

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K17854

研究課題名(和文) カチオン- 相互作用による基質の活性化に基づいた芳香族C-H官能基化反応の開発

研究課題名(英文) Development of Aromatic C-H Functionalization Triggered by Cation-pi Interaction

研究代表者

岩本 貴寛 (Iwamoto, Takahiro)

京都大学・化学研究所・特定助教

研究者番号：50735355

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、金属カチオンおよび芳香族基質間のカチオン-pi相互作用を利用し、従来の触媒系では困難であった単純芳香族化合物のC-H官能基化反応の開発を検討した。カチオン-pi相互作用を最大化するために、金属カチオンを取り込むユニットおよび遷移金属への配位能を有するユニットを持つ二官能性配位子を設計し、種々反応条件の最適化を行うことで、汎用性の高い配位子合成法を確立した。一方で、種々のC-H官能基化を行ったが、効率的な反応の開発には至らなかった。これは設計した配位子の活性化能が低かったことが原因と考えられる。しかし、触媒反応の検討中にアミン類の新たなC-H官能基化を見出すことに成功した。

研究成果の概要(英文)：Selective C-H functionalization of simple arenes with no directing group still remains challenges. Catalytic system utilizing substrate-ligand interaction is a powerful approach to exhibit excellent reactivity and selectivity. In the previous reports, substrate-ligand interactions are limited to hydrogen bond, pi-stacking or acid-base interaction. Therefore substrates require some functional groups. For C-H functionalization of simple arene, I herein examined cation-pi interaction between arene substrate and ligand. I succeeded in preparing a variety of ligands having diverse linkers. Catalytic activity of these ligands was next examined in several C-H functionalization of benzene, while reactions hardly proceeded in all cases. NMR study indicated that activation ability of the ligands was little for accelerating the C-H activation process. However, during these reaction screening, novel C-H functionalization of amine was discovered.

研究分野：有機合成化学

キーワード：C-H官能基化 遷移金属触媒

1. 研究開始当初の背景

遷移金属触媒を用いた C-H 結合の直接変換は、短い反応工程かつ副生成物の少ない理想的な物質変換手法の一つであり、現在最も盛んに研究されている反応のひとつである。特に、芳香族化合物は電子、光材料や医薬品分野において、重要な分子骨格の一部であることから、それらの C-H 官能基化反応は大きな注目を集めている。これまでに報告された C-H 官能基化反応の多くは、反応点近傍に金属が結合できる配位性官能基を持つ芳香族化合物の官能基化である。つまり、配位性官能基と遷移金属触媒との配位により、C-H 官能基化反応の反応障壁を低下し位置選択性の発現を実現している。また、配位性官能基を利用しない例として、ヘテロ芳香環などの比較的活性の高い基質の官能基化が報告されている。一方で、ベンゼンなどの単純な芳香環は上記の基質と比べて、C-H 官能基は困難である。これまでにいくつかの C-H 官能基化が報告されているものの、基質を大過剰利用する必要があり、実用的な利用に向けては反応効率を大きく向上させる必要がある。さらに、単純な芳香族化合物では反応性の類似した多数の C-H 結合を有するため、過剰反応の抑制や自在な位置選択性の制御は困難であった。よって、配位性官能基を持たない芳香族化合物の C-H 活性化反応を高効率でかつ高選択的に行うことができれば、触媒研究の分野だけでなく現在の合成化学における大きなブレイクスルーになる。

2. 研究の目的

ベンゼンなどの官能基を持たない芳香族化合物の高効率 C-H 官能基化反応を目指し、カチオン- π 相互作用を鍵とした触媒系の開発を行った。つまり、遷移金属触媒 M の配位子に金属カチオン M^+ 含む触媒系を構築することで、カチオン- π 相互作用による基質と配位子間の相互作用を期待した (Figure 1)。このような中間体では、遷移金属 M と基質との空間的な近接、さらにはカチオン- π 相互作用による芳香環の電子密度の低下により、C-H 活

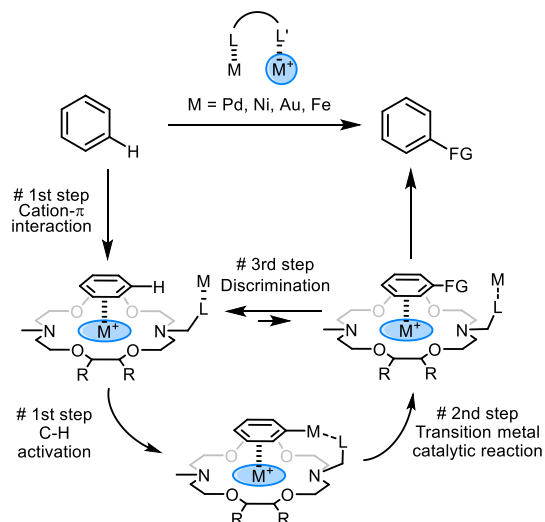


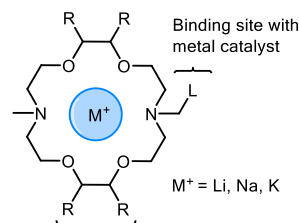
Figure 1. Working hypothesis.

性が促進されると考えた。

本研究では、金属カチオンとしてアルカリ金属カチオンを用いる。アルカリ金属カチオンは、1)従来の芳香族 C-H 官能基化反応において、塩基試薬の対カチオンとして広く用いられている、2)ベンゼンとアルカリ金属カチオンとのカチオン- π 相互作用の強さは、20-40 kcal/mol と非常に強いことが知られている (*J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 474. *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *168*, 155. *J. Phys. Chem. A.* **2001**, *105*, 769.)、といった特徴がある。よって、カチオン- π 相互作用を誘起するために新たに試薬を加える必要がなく、また、基質を触媒系に取り込むのに十分な相互作用が発現すると期待した。本研究ではまず、既知の C-H 官能基化反応を用い、カチオン- π 相互作用を鍵とした触媒系の原理の解明、特に、カチオン- π 相互作用の反応効率に及ぼす効果を検討した。

3. 研究の方法

反応中心となる遷移金属の配位子 L に、アルカリ金属カチオンを内包したアザクラウンエーテルを連結する (Figure 2)。このアザクラウンエーテルは、遷移金属に対する配位子 L を導入することが容易であると共に、置換基 R のかさ高さにより、基質とのカチオン- π 相互作用の強度を制御可能である。また、クラウンエーテルと配位子 L 間のリンカーは、C-H 活性化反応の遷移状態を不安定化しないようにアルキル基などの柔軟なものを用いると共に、理論計算を駆使して最適なリンカー構造を精密に設計することを検討した。



Controlling of interaction with substrate by steric hindrance

Figure 2. Ligand design.

4. 研究成果

始めに、本研究の鍵となる配位子の合成を行った。既知の合成法に従い (Okahara, M. et al. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 212. Whitesides, G. M. et al. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2861.), 種々の環サイズを持つアザクラウンエーテルを合成した。得られたアザクラウンエーテルに対して、リンカー部位との結合を試みた。アルキル求電子剤を用いた際は、望みのリンカー接続アザクラウンエーテルが得られたものの収率は 55%に留まった。そこで、より反応性が高いと考えられる酸塩化物を用いたアミド結合形成によるリンカー接続を検討した (Figure 3)。その結果、末端にブロモ基を持つリンカー接続アザクラウンエーテルが 65-77%と比較的良好な収率で得

られた。次に、遷移金属に配位するユニットとしてジフェニルホスフィンの導入を試みたところ、90%以上の高収率で望みの配位子を合成することに成功した。

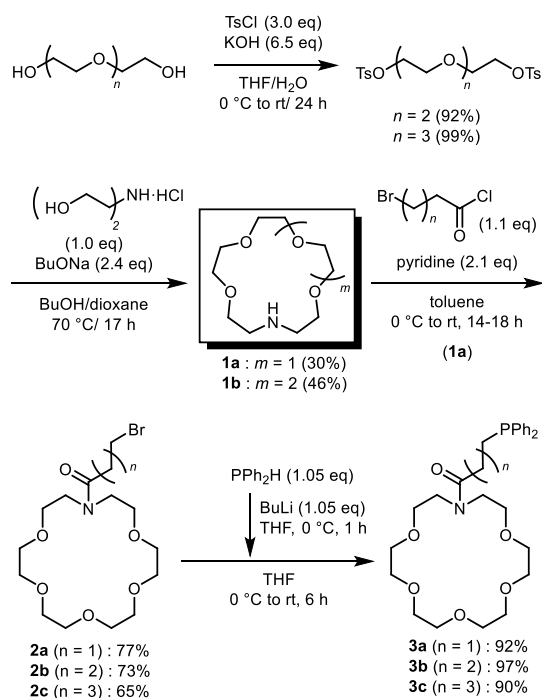


Figure 3. Synthesis of azacrown-based ligand.

また、類似の合成法を利用することで、リンカー部位にフェニル骨格を持つ配位子の合成にも成功した (Figure 4)。

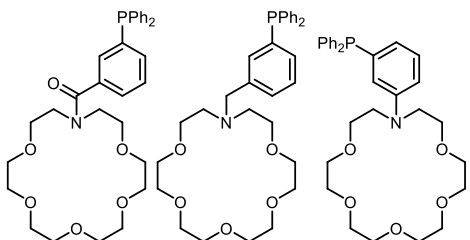
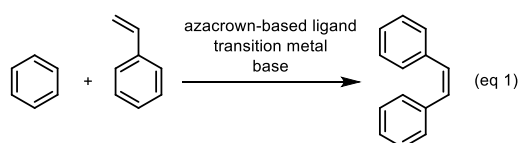


Figure 4. Ligand library.

次に、合成した配位子を用いて、C–H活性化を利用したカップリング反応を検討した (eq 1)。モデル反応として、過剰のベンゼンを用いて、スチレン誘導体とのヘック型カップリング反応を検討したが、反応は全く進行せず、原料が回収されるのみであった。また、遷移金属や塩基、溶媒など種々反応条件の検討を行ったが、反応の進行は観測できなかった。そこで、 $^1\text{H NMR}$ を用い、配位子の基質活性化能を調べた。様々な重溶媒中に配位子、ベンゼンおよびカリウム塩またはナトリウム



ム塩を加え、 $^1\text{H NMR}$ の測定を行った。その結果、いずれの溶媒においてもベンゼンの化学シフトは変化せず、本反応条件では基質は活性化されていないことが示唆された。よって、反応が進行しなかった原因として、設計した触媒の基質活性化能が低く、反応性が不十分であったことが示唆された。一方で、上記触媒反応の検討中に、アミン類の新たなC–H官能基化反応を見出すことに成功した。現在、本反応の最適化とともにさらなる新規反応への展開を検討している。

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 5 件)

①Yoshida, R.; Isozaki, K.; Yokoi, T.; Yasuda, N.; Sadakane, K.; Iwamoto, T.; Takaya, H.; Nakamura, M.

“ONO-pincer ruthenium complex-bound norvaline for efficient catalytic oxidation of methoxybenzenes with hydrogen peroxide”
Org. Biomol. Chem. **2016**, *14*, 7468-7479.

査読有

DOI: 10.1039/C6OB00969G

②Kayahara, E; Qu, R.; Kojima, M.; Iwamoto, T.; Suzuki, T.; Yamago, S.

“Ligand-controlled Synthesis of [3]- and [4]Cyclo-9,9-dimethyl-2,7-fluorenes through Triangle- and Square-shaped Platinum Intermediates”

Chem. Eur. J. **2015**, *21*, 18939-18943.

査読有

DOI: 10.1002/chem.201504369

③Fujistuka, M.; Tojo, S.; Iwamoto, T.; Kayahara, E.; Yamago, S.; Majima, T.

“Radical Ions of Cyclopyrenylene: Comparison of Spectral Properties with Cycloparaphenylene.”

J. Phys. Chem. Part A **2015**, *119*, 4136-4141.

査読有

DOI: 10.1021/acs.jpca.5b01189

④Agata, R.; Iwamoto, T.; Nakagawa, N.; Isozaki, K.; Hatakeyama, T.; Takaya, H.; Nakamura, M.

“Iron(III) Fluoride/N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Cross Coupling between Deactivated Aryl Chlorides and Alkyl Grignard Reagents with or without β -Hydrogens”

Synthesis **2015**, *47*, 1733-1740.

査読有

DOI: 10.1055/s-0034-1380361

⑤Takaya, H.; Nakajima, S.; Nakagawa, N.; Isozaki, K.; Iwamoto, T.; Imayoshi, R.; Gower, N. J.; Adak, L.; Hatakeyama, T.; Honma, T.; Takagaki, M.; Sunada, Y.; Nagashima, H.;

Hashizume, D.; Takahashi, O.; Nakamura, M.
“Investigation of Organoiron Catalysis in
Kumada–Tamao–Corriu-Type Cross-Coupling
Reaction Assisted by Solution-Phase X-ray
Absorption Spectroscopy”
Bull. Chem. Soc. J. **2015**, *20*, 14403-14409.
査読有
DOI: 10.1246/bcsj.20140376

[学会発表] (計 3 件)

① Takahiro Iwamoto, Ryosuke Agata, Hikaru
Takaya, Masaharu Nakamura
“Characterization of Solution-phase Organoiron
Catalyst by in situ XAFS Analysis”
9th CaRLa Winter School, Heidelberg, Germany,
2016/2/21-2/26 (poster)

② Takahiro Iwamoto, Tatsushi Nishikori,
Naohisa Nakagawa, Masaharu Nakamura
“Anti-Selective Iron-Catalyzed Carbosilylation
of Alkynes”
*Organometallic Chemistry Directed Towards
Organic Synthesis*, Sitegs, Spain, 2015/6/28-7/2
(poster)

③ 岩本 貴寛、西郡 達志、中川 尚久、中
村 正治
鉄触媒によるアルキンのアンチ選択的カル
ボシリル化反応
第108回有機合成シンポジウム2015年【秋】
2015/11/15、早稲田大学 国際会議場

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

<http://rdb.kuicr.kyoto-u.ac.jp/researchers/view/258/en>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩本 貴寛 (IWAMOTO, Takahiro)

京都大学・化学研究所・助教

研究者番号：50735355