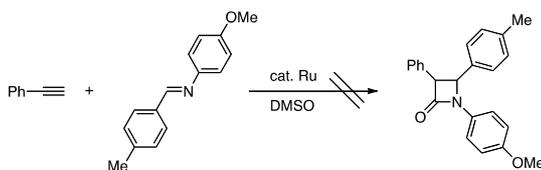
3. 研究の方法

本計画では末端アルキンの 1,2-H 転移によるビニリデンカルベン錯体を中間体として想定しているため、まずはその酸素移動酸化反応の最適条件を確立すべく、錯体配位子場の設計、溶媒および反応温度等の諸条件の検討を行う。錯体触媒に関しては、すでに若槻らによる末端アルキンのルテニウム触媒水和反応がビニリデンカルベン錯体を経由するとの報告 (*Org. Lett.* **2001**, *3*, 735) に基づき、Cp 配位子と種々の 2 座ホスフィン配位子を併せ持つ錯体を種々調製し、それらの触媒活性を系統的に検討する。最適触媒の選定にあたっては、生成する置換ケテンあるいはそのルテニウム錯体の分光学的な観測や、X 線単結晶解析を用いた評価を実施する。また、ケテンを種々の反応によって特徴的な生成物へと導き、その収率および選択性を評価する。

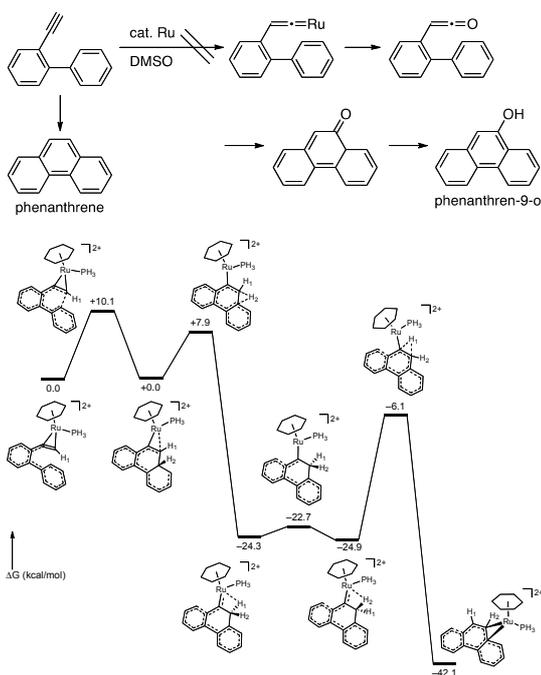
4. 研究成果

(1) 末端アルキンから生じるビニリデンカルベン錯体への酸素原子移動反応の検討

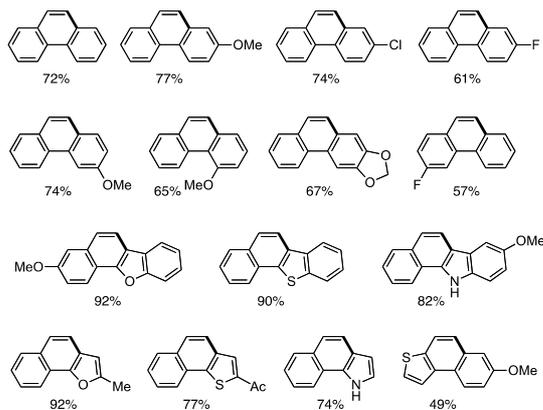
ルテニウム錯体の存在下に、フェニルアセチレンを酸素原子供与体であるジメチルスルホキシド (DMSO) と 100 で反応させ、生成の期待されるケテンをイミンで補足して β -ラクタムを得ようと試みた。しかしながら、過去にビニリデンカルベン錯体の生成が示唆されている種々の錯体、CpRuCl(dppm)、 $[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$ 、 $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ のいずれを用いても目的生成物を確認することはできなかった。



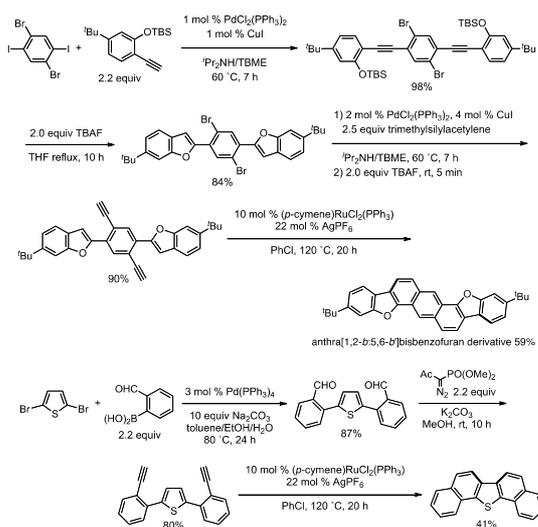
そこで、分子内環化反応によるケテンの補足を目的として、2-エチニルピアリールの反応を検討した。ところが、当初予想していたフェナントレン-9-オールは全く得られず、フェナントレンの生成が観測された。この結果は、ビニリデンカルベン錯体中間体から、直接 6 環状電子反応が進行したことを示唆するものであったため、同反応を精査した。その結果、(*p*-cymene)RuCl₂(PPh₃) 錯体に銀塩 AgPF₆ 二等量を作用させて生じるジカチオン性ルテニウム錯体がこの環化異性化反応を最も効率良く進行させることが判明した。密度汎関数法による分子軌道計算を用いて、同反応の機構を解析したところ、ビニリデンカルベン錯体中間体を経由せず、直接フリーデル-クラフツ型に環化が進行する機構が有力であることが示唆された。



本触媒反応の一般性は高く、電子供与性基に加え、塩素やフッ素のような電子吸引性基の置換した反応基質からも対応するフェナントレンが得られた。また、フラン、チオフェン、ピロール環を含む反応基質からも、対応する複素環化合物がより効率良く得られた。



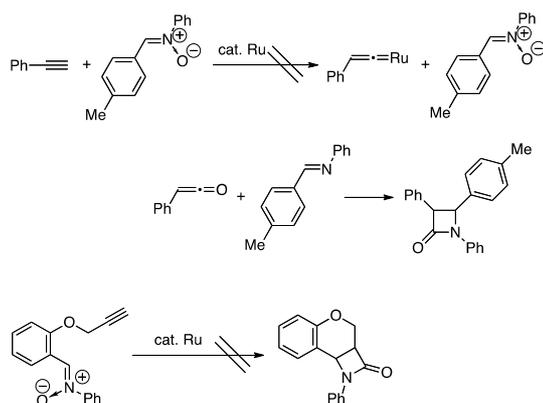
さらに、分子内に二つの末端アルキンを有する複素環反応基質を設計・合成し、そのタンデム環化異性化反応を検討した。その結果、通常の倍の触媒量を必要とするものの、期待した通りタンデム環化異性化が進行することで、多環複素芳香族化合物の効率的合成を達成できた。特に、これまで報告例の無かったアントラ[1,2-*b*:5,6-*b'*]ビスベンゾフラン骨格を有する誘導体の合成に成功した。



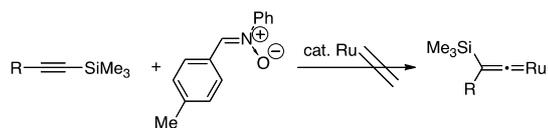
(2) ニトロンを酸素原子供与体とする末端アルケンからのケテン発生の検討

上記の検討の結果、DMSO はピニリデンカルベン錯体に対して良い酸素原子供与体ではないことが示唆された。そこで、種々のアミンN-オキシドの酸素原子供与能を調査したが、やはりケテンの生成は確認できなかった。次に、ニトロンが酸素原子供与体として機能すれば、副生するイミンによってケテンを補足できると期待し、末端アルキンからのβ-ラクタム形成を検討した。

その結果、フェニルアセチレンとの分子間反応からは、期待されたβ-ラクタムは全く得られなかった。そこで、反応を分子内化することで効率化することを試みた。サリチル酸から誘導した(*o*-プロパルギロキシフェニル)ニトロンを種々のルテニウム錯体触媒(5 mol%)とともに加熱反応させた。ルテニウム錯体として、CpRuCl(dppm)、[CpRu(dppm)]PF₆、[Cp(Ind)Ru]PF₆を用いたが、位z yれの場合に於いても目的物は得られず、原料が回収もしくは分解した。



そこで、シリルアルキンからの1,2-ケイ素シフトによるピニリデンカルベン錯体の形成を指向して、ニトロンとの反応を調査したところ、トリメチルシリル基を末端に有する1,6-ジインから双環状のフランの得られることを見出した。本生成物は、ニトロンからの酸素移動を伴う[2+2+1]環化付加によって生じたと考えられ、シリルフランは有用な合成中間体であるため、今後、同反応の一般化と有機合成への応用を検討してゆく予定である。



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1件)

Yoshihiko Yamamoto, Kazuma Matsui, Masatoshi Shibuya, *Chemistry - A European Journal*, 2015, 21, 7245-7255.

〔学会発表〕(計2件)

松井一真、澁谷正俊、山本芳彦、日本化学会第95年会、2015年3月26日~29日(日本大学理工学部舟橋キャンパス)

松井一真、澁谷正俊、山本芳彦、第61回有機金属化学討論会、2014年9月23日~25日(九州大学病院キャンパス)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

http://www.ps.nagoya-u.ac.jp/lab_pages/molecular_design/yamamoto_lab/index.html

l

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 芳彦 (YAMAMOTO, Yoshihiko)

研究者番号：60283412