

機関番号：11301

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2008~2010

課題番号：20350015

研究課題名 (和文) 金及びパラジウム触媒の配位子操作による反応性・選択性の飛躍的向上

研究課題名 (英文) Development of Gold- and Palladium-catalyzed New Transformations via Modification of Ligands

研究代表者

山本 嘉則 (YAMAMOTO YOSHINORI)

東北大学 原子分子材料科学高等研究機構

研究者番号：60029519

研究成果の概要 (和文)：

本研究では、パラジウムや金触媒の配位子やカウンタアニオンを調整することにより反応性・選択性を向上することで種々の新規変換反応の開発に成功した。様々な Norbornane 配位子を合成することでパラジウム触媒を用いた分子内アルキンの不斉ヒドロアミノ化の選択性と反応性の向上を見出した。また、パラジウム触媒種の最適化により脱芳香アリール置換反応や三成分反応による多置換シクロペンテン環状合成の開発に成功した。金触媒の配位子やカウンタアニオンのスクリーニングにより効率的なアレンのヒドロアルコキシ化やヒドロチオール化反応を見出した。また、金触媒を用いたアリルジインの連続環化反応によるチエノカルバゾール骨格の合成法を開発し、donor-acceptor-donor (D-A-D) 有機材料の合成への応用に成功した。ヨウ素反応剤を用いた新規求電子置換反応の開発により様々なヘテロ環およびナフタレン環化合物の合成を達成した。

研究成果の概要 (英文)：

Novel Pd- and Au-catalyzed molecular transformations have been developed through the modification of ligands and counter anions which showed high reactivity and selectivity. A variety of Norbornane derivatives have been synthesized and successfully used in the Pd-catalyzed asymmetric intramolecular hydroamination of alkynes. The newly prepared (R,R)-methyl norphos and (R,R)-tolyl renorphos afforded N-containing heterocycles in high yields and high enantio-selectivity. Moreover, novel Pd-catalyzed allylative dearomatization and three-component cycloaddition were developed. We have succeeded in development of cationic Au-catalyzed hydroalkoxylation and hydrothiolation. Moreover, we also succeeded in construction of thienocarbazole frameworks via a new Au-catalyzed cascade cyclization of arydiynes, which was further applied in the synthesis of D-A-D organic electronic materials. Various O-, S- and N-containing heterocycles bearing diiodine substituents have been synthesized through the facile and efficient electrophilic iodocyclizations.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,500,000	1,650,000	7,150,000
2009年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
2010年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
年度			
年度			
総計	14,800,000	4,440,000	19,240,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：有機化学

キーワード：反応有機化学

1. 研究開始当初の背景

炭素-炭素多重結合への触媒的求核付加反応は原理的に副生成物が生じない「アトムエコノミー」な反応プロセスであり、「グリーンケミストリー」の観点から、環境調和を指向した理想的な触媒反応といえる。我々はアルキンへの遷移金属触媒（パラジウム）を用いる分子内不斉付加反応、すなわち、ヒドロアミノ化、ヒドロアルコキシ化およびヒドロカーボネーション反応の研究を行ってきた。ここまでの研究での問題点は、不斉配位子の RENORPHOS を 25mol% とか、あるいは場合によっては量論量を用いないと高い不斉収率が得られない、ということであった。勿論、既存の既知の不斉配位子はほとんど試みたが不思議なことには反応系では RENORPHOS の様にビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン類縁体に PPh_3 が結合したもののみが有効であった。最近ソフトなルイス酸性遷移金属触媒 (Pt や Coinage metals) が有機合成の分野で大きく注目されている。特に金触媒を用いる触媒反応は世界中で爆発的に広がっており、幸いなことは我々の研究グループはこの分野で世界の先鞭を切ることが出来た (*J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12650.)。さらに金触媒の反応を、アレンの分子間及び分子内に展開することに成功した (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3314, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4749.)。これ等の分子間及び分子内ヒドロアミノ化は、高収率及び高選択的不斉転写で進行することを見出した。しかし、この研究の問題点は、(a) 分子間反応の場合アミン側としてはアリアルアミン (すなわちアニリン誘導体) に限定され、脂肪族アミンでは反応が進まないこと、(b) 量論量の不斉源を必要とする不斉転写であり触媒的不斉誘導反応ではないこと、などである。

2. 研究の目的

(1) アルケン、1, 3-ジエンやアルキンへのプロ求核体 (アミン NH、アルコール OH、活性メチン化合物 CH) の触媒的不斉付加反応は、我々の研究及び他の 2-3 の研究者の研究をきっかけとして、有機合成の分野で活発に研究されている。本研究では、パラジウム触媒を用いる不斉ヒドロアミノ化反応の反応性と選択性を飛躍的に向上する新しい合成方法論と新しい触媒系の検討を行い、RENORPHOS 類縁体を新たに合成し、配位子操作により触媒の低いローディングで高い不斉収率が得られる様に配位子探索をし、その結果を踏まえて生物活性アルカロイドの合

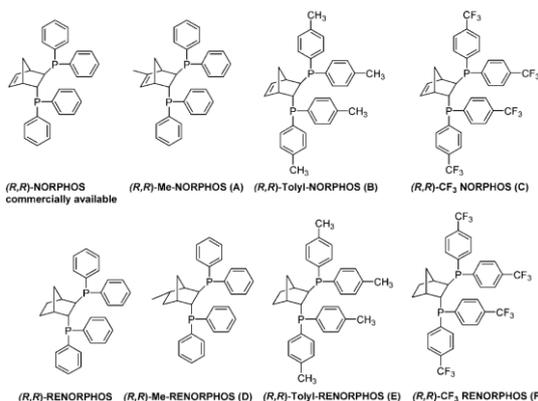
成を行う。(2) 最近ソフトなルイス酸性遷移金属触媒 (Pt や Coinage metals) が有機合成の分野で大きく注目されている。特に金触媒を用いる触媒反応は世界中で爆発的に広がっており、幸いなことは我々の研究グループはこの分野で世界の先鞭を切ることが出来た。本研究では、金触媒と配位子操作によるアレンの分子間及び分子内ヒドロアミノ化を更に展開し、高収率及び高選択的触媒不斉転写を検討し、その成果を活用して重要アルカロイドの不斉合成をおこなう。

3. 研究の方法

パラジウム/RENORPHOS 触媒系を用いる分子内ヒドロアミノ化、ヒドロアルコキシ化およびヒドロカーボネーション反応は高収率で、エナンチオ選択的に進行するが、いくつかの問題点がある。すなわち、多量のキラル配位子 L^* (25mol% から 100mol% の配位子量) が必要であり、用いる基質によりエナンチオ選択性が低下し、反応温度も比較的高温を要し反応時間も長い。本研究では、不斉配位子 (L^*) の創意工夫によりこれ等の問題点を解決し、その成果を踏まえて有用な複素環化合物の合成を行う。また、配位子 Ln の創意工夫により高反応性の金触媒 (LnAuX) を開拓しアレンへのヒドロアミノ化反応を確立するとともに、オレフィンのヒドロアミノ化へと展開する。

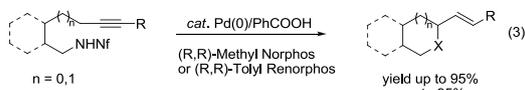
4. 研究成果

① 新しい不斉配位子 (L^*) のデザインと合成とヒドロアミノ化反応への応用。

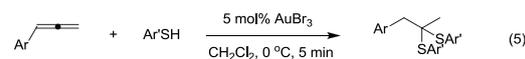
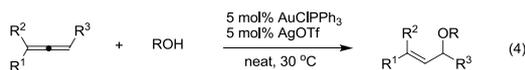


最近当研究室では、アルキンへの分子内不斉ヒドロアミノ化反応のキラル配位子の検討により、RENORPHOS 不斉配位子を用いると高収率、エナンチオ選択的に反応が進行することを明らかにしたが、本反応では配位子触媒の高いローディングが必要としている。パラ

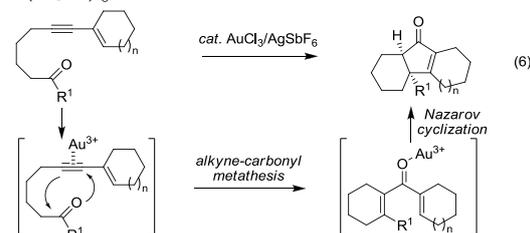
ジウム触媒を用いる不斉ヒドロアミノ化反応の反応性と選択性の飛躍的な向上を目的として、本研究では新しい触媒系の検討を行い、RENORPHOS 類縁体を新たに合成し、配位子操作により触媒の低いローディングで高い不斉収率が得られる配位子探索を行った。例えば、RENORPHOS と NORPHOS 配位子に電子供用基と電子吸引基の導入、また Norbornane 環上に置換基を導入することによって様々な不斉配位子の合成に成功した。不斉配位子の合成は数段階を必要とし、各段階での精製、ラセミ体からキラル化合物への分離精製より合成されている。得られた種々の不斉配位子の分子内アルキンのヒドロアミノ化へ応用した結果、(R,R)-Methyl Norphos および (R,R)-Tolyl Renorphos 配位子触媒の低いローディングで高収率、エナンチオ選択で反応が進行していることを見いだした(式3)。



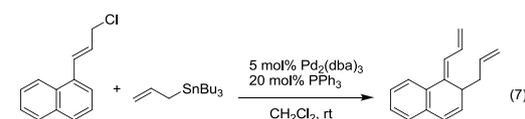
②アレンへのヒドロアルコキシ化反応及びヒドロチオール化反応の金触媒 (LnAuX) の探索。当研究室では、すでに金触媒 (AuBr_3) を用いることによりアレンのヒドロアミノ化反応の開発に成功している。我々は、金触媒 (AuX_n) の対アニオンXの検討により極めてソフトで配位性の高い金触媒種 AuOTfPPPh_3 の存在下、分子間アレンのヒドロアルコキシ化反応が効率的に進行していることを見いだした(式4)。本研究でこれまで行われてきた金触媒を用いたアレンへの分子間ヒドロアミノ化反応及びヒドロアルコキシ化反応の実験結果の詳細から本反応の特徴及び触媒の反応性の差異に関して研究を行った。例えば、 AuBr_3 触媒を用いたアレンへの芳香族アミンのヒドロアミノ化反応に対し、脂肪族アミンの反応では高い反応温度及びかさ高いリン配位子を有するカチオン性の金触媒 ($\text{AuOTf(PAr}_3\text{)})$ を必要としている。また、ヒドロアミノ化反応の不斉転写に対し、ヒドロアルコキシ化反応では不斉転写が進行しないという結果から、二つの反応は異なる反応機構を経て進行していることがわかった。また、金触媒の存在下、アレン化合物と様々な芳香族チオールを反応させると、これまでのヒドロアミノ化およびヒドロアルコキシ化反応と異なる反応が進行していることを見出した(式5)。すなわち、 AuBr_3 触媒中アレンとチオール化合物は、0度で5分で反応が進行し、位置選択的の良い収率で様々なチオアセタル生成物を与えた。



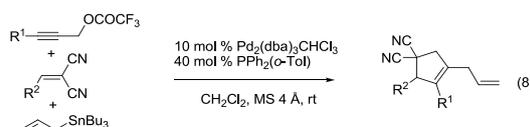
③カチオン性金触媒を用いたタンデム型アルキーン-カルボニルメタセシス反応。炭素側鎖を有する内部アルキニルケトン化合物が $\text{AuCl}_3/\text{AgSbF}_6$ 共触媒の存在下、アルキン末端が共役アルケンである場合は、金触媒のアルキン部位への π 配位によるアルキーン-カルボニルメタセシス反応と、金触媒のカルボニル官能基に対する σ 配位による Nazarov 環化反応が連続的に進行し、様々な有用なポリ環状化合物を効率的構築することを見出した(式6)。



④パラジウム触媒を用いた dearomatization. パラジウム触媒とリン配位子存在下、アリール置換基を有するナフタレンとアリールトリブチルスタナンを室温で反応させると、ジアリール置換基を有する脱芳香環生成物が得られることを見出した(式7)。本反応は、既に我々らにより報告されたベンゼン環の脱芳香環反応と異なる位置選択性を示しており、ナフタレンのアリール置換基のオルト位が置換された生成物を与えた。

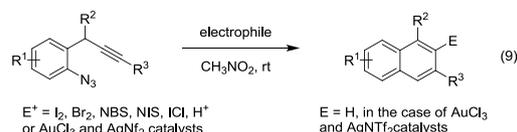


⑤パラジウム触媒を用いた三成分反応による環化反応。パラジウム触媒と MS 4 Å の存在下、プロパルギルアセターとエチリデンマロニトリルの塩化メチレン反応溶液にアリールトリブチルスタナンをシリンジポンプで26時間室温で滴下させると、様々な多置換シクロペンタン誘導体が効率的に得られた(式8)。本反応は、系内で生成するパラジウムカルベン錯体と活性アルケンの「3+2」環化付加反応により進行していると提唱している。

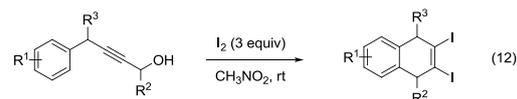
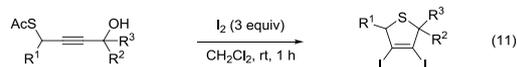
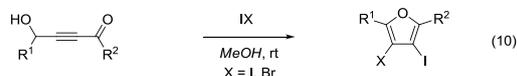


⑥金触媒及び求電子剤によるキノリン誘導体の合成。カチオン性の金触媒 ($\text{AuCl}_3/\text{AgSbF}_6$) を用いると、オルト-(2-アルキ

ニル) アジドベンゼン化合物が効率的に様々なキノリン誘導体を与えることを見出した(式9)。本反応は、金触媒の炭素-炭素三重結合への π 配位、それに続くアジドの窒素原子の求核付加反応と窒素分子の脱離により進行していると提唱している。また、興味深いところに、ヨウ素または臭素分子を求電子剤として用いると金触媒と同様に反応が進行し、3位にヨウ素または臭素置換基を有するキノリン化合物が効率的に得られた。

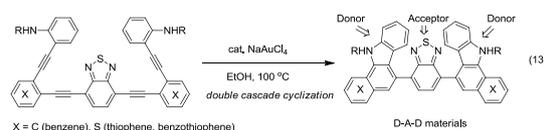


⑦ヨウ素求電子環化反応によるジハロゲン置換基を有するヘテロ環及びナフタレン環化合物の合成。様々な置換基を有する4-hydroxy-but-2-yn-1-one 化合物とヨウ素(3当量)をメタノール溶媒中室温で反応させると、3, 3' 位にジヨウ素置換基を有する多置換フラン生成物が高い収率で得られた(式10)。本反応では、プロトン溶媒であるメタノールが重用な役割を果たしていることから、Lewis 酸であるヨウ素とメタノールの存在下、基質のカルボニル官能基がヘミケタル中間体を生成し反応が進行していると考えられる。同様に、ヨウ素と様々な S-hydroxy-2-butynyl ethanethioate 誘導体を塩化メチレン溶媒中反応させると、3, 4位にジヨウ素置換基を有するジヒドロチオフェンが効率的に得られることを見出した(式11)。ジヨウ素置換基は種々のパラジウム触媒反応によるカップリング反応によって容易に様々な官能基を導入できることも明らかにした。さらに、様々なアリルプロパギルアルコールをヨウ素で処理すると2, 3位にジヨウ素置換基を有するジヒドロナフタレンを高い収率で得られた(式12)。得られた生成物を DDQ で酸化した後、イソベンゾフランと反応させると有機半導体として OLED や OFET でよく使われるルブレンを効率で得られた。



⑧アニリン骨格を有するアリルジインが NaAuCl₄ 触媒の存在下連続的環化反応が進行し、対応するアリルまたはチエニルカルバゾール骨格が効率的に得られることを見出した。さらに2, 1, 3-benzothiadiazole(BT)を有

するテトラジイン出発物質から同様の反応条件か BT をアクセプター部位とし、チエニルカルバゾールをドナー部位とした新規 D-A-D 化合物を一気に効率的に合成した(式13)。サイクリックボルタンメトリ(CV)及び吸収の測定により新規化合物の物性と電子機能性を調べた。その結果、低い HOMO レベルと狭いバンドギャップから有機トランジスター及び有機薄膜太陽電池のドナーとしての応用が期待されている。



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16件)

- Ferrara Giovanni, Jin Tienan, Oniwa Kazuaki, Zhao Jian, Asiri Abdullah M., Yamamoto Yoshinori, Synthesis of new donor-acceptor-donor materials via Au-catalyzed double cascade cyclization. *Tetrahedron Lett.* 査読有り、53, 2012, 914-918.
- Lu Shirong, Jin Tienan, Bao Ming, Asiri Abdullah M., Yamamoto Yoshinori, Palladium-catalyzed bisfunctionalization of active alkenes by \cdot -acetonitrile- \cdot -allyl addition: application to the synthesis of unsymmetric 1,4-di(organo)fullerene derivatives, *Tetrahedron Lett.* 査読有り、53, 2012, 1210-1213.
- Yang Fan, Jin Tienan, Bao Ming, Yamamoto, Yoshinori, Facile synthesis of 3,4-dihalofurans via electrophilic iodocyclization. *Chem. Commun.* 査読有り、47, 2011, 4541-4543.
- Yang Fan, Jin Tienan, Bao Ming, Yamamoto, Yoshinori, Facile synthesis of diiodinated dihydronaphthalenes and naphthalenes via iodine mediated electrophilic cyclization. *Chem. Commun.* 査読有り、47, 2011, 4013-4015.
- Yang Fan, Jin Tienan, Bao Ming, Yamamoto, Yoshinori, Facile synthesis of 3,4-diiododihydrothiophenes via electrophilic iodocyclization. *Tetrahedron Lett.* 査読有り、52, 2011, 936-938.
- Lu Shirong, Jin Tienan, Bao Ming, Yamamoto Yoshonori,

- Palladium-Catalyzed Three-Component [3+2] Cycloaddition of Propargyl Trifluoroacetates, Ethylidene Malonitriles, and Allyltributylstannane. *Org. Lett.* 査読有り、12, 2010, 864-866.
- ⑦ Huo Zhibao, Gridnev Ilya D, Yamamoto Yoshinori, A Method for the Synthesis of Substituted Quinolines via Electrophilic Cyclization of 1-Azido-2-(2-propynyl)benzene. *J. Org. Chem.* 査読有り、75, 2010, 1266-1270.
- ⑧ Menggenbateer, Narsireddy Meda, Ferrara Giovanni, Nishina Naoko, Jin Tienan, Yamamoto Yoshinori, Gold-catalyzed regioselective intermolecular hydrothiolation of allenes. *Tetrahedron Lett.* 査読有り、51, 2010, 4627-4629.
- ⑨ Nishina Naoko, Yamamoto Yoshinori, Gold-catalyzed Hydrofunctionalization of Allenes with Nitrogen and Oxygen Nucleophiles and its Mechanistic Insights. *Tetrahedron*, 査読有り、65, 2009, 1799-1808.
- ⑩ Huo Zhibao, Yamamoto Yoshinori, Gold-catalyzed Synthesis of Isoquinolines via Intramolecular Cyclization of 2-Alkynyl Benzyl Azides. *Tetrahedron Lett.* 査読有り、50, 2009, 3651-3653.
- ⑪ Yamamoto Yoshinori, Gridnev Ilya D, Patil Nitin T, Jin Tienan, Alkyne Activation with Brønsted Acids, Iodine, or Gold Complexes, and its Fate Leading to Synthetic Application. *Chem. Commun.* 査読有り、2009, 5075-5087.
- ⑫ Lu Shirong, Xu Zhanwei, Bao Ming, Yamamoto Yoshinori, Carbocycle Synthesis through Facile and Efficient Palladium-Catalyzed Allylative Dearomatization of Naphthalene and Phenanthrene Allyl Chlorides, *Angew. Chem. Int. Ed.* 査読有り、47, 2008, 4366-4369.
- ⑬ Nishina Naoko, Yamamoto Yoshinori, Gold-catalyzed Intermolecular Hydroalkoxylation of Allenes: Difference in Mechanism between Hydroalkoxylation and Hydroamination, *Tetrahedron Lett.* 査読有り、49, 2008, 4908-4911.
- ⑭ Jin Tienan, Yamamoto Yoshinori, Gold-catalyzed Synthesis of Polycyclic Enones from Carbon Tethered 1,3-Enynyl Carbonyls via Tandem Heteroenyne Metathesis and Nazarov Reaction, *Org. Lett.* 査読有り、10, 2008, 3137-3139.
- ⑮ Narsireddy Meda, Yamamoto Yoshinori, Catalytic Asymmetric Intramolecular Hydroamination of Alkynes in the Presence of a Catalytic System Consisting of Pd(0)-Methyl Norphos (or Tollyl Renorphos)-Benzoic Acid. *J. Org. Chem.* 査読有り、73, 2008, 9698-9709.
- ⑯ Nakamura Itaru, Sato Takuma, Terada Masahiro, Yamamoto Yoshinori, Chirality Transfer in Gold-Catalyzed Carbothiolation of *o*-Alkynylphenyl 1-Arylethyl Sulfides, *Org. Lett.* 査読有り、10, 2008, 2649-2651.
- [学会発表] (計12件)
- ① 山本嘉則, From Molecular Catalysts to Nano-structured Materials Skeleton Catalysts, 16th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (招待講演)、2011年7月24日、Shanghai, China.
- ② 山本嘉則、“シグマおよびパイ配位性ルイス酸を用いる分子変換”、日本薬学会進歩のシンポ、2010年11月1日、名古屋。
- ③ 山本嘉則、“ σ -と π -配位性ルイス酸の有機合成への応用”、日本学術振興会第116委員会講演会、2010年6月8日、学士会会館。
- ④ 山本嘉則、From σ - to π -Electrophilic Lewis Acids. Application to Selective Organic Transformations, RSC Ceterinary Prizes Lectures at Univ. York (2009年10月12日), at Univ. Belfast (2009年10月14日), and at Durham Univ. UK (2009年10月16日)
- ⑤ 山本嘉則、 π 電子親和性ルイス酸を用いる新規分子変換反応、第36回有機反応懇談会、2009年8月3日、関西学院大学、神戸三田キャンパス。
- ⑥ 山本嘉則、 π -Electrophilic Lewis Acids Catalyzed New transformations, International Conference in celebration of the Official Opening of the School of Physical and Methematical Science Building, NANYANG TECHNOLOGICAL UNIVERSITY, Singapore, 2009年7月20-22日。
- ⑦ 山本嘉則、 π 電子親和性ルイス酸を用いる新規分子変換反応、第21回万有札幌シンポジウム、2009年7月4日、北海道厚生年金会館。

- ⑧ 山本嘉則、コイナージメタル触媒を用いる新規分子変換反応、日本薬学会 129 年会、国立京都会館、2009 年 3 月 27 日。
- ⑨ 山本嘉則、Coinage Metals を触媒とする新規分子変換反応。有機合成ニュートレンド 2009、有機合成化学協会関西支部、大阪科学技術センター、2009 年 2 月 3 日。
- ⑩ 山本嘉則、Coinage Metal Catalyzed New Reactions. Gordon Research Conference, USA. 2008 年 7 月 13-18 日、Bryant University。
- ⑪ 山本嘉則、Coinage metal catalyzed new reactions. IASOC (ISCHIA ADVANCED SCHOOL OF ORGANIC CHEMISTRY, 2008 年 9 月 30-10 月 2 日、イタリア。
- ⑫ 山本嘉則、金触媒を用いる新規分子変換反応。平成 20 年前期有機合成化学講習会、日本薬学会長井記念ホール。2008 年 6 月 18 日。

[図書] (計 2 件)

- ① Patil Nitin T, Yamamoto Yoshinori, Wiley-VCH, Weinheim, “Transition Metal Catalyzed Cyclization Reactions of functionalized Alkenes, Alkynes, and Allenes,” in Handbook of Cyclization Reactions Vol 1, 2010, 457-525.
- ② Patil Nitin T., Kavthe R. D, Yamamoto Yoshinori, “Metal-catalyzed intramolecular heteroatom (X)→carbon (C) functional group migration reactions involving additions of X-Y bonds across alkynes” Advances in Heterocyclic Chemistry, 101, 2010, 75-95.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.wpi-aimr.tohoku.ac.jp/yamamoto/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 嘉則 (YAMAMOTO YOSHINORI)

東北大学・原子分子材料科学高等研究機構・教授

研究者番号 : 60029519

(2) 研究分担者

金 鉄男 (JIN TIENAN)

東北大学・原子分子材料科学高等研究機構・准教授

研究者番号 : 80431493

(3) 連携研究者

なし