

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K05481

研究課題名(和文)炭素-水素結合切断を鍵とする新規分子内付加反応開発による有用環状骨格迅速構築

研究課題名(英文)Development of C-H bond-cleaving intramolecular addition reactions toward the facile construction of effective cyclic frameworks

研究代表者

南 安規 (Minami, Yasunori)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・材料・化学領域・主任研究員

研究者番号：60613362

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：まず、申請者が独自に開発した「パラジウム/有機酸協働触媒によるアルキンの活性化法」の方法論をもとに、ビニル炭素-水素結合の変換する分子内ヒドロアルケニル化反応を開発した。本法により、さまざまな置換基を有するシロール類の合成を可能にした。また、開始当初では予期していなかった、フルフルールといった簡単な環状化合物の炭素-水素結合を選択的に切断し、アルキンへの分子間付加反応に成功した。これらの成果を基に、本研究の目標である、安定な脂肪族炭素-水素結合の切断を基盤とする新たな有機ケイ素化合物の構築法を見つけた。以上の成果は、安定化合物を簡便に修飾、変換する方法論の礎になると期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、安定な炭素-水素結合を位置選択的に変換する新たな触媒手法を提示するものである。本成果は、将来的に高い需要が見込まれる含ケイ素環状化合物を中心に、薬学的に重要さまざまな環状化合物の直截合成法の確立に向けた礎になると期待している。本研究で開発した反応手法は、量論量の廃棄物を生じないで生成物を与える。すなわち、資源の有効利用を可能にする環境調和に優れた手法として、社会的意義が高いと考えている。

研究成果の概要(英文)：Based on “the activation of alkynes by a palladium/acid catalyst toward carbon-hydrogen bond cleavages” developed by the applicant, I found catalytic intramolecular hydroalkenylation of alkynes via vinylcarbon-hydrogen bond cleavage. This result opened the new construction of siloles having various substituents. In addition, this catalytic methodology was applied to the carbon-hydrogen bond cleavage on the simple organocyclic compounds followed by the intermolecular insertion of alkynes that I did not anticipate. Based on these findings, I found a novel construction reaction for organosilicon compounds via the activation of stable aliphatic carbon-hydrogen bonds.

研究分野：有機化学

キーワード：不飽和結合化合物 付加反応 環状化合物 有機ケイ素化合物 金属触媒 炭素-水素結合

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生物活性分子および有機電子材料分子のほとんどは環状骨格を有しており、未来においても最重要骨格として重宝されることは想像に難しくない。中でも、含ケイ素環状化合物が今後多くの分野で活躍すると期待されている。たとえば、シロール類は電子材料分子 (e.g. *Macromol. Rapid Comm.* **2007**, *28*, 1714.)、シラシクロヘキサン類は生物活性物質における鍵骨格 (e.g. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 388; *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 3779.)として期待されている。加えて、有機合成における中間体としても有用であり、その可能性は計り知れない。

その一方で、これら有益な環状化合物の構造は複雑化をたどり、煩雑かつ多廃棄物型の合成プロセスが必須になった。これに対し、C-H 結合を分子内の不飽和結合に直截付加させる反応は、この現状を打破し、新たな骨格を生み出す廃棄物ゼロの理想的かつ強力な環骨格構築法として有効である。しかし、安定で広く遍在する C-H 結合を選択的に変換するため、現行法では配向基を活用したり、反応性の高い不飽和結合の C-H 結合を有する基質に限定され、環状化合物を自由に構築することができない。とくに、活性化の乏しい脂肪族 C-H 結合を不飽和結合に付加させる環化反応は、今をもってしても難しい反応のひとつである。こうした現状を打開すべく、簡単な有機化合物を用いて、C-H 結合の活性化、付加反応を基軸とする有益環状化合物を構築する触媒法が求められていた。

2. 研究の目的

本研究は、申請者が開発したパラジウム/カルボン酸の協働触媒によるアルキンの活性化手法の原理をもとに、ビニル、および脂肪族炭素 - 水素結合の活性化、つづくアルキンへの分子内付加反応の開発を基盤とする、各種有用環状化合物の新規構築法の創出を目的とする。本研究の達成により、合成中間体としての有用性に加えて薬学的に関心が高く、将来的に高い需要が見込まれる含ケイ素環状化合物を中心に、さまざまな複素環状化合物の合成法を確立する。まず、含ケイ素化合物内のビニル炭素 - 水素結合の活性化を開発する。ここで得られた成果を基に、さまざまな環状化合物の触媒の変換法、脂肪族炭素 - 水素結合の活性化による有機ケイ素化合物の新規合成法の開発に研究を展開する。

3. 研究の方法

まず、いろいろな置換基を有するビニルエチニルランの合成法を確立する。つづいて、これらを原料化合物として用いてパラジウム(0)/カルボン酸触媒によるビニル炭素 - 水素結合の切断を伴う分子内ヒドロアルケニル化反応の開発に取り組む。本手法により、いろいろな構造から成る含ケイ素環状化合物を構築する。本反応は、電子供与性に優れたトリアルキルホスフィンおよび N-ヘテロ環状カルベン(NHC)配位子をはじめとするかさ高い配位子が有効と考えている。まず、これら想定配位子と、0 価パラジウム前駆体および脂肪族カルボン酸を組み合わせ、最適な触媒条件を探索する。この後、含ケイ素環状化合物を中心に、多官能基化環状化合物を合成する触媒的分子内環化反応の達成を目指す。

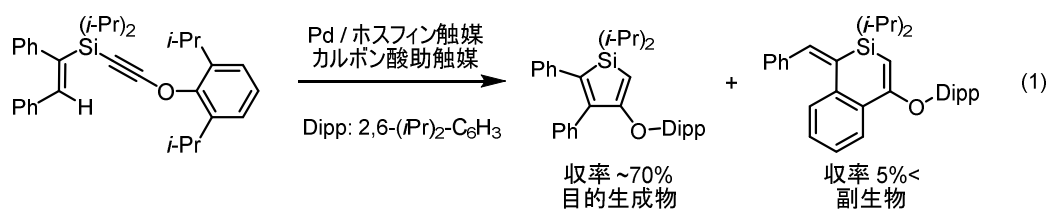
ここで開発する触媒系は、分子内反応だけにとどまるものではないと想定される。したがって、本法を分子間反応へ適用できる可能性も並行して検証する。とくに、複素環状化合物の炭素 - 水素結合を切断して、アルキンまたはアルケンへの付加反応を標的とする。この取り組みによって、環状化合物の新たな官能基化法の開発、すなわちビルドアップ型の有用環状化合物の新規合成法の開発に取り組む。

ここまでの研究で得られる成果を基盤に、脂肪族炭素 - 水素結合の切断を伴う新たな触媒的付加反応の開発に取り組む。パラジウム(0)/カルボン酸触媒系での実施が難しい場合、触媒系のもととなる脂肪族炭素 - 水素結合切断機構を再設計し、適切な触媒系を新たに開発するなど、柔軟に対処する。この検討をとおして、さまざまなシラ環状化合物を構築する道筋を立てる。

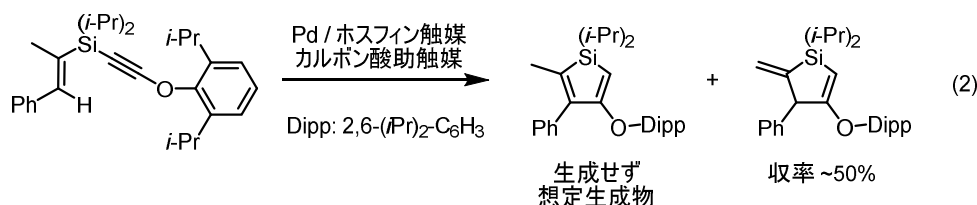
原料となる含ケイ素化合物の合成に必要な有機薬品類、パラジウムなどの金属塩、いろいろな配位子、カルボン酸、本来不活性な炭素 - 水素結合の切断を促進する添加剤および反応器具、反応溶媒、研究を実施するためのガラス器具などの消耗品や不活性雰囲気下で反応を行うためのアルゴンガスの購入に本助成金を使用する。反応の検討結果の取得、および生成物の構造決定は各種 NMR スペクトルや GC-Mass など、本所が有する各種分析機器を用いて行う。

4. 研究成果

研究計画に従い、アルケニル基とアルキニル基を有する有機ケイ素化合物を設計した。まず、式1に示す、ケイ素上にかさ高いイソプロピル基を二つ、1,2-ジフェニルアルケニル基を有するDippO置換アルキニルシランを合成し、種々のホスフィン配位子、またはNHC配位子を有するパラジウム錯体触媒とカルボン酸助触媒を用いて反応を検討した。その結果、適切な炭素基を有するホスフィン配位子と、適度なかさ高さを有するカルボン酸を用いることにより、標的の環化反応が進行し、目的の多置換シロールを選択的かつ収率良く合成することに成功した(式1)。詳細は控えるが本触媒系は適度なかさ高さを有するパラジウム錯体であり、この立体効果により反応性の高い1位フェニル基のオルト位炭素-水素結合の切断を抑制している。こうして、アルケニル基の1位炭素-水素結合を選択的に切断し、分子内のアルキニル基へのトランス付加を可能にしている。本法は、いろいろな置換基をアルケニル上に導入しても環化反応が進行する。なお、本系はアルキニル炭素上のDippO基が必須であり、基質の安定性を高めるとともに、その優れた電子求引性によってパラジウム錯体とアルキニル基との反応性を制御している。このため、生成物はDippO基が必然的に存在することになるが、この官能基はのちに反応点として利用できるため、合成化学的に問題はない。

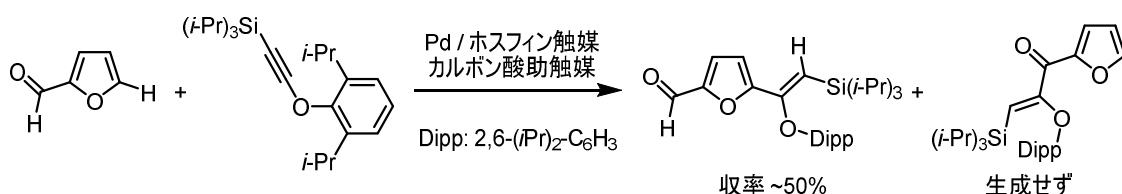


この分子内環化反応において、1位にメチル基などのアルキル基を有するアルケニルアルキニルシランを用いると、上記のシロール生成物は全く生成せず、5位にアルキニリデン基を有する4,5-ジヒドロシロールが得られた(式2)。詳細は控えるが、炭素-水素結合切断後の中間パラジウム錯体からのパラジウム錯体の脱離の際に、式1とは異なる機構を経ることによって、本生成物が得られていると理解している。このアルキニリデン基は高い電子受容性を有しているため、さまざまな付加反応に適用できる。すなわち、本生成物は多置換シロール類のビルディングブロックとしての有用であることがわかる。



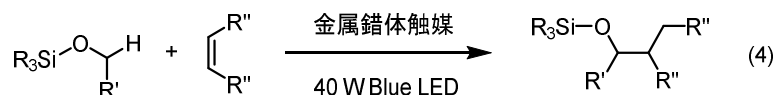
本触媒系は計画当初に想定していた分子内環化反応にとどまらず、複素環状化合物の官能基化にも利用できることがわかった。具体的には、反応性の高いアルデヒド基を有するフラン化合物であるフルフラールの1位炭素-水素結合の選択的切断に適用できた。例えば、アリーロキシシリルアルキンへの位置、立体選択的付加反応が進行し、官能基を二つ有するアルケニル基が置換したフルフラールが得られた(式3)。この時、アルデヒド基上の反応性の高い炭素-水素結合の切断は全く進行しない。これは、本触媒系が可能にする反応機構、アルキニル基の活性化によって比較的電子豊富な炭素-水素結合を選択的に切断する特徴によるものと理解している。本系はいろいろなアルキンを適用でき、対応する置換フルフラールが得られる。

本反応の結果を踏まえると、パラジウム/カルボン酸触媒系は式1、式2で得られた置換シロールの炭素-水素結合の切断も可能と考えられる。しかし、式1、式2の検討段階ではそういった反応は観測されなかった。おそらく、シロールを構築する反応で使用していたパラジウム錯体のかさ高さが、シロールがもつ置換基との立体反発が生じ、これが生成したシロールのさらなる変換を抑制したと理解している。



ここまでの触媒設計思想をもとに、本計画の最終目標の脂肪族炭素-水素結合の切断を利用

する，シラ環状化合物の新規合成法の開発に取り組んだ．しかし，ここまでの反応で有効であった，パラジウム/カルボン酸触媒系では十分に反応が進行しなかった．そこで，反応条件を再考し，金属錯体触媒と光照射を組み合わせる新たな触媒系を設計した．検討の結果，アルコキシシランのβ位炭素 - 水素結合の切断に成功し，アルケンへの分子内付加反応が進行することが分かった（式4）．この結果をもとに触媒を改良することによって，反応性の高いアルコキシシランに優先してアルキルシランの炭素 - 水素結合を切断することにも成功した．開発した触媒反応系を分子内反応に適用すると，望みのシラ環状化合物が得られると期待できる．



以上，独自の触媒系に基づく新たな分子内環化反応の開発による多置換シロールの構築に成功した．さらに計画当初の想定を超えて，環状化合物の新規修飾法の開発，安定なアルキルシラン化合物の触媒的変換反応を達成することができた．現在，上記成果の論文発表に向けて，投稿の準備を行っている．

現在，本研究によって得られた成果をもとに研究を展開している．具体的には，いろいろな有用化合物を構築できる新たな触媒反応開発，さらにプラスチックなどの安定有機材料を変換する触媒反応の開発に取り組んでいる．この取り組みを継続し，最終的に炭素資源の有効利用を可能にする有機反応群を隔離することに向けて，研究に励む所存である．

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Minami Yasunori, Furuya Yuki, Hiyama Tamejiro	4. 巻 26
2. 論文標題 Facile Construction of Furanoacenes by a Three Step Sequence Going through Disilyl exo cyclic Dienes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 9471 ~ 9474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202001119	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Minami Yasunori, Miyamoto Hitomi, Nakajima Yumiko	4. 巻 13
2. 論文標題 Palladium/Carboxylic Acid catalyzed Alkenylation of Furfural and its Derivatives Using Alkynes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ChemCatChem	6. 最初と最後の頁 855 ~ 858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cctc.202001685	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yasunori Minami
2. 発表標題 Palladium/Carboxylic acid-catalyzed Alkenylation of Arenes via Carbon-Hydrogen Bond Cleavage
3. 学会等名 5th International Conference on Catalysis and Chemical Engineering (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南 安規, 宮本仁美, 中島裕美子
2. 発表標題 パラジウム/カルボン酸触媒を用いるフルフラール類のアルキンによるアルケニル化反応
3. 学会等名 日本化学会 第101回春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南 安規
2. 発表標題 溶けない, 硬いプラスチックを化学分解する - スーパーエンブラの解重合 -
3. 学会等名 第 4 回 産総研科学研究シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

産業技術総合研究所 材料化学領域 触媒化学融合研究センター ケイ素化学チーム
<http://irc3.aist.go.jp/incorporate/team/organosilicon-chemistry/>

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
スペイン	Universitat de Girona		