

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月18日現在

機関番号：12701

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21550109

研究課題名（和文）希土類金属触媒を用いる不飽和結合への求核付加反応

研究課題名（英文）Nucleophilic Addition to Unsaturated Bonds Catalyzed by Rare Earth Metal Complexes

研究代表者

鈴木 俊彰（SUZUKI TOSHIAKI）

横浜国立大学・教育人間科学部・准教授

研究者番号：20332257

研究成果の概要（和文）：トリアルキル希土類金属錯体を触媒として用いて一酸化炭素のカルボニル化反応を行うと、室温・低一酸化炭素圧（1～2気圧）という穏やかな反応条件下でも、対応するホルムアミドが選択的に得られることを見出した。この反応は、低温・低圧で進行するアミンのカルボニル化反応の最初の例である。また、この触媒は、ニトリルやイソシアニドへのアミンの付加反応や *cis*-選択的 *head-to-head* 二量化反応にも高活性を示すことを見出した。

研究成果の概要（英文）：The trialkyl rare earth metal complexes catalyzed the carbonylation of amines to give the corresponding formamides selectively at room temperature under low carbon monoxide pressure. This reaction is the first example of the carbonylation of amines under low temperature and low pressure of carbon monoxide. These catalysts catalyzed the reactions of amine with nitrile and isocyanide and the *cis*-selective *head-to-head* dimerization of 1-alkynes.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

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：希土類金属・一酸化炭素・カルボニル化・ホルムアミド・アミジン・アセチレン

1. 研究開始当初の背景

新しい触媒の開発は、従来にない優れた機能を持つ物質を創り出したり、不可能と考えられていた化学合成を可能にするなど、様々な分野に対して大きな波及効果をもたらす。有機合成や高分子合成を含む物質変換化学の現状は一定の成功を収めつつも、期待されるレベルの高さからみればまだ極めて不

分な状態である。この分野におけるさらなる飛躍の進歩を実現するためには、それぞれの金属に特有な特性を最大限に活用した新規触媒を開発することは極めて重要である。

有機金属触媒の研究は、金属と配位子を組み合わせて触媒機能の向上を図る研究が主流である。また、グリーンケミストリーの観点から、無駄な副生物が生成せず、原子効率

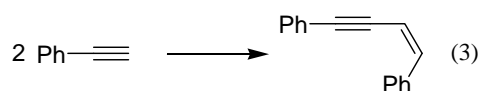
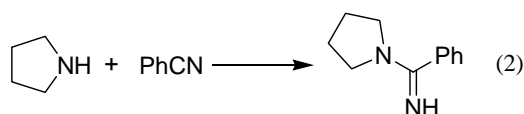
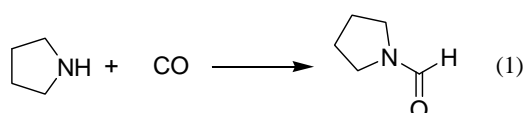
の高い環境調和型反応の開発が求められている。しかし、高い反応効率や選択率を求めるあまり、触媒の構造が複雑になったり、合成が多段階にわたるケースも多く、錯体合成に不慣れな有機合成化学者にとって誰もが使える触媒かという点において問題がある場合もあり、素晴らしい反応であっても汎用的に用いられないことも少なくない。さらには、特定の官能基を有する反応基質を用いた場合のみ反応が進行する、すなわち、反応基質がある一定の化合物に限定されている場合もある。

一方、アルキルリチウムやリチウムアミドなどの典型金属アルキルあるいはアミド化合物は、溶媒以外に配位子をもつことはほとんどなく、配位子による触媒機能の向上は望めないばかりか、それらを用いる量論反応は廃棄物となる塩が副生するため、望ましい反応とは言い難い。それにもかかわらず、未だにそれらの量論反応が使われているのは、触媒反応に転換することが困難なため、国内外において未だに有効な触媒反応が開発されていないためであり、また、化学の教科書にも記載されている有機化学の根幹をなす最も基礎的な反応であり、極めて重要かつ必要不可欠な反応だからである。

希土類金属錯体については、1つのアルキル基（あるいはアミド基）を有するメタロセン型やCGC型（シクロペンタジエニルアミド）のモノアルキル（あるいはアミド）錯体がアルケンやアルキンのヒドロアミノ化反応に優れた触媒であることがT. J. Marksらにより見出され、また、2つのアルキル基を有するハーフメタロセン型ジアルキル錯体がオレフィンの重合に優れた触媒であることが俣らにより見出されている。申請者も、最近、ビス（ホスフィン）アミド3座配位子を有するジアルキル錯体が共役ジエンの位置および立体選択的 *cis*-1,4-リビング重合について報告している (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1909)。しかし、補助配位子をもたないトリアルキル（あるいはアミド）希土類金属錯体を用いた触媒反応は非常に限られている。

申請者は、最近、性質の大きく異なる希土類金属と後周期遷移金属を含むd-f異種複核錯体の合成し、その錯体のアミンやアルキン、一酸化炭素等との反応性について検討する過程において、トリアルキル希土類金属錯体が(A) 低圧下でのアミンのカルボニル化反応、(B) アミンのニトリルへの求核付加反応、(C) 末端アルキンの *cis*-選択的 head to head 二量化反応に触媒活性を示すことを見出した

(式1~3)。



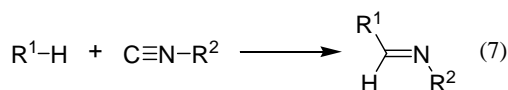
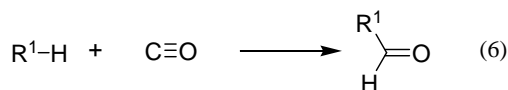
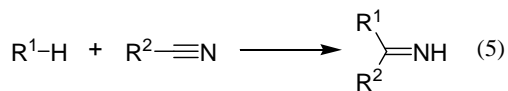
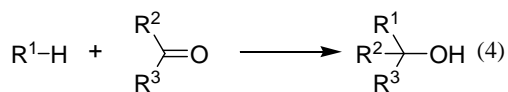
アミンのカルボニル化反応については、40気圧以上かつ140°C以上の高温でRu₃(CO)₁₂などの金属カルボニルを触媒として用いる例が数多く報告されているが、低圧下でのアミンのカルボニル化反応の報告例は1例のみであり(ただし、基質が限定されており、長反応時間、低収率。Byerley, J. J.; Rempel, G. L.; Takebe, N. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1482-1483)、また、アミンのニトリルへの触媒的求核付加反応は十分に確立されておらず、BuLiなどを用いる量論反応が未だに使われているのが現状である。

トリアルキル（あるいはアミド）希土類金属錯体は、合成も比較的簡単であり、反応性も高いことが明らかであるが、これまで有機合成反応の触媒として注目されてこなかった。本研究では、このトリアルキル（あるいはアミド）希土類金属錯体の触媒活性に着目し、前記(A)~(C)の反応を基に、さまざまな反応の触媒活性について検討し、“誰もが使える、さまざまな反応に有効な汎用触媒”であるという地位を確立することを目的として、検討を行った。

2. 研究の目的

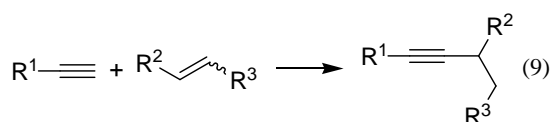
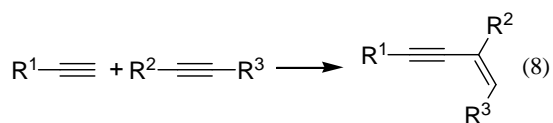
有機合成の根幹を成す“単純な化合物”の“単純なカップリング反応”に焦点を当て、従来の触媒では実現できない、あるいは従来の触媒の性能をはるかに上回る物質変換反応の開発、および“誰もが使える、さまざまな反応に有効な汎用触媒”の開発を目指して、研究を行った。具体的には、トリアルキルあるいはトリアミド希土類金属錯体を用いることにより、前記(A)アミンのカルボニル化反応、(B)アミンのニトリルへの求核付加反応をはじめとする有機化学の根幹をなす基礎的な反応であるカルボニル化合物、ニトリル、一酸化炭素、イソシアニドなどの不飽和化合物へのアミン、ホスフィン等

の求核付加反応について検討し、その触媒活性について明らかにすることを当初の目的とした (式4~7)。



$R^1 = NR_2, PR_2, P(=O)R_2, OR, SR, SiR_3, etc.$
 $R^2 = \text{alkyl, aryl}; R, R^3 = H, \text{alkyl, aryl}$

また、前記(C) *cis*-選択的 head to head 二量化反応 (アルキンのアルキンへの付加反応) についても並行して検討し、アルキンの交差二量化反応、アルキンとアルケンとの交差二量化反応へと展開することを目的として研究を行った (式8~9)。



$R^1, R^2 = \text{alkyl, aryl, Me}_3\text{Si}; R^3 = H, \text{alkyl, aryl}$

本研究の学術的な特色は、希土類金属触媒を用いることにある。希土類金属は、典型金属や4族以降の遷移金属とは異なる独特の物理的および化学的性質を有する。本研究では、希土類元素の独特の化学的・物理的特性を生かし、従来の触媒の機能限界を超えた新しい反応場の構築を目指す。特に、有機合成の根幹を成す極めて単純な化合物のカップリング反応に焦点を当て、従来の触媒では実現できない、あるいは従来の触媒の性能をはるかに上回る物質変換反応の開発を目指す。希土類金属は、3価の状態が極めて安定であるため、還元的脱離や酸化的付加を起こさないため、副反応の抑制により“欲しいものだけを作る”ことが可能であり、また、中心金属の性質を変えずに原子半径だけを変えることができるため、微妙な反応性の制御も可

能である。また、これまで触媒として注目されてこなかったトリアルキル希土類金属錯体を用いる点にも、本研究の特徴がある。

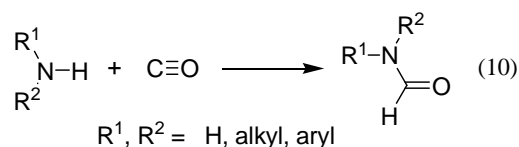
また、希土類金属を用いる触媒反応に、反応基質として一酸化炭素を用いることは、極めて独創的である。希土類金属は、一般的に“かたい酸”に分類され、一酸化炭素などの“やわらかい塩基”とは親和性がよくないとされ、一酸化炭素を用いる有機合成反応に希土類金属を用いるという発想は、通常はあり得ない (前述のように、一酸化炭素へのアミンの付加反応についてはすでに成功している)。

本研究は、有機合成の根幹を成す“単純な化合物”の“単純なカップリング反応”に焦点を当て、“誰もが使える、さまざまな反応に有効な汎用触媒”を開発するものであり、今後の有機合成の発展に大きく寄与するものである。また、目的物のみを選択的かつ高効率に与える新触媒の開発は、省資源・省エネルギーにつながり、化学分野のみならず地球環境保護の立場から見ても極めて重要な研究課題である。

3. 研究の方法

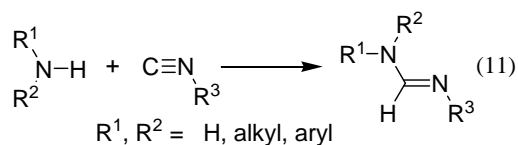
(1) 低圧下でのアミンのカルボニル化反応

$Y(CH_2SiMe_3)_3(thf)_2$ あるいは $[Y(N(CH_2)_4)_3]_n$ を触媒として用いることにより、室温・1~2気圧の一酸化炭素存在下で、ピロリジンが容易にカルボニル化され、1-ホルミルピロリジンが得られることをすでに見出している。反応基質を他の脂環式2級アミン、非脂環式2級アミン、1級アミン、芳香族アミンへと広げ、対応するホルムアミドの合成を試みた。また、この反応に最適な希土類金属触媒を探索した。



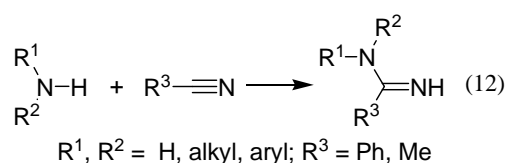
(2) アミンのイソシアニドへの求核付加反応

イソシアニドは一酸化炭素と等電子構造を有している。そこで、一酸化炭素をイソシアニドに替え、ホルムアミジンの合成を試みた。



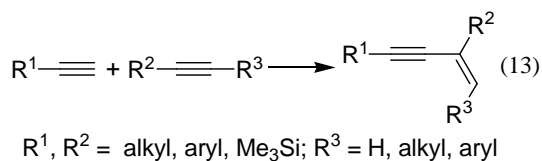
(3) アミンのニトリルへの求核付加反応

$\text{Y}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_3(\text{thf})_2$ を触媒として用いることにより、室温で、ピロリジンがベンゾニトリルに求核付加し、*N,N*-2 置換ベンズアミジンが選択的に得られることをすでに見出している。反応基質を他の脂環式 2 級アミン、非脂環式 2 級アミン、1 級アミン、芳香族アミンへと広げ、各種ベンズアミジンの合成を試みた。次いで、ベンゾニトリルの代わりにアセトニトリルを用いることにより対応するアミジンの合成を試みた。また、この反応に最適な希土類金属触媒を探索した。



(4) アルキンの *cis*-選択的 *head-to-head* 二量化反応および交差二量化反応

$\text{Y}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_3(\text{thf})_2$ を触媒として用いることにより、室温で、フェニルアセチレンが *cis*-選択的に *head to head* 二量化し、1,4-ジフェニル-1-ブテン-2-インが選択的に得られることをすでに見出している。反応基質を脂肪族アルキン等へと広げ、対応する共役エンインの合成を試みた。また、2 種以上のアルキン (内部アルキンを含む) を用いることによる交差二量化についても検討課題とした。また、この反応に最適な希土類金属触媒を探索した。



なお、アルキンの二量化反応を応用し、末端アルキンとアルケンの交差二量化反応について検討する予定であったが、時間の都合上、検討できなかった。

4. 研究成果

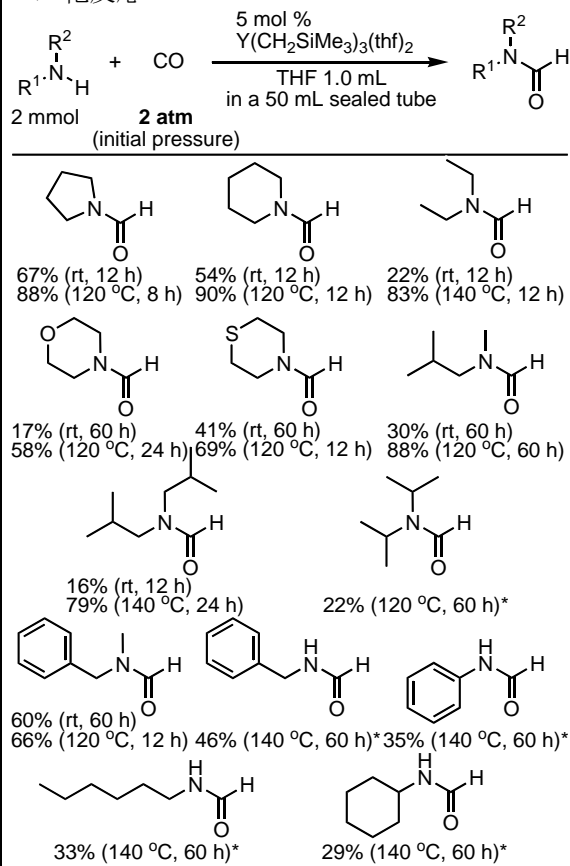
(1) 低圧下でのアミンのカルボニル化反応

① 二級アミンのカルボニル化反応

トリアルキリットリウム錯体あるいはトリアミドイットリウム錯体を触媒として用いることにより、室温・1~2 気圧の一酸化炭素存在下で、ピロリジンが容易にカルボニル化され、1-ホルミルピロリジンが得られることはすでに見出されていた。他のアミンと一酸化炭素の反応について検討したところ、ピペリジン、モルホリンなどの環状二級アミンだけでなく、ジエチルアミンやジイソブチルアミン、ベンジルメチルアミンなどの非環式二級アミンの場合にも対応するアミドが中~高収率で得られた (表 1)。

また、錯体触媒の中心金属をスカンジウム、ランタン、ネオジム、ガドリニウム、ルテチウムに替えて同様の反応を行ったが、触媒活性に大きな差異は見られなかった。

表 1. イットリウム触媒によるアミンのカルボニル化反応



*) 10 mol %

② 一級アミンやアニリン誘導体のカルボニル化反応

ベンジルアミンやヘキシルアミンなどの一級アミンや芳香族アミン (アニリン誘導体) を反応基質として用いた場合には、室温では、ほとんど反応は進行しなかったが、反応温度を 120-140 °C に上げると一酸化炭素圧

が低圧のままでも反応は進行した。収率は20%程度と低収率であったが、対応するホルムアミドのみが得られた。反応は選択的であり、副生成物は生成しなかった。

③ ブチルリチウムによるアミンのカルボニル化反応

ジイソプロピルアミンのような立体障害の大きな二級アミンを用いた場合には、トリアルキルイットリウム錯体触媒存在下でホルムアミドが得られるものの、収率は低かった(22%)。触媒を*n*-ブチルリチウムにかえて反応を行ったところ、*N,N*-ジイソプロピルホルムアミドのみが収率50%で得られた。ピロリジンやジエチルアミン等の他の二級アミンを用いた場合にも反応は進行したが、収率は40%程度であった。また、一酸化炭素圧を1 MPaまで上げて、収率の向上は見られなかった。しかし、リチウムを触媒とするカルボニル化反応は、われわれの知る限りではこのアミンのカルボニル化反応が最初の例である。

(2) アミンのイソシアニドへの求核付加反応

一酸化炭素を等電子構造のイソシアニドに替えてアミンとの反応を行った。 $Y(CH_2SiMe_3)_3(thf)_2$ を用いることにより、ピロリジンと2,6-ジメチルフェニルイソシアニドや*p*-メトキシフェニルイソシアニド等の芳香族イソシアニドの反応で対応するホルムアミジンが、室温でわずか5分以内に得られた(無触媒では、60°C・2日の反応でも、収率が2%程度)。シクロヘキシルイソシアニドやベンジルイソシアニド等の脂肪族イソシアニドも、ジエチルアミンやピロリジン等の二級アミンと室温で速やかに反応し、対応する*N,N,N'*-三置換アミジンが定量的に得られた(表2)。

なお、芳香族イソニトリルは無触媒でもアミンと反応すると報告されている(T. Saegusa, et al. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 3310. $R^1-R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = Ph$, rt, 2 days, 84%)が、4-メトキシあるいは4-クロロフェニルイソシアニドを用いた場合にも、室温・2日の反応で、収率は10%程度の極めて遅い反応であることを確認しており、触媒反応を開発する意義は大きい。

(3) アミンのニトリルへの求核付加反応


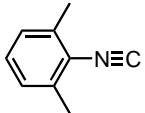



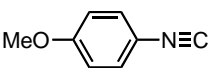
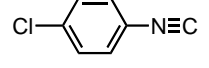

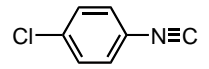

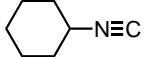



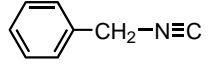

トリアルキルイットリウム錯体を触媒として用いることにより、室温で、ピロリジンがベンズニトリルに求核付加し、*N,N*-二置換ベンズアミジンが高収率で得られることは

すでに見出されている。他のアミンについて検討したところ、ピペリジンの場合には*N,N*-二置換ベンズアミジンが高収率で得られたが、モルホリンやジエチルアミン、ジイソブチルアミンの場合には、60°Cで反応を行っても、対応するアミジンの収率は中程度であった。

表2. イットリウム触媒によるアミンとイソシアニドの反応

$$R^1 \begin{array}{c} \diagup \\ N-H \\ \diagdown \end{array} R^2 + R^3-N\equiv C \xrightarrow[\text{toluene, 1.0 mL}]{1 \text{ mol } \% \text{ } Y(CH_2SiMe_3)_3(thf)_2} R^1 \begin{array}{c} R^2 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ H \\ N-R^3 \end{array}$$

1.2 mmol 1.0 mmol

amine	isocyanide	temp/°C	time/h	yield/%
		rt (60)	< 0.1 2 days	100 2)*
		rt	< 0.1	100
Et ₂ NH		rt	< 0.1	100
		rt 60	2 < 2	36 100
<i>t</i> Bu ₂ NH		rt 60	2 < 2	29 100
		rt (rt)	< 0.1 5 days	100 15)*
		rt (rt)	< 0.5 6 days	100 0)*
		rt (rt)	< 0.5 6 days	100 47)*
		rt	< 0.5	100
Et ₂ NH		rt	< 0.5	100
		rt	6	83
		60	2	100
<i>t</i> Bu ₂ NH		60	2	86
		rt	2	100
	<i>t</i> -Bu-N≡C	60	5	82

* Without catalyst

(4) アルキンの *cis*-選択的 *head-to-head* 二量化反応および交差二量化反応

トリアルキルイットリウム錯体のみを触媒として用いた場合、フェニルアセチレンの二量化反応は進行しないが、触媒量のピロリ

ジンを加えると *cis*-選択的にhead-to-head 二量化反応が進行し、室温・60時間の反応で、*cis*-1,4-ジフェニル-1-ブテン-3-インが94% 収率で選択的に得られた。反応温度を120°C まで上げると選択率は97%程度に低下したが、反応はほぼ1時間で完了した。スカンジウム、ランタン、ネオジム、ガドリニウム、ルテチウムトリアルキル錯体を用いた場合も同様に反応が進行し、*cis*-1,4-ジフェニル-1-ブテン-3-インが選択的に得られた。一方、1-オクチンの二量化の場合には、トリアルキルイットリウム錯体のみを触媒として用いると120°C・4時間の反応で、アミンを添加しなくても *cis*-7-ヘキサデセン-9-インが85%収率で得られたが、*cis*-選択率は85%と低かった。

n-ブチルリチウムを触媒として用いた場合も、アミンを添加するとフェニルアセチレンの *cis*-選択的head-to-head 二量化反応が進行し、収率30%と低収率ではあるが、*cis*-1,4-ジフェニル-1-ブテン-3-インが選択的に得られた。

また、錯体触媒の中心金属をスカンジウム、ランタン、ネオジム、ガドリニウム、ルテチウムに替えて同様の反応を行ったが、触媒活性に大きな差異は見られなかった。

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)

[学会発表] (計5件)

- ① 鈴木俊彰、木村朋恵、佐藤可奈、侯召民、希土類金属錯体あるいはブチルリチウムを触媒として用いるアミンのカルボニル化反応、第1回 CSJ 化学フェスタ - 2011 世界化学年記念大会、2011/11/15、早稲田大学
- ② 鈴木俊彰、木村朋恵、佐藤可奈、ブチルリチウムを用いたアミンの一酸化炭素への付加反応によるホルムアミドの合成、日本化学会第5回関東支部大会(2011)、2011/8/31、東京農工大学
- ③ 鈴木俊彰、張丹洪、木村朋恵、侯召民、希土類金属触媒を用いるイソシアニドへのアミンの付加反応、日本化学会第5回関東支部大会(2011)、2011/8/31、東京農工大学
- ④ 鈴木俊彰、木村朋恵、佐藤可奈、侯召民、アミンのカルボニル化によるホルムアミドの効率的合成法、第11回グリーン・サステイナブルケミストリーシンポジ

ウム、2011/6/2、早稲田大学

- ⑤ 鈴木俊彰、佐藤可奈、侯召民、希土類触媒を用いる一酸化炭素へのアミンの付加反応 - *N*-置換ホルムアミドの効率的合成、日本化学会第4回関東支部大会(2010)、2010/8/30、筑波大学

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 俊彰 (SUZUKI TOSHIAKI)

横浜国立大学・教育人間科学部・准教授

研究者番号：20332257