

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：32641

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25870747

研究課題名(和文) 金属触媒によるアルキニル化合物の新規閉環反応の創出

研究課題名(英文) Invention of annulation reaction using alkynyl compounds by metal catalysts

研究代表者

南 安規 (MINAMI, Yasunori)

中央大学・研究開発機構・機構助教

研究者番号：60613362

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：酸素が連結したアルキニル基とパラジウム触媒との相互作用により、基質内のいろいろな位置の安定な炭素-水素結合を活性化し、反応利用することに成功した。アリール位やビニル位、ベンジル位の炭素-水素結合の活性化に成功し、つづくアルキニル基への挿入による分子内環化、またはいろいろな不飽和結合化合物との環化反応を達成し、多様な含酸素環状化合物が構築できた。反応の機構の詳細も合わせて検討し、通常のアルキニル基を炭素-水素結合の活性化に利用するための有益な情報を得た。

研究成果の概要(英文)：Collaboration between oxygen-linked alkynyl group and transition-metal catalysts was found to utilize the straightforward activation of stable carbon-hydrogen bonds in alkynyl-containing organic substrates. This methods were applicable to the activation of allylic, vinylic, and benzylic carbon-hydrogen bonds followed by intramolecular annulation or intermolecular annulation with other unsaturated bonded compounds via an insertion of the oxygen-bonded alkynyl group. These transformations led to various oxacycles. In addition, we obtained the information about reaction mechanisms, which give us hints to use normal alkynyl groups for carbon-hydrogen bond activation with transition-metal catalysts.

研究分野：有機化学

キーワード：不活性結合活性化 挿入反応 環化反応 不飽和結合 パラジウム 含酸素環状化合物

1. 研究開始当初の背景

炭素化合物の革新的形成反応による高機能分子の創製が、現在の高度な文明社会を支え、その成長を促す医薬や材料を提供している。しかしながら、未来社会に問われる新しい有機化合物の創製、環境に負荷をかけない合成プロセスの潜在的な要求など、解決すべき問題は依然として多い。持続的社会的実現に向けて新しい方法論に基づく有機合成反応の創出が急務である。

有機化合物内の安定な炭素-水素結合(以下、C-H結合と称する。)を事前修飾なしに利用できれば、低コストかつ低廃棄物、短行程の合成反応が達成できるため、身の回りに存在するあらゆる炭素資源を有効利用することにつながる。なかでも、C-H結合を遷移金属錯体などの触媒を用いて炭素-炭素不飽和結合に付加させる反応は、完全な原子効率で炭素骨格を導入できるため、未来社会の一翼を担う有機合成反応と期待できる。

遷移金属触媒を用いてC-H結合を活性化する方法は、原料化合物内に金属に配位できる配向基の利用が有効である。一方、不飽和結合基は金属に容易に配位できることが知られているものの、配向基として利用された例は極めて少なく、例外扱いの反応であった。私は、本研究に先駆けて、アルキノキシ基(-OC≡C-)を有するアルキノキサレンのオルト位炭素-水素結合の活性化を伴ったアルキンとの連続挿入環化反応に成功した。この成果は、これまで困難だった不飽和結合をC-H結合の活性化に実用的に利用できる可能性を明示している。

2. 研究の目的

上記の背景のもと、本研究では、低原子価金属触媒と、さまざまな不飽和結合との協働作用により、基質内の安定なC-H結合を活性化、切断して、付加反応により新しい炭素骨格を構築する環境に調和した新触媒反応を創出し、その一般化を目指す。具体的には、アルキノキシ基を配向基に利用し、C-H結合を活性化する反応系の確立、さまざまな不飽和結合官能基を配向基に利用する反応系の確立、アルキニルエーテルを配位子利用するC-H結合を活性化する反応系の確立に取り組む。

3. 研究の方法

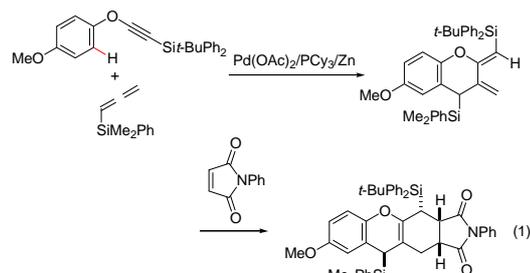
パラジウムをはじめとするいろいろな遷移金属とアルキンなどの炭素-炭素不飽和結合を利用した、不活性な炭素-水素結合を活性化する新しい変換反応を開発する。最終的に、不飽和結合を配位子に利用する新しい炭素-水素結合活性化反応の開発を目指す。

具体的には、パラジウム触媒を用いてアルキノキサレンとアルケンやアレンなどの他の不飽和結合化合物との分子間環化反応を開発し、合成反応としての一般性を確立する。合わせて、この反応を分子内反応に

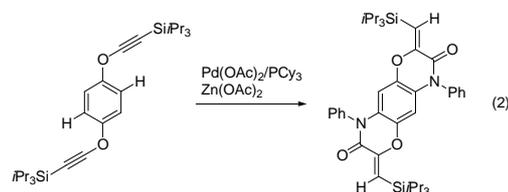
展開し、さまざまな縮合複素芳香族炭化水素の合成に展開する。さらに、反応系の一般化を目指し、ビニルC-H結合などいろいろなC-H結合の活性化に応用、単純アルキニル基など他の不飽和結合基を利用するC-H結合活性化、反応するC-H結合を有さないアルキノキサレンを合成し、これを配位子に用いる研究を推進する。検討結果は各種NMRスペクトルやGC-Massなどにより解析し、生成物の構造決定も同様の方法で行う。これらの解析方法では構造決定が困難な化合物についてはX線結晶構造解析を用いる。

4. 研究成果

まず、アルケンやアレンなどの不飽和結合化合物を用いて、アルキノキサレンとの環化反応を検討した。触媒は先行研究に従い、パラジウム錯体とかさ高く高い電子供与性を有するトリシクロヘキシルホスフィンを主に使用した。まず、アレンとの付加環化反応により2,3位に共役エキソメチレン部を有するクロマン類が合成できることを見つけた(文献2, 式1)。用いるアレンの置換基を工夫することにより、反応の位置選択性を完全に制御でき、望みの位置にいろいろな置換基を有する環状化合物を合成できる。生成物は高活性な共役ビスメチレン部を有していて、電子不足アルケンとのDiels-Alder反応が立体選択的に進行する。この成果は、環骨格内に酸素原子を有するテトラサイクリン類の合成に有効と期待される。

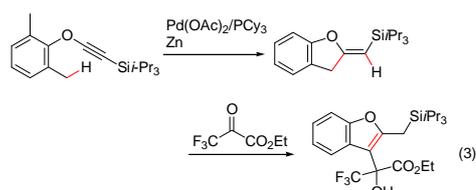


式1について、アレンに代えてイソシアナートを反応させると、ベンゾオキサジノン類が収率よく生成した(文献3)。酢酸パラジウム/酢酸亜鉛協働触媒が本反応に有効であった。アルキノキシ基を二つ有するアレンを用いると、オキサジノン環が二つ連結した縮合環状化合物を一挙に合成できる(式2)。得られたベンゾオキサジノン類は固体状態で良好な蛍光発光を示した。

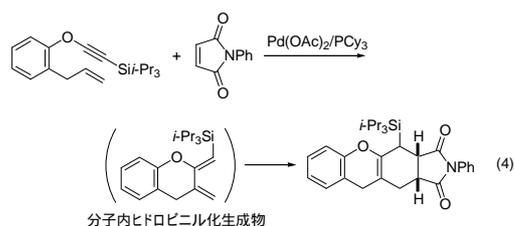


本手法を用いると、ベンジル炭素-水素結

合も反応利用できることがわかった。オルト位にアルキノキシ基を有するアルキルアレーンを用いると、ベンジル位 C-H 結合が切断され、アルキノキシ基への分子内ヒドロベンジル化反応が進行した。得られた生成物は空气中で不安定だったが、単離することなくいろいろな求電子剤を添加すると、さまざまなベンゾフランへ誘導できた。例えば、付加生成物にエチルトリフルオロメチルピルベートを加えると、対応する付加生成物が収率よく得られた(文献 1, 式 3)。

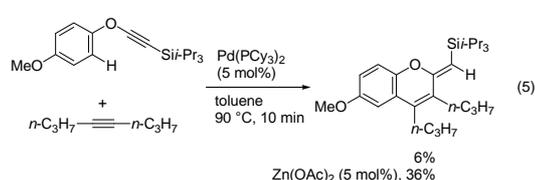


本分子内環化反応は、より離れた C-H 結合の活性化にも有効であった。オルト位にアリル基を有するアルキノキシアレーンを用いると、アルキノキシ基から 1 位に位置する、ビニル基の内側の C-H 結合を選択的に活性化し、対応するヒドロビニル化生成物、2,3-ビスメチレンクロマンが得られた(文献 9)。分子内ヒドロビニル化の際、電子不足アルケンを加えて行くと、付加の後 Diels-Alder 反応が連続して進行し、縮合環状化合物を一挙に合成できる(式 4)。

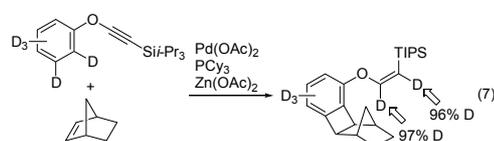
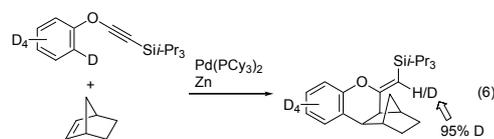


以上のように、アルキノキシ基とパラジウム触媒を組み合わせることにより、いろいろな C-H 結合を活性化し、対応するさまざまな含酸素環状化合物を合成できることを突き止めた。この効果をアルキノキシ基以外の不飽和結合に展開するため、またアルキノキシ基を配位子に利用するため、アルキノキシ基のパラジウム触媒による C-H 結合の活性化の詳細を調査した。

アルキノキシアレーンとアルキンとの環化反応の触媒条件について調べた結果、パラジウム(0)触媒に加えて酢酸亜鉛を添加すると、顕著な反応の促進効果が観測された(文献 5, 式 5)。その一方で、アレーン上の置換基の電子効果は反応速度に直接影響しないことがわかった。この事実は、アルキンの構造に影響せず、パラジウムなどの低原子価遷移金属触媒とルイス酸などの酸を触媒量添加すると、C-H 結合の活性化に有効であることを示している。



一方、アルキノキシアレーンとノルボルネンとの反応の詳細を検討した。切断した水素の挙動を観測するため、重水素化した基質を用いた。まずパラジウム(0)触媒と亜鉛を用いると、2 位メチリデン場が重水素化された対応する六員環生成物が収率よく得られた(文献 5, 式 6)。一方、触媒を酢酸パラジウムと酢酸亜鉛に変えると、オルト位およびメタ位の両水素のアルキノキシ基への移動水素化を伴った、ベンゾシクロブテンが生成した(文献 8, 式 7)。



以上の結果から、同じアリール C-H 結合の活性化反応であっても、反応相手によって適切な触媒条件が必要であり、また反応経路も制御できることが示唆される。少なくとも不飽和結合に対して、遷移金属錯体に対し、酸などの適切な助触媒を添加することにより、いろいろな C-H 結合を活性化できるとわかった。この方針に従って引き続き研究を推進しており、現在、単純なアルキニル基を用いてもアルキノキシ基と同様にいろいろな C-H 結合を活性化できることを見つけている。今後、不飽和結合と遷移金属触媒による C-H 結合の活性化と基軸とする、環境に低負荷な新しい有機合成反応の確立と一般化を目指す。

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 9 件)

- (1) “Palladium-Catalyzed Hydrobenzylation of *ortho*-Tolyl Alkynyl Ethers by Benzylic C-H Activation: Remarkable Alkynoxy-Directing Effect” Yasunori Minami, Kotomi Yamada, Tamejiro Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 10611-10615. DOI: 10.1002/anie.201304893.
- (2) “Palladium-catalyzed Cycloaddition of Alkynyl Aryl Ethers with Allenes Leading to 2,3-Bismethylidene-2,3,4H-1-benzopyran

Framework” Yasunori Minami, Mayuko Kanda, Tamejiro Hiyama, *Chem. Lett.* **2014**, 43, 181-183. DOI: 10.1246/cl.130894.

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

(4) “Palladium-catalyzed Annulation of 2-Substituted Silylethynoxyarenes through δ -C-H Activation” Yasunori Minami, Tomohiro Anami, Tamejiro Hiyama, *Chem. Lett.* **2014**, 43, 1791-1793. DOI: 10.1246/cl.140725.

(5) “Alkynoxy-directed C-H Functionalizations: Palladium(0)-catalyzed Annulations of Alkynyl Aryl Ethers with Alkynes” Yasunori Minami, Yuki Shiraishi, Tatsuro Kodama, Mayuko Kanda, Kotomi Yamada, Tomohiro Anami, Tamejiro Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, 88, 1388-1403. DOI: 10.1246/bcsj.20150180.

(6) “Alkynoxy-directed C-H Functionalizations: Palladium(0)-catalyzed Annulations of Alkynyl Aryl Ethers with Alkynes” Yasunori Minami, Yuki Shiraishi, Tatsuro Kodama, Mayuko Kanda, Kotomi Yamada, Tomohiro Anami, Tamejiro Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, 88, 1388-1403. DOI: 10.1246/bcsj.20150180.

(7) “Synthetic Transformations through Alkynoxy-Palladium Interactions and C-H Activation” Yasunori Minami, Tamejiro Hiyama, *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 67-77. DOI: 10.1021/acs.accounts.5b00414.

(8) “Dehydrogenative Carbon-Carbon Bond Formation Reactions Using Alkynoxy Moieties as Hydrogen-accepting Directing Groups” Yasunori Minami, Tatsuro Kodama, Tamejiro Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 11813-11816. DOI: 10.1002/anie.201505789R1.

(9) “Annulation of Alkynyl Aryl Ethers with Allyl Pivalates To Give 2,3-Bismethylenechromanes through Double C-H Bond Cleavage” Yasunori Minami, Megumi Sakai, Tamejiro Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 8701-8705. DOI: 10.1002/anie.201602252R1.

〔学会発表〕(招待講演, 計 4 件)

(1) “Novel carbon-hydrogen bond activation strategy based on interaction between an alkynoxy group and a palladium catalyst” Yasunori Minami, Tamejiro Hiyama, **Pacificchem 2015**, 2015.12.15-20, Hawaii (USA), Oral presentation (invited).

(2) “多重結合と遷移金属触媒の協働作用による新規合成変換法の開発” 南 安規, **日本化学会第95回春季年会 若い世代の特別講演**, 2015. 3.26-29, 千葉県船橋市 (日本大学理工学部船橋キャンパス).

(3) “Palladium/Oxyalkynyl-collaborative C-H Bond Activation” Yasunori Minami, Tamejiro

Hiyama, **41th International Conference on Coordination Chemistry (ICCC-41)**, 2014. 7.21-25, Singapore (Singapore), Oral presentation (invited).

(4) “Palladium-alkynoxy collaboration for C-H bond functionalization” Yasunori Minami, Mayuko Kanda, Tamejiro Hiyama, **The 26th International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC-26)**, 2014. 7.13-18, Sapporo (Hokkaido, Japan), Oral presentation (invited).

〔図書〕(計 1 件)

(1) “多重結合に見る効率的分子変換反応の創出” 南 安規, **化学と工業 (飛翔する若手研究者)**, **2015**, 68, 948.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)
なし

取得状況 (計 0 件)
なし

〔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

南 安規 (MINAMI, Yasunori)

(2013 年度 ~ 2016 年度)

中央大学・研究開発機構・機構助教

研究者番号: 60613362

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし