

機関番号：14301
 研究種目：基盤研究(B)
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20350019
 研究課題名(和文) 炭素-水素および炭素-ヘテロ原子結合活性化による新規有機合成手法の開発
 研究課題名(英文) Development of Novel Synthetic Method using C-H and C-Heteroatom bond Functionalization
 研究代表者
 松原 誠二郎 (MATSUBARA SEIJIRO)
 京都大学・大学院工学研究科・教授
 研究者番号：90190496

研究成果の概要(和文)：入手容易なカルボニル化合物のニッケル触媒への酸化的付加と脱カルボニルを鍵反応に用いると炭素-ヘテロ原子結合の酸化的付加体等価体が反応系中で調製できる事に着目し、これをアルキンへのカルボヘテロアトム化反応に用いて複素環化合物の新規合成法を開発した。フタルイミドからはイソキノロンが、フタル酸無水物からはイソクロメノンが、効率的に合成できる事を見いだした。

研究成果の概要(英文)：A nickelacycle, which was formed from easily available carbonyl compounds and nickel(0) via oxidative insertion and decarbonylation, added to an alkyne to produce the corresponding heterocyclic compound. It was found that phthalic imide gives the isoquinolone; phthalic anhydride gives the isochromenone.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	7,000,000	2,100,000	9,100,000
2009年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
2010年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
年度			
年度			
総計	14,200,000	4,260,000	18,460,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：化学・基礎化学・有機化学

キーワード：複素環・ニッケル・環化付加

1. 研究開始当初の背景

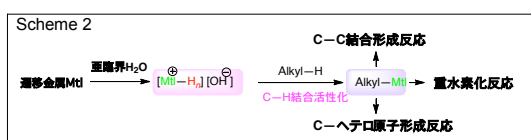
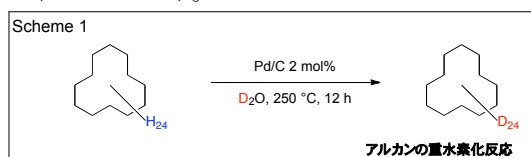
我々は、既に亜臨界水と遷移金属触媒による不活性C-H結合の新しい活性化法の可能性を報告している(*Synthesis*, 2055 (2007) (mini review))。具体的には亜臨界水熱条件を用いることによりパラジウムや白金触媒存在下に炭化水素化合物などの炭素-水素結合の活性化を伴い、水素-重水素交換が反応可能であることを報告している

(スキーム1)。この交換反応においては、従来活性が低いと考えられてきた飽和アルカンの炭素-水素結合を、遷移金属触媒から亜臨界水熱条件で生成すると考えられる金属表面での水素化金属錯体カチオン種を触媒として用いることにより活性化して反応が進行しているものと考えている。この反応では、活性種の構造に興味深いのが、溶液中での金属触媒の構造に関しては、低原子

価チタン-アミン錯体の構造研究や有機亜鉛種の会合度をX線・中性子小角散乱で測定している (*J. Am. Chem. Soc.*, (2001), **123**, 1533; *J. Organomet. Chem.* (2005), **690**, 5546)。一連の研究は基礎的なものであり、これらの成果を基にしてさらに新規分子変換反応の基盤を築こうとしていた。

2. 研究の目的

スキーム1の反応は、水の酸化・還元過程と触媒として用いた金属表面の酸化・還元過程とが組み合わさり炭素-水素結合に作用し、反応が進行している。この反応活性種は、重水素化反応だけでなく、炭素-炭素結合や炭素-窒素結合の形成反応に用いる事が可能である。このように亜臨界水中で水素化金属種カチオン種の生成を誘起し、その活性種を用いたアルカンへの炭素-水素結合活性によるアルカンへの炭素-水素結合活性に基づく窒素、酸素、フッ素、硫黄等のヘテロ原子導入反応、炭素-炭素結合形成反応がどこまで可能かを明らかにしたい(スキーム2)。



また、亜臨界水だけではなくソルボサーマル(亜臨界有機溶媒)条件を用いても不活性結合の活性化を用いた新規反応の開発が可能であると考えている。対象の研究としては、炭素-窒素結合を切断した後不飽和結合を挿入するカルボアミノ化反応を考えている。この反応は、新たに炭素-窒素結合と炭素-炭素結合を同時に形成することができるため原子効率の優れた反応である。次世代の有機合成反応として非常に魅力的であるため国内外で精力的に研究されているが、これまでの報告例は合成が簡単ではない小員環の大きな歪みエネルギー解放を

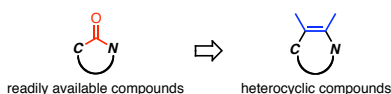
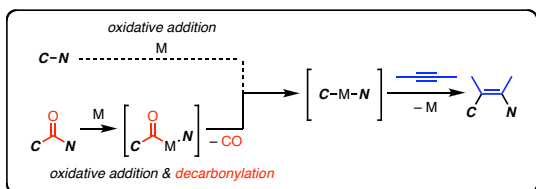
利用した環拡大反応に限られていたため、汎用性に乏しい。申請者は脱一酸化炭素を利用したカルボアミノ化反応の開発を試みた。

3. 研究の方法

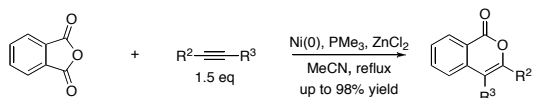
当時見だしていた反応は、250 °C・4 MPaの重水の水熱条件下における遷移金属触媒による炭素-水素結合活性化を利用した水素-重水素交換反応であり、水が遷移金属表面を酸化し、水素化金属カチオン種を形成することがこの反応にとって重要な点であると考えられる。この活性種により炭素-水素結合活性化が進行しているものと考えている。実際、例えば重水を用いて亜臨界状態にして遷移金属触媒を作用するとシクロドデカンが完全重水素化シクロドデカンに効率よく変換できる等、この変換反応の可能性を示している。この反応は、水素-重水素交換だけではなく他のヘテロ原子や炭素-炭素結合生成反応に利用する事ができれば、有用な合成手法となると考えられる。このように考え研究に着手した。

4. 研究成果

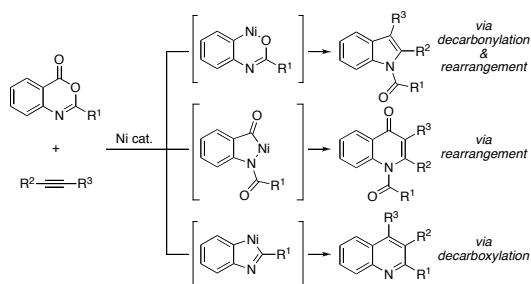
炭素-ヘテロ原子結合を切断した後不飽和結合を挿入するカルボヘテロアトム化反応は、新たに炭素-ヘテロ原子結合と炭素-炭素結合を同時に形成することができるため原子効率の優れた反応である。次世代の有機合成反応として非常に魅力的であるため国内外で精力的に研究されているが、これまでの報告例は合成が簡単ではない小員環の大きな歪みエネルギー解放を利用した環拡大反応に限られていたため、汎用性に乏しかった。一方、本研究室では、入手容易なカルボニル化合物の遷移金属触媒への酸化的付加と脱カルボニルを鍵反応に用いる事により、炭素-ヘテロ原子結合の酸化的付加体等価体が反応系中で調製できる事に着目し、これを不飽和化合物のカルボヘテロアトム化反応に用いる事により、複素環化合物の新規合成法を開発した。



ニッケルなどの低原子価遷移金属触媒を用いることで、フタルイミドの炭素-窒素結合を活性化してアルキンと反応させるカルボアミノ化反応により、医薬品合成中間体として有用なイソキノロン誘導体が効率的に合成できる事を見いだした。本反応は、きわめて入手の容易なアミド化合物と不飽和化合物を組み合わせることによって、別法では合成が簡単ではない多様な構造を有する含窒素複素環化合物を一段階で合成できる。また、ニッケル触媒と塩化亜鉛を共触媒として用いることで、無水フタル酸のアルキンへの脱カルボニルを伴った付加反応が同様に進行する事を見いだした。

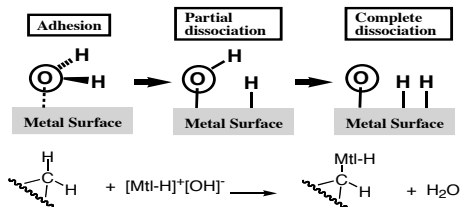


含窒素複素環化合物は多くの医薬品の基本構造として極めて重要な化合物群であり、その効率・選択的合成法の開発は、有機合成化学上重要な研究課題の一つである。本研究室では、合成・入手容易なアントラニル酸誘導体をニッケル触媒存在下、アルキンと反応させるとカルボアミノ化反応によりインドールまたはキノロン、キノリンが選択的に合成できる事を見いだした。

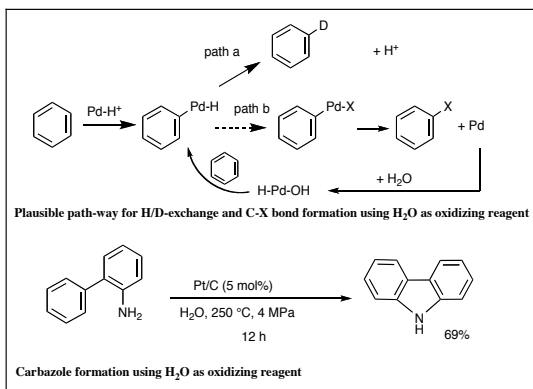


パラジウム・白金等の金属触媒存在下、250°Cの高温水を作用させると左図に示すように、水が吸着した後、解離を始める。しかし、OHとHが解離する部分解離で止まり、水素錯体となる完全解離までは進行しない。そのため、アルケン等をこれらの触媒存在下において水中で加熱しても水素添加は起きず、C-H結合活性化によりアルケ

ン異性化が観測される。このC-H結合活性化は、下図に示すようにこれら金属のヒドリドカチオン種が活性種として働いていると考えることができる。この金属上のヒドリドは周囲の水と水素原子交換を容易に行なうことができるので、重水を用いると水素-重水素交換が進行することになる。



図に示すように中間にC-H結合活性化反応を経て生成した有機遷移金属化合物が生成している。もし、この中間体を重水素交換だけでなく、炭素、チッ素等のヘテロ原子導入反応に使用するとすれば、反応後生成する低原子価遷移金属を再酸化する経路が必要となる。この再酸化経路に水そのものを用いることができれば、反応プロセスとして極めて有利になる。実際左図に示すようなこれまで触媒量の貴金属触媒で酸素、銅塩等の酸化剤を加えねばならない反応が水熱条件の水だけで触媒サイクルが完成している。これは、還元的脱離により炭素-チッ素結合が生成し、同時に0価の白金が生じるが、それが水により再酸化され2価白金となることを示している。余分な酸化剤を加えないので、酸化剤により容易に損なわれるアミンの保護も必要ない。



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 34 件)

1) T. Ozawa, T. Kutahashi, S. Matsubara, Nickel-catalyzed [2+2+1] Cycloaddition of Alkynes, Acrylates and Isocyanates. *Chem.*

Commun. 査読有り, 46 巻, **2010**, 8055-8057.
10.1039/C0CC02613A

2) H. Horie, T. Kutahashi, S. Matsubara,
Selective synthesis of trienes and dienes via
nickel-catalyzed intermolecular cotrimerization
of acrylates and alkyne, *Chem. Commun.* 査読
有り, 46 巻, **2010**, 7229-7231.
10.1039/C0CC01754J

3) K. Fujiwara, T. Kutahashi, S. Matsubara,
Decarbonylative Cycloaddition of Phthalimides
with 1,3-Dienes, *Org. Lett.* 査読有り, 12 巻,
2010, 4548-4551. 10.1021/ol101842y

4) I. Koyama, T. Kutahashi, S. Matsubara,
Nickel-Catalyzed [4 + 2] Cycloaddition of
Enones with Alkynes, *J. Am. Chem. Soc.*, 査読
有り, 131 巻, **2009**, 1350-1351.
10.1021/ja807952r

5) Y. Yoshino, T. Kutahashi, S. Matsubara,
Nickel-Catalyzed Decarboxylative
Carboamination of Alkynes with Isatoic
Anhydrides, *J. Am. Chem. Soc.* 査読有り,
131 巻, **2009**, 7494-7495. 10.1021/ja900805y

6) A. Ooguri, K. Nakai, T. Kutahashi, S.
Matsubara, Nickel-Catalyzed Cycloaddition of
Salicylic Acid Ketals to Alkynes via Elimination
of Ketones, *J. Am. Chem. Soc.* 査読有り,
131 巻, **2009**, 13194-13195. 10.1021/ja904068p

7) Y. Kajita, T. Kutahashi, S. Matsubara,
Nickel-Catalyzed Decarbonylative Addition of
Anhydrides to Alkynes, *J. Am. Chem. Soc.* 査
読有り, 130 巻, **2008**, 17226-17227.
10.1021/ja806569h

8) Y. Kajita, T. Kutahashi, S. Matsubara,
Nickel-Catalyzed Decarbonylative Addition of
Phthalimides to Alkynes, *J. Am. Chem. Soc.*
査読有り, 130 巻, **2008**, 6058-6059.
10.1021/ja7114426

[学会発表] (計 25 件)

1) Tandem reaction initiated by 1,4-addition of
bis(iodozincio)methane for 1,3-diketone
formation
Matsubara, S.* Pacificheme 2010, ID318,
Honolulu, USA, 2010.12.16 (Invited, 口頭発表)

2) The new methods for the preparation of
heterocyclic compounds

Matsubara, S.* 1st International Collaborative
and Cooperative Chemistry Symposium
National University of Singapore, 2010.11.15
(Invited, 口頭発表)

[その他]

ホームページ等

<http://www.dfm.kuic.kyoto-u.ac.jp/Website/Welcome.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松原 誠二郎 (MATSUBARA SEIJIRO)
京都大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号: 90190496

(2) 研究分担者

倉橋 拓也 (KURAHASHI TAKUYA)
京都大学・大学院工学研究科・助教
研究者番号: 50432365