

## 平成18年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究状況報告書

◆ 記入に当たっては、「平成18年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究状況報告書記入要領」を参照してください。

ローマ字		YAMAGUCHI MASAHIKO					
①研究代表者氏名		山口 雅彦		②所属研究機関・部局・職 東北大学・大学院薬学研究科・教授			
③研究課題名	和文	遷移金属族触媒を用いた有機ヘテロ元素化学反応の体系化					
	英文	Organoheteroatom Chemistry Based on Transition Metal Catalysis					
④研究経費		平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度	総合計
18年度以降は内約額 金額単位：千円		37,300	20,400	10,800	10,800	10,800	90,100
⑤研究組織（研究代表者及び研究分担者） *平成18年3月31日現在							
氏名	所属研究機関・部局・職	現在の専門	役割分担（研究実施計画に対する分担事項）				
山口 雅彦	東北大学・大学院薬学研究科・教授	有機化学	触媒の開発				
雨宮 亮	東北大学・大学院薬学研究科・助手	有機合成化学	不飽和化合物の合成				
西村 良夫	東北大学・大学院薬学研究科・助手	有機化学	有用物質合成への展開				
⑥当初の研究目的（交付申請書に記載した研究目的を簡潔に記入してください。）							
<p>経済性、省エネルギーと環境調和性に対する社会的要請が高まり、効率の高い物質変換法、特に反応の触媒化と不要な廃棄物を出さない化学プロセスの開発が求められている。即ち、触媒回転率（TON）を向上させて、使用する金属試薬の量を極限まで削減することと、「原子効率」を上げるために金属ハロゲン化物等の副生成物の生じないことが必要である。有機ヘテロ元素化合物は医薬品等の機能性物質として重要であり、本研究はこれらをすべて解決した合成プロセスを創出するものである。具体的には、1）不飽和結合への付加反応、2）CH活性化による水素原子の置換反応を取り上げる。また、ヘテロ元素反応剤として安価で取扱いの容易なイオウ単体とリン単体を用いることも計画した。実現できれば、安価な原料を用いて、触媒的に反応を行い、しかも金属ハロゲン化物が生じない理想的な化学プロセスとなる。加えて、遷移金属触媒を用いる有機ヘテロ元素化学の新しい体系を構築することができる。</p>							

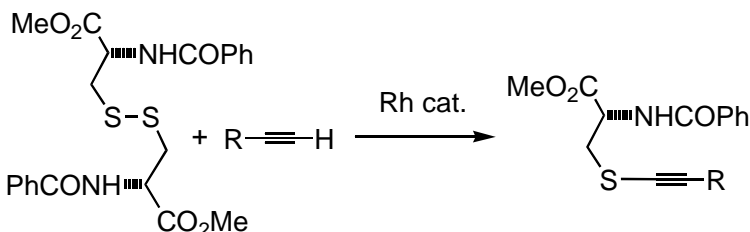
⑦これまでの研究経過 (研究の進捗状況について、必要に応じて図表等を用いながら、具体的に記入してください。)

付加反応については、界面活性剤、イオン性液体あるいはWittig反応剤として重要なホスホニウム塩の新しい合成法を開発した。従来は有機ハロゲン化合物の三級ホスフィンによる置換反応が用いられていたが、今回、パラジウム触媒を用いてエチレンに付加させてエチルホスホニウム塩を得ることを実現した。イミド酸を添加することが必須である。また、置換基を有する末端アルケンでは常にanti-Markovnikov付加を起こし、1-アルキルホスホニウム塩を与える

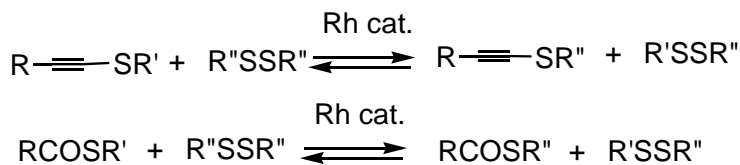
$$\text{RCH=CH}_2 + \text{PPh}_3 + \text{Tf}_2\text{NH} \xrightarrow{\text{Pd cat}} \text{RCH}_2\text{CH}_2\text{P}^+\text{Ph}_3 \text{ TfN}^-$$

ことも示した。

有機化合物のCH結合を直接CS結合に変換するCH置換反応を開発した。末端アセチレンとジスルフィド化合物をロジウム触媒存在下で反応させると、1-チオアセチレンを与える。1-チオアセチレンは合成中間体として広く用いられているが、従来の合成法では必ず塩基を必要としていた。今回の方法では、塩基を全く必要としないので、塩基由来の廃棄物を全く生じない。関連して、ジホスフィンのPP結合を活性化して、アセチレンからアルキニルホスフィンを合成する反応を開発した。

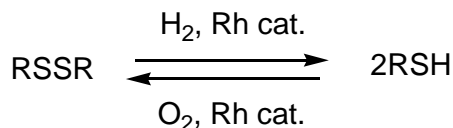


有機イオウ化合物の反応性に関して、ロジウム錯体がCS結合を極めて容易に切断することを見出した。即ち、ジスルフィドの存在下でアルキルチオ交換を起こす。この反応は始めに1-チオアセチレンで見出したが、チオエステル、ビニルスルフィドやアリルスルフィドでも進行することがわかっている。中間に生じていると考えられる有機ロジウムの反応性に関する知見が得られた。様々な有機イオウ化合物が触媒的に活性化できることを示した。

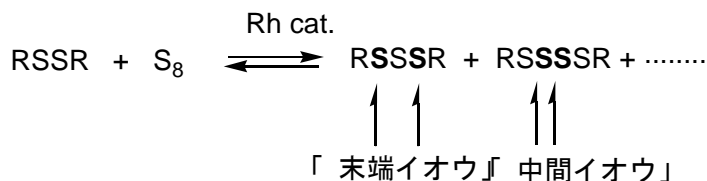


ロジウム触媒によってPPとSS結合の交換反応を行うことができた。ジホスフィンジスルフィドとジスルフィドを反応させると、チオホスフィン酸エステルを与える。

チオールとジスルフィドの酸化還元による相互変換反応は有機イオウ化学の基本である。酸化剤と還元剤としてはそれぞれ酸素と水素を用いることができれば経済的であるが、一つの触媒で両方の変換が行える反応は知られていなかった。今回、ロジウム触媒を用いると、酸素雰囲気では酸化反応が進行し、水素雰囲気では還元が起こることを見出した。



イオウ単体の反応も行えることがわかってきた。有機ジスルフィドとイオウ単体をロジウム触媒存在下で作用させると、速やかにイオウ原子交換反応が進行し、トリスルフィド、テトラスルフィドなどの混合物を与える。大過剰の反応性の高い中間イオウが存在する条件でも触媒がかなりの寿命を持つ。加えて、イソニトリルとイオウ単体からチオイソニトリルを与える反応を開発した。



⑧特記事項 (これまでの研究において得られた、独創性・新規性を格段に発展させる結果あるいは可能性、新たな知見、学問的・学術的なインパクト等特記すべき事項があれば記入してください。)

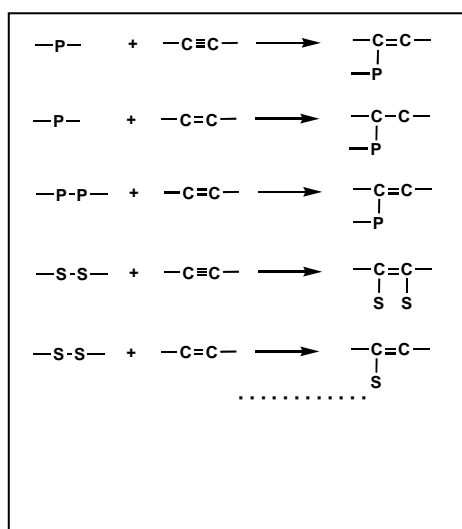
当初予想していた以上に、遷移金属触媒反応が有機ヘテロ元素化合物の合成に広く利用できることがわかってきた。ヘテロ元素化合物が触媒毒になることは確かであるが、金属の種類、配位子あるいは反応条件を選択することでかなり克服できる。金属については、ロジウムとパラジウムが特異的によい結果を与え、これらの金属とイオウあるいはリンの結合は他の金属との結合と異なる特性をもつものと考えられる。

反応論的に付加反応とCH置換反応を取り上げている。付加反応についてみると、アセチレン化合物への付加の研究から始めて反応性の高いオレフィンであるアレンや共役ジエンの反応に展開し、最終的に単純なアルケンの反応を開発する研究方法論を用いた。化学反応を論理的系統的に見出すことは容易でないと考えられているが、比較論的方法によってある程度これに成功したもので、今後の研究指針になる。また、CH置換反応については、アセチレンの比較的酸性度の高いCH結合をCSあるいはCP結合に変換することができた。今後はより酸性度の低いCH結合の反応に展開する予定である。

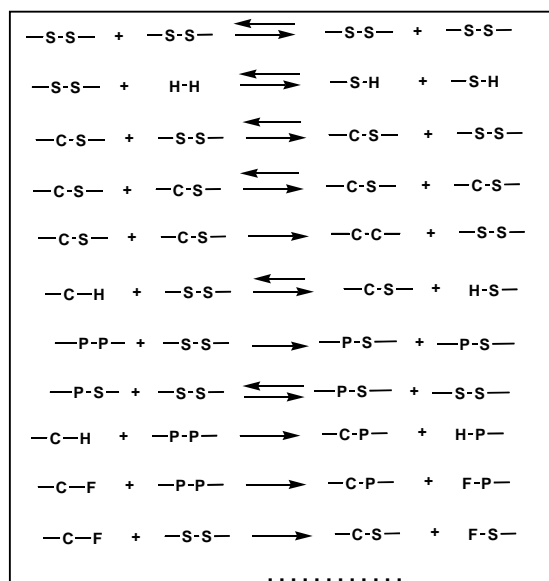
本研究の特徴として、リン化合物とイオウ化合物を比較しながら研究を行っていることもあげられる。反応性の違いが理解しやすいとともに、リン化合物で起こる反応はイオウ化合物でも起こりうるとして、研究を進めることができる。

遷移金属触媒を用いる有機ヘテロ元素化合物の化学を体系化するための反応例が増えている。このなかで、メタセシス反応の重要性がクローズアップされてきた。メタセシス反応は結合ABとCDが作用してAC/BDまたはAD/BC結合が生じる交換反応である。以下に示した反応をこれまでに開発してきた。このなかには平衡反応であるものと一方的に進行する反応がある。遷移金属触媒を用いる利点はメタセシスを行えることであると考えている。先に述べたPPとSS結合からPS結合を生じる反応はその典型的な例であるが、CHとSS結合からCS結合を生じる反応(CH置換反応)もこのカテゴリーに分類できる。なお、メタセシス反応様式は原理的に塩基を使わないで行うこともできるので、塩基由来の廃棄物が生じない。従って、不必要な副生成物を最小限に抑えるという本研究の目的にもよく合致している。

#### 付加反応



#### メタセシス反応



⑨研究成果の発表状況 (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文 (掲載が確定しているものを含む。) の全著者名、論文名、学協会誌名、巻 (号)、最初と最後のページ、発表年 (西暦)、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。)

< 学術雑誌 >

- 1) Y. Nishimura, R. Amemiya, and M. Yamaguchi,  $\alpha$ -Ethyneylation Reaction of Ketones Using Catalytic Amounts of Trialkylgallium Base. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 1839-1843(2006).
- 2) R. Amemiya, Y. Miyake, and M. Yamaguchi, GaCl<sub>3</sub> Promoted One-Step  $\alpha, \alpha$ -Diethynylation and  $\alpha, \alpha$ -Diethenylation Reactions of Silyl Enol Ethers. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 1797-1800 (2006).
- 3) M. Arisawa, A. Suwa, and M. Yamaguchi, RhCl<sub>3</sub>-Catalyzed Disulfide Exchange Reaction Using Water Solvent in Homogeneous and Heterogeneous Systems. *J. Organomet. Chem.*, **691**, 1159-1168 (2006).
- 4) J. Mizukami, H. Sugiura, M. Yamaguchi, and K. Mushiake, Synthesis of Helicenediamine Oligomers and Their Formation of Multilayer Structures in Aqueous Solvents. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **79**, 317-332 (2006).
- 5) Y. Takahira, H. Sugiura, and M. Yamaguchi, Synthesis and Ring Size Effect of Macrocyclic Ethynylhelicene Oligomers. *J. Org. Chem.*, **71**, 763-767 (2006).
- ⑥ M. Arisawa and M. Yamaguchi, Palladium - Catalyzed Synthesis of 1-Alkylphosphonium Salts from 1-Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 50-51 (2006).
- 7) R. Amemiya, and M. Yamaguchi, GaCl<sub>3</sub> in Organic Synthesis. *Eur. J. Org. Chem.*, 5145-5150 (2005).
- ⑧ M. Arisawa, K. Fujimoto, S. Morinaka, and M. Yamaguchi, Equilibrating C-S Bond Formation by C-H and S-S Bond Metathesis. Rhodium-Catalyzed Alkylthiolation Reaction of 1-Alkynes with Disulfides. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 12226-12227 (2005).
- 9) H. Sugiura, Y. Takahira, and M. Yamaguchi, Functionalized [3+3] Cycloalkynes: Substituent Effect on Self-Aggregation by Nonplanar  $\pi$ - $\pi$  Interactions. *J. Org. Chem.*, **70**, 5698-5708 (2005).
- 10) M. Arisawa, C. Sugata, and M. Yamaguchi, Oxidation/Reduction Interconversion of Thiols and Disulfides Using Hydrogen and Oxygen Catalyzed by a Rhodium Complex. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 6097-6099 (2005).
- 11) M. Arisawa, T. Ono, and M. Yamaguchi, Rhodium-Catalyzed Thiophosphinylation and Phosphinylation Reactions of Disulfides and Diselenides. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 5669-5671 (2005).
- 12) M. Arisawa, K. Tanaka, and M. Yamaguchi, Rhodium-Catalyzed Sulfur Atom Exchange Reaction Between Organic Polysulfides and Sulfur. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 4797-4800 (2005).
- ⑬ R. Amemiya, K. Suwa, J. Toriyama, Y. Nishimura, and M. Yamaguchi, One-Step Synthesis of Triethynylvinylmethanes and Tetraethynylmethanes by GaCl<sub>3</sub>-Promoted Diethynylation of 1,4-Enynes and 1,4-Diynes. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 8252-8253 (2005).
- 14) M. Arisawa, M. Ashikawa, A. Suwa, and M. Yamaguchi, Rhodium-catalyzed Synthesis of Isothiocyanate from Isonitrile and Sulfur. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 1727-1729 (2005).
- 15) H. Sugiura, Y. Nigorokawa, Y. Saiki, K. Nakamura, and M. Yamaguchi, Marked Effect of Aromatic Solvent on Unfolding Rate of Helical Ethynylhelicene Oligomer. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 14858-14864 (2004).
- 16) R. Amemiya, Y. Nishimura, M. Yamaguchi, GaCl<sub>3</sub>-Catalyzed  $\alpha$ -Ethyneylation Reaction of Ketone. *Synthesis*, 1307-1314 (2004).
- 17) K. Akamatsu, R. Amemiya, and M. Yamaguchi, SnCl<sub>4</sub>-Promoted Ethenylation Reaction of Hydroxylated Heteroarenes. *Heterocycles*, **63**, 1307-1314 (2004).
- 18) R. Amemiya, A. Fujii and M. Yamaguchi, GaCl<sub>3</sub>-Catalyzed Ortho-ethynylation Reaction of N-Benzylanilines. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 4333-4335 (2004).

⑨研究成果の発表状況（続き）（この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文（掲載が確定しているものを含む。）の全著者名、論文名、学協会誌名、巻（号）、最初と最後のページ、発表年（西暦）、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。）

< 総 説 >

- 1) M. Yamaguchi, Catalytic Conjugate Addition of Stabilized Carbanions. "Comprehensive Asymmetric Catalysis. Supplement 1," Eds. E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, pp 151-159, Springer (2004).
- 2) M. Yamaguchi, Gallium in Organic Synthesis. "Main Group Metals in Organic Synthesis," Eds. H. Yamamoto, K. Oshima, pp 307-322, WILEY-VCH (2004).
- 3) M. Yamaguchi, Product Class 2: Gallium Compounds. "Science of Synthesis," Ed. H. Yamamoto, Vol.7 pp 387-412, Georg Thieme Verlag (2004).
- 4) 山口雅彦・有澤美枝子, 安定カルベンの合成, 構造と有機金属錯体触媒. *化学*, **60**, 72-73 (2005).
- 5) 山口雅彦, 有機ヘテロ元素化合物を遷移金属触媒で合成! *化学*, **61**, 30-31 (2006).

<国際会議等における招待講演>

- 1) 16th International Symposium on Chirality, 2004, July, New York, USA.  
Chemistry of Optically Active Helicenes.
- 2) 18th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, 2005, September, Chamonix, France.  
Transition Metal-Catalyzed Synthesis of Organosulfur and Organophosphorous Compounds.
- 3) Pacificchem 2005, December, Hawaii, USA.  
Non-planar  $\pi$ - $\pi$  Interactions of Helicene.
- 4) Pacificchem 2005, December, Hawaii, USA.  
Organic Synthesis Using Organogallium Compounds.