

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 9 月 28 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24550119

研究課題名(和文)炭素-炭素結合の切断を伴う極性官能基導入法の開発と機能性有機材料合成への応用

研究課題名(英文) Installation of polar functional groups via carbon-carbon bond cleavage and its application toward the development of functional organic materials

研究代表者

西原 康師 (NISHIHARA, Yasushi)

岡山大学・自然科学研究科・教授

研究者番号：20282858

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、パラジウム触媒によるアライン、イソシアニドおよびシアノギ酸エステルの3成分カップリングによってイミノイソベンゾフランおよび α -イミノニトリルが生成することを見出した。また、単離したイミノイソベンゾフランに水素化ジイソブチルアルミニウムを作用させると、期待したアルデヒドではなく、 α -イミノニトリルが選択的に生成することを明らかにした。

一方、単離したシアノ基を有するイミノイソベンゾフランに対して触媒量のトリス(ペンタフルオロフェニル)ボロンを作用させると、2-シアノ安息香酸エステルを与えることが分かった。

研究成果の概要(英文)：In this report, PI describes various cyanoformates reacts with arynes and isocyanides in the presence of a cationic palladium catalyst to afford five-membered cyano-substituted iminoisobenzofurans as the major products, along with their isomeric α -iminonitriles as the minor products via three-component coupling reactions. The products obtained from this process are hardly accessible by conventional methods. When the once isolated iminoisobenzofurans are treated with diisobutylaluminum hydride (DIBAL-H) or AlMe₃, their transformation into α -iminonitriles is observed. In addition, an efficient method for the direct conversion of cyano-substituted iminoisobenzofurans into corresponding alkyl 2-cyanobenzoates has been developed. This transformation proceeds via cleavages of C-C, C-O, and C-N bonds in starting iminoisobenzofurans. Generation of isocyanide as the by-product in more thermodynamic manner in DFT calculations also supports the experimental results.

研究分野：化学

キーワード：炭素-炭素結合の切断 極性官能基 機能性有機材料 パラジウム ルイス酸 イミノニトリル イミノイソベンゾフラン

1. 研究開始当初の背景

(1) 均一系触媒を用いる高効率有機合成法の開拓は、21世紀の最重要課題である。環境調和型触媒反応プロセスの実現には、原子効率の高い触媒反応、低いE-ファクターを達成する合成化学反応の開発などの革新的な物質変換プロセスの開発が必須である。

(2) 言うまでもなく、有機化合物の基本骨格は、炭素-炭素結合から成っている。炭素-炭素結合を形成する際、原子効率の高い反応として有機不飽和分子への付加反応が挙げられるが、直接的な極性官能基の導入は困難である。過去20年間、有機不飽和分子に対する多元素結合(例えば、ケイ素-ケイ素結合やホウ素-ケイ素結合など)の付加反応やカルボメタル化反応が開発されている。これらの反応により得られた化合物は、クロスカップリングにより新たに炭素-炭素結合を形成することが可能である。一方、炭素-炭素結合を切断し、直接有機不飽和分子に対して付加する触媒的反応は、3員環や4員環など大きな歪みエネルギーをもった小員環分子に関する報告例が多く、非環状分子の炭素-炭素結合の活性化に関する研究は、比較的少ない。

2. 研究の目的

(1) 研究期間である3年間での本研究の目的は、1) 遷移金属触媒を用いて非環状分子の炭素-炭素結合の活性化をおこなう。2) 有機不飽和分子に対する反応性や選択性における有機金属触媒の影響について考察し、その要因を明確にする。3) それらの知見を活かして不飽和有機分子への直接的極性官能基導入法に適用できる新たな触媒を開発することである。

(2) これまで報告されている遷移金属を用いる炭素-炭素結合の活性化に関する研究例のほとんどは、小員環の歪みを解消することが駆動力になっている。本研究では、遷移金属触媒を用いて、歪み構造を持たない有機分子の炭素-炭素結合の直接的な切断とそれに続く不飽和有機分子への付加反応を達成する。新たに二つの炭素-炭素結合を同時に形成する触媒的変換反応により、窒素、酸素、フッ素などを含む極性官能基の導入法を開発する。具体的には、シアノ基、エステル基、アロイル基、トリフルオロメチル基間に結合を有する化合物を研究対象として用いる。

(3) また、ベンザイン誘導体を簡便に発生できることが知られているので、炭素-炭素結合の活性化し、ベンゼン環上のオルト位に二つの官能基、特に電子求引性基を導入する手法を開発する。一般に、電子求引性基を有するベンゼン環へのさらなるオルト位選択的電子求引性基の導入は、メタ配向性のために

電子的にも立体的にも極めて不利であるが、ベンザインを基質として用いる新たな反応形式の開発により、そのような芳香物化合物を1段階で合成できる。

3. 研究の方法

(1) 歪みをもたない炭素-炭素結合活性化に有効な遷移金属錯体の探索

炭素-炭素結合を構成している官能基が電子求引性基である場合や官能基の中での共鳴安定化効果が存在している場合には、その炭素-炭素結合間の電子密度が減少し、結合が弱められている。そこで、その後の官能基変換の容易さや有機機能性材料などに用いることができる分子を合成できるという観点から、シアノ基、エステル基、アロイル基、トリフルオロメチル基、アリール基を有する基質を炭素-炭素結合活性化のターゲット分子として選択する。

まず、上記の基質に対して炭素-炭素結合を切断できる有機金属錯体の選定をおこなう。そこで、最近、研究代表者が新たに開発したトリポッドホスフィン配位子(A)や簡便に天然のカフェインから調製可能なN-ヘテロサイクリックカルベン配位子(B)などを有する遷移金属錯体を調製し、それらの錯体と上記反応基質の間での量論反応をおこなうことで炭素-炭素結合の開裂について検討する。既に予備的実験として、シアノベンゾイルの炭素-炭素結合を活性化できる錯体の探索は終了している。

(2) 炭素-炭素結合の形成による触媒反応の開発

上記の炭素-炭素結合活性化が可能な錯体を開発することができれば、トリフルオロメチル基とアリール基を非対称ジアリールアセチレンに付加させることにより、生理活性物質パノミフェンが1段階で合成できる。

また、ベンザイン前駆体に対して、研究代表者が以前開発したシアノエステル化反応をおこない、シアノ基とエステル基が互いにオルト位に位置する分子を1段階で合成できる。さらに、変換反応を利用してシアノ基は、アルデヒド、カルボン酸、ケトン、テトラゾールなど種々の有用な官能基に変換することが可能である。

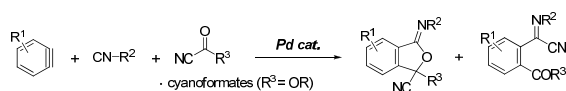
(3) 中心金属の違いによる反応性・選択性の比較

パラジウムと同族のニッケルや白金、または全く異なる反応性を示す可能性が高いロジウムやイリジウムを中心金属とする低原子価錯体を出発原料に用い、上記1) - 2)の反応をおこなう。有機不飽和分子が遷移金属-炭素間に挿入する段階が律速段階である可能性が高いので、中心金属あるいは中心金属上の配位子が反応に与える影響について考察する。また、白金はパラジウムと比べて、金属-炭素結合が安定であり還元的脱離

が遅いので、酸化的付加により生じた錯体と有機不飽和分子の反応による移動挿入後の中間体が単離、構造解析できる。

4. 研究成果

(1) 以前、パラジウム触媒によるノルボルネンおよびノルボルナジエンに対するシアノエステル化を報告している。この反応では、シアノギ酸エステルの炭素-炭素結合をパラジウムにより活性化し、ノルボルネン誘導体に付加させることで極性官能基であるシアノ基とエステル基を同時にしかも何の副生物も生じることなく導入することができる。平成 24 年度は、この反応を芳香族化合物へのシアノ基とエステル基の導入を目的として、アラインに対するシアノエステル化に適用することを試みたが、対応する生成物を得ることはできなかった。しかし、興味深いことに、パラジウム触媒の配位子としてイソシアニドを用いた際に、アライン前駆体、イソニトリル、シアノギ酸エステルの三成分カップリングが進行し、対応するシアノ基を有するイソベンゾフランとその異性体であるイミノニトリル誘導体が生成することを見出した。



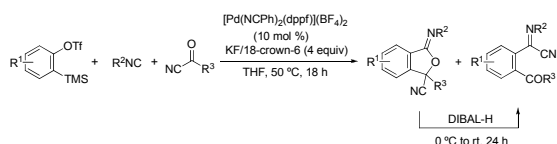
具体的には、パラジウム触媒下、基質としてアライン前駆体、*tert*-オクチルイソニトリル、シアノギ酸エチルを用い、THF 中、50 °C、18 時間反応させることにより対応するシアノ基を有するイソベンゾフランを収率 44% で得た。さらに、この反応において、異性体であるイミノニトリル誘導体が 25% の収率で生成していることを確認した。これら 2 種類の化合物の構造は、X 線結晶構造解析により決定した。アラインを用いる多成分カップリング反応は、アラインの高い反応性を利用し、様々な求核剤、求電子剤との組み合わせが可能であることから多置換アレーンを合成する重要な手段となりうる。

(2) 以前、研究代表者は、パラジウム触媒によるノルボルネンおよびノルボルナジエンに対するシアノエステル化を報告している。この反応では、シアノギ酸エステルの炭素-炭素結合をパラジウムにより活性化し、ノルボルネン誘導体に付加させることで極性官能基であるシアノ基とエステル基を同時にしかも何の副生物も生じることなく導入することができる。しかし、この反応の欠点は、基質の適応範囲がノルボルネン類に限られることである。そこで、平成 25 年度は、このシアノエステル化の反応機構を明らかにする目的でシアノギ酸エステルと化学量論量のロジウム(I) 錯体を用いて反応をおこなった。具体的には、ロジウム(I) 錯体に対

して、等モル量のシアノギ酸エチル、リン配位子を入れ、重トルエン溶媒中 60 度で 24 時間加熱したのち、¹H NMR によりシアノギ酸エチルの転換率を概算した。その結果、トリメチルホスフィンを用いたところ、等モル量では 22% の転換率で目的の錯体が生成し、3 倍モル量用いた時では、高収率で酸化的付加体である *mer*-エトキシカルボニル(シアノ)ロジウム(III) 錯体が生成することがわかった。シアノギ酸エステルのエステル上の置換基としては、R = Me, Et, ⁿPr, ⁱPr, ^tBu, Bn が適応可能であった。さらに、錯体の X 線結晶構造解析をおこない、クロロ基とエステル基がパラジウムに対してトランス配座で結合していることがわかった。錯体の生成に関する実験として、¹H NMR により反応を追跡すると、反応の初期には、速度論的に安定な錯体が生成し、その後、少しずつ熱力学的に安定な錯体へ異性化することを明らかにした。さらに、密度汎関数法 (DFT) 計算により、シアノギ酸エチルの炭素-炭素結合活性化を経由したロジウム(III) 錯体の熱力学的な安定性の比較をおこなった結果も、実験によって得られた錯体の構造が最も安定であると支持された。

(3) アラインを用いる多成分カップリング反応は、アラインの高い反応性を利用し、様々な求核剤、求電子剤との組み合わせが可能であることから多置換アレーンを合成する重要な手段である。研究代表者は、平成 24 年度にパラジウム触媒によるアライン、イソシアニドおよびシアノギ酸エステルの 3 成分カップリングによってイミノイソベンゾフランが合成できることを報告している。その後、この反応では、同時にイミノニトリルが副生することも同時に見出した。また、単離したイミノイソベンゾフランに水素化ジイソブチルアルミニウムを作用させると、期待したアルデヒドではなく、イミノニトリルが選択的に生成することを明らかにした。

さらに、ボラン触媒を用いるイミノイソベンゾフランの選択的な 2-シアノ安息香酸エステルへの変換反応を開発した。単離したシアノ基を有するイミノイソベンゾフランに対して触媒量のトリス(ペンタフルオロフェニル)ボランを作用させると、イミノニトリルを経由して 2-シアノ安息香酸エステルを与えることが分かった。さらに、速度論的研究および計算科学を駆使しながら、反応機構に関して詳細に研究をおこない、イソシアニドの置換基に由来するカチオンの安定性がこの変換反応の鍵であることを突き止めた。化学量論反応において、ベンザイン前駆体と化学量論量のエトキシカルボニル(シアノ)パラジウム(II) 錯体の量論反応においても対応するエチル 2-シアノ安息香酸エステルが生成することも見出した。



以上のように、研究代表者は、パラジウム触媒を巧みに使い、反応活性な反応剤であるアラインを用い、イソシアニドとギ酸エステルを組み合わせて、様々な含窒素化合物の合成に成功した。これらの反応の開発により、従来の合成法では達成できなかったギ酸エステルの新たな炭素-炭素結合の切断を伴う新規有機分子合成への応用が期待できる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計5件)

J. Li, Y. Okuda, J. Zhao, S. Mori, and Y. Nishihara, Skeletal Rearrangement of Cyano-Substituted Iminoisobenzofurans into Alkyl 2-Cyanobenzoates Catalyzed by $B(C_6F_5)_3$, *Organic Letters*, 16, 5220-5223 (2014).
DOI: 10.1021/ol5026519

J. Li, S. Noyori, K. Nakajima, and Y. Nishihara, New Entry to the Synthesis of α -Iminonitriles by Lewis Acid Mediated Isomerization of Cyano-Substituted Iminoisobenzofurans Prepared by Palladium-Catalyzed Three-Component Coupling of Arynes, Isocyanides, and Cyanoformates, *Organometallics*, 33, 3500-3507 (2014).
DOI: 10.1021/om500408h

Y. Okuda, R. Szilagy, S. Mori, and Y. Nishihara, The Origin of Exo-Selectivity in Methyl Cyanoformate Addition onto the C=C Bond of Norbornene in Pd-Catalyzed Cyanoesterification, *Dalton Transaction*, 43, 9537-9548 (2014).
DOI: 10.1039/C4DT00839A

Y. Okuda, T. Okamoto, A. Yamamoto, J. Li, K. Nakajima, and Y. Nishihara, Synthesis, Structure, and Isomerization of Alkoxy carbonyl(chloro)(cyano)rhodium(III) Complexes, *mer*-RhCl(CO₂R)(CN)(PMe₃)₃ (R = Me, Et, ⁿPr, ⁱPr, ^tBu, and Bn) through C-C Bond Cleavage of

Cyanoformates, *Chemistry Letters*, 43, 417-419 (2014).

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1246/cl.131072>

J. Li, S. Noyori, M. Iwasaki, K. Nakajima, and Y. Nishihara, A Novel Three-Component Coupling Reaction of Arynes, Isocyanides, and Cyanoformates: A Straightforward Access to Cyano-Substituted Iminoisobenzofurans, *Heterocycles*, 86, 933-940 (2012).
DOI: 10.3987/COM-12-S(N)77

[学会発表](計7件)

李 靖・奥田靖浩・趙 家冀・西原康師, ルイス触媒によるシアノ置換イミノイソベンゾフランのアルキル 2-シアノ安息香酸エステルへの変換反応, 第 61 回有機金属化学討論会, 平成 26 年 9 月 23-25 日, 九州大学 病院キャンパス (福岡市)

Y. Okuda, T. Okamoto, A. Yamamoto, J. Li, K. Nakajima, and Y. Nishihara, Experimental and Theoretical Studies on the C-C Bond Cleavage of Cyanoformates with a Rhodium(I) Complex, The XXVI International Conference on Organometallic Chemistry, 平成 26 年 7 月 14-18 日, Royton Sapporo, Sapporo, Japan

J. Li, S. Noyori, K. Nakajima, and Y. Nishihara, Synthesis of Cyano-substituted Iminoisobenzofurans and α -Iminonitriles through Three-component Coupling of Arynes, Isocyanides, and Cyanoformates Catalyzed by Palladium, The XXVI International Conference on Organometallic Chemistry, 平成 26 年 7 月 14-18 日, Royton Sapporo, Sapporo, Japan.

J. Li, S. Noyori, K. Nakajima, and Y. Nishihara, Synthesis of Cyano-substituted Iminoisobenzofurans and α -Iminonitriles through Palladium-Catalyzed Three-component Coupling of Arynes, Isocyanides, and Cyanoformates, The 1st Japan-Korea Joint Symposium and Autumn Seminar on Advanced Chemistry, 平成 25 年 11 月 30 日, 岡山大学 津島キャンパス

Y. Nishihara, J. Li, and K. Nakajima,

Mechanistic Studies on Palladium-Catalyzed Three-Component Coupling Reaction of Arynes, Isocyanides, and Cyanoformates, The 10th International Symposium on Carbanion Chemistry (ISCC-10), 平成25年9月25日, 同志社大学、寒梅館

Y. Nishihara, Y. Inoue, S. Izawa, Y. Doi, A. T. Saito, and K. Takagi, Synthesis of Living Ring-Opening Metathesis Polymerization of Doubly Functionalized Norbornenes, 20th International Symposium on Olefin Metathesis and Related Chemistry (ISOM XX), 平成25年7月15日, 奈良東大寺総合文化センター

李 靖・野依慎太郎・岩崎真之・中島清彦・西原康師, パラジウム触媒によるアライン, イソシアニド, シアノギ酸エステルを用いる三成分カップリング反応、日本化学会第 93 春季年会、平成 25 年 3 月 23 日、立命館大 びわこ・くさつキャンパス

〔その他〕

ホームページ等

<http://chem.okayama-u.ac.jp/~funcchem/top/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西原 康師 (NISHIHARA, Yasushi)

岡山大学・大学院自然科学研究科・教授

研究者番号：20282858