

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：32601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25410119

研究課題名(和文) イリジウム触媒による効率的有機合成反応

研究課題名(英文) Iridium-catalyzed efficient organic synthesis

研究代表者

武内 亮 (Takeuchi, Ryo)

青山学院大学・理工学部・教授

研究者番号：00216871

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題は、イリジウム触媒によるステップエコノミーや原子効率に優れた効率的有機合成を行うことを目的として、以下の反応の適用範囲を検討し、反応機構を考察した。(1)ジインとアルキニルエステル、アルキニルケトンの付加環化反応(2)ジインとシアナミドの付加環化反応(3)ジインとアシルシアニドの付加環化反応(4)活性メチレン化合物による単純アルケンのヒドロアルキル化(5)芳香環または芳香族複素環架橋ジインの付加環化反応

研究成果の概要(英文)：Various transition metal catalysts have been used for organic synthesis. However, a new catalyst is still desired to improve the selectivity and enhance the catalytic activity. Iridium catalyst attracts much attention, because iridium catalyze the useful transformations not achieved by other transition metal catalysts. The aim of this project is to develop atom- and step-economical organic synthesis catalyzed by iridium complex. We studied the reaction scope and reaction mechanism of the following reactions. (1) [2+2+2] cycloaddition of diynes with alkynyl ketones and alkynyl esters. (2) [2+2+2] cycloaddition of diynes with cyanamides. (3) [2+2+2] cycloaddition of diynes with acyl cyanides. (4) intermolecular hydroalkylation of simple alkenes with 1,3-diketones and alpha-ketoesters. (5) [2+2+2] cycloaddition of biaryl-linked diynes and heterobiaryl-linked diynes.

研究分野：有機金属化学

キーワード：イリジウム 付加環化 ヒドロアルキル化 芳香族複素環化合物 アルキン 単純アルケン

1. 研究開始当初の背景

代表者は、イリジウム触媒による精密分子変換反応を行うために、基質の酸化的付加によって開始される触媒反応と基質のヘテロ原子への配位によって開始される触媒反応の両面から研究を展開した。前者はイリジウム錯体の求核性を利用するものであり、酸化的環化を鍵段階とするアルキンの付加環化反応である。後者は、イリジウム錯体のルイス酸性に着目するものであり、アルドール反応、マンニッヒ反応である。これらの反応の適用範囲や反応機構を詳細に検討した。付加環化反応については不斉触媒反応を行った。

2. 研究の目的

高い原子効率とステップエコノミーが有機合成化学に求められており、これらの実現には、遷移金属錯体の新たな触媒機能の開発が必要である。本研究では、2009-2011年度に採択された基盤(C)研究の成果をさらに発展させて、イリジウム触媒による原子効率とステップエコノミーに優れた効率的有機合成反応を実現することを目的とした。具体的には、付加環化反応による多置換芳香族化合物及び多置換芳香族複素環化合物の合成や単純アルケンへの活性メチレン化合物のヒドロアルキル化などを行った。

3. 研究の方法

効率的有機合成反応として以下の二つの反応に取り組んだ。

(1) [2+2+2]付加環化反応による多置換芳香族化合物及び芳香族複素環化合物の効率的合成

(2) 活性メチレン化合物による単純アルケンのヒドロアルキル化

いずれも触媒前駆体、配位子を探索し、反応条件の最適化を行った。基質の適用範囲を明らかにし、必要があれば、基質毎に再度最適条件を精査した。得られた実験結果から反応機構を考察した。付加環化反応においては、DFT計算を用いて反応機構を考察した。

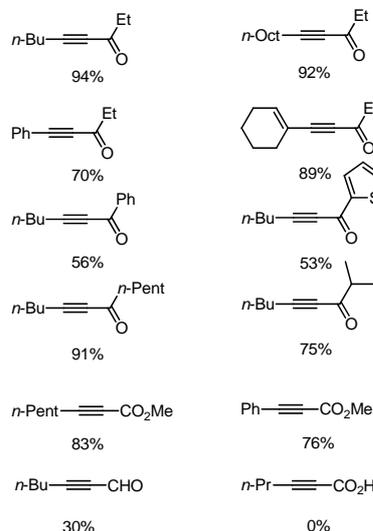
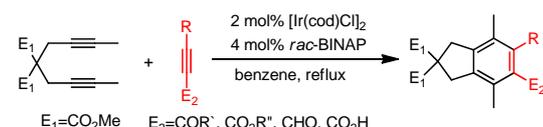
4. 研究成果

(1) ジインとアルキニルケトン及びアルキニルエステルの[2+2+2]付加環化反応による多置換芳香族化合物の合成

官能基がアルキン炭素に置換したモノインとジインの反応は、官能基が置換した多置換芳香族化合物の効率的合成法として有用である。これまで、付加環化反応においてカルボニル基が置換したアルキンの系統的精査は行われていない。まず初めに最適条件の探索を行った。配位子は生成物の収率に大きな影響を与えた。PPh₃よりDPPEが有効であり、生成物は中程度の収率で得られた。BIPHEPや*rac*-BINAPが良い結果を与えた。反応温度を50°Cに下げると収率は低下した。これらの結果より、*rac*-BINAPを配位子として用い、ベンゼン還流下で反応を行うことを最適条件とした。

この最適条件を用いて、アルキニルケトンとの反応を行った。アルキル基やアルケニル

基が置換したエチルケトンは、94-89%の収率で生成物を与えた。フェニル基が置換したエチルケトンでは収率は70%に低下した。フェニルケトン、2-チエニルケトンとの反応では、56-53%収率で生成物が得られた。アルキニルエステルもアルキニルケトンと同様に反応した。アルキル基が置換したアルキニルエステルの方が、フェニル基が置換したアルキニルエステルより良い収率で生成物を与えた。アルキニルアルデヒドとの反応では、生成物の収率は30%にとどまった。アルキニルカルボン酸及びアミドからは生成物は全く得られなかった。

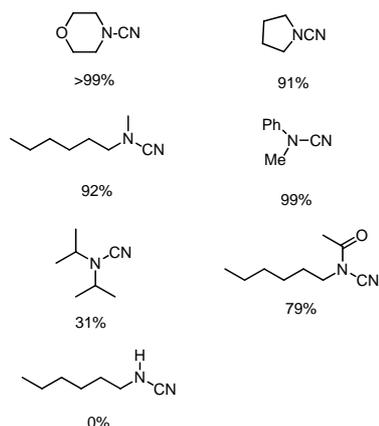
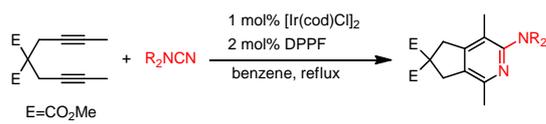


(2) ジインとシアナミドの[2+2+2]付加環化反応による2-アミノピリジンの合成

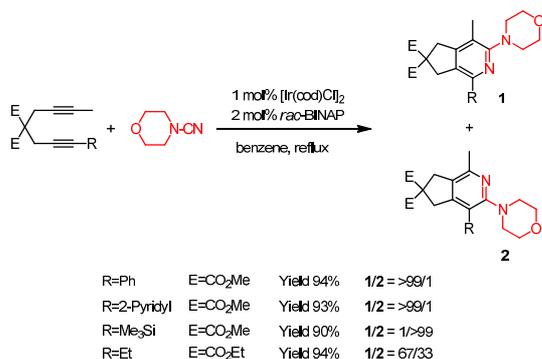
代表者はこれまでに、イリジウム触媒によってジインとニトリルの反応が効率的に進行し、この反応を用いることによってオリゴピリジンが効率的に合成できることを報告した。本研究では、官能基がニトリル炭素に置換したニトリルを用いて、2位に官能基が置換したピリジンの合成を試みた。

2-アミノピリジン環は多くの医薬品や生理活性化合物の基本骨格に見られる重要な複素環である。その合成法としては、ハロピリジンの求核置換反応が用いられるが、より原子効率の高い合成法が求められていた。イリジウム触媒によるジインとシアナミドの付加環化反応により、2-アミノピリジンが得られた。配位子としては、*rac*-BINAP, DPPF, F-DPPEが有効であった。反応は加熱が必要であり、室温では進行しなかった。第二アミン由来のシアナミドは、環状のものも、鎖状のものいずれも良好に反応し、99~91%の収率で生成物が得られた。芳香族

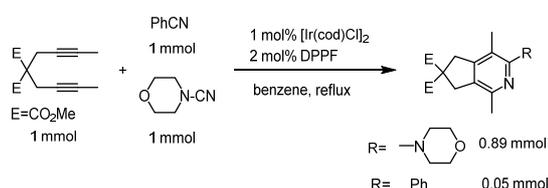
第二アミン由来のシアナミドからは定量的に生成物が得られた。立体的に嵩高いジソプロピルアミン由来のシアナミドの反応では、生成物の収率は大幅に低下した。*N*-アルキルアミド由来のシアナミドも反応し、79%の収率で生成物が得られた。しかし、第一アミン由来のシアナミドとの反応では、生成物は得られなかった。



非対称ジエンとシアナミドの付加環化反応の位置選択性について検討した。二つの異なる内部アルキン部位を有する非対称ジエンの位置選択的付加環化反応については、ほとんど報告されていない。フェニル基、2-ピリジル基、トリメチルシリル基が置換した非対称ジエンの反応は、それぞれ位置特異的に進行し、単一の生成物が高収率で得られた。エチル基が置換した非対称ジエンでは、選択率は低下し、二つ生成物が得られた。



シアナミドとベンズニトリルを共存して、ジエンとの付加環化反応を行うと、シアナミド由来の生成物が収率 89% で得られ、ベンズニトリル由来の生成物は収率 5% であった。このことは、シアナミドがベンズニトリルよりジエンに対する反応性が高いことがわかる。



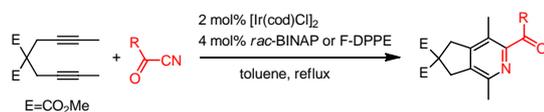
そこで、シアナミドの反応性を解明するために、DFT 計算により、反応経路と電子状態の検討をおこなった。その結果、シアナミドの HOMO のエネルギー準位はニトリルに比べて高く、 π 電子の求核性が強いことがシアナミドの反応性を高め、イリダシクロペンタジエンとシアナミドの反応の遷移状態を安定化する要因であることがわかった。

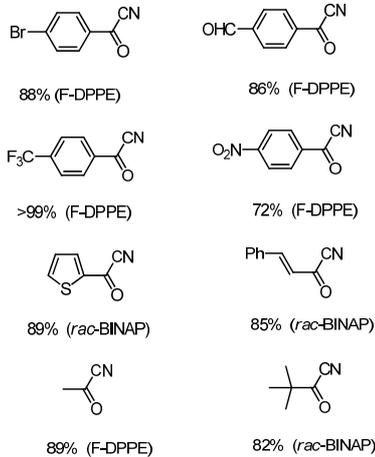
(3) ジエンとアシルシアニドの [2+2+2] 付加環化反応による 2-アシルピリジンの合成

アシルピリジンは、医薬品や生理活性化合物の合成において用いられる重要な複素環である。ピリジン環は電子不足のため、Friedel-Crafts アシル化を行うことができない。そのため、アシルピリジンの合成は、ピリジン環のリチオ化が用いられる。有機リチウムを用いることからピリジン環に共存できる官能基は限られており、より適用範囲の広いアシルピリジンの合成が求められている。アシルシアニドの用いる付加環化反応は、これまでロジウム触媒を用いた反応が一実験例、ルテニウム触媒を用いた反応が二実験例報告されているのみで、アシルシアニドについて系統的に精査された研究はない。本研究では、シアナミドの研究をさらに発展させて、ジエンとアシルシアニドの付加環化反応を検討した。

イリジウム触媒存在下ジエンとアシルシアニドの反応により 2-アシルピリジンが得られた。電子供与性置換基を有する芳香族アシルシアニドの反応では、収率 99~95% で生成物が得られた。電子吸引性置換基を有する芳香族アシルシアニドでは、*rac*-BINAP を用いた場合は、収率は低いですが、F-DPPE を用いると収率は向上し、収率 99~72% で生成物が得られた。チオフェン環を有するアシルシアニド、アルケニルシアニドも良好に反応した。

水素を有する脂肪族アシルシアニドの場合は F-DPPE を用いることにより収率 89% で生成物が得られた。水素がない脂肪族アシルシアニドでは *rac*-BINAP を用いることで 82% の収率で生成物が得られた。





(4) 単純アルケンの分子間ヒドロアルキル化反応

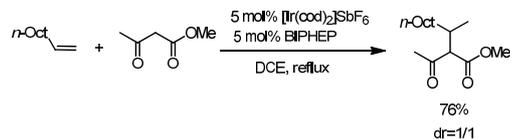
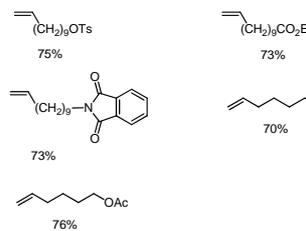
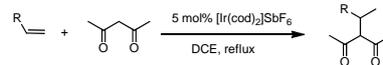
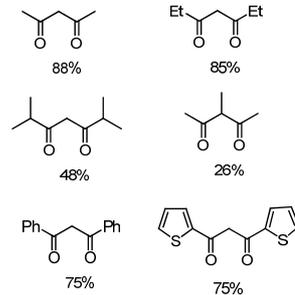
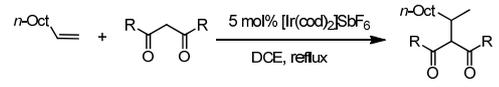
単純アルケン、最も基本的な化学原料である。遷移金属触媒を用いるアルケンの官能基化は、中性かつ温和な反応条件下で進行するため効率的有機合成反応として精力的に研究をされている。Wiedenhoeferらは、パラジウム触媒を用いた活性メチレン化合物による分子内ヒドロアルキル化を報告しているが、分子間反応の報告例はほとんどない。

本研究では、カチオン性イリジウム錯体触媒存在下活性メチレン化合物による単純アルケンの位置選択的ヒドロアルキル化が進行し、Markovnikov生成物が得られることを見出した。本反応は $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{SbF}_6$ により特徴的に進行する。中性のイリジウム錯体や対アニオンが OTf , BF_4^- , PF_6^- である場合は、極めて低い収率であった。 $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{SbF}_6$, AgSbF_6 , NaSbF_6 では反応が進行しなかった。

種々の1,3-ジケトンを用いて反応を行った。1,3-ジケトンの立体的嵩高さは大きな影響を与えた。ケトン上の置換基の立体的嵩高さが増加するにつれて、収率は低下した。2位にメチル基が置換した1,3-ジケトンの反応では、収率は低下した。芳香環、芳香族複素環が置換した1,3-ジケトンは良好に反応した。トリフルオロアセチルアセトンとの反応では、生成物は得られなかった。

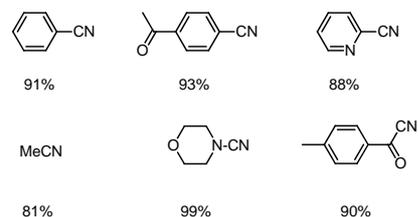
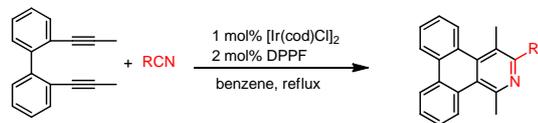
官能基を有する脂肪族末端アルケンとの反応を行った。スルホン酸エステル、エステル、イミド、塩素が置換したアルケン良好に反応し、Markovnikov生成物が76~70%の収率で得られた。これらの官能基が本付加反応において、共存できることがわかった。

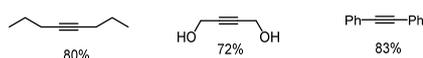
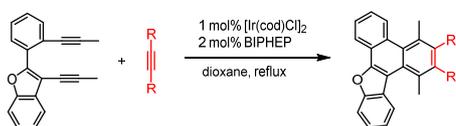
アセト酢酸メチルによるヒドロアルキル化も進行した。1,3-ジケトンとの反応とは異なり、 $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{SbF}_6$ のみでは生成物の収率は6%であるが、配位子としてBIPHEPを用いると収率は向上し、76%に達した。反応は位置選択的に進行し、Markovnikov生成物のみが得られた。



(5) 付加環化反応による縮合多環式芳香族複素環化合物の合成

縮合多環式芳香族複素環化合物は機能性物質の基本骨格であり、その電気的特性と光化学的特性から様々な応用が期待されている。しかし、望みの骨格を自在かつ効率的に合成する方法は極めて限られており、様々な応用への展開を妨げる要因となっている。本研究では、ビアリール架橋ジインの付加環化反応により、アザトリフェニレンが高収率で得られることを見出した。さらに、新規ヘテロビアリール架橋ジインを合成し、アルキンとの付加環化反応により新規縮合多環式芳香族複素環化合物を高収率で合成した。





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)

武内 亮

イリジウム触媒によるエナンチオ選択的アリル位置換反応

有機合成化学協会誌, **2016**, *74*, 印刷中 (査読有)

T. Hashimoto, K. Kato, R. Yano, T. Natori, H. Miura, R. Takeuchi

Iridium-catalyzed synthesis of acylpyridines by [2+2+2] cycloaddition of diynes with acyl cyanides

J. Org. Chem., **2016**, *81*, 印刷中.

DOI: 10.1021/acs.joc.6b00668 (査読有)

G. Onodera, G. Hirata, T. Seike, R. Takeuchi, M. Kimura

Synthesis and X-ray crystal structure of novel cobalt(II) complexes having oligopyridine ligands

Polyhedron, **2016**, *112*, 43-50.

DOI:10.1016/j.poly.2016.03.029 (査読有)

T. Hashimoto, S. Ishii, R. Yano, H. Miura, K. Sakata, R. Takeuchi

Iridium-catalyzed [2+2+2] cycloaddition of α,ω -diynes with cyanamides

Adv. Synth. Catal., **2015**, *357*, 3901-3916.

DOI: 10.1002/adsc.201500637 (査読有)

T. Hashimoto, A. Okabe, T. Mizuno, M. Izawa, R. Takeuchi

Iridium-catalyzed [2+2+2] cycloaddition of α,ω -diynes with alkynyl ketones and alkynyl esters

Tetrahedron, **2014**, *70*, 8681-8689.

DOI:10.1016/j.tet.2014.09.038 (査読有)

[学会発表](計17件)

橋本 徹、原 朋宏、藤澤俊介、吉田裕三、武内 亮

イリジウム触媒による[2+2+2]付加環化反応を用いた縮合多環式ヘテロ芳香族化合物の合成

日本化学会第96春季年会、2016年3月25日、同志社大学(京都府京田辺市)

橋本 徹、山崎 駿、海老原由紀子、武内 亮

イリジウム触媒を用いたテトラインの[2+2+2]付加環化反応を利用したオリゴヘテロアレーンの合成

第62回有機金属討論会、2015年9月8

日、関西大学(大阪府吹田市)

橋本 徹、原 朋宏、藤澤俊介、伊沢真於、武内 亮

イリジウム触媒を用いたビアリール骨格を有するジイン及びヘテロビアリール骨格を有するジインの[2+2+2]交差付加環化反応

日本化学会第95春季年会、2015年3月27日、日本大学(船橋市習志野台)

武内 亮

イリジウム触媒による複素環化合物の合成

触媒学会、オルガノメタリックセミナー、2014年11月25日、東京農工大(東京都小金井市)

橋本 徹、加藤 郁、名取智基、武内 亮

イリジウム触媒による α,ω -ジインとアシ

ルシアニドの[2+2+2]付加環化反応

第61回有機金属討論会、2014年9月24日、九州大学(福岡市東区)

武内 亮、小野寺 玄、橋本 徹、清水

義久、小林純也、海老原由紀子、近藤 圭、坂田 健

Iridium-catalyzed [2+2+2] cycloaddition of α,ω -diynes with nitriles

16th International Conference on Organometallic Chemistry, 2014年7月14日、札幌ロイトンホテル(札幌市中央区)

橋本 徹、加藤 郁、名取智基、武内 亮

イリジウム触媒による α,ω -ジインとアシ

ルシアニドの[2+2+2]交差付加環化反応

第67回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2014年5月17日、慶應義塾大(横浜市港北区)

橋本 徹、加藤 郁、名取智基、武内 亮

イリジウム触媒による α,ω -ジインとアシ

ルシアニドの位置選択的[2+2+2]付加環化反応

日本化学会第94春季年会、2014年3月29日、名古屋大学(名古屋市中東山区)

橋本 徹、石井悟史、矢野礼子、武内 亮

イリジウム触媒による α,ω -ジインとシア

ナミドの位置選択的[2+2+2]付加環化反

応

日本化学会第94春季年会、2014年3月27日、名古屋大学(名古屋市中東山区)

[図書](計1件)

R. Takeuchi

Iridium-mediated [2+2+2] cycloaddition

Transition-Metal-Mediated Aromatic Ring Construction, **2013**, 161-181. Ed Ken Tanaka, Wiley-VCH.

6. 研究組織

(1)研究代表者

武内 亮 (Ryo Takeuchi)

青山学院大学理工学部化学・生命科学科 教授

研究者番号: 00216871