

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22105003

研究課題名（和文）協働金属触媒による不活性結合の変換反応の開発

研究課題名（英文）Functionalization of Unactivated Bonds by Cooperative Metal Catalysis

研究代表者

中尾 佳亮（Nakao, Yoshiaki）

京都大学・工学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：60346088

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 38,100,000円

研究成果の概要（和文）：協働金属触媒によって、有機分子にありふれた結合を直截的に活性化・変換できるような有機合成反応の創出を目指して研究を行った。ニッケル/アルミニウム協働触媒によって炭素-水素結合や炭素-炭素結合を活性化して新しい炭素-炭素結合を構築する新反応、イリジウム/アルミニウム協働触媒によって、複素芳香環の炭素-水素結合を位置選択的にホウ素化に変換する反応、パラジウム/ホウ素協働触媒によって、炭素-酸素および炭素-窒素結合を活性化・変換する新反応を開発した。

研究成果の概要（英文）：We have investigated novel synthetic reactions involving direct activation and functionalization of common chemical bonds of organic molecules by cooperative metal catalysis. We have developed reactions involving C-H and C-C bond activation followed by their functionalization to form new C-C bonds by cooperative Ni/Al catalysis, regioselective borylation of heteroarene C-H bonds by cooperative Ir/Al catalysis, and direct functionalization of C-O and C-N bonds by cooperative Pd/B catalysis.

研究分野：有機合成化学

キーワード：協働金属触媒 遷移金属 ルイス酸 不活性結合

1. 研究開始当初の背景

有機分子にユビキタな C-H, C-C, C-O, C-N 結合を活性化して直接的に官能基化する反応が、アトムエコノミーおよびステップエコノミーの観点から重要である。いろいろな遷移金属触媒を用いる反応が報告されているが、それらの多くは、配位性の配向制御基を必要としたり、歪みの解放を利用するなど、制限が多く、真に実用的な例は必ずしも多くない。

2. 研究の目的

本研究では、異なる金属錯体の協働触媒によって、特殊な反応基質を用いることなく、ごくありふれた不活性結合を活性化・変換する新しい触媒反応の開発を目指した。

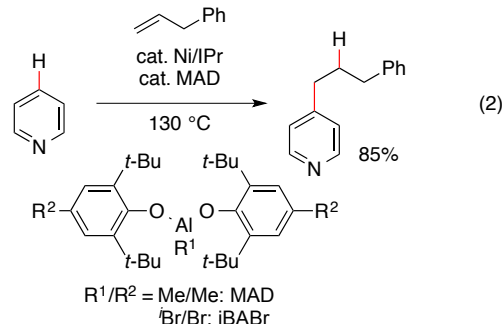
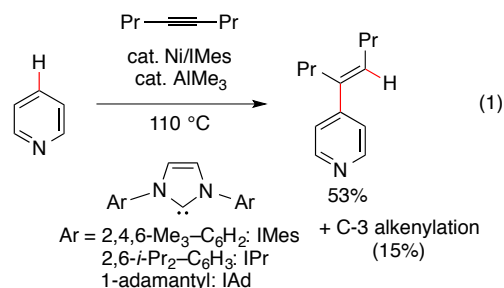
3. 研究の方法

いろいろな金属触媒を用いて、下記に示す標的反応の実験を行った。ガスクロマトグラフィーによって反応の進行状況を確認し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって反応生成物を単離した。生成物の分子構造は、核磁気共鳴スペクトル、紫外吸収スペクトル、質量分析および元素分析によって決定した。

4. 研究成果

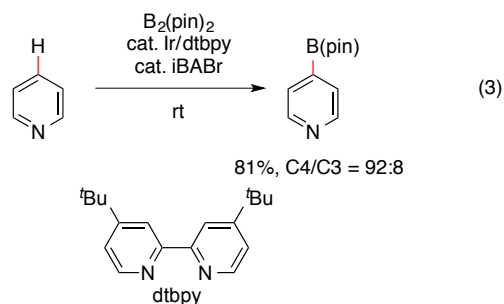
(1) ピリジンの4位選択的アルケニル化およびアルキル化反応

多置換ピリジンは、医農薬から光電子材料までさまざまな有用化合物に見られる構造である。しかしながらピリジン環への直接的な置換基導入は、ベンゼン環のそれと比べるとあまり容易ではない。例えば、多置換ベンゼンの合成に有用な Friedel-Crafts 反応など芳香族求電子置換反応をピリジンにそのまま適用することは難しい。これは、電子求引性の sp^2 混成窒素によってピリジンの芳香環上の電子が不足しているためである。われわれは、電子不足芳香族化合物の酸性度の比較的高い C-H 結合にいろいろな不飽和化合物を挿入させるヒドロアリアル化反応に、電子豊富なニッケル触媒がきわめて有効であることを見つけ、これまでに報告してきた。その過程で、Ni と有機亜鉛の協働触媒がピリジンの2位選択的なアルケニル化反応に有効であることを本研究開始前に見つけ、すでに報告している。本研究では、配位子やルイス酸の立体的あるいは電子的要因によって、これらの位置選択性を制御できるのではないかと考え、検討した。その結果、配位子として *N*-ヘテロサイクリックカルベン (NHC)、ルイス酸として $AlMe_3$ を用いると、ピリジンとアルキンとの反応が4位選択的に進行することを見つけた(式1)。NHC 配位子として IPr を、きわめて嵩高い MAD をルイス酸として用いると、1-アルケンの挿入によるアルキル化反応が、完全な4位および直鎖選択性で進行することも見出した(式2)。



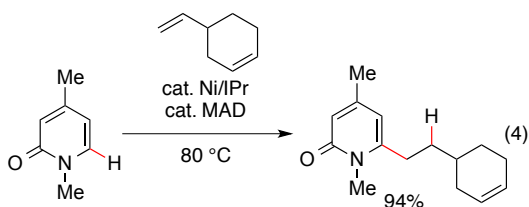
(2) ピリジンの4位選択的ホウ素化反応

ニッケル/ルイス酸協働触媒系を、イリジウム触媒によるピリジンのC-Hボリル化に展開した(式3)。ボリル基は、さまざまな官能基に容易に変換できるため、イリジウム触媒による芳香環のC-Hボリル化はきわめて有用な有機合成反応であるが、位置選択性の制御が容易ではない。ピリジンの反応では、4位および3位ボリル化体の混合物(33:67)を生じると報告されている。

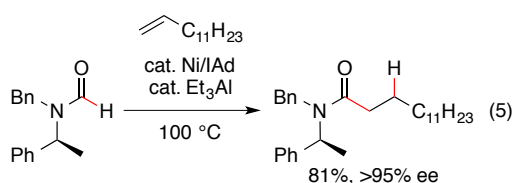


(3) ピリドンの6位選択的アルキル化反応

同様の直鎖選択的なアルキル化反応は、ピリドンに対しても実施可能であることを見出した(式4)。2-ピリドンやピリミドン、ウラシルのアルキル化反応が位置選択的に進行する。1-アルケンだけではなく、二置換アルケンへの付加も収率よく進行する。6位に置換基を有する2-ピリドンは、4位で選択的にアルキル化できる。さらに、同様の反応条件下、4-ピリドンの2位を選択的にアルキル化することも可能である。

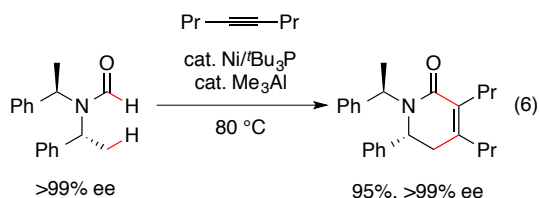


(4) 1-アルケンのヒドロカルバモイル化反応
 ギ酸アミドのC-H結合に不飽和化合物を挿入させるヒドロカルバモイル化反応は、アトムエコノミーおよびステップエコノミーに優れたアミドの合成法としてきわめて有用である。特に、1-アルケンに対する反応を直鎖選択的に行なうことができれば、ヒドロホルミル化のように有毒な一酸化炭素を用いる必要のない1-アルケンの逆マルコフニコフ選択的官能基化の手法になる。既報のルテニウム触媒反応は、過酷な反応条件や配位性官能基の導入が必要であるうえに、分岐のない脂肪族1-アルケンに対する付加の直鎖選択性はよくない。今回、Ni/AlEt₃協働触媒存在下、NHC配位子としてIAdを用いることによって、1-アルケンのヒドロカルバモイル化反応が完全な直鎖選択性で進行することを見つけた(式5)。本反応では、光学活性体を含む様々なホルムアミドや、シリルエーテル、エステル、内部アルケン部位を有するアルケンを用いて、対応する脂肪族アミドを高い直鎖選択性および良好な収率で合成することができる。



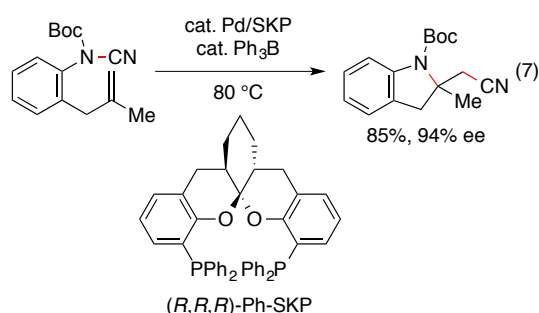
(5) ギ酸アミドとアルキンの脱水素[4 + 2]環化付加反応

C(sp³)-H結合の位置選択的官能基化手法の確立は、現代有機合成における最も挑戦的な課題の一つである。われわれは、Ni/AlMe₃協働触媒存在下、N,N'-ビス(1-アリールエチル)ホルムアミドとアルキンを反応させると、多置換ジヒドロ-2-ピリドンが得られることを見出した(式6)。本反応は、ホルミル基C(sp²)-H結合に加え、メチル基C(sp³)-H結合も活性化して、いずれもC-C結合に変換する前例のない反応である。光学活性なホルムアミドを用いると、立体化学を完全に保持したまま環化付加反応が進行して、対応するジヒドロ-2-ピリドンの光学活性体を得られる点も注目に値する。



(6) アルケンの分子内アミノシアノ化反応
 ニトリルは、多くの生理活性物質に含まれているうえに、カルボニルやアミノメチル基などに容易に変換できるため、合成中間体としても汎用されている。したがって、効率のよいシアノ基導入手法の開発は、有機合成における重要課題の一つであり、現在でも極めて活発に研究されている。アルケンやアルキンなどの不飽和結合に、シアノ基と官能基を付加させるシアノ官能基化反応は、入手容易な出発物質から高度な構造を有するニトリルを一挙に得ることができるため、極めて有用なニトリル合成手法である。これまでに報告されたシアノ官能基化反応は、X-CN結合(X = Si, Ge, Sn, B, S)の低原子価遷移金属錯体への酸化的付加を経て進行すると考えられている。一方我々は、Ni(0)とAlやBの協働触媒作用が、ニトリルのC-CN結合活性化に極めて有効であることをすでに見出している。ここでは、窒素原子においてルイス酸に配位したシアノ基がNi(0)にη²-配位した化学種がまず生じたのちに、C-CN結合が酸化的付加することを実験および理論化学計算によって明らかにしている。このような協働触媒作用を、通常不活性なX-CN結合活性化に応用すれば、シアノ官能基化反応の適用範囲を大きく拡充できると考えた。

多官能性ニトリルをより直截的に得る有機合成反応として、N-CN結合を活性化して不飽和結合に付加させるアミノシアノ化反応を着想した。アルケンの分子内アミノシアノ化反応の最適条件を検討したところ、Pd/Xantphos触媒とBPh₃触媒の複合利用が極めて有効で、5-*exo*型の環化反応によってジヒドロインドール構造を有するニトリルが選択的に得られることを見出した(式7)。光学活性配位子SKPを用いることによって、触媒的不斉合成への展開にも成功した。脂肪族アミン由来の基質からは、多置換ピロリジンが収率よく得られることも認めている。また、同様のPd/B協働触媒存在下、O-CN結合活性化を経るオキシシアノ化反応も実現した。



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 11 件)

- (1) 山田裕也, 江畑志郎, 檜山爲次郎, 中尾佳亮, Synthesis of Rhazinilam through Intramolecular Arylcyanation of Alkenes Catalyzed Cooperatively by Nickel/Aluminum, *Tetrahedron*, 71 巻, 4413 - 4417 頁, 2015 年, 査読有り [DOI:10.1016/j.tet.2015.03.012].
- (2) 仙波一彦, 中尾佳亮, Arylboration of Alkenes by Cooperative Palladium/Copper Catalysis, *Journal of the American Chemical Society*, 136 巻, 7567-7570 頁, 2014 年, 査読有り [DOI: 10.1021/ja5029556].
- (3) 宮崎洋輔, 多田直樹, 仙波一彦, 中尾佳亮, Intramolecular Aminocyanation of Alkenes by Cooperative Palladium/Boron Catalysis, *Journal of the American Chemical Society*, 136 巻, 3732-3735 頁, 2014 年, 査読有り [DOI: 10.1021/ja4122632].
- (4) 南安規, 吉安裕史, 中尾佳亮, 檜山爲次郎, Highly Chemoselective Carbon-Carbon σ -Bond Activation: Nickel/Lewis Acid-catalyzed Polyfluoroarylcyanation of Alkynes, *Angewandte Chemie International Edition*, 52 巻, 883-887 頁, 2013 年, 査読有り [DOI: 10.1002/anie.201207880].
- (5) 中尾佳亮, Nickel/Lewis Acid-catalyzed Carbocyanation of Unsaturated Compounds, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 85 巻, 731-745 頁, 2012 年, 査読有り [DOI: 10.1246/bcsj.20120081].
- (6) デニス コスター, 小林昌登, ダニエル ヴェルツ, 中尾佳亮, Intramolecular Oxycyanation of Alkenes by Cooperative Pd/BPh₃ Catalysis, *Journal of the American Chemical Society*, 134 巻, 6544-6547 頁, 2012 年, 査読有り [DOI: 10.1021/ja301375c].
- (7) 田村竜一, 山田裕也, 中尾佳亮, 檜山爲

次郎, Alkylation of Pyridone Derivatives by Nickel/Lewis Acid Catalysis, *Angewandte Chemie International Edition*, 51 巻, 5679-5682 頁, 2012 年, 査読有り [DOI: 10.1002/anie.201200922].

(8) 宮崎洋輔, 山田裕也, 中尾佳亮, 檜山爲次郎, Regioselective Hydrocarbamoylation of 1-Alkenes, *Chemistry Letters*, 41 巻, 298-300 頁, 2012 年, 査読有り [DOI: 10.1246/cl.2012.298].

(9) 中尾佳亮, Hydroarylation of Alkynes Catalyzed by Nickel, *The Chemical Record*, 11 巻, 242-251 頁, 2011 年, 査読有り [DOI: 10.1002/tcr.201100023].

(10) 中尾佳亮, 森田英二, 出井宏明, 檜山爲次郎, Dehydrogenative [4 + 2]-Cycloaddition of Formamides with Alkynes through Double C-H Activation, *Journal of the American Chemical Society*, 133 巻, 3264-3267 頁, 2011 年, 査読有り [DOI: 10.1021/ja1102037].

(11) 中尾佳亮, 山田裕也, 柏原奈津子, 檜山爲次郎, Selective C-4 Alkylation of Pyridine by Nickel/Lewis Acid Catalysis, *Journal of the American Chemical Society*, 132 巻, 13666-13668 頁, 2010 年, 査読有り [DOI: 10.1021/ja106514b].

[学会発表] (計 10 件)

- (1) 中尾佳亮, C-C Bond Forming Reactions by Cooperative Metal Catalysis, 日本化学会第 95 春季年会 テトラヘドロン受賞シンポジウム, 平成 27 年 3 月 27 日, 日本大学船橋キャンパス.
- (2) 中尾佳亮, 協働金属触媒による炭素-炭素結合形成付加反応, 第 68 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (新潟シンポジウム), 平成 26 年 11 月 29 日, 新潟大学.
- (3) 中尾佳亮, Arene Alkylation by Nickel Catalysis, *Progress in Catalytic C-H Activation over the Past Twenty Years (The Murai Symposium)*, 平成 26 年 10 月 30 日, 東大寺総合文化センター.
- (4) 中尾佳亮, Carbocyanation of Unsaturated Bonds through C-CN Activation, *Conference on C-C Bond Cleavage*, 平成 26 年 10 月 26 日, 京都大学.
- (5) 中尾佳亮, C-C Bond Forming Reactions by Cooperative Metal Catalysis, *ICOMC2014 Post-Symposium in Okayama*, 平成 26 年 7 月 20 日, 岡山大学.

(6) 中尾佳亮, C-C Bond Forming Reactions by Cooperative Metal Catalysis, The 19th International Symposium on Homogeneous Catalysis, 平成 26 年 7 月 20 日, オタワ.

(7) 中尾佳亮, 協働金属触媒による炭素-炭素結合形成付加反応, 近畿化学協会 有機金属部会 平成 25 年度第 3 回例会, 平成 25 年 11 月 19 日, 北海道大学.

(8) 中尾佳亮, Cyanofunctionalization by Cooperative Catalysis, 7th Asian-European Symposium on Metal-Mediated Efficient Organic Synthesis, 平成 24 年 7 月 23 日, タラゴナ.

(9) 中尾佳亮, C-C Bond Forming Addition Reactions by Cooperative Metal Catalysis, RIKEN International Symposium on Frontiers of Organometallic Chemistry, 平成 23 年 11 月 4 日, 理化学研究所.

(10) 中尾佳亮, 協働金属触媒による炭素-炭素結合形成付加反応 (MBLA 受賞講演), 第 22 回万有札幌シンポジウム, 平成 22 年 7 月 3 日, さっぽろ芸術文化の館.

ほか 76 件。

〔図書〕 (計 1 件)

(1) 中尾佳亮, sp^3 炭素-水素結合の活性化, 不活性結合・不活性分子の活性化-実用化にむけての新展開 (CSJ Current Review), 日本化学会編, 化学同人, 2011 年.

〔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.npc05.kuic.kyoto-u.ac.jp/npc05/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中尾 佳亮 (NAKAO YOSHIAKI)
京都大学・大学院工学研究科・講師
研究者番号: 60346088

(3) 連携研究者

仙波 一彦 (SEMBA KAZUHIKO)
京都大学・大学院工学研究科・助教
研究者番号: 60346088