

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K05502

研究課題名(和文) 第1遷移金属触媒による有機ハロゲンからの多置換オレフィン合成

研究課題名(英文) The development of a first low transition metal catalyzed method for multi-substituted olefins from organo halides

研究代表者

米山 公啓 (Kimihiro, Komeyama)

広島大学・工学研究科・助教

研究者番号：80432681

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：多置換オレフィン は医薬品や有機材料に含まれる機能性分子骨格官能基である。そのため、これまでに様々な合成手法の開発研究が行われてきた。しかし、従来法では、反応性の高い有機金属反応剤を使用するカルボメタリ化反応が一般的合成ルートであるが、官能基許容性の狭さや厳密な反応条件が必要になる点で課題が残っている。本研究では、ユビキタス金属触媒であるコバルトやニッケル触媒の潜在的な還元能とアルキンとの親和性を利用した有機ハロゲン化物を起点としてアルキンの多官能基化反応により効率的な多置換オレフィン合成法の構築を目指した。

研究成果の概要(英文)：Multi-substituted olefins are important functional skeletons contained in pharmaceuticals and organic materials. For this reason, various methods have been developed and studied so far. However, in the conventional method, the carbometalation using a highly reactive organometallic reagent is generally a synthetic route, but the problem is a low compatibility for functional group and strict reaction conditions due to their high reactivity. In this study, we have explored the efficient method for multi-substituted olefin synthesis by multi-functionalization of alkynes starting from organic halide utilizing the potential reducing ability and alkyne-affinity of ubiquitous metal catalyst, cobalt and nickel catalysts.

研究分野：有機合成化学、有機金属化学

キーワード：第1遷移金属触媒 コバルト ニッケル 有機ハロゲン 多置換オレフィン

## 1. 研究開始当初の背景

位置および立体構造が制御された多置換オレフィン、医薬品や機能性材料およびそれらの前駆体の基幹構造であり、同骨格の革新的合成手法の開発は有機合成化学分野において最もチャレンジングな研究テーマの一つである。これらの炭素骨格形成法の中で、遷移金属触媒による有機金属反応剤とアルキンのカルボメタル化反応が最も信頼性の高い合成手法である。すなわち、この手法により、系中で発生する有機遷移金属反応剤のアルキンへのシン付加反応により、位置・立体選択的な多置換オレフィン合成が可能になる。しかし、不安定な有機金属反応剤を事前に調整する必要がある点、一般的に有機金属反応剤は反応性が高く、官能基許容性が狭い点、有機金属反応剤の分解などを考慮し、通常、過剰量の有機金属反応剤が必須である点など、より効率的な多置換オレフィン合成を可能にするためには、解決すべき多くの問題が存在する。

## 2. 研究の目的

本研究では、有機金属反応剤の起源である有機ハロゲン化物を出発原料に用いた直裁的な位置・立体選択的な多置換オレフィン合成法の確立を目指したユビキタス金属触媒系の開発研究を実施した。本研究の実現により、反応性の高い有機金属反応剤を使用しない新しい多置換オレフィン合成法が実現する。

## 3. 研究の方法

本研究では、以下に示す個々の研究課題に基づき、上記の研究目的の達成を目指した。

(1) コバルトおよびニッケル触媒を用いたアルキンの2官能基化反応の開発

(2) 有機コバルトおよびニッケル中間体の高い求核性を利用する有機ハロゲン化物の求電子的官能基化反応の創出

## 4. 研究成果

### 4-1. コバルト触媒を用いたアルキンのビスベンジル化反応

我々は、コバルト触媒の適切なコバルト配位子を調製することで、ベンジルハロゲン化物を炭素源として利用したアルキンの立体選択的なビスベンジル化反応を見出した。本反応で得られるビスベンジル化体は、2つのベンジル基が同一方向から挿入された四置換オレフィンしか形成しないため、系中で発生するベンジルコバルト中間体のアルキンへのカルボコバルト化反応を経由し、ビスベンジル化体が形成していると予想している。

さらに、本反応の基質に、 $\alpha$ -ジクロロオルトキシレンを使用することで、多置換1,4-ジヒドロナフタレンが高選択的に形成することが可能であり、芳香族化反応を連続的に行うことで、多置換ナフタレン分子の効率的な合成手法になる。また、ビスベンジル化反応と芳香族化反応を連続的に行うことで、芳香族環の直線的拡張法にまで応用できる本手法の展開を示した。

### 4-2. ニッケル触媒を用いたアルキンのビスアリル化反応

次に我々は、アリルアセテートを炭素源に用い、ニッケル触媒を使用したアルキンの新規アリル化反応の開発を実施した。反応条件を種々調査した結果、 $Ni(acac)_2$ 触媒とピピリジン配位子を用いることで、アリルアルコール誘導体を炭素源として利用したアルキンのビスアリル化反応が立体選択的かつ高効率で進行することを見つけた。本反応では、反応途中で、 $\pi$ -アリルニッケル中間体のカルボメタル化反応を経由していると考えられるが、3置換アリルアセテートでは、アリルアセテートの立体化学が保持される。

### 4-3. ニッケル触媒を用いた有機ハロゲン化物のスタニル化反応

有機スズ化合物は、炭素-スズ結合の化学変換を手掛かりとした様々な官能基の導入が可能であるため、有機合成化学において極めて有用な化合物群の一つである。しかし、既存の有機スズ化合物の合成法は、量論量の反応性炭素求核剤から合成する手法やジチンを経由してスズ源に利用する多量のスズ塩が副生する遷移金属触媒反応により合成する手法が一般的である。本研究では、有機ニッケル種の潜在的な求核性に着目し、ニッケル触媒による有機ハロゲン化物を起点とした求電子的スタニル化反応の開発に成功した。本手法は、温和な条件かつスズ塩の排出を伴わないクリーンなスタニル化反応であり、大量合成にも対応した画期的な芳香族およびアリルスズ化合物の合成法である。現在、本手法を利用したアルキンのカルボスタニル化反応の開発を行っており、想定したカルボスタニル化反応が進行する萌芽的な知見が得られている。

### 4-4. コバルト/クロム触媒系を用いた芳香族ハロゲン化物の直接的ホウ素化反応

芳香族ホウ素化合物は、現代の有機合成化学において必要不可欠な反応剤である。これ

までに、高い求核性を持つ有機金属反応剤による求電子的ホウ素化反応や遷移金属触媒を利用した還元的ホウ素化反応、ラジカル型ホウ素化反応など、有機分子への様々なホウ素官能基導入法が開発されてきた。しかし、官能基許容性の低さおよび希少な金属の使用、ホウ素原子効率の低さ等の改善すべき課題が存在する。本研究では、官能基許容性は高いが求核性の低い、芳香族亜鉛反応剤に着目し、同反応剤とホウ素求電子剤によるホウ素化反応の開発を実施した。その結果、コバルトおよびクロムの協働触媒作用を利用することで、対応する求電子的ホウ素化反応が効率的に進行することを見出した。本反応の進行には、コバルトおよびクロム両触媒の共存が必須である。また、詳細な反応活性種の調査により、ホウ素求電子剤は芳香族 2 価クロム種であることを見つけた。さらに、本手法を応用し、芳香族ハロゲン化物の直接ホウ素化反応にも成功している。本手法は、様々な官能基との共存が可能であり、ピナコールボリルアルコキシド等のホウ素求電子剤を利用しており、ホウ素原子の排出を伴わない原子効率に優れた芳香族ハロゲン化物のホウ素化反応である。さらに、本反応を同一分子内に芳香族ヨージド部位とアルキンを有するアルキニルヨージド利用することで、環化カルボホウ素化反応がシン付加選択的に進行することを見つけた。

## 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 8 件)

1. Nickel-catalyzed reductive bis-allylation of alkynes, Kimihiko Komeyama, Yuta Yamahata, Itaru Osaka, *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 1457–1460.
2. NHC-catalyzed cleavage of vicuna diketones and triketones followed by insertion of enones and ynones, Ken Takaki, Hino Maroto, Akira Ohno, Kimihiko Komeyama, Hiroto Yoshida, Hiroshi Fukuoka, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2017**, *13*, 1816–1822.
3. Naphthobispyrazine as an Electron Deficient Building Unit for  $\pi$ -Conjugated Polymers: Efficient Synthesis and Polymer Properties, Tsubasa Mikie, Kazuaki Kawashima, Kimihiko Komeyama, Hiroto Yoshida, Itaru Osaka, *Chem. Lett.*, **2017**, *46*, 1193–1196.
4. The drastic effect of cobalt and chromium

catalysts in the borylation of arylzinc reagents, Kimihiko Komeyama, Shinnosuke Kiguchi, Ken Takaki, *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 7009–7012.

5. Practical stannylation of allyl acetates catalyzed by Nickel with  $\text{Bu}_3\text{SnOMe}$ , Kimihiko Komeyama, Yuuhei Itai, Ken Takaki, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 9130–9134. *Selected as a hot paper.*
6. A Sn atom-economical approach toward arylstannanes: Ni-catalyzed stannylation of aryl halides using  $\text{Bu}_3\text{SnOMe}$ , Kimihiko Komeyama, Ryota Asakura, Ken Takaki, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 8713–8716.
7. Cobalt-catalyzed intermolecular stereoselective bisbenzylation of alkynes, Kimihiko Komeyama, Ryota Asakura, Hiroshi Fukuoka, Ken Takaki, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 1735–1737.
8. Convenient synthesis of 2-amino-4H-chromenes from photochemically generated *o*-quinone methides and malononitrile, Makoto Fujihara, Masanori Sakamoto, Kimihiko Komeyama, Hiroto Yoshida, Ken Takaki, *J. Heteroatom. Chem.*, **2015**, *52*, 59–66.

[学会発表](計 14 件)

1. 有機反応開発における電子実験ノートの使用例 (4S6-14, 招待講演) 米山公啓、第 98 回日本化学会春季年会 (2018 年 3 月 23 日、日本大学・船橋キャンパス)
2. ニッケル/コバルト触媒系による有機ハロゲン化物のメチル化反応 (1A8-50, Oral) 山畑勇太、尾坂格、米山公啓、第 98 回日本化学会春季年会 (2018 年 3 月 20 日、日本大学・船橋キャンパス)
3. ニッケル/コバルト触媒系を利用する脂肪族トシラートをラジカル源として用いた  $\text{sp}^3$ 炭素- $\text{sp}^3$ 炭素クロスカップリング反応 (1A8-49, Oral) 道行拓哉、尾坂格、米山公啓、第 98 回日本化学会春季年会 (2018 年 3 月 20 日、日本大学・船橋キャンパス)
4. ニッケル/ビタミン  $\text{B}_{12}$  触媒系によるアルキルトシラートを用いたクロスカップリング反応 (319, Oral)、米山公啓、大畠遼、木口真之介、道行拓哉、尾坂格、第 120 回触媒討論会 (2017 年 9 月 12-14 日、愛媛大学・城北キャンパス)
5. Ni/Co-Catalyzed Cross-Coupling Reaction Using Alkyl Tosylates as

- Carbon Sources (P3-55, Poster)、Kimihiro Komeyama, Ryo Ohata, Shinnosuke Kiguchi, Takuya Michiyuki, Itaru Osaka、第 64 回有機金属化学討論会 (2017 年 9 月 7-9 日、東北大学・川内キャンパス)
6. Ni/VB12 触媒系による脂肪族トシラートを用いた還元的カップリング反応 (Oral)、米山公啓、第 4 回辰巳午化学シンポジウム (2017 年 8 月 19-20 日、石川四高記念文化交流館)
  7. コバルト/クロム触媒系による芳香族ハロゲン化物の化学変換 (1-17, Oral)、米山公啓、木口真之介、岩下健杜、尾坂格、第 111 回有機合成シンポジウム (2017 年 6 月 8 日、岡山大学・津島キャンパス)
  8. Co/Cr 触媒による芳香族ハロゲン化物の求電子的ホウ素化反応 (3G03, A1 講演, Oral)、米山公啓、木口真之介、高木謙、第 118 回触媒討論会 (2016 年 9 月 21-23 日、岩手大学)
  9. Co/Cr 触媒による芳香族ハロゲン化物の求電子的ホウ素化反応 (2P147, Poster)、米山公啓、木口真之介、高木謙、第 27 回基礎有機化学討論会 (2016 年 9 月 1-3 日、広島国際会議場)
  10. コバルト/クロム触媒系による芳香族ハロゲン化物の化学変換 (Oral)、米山公啓、第 3 回辰巳午化学シンポジウム (2016 年 8 月 27-28 日、広島大学・東広島キャンパス、世話人兼任)
  11. Nickel-catalyzed selective stannylation of allyl acetates (2P-093, Poster)、Kimihiro Komeyama, Yuuhei, Itai, Ken Takaki、The International Symposium on Homogeneous Catalysis-XX (2016 年 7 月 14 日, Kyoto Terrsa)
  12. Nickel-catalyzed stannylation of aryl halides and allyl acetates (2J1-05, Oral in English)、Kimihiro Komeyama, Ryota Asakura, Yuuhei, Itai, Ken Takaki、第 96 回日本化学会春季年会 (2016 年 3 月 24-27 日、同志社大学・京田辺キャンパス)
  13. Nickel-catalyzed stannylation of organo halides (Poster)、米山公啓、朝倉遼太、板井祐平、高木謙、Pacific Chem 2015 (2015 年 12 月、Hawaii, conversion hall)
  14. Nickel-catalyzed stannylation of organo halides (Poster)、米山公啓、朝倉遼太、板井祐平、高木謙、第 62 回有機金属化学討論会 (2015 年 9 月 7-9 日、関

西大学・千山キャンパス)

〔その他〕  
ホームページ等

研究室 HP:  
<http://home.hiroshima-u.ac.jp/~rdc/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

米山 公啓 (KOMEYAMA KIMIHIRO)  
広島大学・大学院工学研究院・助教  
研究者番号：80432681