

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：24405

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K18987

研究課題名（和文）四級炭素間の炭素-炭素結合切断を基軸とする触媒反応の開発

研究課題名（英文）Catalytic Activation of Chemical Bonds between Quaternary Carbon Atoms

研究代表者

亀尾 肇（Kameo, Hajime）

大阪公立大学・大学院理学研究科 ・准教授

研究者番号：50597218

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：炭素-炭素結合の変換は有機合成化学における核心的な課題であり、その自在変換を実現できれば、合成反応の原子効率を格段に高められる。しかし、環歪みのない炭素-炭素単結合の変換は現代の触媒技術を用いても容易ではない。この理由の一つは、中心金属と炭素-炭素結合周辺との立体障害により、中心金属が結合に接近できないためである。本研究では、金属からシアノ配位子への逆供与を介して、高度な立体障害を有する炭素-炭素間結合をラジカル的に開裂できることを見出した。さらに、その素反応を基盤とする触媒反応への展開を果たした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

四級炭素は医薬品や農薬、機能性有機化合物に数多く存在する基本骨格である。しかし、その炭素周りは特に込み合っており、遷移金属錯体による四級炭素間の炭素-炭素結合の変換は極めて難しい。本研究の成果は、酸化的付加というプロセス（形式的二電子還元）により、四級炭素間の炭素-炭素結合を切断できることを世界に先駆けて見出した点にある。さらに、その素反応を基盤として触媒反応への展開が可能なることを見出した点も学術的な意義がある。これらの知見は、炭素-炭素結合を変換・再構築するための新しい指針を与えるものである。

研究成果の概要（英文）：The conversion of carbon-carbon bonds is a central issue in synthetic organic chemistry, and its advance can drastically improve the atomic efficiency of synthetic reactions. However, even with modern technology, converting a single carbon-carbon bond without a distorted ring is challenging. One of the reasons is that the steric repulsions between the metal center and the substituent around the carbon-carbon bond prevent the metal center from accessing the bond. This study achieved radical cleavage of a highly-congested carbon-carbon bond based on a π -back donation from a metal center to a cyano ligand. Furthermore, a catalytic reaction was developed based on this elementary reaction.

研究分野：無機化学

キーワード：炭素-炭素結合活性化 遷移金属錯体 無機化学 酸化的付加 ラジカル

1. 研究開始当初の背景

炭素-炭素結合の変換は有機合成化学における核心的な課題であり、その自在変換を実現できれば、合成反応の原子効率を格段に高められる。しかし、環歪みのない炭素-炭素単結合の変換は現代の触媒技術を用いても容易ではない。この理由の一つは、中心金属と炭素-炭素σ結合周辺との立体障害により、中心金属が結合に接近できないためである。四級炭素は医薬品や農薬、機能性有機化合物に数多く存在する基本骨格であるが、その炭素周りは特に込み合っており、遷移金属錯体による四級炭素間の炭素-炭素結合変換は困難である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、高度な立体障害を有する炭素-炭素結合の新しい変換法を探索するため、遷移金属を用いた新しいタイプの炭素-炭素結合の切断法を開拓することにある。一般的な炭素-炭素単結合の切断法(協奏的な酸化的付加)では、その鍵中間体(σ錯体)が、遷移金属と炭素-炭素σ結合周辺との立体反発により生成しにくい。そこで、本研究では、電子移動に注目した反応設計により、中心金属と炭素-炭素結合間が直接相互作用せずとも、炭素-炭素結合の切断を実現する新しい方法論の創出に着手した。

3. 研究の方法

本研究では、特に高度な立体障害を有する炭素-炭素σ結合の切断法の開発を検討した。研究代表者は、四級炭素間の炭素-炭素σ結合の切断を実現するために、一電子移動を鍵とするラジカル的酸化的付加という経路に着目した。このラジカル的酸化的付加では、開裂する結合と中心金属とが直接作用せずに結合反応が進行する。つまり、近傍からの一電子移動により炭素-炭素結合の切断を誘起するのではないかと考えた。そこで、中心金属からのπ逆供与を介して電子を受容するシアノ基に注目して、高度な立体障害を有する炭素-炭素結合の切断法の開発に取り組んだ。

4. 研究成果

四級炭素間の結合とシアノ基をともに有するテトラスクシロニトリル **1** を反応基質に採用し、強い電子供与性を有する低原子価錯体との反応を検討した(図1)。その結果、四級炭素間の炭素-炭素σ結合の切断反応が進行する反応系を見出した。反応生成物 **2** の単結晶 X 線構造解析を行い(図2)、二つのカルバニオン配位子を有する構造を明らかにした。これらの結果から、確かに四級炭素間の炭素-炭素σ結合が還元的に(酸化的付加により)切断されていることを明らかにした。さらに、密度汎関数理論計算により、想定した炭素-炭素結合のラジカル的酸化的付加が妥当な反応経路であることを確認した(図1)。

次いで、**2** のカルバニオン配位子の求核性を活かした分子変換反応への展開を図った。その結果、求電子的なオレフィンの反応において良好に反応が進行することを見出した。例えば、錯体 **2** にフェニルビニルスルフォンを反応させたのち、*i*PrOH と反応させることで、ヒドロアルキル化生成物が得られることを見出した(図3)。

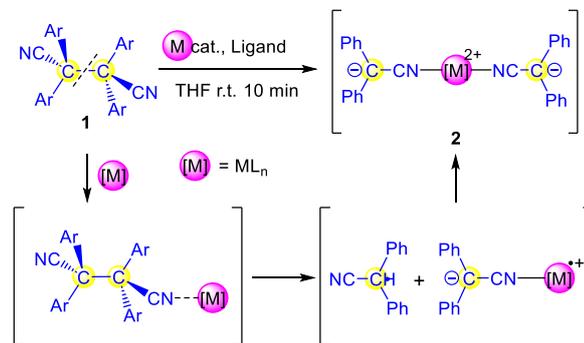


図1 四級炭素間の結合切断とその推定経路

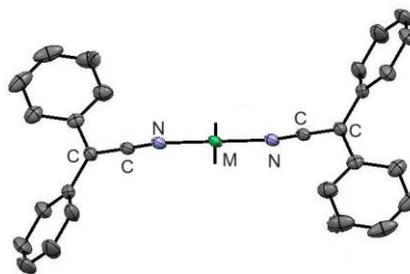


図2 四級炭素間結合切断の反応生成物

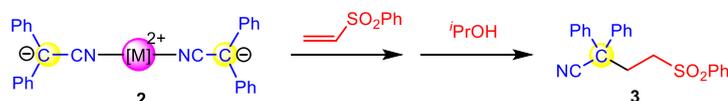


図3 カルバニオン配位子とフェニルビニルスルフォンとの反応

この化学量論反応の知見を基に、求電子的なアルケン類とのカップリング反応を触媒反応へと展開した(図4)。その結果、フェニルビニル

スフオンのみならず、アニクロニトリルやアクリル酸メチルを反応基質としても、低収率ながらヒドロアルキル化反応が触媒的に得られることを見出した。これにより、遷移金属錯体による四級炭素間結合の酸化的付加という、新しい素反応を基盤とする触媒反応を実現することができた。

続いて、4級炭素間の結合切断を鍵とする触媒反応の反応開発条件を精査したが、収率の向上は容易でなかった。そこで、触媒系を改善するための知見を得るために、比較的多く生成している副生成物の単離・構造決定を検討し(図5)、化合物4を得た。化合物4は、C-C結合開裂、それによって生じるラジカルフラグメントの1つが、もう1つのPh基のpara-位でC-C結合を形成したのち、オレフィンと反応して生成するものであった。また、触媒反応の配位子である塩基だけを触媒としても化合物4を与える反応が進行し(図6)、遷移金属種を必要としないことがわかった。これは、テトラスクシロニトリル1からのC-C結合開裂(ラジカル種の生成)、C-C結合形成、C-H結合切断の一連の反応が塩基触媒によって誘起されることを示すものであった。化合物1のC-C結合の切断が、どのような条件で、如何に起こるのか、調査することにした。化合物1を触媒反応よりも厳しい条件下(100℃、3時間)に付しても1が回収された一方で(図7)、10mol%の配位子の存在下で同様の条件(100℃、3時間)に付したところ

55%ほど原料が転化し、NMR収率45%で生成物5を得た。化合物5は、触媒系の副生物4の部分構造を有している。Harzlerは、このタイプの反応がNEt₃の存在下、高温条件に付することで同様の反応が進行することを報告しており(*J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2654)、触媒系の配位子を用いても同様の反応が進行することが分かった。これらの結果から、キノイド中間体6への異性化のうち(図8)、配位子(塩基)がC-H結合のHをプロトンとして引き抜くことで、カルバニオン7が発生し、それが求電子的オレフィンに求核付加

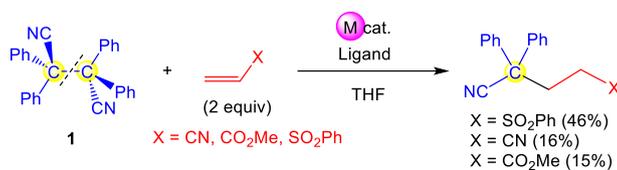


図4 求電子的アルケンとの触媒的カップリング反応

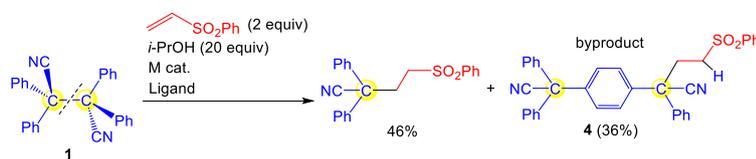


図5 求電子的アルケンとの触媒的カップリング反応

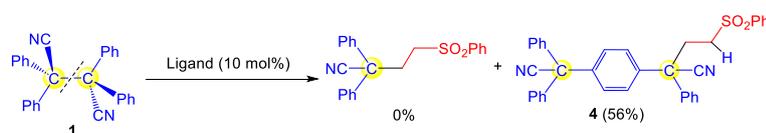


図6 配位子による触媒的カップリング反応

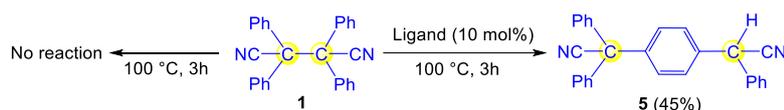


図7 配位子によるテトラスクシロニトリルの異性化

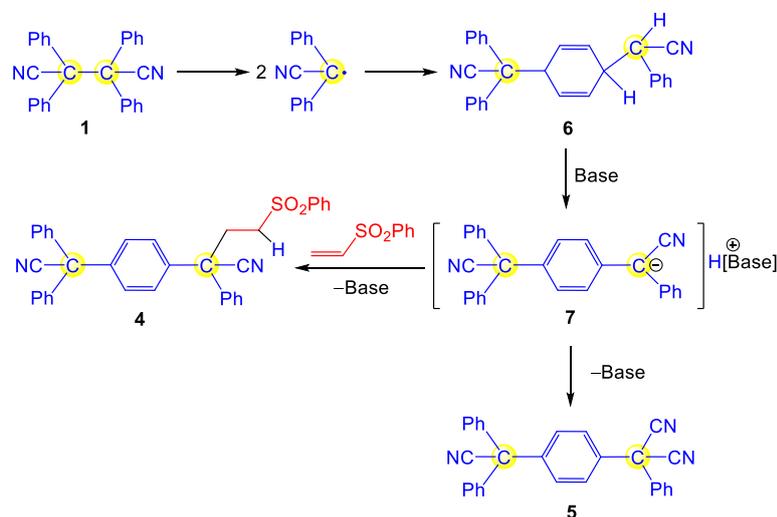


図8 副反応生成物4および5の推定生成機構

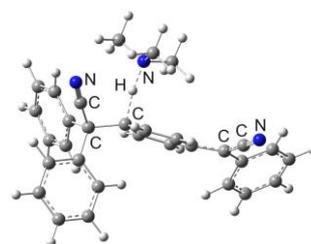


図9 1,5-水素移動の遷移状態

することにより、化合物 **4** を与えたものと考えられる。この際、オレフィンが存在しない条件下においては、カルバニオンへの 1,5-水素移動を経て **5** が生成するものと考えられる。

理論計算により、キノイド中間体 **6** からの 1,5-水素移動について密度汎関数理論計算を用いて検証し、想定される Gibbs 活性化エネルギーにて反応が進行することを明らかにした (図 9)。さらに、この計算結果をサポートするために、テトラスクシロニトリル誘導體 **7^x** を合成し、異性化反応における置換基効果を調査した (図 10)。

この際、PCy₃ を塩基とした反応において、確かに電子吸引性置換基において反応が促進されることを実験的に見出すことができた。これは、プロトン移動を律速段階として異性化反応が進行していることを強くサポートするものであった。

今後、金属錯体を用いる触媒反応の効率化とともに、塩基触媒を用いた変換反応についても、その適用範囲や効率化を検討してゆく所存である。

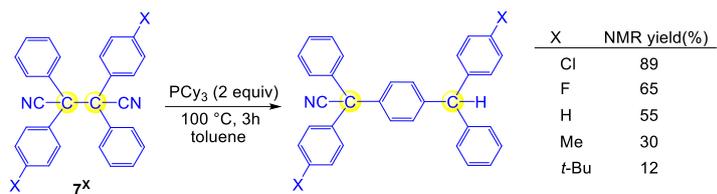


図 10 異性化反応における置換基効果

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yuki Naganawa, Hajime Kameo, Yumiko Nakajima	4. 巻 81
2. 論文標題 Ni/Pd-Catalyzed Selective Transformations of Chlorosilanes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 14-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.81.14	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 Kameo Hajime, Tanaka Yudai, Shimoyama Yoshihiro, Izumi Daisuke, Matsuzaka Hiroyuki, Nakajima Yumiko, Lavedan Pierre, Le Gac Arnaud, Bourissou Didier	4. 巻 -
2. 論文標題 Square Planar Anionic Pt(0) Complexes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202301509	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 該当する
1. 著者名 Hajime Kameo, Akihiro Mushiake, Tomohito Isasa, Hiroyuki Matsuzaka, Didier Bourissou	4. 巻 57
2. 論文標題 Pd/Ni-Catalyzed Germa-Suzuki coupling via dual Ge-F bond activation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 5004-5007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1CC01392K	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 該当する
1. 著者名 Hajime Kameo, Daisuke Izumi, Hiroyuki Matsuzaka	4. 巻 2021
2. 論文標題 Synthesis, Structure, and Bonding Properties of Hypercoordinate Triorganotin Compounds Featuring Three O Sn Interactions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal Inorganic Chemistry	6. 最初と最後の頁 2539-2545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejic.202100334	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 Yuki Naganawa, Yumiko Nakajima, Shigeyoshi Sakaki, Hajime Kameo	4. 巻 2022
2. 論文標題 Theoretical Study on Si-Cl Bond Activation in Pd Catalyzed Cross Coupling of Chlorosilanes with Organoaluminum	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 e202101477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202101477	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 Hajime Kameo	4. 巻 none
2. 論文標題 Development of Catalytic Cross-Coupling Reactions Based on Transition Metal Z-type Ligand Interactions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 none
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.80.451	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 亀尾肇	4. 巻 74
2. 論文標題 強固な結合の切断を鍵とする触媒反応の開発	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 化学と工業	6. 最初と最後の頁 598-599
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 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 Kameo Hajime, Baba Yuki, Matsuzaka Hiroyuki	4. 巻 242
2. 論文標題 Catalytic stannane?fluorine activation triggered by Pd? ?Sn?F interaction	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Polyhedron	6. 最初と最後の頁 116504 ~ 116504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.poly.2023.116504	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16件(うち招待講演 4件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 泉 大輔、田中悠大、亀尾 肇、松坂裕之
2. 発表標題 -電子受容性ボラン配位子を有するアニオン性 Pt(0) および Pd(0) 錯体の合成
3. 学会等名 錯体化学会第72回討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hajime Kameo
2. 発表標題 Catalytic Activation of Fluorosilane and Fluorogermane via TM Si/Ge-F Lewis Acid Interaction
3. 学会等名 The 5th NYCU Conference on Advanced Organic Synthesis (CAOS-5) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hajime Kameo
2. 発表標題 Ni/Pd-Catalyzed Coupling with Fluorosilanes and Fluorogermanes Based on Z-type Interaction
3. 学会等名 8th Asia Silicon Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hajime Kameo
2. 発表標題 Bond Cleavage and Catalysis Based on Nucleophilic Activation via Metal Z-type Silane Ligand Interaction
3. 学会等名 Asian International Symposium; Coordination Chemistry and Organometallic Chemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大石貴太、 虫明陽大、 亀尾 肇、 松坂裕之
2. 発表標題 パラジウム錯体を用いた ゲルマニウム - 炭素結合のアリール化
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松田光二、 山本大貴、 亀尾 肇、 松坂裕之
2. 発表標題 シアノカルバニオン配位子を有する 共役系ニッケル錯体の合成
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 亀尾 肇
2. 発表標題 押して駄目なら引いてみよう
3. 学会等名 第1回学際化学若手育成シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 亀尾 肇、 虫明陽大、 山本大貴、 池田耕己、 井笹智仁、 松坂裕之
2. 発表標題 Pd/Ni触媒によるフルオロシラン及びフルオロゲルマンを用いたカップリング反応の開発
3. 学会等名 第67回有機金属化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本大貴、亀尾 肇、松坂裕之
2. 発表標題 ニッケル錯体を用いた四級炭素間の炭素-炭素単結合の切断
3. 学会等名 錯体化学会第71回討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 虫明陽大、亀尾 肇、松坂裕之
2. 発表標題 ホスフィンを配向基とするケイ素 メチル結合の触媒的アリール化
3. 学会等名 第48回有機典型元素化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 亀尾肇
2. 発表標題 電子受容性シラン配位子を基軸とする新規錯体の創生と触媒反応の開発
3. 学会等名 第25回ケイ素化学協会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河原陽乃介、北村功樹、亀尾 肇、松坂裕之
2. 発表標題 パラジウム錯体を用いたケイ素-アルコキシ結合のアリール化
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大石貴太、虫明陽大、亀尾 肇、松坂裕之
2. 発表標題 Catalytic Si-Alkyl Bond Formation via Phosphine-Directed Si-Me Bond Activation
3. 学会等名 第69回有機金属化学討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 河原陽乃介、亀尾 肇、松坂裕之
2. 発表標題 -電子受容性ボラン配位子を有するアニオン性 イリジウム(-I) 錯体の合成
3. 学会等名 錯体化学会第73回討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮崎十志、泉大輔、亀尾 肇、松坂裕之
2. 発表標題 三方両錐形構造を有するアニオン性 Pt(0) および Pd(0) 錯体の合成
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 野垣夏槻、亀尾 肇、松坂裕之
2. 発表標題 2つの -シアノカルバニオン配位子を有するニッケル錯体の 反応性
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

The Matsuzaka Research Group
<http://www.c.s.osakafu-u.ac.jp/~matuzaka/cluster/j-group.htm>

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
---------	---------