

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：14303

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H01937

研究課題名(和文) パラレル触媒作用に基づいたアルキル基C-H結合での置換反応新戦略

研究課題名(英文) A New Strategy for Substitution Reactions of Alkyl C-H Bonds Based on Parallel Catalysis

研究代表者

大村 智通 (Ohmura, Toshimichi)

京都工芸繊維大学・分子化学系・教授

研究者番号：00378803

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：「脱水素化触媒サイクル」と「C-H付加触媒サイクル」が連動する「パラレル触媒作用」に基づきアルキル基C-H結合での置換反応を達成する新戦略を確立し、不活性アルキル基を利用する触媒的炭素-炭素結合形成反応を開発した。また、本戦略を展開し、アルキル基C-H結合を置換する触媒的炭素-ヘテロ元素結合形成反応の開発に成功した。これらの成果は、低環境負荷・省エネルギーでの機能性有機分子創出に資すると思われる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低環境負荷・省エネルギーでの物質創成に対する社会的要請の高まりに伴って、ハロゲン化アルキルやアルケンの変換に頼る従来の多段階分子創出は時代遅れになりつつある。本研究で確立したパラレル触媒作用に基づく新戦略により、原材料のアルキル化合物から直接機能性有機分子を得る革新的分子変換に道が拓かれた。廃棄物の低減とエネルギー消費の抑制に寄与する新しい分子創出概念の確立は、学術的・社会的に意義深いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：A new strategy for achieving substitution reactions of the C-H bonds on alkyl groups based on 'parallel catalysis', in which the 'dehydrogenation catalytic cycle' and the 'C-H addition catalytic cycle' work in parallel, was established and a catalytic carbon-carbon bond formation reaction utilizing inert alkyl groups was developed. The strategy was also applied to catalytic carbon-heteroatom bond formation reactions through substitution of the C-H bonds of inert alkyl groups. These results are expected to contribute to the production of functional organic molecules with low environmental impact and energy conservation.

研究分野：有機金属化学、有機合成化学

キーワード：合成化学 触媒的分子変換 炭素-水素結合活性化 炭素-炭素結合形成

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

遷移金属触媒を用いるクロスカップリングや溝呂木-Heck 反応、藤原-守谷反応は、有機分子の骨格構築に多用される有用な化学反応であり、医薬・農薬開発や機能性材料開発における分子創出に欠かすことのできない合成手法として用いられてきた。しかしながら、低環境負荷・省エネルギーでの物質創成に対する社会的要請の高まりに伴って、これらの反応に頼る分子創出は既に時代遅れになりつつある。すなわち、これらの反応にはハロゲン化アルキルやアルキル金属、アルケンのような反応性有機基を用いるため、原材料から基質を調製するための追加の行程（ラジカルハロゲン化、脱水素化、メタル化、脱離等）を避けて通ることができないのに加え、変換の過程において副生するハロゲン化水素や金属ハロゲン化物のような廃棄物の発生が問題となる。一方で、これらの反応で構築できる不斉炭素中心や $\pi$ 共役部位を含む分子骨格は、生理活性や材料物性の鍵となる分子構造であることから、次世代を担う化学反応には原材料からの直接変換の達成と同時に高度な分子骨格構築の実現が求められている。

### 2. 研究の目的

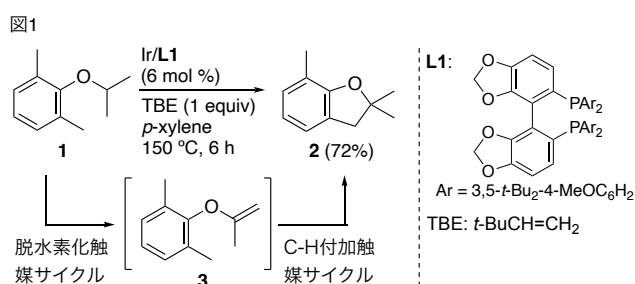
本研究では、クロスカップリングや溝呂木-Heck 反応、藤原-守谷反応に基づいた従来の合成概念を刷新し、低環境負荷・省エネルギーでの物質創成に資する次世代の機能性分子創出法を確立することを目的とする。特に、生理活性や材料物性の鍵となる不斉炭素中心や $\pi$ 共役部位を含む分子骨格の構築に焦点を絞り、飽和炭化水素などの不活性なアルキル基を利用する触媒反応群の開発を行う。

### 3. 研究の方法

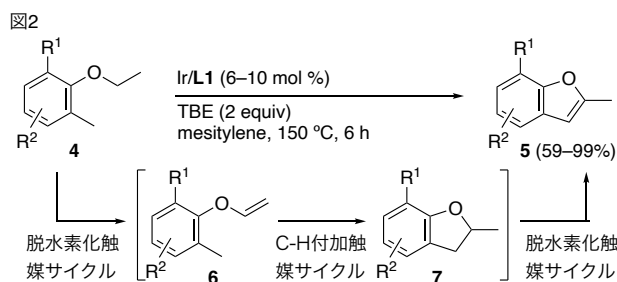
「脱水素化触媒サイクル」と「C-H 付加触媒サイクル」が連動する「パラレル触媒作用」に基づく触媒反応設計を検討し、不活性アルキル基を利用する触媒的炭素-炭素結合形成反応群の開発に取り組んだ。また、新たなパラレル触媒作用の開拓に研究を展開し、アルキル基の不活性 C-H 結合を置換する新分子変換の創出をめざした。

### 4. 研究成果

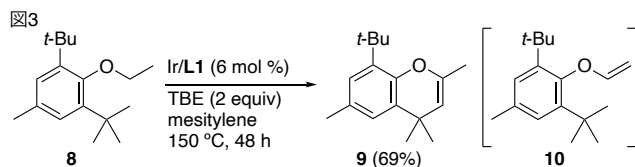
#### (1) パラレル触媒作用に基づく 2-アルキルアルコキシベンゼンの環化反応



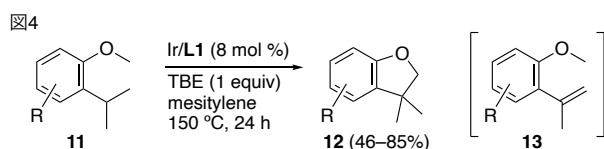
二座リン配位子 **L1** を有するイリジウム触媒 **Ir/L1** と水素捕捉剤(*tert*-ブチルエチレン、TBE)の存在下、2-メチルイソプロポキシベンゼン **1** を *p*-キシレン中 150°C で 6 時間加熱したところ、2,3-ジヒドロベンゾフラン **2** が良好な収率で生成することを見出した(図 1)。脱水素化触媒サイクルにより **3** が反応系中で形成され、次に C-H 付加触媒サイクルにより環形成が進行し **2** に至ったと考えられる。



同様の触媒と反応条件を用いて 2-メチルエトキシベンゼン **4** の反応を行ったところ、ベンゾフラン **5** が生成することがわかった(図 2)。脱水素化触媒サイクルと C-H 付加触媒サイクルにより **7** が形成された後、さらに脱水素化触媒サイクルが進行し **5** を与えたと考えられ、パラレル触媒作用の発展型と位置づけられる。



上述の反応では、ベンゼン環上のメチル基 C-H の付加を経て含酸素 5 員環が形成されたが、**8** の反応では脱水素化触媒サイクルで生じた **10** の炭素-炭素二重結合に対する *tert*-ブチル基の C-H の付加が進行し、6 員環が形成され **9** を与えることが明らかになった(図 3)。

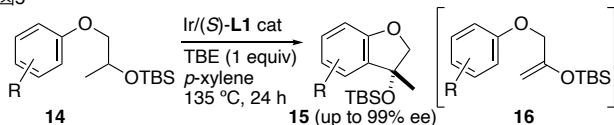


アルコキシ基が脱水素化触媒サイクルに不活性なメトキシであっても、2 位にイソプロピル基を有する **11** では 2,3-ジヒドロベンゾフラン **12** を得ることができた(図 4)。脱水素化触媒サイクルにより **13** が系中で

生成し、C-H 付加触媒サイクルにより **12** が生成する。

形成され、続く C-H 付加触媒サイクルによりメトキシ基の C-H の付加が進行して **12** に至ったと考えられる。

図5



考えられる。実際に **16** を出発物に用いた実験を行い、Ir/(S)-L1 触媒による分子内不斉ヒドロアリール化が効率よく進行し、**15** がエナンチオ選択的に生成することを確認した。

プロポキシベンゼン **14** は、Ir/(S)-L1 触媒により 2,3-ジヒドロベンゾフラン **15** にエナンチオ選択的に変換できることを明らかにした(図 5)。脱水素化触媒サイクルによる **16** の生成と、続く不斉 C-H 付加触媒サイクルを経由して **15** が生成したと

## (2) パラレル触媒作用に基づく 2-アルキルアニリン誘導体の環化反応

図6

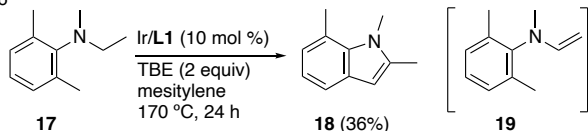
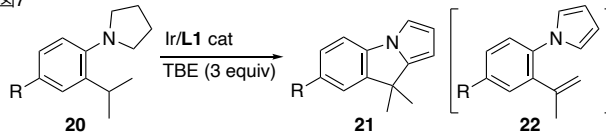


図7



ことが明らかになった(図 7)。脱水素化触媒サイクルが 3 回起り **22** が生成した後、C-H 付加触媒サイクルによりピロールの C2 位 C-H の付加が進行して **21** に至ったと考えられる。

Ir/L1 触媒と TBE の存在下、N-エチル-2-メチルアニリン **17** の反応を検討したところ、低収率ながらインドール **18** が生成することがわかった(図 6)。脱水素化触媒サイクルによる **19** の系中形成を経て **18** に至るが、逆ヒドロアミノ化触媒サイクルと競争するため低収率に留まったと考えられる。

N-(2-アルキルフェニル)ピロリジン **20** の反応では、ピロール誘導 **21** が生成す

## (3) パラレル触媒作用に基づく分子間結合形成反応

図8

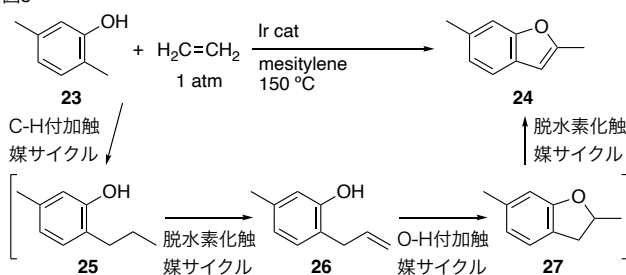
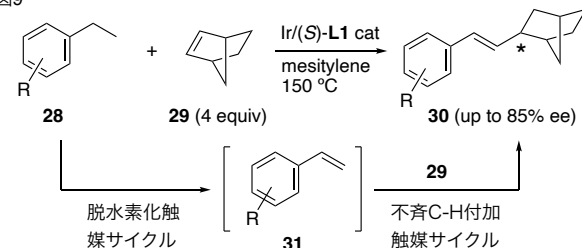


図9



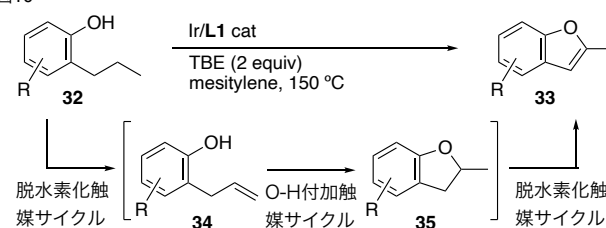
られる。**31** を出発物に用いた実験により、**29** との間で不斉 C-H 付加触媒サイクルによる分子間炭素-炭素結合形成が進行することを確認した。

常圧のエチレン雰囲気下、イリジウム触媒を用いて 2-メチルフェノール **23** を反応させたところ、ベンゾフラン **24** が生成することを見出した(図 8)。C-H 付加触媒サイクルによる分子間での炭素-炭素結合形成 (**25** が生成) をきっかけとし、これに脱水素化触媒サイクルと O-H 付加触媒サイクルが連動したことで達成された分子変換であり、パラレル触媒作用の発展型として特筆すべき知見と考えられる。

エチルアレーン **28** とノルボルネン **29** を Ir/(S)-L1 触媒存在下反応させたところ、β-アルキル置換スチレン誘導体 **30** が最高 85% ee で生成することを見出した(図 9)。脱水素化触媒サイクルにより系中で生成した **31** が、不斉 C-H 付加触媒サイクルにより **29** と分子間で反応し、エナンチオ選択的に **30** を与えたと考え

## (4) 新たなパラレル触媒作用の開拓

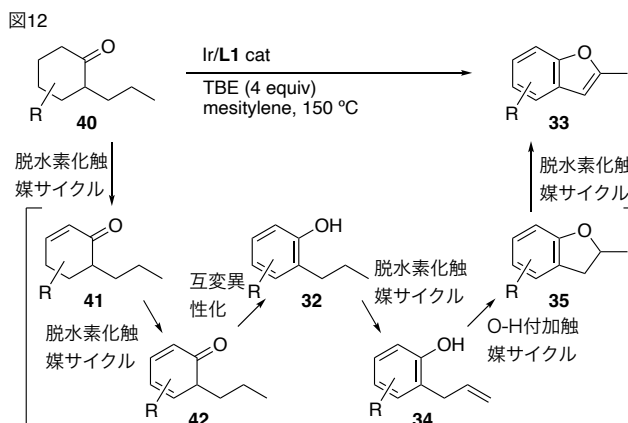
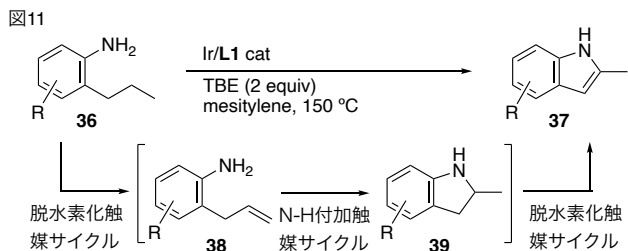
図10



られる。

2-アルキルアニリン **36** に対しても、同様の分子変換が達成できることがわかった(図 11)。Ir/L1 による脱水素化触媒サイクルは、フリーのアミノ基が存在していても問題なく進行すること、ならびにこれに N-H 付加触媒サイクルが連動しうることが明らかになった。

**23** とエチレンの反応(図 8)の検討で得た知見を基に、2-アルキルフェノール **32** の変換に研究を展開した(図 10)。その結果、ベンゾフラン **33** への直接変換を実現するイリジウム触媒系を見出した。脱水素化触媒サイクルによる **34** の系中生成と、O-H 付加触媒サイクルによる環形成が連続的に進行し、2 回目の脱水素化触媒サイクルを経て **33** に至ったと考え



さらなるパラレル触媒作用の開拓に挑戦した結果、2-アルキルシクロヘキサノン **40** からベンゾフラン **33** への直接変換反応を見出した(図 12)。2 回の脱水素化触媒サイクルにより、**40** は **41**、**42** を経てフェノール **32** へ変換され、その後図 10 に示したのと同様の経路を辿り **33** に至ったと考えられる。合計 4 回の脱水素化触媒サイクルと 1 回の O-H 付加触媒サイクルが連動するパラレル触媒作用を確立し、従来の合成概念を刷新する斬新な分子変換を実現できたことは、特筆に値する。

以上、パラレル触媒作用に基づく新戦略により、不活性アルキル基を利用する触媒的分子変換反応群の開発に成功した。本研究で得た知見は、低環境負荷・省エネルギーでの機能性有機分子創出に資すると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kaito Yagi, Toshimichi Ohmura, Michinori Suginome	4. 巻 14
2. 論文標題 In Situ Dehydrogenative Generation of Vinyl Groups Bound to Heteroatoms by the Use of Ethyl Groups as Surrogates in Iridium-Catalyzed Intramolecular C-H/C-H Coupling	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 2014-2021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.3c05965	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 大村 智通	4. 巻 -
2. 論文標題 遷移金属触媒によるsp <sup>3</sup> 炭素 - 水素結合活性化に基づく合成反応のデザイン・創出	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organometallic News	6. 最初と最後の頁 48-53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Satoshi Kusaka, Toshimichi Ohmura, Michinori Suginome	4. 巻 51
2. 論文標題 Iridium-catalyzed Enantioselective Intramolecular Cross-dehydrogenative Coupling of Alkyl Aryl Ethers Giving Enantioenriched 2,3-Dihydrobenzofurans	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 601-604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.220129	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 大村智通	4. 巻 80
2. 論文標題 sp <sup>3</sup> 炭素-水素および炭素-ホウ素結合の触媒的高効率変換反応の開発	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 有機合成化学協会誌	6. 最初と最後の頁 1113-1125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.80.1113	査読の有無 無
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 Toshimichi Ohmura, Kaito Yagi, Takeru Torigoe, Michinori Suginome	4. 巻 53
2. 論文標題 Intramolecular Addition of a Dimethylamino C(sp <sup>3</sup> )-H Bond across C-C Triple Bonds Using IrCl(DTBM-SEGPHOS)(ethylene) Catalyst: Synthesis of Indoles from 2-Alkynyl-N-methylanilines	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 3057 ~ 3064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1511-1025	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 Toshimichi Ohmura, Satoshi Kusaka, Michinori Suginome	4. 巻 57
2. 論文標題 Iridium-Catalyzed Enantioselective Intramolecular Hydroarylation of Allylic Aryl Ethers Devoid of a Directing Group on the Aryl Group	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 13542 ~ 13545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1cc05684k	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24件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 丸谷知寛、八木魁人、鳥越尊、大村智通
2. 発表標題 イリジウム触媒による2-アルキルフェノールの分子内C(sp <sup>3</sup> )-H/O-Hカップリング
3. 学会等名 第43回有機合成若手セミナー、P-50、2023年8月8日、京都工芸繊維大学、京都市
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 安江智香、宋ユンハオ、杉野目道紀、鳥越尊、大村智通
2. 発表標題 ビニルアレーンまたはエチルアレーンを用いるノルボルネンの触媒的ヒドロアルケニル化
3. 学会等名 第43回有機合成若手セミナー、P-52、2023年8月8日、京都工芸繊維大学、京都市
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 安江智香、宋ユンハオ、杉野目道紀、鳥越尊、大村智通
2. 発表標題 イリジウム触媒とビニルアレーンもしくはエチルアレーンを用いるノルボルネンのヒドロアルケニル化
3. 学会等名 第39回有機合成化学セミナー、P-15、2023年9月21日、淡路夢舞台国際会議場、淡路市
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 丸谷知寛、八木魁人、鳥越尊、大村智通
2. 発表標題 イリジウム触媒による脱水素環化反応：o-アルキルフェノールからベンゾフラン誘導体の直接合成
3. 学会等名 第39回有機合成化学セミナー、P-27、2023年9月21日、淡路夢舞台国際会議場、淡路市
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大村智通、八木魁人、杉野目道紀
2. 発表標題 Iridium-Catalyzed Annulation of 2-Methylphenols with Ethylene through C(sp <sup>3</sup> )-H Addition
3. 学会等名 第69回有機金属化学討論会、PB-21、2023年9月13日、大阪大学、吹田市
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Toshimichi Ohmura, Kaito Yagi, Satoshi Kusaka, Yunhao Song, Michinori Suginome
2. 発表標題 Iridium-Catalyzed Dehydrogenative Cyclization: Use of Simple Alkyl Groups in Construction of N- and O-Heterocycles
3. 学会等名 The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-15), OP-26, 2023年11月22日, 京都(国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三木田恭平、丸谷知寛、八木魁人、鳥越尊、大村智通
2. 発表標題 o-アルキルアニリンのイリジウム触媒分子内C(sp <sup>3</sup> )-H/N-Hカップリング
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会、E1112-1am-13、2024年3月18日、日本大学、船橋市
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 丸谷知寛、鳥越尊、大村智通
2. 発表標題 イリジウム触媒多重脱水素化/環化反応：2-アルキルシクロヘキサノンからベンゾフラン誘導体の合成
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会、E1112-1am-14、2024年3月18日、日本大学、船橋市
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 大村智通、日下智史、杉野目道紀
2. 発表標題 イリジウム触媒分子内C(sp <sup>2</sup> )-H/C(sp <sup>3</sup> )-Hカップリングによるアルコキシアレンから2,3-ジヒドロベンゾフランへの不斉直接変換
3. 学会等名 第68回有機金属化学討論会、PC-11、2022年9月6日、オンライン
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宋ユンハオ、日下智史、八木魁人、大村智通、杉野目道紀
2. 発表標題 イリジウム触媒分子内C(sp <sup>3</sup> )-H/C(sp <sup>3</sup> )-Hカップリングによる1-アルキル-2-メトキシベンゼンからベンゾフラン誘導体の直接合成
3. 学会等名 第68回有機金属化学討論会、PA-25、2022年9月6日、オンライン
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 大村智通
2. 発表標題 遷移金属触媒によるsp <sup>3</sup> 炭素-水素結合活性化に基づく合成反応のデザイン・創出
3. 学会等名 近畿化学協会有機金属部会2022年度第3回例会、2022年11月11日、長崎大学、長崎市（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大村智通
2. 発表標題 アルキル基C-H結合の直接変換で拓く有機合成新戦略
3. 学会等名 近畿化学協会有機金属部会令和4年度第2回合成フォーラム、2023年1月23日、大阪科学技術センター、大阪市（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 八木魁人、大村智通、杉野目道紀
2. 発表標題 イリジウム触媒環化カップリング：フェノールのO-H付加に優先して進行するC(sp <sup>3</sup> )-H付加
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会、K406-2am-04、2023年3月23日、東京理科大学、野田市
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 丸谷知寛、八木魁人、鳥越尊、大村智通
2. 発表標題 o-アルキルフェノールのイリジウム触媒C(sp <sup>3</sup> )-H/O-Hカップリング
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会、K406-2am-13、2023年3月23日、東京理科大学、野田市
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 安江 智香、宋 ユンハオ、杉野目 道紀、鳥 越 尊、大村 智通
2. 発表標題 スチレンもしくはエチルベンゼンを用いたノルボルネンのイリジウム触媒ヒドロステレニル化
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会、K406-2am-14、2023年3月23日、東京理科大学、野田市
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宋ユンハオ, 日下智史, 八木魁人, 大村智通, 杉野目道紀
2. 発表標題 o-アルキルアニソール類のイリジウム触媒分子内C-H/C-Hカップリングによるベンゾフラン誘導体の合成
3. 学会等名 第10回JAC1/GSCシンポジウム、A-38、2021年6月29日、オンライン
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八木魁人、大村智通、杉野目道紀
2. 発表標題 イリジウム触媒アルキル基C-H/C-Hカップリングに基づくベンゾフラン合成
3. 学会等名 第41回有機合成若手セミナー、P-63、2021年8月4日、オンライン
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宋ユンハオ, 日下智史, 八木魁人, 大村智通, 杉野目道紀
2. 発表標題 イリジウム触媒を用いるメトキシ基とアルキル基の分子内C - H/C - Hカップリング
3. 学会等名 第41回有機合成若手セミナー、P-10、2021年8月4日、オンライン
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八木魁人、大村智通、杉野目道紀
2. 発表標題 イリジウム触媒を用いたアルキル基C-H/C-Hカップリングによる複素環構築
3. 学会等名 第67回有機金属化学討論会、03-05、2021年9月10日、オンライン
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大村智通
2. 発表標題 遷移金属触媒によるsp <sup>3</sup> 炭素上での結合切断と結合形成に基づく分子変換新戦略
3. 学会等名 大阪市立大学理学部/大学院理学研究科物質分子系 談話会セミナー、2021年12月13日、大阪市立大学、大阪市（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大村智通
2. 発表標題 遷移金属触媒によるsp <sup>3</sup> 炭素上での結合切断と結合形成に基づく分子変換新戦略
3. 学会等名 日産化学株式会社 物質科学研究所 講演会、2021年12月15日、船橋市（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大村智通
2. 発表標題 遷移金属触媒が拓く合成化学の新展開
3. 学会等名 第41回SBCセミナー、京都大学、2022年3月9日、京都市（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 八木魁人、大村智通、杉野目道紀
2. 発表標題 o-クレゾール類とエチレンのイリジウム触媒環化カップリングによる2-メチルベンゾフラン類の直接合成
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会、 D203-1vn-14、2022年3月23日、オンライン
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大北凱勢、八木魁人、大村智通、杉野目道紀
2. 発表標題 イリジウム触媒による2-(ピロリジン-1-イル)アルキルベンゼンのタンデム脱水素化-分子内C-H/C-Hカップリング
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会、 D202-3am-07、2022年3月25日、オンライン
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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