

平成22年3月23日現在

研究種目：特定領域研究  
 研究期間：2005 ～ 2008  
 課題番号：17065015  
 研究課題名（和文） 小分子炭化水素および一酸化炭素を利用する高度な炭素骨格構築反応  
 研究課題名（英文） Efficient Carbon Skeleton Constructing Reactions by Use of Small Hydrocarbon Compounds or Carbon Monoxide  
 研究代表者  
 神戸 宣明 （ NOBUAKI KAMBE ）  
 大阪大学・大学院工学研究科・教授  
 研究者番号：60144432

## 研究成果の概要：

本研究では、安価で多量に供給されるブタジエンなどの小分子を用いて、有用な炭素骨格を一挙に構築する新しい手法を確立し、超効率精密分子変換法として有機合成プロセスの新しい展開を目指した。反応としては、遷移金属触媒では今まで例の少なかったアルキル化反応に焦点を当てると共に、シリル化反応についても検討した。この反応においては、アニオン性錯体を鍵活性種とする作業仮説に沿って研究を行った。その結果、ブタジエン骨格へのアルキル化を経る付加反応を種々開発した。また、C2ユニットとしてビニルグリニャール試薬を用いる炭素一炭素結合生成反応の開発を試み、ビニル基の二量化によるC4ユニットの構築とアルキル化反応を組み合わせる事により、アリル及びホモアリルグリニャール試薬の生成を経るオレフィン類の新しい合成法を開発した。更に、これらの知見をアルキンやエンインへの反応に適用し、種々のアルキル化反応を開発した。さらに、基質としてアルキルハライドのみではなく、アルキルグリニャール試薬を用いたアルキル化反応への展開を行った。また、アレンへの分子内および分子間付加反応や一酸化炭素を利用する環化付加反応の研究では、5員環から8員環のヘテロ原子化合物の新規な合成反応を開発した。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	3,800,000	0	3,800,000
2006年度	7,700,000	0	7,700,000
2007年度	7,700,000	0	7,700,000
2008年度	7,700,000	0	7,700,000
年度			
総計	26,900,000	0	26,900,000

## 研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：(1) ブタジエン (2) 共役エンイン (3) 分子内付加反応 (4) 銅触媒  
 (5) パラジウム触媒 (6) アルキン (7) アレン (8) 一酸化炭素

## 様式 C-19

### 科学研究費補助金研究成果報告書

#### 1. 研究開始当初の背景

オレフィン、ジエン、アセチレン、芳香族化合物などの不飽和炭化水素、および一酸化炭素は、現在の有機化学工業の基幹原料として重要な位置を占めている。特に、遷移金属触媒を用いる炭素-炭素結合生成反応では、多くの場合、二級炭素あるいは三級炭素間の結合生成である。よって、飽和炭化水素基（アルキル基）を導入する簡便かつ効率的な手法が開発されれば、有機合成反応において、有用な手段となり得ると期待される。

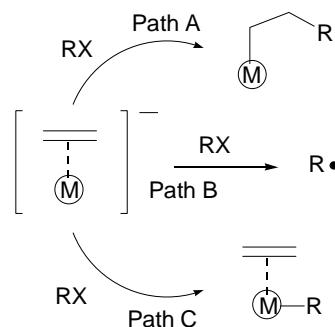
#### 2. 研究の目的

本研究では、安価で多量に供給される炭化水素原料、特にブタジエン等の小分子およびそれらの誘導体に対して、アルキル基を効率よく導入する新触媒系を開発する。これにより、有用な炭素骨格を一挙に構築する新しい手法を確立し、超効率精密分子変換法として有機合成プロセスの新たな進展を目指す。特に、比較的安価な金属を用いて、穏和な条件下で効率よく進行する新触媒系の創出に主眼を置く。また、同じ第4族元素であるケイ素と炭素との結合生成も研究対象とするが、従来の触媒反応では困難とされていたケイ素-塩素結合の切断を伴う反応に焦点を絞る事により、汎用的試薬であるクロロシランの有機ケイ素官能基をこれら小分子に効率よく導入するための新しい方法論を確立する。さらに、得られた知見をもとに、種々の有機反応剤との多成分カップリング反応の開発を目指す。

#### 3. 研究の方法

金属は陽性の元素であり、カチオン性錯体を形成しやすい。これにオレフィンやアリル基を配位させると、一般に親電子反応点として活性化され、求核剤と反応する。一方、アニオン性錯体は、電子が豊富な錯体であり、電子供与性が高いと考えられる。すなわち、中心金属と配位子共に求核的な反応性を有することが期待される。これは、一般的なカチオン錯体と大きく異なる性質である。また、アニオン性錯体は1電子供与剤としての反応性も有する。我々は既に、中心金属の求核性を活用することにより、アルキル基同士のクロスカップリング反応を開発している (Scheme 1, Path C)。本研究では、アニオン性錯体に不飽和炭化水素を配位させる事により、これらを求核反応点として活性化しアルキルハライド類に反応させることにより、C2 (オレフィン)、C3 (アリル)、C4 (ジエン) ユニットへのアルキル基導入反応を開発する (Path A)。また、アニオン錯体からの電子移動によりアルキルラジカルを発生させ、これを炭素ラジカルが発生手法

として活用することにより、不飽和炭化水素へのアルキル基の導入の新技术を開発する (Path B)。これらの Path A および Path B を経るアルキル化反応系に、親電子剤としてクロロシランを加え、アニオン性活性種を捕捉させる事により、有機ケイ素化合物の合成法へと展開する。



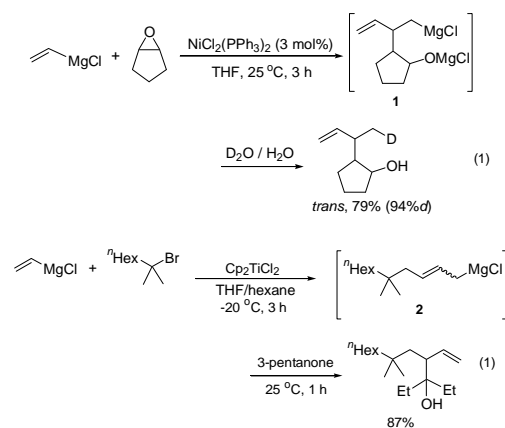
Scheme 1.

#### 4. 研究成果

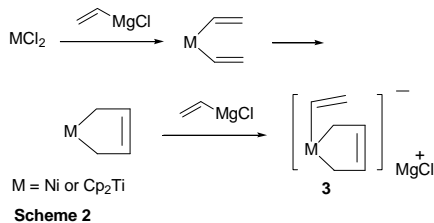
(1) ビニル基から C4 炭素ユニットの構築を経るアルキル化反応

我々は、Ni 触媒とグリニャール試薬を組み合わせることにより、ブタジエンへのアルキル基導入反応を既に開発している。本研究では、C2 基質の有効利用として、ビニル基の二量化による C4 ユニットの構築と、そのアルキル化を検討したところ、フッ化アルキルや環状エーテルを親電子剤として用いることにより、系中で発生したブタジエンへのアルキル化を経た生成物が効率よく得られた。重水素化の実験により、本反応系では、ホモアリルグリニャール試薬 **1** が生成していることが示唆された (式 1)。

一方、チタノセン触媒を用いることにより、同様なビニル基の二量化を伴うアルキル化が進行するものの、Ni 触媒系とは異なりアリルグリニャール試薬 **2** が選択的に生成する事を見いだした。本触媒反応により調製した **2** はケトンなどの種々の親電子剤により捕捉

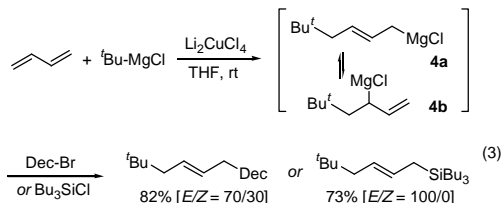


することができる(式2)。これらの反応は、ビニルグリニヤール試薬を、ホモアリルおよびアリルグリニヤール試薬に効率よく、かつ選択的に変換する有用な手段となると期待される。いずれの反応でも、Scheme 2の経路で生成するアニオン性ブタジエン錯体**3**が鍵活性種として生成し、Ni触媒系ではこれに対する親電子剤の親電子攻撃、Ti触媒系ではハロゲン化アルキルへの1電子移動と生成したアルキルラジカルのブタジエンへの付加を経て、それぞれ**1**、**2**が生成するものと考えられる。

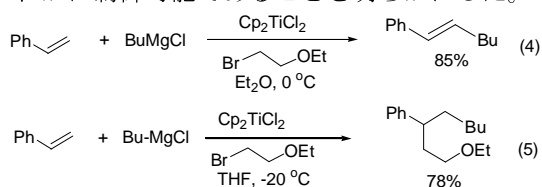


## (2) ブタジエンおよびオレフィン類へのアルキル化反応

我々は既に、ブタジエンやオレフィンへのアルキルハライドによるアルキル化反応を種々開発している。その応用展開として、アルキルグリニヤール試薬からのアルキル基を導入する手法の開発を検討した。その結果、銅触媒を用いることにより、グリニヤール試薬がブタジエンへ付加する事を見だし、アリルグリニヤール試薬(**4**)の生成を経て、ブタジエンの1, 4位への位置選択的ジアルキル化およびカルボシル化が進行することを明らかにした(式3)。



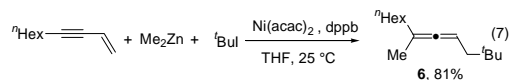
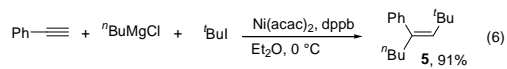
チタノセン触媒存在下、アルキルハライドによるオレフィン類のアルキル化反応は既に報告している。同様の反応条件下、2位に臭素を有するジエチルエーテルを系中に添加することにより、グリニヤール試薬由来のアルキル基の導入された生成物が得られることを見いだした。また、反応条件を最適化することにより、ビニル水素の置換反応(式4)、二重結合への付加反応(式5)のいずれかに制御可能であることを明らかにした。



これらの反応は、チタノセンのアニオン錯体からハライドへの1電子移動によるアルキルラジカルの生成、続くアルキルグリニヤール試薬とのアルキル基交換反応を経て進行する可能性が高いことを示した。

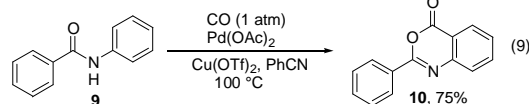
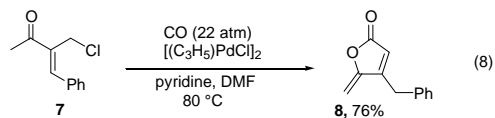
## (3) エンイン、アルキン類への展開

Ni(acac)<sub>2</sub>/dppb触媒存在下、フェニルアセチレン、<sup>n</sup>BuMgClおよび<sup>t</sup>BuIとの反応を0℃で行ったところ、三重結合の両端の炭素に<sup>t</sup>Bu基と<sup>n</sup>Bu基が位置選択的に導入された化合物**5**が高収率で得られた(式6)。また、エンインとMe<sub>2</sub>Znを用いて同様の反応を検討したところ、位置選択的な3成分カップリング反応が効率良く進行し、3置換アレン**6**が良好な収率で得られた(式7)。



## (4) 一酸化炭素を用いる触媒的環化カルボニル化反

一酸化炭素を用いる反応として、2位の中心炭素上にカルボニル基を有するアリルクロリド(**7**)と一酸化炭素との環化カルボニル化反応が、[(C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)PdCl]<sub>2</sub>触媒存在下、効率よく進行し、5-メチレン-2(**5H**)フラン骨格が構築できることを明らかにした(式8)。本反応は、0価のパラジウムに対するアリルクロリドの酸化的付加によりπ-アリルパラジウム中間体が生成し、これに一酸化炭素が挿入する経路を経て進行すると考えている。また、芳香族アミド(**9**)を用いたところ、Ar-H結合の切断を伴った環化カルボニル化が、常圧の一酸化炭素雰囲気下でも効率よく進行することを見いだした(式9)。



## 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17件)

① Minami, Y.; Kuniyasu, H.; Miyafuji,

- K.; Kambe, N., Transition-metal-catalyzed Regioselective Aryl- and Trifluoro-acetylthiolation of Alkynes Using Thioesters., *Chemical Commun.*, 3080-3082 (2009), 査読有
- ② Toyofuku, M.; Murase, E.; Nagai, H.; Fujiwara, S.-i.; Shin-ike, T.; Kuniyasu, H.; Kambe, N., Palladium-Catalyzed Intramolecular Selenocarbonylation of Allenes with Carbamoselenoates: A New Entry to  $\alpha$ ,  $\beta$ -Unsaturated Lactams., *Eur. J. Org. Chem.*, 3141-3144 (2009), 査読有
- ③ Fujiwara, S.-i.; Shimizu, Y.; Imahori, Y.; Toyofuku, M.; Shin-ike, T.; Kambe, N., A new Entry to  $\alpha$ -Alkylidene- $\beta$ -lactams by 4-Exo-dig Cyclization of Carbamoyl Radicals., *Tetrahedron Lett.*, **50**, 3628-3630 (2009), 査読有
- ④ Pratt, L. M.; Fujiwara, S.; Kambe, N., Structure, Bonding, and Aggregation of Selenium-Containing Organolithium Species., *Tetrahedron*, **65**, 1017-1025 (2009), 査読有
- ⑤ Terao, J.; Kambe, N., Cross-Coupling Reaction of Alkyl Halides with Grignard Reagents Catalyzed by Ni, Pd, or Cu Complexes with  $\pi$ -Carbon Ligand(s)., *Acc. Chem. Res.* **41**, 1545-1554 (2008), 査読有
- ⑥ Toyofuku, M.; Murase, E.; Fujiwara, S.; Shin-ike, T.; Kuniyasu, H.; Kambe, N., Palladium-Catalyzed Selenoacylation of Allenes Leading to the Regioselective Formation of Functionalized Allyl Selenides., *Org. Lett.* **10**, 3957-3960 (2008), 査読有
- ⑦ Toyofuku, M.; Fujiwara, S.; Shin-ike, T.; Kuniyasu, H.; Kambe, N., Platinum-Catalyzed Intramolecular Vinylchalcogenation of Alkynes with  $\beta$ -Phenylchalcogeno Conjugated Amides., *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 10504-10505 (2008), 査読有
- ⑧ Minami, Y.; Kuniyasu, H.; Kambe, N., One-Pot Syntheses of 2,3-Dihydrothiopyran-4-one Derivatives by Pd/Cu-Catalyzed Reactions of  $\alpha$ ,  $\beta$ -Unsaturated Thioesters with Propargyl Alcohols., *Org. Lett.*, **10**, 2469-2472 (2008), 査読有
- ⑨ Todo, H.; Terao, J.; Watanabe, H.; Kuniyasu, H.; Kambe, N., Cu-Catalyzed Regioselective Carbomagnesiation of Dienes and Enynes with sec- and tert-Alkyl Grignard Reagents., *Chem. Commun.*, 1332-1334 (2008), 査読有
- ⑩ Terao, J.; Kato, Y.; Kambe, N., Titanocene-Catalyzed Regioselective Alkylation of Styrenes with Grignard Reagents using  $\beta$ -Bromoethyl Ethers, Thioethers, or Amines. *Chem. Asian. J.* **3**, 1472-1478 (2008), 査読有
- ⑪ Toyofuku, M.; Fujiwara, S.; Shin-ike, T.; Kuniyasu, H.; Kambe, N., Platinum-Catalyzed Intramolecular Vinylchalcogenation of Alkynes with  $\beta$ -Phenylchalcogeno Conjugated Amides *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 10504-10505 (2008), 査読有
- ⑫ Terao, J.; Todo, H.; Watabe, H.; Ikumi, A.; Shinohara, Y.; Kambe, N., Carbon-carbon bond-forming reactions using alkyl fluorides, *Pure Appl. Chem.*, 941-951 (2008), 査読有
- ⑬ Terao, J.; Kambe, N., Transition Metal Catalyzed Carbon-Silicon Bond Forming Reactions Using Chlorosilanes Promoted by Grignard Reagents, *Chem. Rec.* **7**, 57-67 (2007), 査読有
- ⑭ Terao, J.; Todo, H.; Begum, S. A.; Kuniyasu, H.; Kambe, N., Copper-catalyzed Cross-coupling Reaction of Grignard Reagents with Primary-alkyl Halides: Remarkable Effect of 1-Phenylpropyne, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 2086-2089 (2007), 査読有
- ⑮ Terao, J.; Kambe, N., Transition Metal-Catalyzed C-C Bond Formation Reactions Using Alkyl Halides., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **79**, 663-672 (2006), 査読有
- ⑯ Toyofuku, M.; Fujiwara, S.-i.; Shin-ike, T.; Kuniyasu, H.; Kambe, N., Palladium-Catalyzed Intramolecular Selenocarbonylation of Alkynes with Carbamoselenoates: Formation of  $\alpha$ -Alkylidene- $\beta$ -lactam Framework. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 9706-9707 (2005), 査読有
- ⑰ Terao, J.; Watabe, H.; Kambe, N., Ni-Catalyzed Alkylative Dimerization of Vinyl Grignard Reagents Using Alkyl Fluorides, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 3656-3657 (2005), 査読有

[学会発表] (計 24 件)

- ① Transition Metal Catalyzed Introduction of Alkyl Groups into Alkenes, Alkynes, and Dienes. Kambe, N.; Terao, J.; Iwasaki, T.; Fujii, Y.; Todo, H.; Watanabe, H.; Miyamoto, M., The International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals (CFC 2009), Seoul (Korea), December 13-17, 2009.
- ② Reactions and Synthetic Application of Transition Metal Ate Complexes. Nobuaki

- Kambe. The Sixth International Forum on Chemistry of Functional Organic Chemicals (IFOC-6), Tokyo, November 14-16, 2009.
- ③ Transition Metal Catalyzed Reaction of Alkyl Halides and Organochalcogen Compounds. Nobuaki Kambe. The 9th International Conference on Heteroatom Chemistry (ICHAC-9), Oviedo (Spain), June 30th to July 4th, 2009.
- ④ 遷移金属触媒を用いるアルキル化およびシリル化の新技术. 神戸宣明、ファインケミカルズ研究会、大阪、2009. 3. 4.
- ⑤ Transition Metal Catalyzed Addition of Organosulfur and Organoselenium Compounds to Carbon-Carbon Unsaturated Bonds. Kambe, N. Osaka University Forum 2008, San Francisco, USA, 2008. 12. 8-10.
- ⑥ Transition Metal Catalyzed Coupling Reactions Using Alkyl Halides and/or Silyl Chlorides. Kambe, N. Cardiff University, UK, 2008. 9. 5.
- ⑦ Transition Metal Catalyzed Alkylation and Silylation Reactions via Ate Complex Intermediates. Kambe N. 2nd RSC/CSJ Joint Meeting on Green Chemistry and Sustainability, Belfast, UK, 2008. 9. 4.
- ⑧ Transition Metal Catalyzed Alkylation Reactions Using Alkyl Chlorides and Fluorides. Kambe, N.; Terao, J.; Todo, H.; Watabe, H.; Begum, S. A. Shinohara, Y.; Kuniyasu, H., *Frontiers in Chemistry and Interface with Biology and Physics*, Osaka, 2008. 6. 2-4.
- ⑨ Coupling Reactions Using Alkyl Halides and Chlorosilanes Promoted by Transition Metal Ate Complexes. Kambe, N. Georg-August-Universität Goettingen, Germany, 2008. 5. 29-30.
- ⑩ Transition Metal Catalyzed Coupling Reactions Using Vinyl Grignard Reagents Kambe, N.; Terao, J., The 5th Asian-European Symposium, Obernai, France, 2008. 5. 25-28.
- ⑪ Carbon-Carbon Bond Forming Reactions via Cleavage of (sp<sup>3</sup>)C-F or (sp<sup>3</sup>)C-Cl Bonds Kambe, N.; Terao, J., 1<sup>st</sup> Japan-Singapore Bilateral Symposium on Catalysis, National University of Singapore, Singapore, 2008. 1. 6-8.
- ⑫ Inter- and Intramolecular Carboselenation of Alkynes and Allenes Catalyzed by Palladium Kambe, N.; Murase, E.; Toyofuku, M.; Kuniyasu, H.; Fujiwara, S.-I.; Shinike, T. International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals, Nanyang Technological University, Singapore, 2008. 12. 16-21.
- ⑬ グリニヤール試薬および有機亜鉛試薬を用いる新しいカップリング反応. 神戸宣明、有機合成化学協会秋季講習会、日本薬学会永井記念ホール、東京、2007. 11. 21-22.
- ⑭ Palladium Catalyzed Inter- and Intramolecular Carboselenation of Alkynes and Allenes. Kambe, N., 2<sup>nd</sup> Aachen-Osaka Joint Symposium, Osaka University, Suita, 2007. 11. 15-17.
- ⑮ 遷移金属触媒を用いるアルキル化及びシリル化の新方法論. 神戸宣明、第3回触媒相模セミナー、相模中央化学研究所、(神奈川県)綾瀬市、2007. 11. 15-16.
- ⑯ Fluoroalkanes as Promising Alkylating Reagents. Kambe, N. International Mini-Symposium for Celebration of Prof. Uneyama's ACS Award for Creative Work in Fluorine Chemistry, Okayama University, Okayama, 2007. 9. 15.
- ⑰ Carbon-Carbon Bond Forming Reactions Using Alkyl Fluorides. Kambe, N. 14th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS -14), Nara Central Hall, Nara, 2007. 8. 2-6.
- ⑱ Coupling Reactions Using Alkyl Halides and/or Chlorosilanes Catalyzed by Transition Metal Ate Complexes. Kambe, N. Fourth Asian-European Symposium, 長崎, 2005. 11. 6.
- ⑲ Metal-catalyzed carbon-carbon bond forming reactions using alkyl chlorides or fluorides. Kambe, N.; Kuniyasu, H.; Terao, J. *Pacificchem* 2005, Honolulu, 2005. 12. 17.
- ⑳ 触媒的炭素-炭素結合および炭素-ケイ素結合生成の新技术. 神戸宣明、カネカ講演会、2006. 2. 28.
- ㉑ ビスアリル金属錯体を触媒活性種とするクロスカップリング反応. 神戸宣明、日本化学会第86春期年会、2006. 3. 29.
- ㉒ Transition Metal Catalyzed Alkylation and Silylation Reactions Using Alkyl Halides and Chlorosilanes. Kambe, N. The First Aachen-Osaka Joint Symposium, RWTH Aachen University, Germany, 2006. 5. 12.
- ㉓ C-C and C-Si Bond Forming Reactions Catalyzed by Transition Metal Ate Complexes. Kambe, N. Ludwig-Maximilian-Universität München, Germany, 2006. 5. 15.
- ㉔ Construction of  $\beta$ -Lactam Frameworks by Cyclization of Organoselenium and -tellurium Compounds. Kambe, N. 16th IUPAC's International Conference on Organic Synthesis (ICOS-16), Yucatan, Mexico, 2006. 6. 11-15.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

神戸 宣明 (KAMBE NOBUAKI)

大阪大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：60144432