

平成 21 年 9 月 1 日現在

研究種目：基盤研究 (A)  
 研究期間：2006-2008  
 課題番号：18205013  
 研究課題名（和文）不活性結合の活性化法の開発とその触媒反応への展開  
 研究課題名（英文）Development of Activation of Unreactive Bonds and its Application to Catalytic Reactions  
 研究代表者  
 茶谷 直人 (CHATANI NAOTO)  
 大阪大学大学院工学研究科・教授  
 研究者番号：30171953

研究成果の概要：キレーションを利用する炭素-水素結合の活性化は今では有機合成化学の一般的な手法となっている。しかし、そのほとんどは単座の配向基を利用したものであった。二座配向基を用いることで炭素-水素結合の新しい形式のカルボニル化反応の開発に成功した。ロジウム/ケイ素試薬系で炭素-シアノ結合のシリル化、還元反応、環化反応、Mizoroki-Heck 型反応の開発にも成功した。さらに、アニソール誘導体の Suzuki-Miyaura 型カップリングがニッケル触媒存在下、進行することも見出した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	16,200,000	4,860,000	21,060,000
2007年度	7,600,000	2,280,000	9,880,000
2008年度	7,600,000	2,280,000	9,880,000
年度			
年度			
総計	31,400,000	9,420,000	40,820,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：炭素不活性結合、炭素-水素結合活性化、炭素-酸素結合活性化、炭素-炭素結合活性化、カルボニル化、クロスカップリング、シリル化

## 1. 研究開始当初の背景

キレーションを利用する炭素不活性結合の活性化は有機合成化学の手法としては、すでに一般化していたが、そのほとんどはケトン、エステル酸素原子やピリジン、オキサゾリンのような窒素原子など単純な単座配向基の利用であった。これに対して、二座配向基を利用した炭素-水素結合の触媒的活性化反応はわれわれの知る限り 1 例知られているのみであった (Zaitsev, V. G.; Shabashov, D.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13154)。また、遷移金属錯体を用いる炭素-

シアノ結合の活性化は、2つの機構が知られている。その大部分は、炭素-シアノ結合の低原子価遷移金属錯体への酸化的付加であり、これを利用した触媒反応も数多く知られている。もう一つは、Bergman と Brookhart らによって開発されたシリルロジウム種を利用する反応である (Taw, F. L.; Mueller, A. H.; Bergman, R. G.; Brookhart, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9808)。本研究を始めた時には、この機構を経る触媒反応は 1 例しか報告されていなかった (Nakazawa, H.; Kamata, K.; Itazaki, M. *Chem. Commun.* **2005**,

4004)。また、アニソールを用いるクロスカップリングは Grignard 試薬のような強い求核剤の反応は知られていたが、合成化学的にはより有用な有機ホウ素試薬を用いたカップリングの例は、報告されていなかった。本研究は、これら残されていた課題の解決を目的になされた。

## 2. 研究の目的

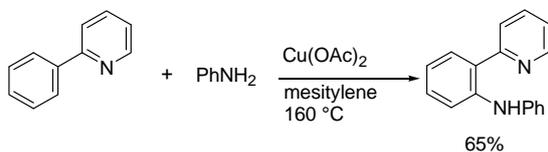
今まで不活性なため利用されてこなかった結合あるいは反応性が低い分子を直接反応に供する新しいプロセスの開発は、新しい化合物を医薬、材料などの分野に持続的に供給するという有機合成化学の使命という観点だけでなく、環境保全の観点からも緊急を要する研究課題である。例えば、炭素-水素結合をハロゲン化物などに変換することなく直接利用する方法は、環境負荷の低い物質から有用物質の直截的合成法創製への道を開く。その結果、脱ハロゲンプロセスへの移行が可能となる。本研究では、不活性結合あるいは低反応性分子の新しい活性化法を開発し、新しい触媒反応への展開を行う。つまり、既知反応の改良ではなく、新しい方法論に基づいた高効率な新規触媒反応の開発を目指す。このコンセプトに従い、炭素不活性結合の新しい活性化法を創製し、それを機軸とする新しい形式の触媒反応の開発を目的とする。

## 3. 研究の方法 および 4. 研究成果

### (1) 炭素-水素結合の活性化

#### ① アミノ化

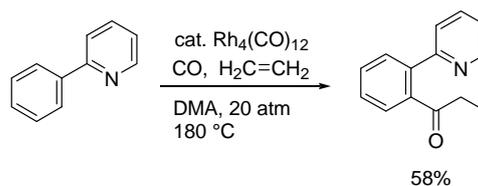
銅塩存在下、2-フェニルピリジンとアニリンを反応させるとベンゼン環のオルト位の水素がアミノ化されることを見出した。酸化剤を共存させて触媒化を検討したが、適切な反応条件を見出すことができなかった。現在のところ、銅塩は量論量必要である。しかし、この反応は炭素-水素結合がアミノ化された数少ない反応である。



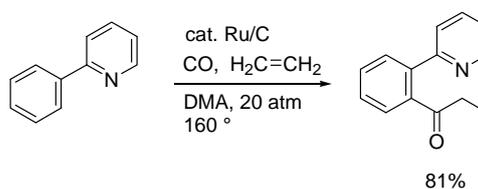
#### ② ロジウムを触媒とするカルボニル化

今まで、ルテニウムカルボニル錯体しか触媒活性を示さなかったベンゼン炭素-水素結合のカルボニル化反応にロジウムカルボニル錯体も高い触媒活性を有することを見出した。例えば、2-フェニルピリジンとエチレン、一酸化炭素との反応をロジウムカルボニル触媒存在下行うと、フェニル基のオルト位にカルボニル化が選択的に起こり、対応するエチ

ルケトンが生成することを見出した。

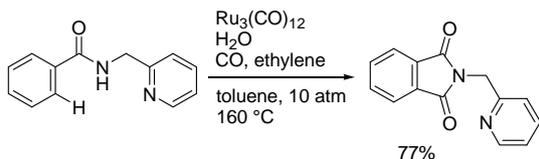


③ ルテニウム炭素を触媒とするカルボニル化  
今までの触媒は、均一系の触媒だけ検討していた。しかし、Ru/C でも触媒活性を示すことを見出した。残念ながら回収した触媒には活性がなかった。つまり、不均一触媒から溶出したルテニウム種が触媒として働いていることがわかった。



#### ④ 環化カルボニル化 (二座配向基の開発)

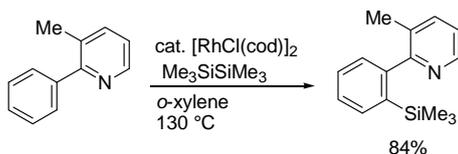
今まで開発してきたルテニウムやロジウムカルボニルを触媒とする炭素-水素結合のカルボニル化反応では、sp<sup>2</sup>窒素の単座配向基は有効に働くが、ケトンやエステルのような酸素原子は配向基として働かなかった。これは、ルテニウムカルボニルを用いた炭素-水素結合のカルボニル化反応では高温、高压が必要なため、カルボニル酸素では配位力が弱く基質がルテニウム中心に配位できないためである。そこで、二座配向基を利用すると基質が触媒に強く配位できるのではないかと考え、様々な二座配向基を検討した。その結果、ルテニウムカルボニルを触媒とする新しい炭素-水素結合のカルボニル化反応の開発に成功した。芳香族アミドから炭素-水素結合のオルト位選択的活性化を経る芳香族イミド合成で、二座配向基が炭素不活性結合の活性化に有効であることを示している。すでにわれわれが報告しているフェニルピリジンを基質にしたカルボニル化反応と異なり、エチレン共存下であるにもかかわらずエチレンは生成物に取り込まれない。しかし、エチレンを共存させないと反応は全く進行しないことから、エチレンは水素捕捉剤として働いているものと思われる。また、水の添加は必要である。水を添加しない場合、収率は 25% と大きく減少する。官能基許容性は高く、メトキシ、ジメチルアミノ、アセトアミド、ケトン、エステル、クロロ、さらにはブromo基があっても、対応するフタルイミドを高収率で与える。



さらに、 $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  と芳香族アミドとの量論反応からルテニウム 2 核錯体がほぼ定量的に生成することがわかった。予想していたように 2-ピリジニルメチルアミノ基の二つの窒素原子がルテニウムに対して N,N-2 座配位している。また、アミド酸素が別のルテニウム原子に配位している。この錯体を  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  に代わり触媒として用い、標準反応条件下で反応させると対応するフタルイミドを与える。しかし、水を加えない条件で反応させても反応がまったく進行しない。触媒活性種の発生に水が大きく影響していることを示していると思われるが、反応機構に関する実験がさらに必要である。

### ⑤ シリル化

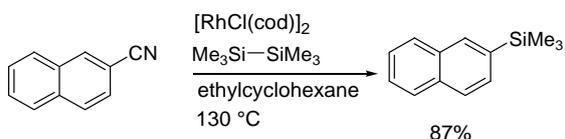
ロジウム触媒存在下、フェニルピリジンとヘキサメチルジシランを反応させるとオルト位の炭素-水素結合が選択的にシリル化されることを見いだした。無置換フェニル基が基質の場合、モノシリル化生成物とジシリル化生成物の混合物が生成する。しかし、ピリジン環の 3 位にメチル基を付けるとモノシリル化が選択的に生成した。これは、モノシリル化生成物がさらに反応して 2 回目の炭素-水素結合が切断される時に、メチル基とシリル基の間の大きな立体障害があるためである。



### (2) 炭素-炭素結合の活性化

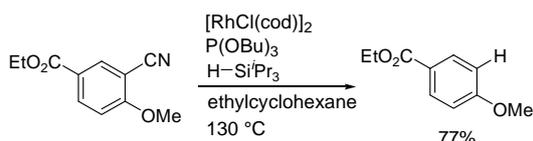
#### ① シリル化

ロジウム触媒存在下、芳香族ニトリルとジシランを反応させると、炭素-シアノ結合が切断され、シリル化されることを見出した。ジシランとしては、ヘキサメチルジシランがもっとも効率的に反応した。様々は官能基が共存していても反応は進行する。芳香族ニトリルだけでなく、ビニルやベンジルシアニドも適用できる。



### ② 還元

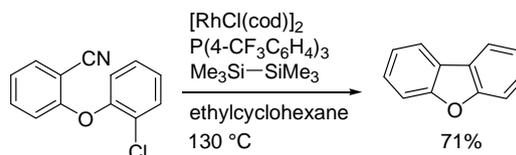
上で示したシリル化反応において、ジシランの代わりにヒドロシランを用いて検討を行ったところ、今度は炭素-シアノ結合の還元反応(脱シアノ化反応)が進行することがわかった。効率よく脱シアノ化体を得るには、かさ高いイソプロピルシランを用い、トリアルキルホスファイト配位子を添加することが重要である。高い官能基許容性を示し、またや立体障害(オルト 2 置換ベンゾニトリル誘導体)に対しても適用可能である。



さらに、本反応の最も重要な特徴は、幅広いアルキルニトリルへと適用できる点である。特に、 $\beta$  水素を持つアルキルニトリルを用いた場合にも、炭素-シアノ結合切断の結果生成するアルキル-ロジウム中間体が、 $\beta$  水素脱離を起こさずに、対応する還元体を効率よく与えるのは注目に値する。

### ③ 炭素-炭素結合生成

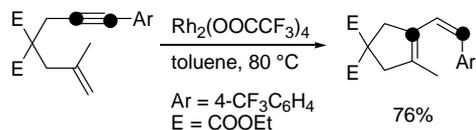
われわれの見出したロジウム触媒による炭素-シアノ結合切断反応では、触媒活性種であるシリル-ロジウム種を系中で発生させるためのケイ素源として、ジシランあるいはヒドロシランを用いる必要がある。この際、これらの有機ケイ素化合物は、反応試剤としてもはたらく、有機ケイ素試薬上の置換基であるケイ素やヒドリドが生成物中に取り込まれる。これらの有機ケイ素試薬由来の置換基以外の、第 3 の成分を炭素-シアノ結合を切断した後に、取り込むことができれば、さらに多様な変換反応へと展開することができる。そこで、種々検討した結果、分子内にクロロフェニル基を持つベンゾニトリル誘導体を、ロジウム触媒存在下、ジシランと反応させると、炭素-シアノ結合が切断された後、分子内でアリール化が進行することがわかった



### ④ アセチレン炭素-炭素結合の活性化

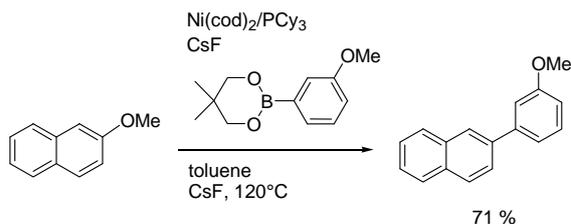
ロジウム(II)触媒存在下、末端アセチレンにフェニル基を有するエンイン類を反応させると骨格再配列反応が進行し、アセチレンとオレフィンの両方が切断した生成物が選択的に得

られた。下式で●がアセチレン炭素である。さらに、生成物の立体化学はシス体のみであった。エンイン類の骨格異性化反応は数多くの例が知られているが、アセチレン結合とオレフィン結合の両方が切断された生成物が選択的に生成した初めての例である。



### (3) 炭素-酸素結合の活性化

錯体触媒によるクロスカップリング反応は、現在の有機合成において欠くことのできない炭素-炭素結合形成法である。中でも、有機ホウ素試薬を用いる Suzuki-Miyaura 反応は、官能基許容性、安全性、原料の安定性や入手容易性などの多くの利点を持つため汎用されている。しかしながら、この Suzuki-Miyaura 反応における有機ホウ素試薬のカップリングパートナーは、基本的にはハロゲン化物またはスルホン酸エステルに限定されていた。われわれは、最近アニソール誘導体が Suzuki-Miyaura 型の反応におけるカップリングパートナーとして利用できることを見出した。興味深いことに本反応条件下、単純なアニソールはカップリング生成物を全く与えなかった。種々検討の結果、本反応条件下でカップリングする基質は、ナフタレンなどの縮環系化合物およびパラ位にケトンなどの電子吸引基をもつアニソール誘導体に限られることがわかった。現時点では、基質の一般性に問題はあるが、これらの反応性の差を利用することにより、選択的なオリゴアレーンの合成へ展開することも可能である。

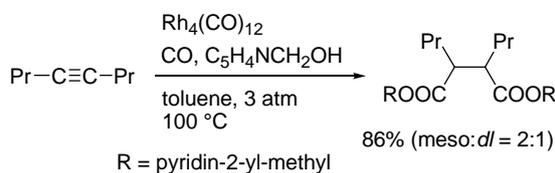


反応は、ビニルエーテルにも適用することができる。さらに、アニソールよりもビニルエーテルの方が、反応性が高いことを見出した。

### (5) 酸素-水素結合の活性化

ロジウム存在下、内部アセチレンと 2-ピリジニルメタノールとの反応を一酸化炭素加圧 (3 atm) 下、反応させると形式的にヒドロエステル化が 2 回起こったス 1, 4-ジカルボン酸エステルが生成することを見出した。2-ピリジニルメタノールの代わりにベンジルアルコールやメタノールでは対応するカルボ

ニル化生成物は得られない。また、ピリジン窒素の隣に置換基をつけると反応が進行しないことがわかった。このことは、ピリジン窒素の触媒への配位が重要であることを示している。反応機構の検討からヒドロエステル化が 2 回起こっているのではなく、ケテン中間体を経ていることを明らかとした。



## 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 25 件) すべて査読有

(1) Rhodium-Catalyzed Coupling of 2-Silylphenylboronic Acids with Alkynes Leading to Benzosiloles: Catalytic Cleavage of the Carbon-Silicon Bond in Trialkylsilyl Groups, M. Tobisu, M. Onoe, Y. Kita, and N. Chatani, J. Am. Chem. Soc., J. Am. Chem. Soc., 131(22), 7506-7507 (2009).

(2) Ruthenium-Catalyzed Carbonylation at ortho C-H Bonds in Aromatic Amides Leading to Phthalimides: C-H Bond Activation Utilizing a Bidentate System, S. Inoue, H. Shiota, Y. Fukumoto, and N. Chatani, J. Am. Chem. Soc., 131(20), 6898-6899 (2009).

(3) Rhodium-Catalyzed Reductive Cleavage of Carbon-Cyano Bonds with Hydrosilanes: A Catalytic Protocol for Removal of Cyano Groups, M. Tobisu, R. Nakamura, Y. Kita, and N. Chatani, J. Am. Chem. Soc., 131(9), 3174-3175 (2009).

(4) Unique Effect of Coordination of an Alkene Moiety in Products on Ruthenium-Catalyzed Chemoselective C-H Alkenylation, S. Ueno, T. Kochi, N. Chatani, and F. Kakiuchi, Org. Lett., 11(4), 855-858 (2009).

(5) Rhodium-Catalysed Anomalous Dimerization of Styrenes Involving the Cleavage of the ortho C-H Bond, M. Tobisu, I. Hyodo, M. Onoe, and N. Chatani, Chem. Commun., (45), 6013-6015 (2008).

(6) Rhodium-Catalyzed Silylation and Intramolecular Arylation of Nitriles via the Silicon-Assisted Cleavage of Carbon-Cyano Bonds, M. Tobisu, Y. Kita, Y. Ano, and N. Chatani, J. Am. Chem. Soc., 130(47),

15982-15989 (2008).

(7) Rhodium-Catalyzed Silylation of Aromatic Carbon-Hydrogen Bonds in 2-Arylpyridines Using Disilane, M. Tobisu, Y. Ano, and N. Chatani, *Chem. Asian J.*, 3(8), 1585-1591 (2008).

(8) Rh(I)-Catalyzed Reaction of 2-(Chloromethyl)-phenylboronic Acids and Alkynes Leading to Indenes, M. Miyamoto, Y. Harada, M. Tobisu, and N. Chatani, *Org. Lett.*, 10(14), 2975-2978 (2008).

(9) Rh(II)-Catalyzed Skeletal Reorganization of Enynes Involving Selective Cleavage of C-C Triple Bonds, K. Ota and N. Chatani, *Chem. Commun.*, (25), 2906-2907 (2008).

(10) Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of Aryl Methyl Ethers with Aryl Boronic Esters, M. Tobisu, T. Shimasaki, and N. Chatani, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 47(26), 4866-4869 (2008).

(11) <sup>2</sup>H- and <sup>13</sup>C- Labelling Studies on Skeletal Reorganization of 1,6-Enynes, H. Nakai and N. Chatani, *Chem. Lett.*, 36(12), 1494-1495 (2007).

(12) A Chelation-Assisted Transformation: Synthesis of Maleimides by the Rh-Catalyzed Carbonylation of Alkynes with Pyridin-2-ylmethylamine, S. Inoue, Y. Fukumoto, and N. Chatani, *J. Org. Chem.*, 72(17), 6588-6590 (2007).

(13) Lewis Acid-Promoted Imine Synthesis by the Insertion of Isocyanides into C-H Bonds of Electron-Rich Aromatic Compounds, M. Tobisu, S. Yamaguchi, and N. Chatani, *Org. Lett.*, 9(17), 3351-3353 (2007).

(14) The Ru(cod)(cot)-Catalyzed Alkenylation of Aromatic C-H Bonds with Alkenyl Acetates, Y. Matsuura, M. Tamura, T. Kochi, M. Sato, N. Chatani, and F. Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.*, 129(32), 9858-9859 (2007).

(15) Ruthenium-Catalyzed Carbon-Carbon Bond Formation via the Cleavage of an Unreactive Aryl Carbon-Nitrogen Bond in Aniline Derivatives with Organoboronates, S. Ueno, N. Chatani, and F. Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.*, 129(19), 6098-6099 (2007).

(16) Regioselective Alkenylation of Aromatic Ketones with Alkenylboronates Using a RuH<sub>2</sub>(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-Catalyst via Carbon-Hydrogen Bond Cleavage, S. Ueno, N. Chatani, and F.

Kakiuchi, *J. Org. Chem.*, 72(9), 3600-3602 (2007).

(17) Ru/C-Catalyzed Carbonylation at ortho C-H Bonds in 2-Phenylpyridines, S. Imoto, T. Uemura, F. Kakiuchi, and N. Chatani, *Synlett*, (1), 170-172 (2007).

(18) Direct Observation of the Oxidative Addition of the Aryl Carbon-Oxygen Bond to a Ruthenium Complex and Consideration of the Relative Reactivity between Aryl Carbon-Oxygen and Aryl Carbon-Hydrogen Bonds, S. Ueno, E. Mizushima, N. Chatani, and F. Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.*, 128(51), 16516-16517 (2006).

(19) Synthesis of [Ru(CO)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)(SP)] and [Ru(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(SP)] and Their Catalytic Activities for the Hydroamination of Phenylacetylene, E. Mizushima, N. Chatani, and F. Kakiuchi, *J. Organomet. Chem.*, 691(26), 5751-5757 (2006).

(20) Amination of the ortho C-H Bonds by the Cu(OAc)<sub>2</sub>-Mediated Reaction of 2-Phenylpyridines with Anilines, T. Uemura, S. Imoto, and N. Chatani, *Chem. Lett.*, 35(8), 842-843 (2006).

(21) Rh(I)-Catalyzed Silylation of Aryl and Alkenyl Cyanides Involving the Cleavage of C-C and Si-Si Bonds, M. Tobisu, Y. Kita, and N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.*, 128(25), 8152-8153 (2006).

(22) A Chelation-Assisted Transformation: Synthesis of 1,4-Dicarboxylate Esters by the Rh-Catalyzed Carbonylation of Internal Alkynes with 2-Pyridinylmethanol, S. Inoue, K. Yokota, H. Tatamidani, Y. Fukumoto, and N. Chatani, *Org. Lett.*, 8(12), 2519-2522 (2006).

[学会発表] (計 40 件)

(1) N. Chatani, Chelation-Assisted Transformations: C-H Bond Silylation and Carbonylation, Osaka University Forum 2008, San Francisco, USA, December 8-10 (2008).

(2) N. Chatani, Nickel-Catalyzed Miyaura-Suzuki Type Coupling Reaction of Anisoles, International Symposium on Advanced Green Catalysis and Materials (Pre-ISOR), Taipei, Taiwan, November 18-19 (2008).

(3) Harada, J. Nakanishi, M. Miyamoto, and N.

Chatani, Rh(I)-Catalyzed Reactions of Alkynes with Halo-Substituted Phenylboronic Acids, Strasbourg-Osaka Joint Symposium, Osaka, Japan, June 2-3 (2008).

(4) N. Chatani, Skeletal Reorganization of Enynes Involving Cleavage of C-C Triple Bonds 5<sup>th</sup> Asian-European Symposium on Metal-Mediated Efficient Organic Synthesis, Obernai, France, May 25-28 (2008).

(5) N. Chatani, The 4<sup>th</sup> Kansai-CMDS Meeting on OMCOS, 2008, Gyungju, Korea, February 1-3 (2008).

(6) N. Chatani, Rh(I)-Catalyzed Carbonylative Cyclization Reactions of Alkynes with 2-Bromophenylboronic Acids Leading to Indenones, 2<sup>nd</sup> Aachen-Osaka Joint Symposium Osaka, November 16-17 (2007).

(7) N. Chatani, Rh(I)-Catalyzed Carbonylative Cyclization Reactions of Alkynes with 2-Bromophenylboronic Acids Leading to Indenones, The 13<sup>th</sup> Korea-Japan Seminar on Organic Chemistry, Daejeon, Korea, October 26-29 (2007).

(8) N. Chatani, Catalytic Transformations of C-H Bonds, Japan-England Green Chemistry Symposium, Suita, Japan, March 27 (2007).

(9) M. Tobisu, Y. Kita, and N. Chatani, Rh(I)-Catalyzed Silylation of Aryl and Alkenyl Cyanides Involving the Cleavage of C-C and Si-Si Bonds, 4<sup>th</sup> Spanish-Portuguese-Japanese Organic Chemistry Symposium (SPJ-OCS), Santiago de Compostela, Spain, September 8-11 (2006).

(10) N. Chatani, Catalytic Skeletal Reorganization of Enynes, 7<sup>th</sup> Tetrahedron Symposium, Kyoto, Japan, May 25-26 (2006).

(11) N. Chatani, The 3<sup>rd</sup> CMDS-Kansai Meeting on OMCOS, Yamashiro, Japan, May 13-15 (2006)

[図書] (計 1 件)

(1) Directed Metallation In Topics in Organometallic Chemistry, Naoto Chatani (Volume Editor), Springer-Verlag, Berlin (2007).

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

茶谷 直人 (CHATANI NAOTO)

大阪大学大学院工学研究科・教授

研究者番号 : 30171953

(2) 研究協力者

鳶巢 守 (TOBISU MAMORU)

大阪大学大学院工学研究科グローバル若手

フロンティア研究拠点・特任講師

研究者番号 : 60403143