

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：82626

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K19127

研究課題名(和文) アルカンを用いる有機化合物のアルキル化に関する研究

研究課題名(英文) Study on Alkylation of Organic Compounds Using Alkanes

研究代表者

南 安規 (Minami, Yasunori)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・材料・化学領域・主任研究員

研究者番号：60613362

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：アルカンを形式的なアルキル化剤とする、有機ケイ素化合物との触媒的アルケニル化、および形式的アルキル化反応を開発した。パラジウム触媒と銅添加剤、カルボン酸添加剤を用いる、芳香族ケイ素化合物と各種オレフィン類との反応により、対応する芳香族アルケニル化生成物を収率よく得た。この生成物を単離せずに、触媒的水素化反応に適用し、目的の芳香族アルカンを得た。最終的に、アルカンをイリジウム触媒による脱水素アルケニル化と組み合わせることにより、本研究目標であった形式的アルキル化を達成した。また、本研究の鍵となる、アルケンとの反応の補助する研究も併せて実施したところ、期待した成果を得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脂肪族アルカン、およびアルケンは大量に生産、消費されている有機製品である。これらを効率よく利用し、高付加価値有機分子に変換する方法を確立することは、有機原料の効率運用、反応エネルギーの低減、副生物の抑制といったグリーンイノベーションの達成に沿う、重要な課題である。特に反応不活性なアルカンを直接用いる分子変換反応の達成は、学術および産業の両面において有機化学に課せられた使命である。したがって、本研究は、こうしたアルカン、およびアルケン類を環境負荷の少ない有機ケイ素化合物と触媒によって、簡便に反応利用できることを示したものである。前述の課題に沿うもので、高い意義がある。

研究成果の概要(英文)：The catalytic transformation of alkanes as formal alkylating reagents with organosilicon reagents was developed. First, catalytic alkenylation of arylsilanes with aliphatic olefins was developed with a palladium catalyst, a copper reagent, and a carboxylic acid to form alkenylarenes in high yields. These products were used for catalytic hydrogenation without isolation to form alkylarenes as a first targeted product. Finally, formal alkylation using alkanes and organosilanes via sequential reactions was examined. Alkanes were transformed to alkenes by an iridium catalyst, which were used in the catalytic alkenylation with organosilanes followed by the catalytic hydrogenation to give finally corresponding alkanes products. In addition, to support the development of the initial alkenylation reaction, related transformations were examined. Those obtained results were helpful to develop the alkenylation.

研究分野：有機反応化学，有機合成化学

キーワード：アルカン アルケン 有機ケイ素化合物 アルキル化 アルケニル化 遷移金属触媒

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

将来不可避の石油資源枯渇という現代社会に課せられた問題に対して、エネルギーおよび有機資源の革新的な利用法が切望されている。なかでも、天然ガスやメタンハイドレードから生産されるメタン、石油から生産されるアルカンなどの基礎化成品を事前官能基化することなく、また過剰量を用いることなく精密有機合成反応に利用する技術の創出が重要となる。

ペンタンやヘキサンに代表されるように、高級脂肪族炭化水素は多量に生産されているが本質的に不活性な有機化合物であり、汎用溶媒として利用されている。一方、有機化合物へのアルキル基の導入反応は、現在から将来に至り有機合成の重要な地位を占めるものである。しかし、アルカンを有機合成反応に直截利用することは現代の化学をもってしても課題が多く、いまだ困難のままである。

アルカンを脱水素化し、官能基化する先駆的な研究はいくつか知られている。たとえば國信・高井らが報告したブロモアルカンの合成 (Y. Kunitobu, K. Takai, et al. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5310.), Huang らが報告したアルキルシランの合成 (Z. Huang, et al. *Nat. Chem.* **2016**, 8, 157.)がある。また、単純アルカンを直接用いる方法として、Hartwig らにより精力的に研究されているポリル化反応 (For a review, see: T. B. Marder, J. F. Hartwig, et al. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 890.), Davies らによるカルベンの挿入反応 (H. M. L. Davies, et al. *Nature* **2016**, 533, 230.)がある。こうした事実からも、アルカンを有機原料として直接使用する有機合成手法は、着実に進歩している。しかし、いずれの方法にも課題が多く、現代の化学をもってしても解決すべき課題は多い。

2. 研究の目的

上記の背景のもと、本研究は、ヘキサンなどの脂肪族炭化水素を形式的なアルキル化剤として用い、ベンゼンなどから別途合成した有機ケイ素化合物の炭素-ケイ素結合と直截的に反応させる、環境調和に優れた分子変換の達成を目指すことを目的とした。想定している合成経路は、アルカンの触媒的脱水素化によるアルケンの合成、つづく金属触媒を用いる有機ケイ素化合物との反応の二段階で構成されている。後者のアルケンによるアルキル化が本計画の要である。このため、まず、後者のアルケンと有機ケイ素化合物との高効率の遷移金属触媒反応を開発する。その後、アルカンから直接アルキル化を進行させる有機合成反応の確立に取り組む。なお、研究計画で仮定した反応機構による反応が実現可能であるのかを確認するため、炭素-炭素不飽和結合化合物との芳香族ケイ素化合物だけでなく単純芳香族化合物を含むいろいろな有機化合物との反応、および有機ケイ素化合物のアルキル化を補助的に実施する。

3. 研究の方法

まず、脂肪族アルケンと芳香族ケイ素化合物との反応を、パラジウムをはじめとするいろいろな遷移金属とカルボン酸を組み合わせた触媒系を用いて検討し、ケイ素化合物由来の芳香族基が収率よくアルケン部へ導入できる反応を開発する。そもそも脂肪族アルケンへの一選択的な付加反応自体が困難なため、アルケン部に収率よく進行する付加反応そのものの開発を目指す。脂肪族アルケンは、ヘキセンやドデセンなどの単純脂肪族オレフィンから、フェニル基、ヒドロキシ基、エステル基、シアノ基、また臭素などのハロゲンを含む直鎖脂肪族オレフィン、環状オレフィンを用いる。有機ケイ素化合物は、計画に従って芳香族 HOMSi や、汎用される芳香族アルコキシシランを用いる。触媒は、電子供与性配位子を有するパラジウムとさまざまなカルボン酸触媒、ケイ素を活性化する銅触媒等を併用する。本研究を補助するため、想定している反応機構が実現できるのかを調査するため、アルキンを反応剤に用いて、ケイ素化合物または複素芳香族化合物を用いて付加反応の検討を実施する。得られる結果を、アルケンとの反応に反映させる。

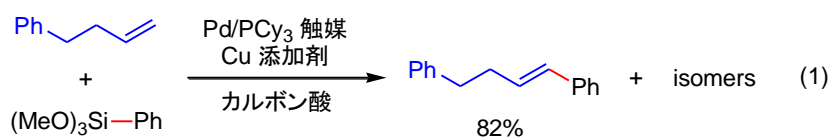
付加反応を達成後、アルカンからの脱水素、つづく付加反応を連続して実施する。ヘキサンやドデカン、シクロオクタンといったいろいろなアルカンをイリジウム脱水素触媒によってアルケンに変換する。これらを単離することなく、有機ケイ素化合物と開発した触媒を加えて、付加反応を検討する。検討結果は各種 NMR スペクトルや GC-Mass などにより解析し、生成物の構造決定も同様の方法で行う。これらの解析方法では構造決定が困難な化合物については X 線結晶構造解析を用いる。

4. 研究成果

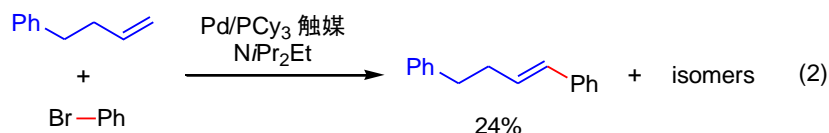
研究の方法で述べた順序とは異なるが、アルケンへの有機ケイ素化合物の付加反応の開発と並行して取り組んでいた、反応機構に関する情報を得るための各種研究内容から述べる。まず、アルケンへの芳香族化合物の触媒的付加反応を検討した。その結果、パラジウム(0)錯体とピバル酸を組み合わせた触媒系によって、高次チオフェンを含むいろいろな複素芳香族化合物、およ

び電子不足芳香族化合物のアルキンへの付加が進行することを見つけた。このアルキンへの付加反応の機構は、アルキンへのパラジウム/カルボン酸触媒の付加から開始していると考えられた。この事実を踏まえると、アルケンへのパラジウム触媒の付加も同様に進行すると示唆された。また、補助的にいろいろな有機ケイ素化合物の活性化について検討したところ、安定な芳香族トリアルキルシランがいろいろな芳香族、脂肪族ハロゲン化物との反応が進行することが分かった。とくに、後者のアルキル化の成果は、本研究を実施するうえで大いに参考になった。これらの成果は、いずれも国際学術論文として発表している。

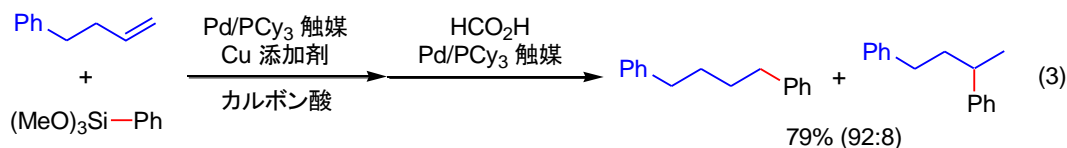
上記の成果を参考に、有機ケイ素化合物の末端アルケンおよび内部アルケンとの反応の研究を推進した。使用する触媒は、パラジウム、銅を含むさまざまな遷移金属錯体を中心に、パラジウム錯体がアルケンと反応しやすいと期待できる配位子、添加剤、溶媒を組み合わせ実施した。その結果、当初想定していたアルキル化ではなく、アルケニル化が収率よく進行することがわかった。一例を示す。フェニルトリメトキシシランと1-フェニル-3-ブテンとの反応を、パラジウム触媒と銅添加剤、カルボン酸を用いて加熱攪拌すると、対応する末端付加生成物を収率よく得た(式1)。このとき、用いる有機ケイ素化合物を、当初想定していたフェニル HOMSi 反応剤、Ph-Si(Me)₂(C₆H₄-2-(CH₂OH))を用いても、同様の結果となった。



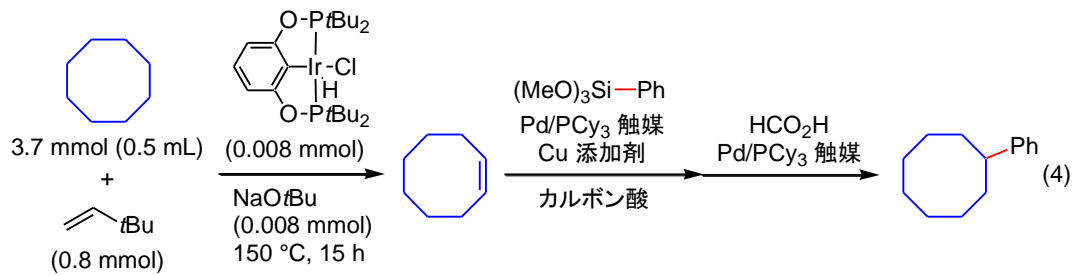
本反応は高い反応性を有している。例えば、式1に示した触媒系と同じ配位子を用いて、類似したパラジウム触媒系による Mizoroki-Heck 反応を、ブロモベンゼンと1-フェニル-3-ブテンとの反応を検討した。その結果、同一の付加生成物は得られたものの、大きく収率が低下していた(式2)。この事実は、新たに発見した触媒系がアルケンの付加反応に有効であることを示している。



このアルケニル化反応を用いて、アルケンによる形式的なアルキル化反応の開発に取り組んだ。すなわち、アルケニル化反応を実施後、生成物を単離することなく、ギ酸を用いるパラジウム触媒水素化 (S. Yin, L.-B. Han, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17037.) による連続法により、目的とする形式的なアルキル化生成物を収率よく得ることに成功した(式3)。この連続法を用いて、さまざまなアルケンによる形式的アルキル化法を検討した。その結果、単純なヘキセンやドデセン、ヒドロキシ基やエステル基、シアノ基などさまざまな官能基化鎖状アルケンが適用でき、収率よく生成物が得られることがわかった。シクロオクテンやシクロペンテンといった環状アルケンも用いることができた。



ここまでの結果をうけ、本研究の最終目標である、アルカンを用いる形式的なアルキル化反応を検討した。その結果の一例を示す。初めに、シクロオクタン脱水素アルケニル化を、減圧留去によって容易に除去しやすい水素受容体2,2-ジメチル-3-ブテンと POCOP ピンサーイリジウム触媒 (Brookhart, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1804.) を用いて行った。得られるシクロオクテンを含む反応溶液に、フェニルシランとパラジウム触媒、銅、カルボン酸を加えてアルケニル化を実施した。つづく、ギ酸による水素化反応により、最終目標となるアルキル化生成物を得ることに成功した。本研究によって開発した、アルケンへの高効率付加反応が、本連続法を達成する鍵となっている。なお、本連続法は鎖状アルカンを用いても実施できる。



以上の結果から、当初に想定していた手法とは異なるが、アルカンと有機ケイ素化合物を用いる、形式的なアルキル化を達成することができた。本研究を補助する各種研究の成果が、有効に働いたと考えている。現在、上記成果の論文発表に向けて、投稿の準備を行っている。さらに、触媒条件をより精査し、アルカンの脱水素化を経由しない有機化合物の高難度アルキル化反応に取り組んだ。その結果、低収率であるものの反応が進行することを認めている。現在、本研究によって得られた成果を用いて、引き続き研究を推進している。今後、アルカンの炭素—水素結合を直接切断し、有機基に置き換える、環境に低負荷な新しい有機合成反応の確立を目指す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takeshi Komiyama, Yasunori Minami, Tamejiro Hiyama	4. 巻 47
2. 論文標題 Copper-catalyzed Cross-coupling Reaction between Aryl(trialkyl)silanes and Alkyl Halides	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1048-1050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.180426	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasunori Minami, Yuki Furuya, Tatsuro Kodama, and Tamejiro Hiyama	4. 巻 47
2. 論文標題 Alkenylation of Arenes Using Disubstituted Ethynes by Palladium/Carboxylic Acid Catalysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 674-677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.180143	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takeshi Komiyama, Yasunori Minami, Yuki Furuya, and Tamejiro Hiyama	4. 巻 57
2. 論文標題 Palladium/Copper Dual Catalysis for the Cross-Coupling of Aryl(trialkyl)silanes with Aryl Bromides	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 1987-1990
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201712081	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Takeshi Komiyama, Yasunori Minami, Tamejiro Hiyama
2. 発表標題 Aryl(triethyl)silanes: An Entry to Stable and Readily Accessible Organosilicon Reagents for the Cross-coupling Reaction
3. 学会等名 The 4th International Symposium on C-H Activation (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 南 安規・野口裕太・檜山爲次郎
2. 発表標題 有機ケイ素化合物を用いる触媒的アルケニル化反応
3. 学会等名 第22回ケイ素化学協会シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小宮山剛司・南 安規・檜山爲次郎
2. 発表標題 銅触媒によるアリール(トリエチル)シランとハロゲン化アルキルのクロスカップリング反応
3. 学会等名 日本化学会第98回春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 南 安規・小宮山剛司・檜山爲次郎
2. 発表標題 ビス(トリアルキルシリル)アレーンのクロスカップリング反応
3. 学会等名 第21回ケイ素化学協会シンポジウム
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考