

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 4 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2012

課題番号：22655027

研究課題名（和文）

第一遷移元素触媒を活用した炭素—水素結合切断を伴う酸化的環化反応の開発

研究課題名（英文）

Development of Oxidative Cyclization Reactions via C-H Cleavage Based on First Row Transition Metal Catalysts

研究代表者

三浦 雅博 (MIURA MASAHIRO)

大阪大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：20183626

研究成果の概要（和文）：第一遷移元素の中でも銅塩に注目し、銅／酸素触媒系の特異な活性を見出した。すなわち、銅触媒を用いた炭素-水素結合切断を伴う N-メチルアニリン類と電子不足オレフィンの酸化的環化が室温、大気圧雰囲気という極めて温和な条件下で効率良く進行する事を明らかとした。また、同様の触媒系をヘテロアレーンとスルホキシイミンの反応に適用すると、炭素-水素ならびに窒素-水素結合の開裂を伴う酸化的直接炭素-窒素結合形成も室温下で円滑に進行することを見出した。

研究成果の概要（英文）：We have focused on the potential of first row transition metals, in particular, copper salts, and succeeded in the development of unique catalytic activity of copper/O₂ systems. Namely, the copper-catalyzed oxidative direct cyclization between N-methylanilines and electron-deficient olefins proceeded through C-H cleavage even under ambient conditions. In addition, when a similar copper/oxygen catalyst was applied to the reaction of heteroarenes with sulfoximines, the direct C-N bond formation occurred via both C-H and C-N cleavages.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	2,100,000	0	2,100,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	300,000	3,400,000

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：有機合成化学・有機金属化学・銅・分子状酸素・酸化カップリング・アミノ化・アリール化・炭素-水素結合直接変換

1. 研究開始当初の背景

遷移金属触媒を利用する分子間環化反応は、比較的単純な出発物質から複雑な環状骨格を構築できる点で有機合成上極めて有用

であり、古くから研究が行われてきた。その結果、様々な形式の環化反応が見いだされ、特に芳香環が縮環した複素環の形成は、医薬品や機能性材料の合成に頻繁に利用されている。しかし、これらの多くは反応の足掛か

りとなるハロゲン等の脱離基を、出発物質にあらかじめ導入しておく必要があった。現代社会が抱える環境問題を鑑みると、これをハロゲンフリーのプロセスで置き換えることは極めて重要である。我々は、直接的な炭素-水素結合の切断を伴った酸化的環化反応を開発することで、この課題に取り組んできており、すでにいくつかの効率的なパラジウムあるいはロジウム触媒反応系の開発に成功していた。ここで、量論酸化剤として空気が利用できる場合もあるが、反応によっては銅や銀といった金属の塩を用いる必要があった。また、反応は芳香族 sp^2 炭素-水素結合の切断と官能基の活性水素の解離を利用するものであり、触媒が対応する sp^3 炭素-水素結合切断には活性を示さないといった解決すべき点も未だ多く残されていた。

2. 研究の目的

我々は上述した課題の克服に向けた検討の中、触媒量の鉄塩存在下、常圧酸素を酸化剤とした sp^3 炭素-水素結合の切断を伴うアリールメチルアミン類と電子豊富アルケンとの直接的環化カップリング反応が進行することをすでに予備的に認めていた。この事実、鉄触媒/酸素系が、パラジウムやロジウムといった貴金属触媒系では達成できなかった sp^3 炭素-水素結合の切断を伴う酸化的環化反応を実現し得ることを示唆するものである。また、同周期の銅、コバルト、マンガンも同様のポテンシャルを秘めていることが期待できる。そこで、本研究ではこれらの安価な第一遷移元素触媒を活用した sp^3 炭素-水素結合の切断を含む様々な酸化的環化反応の開発をターゲットとした。さらに酸化剤としては分子状酸素のみを用い、実用性の高い、環境調和型の分子変換反応の開発を目指した。本研究は、従来の環化反応とは一線を画した環状化合物への斬新なアプローチである。また、得られる環骨格は様々な生理活性化合物中に含まれることから、有用複素環構築のための革新的ルートを開く重要性、緊急性の高い課題と位置づけられる。

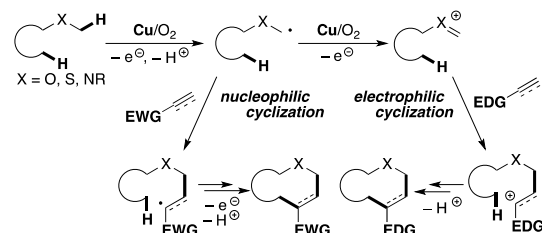
3. 研究の方法

本研究では第一遷移元素を用いた sp^3 および sp^2 炭素-水素結合の切断を経る新しい酸化的環化反応による複素環構築法を開発を行うこととした。また、この反応の酸化剤として分子状酸素を利用し、環境調和型の分子変換を目指した。具体的には、以下の二つの研究方法を考案した。

(1) アリールアルキルアミン類の双極的利用：電子豊富および不足アルケンとの酸化的

環化反応の開発

我々は、触媒量の鉄塩存在下、酸素雰囲気においてアリールメチルアミン類が二電子酸化を受け、活性なイミニウムカチオン種を生じることをすでに見いだしていた。これに対する電子豊富なビニルエーテル類の求核攻撃と、その結果生ずるカチオン種の芳香環による補足により環化反応が進行する。この反応をみると、 sp^3 および sp^2 炭素-水素結合の切断を伴う脱水素型カップリングであり、安価な第一遷移元素を触媒に用い、副生物は水のみであるという点で、現代における資源・環境問題からの強い要請に応え得る、極めて有望な分子変換であるといえる。しかし、基質適用範囲が狭く、さらに活性中間体が酸素に補足されることで副反応を引き起こす等の問題があった。そこで、飛躍的な選択性向上と基質適用範囲の拡大を目指し、以下のように、まず銅錯体の利用を検討する。錯体の配位子を適切に設計し、加えて酸素分圧を適切に設定することにより銅の酸化状態をコントロールし、その酸化能力を制御する。これにより、高い効率と選択性を実現する。一方、メチルアミンからイミニウムカチオンへの酸化過程において、中間体としてラジカル種が生じているはずである。これは隣接する α 位に窒素原子が存在するため、電子豊富ラジカルとして振る舞う。もし、この中間体からのカチオンへのさらなる酸化を抑制できれば、電子豊富なアルケンのみでなく、電子不足アルケンとの選択的反応も期待できる。つまり、同一の出発原料を求核的にも求電子的にも作用させることが可能になると考えられる。



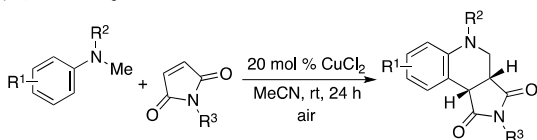
(2) ビニローガス環化反応への展開と縮環ヘテロ芳香族化合物合成への応用

(1)の研究を継続的に行い高効率触媒系の設計と絞り込みを行う。ついで、さらなる展開として、ジエン類をカップリング相手を選び、ビニローガスな環化反応によって従来法では比較的困難とされる中員環化合物の合成を検討する。一方、ベンゼン誘導体とともにピリジン、チオフェン、フラン、ピロールなどのヘテロ芳香族骨格を有する基質を用いることにより、縮環ヘテロ芳香族化合物合成へと応用する。

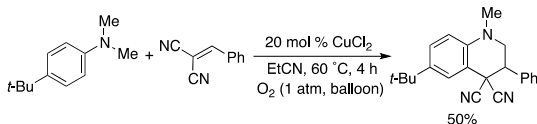
4. 研究成果

(1) 銅／酸素触媒を用いた常温、大気圧雰囲気下における N-メチルアニリン類と電子不足オレフィンとの酸化的直接環化反応の開発

3.(1)の計画に基づきはじめに電子不足オレフィンとのカップリングを検討した。その結果、塩化銅(II)と空気中の分子状酸素を組み合わせることにより、N-メチルアニリンとマレイミドとの酸化的直接環化反応が触媒的に進行し、対応する三環性ピロキノリンジオンが得られることを見出した。本手法は様々な置換基を有するアニリンとマレイミド誘導体に適用可能であり、対応する三環式骨格を良好な収率で与えた。このような複素環は様々な生理活性化合物や医薬品等に頻繁に見受けられるため、本触媒反応の合成化学的有用性が伺える。さらに、得られた生成物を文献既知の還元反応やアミン分解反応に賦すことにより、対応する三環式ピロキノリンやピリダジノキノリンジオンへと誘導することもできた。これらの複素環も重要な活性を示す事が知られており、本手法の合成化学的有用性をさらに高めることができた。一方、本触媒反応は室温、空気下という極めて温和な条件にもかかわらず、これまで困難とされてきた sp^3 炭素-水素結合と sp^2 炭素-水素結合の切断を可能としている。この点において、有機金属化学、触媒化学的にも興味深い。



さらに、カップリングパートナーとしてベンジリデンマロノニトリルも用いることができる。この場合、一気圧の酸素雰囲気と 60 °C という加熱条件が必要となったものの、多官能基化されたキノリン誘導体を単純な出発物質から一段階で構築することができる。

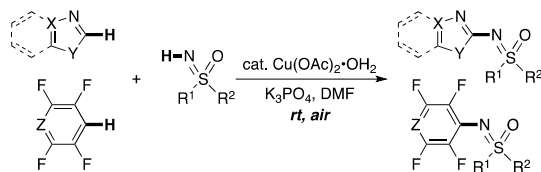


一方、電子不足オレフィンに加えて電子豊富オレフィンであるビニルエーテルを用いた反応も同様の銅／酸素触媒系を用いて検討した。残念ながら従来の鉄やマンガンの活性を超えることはできなかったが、本銅触媒も活性を示すことがわかり、当初目標としていたアリールアルキルアミン類の双極的利

用に成功した。

(2) 銅／酸素触媒系を用いた炭素-水素ならびに窒素-水素結合切断を伴うアゾール類とスルホキシイミンとの直接カップリング

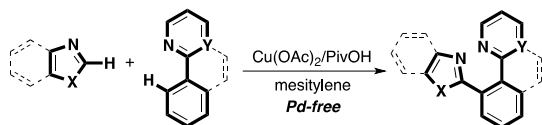
4.(1)の成功を受け、次に当初予定していた 3.(2)の課題に取り組んだ。残念ながら、様々な反応条件や触媒を検討したものの、目的とする反応の進行を確認することはできなかった。しかし、この中で偶然にも、これまで開発してきた銅／酸素触媒がヘテロ芳香族化合物の sp^2 炭素-水素結合切断と、スルホキシイミンの窒素-水素結合切断にも有効であることを見出した。すなわち、触媒量の $Cu(OAc)_2 \cdot OH_2$ とリン酸三カリウム存在下、DMF 中でアゾール類に対し、NH スルホキシイミンを作用させると、酸化的炭素-窒素結合形成反応が進行し、対応する N-アゾールスルホキシイミンが良好な収率で得られた。また、アゾールに加えて、ポリフルオロアレーンも同じ触媒存在下、本反応に利用できる。また、本反応も室温、大気圧雰囲気という極めて温和な反応条件下でも円滑に進行する。従来報告されていたこの種の酸化的炭素-窒素結合形成反応には通常 100 °C 以上の高温、酸素雰囲気という厳しい反応条件が必要であったことは対照的な結果であり、興味深い。また、光学活性なスルホキシイミンを用いた場合、上述したように反応条件が非常に温和なため、ラセミ化を一切起こさず反応が進行し、対応する生成物を高い光学純度で与えた。



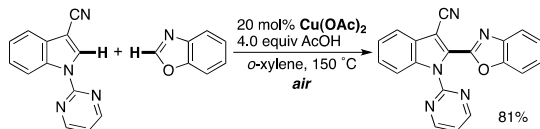
(3) 銅塩単独での両基質の炭素-水素結合切断を伴うアゾール類と 2-アリールピリジン類との酸化的直接ビアリールカップリングの開発

4.(1)及び 4.(2)の結果から、二価の銅塩は酸化条件下において sp^2 炭素-水素結合並びに sp^3 炭素-水素結合の切断に対して非常に優れた活性を有することがわかった。そこで、挑戦的ではあったが、両基質の炭素-水素結合切断を伴う酸化的直接ビアリールカップリングを試みることにした。検討の結果、 $Cu(OAc)_2$ とピバル酸存在下、アゾール類に対し、2-アリールピリジンを作用させると、望む酸化的カップリングが進行し、対応するヘテロビアリールが良好な収率で得られることを見出した。銅塩以外の金属種を添加す

る必要は一切ない。このタイプの反応には高価なパラジウムやロジウム触媒が必須であるという従来の常識を覆す、革新的な発見である。



これを契機として更なる検討を行ったところ、アゾールとインドール類の酸化的直接ビアリールカップリングも銅塩単独で可能となることがわかった。さらに、この反応系では銅を触媒化することにも成功した。



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)

[雑誌論文] (計5件)

- ① 平野康次、三浦雅博 ”Copper-mediated oxidative direct C-C (hetero)aromatic cross-coupling” Chem Commun. 査読有、48巻、(2012)、10704-10714.
- ② 西野真佑子、平野康次、佐藤哲也、三浦雅博 ”Copper-Mediated and Copper-Catalyzed Cross-Coupling of Indoles and 1,3-Azoles: Double C-H Activation” Angew. Chem., Int. Ed. 査読有、51巻、(2012)、6993-6997.
- ③ 西野真佑子、平野康次、佐藤哲也、三浦雅博 ”Copper-Catalyzed Oxidative Direct Cyclization of *N*-Methylanilines with Electron-Deficient Alkenes Using Molecular Oxygen” J. Org. Chem. 査読有、76巻、(2011)、6447-6451.
- ④ 北原雅典、梅田伸好、平野康次、佐藤哲也、三浦雅博 ”Copper-Mediated Intermolecular Direct Biaryl Coupling” J. Am. Chem. Soc. 査読有、133巻、(2011)、2160-2162.
- ⑤ 宮坂充、梅田伸好、平野康次、佐藤哲也、Kowalczyk Rafal、Bolm Carsten、三浦雅博 ”Copper-Catalyzed Direct Sulfoximation of Azoles and Polyfluoroarenes under Ambient Conditions” Org. Lett. 査読有、13巻、(2011)、359-361.

[学会発表] (計6件)

- ① 三浦雅博、遷移金属触媒を用いる直接的芳香族カップリングの新展開、日本化学会第93春季年会(2013)日本化学会学術賞受賞講

演、2013.3.24、立命館大学

② 三浦雅博、Transition Metal Catalyzed Aromatic Couplings for Construction pi-Conjugated Systems, The 7th International Forum on Chemistry of Functional Organic Chemicals, 2012.11.18, 東京大学

③ 西野真佑子、平野康次、佐藤哲也、三浦雅博、Copper-Mediated C-H/C-H Coupling of Indoles and Azoles, The Twelfth International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12), 2012.11.13, PA-057, 京都リーガロイヤルホテル

④ 西野真佑子、平野康次、佐藤哲也、三浦雅博、銅塩によるインドールとアゾールのC-H/C-Hカップリング、第59回有機金属化学討論会、2012.9.14、P2C-12、大阪大学

⑤ 西野真佑子、平野康次、佐藤哲也、三浦雅博、銅塩を用いたアゾール類とインドールの直接ビアリールカップリング、日本化学会第92春季年会(2012)、2012.3.27、慶応大学

⑥ 北原雅典、梅田伸好、蜂谷斉士、平野康次、佐藤哲也、三浦雅博、Copper-Mediated Dehydrogenative Direct Biaryl Couplings, The Seventh International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-7)、2011.10.10、シーサイドホテル舞子ビラ神戸

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.chem.eng.osaka-u.ac.jp/~miura-a-lab/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三浦 雅博 (MIURA MASAHIRO)

大阪大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：20183626

(2) 連携研究者

佐藤 哲也 (SATO TETSUYA)

大阪大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号：40273586

平野 康次 (HIRANO KOJI)

大阪大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号：70532696