

## 研究課題別評価

### 1 研究課題名:

触媒的不活性炭素結合切断反応の設計・開発・展開

### 2 研究者氏名: 垣内 史敏

グループメンバー: 水島 英一郎 (研究期間 H15.4.1~H18.3.31)

グループメンバー: 小谷 真志 (研究期間 H15.4.1~H16.3.31)

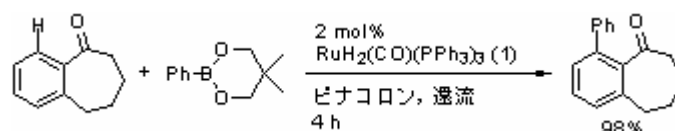
### 3 研究のねらい:

炭素-水素結合や炭素-酸素結合などの結合は、結合エネルギーが大きいため通常不活性であり、有機合成反応に利用することは困難である。こらら不活性結合を合成反応を利用することが可能となれば、有機合成化学における方法論を大きく変えることが可能になると考え研究を行った。特に、有機合成化学において重要である炭素-炭素結合生成反応の新手法の開発、有機合成化学において重要かつ有用な合成中間体である有機ケイ素化合物の新規合成法の開発、またこれら反応の反応機構を明らかにし、反応の高効率化や、新しい作用原理の発見を目指し研究を行った。

### 4 研究成果:

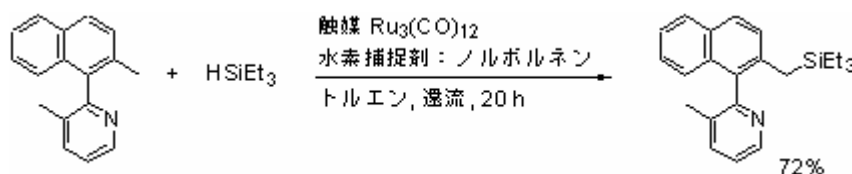
#### 1) 炭素-水素結合切断を経る芳香環への炭素基導入の新手法の開発

炭素-水素結合を利用した炭素-炭素結合生成反応の新しい型として、芳香族ケトンと芳香族ボロン酸エステルとの反応による芳香族ケトンのオルト位選択的なアリール化反応を開発した。この反応では、 $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$  (1) 錯体が高い触媒活性を示した。また、触媒反応を効率的に進行させるために、溶媒としてピナコロン、またはアセトンを用いることが重要であることを明らかとした。この反応の適用範囲は広く、様々な芳香族ケトンやエステルを基質に用いることが可能であった。芳香族ボロン酸エステル以外にも、アルケニルボロン酸エステルやアルキルボロン酸エステルを用いることも可能であり、それぞれ対応するアルケニル化およびアルキル化生成物が得られることを明らかにした。



#### 2) 炭素-水素結合切断を経るシリル化反応の開発

芳香族イミン、オキサソリン、ピリジン、アミンなどの含窒素芳香族化合物の炭素-水素結合切断を経るオルト位選択的なケイ素化反応の開発に成功した。この反応では、触媒として錯体 1 または  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  (2) が高い活性を示した。ケイ素源として種々のトリオルガノヒドロシランを用いることができる。この反応では形式的に水素2原子が余るが、tert-ブチルエチレンまたはノルボルネンなどのオレフィンを水素化することにより処理する手法を用いれば、触媒反応が高効率的に進行することを見出した。また、 $\text{sp}^2$ 炭素-水素結合のみならず、 $\text{sp}^3$ 炭素-水素結合切断を利用したシリル化反応へと展開した。

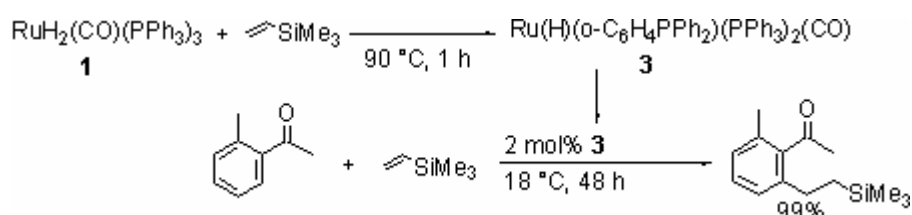


この反応は、ベンジル位のメチル基選択的に進行する。現段階では、ベンジル位の炭素-水

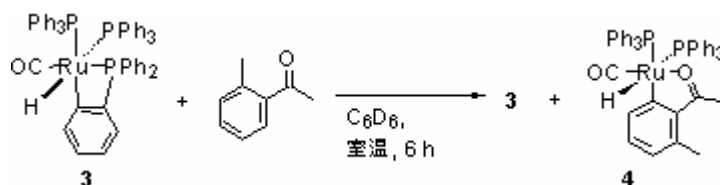
素結合のシリル化を行えるに留まっているが、更なる詳細な検討を加えることにより、多様な  $sp^3$ 炭素-水素結合の切断を経るシリル化反応も可能になると考えている。

### 3) 炭素-水素結合のオレフィンへの付加反応の機構の解明

芳香族炭素-水素結合のオレフィンへの付加反応の高効率化を目指し検討を行ったところ、錯体 **1** を予めトリメチルビニルシランと反応させることにより、高活性を示す  $Ru(H)(o-C_6H_4PPh_2)(PPh_3)_2(CO)$  (**3**) を発生させることが可能であることを見出した。錯体 **3** を触媒に用いれば、芳香環のアルキル化反応が温でも定量的に反応が進行し、目的のアルキル化生成物が定量的に得られることを見出した。この方法では従来法より反応温度を約  $100^\circ C$  低下させることができた。また、触媒量を  $0.1\text{ mol}\%$  ( $1/1000$  当量) に減少させることも可能である。不活性炭素-水素結合を利用した合成反応において、このような高効率で進行する反応系は未だ報告されておらず、現在多くの国々で活発に研究が行われているこの分野の関連研究に、重要な知見を与える結果であると考えている。

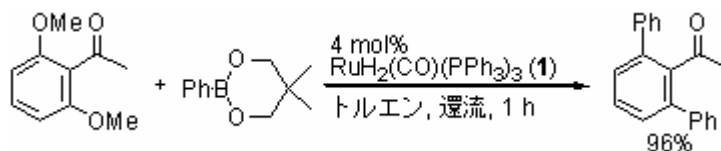


触媒反応の進行を  $^{31}P$  NMRならびに  $^1H$  NMRで追跡することにより、触媒サイクルの resting stateとして錯体 **3** と、芳香族ケトンのオルト位がメタル化された錯体 (**4**) が存在することを分光学的手法により決定した。今後、これらの知見を基にして反応性と構造の相関に関して詳細に検討し、より活性の高い錯体の合成が可能になると期待できる。



### 4) 芳香族エーテルの炭素-酸素結合切断を経る炭素-炭素結合生成反応の開発

芳香族エーテルの芳香族炭素-酸素結合切断を経る有機ホウ素化合物とのカップリングによる炭素基導入の新技术を開発した。オルト位にアルコキシが存在する芳香族ケトンを用いて有機ボロン酸エステルとのカップリング反応を、**1** を触媒に用いてトルエン還流条件下で行うことにより、炭素-酸素結合の切断を経るに有機基導入反応が定量的に進行することを見出した。



これまでに芳香族炭素-酸素結合の低原子価遷移金属錯体への酸化的付加反応を直接観測した例は知られていなかった。**1** とオルトフェノキシピバロフェノンとの反応を行ったところ、オルト位の炭素-酸素結合がルテニウムへ酸化的付加した錯体を得られた。これは、エーテル結合の芳香族炭素-酸素結合の遷移金属への酸化的付加を直接観測した初めての例である。このようにヘテロ原子の金属への配位を利用すれば通常切断が困難な結合を切断する

だけでなく、生成した錯体を安定化できるため様々な結合を安定に単離同定することが可能となることが明らかとなった。

#### 5 自己評価:

さきがけ研究を通して、不活性炭素結合を利用したいくつかの合成反応を開発することができた。特に、炭素—水素結合を利用した反応では、これまでの手法では炭素—炭素不飽和結合に単純付加させる型の反応がほとんどであった。本研究で見出した有機ホウ素化合物とのカップリング反応では、M-H 種をケトンなどのカルボニル化合物と反応させることにより M-OR 種へ変換し、有機金属試薬とカップリングさせるという新しい合成手法を開発することができた。また、ヘテロ原子が金属へ配位することにより様々な不活性炭素結合の切断が容易になり、それらを利用した触媒反応へと展開できることを明らかにした。

本研究で開発した触媒系や方法論は、多くの国々で関連する研究が盛んに研究されるようになってきていることから明らかなように、これからも広く発展して行くものと期待している。

#### 6 研究総括の見解:

環境低負荷という見地と有機合成原料基盤の広がりという見地とから、極めて重要な反応、すなわち炭素—水素結合を直接有用基へと変換するという手法の展開を図った。切断可能な結合を炭素—水素結合以外に、炭素—酸素結合などヘテロ環原子結合も本反応がつかえることも示された。反応のスコープが限定的であることが課題であるが、当面大きな進歩が見られ、将来の発展が期待される。

#### 7 主な論文等:

##### 論文(原著論文)発表

1. Fumitoshi Kakiuchi, Mayumi Usui, Satoshi Ueno, Naoto Chatani, and Shinji Murai  
The Ruthenium-Catalyzed Functionalization of Aryl Carbon-Oxygen Bonds in Aromatic Ethers with Organoboron Compounds  
*Journal of the American Chemical Society*, 126巻, 9号, 2706-2707ページ, 2004年
2. Fumitoshi Kakiuchi, Kazuyuki Tsuchiya, Mitsutaka Matsumoto, Eiichiro Mizushima, and Naoto Chatani  
Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub>-Catalyzed Silylation of Benzylic C-H Bonds in Arylpyridines and Arylpyrazoles with Hydrosilanes via C-H Bond Cleavage  
*Journal of the American Chemical Society*, 126巻, 40号, 12793-12794ページ, 2004年
3. Fumitoshi Kakiuchi, Yuusuke Matsuura, Shintaro Kan, and Naoto Chatani  
A RuH<sub>2</sub>(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-Catalyzed Regioselective Arylation of Aromatic Ketones with Arylboronates via Carbon-Hydrogen Bond Cleavage  
*Journal of the American Chemical Society*, 127巻, 16号, 5936-5945ページ, 2005年

##### 受賞

1. 有機合成化学協会奨励賞, 2003年3月
2. 平成17年度文部科学大臣表彰 若手科学者賞, 2005年4月