

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 4 月 13 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26620087

研究課題名(和文) 不活性sp<sup>3</sup>炭素 - 水素結合の選択的切断と結合生成の為の新方法論の創出研究課題名(英文) Development of a new strategy toward selective cleavage of unactivated sp<sup>3</sup>C-H bonds and its application to bond forming reactions

研究代表者

神戸 宣明 (Kambe, Nobuaki)

大阪大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：60144432

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、炭素-水素結合の切断を伴った芳香環およびヘテロ芳香環の官能基化反応について取り組み、適切な遷移金属触媒を用いることによりsp<sup>2</sup>炭素-水素結合のスルフェニル化、セレン化およびスルフォニル化反応を開発した。さらに、銅触媒を用いた不活性なsp<sup>3</sup>炭素-水素結合の分子内アミノ化反応によるインドリン合成手法を開発した。

配位性官能基に依存しない新奇な炭素-水素結合の切断反応を可能とする新規錯体触媒の開発研究に取り組み、超分子相互作用により基質を位置固定することが可能なシクロデキストリン連結ロジウム錯体を開発した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we developed transition metal-catalyzed sulfenylation, selenylation, and sulfonylation of arenes and heteroarenes through sp<sup>2</sup>C-H bond cleavage. In addition, we also found that Cu catalyzes intramolecular amination of unactivated sp<sup>3</sup>C-H bond to give indoline derivatives.

In order to develop a new methodology of C-H bond cleavage without the aid of directing group in substrates, we designed a new rhodium catalyst bearing cyclodextrin moiety, which could capture the substrate in its hydrophobic cavity through supramolecular complexation to facilitate C-H bond cleavage.

研究分野：有機合成化学

キーワード：炭素-水素結合切断 炭素-水素結合官能基化 カルコゲン 触媒

## 1. 研究開始当初の背景

炭素-水素結合の切断を経る官能基化反応が近年大きく発展しているが、主な検討対象は炭素-炭素結合形成反応であり、分子の官能基化の観点から必要不可欠なヘテロ原子団の導入を実現する炭素-水素結合官能基化反応の創出が必要不可欠であった。さらに、多くの場合  $sp^2$  炭素-水素結合が研究対象であり、より難易度の高い  $sp^3$  炭素-水素結合の切断を経るヘテロ原子団導入反応の開発が望まれていた。

既存の炭素-水素結合の切断反応は基質に組み込まれた配位性官能基を足掛かりとし、位置選択性を担保する手法が主流であり、配位性官能基に依存しない炭素-水素結合の選択的切断を実現する新概念の開発も重要な研究課題である。

## 2. 研究の目的

本研究では、上記の研究背景を踏まえ、有機分子中に複数存在する炭素-水素結合を、配位性官能基を利用することにより選択的に切断し、カルコゲン原子団を導入する触媒的官能基化手法の開発を目的とした。

さらに、萌芽的研究として、配位性官能基に依存しない炭素-水素結合の切断手法の開発を目指した。

## 3. 研究の方法

一般に硫黄などのカルコゲン元素は、遷移金属触媒と強固な結合を形成するため、含カルコゲン化合物を反応基質とする遷移金属触媒反応において、しばしば触媒の失活が問題となる。そこで、ピリジンやアミド基を配位性官能基として有する芳香族化合物とジフェニルジスルフィドを反応基質に選定し、触媒および反応条件の探索を行った。また、同族のセレン化合物についても検討を行った。

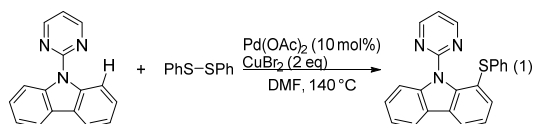
さらに、より難易度が高いと考えられる  $sp^3$  炭素-水素結合の切断を経る官能基化反応についても検討を行った。

また、配位性官能基に依存しない炭素-水素結合切断の実現をめざし、超分子認識能を有する新規錯体触媒の研究についても併せて取り組んだ。

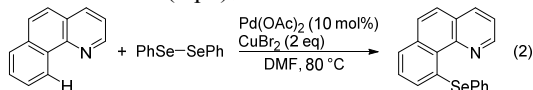
## 4. 研究成果

(1)  $sp^2$  炭素-水素結合のスルフェニル化、セレニル化、スルフォニル化反応

ピリジンおよびピリミジンを配位性官能基として有する芳香族およびヘテロ芳香族化合物とジフェニルジスルフィドをパラジウム触媒と酸化剤により処理することにより、位置選択的な炭素-水素結合のスルフェニル化反応が進行し、対応する非対称ジアリールスルフィドが高収率で得られることを明らかにした(eq 1)。

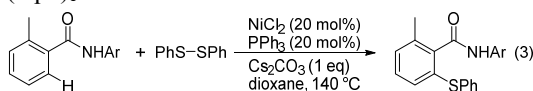


本反応では酢酸パラジウムと臭化銅の組み合わせが最適であり、他の銅および銀塩を酸化剤とした場合には、収率が顕著に低下した。最適条件下、芳香族化合物のみならずインドールやカルバゾールなどの含窒素複素芳香環のスルフェニル化反応も効率よく進行した。さらに、ジフェニルジスルフィドに代えてジセレニドを用いるとセレニル化反応が進行した(eq 2)。



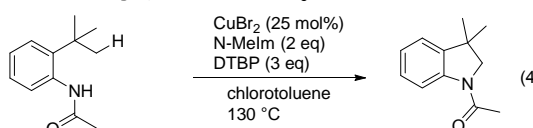
反応条件に高温を要するものの、安価な酢酸銅のみで類似の反応が進行することも明らかにした。

一方、ニッケル触媒を用いることによりベンズアミドのオルト位選択的なスルフェニル化反応が進行することを見出した。本反応ではスルフェニル化剤であるジフェニルジスルフィドがニッケル触媒の再酸化剤として機能するため、酸化剤の添加が不要である(eq 3)。



反応基質として塩化スルフォニルを用いると、芳香環をスルフォニル化することも可能であった。

(2)  $sp^3$  炭素-水素結合切断を伴う環化反応  
銅触媒を用いることにより、オルト位にアルキル基を有するアセトアニリドの  $sp^3$  炭素-水素結合の切断を伴った分子内閉環反応が進行し、インドリン誘導体が得られることを見出した(eq 4)。本反応では、オルト位アルキル基の  $sp^3$  炭素-水素結合が選択的に切断されることより、アミド基が配向基として機能しているものと考えられる。興味深いことに、ピアリール骨格を有する基質を用いた場合においても近傍に存在する  $sp^2$  炭素-水素結合が切断されることにより生成するカルバゾールはまったく得られない。本成果は、一般に  $sp^2$  炭素-水素結合の切断が有利なパラジウム触媒系と本銅触媒系が相補的な関係にあることを示すものである。



(3) 超分子認識能を有する新規配位子の開発

多くの炭素-水素結合の切断反応では位置選択性を制御するために、金属触媒に配位可能な配向基の利用が必須であった。一方、

これらの配向基は反応後の除去が難しく、炭素 水素結合官能基化反応の合成化学的利点を損なうこととなる。

そこで、基質と超分子相互作用し、金属触媒近傍に基質を固定化できれば、基質分子の構造に依存しない汎用的な炭素 水素結合切断手法になると着想した。そこで、疎水性空孔を有するシクロデキストリンに金属への配位部位を有する新規配位子を設計し、合成した。

本配位子を有するロジウム触媒を用いることにより、ベンズアミド誘導体の炭素 水素結合の切断を伴ったアルケンとの環化反応が進行することを明らかにした。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

- (1) Renhua Qiu, Vutukuri Prakash Reddy, Takanori Iwasaki, and Nobuaki Kambe; The Palladium-Catalyzed Intermolecular C-H Chalcogenation of Arenes; *J. Org. Chem.*, **2015**, 80 (1), 367-374. 2014.12.1: DOI: 10.1021/jo502402d. (査読有)
- (2) Palladium-Catalyzed Decarbonylative Rearrangement of *N*-Allenyl Seleno- and Tellurocarbamates; Daisuke Shiro, Hiroyuki Nagai, Shin-ichi Fujiwara, Susumu Tsuda, Takanori Iwasaki, Hitoshi Kuniyasu, Nobuaki Kambe; *Heteroatom Chem.* **2014**, 25, 518-524. DOI: 10.1002/hc.21217. (査読有)
- (3) Palladium-Catalyzed Insertion Reactions of Isocyanides into Thiocarbamates and Selenocarbamates; Daisuke Shiro, Shin-ichi Fujiwara, Susumu Tsuda, Takanori Iwasaki, Hitoshi Kuniyasu, Nobuaki Kambe; *Chem. Lett.* **2015**, 44 (4), 465-467. DOI: 10.1246/cl.141141. (査読有)
- (4) Copper-mediated thiolation of carbazole derivatives and related *N*-heterocycle compounds; Longzhi Zhu, Xin Cao, Renhua Qiu, Takanori Iwasaki, Vutukuri Prakash Reddy, Xinhua Xu, Shuang-Feng Yin, and Nobuaki Kambe; *RSC Adv.*, **5** (49), 39358-39365 (2015): DOI: 10.1039/C5RA04965B. (査読有)
- (5) Nickel-catalyzed synthesis of diarylsulfides and sulfones via C-H bond functionalization of arylamides; Vutukuri Prakash Reddy, Renhua Qiu, Takanori Iwasaki, and Nobuaki Kambe; *Org. Biomol. Chem.*, **13** (24), 6803-6813 (2015): DOI: 10.1039/C5OB00149H. (査読有)

〔学会発表〕(計 8 件)

- (1) 山内大樹、津田 進、岩崎孝紀、藤原真一、国安 均、神戸宣明、「メチル化シクロデキストリンに連結した NHC 配位子を用いるロジウム触媒によるアルデヒドの不斉アリール化反応」, 第 47 回有機金属若手の会

夏の学校、平成 26 年 9 月 1~3 日、広島(大久野島休暇村) ポスター発表 P088(9 月 2 日)

- (2) 山内大樹、津田 進、岩崎孝紀、藤原真一、国安 均、神戸宣明、「メチル化 CD 連結 NHC-Rh 触媒によるアリールポロン酸のエナンチオ選択的 1,2-付加反応」, 第 31 回シクロデキストリンシンポジウム、平成 26 年 9 月 11~12 日、島根(島根県民会館) ポスター発表 P1-18(9 月 11 日)
- (3) 山内大樹、津田 進、岩崎孝紀、藤原真一、国安 均、神戸宣明、「メチル化シクロデキストリンに連結した NHC 配位子を用いるロジウム触媒によるアルデヒドの不斉アリール化反応」, 第 4 回 CSJ 化学フェスタ 2014 —日本化学会秋季事業—、平成 26 年 10 月 14~16 日、東京(タワーホール船堀) ポスター発表 P4-037(10 月 15 日)
- (4) 山内 大樹、津田 進、岩崎孝紀、藤原真一、国安 均、神戸宣明、「メチル化シクロデキストリンを連結したシクロペンタジエニル配位子の合成と応用」, 日本化学会第 95 春季年会、平成 27 年 3 月 26~29 日、千葉県(日本大学船橋キャンパス) 口頭 A 講演 3E5-17(3 月 28 日)
- (5) Nobuaki Kambe, "Carbon-Carbon Bond Forming Reactions Catalyzed by Rhodium Complexes", The XXVI International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC 2014), 2014 年 7 月 15 日、札幌. Invited Lecture
- (6) Nobuaki Kambe, "Syntheses and Reactions of Organochalcogen Compounds Catalyzed by Transition Metals", IXXth International Symposium on Selected Problems of Chemistry of Acyclic and Cyclic Heteroorganic Compounds, the CMMS PAS in Lodz (Poland), 2014, 11, 21.
- (7) Nobuaki Kambe, "Carbon-Carbon Bond Forming Reactions Catalyzed by Transition Metal Ate Complexes", The 7th Spanish Portuguese Japanese Organic Chemistry Symposium (7th SPJ-OCS), Seville (Spain), June 3 - 6, 2015, Plenary lecture
- (8) Hiroki Yamauchi, Susumu TSUDA, Takanori Iwasaki, Shin-ichi Fujiwara, Hitoshi Kuniyasu, Nobuaki Kambe, "Synthesis of cyclopentadienyl rhodium complexes bearing a cyclodextrin and their application to catalytic reactions", The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (PACIFICHEM 2015), December 15-20 (2015), Honolulu, Poster ORGN 371

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

<http://www.chem.eng.osaka-u.ac.jp/~catsyn/index.html>

## 6．研究組織

### (1)研究代表者

神戸 宣明 (KAMBE, Nobuaki)

大阪大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：60144432