

平成22年4月30日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2008

課題番号：17065002

研究課題名（和文） 芳香族化合物間の高位置選択的な炭素-炭素結合形成法の開拓

研究課題名（英文） Development of Regioselective Carbon-Carbon Bond Forming Reaction Between Aromatic Compounds

研究代表者

大井 秀一 (OI SHUICHI)

東北大学・環境保全センター・教授

研究者番号：00241547

研究成果の概要：

本研究では、均一系遷移金属錯体触媒を用い、芳香族化合物の炭素-水素結合を直接芳香族炭素-炭素結合に変換する新しい合成反応の開発を行った。反応の位置選択性を制御する方法として、芳香環上の置換基の触媒金属への配位を利用することにより、その置換基のオルト位での選択的な炭素-炭素結合形成に成功した。以上の成果により、様々な2,2'-置換1,1'-ビアリアル化合物を効率的に合成することが可能となった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	2,500,000	0	2,500,000
2006年度	5,000,000	0	5,000,000
2007年度	5,000,000	0	5,000,000
2008年度	5,000,000	0	5,000,000
年度			
総計	17,500,000	0	17,500,000

研究分野：有機金属化学

科研費の分科・細目：

キーワード：遷移金属錯体触媒、炭素-水素結合活性化、炭素-炭素結合形成、クロスカップリング、ビアリアル合成、原子効率

## 1. 研究開始当初の背景

有機合成化学において、炭素-炭素結合形成反応はもっとも基本的かつ最重要なものである。芳香族化合物間に炭素-炭素結合を有するビアリアル、トリアリアル類は先端機能材料において数多く見られる重要な基本骨格である。一般に芳香族化合物間のカップリング反応は、有機典型金属反応剤と有機ハロゲン化物との間で行われるが、有機金属反応剤に含まれる金属は反応終了時には副生成物となり廃棄される。これは原子効率という

観点からみて改善されるべき点である。金属反応剤を用いずに、芳香族化合物の炭素-水素結合を直接反応点として、種々の化合物とのカップリング反応を行うことができれば、金属塩等の廃棄物は生成せず、原子効率の高い極めてクリーンなカップリングプロセスの構築が可能になると期待されていた。

## 2. 研究の目的

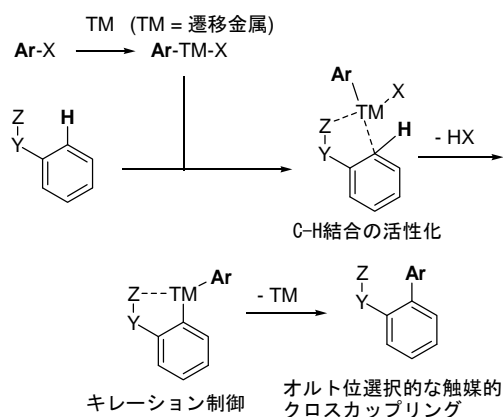
本研究では、ルテニウム、ロジウム、パラジウム等の遷移金属錯体を触媒として用い、

不活性な炭素-水素結合を反応点とした高原子効率かつクリーンな芳香族化合物間のカップリングプロセスの開拓を目的とし、以下の各項目に関して取り組んだ。

- (1) 遷移金属錯体による芳香族炭素-水素結合活性化の機構探求と新しい方法論の開拓
- (2) 遷移金属錯体による芳香族炭素-水素結合活性化における位置選択性の問題の解決
- (3) 芳香族化合物と芳香族ハロゲン化物との触媒的 direct cross-coupling 反応の開拓
- (4) ふたつの芳香族炭素-水素結合の開裂を伴う direct homocoupling 反応の開拓

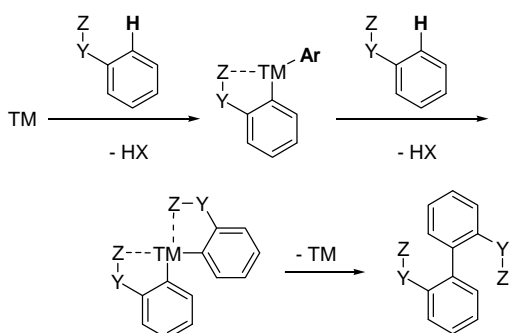
### 3. 研究の方法

(1) 置換基を有する芳香族化合物とハロゲン化アリール類の direct coupling 反応に関して、様々な配位性官能基を有する芳香族化合物、各種遷移金属錯体の組み合わせを検討し、下図に示す配位による位置選択性の制御 (キレーション制御) の有効性を検証した。



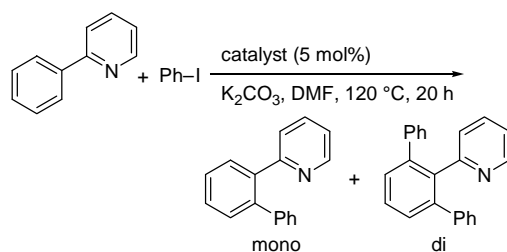
また、配位性置換基 Y-Z の適用範囲を拡大し、キレーション制御によるオルト位選択的な direct cross-coupling 反応の一般化を図った。

(2) 上記(1)で示した遷移金属に対する置換基の配位とオルト位メタル化反応が二回起これば、ふたつの芳香族炭素-水素結合の開裂を伴う direct homocoupling 反応が進行すると予想される。様々な配位性官能基を有する芳香族化合物、各種遷移金属錯体の組み合わせを検討し、反応の開拓を行った (下図)。



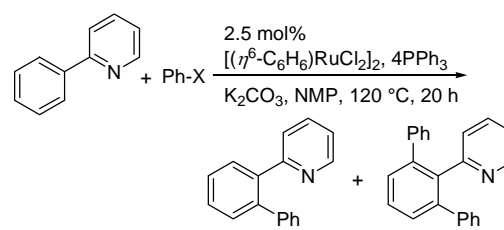
### 4. 研究成果

(1) 2-フェニルピリジンとヨードベンゼンの反応を様々な遷移金属錯体の存在下に検討した。その結果、塩基として炭酸カリウムの存在下、非プロトン性極性溶媒中、ロジウムやルテニウムのトリフェニルホスフィン錯体が触媒活性を示すことがわかった (図1)。特に、ルテニウムのトリフェニルホスフィン錯体が高い活性を示し、基質とヨードベンゼンの等モル量の反応にもかかわらず、80%程度の転化率でモノフェニル化生成物とジフェニル化生成物を与えた。ハロゲン化アリールとしては、プロモベンゼンの方がやや高い収率を与えた。フェニルトリフラートもやや収率が下がるがこの反応に用いることができる。クロロベンゼンでも反応は進行したが、収率は中程度に留まった。また、加えるプロモベンゼンの量によってモノフェニル化とジフェニル化の選択性を制御できた。(図2)。



catalyst	yield, %	mono : di
RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	22	100 : 0
PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0	--
PtCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0	--
CoCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0	--
FeCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0	--
RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	76	82 : 18
[(η <sup>6</sup> -C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )RuCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> , 4PPh <sub>3</sub>	79	82 : 18
[RuCl <sub>2</sub> (cod)] <sub>n</sub> , 2n-PPh <sub>3</sub>	77	86 : 14
CpRuCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	12	100 : 0

図1



X	eq	yield, %	mono : di
I	1.0	79	86 : 14
Br	1.0	82	87 : 13
OTf	1.0	68	90 : 10
Cl	1.0	32	100 : 0
Br	3.0	77	0 : 100

図2

ルテニウム錯体を用いる本反応では、様々なアリールブロマイド、ヘテロアリールプロ

マイド、アルケニルブロマイドが利用できる。また、基質としてアリールイミン、2-アリール-2-オキサゾリン、2-アリール-2-イミダズリンを用いても効率よく反応が進行することが明らかとなった。また、アルケニル C-H 結合のアリール化 (図3)、フェノール類のオルト位アリール化 (図4)、アリルアセタートによるアリル化反応 (図5) の開発にも成功した。

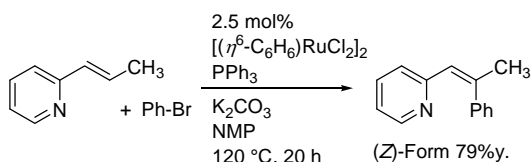


図 3

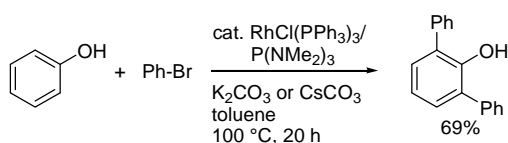


図 4

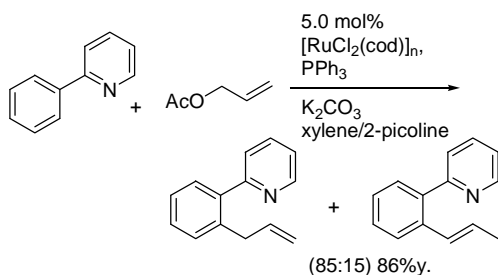


図 5

(2) ルテニウム錯体触媒とアリルアセタート、無機塩基の存在下に、アリールオキサゾリン類がそのオルト位で位置選択的にカップリングし、2,2'-ビス(2-オキサゾリニル)-1,1'-ビフェニルが生成することを見出した。この反応は、図5のアリル化反応とよく似た反応条件であるため、アリル化生成物も得られてくる。しかしながら、適切なアリルアセタートを選択することにより、ホモカップリング生成物を選択的に得ることが可能である。すなわち、アリールオキサゾリンを3倍モル量の様々なアリルアセタート、触媒量のルテニウム(II)錯体、トリフェニルホスフィン、炭酸カリウムの存在下、キシレン中  $120^\circ\text{C}$  で加熱すると、メタリルアセタートを用いた場合に、ホモカップリング生成物が79%の単離収率で生成した (図6)。この場合、アリル化生成物は数%しか生成しておらず、また、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによってこれらは容易に分離することが可能であった。

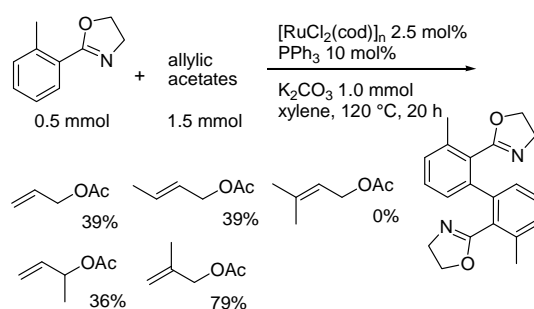


図 6

いくつかの反応の実施例を図7に示す。モレキュラーシーブスを添加することにより、5~10%程度の収率の向上が見られた。系内に存在する微量の水分の除去が収率の向上につながったものと推測される。芳香環のオルト位に置換基を有するアリールオキサゾリン類の反応では、高収率で対応するホモカップリング生成物を与えた。メタ位に置換基を有する基質の場合は、カップリングが可能なオルト位 C-H 結合がふたつ存在するが、反応はより立体障害の少ないオルト位のみで起こり、単一のカップリング生成物を与えた。オキサゾリンに代えて、イミダゾールやチアゾールなどの複素5員環を有する基質でも反応は円滑に進行した。

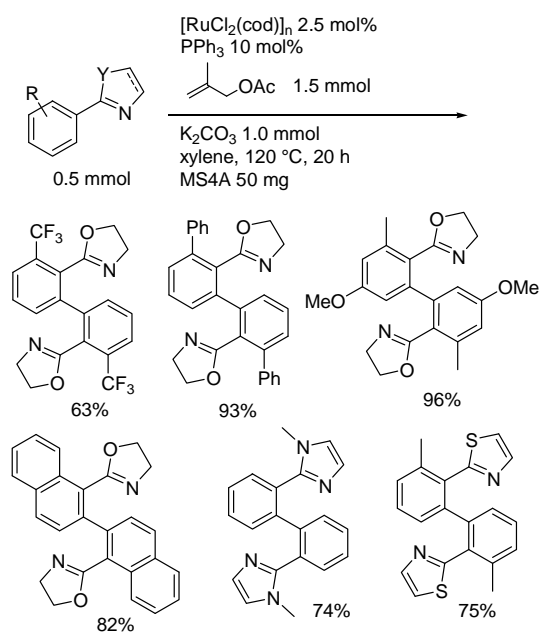


図 7

## 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12件)

1. 大井秀一, 配位を利用した芳香族C-H結合のオルト位選択的な直接アール化反応, 有機合成化学協会誌, 査読無, 67 巻, 2009 年, 229-238.
  2. S. Oi, S. Sasamoto, H.; Funayama, R.; Inoue Y., Ortho-Selective Arylation of Arylazoles with Aryl Bromides Catalyzed by Ruthenium Complexes, *Chem. Lett.*, 査読有, 37 巻, 2008 年, 994-995.
  3. S. Oi, R. Funayama, T. Hattori, and Y. Inoue, Nitrogen-Directed Ortho-arylation and -Heteroarylation of Aromatic Rings Catalyzed by Ruthenium Complexes, *Tetrahedron*, 査読有, 64 巻, 2008 年, 6051-6059.
  4. S. Oi, H. Sato, S. Sugawara, and Y. Inoue, Nitrogen-Directed Ortho-Selective Homocoupling of Aromatic Compounds Catalyzed by Ruthenium Complexes, *Org. Lett.*, 査読有, 10 巻, 2008 年, 1823-1826.
  5. H. Kawai, Y. Kobayashi, S. Oi, and Y. Inoue, Direct C-H bond arylation of arenes with aryltin reagents catalysed by palladium complexes, *Chem. Commun.*, 査読有, 2008 年 (巻数無し), 1464-1466.
  6. T. Sato, S. Watanabe, H. Kiuchi, S. Oi, and Y. Inoue, Hydrogenation of Olefins Using Water and Zinc Metal Catalyzed by a Rhodium Complex, *Tetrahedron Lett.*, 査読有, 47 巻, 2006 年, 7703-7705.
  7. S. Oi, Y. Tanaka, and Y. Inoue, Ortho-Selective Allylation of 2-Pyridylarenes with Allyl Acetates Catalyzed by Ruthenium Complexes, *Organometallics*, 査読有, 25 巻, 2006 年, 4773-4778.
  8. S. Oi, A. Taira, Y. Honma, T. Sato, and Y. Inoue, Asymmetric 1,4-Addition of Aryltrialkoxysilanes to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters and Amides Catalyzed by a Chiral Rhodium Complex, *Tetrahedron: Asymmetry*, 査読有, 17 巻, 2006 年, 598-602.
  9. H. Kawai, S. Oi, and Y. Inoue, Rhodium-Catalyzed Cycloisomerization of Allyl Propargyl Ethers: An Efficient Synthesis of 3,4-Disubstituted Furans, *Heterocycles*, 査読有, 67 巻, 2006 年, 101-105.
  10. S. Oi, H. Orihara, H. Kawai, and Y. Inoue, Palladium-Catalyzed Cyclocotrimerization of Propargyl Alcohols with Aryl Halides, *Heterocycles*, 査読有, 66 巻, 2005 年, 621-625.
  11. S. Oi, K. Sakai, and Y. Inoue, Ruthenium-Catalyzed Arylation of 2-Alkenylpyridines with Aryl Bromides: Alternative *E,Z*-Selectivity to Mizoroki-Heck Reaction, *Org. Lett.*, 査読有, 7 巻, 2005 年, 4009-4011.
  12. S. Oi, E. Aizawa, Y. Ogino, and Y. Inoue, Ortho-Selective Direct Cross-Coupling Reaction of 2-Aryloxazolines and 2-Arylimidazolines with Aryl and Alkenyl Halides Catalyzed by Ruthenium Complexes, *J. Org. Chem.*, 査読有, 70 巻, 2005 年, 3113-3119.
- [学会発表] (計 13 件)
1. S. Oi, Nitrogen-Directed Regioselective Arylation of Aromatic C-H Bond Catalyzed by Ruthenium Complexes, 1<sup>st</sup> Japan-Singapore Bilateral Symposium on Catalysis, Singapore, January 7, 2008.
  2. 大井秀一, C-H結合を反応点とする芳香族カップリング反応, 近畿化学協会有機金属部会平成19年度第3回例会, 札幌, 2007.11.22.
  3. H. Kawai, Y. Kobayashi, S. Oi, and Y. Inoue, Palladium-Catalyzed Direct C-H Phenylation: Cross-Coupling Reaction of Arenes with Phenyltintrichloride, 14th IUPAC Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS-14), Nara, Japan, August 4, 2007.
  4. H. Kawai, S. Oi, and Y. Inoue, Transition Metal-Catalyzed Construction of Substituted Furans and Dihydrofurans, Second International Conference on Advanced Organic Synthesis Directed toward the Ultimate Efficiency and Practicability, Ohtsu, Japan, May 29, 2007.
  5. 大井秀一, 窒素原子による配位を利用したC-H結合活性化, 日本化学会第87春期年会, 大阪, 2007.3.27.
  6. H. Kawai, H. Orihara, S. Oi, and Y. Inoue, Transition Metal-Catalyzed Construction of Substituted Furans and Dihydrofurans, The Tenth International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-10), Kyoto, Japan, November 15, 2006.
  7. 大井秀一, 芳香族C-H結合を反応点とする直接カップリング反応の開拓, 平成18年度化学系学協会東北大会, 秋田, 2006.9.23.
  8. T. Sato, S. Oi, and Y. Inoue, Asymmetric 1,4-Addition of Alkenylzirconium Reagents to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones Catalyzed by Chiral Rhodium Complexes, Pacificchem 2005, Honolulu, USA, December 18, 2005.
  9. S. Oi, A. Taira, Y. Honma, and Y. Inoue, Asymmetric 1,4-Addition of

- Organosiloxanes to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds Catalyzed by a Chiral Rhodium Complex, Pacificchem 2005, Honolulu, USA, December 18, 2005.
10. K. Sakai, S. Oi, and Y. Inoue, Ruthenium-Catalyzed Arylation of 2-Alkenylpyridines with Aryl Bromides: Alternative E,Z-Selectivity to Mizoroki-Heck Reaction, Pacificchem 2005, Honolulu, USA, December 18, 2005.
  11. S. Oi, E. Aizawa, Y. Ogino, and Y. Inoue, Ortho Selective Direct Cross-Coupling Reaction of 2-Aryloxazolines and 2-Arylimidazolines with Aryl and Alkenyl Halides Catalyzed by Ruthenium Complexes, Pacificchem 2005, Honolulu, USA, December 17, 2005.
  12. S. Oi, Nitrogen-Directed Regioselective Arylation of Aromatic C-H Bond Catalyzed by Ruthenium Complexes, 5<sup>th</sup> Tateshina Conference on Organic Chemistry, Nagano, Japan, November 12, 2005.
  13. S. Oi, Nitrogen-Directed Regioselective Arylation of Aromatic C-H Bond Catalyzed by Ruthenium Complexes, 4<sup>th</sup> Asian-European Symposium, Nagasaki, Japan, November 7, 2005.

[図書] (計1件)

1. 大井秀一, 化学同人, 有機合成反応実践ガイド, 2010年, 102-105, 130-131.

[産業財産権]

○出願状況 (計2件)

1. 名称: 多置換芳香族化合物の製造方法及び多置換芳香族化合物  
発明者: 大井秀一, 井上祥雄, 北弘志, 押山智寛  
権利者: コニカミノルタホールディングス株式会社, 国立大学法人東北大学  
種類: 特許  
番号: 特開 2008-222687  
出願年月日: 2007年3月16日  
国内外の別: 国内
2. 名称: ビアリアル化合物の製造方法  
発明者: 井上祥雄, 大井秀一  
権利者: 長瀬産業株式会社, 国立大学法人東北大学  
種類: 特許  
番号: 特開 2008-169125  
出願年月日: 2007年1月9日  
国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大井 秀一 (OI SHUICHI)  
東北大学・環境保全センター・教授  
研究者番号: 00241547

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし