

金属触媒の複合利用による安定化学結合の 活性化と合成的変換

Activation and Synthetic Transformation of Stable Chemical Bonds by Cooperative Metal Catalysis

檜山 爲次郎 (Hiyama Tamejiro)

中央大学・研究開発機構・教授



研究の概要

異なる金属触媒を複合的に利用すれば、その協働的触媒作用によって炭素-水素結合や炭素-炭素結合を活性化し、アルケンやアルキンへ付加させる反応を見つけた。ピリジンやインドール類ホルムアミドの炭素-水素結合や sp^2 および sp^3 炭素-シアノ結合も反応利用できる。また、金属触媒と不飽和結合との協働的相互作用に基づく炭素-水素結合の活性化も可能にした。

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学

キーワード：錯体・有機金属触媒

1. 研究開始当初の背景

有機合成は、高度な文明社会を支える有用物質とくに π 電子共役系の創製に大きく寄与している。しかしながら、環境調和、省資源、安全性の観点から解決すべき課題は依然として多い。有機合成化学における最も重要な分子変換として、第一はC-C結合形成反応である。これは、有機分子の骨格を構築する極めて基本的な手段であり、これまで多くの反応が開発されている。しかしながら、予め原料分子に金属やハロゲンなどを導入して官能基化したのち、これを手がかりにC-C結合を構築するクロスカップリング反応に限られていた。このため、有機分子に数多く含まれる炭素-水素、炭素-炭素、炭素-窒素、炭素-酸素結合（以下それぞれC-H、C-C、C-N、C-O結合と略記）を活性化して新しいC-C結合を形成する反応が求められるようになった。これらの結合活性化に遷移金属触媒が有効だが、この選択は簡単でない。

2. 研究の目的

上記の背景のもと、本研究では異なる金属触媒を複合的に利用し、その協働的触媒作用によって、通常は反応しないC-H、C-C、C-N、C-O結合をそれぞれ選択的に活性化し、C-C、C-N、C-O結合を触媒的に形成する実用性と一般性に優れた変換反応の創出を目指す。とくに、各種不飽和結合への付加反応によって新しい結合を二つ一挙に構築することを主眼とする。将来のグリーンケミストリーに貢献し、医薬品から有機材料分子の合成

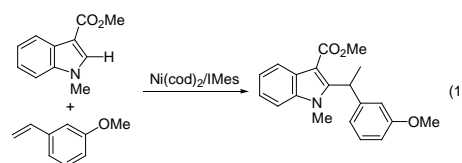
に関連するファインケミカル、直鎖アルコールの簡便な製造を可能にする触媒反応の創出を目指す。

3. 研究の方法

ニッケル、パラジウムをはじめとするいろいろな遷移金属とルイス酸の協働触媒による不活性結合の新しい変換反応を開発する。とくに、アルケンを基礎原料とする現代有機工業化学に鑑み、アルケンに対する付加反応の開発に注力する。具体的には、これまで開発してきたヒドロアリール化反応およびカルボシアノ化反応の基質適用範囲拡大をすすめ、合成反応としての一般性を確立する。活性化が困難なアルキルC-H結合の活性化による不飽和化合物のヒドロアルキル化反応を開発する。遷移金属/ルイス酸協働触媒をC-CN結合以外のC-C、C-N、C-O結合の活性化に応用して、アミノシアノ化反応、アルコキシシアノ化反応、カルボアシル(イミノ)化反応、カルボアミド化反応、アミノアミド化反応およびアルコキシアミド化反応を開発する。

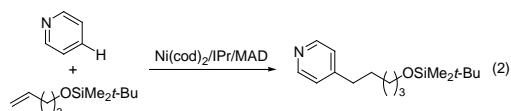
4. これまでの成果

メトキシカルボニル基を3位に有するN-メチルインドールの2位C-H結合をニッケル

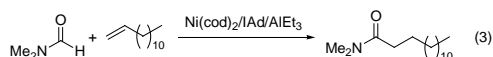


ル触媒により活性化、アルケンへの付加反応を見つけた (文献 1)。一方、スチレン類を用いると、Markovnikov 則に従った付加生成物が得られる (式 1)。

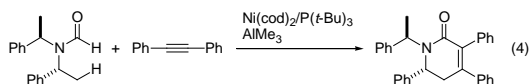
ニッケル触媒と IPr 配位子、かさ高いアルミニウム化合物 MAD を Ni 触媒と併用すると、ピリジンの 4 位 C-H 結合を選択的に活性化し、アルケンへの付加反応が進行することを見つけた (文献 2, 式 2)。かさ高い配位子と Lewis 酸が、通常は反応活性な 2 位の C-H 結合を立体的に抑制した結果である。



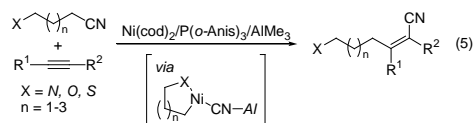
ニッケル/アルミニウム協働触媒により、ジメチルホルムアミドの C-H 結合への末端アルケンへの挿入させ、アルケンの炭素数が 1 つ増えたアルカン酸アミドの合成に成功した (文献 3, 式 3)。



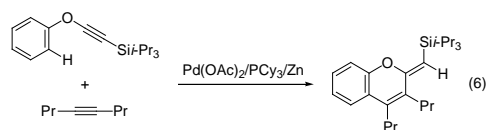
N, N'-ビス (第二級アルキル) ホルムアミドを内部アセチレンにヒドロカルバモイル化を行うと、ヒドロカルバモイル化とともにアミド窒素上のアルキル末端から水素引き抜き、アルキルカルバモイル化反応が進行し、 δ -ラクタムを得た (文献 4, 式 4)。



アセトニトリルや適切な位置に配位性官能基を有するシアン化アルキルのアルキンへの付加反応を、Ni/Al 協働触媒により達成した (文献 5,6,7, 式 5)。中間体にニッケラサイクルを形成させることによって、副反応である β -水素脱離を抑制している。



アルキニルアリアルエーテルのアルキノキシ基へのパラジウム錯体の求核攻撃を利用して C-H 結合を活性化し、アルキンとの付加環化反応を見つけた (文献 8, 式 6)。この反応は、アルキンを C-H 結合活性化の配向基として利用した初めての例である。



5. 今後の計画

平成 24 年度はアルケンへのヒドロアリール化反応の一般化と応用に関する研究を進め、触媒的不斉合成へ展開する。合わせて金属と不飽和結合の協働作用による sp^3C-H 活性化、不飽和結合のアミノシアノ化反応を開発する。

さらに、アルケンへの分子間カルボシアノ化反応、さまざまな不飽和結合との協働作用によるアレーン C-H 結合の活性化を開発する。カルボアシル化、アミノアシル化、アルコキシアシル化反応の可能性を調べ、シアノ基以外の炭素官能基の利用を目指す。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

(1) Nickel-catalyzed hydroheteroarylation of vinylarenes

Nakao, Y.; Kashihara, N.; Kanyiva, K. S.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4451-4454.

(2) Selective C-4 Alkylation of Pyridine by Nickel/Lewis Acid Catalysis

Nakao, Y.; Yamada, Y.; Kashihara, N.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13666-13668.

(3) Regioselective Hydrocarbamoylation of 1-Alkenes

Miyazaki, Y.; Yamada, Y.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 298-300.

(4) Dehydrogenative [4 + 2] Cycloaddition of Formamides with Alkynes through Double C-H Activation

Nakao, Y.; Morita, E.; Idei, H.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3264-3267.

(5) Heteroatom-Directed Alkylcyanation of Alkynes

Nakao, Y.; Yada, A.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10024-10026.

(6) Nickel/Lewis acid-catalyzed carbocyanation of alkynes using acetonitrile and substituted acetonitriles"

Yada, A.; Yukawa, T.; Idei, H.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 619-634.

(7) Nickel/Lewis Acid-Catalyzed Cyanoesterification and Cyanocarbamoylation of Alkynes

Hirata, Y.; Yada, A.; Morita, E.; Nakao, Y.; Hiyama, T.; Ohashi, M.; Ogoshi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10070-10077.

(8) Palladium-catalyzed cycloaddition of alkynyl aryl ethers with internal alkynes via selective *ortho*-C-H activation

Minami, Y.; Shiraiishi, Y.; Yamada, K.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, ASAP.

(9) 2012 年 フンボルト賞受賞
ホームページ等

<http://www.chem.chuo-u.ac.jp/~omega300/index.html>