

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25年 5月31日現在

機関番号：12608

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2012

課題番号：22655013

研究課題名（和文） 機能性遷移金属錯体の創製に基づく遠隔位炭素-水素結合活性化反応

研究課題名（英文） Activation of Remote Carbon-Hydrogen Bond Based on the Creation of Functionalized Transition Metal Complexes

研究代表者

岩澤 伸治 (IWASAWA NOBUHARU)

東京工業大学・大学院理工学研究科・教授

研究者番号：40168563

研究成果の概要（和文）：

官能基から複数の結合を隔てた任意の位置（遠隔位）に存在する炭素-水素結合を遷移金属錯体の作用により選択的に活性化し、炭素-炭素結合生成反応に利用することを目的に研究を行った。その際、1) 基質分子の炭素-水素結合の位置を判別するための基質認識部位、ならびに、2) 炭素-水素結合の切断を可能にする高活性な金属触媒、の二つの要素を併せ持つ新規な機能性遷移金属錯体の創製を鍵とするアプローチにより、目的の実現を目指した。その結果、基質捕捉部位と基質活性化部位を剛直なナフタレン環で連結した機能性配位子を用いて、イリジウム錯体を用いる芳香族炭素-水素結合のボリル化反応により、置換ベンゼンのメタ位選択的な官能基化を行うことに成功した。

研究成果の概要（英文）：

In this research, novel transition metal complexes bearing a substrate-binding moiety and a substrate-activating moiety on a rigid carbon backbone were designed to realize regioselective remote C-H bond activation. Thus, naphthalene derivatives which contain a bipyridine moiety for substrate-activation and a benzoinole moiety or a phenol moiety for substrate-binding were prepared and phenyl-substituted carboxylic acids or alcohols were introduced as substrate into the molecules. Borylation reaction was examined employing these substrates and only meta-borylated aromatic compounds were selectively produced. Thus these complexes recognize the specific C-H bond of substrates, which can not be realized by conventional methods.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,000,000	0	1,000,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			0
年度			0
総計	3,000,000	600,000	3,600,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

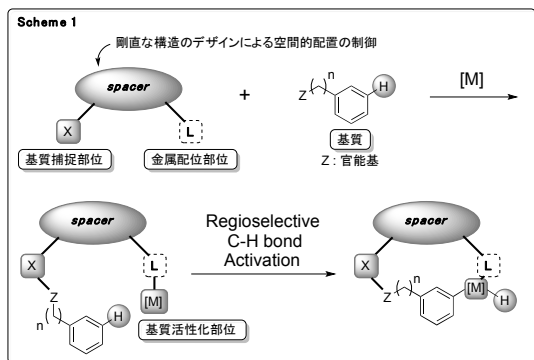
キーワード：合成有機化学・炭素-水素結合活性化

1. 研究開始当初の背景

炭素-水素結合の位置選択的な活性化とその炭素-炭素結合生成反応への利用は、原子効率の高い反応開発の筆頭にあげられる重要な課題である。しかし現在活発な研究が行われている炭素-水素結合活性化は、もっぱら配位性官能基に隣接する位置の炭素-水素結合活性化であり、配位性官能基から離れた位置の炭素-水素結合を選択的に活性化した例はほとんどない。そのわずかな例として、古くは Breslow らによるベンゾフェノン部位を含むエステルを用いたステロイドのラジカル的な官能基化が有名である (*Acc. Chem. Res.*, **1980**, *13*, 170 など)。また、最近 Crabtree らはカルボン酸を基質捕捉部位として利用するマンガン錯体を用いたイブプロフェンの位置選択的酸化反応を実現している (*J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 1628.)。しかしこれまで報告されている遠隔位炭素-水素結合の活性化の例はほぼすべて位置選択的な酸化反応に関するもので、かつ官能基から離れた特定の一カ所のみ官能基化であり、基質認識能を有する遷移金属触媒を設計し、任意の位置を自在に活性化し、特に炭素-炭素結合生成反応を実現した例は未だ報告されていない。

2. 研究の目的

官能基から複数の結合を隔てた任意の位置（遠隔位）に存在する炭素-水素結合を遷移金属錯体の作用により選択的に活性化し、炭素-炭素結合生成反応に利用することを目的に研究を行った。その際、1) 基質分子の炭素-水素結合の位置を判別するための基質認識部位、ならびに、2) 炭素-水素結合の切断を可能にする高活性な金属触媒、の二つの要素を併せ持つ新規な機能性遷移金属錯体の創製を鍵とするアプローチにより、目的の実現を目指した (Scheme 1)。



3. 研究の方法

本研究の目的を実現するために、以下の計画に従って順次研究を進めた。すなわちまず、(1) 本研究の中心課題である遠隔位炭素-水素結合活性化のコンセプトの実現に適し

た最適な機能性遷移金属錯体を選択するために、反応基質、基質捕捉部位、基質活性化部位のすべてを共有結合で結合したモデル分子をさまざまに設計・合成し、その位置選択的活性化能の評価を行った。次いで (2) 前述の検討で最も良い結果を与えたモデル分子を基盤として、可逆的な基質捕捉法を可能とする基質捕捉部位を用いて反応の触媒化を目指した。

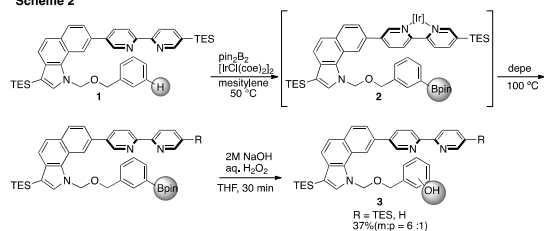
具体的には以下の検討を行った。まず (1) の共有結合で連結したモデル分子としては、基本的に剛直な芳香族化合物を用いることを考え、基質捕捉部位としてはインドール、フェノールやアニリン、芳香族カルボン酸部位を含む化合物を用い、基質（鎖状カルボン酸あるいはアルコール）をエステルやアミド結合形成により連結した。基質の配座を制御するため隣接位に置換基を導入したり、環状の捕捉部位を用いることも検討した。炭素-水素結合活性化部位としては、これまでに芳香族炭素-水素結合のボリル化反応に高活性を示すことが報告されているイリジウム-ビピリジン錯体を基盤とするユニットを設計・合成し、これと基質捕捉部位をカップリング反応により連結した。その際必要に応じ、基質捕捉部位に捕捉された反応基質が基質活性化部位に近づきやすいような空間的配置を持つ遷移金属錯体を計算化学的手法を駆使して設計した。こうして合成した基質部位を含む配位子を用いて、イリジウム錯体を形成しその炭素-水素結合活性化-ボリル化反応の検討を行い、その位置選択性や活性化能の評価を行った。

4. 研究成果

本研究では、反応としてイリジウム-ビピリジン型錯体を用いる炭素-水素結合のホウ素化反応を取り上げ、スパーサー部位としてナフタレン環、基質捕捉部位としてピロール窒素原子を利用する **1** に示すような分子をまず設計した。ここでは、反応基質として末端にフェニル基を有する 1-アルカノールを用いることとし、これを基質捕捉部位に直接共有結合により導入したビピリジン型金属錯体 **2** を調製することによって、基質捕捉部位から離れた位置に存在する側鎖フェニル基のメタ位炭素-水素結合の位置選択的活性化を検討することとした。これら錯体の特徴は、(1) ビアリール等の剛直な部分構造を導入することで基質捕捉部位と基質活性化部位との距離が固定されること、(2) 基質捕捉部位として環構造を採用することで、捕捉された基質は基質活性化部位の方向を向き易くなる、という二点である。以上の分子設計のもと、反応基質であるベンジルアルコールをエーテル結合を介して配位子に導入した化合物 **1**

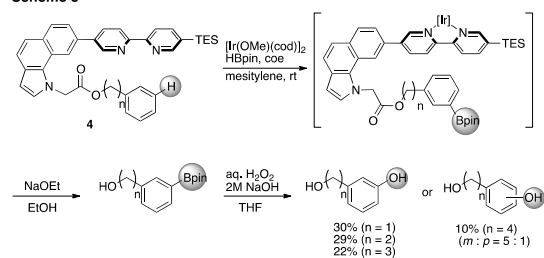
を用いて、その側鎖フェニル基のメタ位炭素-水素結合の位置選択的活性化を検討した。すなわち、メシチレン溶媒中ビス(ピナコロール)ジボロン (pin_2B_2) とイリジウム錯体を 50 °C に加熱することにより炭素-水素結合活性化能を有する金属錯体を調製し、側鎖フェニル基のホウ素化反応を行った。次いで、配位子部分を金属から解離させ、酸化処理を行った。その結果、側鎖フェニル基のメタ位及びパラ位に水酸基が導入された化合物 **3** が 6:1 の位置選択性で得られ、期待したとおりパラ位に優先してメタ位の炭素-水素結合活性化が実現可能であることがわかった (Scheme 2)。

Scheme 2



上述の反応ではベンジルアルコール部位を配位子から切り離すことが困難であったので、次にベンジルアルコールをエステル結合を介して配位子に導入した化合物 **4a** ($n=1$) を用いて同様の検討を行った。種々条件検討を行った結果、ベンジルエステル **4a** に対してメシチレン溶媒中イリジウム錯体及びピナコロールボロン、シクロオクテンを作用させると室温で側鎖フェニル基上でのホウ素化反応が進行し、引き続いてエステル部位の加溶媒分解、酸化処理を行うことによって、メタ位がヒドロキシ化されたベンジルアルコールを選択的に得ることができた。さらに、メチレン鎖を順次長くしたフェニルアルコールを導入した基質 **4b, c** ($n=2, 3$) を用いて同様に反応を行ったところ、これらの基質においても側鎖フェニル基のメタ位が位置選択的にヒドロキシ化されることがわかった。これに対して、反応部位までの距離をさらに伸ばした基質 **4d** ($n=4$) においては一部側鎖フェニル基のパラ位でのヒドロキシ化が併発した。この結果は、本研究のコンセプトに基づき設計した配位子 **4** が、基質捕捉部位と基質活性化部位の空間的配置に応じて基

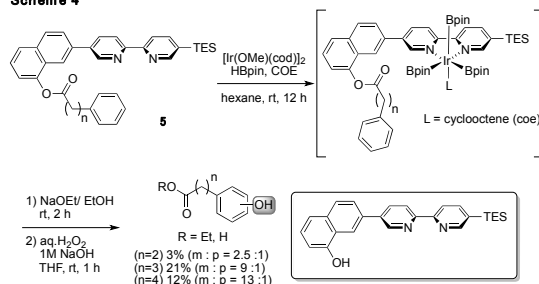
Scheme 3



質の特定の炭素-水素結合を識別し活性化できることを示しており、既存の手法では困難な一置換芳香族化合物のメタ位炭素-水素結合の位置選択的活性化が実現可能であることを示す非常に意義深いものである (Scheme 3)。

以上、ピロールの窒素原子を基質導入部位として利用することにより、フェニル基のメタ位選択的なボリル化反応を実現することに成功した。しかしその反応効率は必ずしも十分に満足の出来るものではなかった。また、この基質識別能を持つ基質の合成にも多段階の反応が必要で、十分な量の化合物を供給することが困難であった。そこで次に、エステルカルボニル基から異なる炭素鎖数を介してフェニル基を反応部位として持つナフチル基の置換したビピリジン配位子 **5** を合成し、これをイリジウム錯体化しジボロンを用いる芳香族炭素-水素結合のホウ素化反応の検討を行ったところ、カルボニル基から二炭素あるいは四炭素隔てた位置にフェニル基を持つ基質では、収率あるいは選択性が低かったのに対し、三炭素隔てた位置にフェニル基を持つ基質において、フェニル基の炭素-水素結合がメタ位:パラ位=9:1の比率でホウ素化され、酸化処理後フェノール誘導体が 21%の収率ながら得られることがわかった (Scheme 4)。

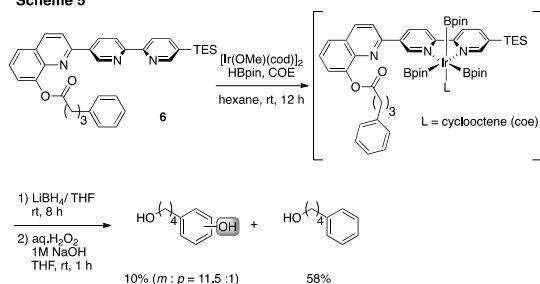
Scheme 4



さらに、目的の生成物の収率が低いのはナフタレン環ペリ位の水素原子と反応部位との立体反発により、反応活性化部位に基質が接近しづらかったためと考え、ナフタレン環にかえキノリン環部位を有する機能性配位子を設計・合成し、その選択的ボリル化反応について検討を行った。まず 8-ヒドロキシキノリンから数段階を経て 2 位に TfO 基の置換した 8-ヒドロキシキノリンを合成し、これと 5-スタンニルビピリジンとのカップリング反応により、機能性配位子の合成を行った。次いでこれに基質となるフェニルアルカン酸部位をエステル結合形成を利用して導入し、目的の機能性配位子 **6** の合成を達成した。そこでこれを用いてイリジウムとの錯体形成による芳香環のメタ位選択的ボリル化反応の検討を行った結果、フェニルプロパン酸エステル誘導体を用いた反応において、ナフ

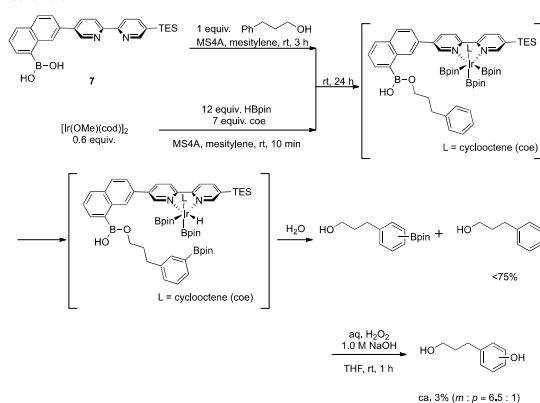
タレン環を含む機能性錯体と比べ、収率はほとんど変わらなかったものの、メタ位選択性はおよそ30 : 1と大きく向上することが分かった (Scheme 5)。

Scheme 5



そこで次に本反応を触媒化することを考え、基質捕捉部位としてボロン酸を有する機能性金属錯体の合成とこれを用いるフェニル基のメタ位選択的な官能基化反応の検討を行った。ピピリジン部位の置換したナフチルボロン酸7を合成し、これと3-フェニル-1-プロパノールとのホウ酸エステル形成を試みたが、一分子とのみエステルを形成したものが選択的に得られた。これをイリジウム錯体化しジボロンによるボリル化反応をさまざま検討したが、低収率でしかボリル化は進行しなかった。これはホウ酸エステルとして一分子のアルコールしか導入できなかったため、反応活性部位に基質が接近しにくく、目的の反応が効率良く進行しなかったものと考えられる (Scheme 6)。

Scheme 6



以上本研究では、官能基から離れた位置に存在する炭素-水素結合を遷移金属錯体の作用により選択的に活性化しボリル化する反応の開発を目指し研究を行った。その結果、目的とする一置換ベンゼンのメタ位選択的なボリル化反応を行うことに成功した。しかし目的物の収率が必ずしも満足できるものでなく、さらなる反応の効率化が必要であることがわかった。今後これらの知見をもとにより高度な機能性遷移金属錯体の創出を目

指したい。

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2件)

- ① 内倉達裕、菊池雄二、小野公輔、岩澤伸治、金属含有大環状ボロン酸エステルの構築、日本化学会第93春季年会、2013年3月25日、同志社大学(滋賀)
- ② 畑瀬一輝、草間博之、岩澤伸治、一置換ベンゼンのメタ位選択的炭素-水素結合ホウ素化を目指した機能性遷移金属錯体の合成とその反応、日本化学会第92春季年会、2012.3.27、慶応義塾大学(神奈川)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩澤 伸治 (IWASAWA NOBUHARU)
東京工業大学・大学院理工学研究科・教授
研究者番号：40168563

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし