

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：82626

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26620083

研究課題名(和文)炭素-水素結合の効率的変換における新規触媒サイクルの提唱・実践

研究課題名(英文)Discovery of New Catalytic System for Efficient Transformation of C-H Bonds

研究代表者

矢田 陽 (Yada, Akira)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・触媒化学融合研究センター・研究員

研究者番号：70619965

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：遷移金属錯体による炭素-水素結合の触媒的分子変換反応を効率化するため、有機分子への活性化基の導入・結合形成・活性基の再利用という一連の素反応から成り立つ触媒反応の開発に取り組んだ。その結果、当初予想していた反応機構とは異なるものの、サリチルアルデヒドを活性化基として用いたアミン化合物のパラジウム触媒アリール化反応の開発に成功した。また検討を進める過程で、 β -ラクタムの炭素-窒素結合に分子内オレフィンが挿入し、含窒素縮環化合物が得られる新規触媒反応を発見した。

研究成果の概要(英文)：In order to improve the practicality and efficiency of the transition-metal catalyzed C-H bond functionalization reaction, new catalytic reactions that consist of the introduction of an activating group into an organic molecule, the bond formation reaction, and recycle of the activating group, were investigated. As the result, unexpected effect of salicylaldehyde which act as the multipurpose directing group that is easily available, installable, removable, and recoverable, for palladium-catalyzed arylation reaction of primary amines was developed. In addition, a palladium-catalyzed intramolecular insertion of alkenes into carbonyl C-N bonds of β -lactams affording nitrogen-containing fused bicyclic compounds was discovered.

研究分野：有機合成化学

キーワード：炭素-水素結合 不活性結合活性化 パラジウム

1. 研究開始当初の背景

医薬品や生理活性物質、有機材料の創成に多大な貢献をしたクロスカップリング反応は、金属化された有機分子とハロゲンなどの活性基を有する有機分子を、効率的かつ高選択的につなぎ合わせる事ができる非常に有用な触媒反応である。しかし、分子にあらかじめ金属や活性基を導入しておく必要があり、そのための工程数は必然的に多くなり、また、反応後に金属や活性基由来の副生成物が多量生じる問題があった。これらの問題を克服するため、近年、炭素-水素結合を遷移金属錯体によって直接活性化/官能基化する触媒反応(ポストクロスカップリング反応)の開発が盛んに行われている。この反応は、あらかじめメタル化や活性基を導入しておいたりする必要がなく、標的分子を短工程かつ副生成物を最小限に押さえながら合成できるため、環境調和に優れた次世代型プロセスとして期待されている。しかしながらこの反応も、炭素-水素結合が有機分子に普遍的に存在するため位置選択性の問題が生じたり、炭素-水素結合の反応性が低いため過酷な条件が必要であったりするなど、解決すべき課題が多いものである。したがって、“従来のクロスカップリング反応”と“ポストクロスカップリング反応”に相補的な新規触媒反応が創出できれば、高効率かつ高選択的で、環境調和に優れた分子変換が達成できると期待できる。

2. 研究の目的

本研究では、遷移金属錯体による炭素-水素結合の触媒的分子変換反応を効率化するため、有機分子への活性基の導入・結合形成・活性基の再利用という一連の素反応から成り立つ触媒サイクルを提唱し、これが炭素-水素結合の反応性の克服に資することを実証することを目的とする。

3. 研究の方法

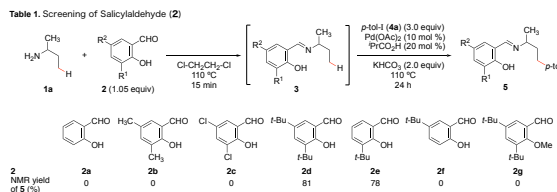
種々の有機化合物の炭素-水素結合の触媒的アルキニル化反応を研究対象とし、まず一方の炭素-水素結合に系中であらかじめ活性基を導入し、次にクロスカップリング反応の長所である効率的かつ選択的な結合形成を行う。さらに、結合形成によって生じる活性基由来の副生成物を、再び炭素-水素結合への活性基導入に利用する。このような反応プロセスを炭素-水素結合の活性化反応の長所である環境調和性を維持した触媒サイクルを構築する。

4. 研究成果

(1) 上記の目的を達成するために、さまざまなカルボニル化合物と末端アルキンを遷移金属触媒の存在下で反応させ、カルボニル化合

物の α -アルキニル化反応について検討を行ったが、想定通りには反応は進行しなかった。そうした中、近年盛んに研究が行われている配向基による炭素-水素結合の官能基化反応において、配向基を触媒的に用いた反応開発を新たに着想した。すなわち、通常は官能基を適切な配向基に変換した化合物をあらかじめ合成した後に、炭素-水素結合の触媒的変換反応を別の反応容器で行い、さらに反応後に生成物から不要になった配向基の除去も別の反応容器で行わなければならない。しかし、もし官能基への配向基の導入と除去を繰り返し行いながら、炭素-水素結合の官能基化を同一反応容器で行えるプロセスを構築できれば、非常に有用な反応になると考えた。またそのような反応が開発できれば、今回の研究の目的とした触媒サイクルとは若干異なるものの、研究開始当初には想定していなかった予想外の研究成果が得られると期待した。そこで上記のような新しい触媒反応開発の取り組みんだ結果、サリチルアルデヒドを脱着可能な配向基として用いたアミノ基の γ 位炭素-水素結合のアリール化反応を見出した。

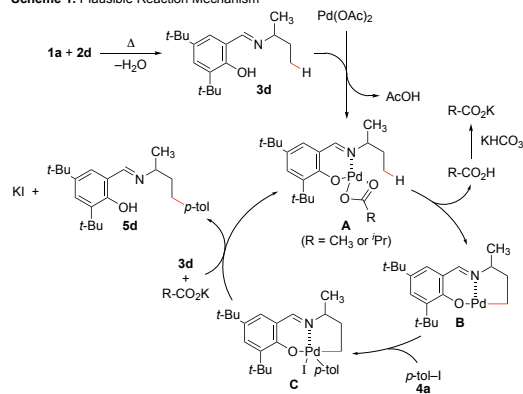
まず、*sec*-ブチルアミン **1a** のアリール化反応において、さまざまなサリチルアルデヒドの検討を行った。*sec*-ブチルアミン **1a** とサリチルアルデヒド **2** を 110 °C で 15 分間攪拌してサリチルイミンを形成した後に、同じ反応容器にパラジウム触媒・カルボン酸触媒・ヨウ化アリール・塩基を添加して 110 °C で 24 時間反応させた。目的生成物であるアリール化されたイミン **5** の収率を反応溶液の ¹H NMR 解析によって算出した。その結果を Table 1 に示す。無置換のサリチルアルデヒド **2a** や 3,5-ジメチル置換体 **2b**, 3,5-ジクロロ置換体 **2c** を用いても、目的のアリール化反応は全く進行しなかった。一方、かさ高い置換基を有する 3,5-ジ-*tert*-ブチルサリチルアルデヒド **2d** を用いると、目的のアリール化体が収率 81% で得られた。*tert*-ブチル基の影響について調べるため、3-*tert*-ブチル置換体 **2e** および 5-*tert*-ブチル置換体 **2f** を用いて反応を行ったところ、**2e** を用いた場合に目的生成物が得られた。この結果から、3 位にかさ高い置換基を有していることが重要であることがわかった。さらに、水酸基をメチル基で保護した **2g** を用いても反応が全く進行しなかったことから、水酸基も本反応を進行させる上では重要であることがわかった。



反応機構を Scheme 1 に示す。アミン **1a** とサリチルアルデヒド **2d** の反応によって生じたサリチルイミン **3d** と酢酸パラジウムが反応することで **A** が生成する。協奏的脱プロト

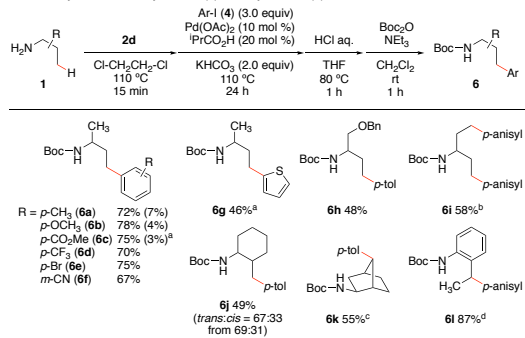
ン化-金属化反応機構によって **B** が生成し、続く **4a** の酸化的付加によって **C** が得られる。さらに還元的脱離および **3d** とのイミン配位子交換によって生成物 **5d** が得られると同時に **A** が再生すると考えられる。

Scheme 1. Plausible Reaction Mechanism



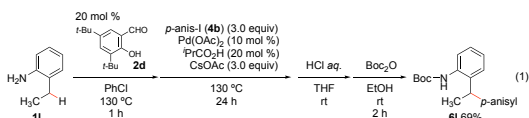
次に、**2d** を用いて得られるイミン **5d** の加水分解をワンポットで行い、アリール化されたアミンを得る反応を検討した。上記と同様の条件でイミンを得たのちに、同じ反応溶液に塩酸を加えてさらに $80\text{ }^\circ\text{C}$ で 1 時間反応させたところ、炭素-水素結合がアリール化されたアミンが得られた。アリール化されたアミンは Boc 保護した形 (**6a**) で収率 72% で単離することができた。アミンやよう化アリールの基質適用範囲をまとめたものが Table 2 である。さまざまな基質を本反応に適用できることがわかった。

Table 2. Arylation of Primary Amines (**1**) with Aryl Iodides (**4**)



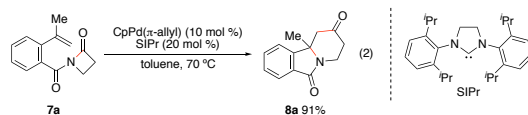
^a AcOH was used instead of aq.HCl. ^b 15% of monoarylated product. ^c Arylation run at $120\text{ }^\circ\text{C}$. ^d CsOAc used instead of KHCO_3 in chlorobenzene.

2-エチルアニリン **11** のアリール化反応は、サリチルアルデヒドを触媒量に減じても収率よく進行することがわかった。**11** と 20 mol % の **2d** をクロロベンゼン中 $130\text{ }^\circ\text{C}$ で 1 時間反応させた後、よう化アリール、パラジウム触媒、CsOAc 塩基などを順次入れて $130\text{ }^\circ\text{C}$ で 24 時間攪拌し、塩酸加水分解、Boc 保護を行うと、目的とする **6l** が収率 69% で得られた (式 1)。一方、その他のアミンについてもサリチルアルデヒドを触媒量に減らしてアリール化反応を試みたが、反応は全く進行しなかった。



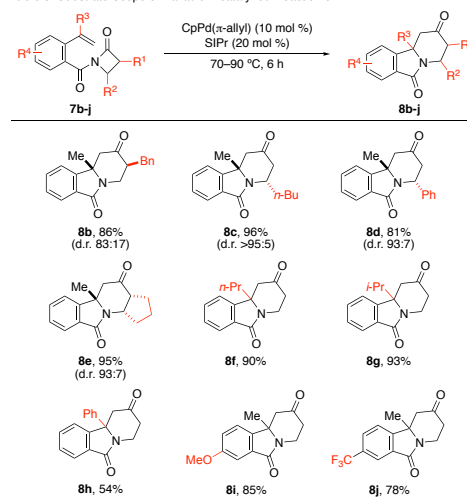
以上のように、アミン化合物に『配向基』を活性化基として導入し、パラジウム触媒を用いて位置選択的に炭素-水素結合を炭素-炭素結合に変換し、さらに配向基の付け替えを反応系で行うという、これは研究開始当初に想定していた触媒サイクルとは異なる新しい触媒サイクルで進行する反応を開発することに成功した。また、同様の手法を用いれば、アリール化以外にもアルコキシ化やアミノ化、ハロゲン化なども達成できると期待できる。アミノ基はさまざまな生理活性物質や医薬品、天然物によく見られる官能基であるため、本手法はそれらの化合物や誘導体の合成にも応用できる可能性があり、予想外ではあるものの有意義な研究成果であると考えている。

(2) 上記の触媒反応の検討を進めている途中で、分子内のオレフィンが炭素-窒素結合間に挿入する新しい反応を見つけた。例えば、分子内にオレフィンを含む β -ラクタム **7a** をパラジウム触媒の存在下で反応させたところ、 β -ラクタムのカルボニル炭素-窒素結合間に分子内オレフィンの挿入反応が進行し、含窒素縮環化合物 **8a** が収率よく得られた (式 2)。



基質適用範囲を Table 3 に示す。 β -ラクタム環上にさまざまな置換基 R^1 または R^2 を有する基質の反応は、良好な収率およびジアステレオ選択性で対応する生成物が得られた (**8b-8e**)。オレフィン上の置換基 R^3 がアルキル基やフェニル基を有する基質でも反応は進行した (**8f-8h**)。一方、一置換 ($R^3 = \text{H}$) および三置換オレフィンを有する基質の反応は全く進行しなかった。ベンゼン環上に電子供与基や求引基を有する基質でも問題なく反応は進行した。

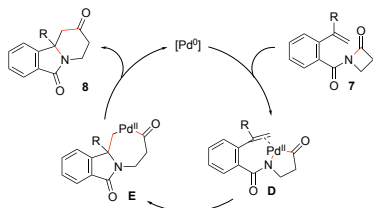
Table 3. Substrate Scope of Palladium-catalyzed Reaction of **7**



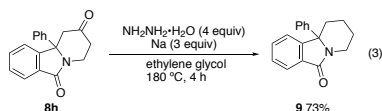
反応機構は Scheme 2 のように考えている。0 価のパラジウムが β -ラクタム **7** のカルボニル

炭素-窒素結合間に酸化付加して **D** が生成し、分子内のオレフィンが挿入する(**E**)。続く還元的脱離によって生成物 **8** が得られると同時に 0 価パラジウムが再生すると考えている。

Scheme 2. Plausible Reaction Mechanism.



さまざまな生理活性物質や天然物にインドリジノン骨格が含まれており、その骨格構築に本反応が応用できることがわかった。例えば、**8h** のカルボニル基酸素を Wolff-Kishner 還元によって除去することで、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤である **9** が収率よく得られた(式 3)。このように、本反応はさまざまな含窒素縮環化合物の新規合成法としての応用が期待される。



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 2 件)

- (1) 矢田陽, 廖文卿, 佐藤裕太, 村上正浩, **Buttressing Salicylaldehydes: Multipurpose Directing Group for C(sp³)-H Bond Activation**, *Angewandte Chemie International Edition*, 56 巻, 1073–1076 頁, 2017 年, 査読あり, DOI: 10.1002/anie.201610666
- (2) 矢田陽, 岡島賢, 村上正浩, **Palladium-Catalyzed Intramolecular Insertion of Alkenes into the Carbon-Nitrogen Bond of β -Lactams**, *Journal of the American Chemical Society*, 137 巻, 8708–8711 頁, 2015 年, 査読あり, DOI: 10.1021/jacs.5b05308

[学会発表] (計 5 件)

- (1) 矢田陽, 廖文卿, 石原優実, 佐藤裕太, 村上正浩, サリチルイミンを配向基として用いる第一級アミン化合物の炭素-水素結合のワンポットアリール化およびアルキル化反応, 日本プロセス化学会 2016 サマーシンポジウム, 平成 28 年 7 月 28 日, 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市)
- (2) 廖文卿, 石原優実, 佐藤裕太, 矢田陽, 村上正浩 **Salicylimine as a Directing Group for γ -C(sp³)-H Arylation of Amino Groups**, 日本化学会第 96 春季年会, 平成 28 年 3 月

25 日, 同志社大 (京都府京田辺市)

- (3) 石原優実, 廖文卿, 佐藤裕太, 矢田陽, 村上正浩, サリチルイミンを配向基として用いる C(sp³)-H 結合のアリール化およびアルキル化反応, 日本化学会第 96 春季年会, 平成 28 年 3 月 25 日, 同志社大 (京都府京田辺市)
- (4) 矢田陽, 佐藤裕太, 廖文卿, 石原優実, 村上正浩, サリチルイミンを配向基として用いるアミノ基の γ 位炭素-水素結合のアリール化およびアルキル化反応, 第 62 回有機金属化学討論会, 平成 27 年 9 月 7 日, 関西大学 (大阪府吹田市)
- (5) 岡島賢, 矢田陽, 村上正浩, **Palladium-catalyzed Intramolecular Alkene Insertion into Carbon-Nitrogen Bonds of β -Lactams**, 日本化学会第 95 春季年会, 平成 27 年 3 月 29 日, 日本大学 (千葉県船橋市)

[その他]

ホームページ等

<http://irc3.aist.go.jp/team/oxidationoxidization/>
<http://www.sbchem.kyoto-u.ac.jp/murakami-lab/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

矢田 陽 (YADA, Akira)

産業技術総合研究所・触媒化学融合研究センター・研究員

研究者番号: 70619965