

戦略的創造研究推進事業  
研究領域「低エネルギー、低環境負荷で持続可能な  
ものづくりのための先導的な物質変換技術の創出」  
(ACT-C)

研究課題「金属触媒を利用する安定結合の活性化と新規  
合成変換法の創出」

研究終了報告書

研究期間 平成24年10月～平成30年3月

研究代表者: 檜山 爲次郎  
(中央大学 研究開発機構, 教授)

# 目次

|  |      |
|--|------|
| § 1. 研究実施の概要                           | (2)  |
| (1) 実施概要                               |      |
| (2) 顕著な成果                              |      |
| § 3. 研究実施体制                            | (4)  |
| (1) 研究体制について                           |      |
| (2) 国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について |      |
| § 4. 研究実施内容                            | (5)  |
| § 6. 成果発表等                             | (14) |
| (1) 原著論文発表                             |      |
| (2) その他の著作物                            |      |
| (3) 国際学会発表及び主要な国内学会発表                  |      |
| (4) 知財出願                               |      |
| (5) 受賞・報道等                             |      |
| (6) 成果展開事例                             |      |
| § 7. 研究期間中の活動                          | (21) |
| (2) 主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動        |      |

## § 1. 研究実施の概要

### (1) 実施概要

持続可能な社会の実現に向けて、低廃棄物、低エネルギー、資源の持続的な利用を可能にする環境に調和した有機合成反応の創出が喫緊の課題である。本研究では、炭素-炭素不飽和結合を配向制御基として炭素-水素結合(以下、C-H 結合と称する。)などの安定結合を活性化し、各種不飽和低分子に付加させて有用物質創製を可能にする反応を開発し、未来社会に求められるグリーンケミストリーに大きく貢献することを目的としている。

ここまでの研究結果を記す。檜山グループは三重結合に酸素が結合したアルキノキシ基や通常のアルキニル基を用いてパラジウム触媒との協働作用によりさまざまな位置の C-H 結合を選択的に活性化することに成功した。本手法により、複数の不斉炭素を有する縮合環状化合物や、固体状態で蛍光発光する中性またはカチオン性化合物など、いろいろな含酸素芳香族化合物の直截合成に成功した。福澤グループは新たな光学活性配位子の開発し、見つけた反応の不斉化を検討するとともに、面不斉環化反応を開発し、生物活性物質の開発につなげている。石井グループはアルキン配位金属錯体の反応性に関する研究を錯体レベルで推進し、C-H 結合の活性化に関する成果だけでなく、C-C 結合を活性化する新形式の変換反応の発見など、有益な情報を得ることに成功した。

### (2) 顕著な成果

<優れた基礎研究としての成果>

1. Yasunori Minami, Kotomi Yamada, Tamejiro Hiyama, “Palladium-catalyzed Hydrobenzylation of *ortho*-Tolyl Alkynyl Ethers by Benzylic C-H Activation: A Remarkable Alkynoxy-Directing Effect” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 10611-10615. (DOI: 10.1002/anie.201304893)

独自に創出したパラジウム触媒とオキシアルキニル基との協働作用により、アルキニルオルトトリルエーテルのベンジル位 C-H 結合を活性化することに成功し、分子内ヒドロベンジル化反応が *syn* 選択的に進行することを見つけた。生成物は同一反応容器中で各種ベンゾフラン誘導体に変換できる。さらに、この研究をとおして C-H 結合を活性化するさまざまな反応形式を着想することができ、不飽和結合と金属錯体との相互作用に対して新たな可能性を明示した。実際に、次項のヒドロアルキル化の達成に大きくかかわっている。

2. Yasunori Minami, Yuta Noguchi, and Tamejiro Hiyama, “Intramolecular Hydroalkylation via Activation of *tert*-Butyl C-H Bond in Silylethynyl Aryl Ethers” *Chem. Lett.* **2016**, 55, 1210-1212. (DOI: 10.1246/cl.160618)

ベンゼンなどの芳香族化合物とは異なり、活性化されていない脂肪族 C-H 結合を精密有機合成反応に適用することは容易ではない。とくに、不飽和結合化合物に付加させる反応は、最も理想的な有機合成反応であるのにもかかわらず、本研究を着手した時点では皆無であった。私たちは、上述のヒドロベンジル化の研究成果を元に、アルキノキシ基とパラジウム触媒との相互作用に有機酸を加えるという新たな触媒系を見つけ、脂肪族 C-H 結合の反応利用に成功して、いろいろなクロマン誘導体の合成を行うことができた。

<科学技術イノベーション・課題解決に大きく寄与する成果>

1. Yasunori Minami, Mayuko Kanda, Megumi Sakai, Tamejiro Hiyama, “Palladium-Catalyzed Annulation of Alkynyl Aryl Ethers with Isocyanates through *o*-C-H Cleavage. Synthesis of Solid-state Emissive 2-Methylidene-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ones”, *Tetrahedron*, **2015**, 71, 4522-4534. (DOI: 10.1016/j.tet.2015.02.062)

これまでに多くの C-H 結合活性化を利用する反応が開発されているが、その反応が直接的に有機機能材料の合成につながった例は少ない。本研究は、これまでに培った成果をもとに、当該結合活性化を利用し、固体状態で良好な蛍光発光を示すベンゾオキサジノン類の創製に成功した。原料に利用したアルキニルアリアルエーテルもフェノール類から簡便に誘導でき、最終生成物に特殊な元素を使用していないため、未来社会に向けて持続供給可能な新規固体有機材料分子を合成する方法を新反応創出によって開発したことになる。

2. Takeshi Komiyama, Yasunori Minami, and Tamejiro Hiyama, “Aryl(triethyl)silanes for Biaryl and Teraryl Synthesis by Copper(II)-Catalyzed Cross-coupling Reaction” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15787-15791. (DOI: 10.1002/anie.201608667)

複雑な機能性芳香族材料化合物を対象とするC-H結合の活性化では、低溶解性および低反応性、反応位置の選択性制御などが、本質的な課題になる。これに対して、いったんリアルキシル基に変換して、C-C結合に変換する合成戦略が想定できる、研究開始段階においてトリアルキシル基は限定例を除いてクロスカップリングにまったく使用できなかった。われわれは、銅(II)触媒を用いると、芳香族トリアルキシルシランとヨウ化アリールとのクロスカップリングが円滑に進行することを見つけ、上記新合成戦略の課題に対する一つの解を提供することができた。

### § 3. 研究実施体制

#### (1) 研究体制について

##### ① 「檜山」グループ

研究代表者: 檜山 爲次郎 (中央大学研究開発機構, 教授)

研究項目

- ・金属触媒を利用する安定結合の活性化と不飽和結合への付加反応の開発ならびに合成的変換
- ・提案する全ての触媒反応の開発, 合成した新規化合物の物性評価

参画した研究者の数 (研究員 1名, 研究補助員 1名, 学生 11名)

##### ② 「福澤」グループ

主たる共同研究者: 福澤 信一 (中央大学応用化学専攻, 教授)

研究項目

- ・光学活性配位子の合成および触媒活性の研究, 天然物の全合成などへの応用研究
- ・不斉炭素-炭素結合形成反応の検討
- ・光学活性配位子の合成・反応利用
- ・アルキニルフェロセニルエーテルとアルキンの不斉分子間環化反応
- ・炭素-水素結合切断を伴うベンゾチアゾールの直截的スルフェニル化反応
- ・サリチルアルデヒド誘導体を基質とした不斉ドミノアリルスタニル化/ヘック反応
- ・炭素-水素結合切断を伴う N,N'-ジアセチルフェニレンジアミンとジインの重合反応

参画した研究者の数 (研究員 2名, 研究補助員 0名, 学生 16名)

##### ③ 「石井」グループ

主たる共同研究者: 石井 洋一 (中央大学応用化学専攻, 教授)

研究項目

- ・活性触媒の構造および反応機構の解明
- ・金属錯体の構造決定および反応機構の解析
- ・錯体反応の研究に基づく新規金属触媒の創出
- ・分子集合様式の解析

参画した研究者の数 (研究員 2名, 研究補助員 0名, 学生 9名)

#### (2) 国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

- ・ 中央大学 応用化学専攻 有機元素化学研究室 山下 誠 教授, 鈴木克規 助教  
X線結晶構造解析による有機化合物の構造同定についての連携 2016年度まで
- ・ 中央大学 応用化学専攻 無機物質創製化学研究室 芳賀正明 教授, 小澤寛晃 助教 (2017年度に学内で異動)  
合成した化合物の光物性の評価についての連携
- ・ 住友化学株式会社 池平秀行, 大家健一郎, 後藤 修  
ケイ素化合物を経由する有機化合物の環境調和型迅速変換手法の確立
- ・ お茶の水女子大学 基幹研究院自然科学系 鷹野景子 教授  
埼玉医科大学 教養教育学科 土田敦子 講師  
錯体の DFT 計算による反応機構の評価についての連携
- ・ Universitat de Girona, The Institute of Computational Chemistry and Catalysis (IQCC)  
Dr. Albert Poeter  
発見した有機合成反応について, DFT 計算による反応機構の評価についての連携
- ・ 東京大学 生産技術研究所 北條博彦 准教授  
合成した金属錯体の物性評価についての連携

## § 4. 研究実施内容

### 研究項目1 C-H 結合活性化を利用する不斉炭素-炭素結合形成反応

(中央大学 檜山グループ, 中央大学 福澤グループ, 中央大学 石井グループ)

#### ①研究のねらい

光学活性配位子を利用して有機化合物の特定の C-H 結合を金属触媒により活性化し、アルケンとの不斉付加反応が達成できれば、原子効率に優れた不斉アルキル化反応として創薬や材料合成への利用につながる。sp<sup>3</sup>-C-H 結合の立体選択的活性化に成功すれば、不斉炭素を一挙に三つ構築できるようになる。本研究では、有機化合物内にありふれている不飽和結合官能基と金属触媒との協働作用によって上記の課題を成し遂げ、複雑な薬理活性化合物の迅速合成を達成する反応の創出を目指す。

#### ②研究実施方法

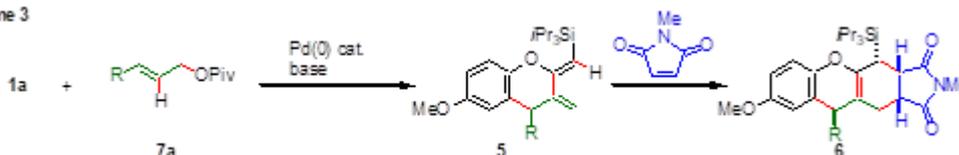
まず、C-H 結合のアルケン類への付加反応の確立、脂肪族 C-H 結合を活性化できる手法の確立を目指す。パラジウム錯体を主とする触媒反応、およびルテニウムやロジウム、イリジウム錯体を用いる錯体反応の両面から検討する。確立できた後、不斉配位子を用いる反応の不斉化を検討する。檜山グループが、提案する触媒反応の設計と最適化、すなわち遷移金属、配位子、反応温度、溶媒の最適化を実施する。錯体反応の検討は石井グループが主導して行う。錯体反応の研究で得られた情報を檜山グループが触媒反応へと展開していく。合わせて、福澤グループが必要な金属配位子、とくに光学活性配位子を合成し、その触媒作用を検討する。

#### ③採択当初の研究計画（全体研究計画書）に対する現在の研究進捗状況と得られた成果

##### アルケン類との付加環化反応の確立

単純にアルケンを用いても反応しにくいことがわかったので、形式的にアルケンが反応した生成物が得られるように、反応相手のアルケンの構造を工夫した。それに合わせて反応経路を設計しなおして、適切な反応条件を設定して検討した。

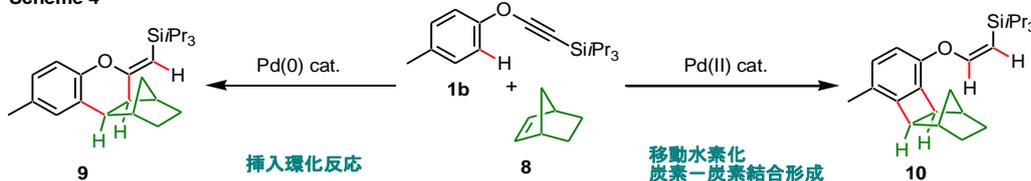
Scheme 3



その結果、炭素-炭素二重結合化合物の一つであるピバル酸アリルを反応相手に用いると、パラジウム(0)触媒と塩基存在下、2環化合物クロマンが収率よく得られた。(Scheme 3, 発表文献 A-9) . この反応では基質と反応剤双方の C-H 結合を活性化している。開発した反応を応用することにより、多様なビスメチレンクロマン類が合成可能となった。生成物 5 と電子不足アルケンまたはアルキンとの Diels-Alder 反応を検討したところ、付加環化体の 4 位の官能基を避けるように立体選択的に進行することがわかり、不斉炭素を最大四つ含む縮合環状化合物 6 が得られた。

上記の結果から、アルケンの中間金属錯体への挿入自体は十分に進行すると考えられた。すなわ

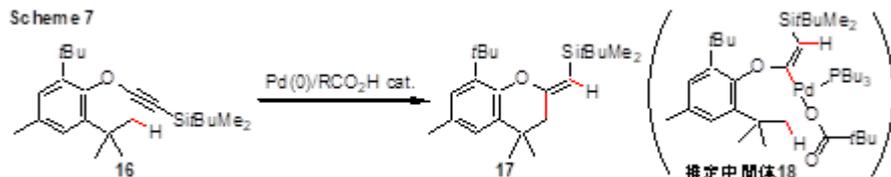
Scheme 4



ち、アルケンの C-H 結合への挿入を期待どおりに行うには、挿入後の β-水素脱離を抑制することが重要と考えられた。この考えに基づき、アルキニルアリールエーテル 1b と中間に生じるパラジウム錯体において β-水素脱離しにくいビシクロアルケン類のノルボルネン 8 との環化反応を検討した(Scheme 4, 発表文献 A-10) . ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム 0 価錯体を触媒に用いて反応させると、期待どおり付加環化生成物 9 がエキソ選択的に生成した。一方、パラジウム 2 価錯体を触媒に用いると、反応経路が変わり、アルキノキシ基への移動水素化を伴った反応によりベンゾシクロブテン 10 が選択的に生成した。アルケン類との反応について触媒条件を適切に設計することにより、反応そのものを変更できることは興味深く、今後錯体研究により反応性制御の詳細を追求したい。

## 鎖状アルコールの $\gamma$ 位立体選択的アルケニル化の確立

アルキノキシ基と金属触媒による、アルカン C-H 結合の活性化, 続く他のアルキンとの二重挿入反応を検討した。



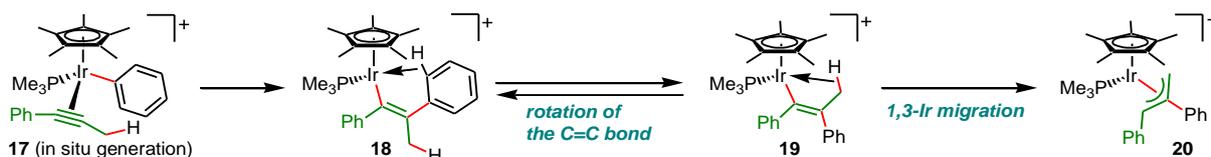
安定に取り扱える 2,6 位の両方に *tert*-ブチル基を有するアリールアルキニルエーテル **16** を用いて、メチル C-H 結合へのアルキノキシ基への分子内挿入を検討した。パラジウム(0)価錯体と有機酸を触媒に用いると、収率よく反応が進行した(Scheme 7, 発表文献 A-8)。通常の C-H 結合活性化反応では、まず C-H 結合を活性化した後にアルキン挿入などを行うが、本手法では先にアルキニル基をヒドロパラデーショで活性化してから C-H 結合を活性化する点に特色がある。われわれのプロジェクト全体で推し進める不飽和結合と金属錯体との相互作用による安定結合の活性化という達成目標に対して一つの最適解となるもので、極めて重要な成果であり、また汎用性も期待できると考える。

## 錯体反応による新しい C-H 結合活性化の研究

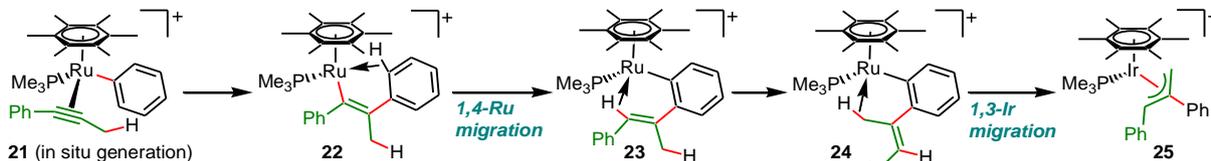
ここまで述べた反応系では炭素-炭素三重結合と金属錯体との協働作用が鍵となっており、これを錯体レベルで理解できれば、上記反応の機構解明につながるだけでなく、安定結合の活性化を経る新反応創出や不斉反応を達成する端緒が得られると期待できる。石井グループが中心となり、さまざまなアルキンが配位した金属錯体を系中発生させることにより、検討を推進した。

研究を進める中で、 $\text{PhC}\equiv\text{CMe}$  が配位したカチオン性フェニルイリジウム錯体を発生させると、速やかに  $\text{Ph-Ir}$  結合への挿入が進行し、生じたビニル錯体中間体が  $\text{C}=\text{C}$  結合の回転により異性化し、さらに Ir 中心がビニル位からアリル位へ 1,3-転位したカチオン性アリルイリジウム錯体が得られた(Scheme 8, 発表文献 C-8)。すなわち、挿入に続いてメチル C-H 結合を活性化している。重水素標識化実験により、実際に 1,3-転位が主な反応経路で、残りの経路は 1,4-転位が 2 度進行する経路であることを確認した。これまでも形式的な金属の 1,3-転位の報告例はあるが、実際に 1,3-転位が進行していることを示した例はほとんどなく、新規な C-H 結合活性化反応として意義深い。1,3-転位の一般性について検討するため、 $\text{PhC}\equiv\text{CMe}$  が配位したカチオン性フェニルルテニウム錯体の反応挙動について検討した。その結果、イリジウムの場合と同様に、カチオン性アリルルテニウム錯体が生成した (Scheme 9, 発表文献 C-7)。ルテニウムの場合は、アルキンの挿入の後に 1,4-転位が 2 度進行する経路でアリル錯体が生成している。本系は、8 族金属においても 1,4-転位が進行することを初めて確認したものである。

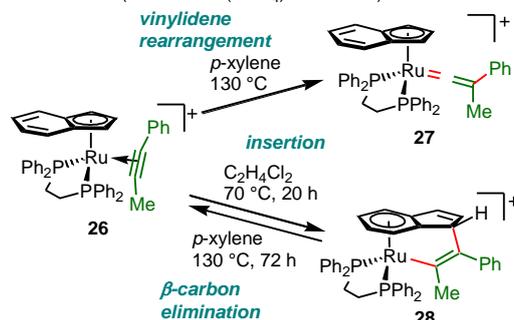
Scheme 8 (counter ion ( $\text{BAR}^{\text{F}_4}$ ) is omitted.)



Scheme 9 (counter ion ( $\text{BAR}^{\text{F}_4}$ ) is omitted.)



Scheme 10 (counter ion ( $\text{BAR}^{\text{F}_4}$ ) is omitted.)



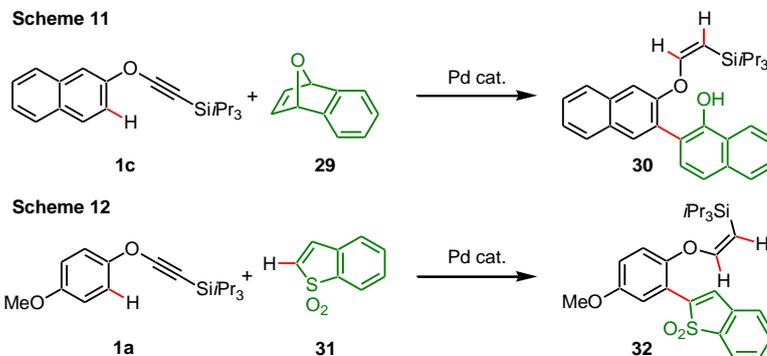
また、カチオン性インデニルルテニウム錯体を用いて検討を行った。アルキンを配位させて  $70^\circ\text{C}$  で加熱すると、インデニル-Ru 結合間にアルキンが挿入したシクロメタル錯体 **28** がまず生成し、これを  $130^\circ\text{C}$  で加熱すると通常起こりにくいとされる逆反応のアルキンの  $\beta$  炭素脱離が進行し、同時にビニリデン錯体 **27** が生成することを明らかにした (Scheme 10, 発表文献 C-11)。この結果は、内部アルキンの

安定な C-C 結合の切断を伴う新反応が、適切なビニル金属錯体の生成を鍵として創出できることを示唆している。

④当初計画では想定されていなかった新たな展開があった場合、その内容と展開状況と得られた成果

#### 水素受容剤を用いない脱水素炭素-炭素結合形成反応

アルキニルアリアルエーテルとノルボルネンとの反応結果を元に、アルキノキシ基の水素受容性を生かした新しい反応の開発を目指した (Scheme 11, 12, 発表文献 C-9)。その結果、アルキニル-2-ナフチルエーテル **1c** と 1,4-エポキシナフタレン **29** を適切なパラジウム触媒存在下で反応させると、**29** の C-O 結合開裂を伴ってビナフチル **30** が生成する反応を見つけた。ベンゾチオフェンジオキシド **31** を用いると、脱水素カップリングが進行した。



## 研究項目 2 π 電子共役系分子の合成

(中央大学 檜山グループ, 中央大学 福澤グループ, 中央大学 石井グループ)

### ①研究のねらい

研究項目 3 が生物活性物質の合成を目指す研究に対して, 研究項目 2 は機能性材料分子の合成に貢献する革新的分子変換を達成する研究である. 反応の開発をそのまま機能材料分子を直截かつ迅速に合成する手法の開発に直結させ, 環境負荷の低減に大きく貢献して工業原料の製造法を確立し, 新たな製造プロセスの可能性を例示する

### ②研究実施方法

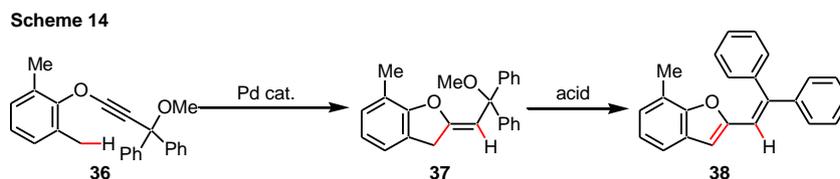
新規機能が期待できるいろいろな構造の π 電子共役系分子を念頭に置き, 研究項目 1 や本項目で新たに創出した反応によって成し遂げる. 檜山グループと福澤グループが, 触媒反応創出と標的 π 電子共役系分子の構造を設計し, 合成する. 石井グループは錯体反応の視点から縮合複素環状化合物の合成について研究を進める. 合成した化合物は各種物性測定と, Varimax による単結晶構造解析を利用した分子間の集合様式により, その詳細を明らかにする. これらの物性測定は, 檜山, 福澤, 石井グループの全てが連携して行う.

### ③採択当初の研究計画 (全体研究計画書) に対する現在の研究進捗状況と得られた成果

#### 合成反応の確立

##### ・ C-H 結合切断を伴うベンゾフラン類の迅速合成法の創出

アルキニル炭素にかさ高いメトキシ (ジフェニル) メチル基を有するアルキニルオルトトリルエーテル **36** を適切なパラジウム触媒条件で加熱すると, ベンジル位 C-H 結合を選択的に活性化し,

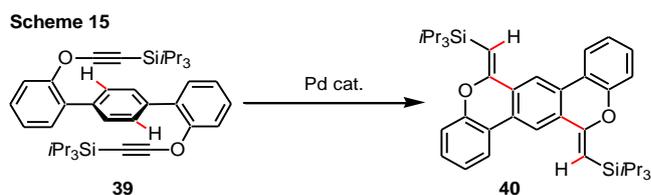


分子内挿入した 2-メチリデン-2,3H-ベンゾフラン **37** が定量的に得られる (Scheme 14, 発表文献 A-18).

これを酢酸で処理すると, 脱メタノールが進行し, 2-(8,8'-ジフェニルエチニル)ベンゾフラン **38** が得られることがわかった. 特筆すべきこととして, C-H 結合活性化を経る *syn*-ヒドロベンジル化は当時は珍しい例であり, また一挙に π 電子共役系が拡張したベンゾフラン類の合成につなげている. さらに, 本反応の条件検討の際に Scheme 14 の最適系だけでなく, いろいろな条件でも反応がベンジル C-H 結合を活性化して進行することがわかった. 実際に, Scheme 7 に記したヒドロアルキル化の発見につながった.

##### ・ シリルエチニルジフェニル-2-イルエーテルの分子内ヒドロアリール化反応

先のヒドロベンジル化反応で見つけた C-H 結合活性化の原理を利用して, π 電子共役系モノマーとして知られるジベンゾピラン類の合成を目指した. その結果, 掲題化合物のエーテル酸素から δ 位にある C-H 結合の活性化に成功した. アルキノキシ基を二つ有するターフェニル **39** をヒ



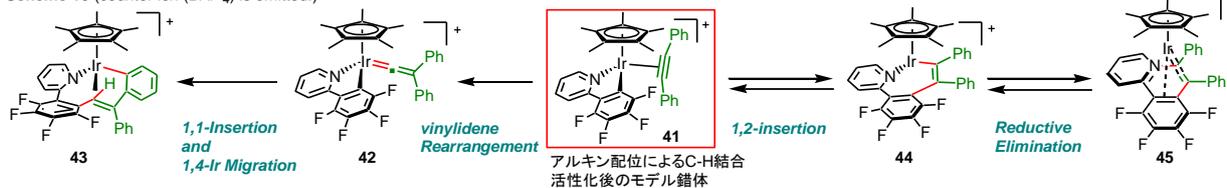
ドロベンジル化と同様のパラジウム触媒系を用いて反応させると, 分子内ヒドロアリール化が二重に進行し, ビス (ベンゾクロメノ) ベンゼン **40** が収率よく得られた (Scheme 15, 発表文献 A-15). 生成物から簡単に π 電子共役系単位として知られている 6,6'-ジアルキル化ジベンゾピランにも変換できる.

##### ・ 縮合複素芳香族カチオン化合物を合成するための錯体研究

ポリフルオロフェニル基が金属と強い σ 結合を形成することに着目し, 金属に配位している不飽和結合化合物の挿入反応を制御することができると考えた. (2-ピリジル)-3,4,5,6-テトラフルオロフェニル配位子およびトラン配位子を有するイリジウム(III)錯体 **41** を反応系中で発生させ, 反応挙動を観測した. その結果, 反応初期には挿入ののちに還元的脱離した Ir(I) η<sup>4</sup>-ピリドイソキノリニウム錯体 **45** が生成しするが, 反応時間を延長すると **45** は **41** に戻り, ビニリデン転位を経て (参考となる研究成果 C-6) **43** に変換されることがわかった (Scheme 16, 発表文献 C-5). この結果から, **41** から **44**, **45** は平衡状態にあり, 熱力学的に安定な **43** に至ることがわかる. ジベンゾピリジニウムカチオンを選択的に生成さ

せるためには、錯体 **45** から速やかにイリジウム錯体を脱離させる必要がある。また、イリジウム上での内部ケトアルキンのビニリデン転位を新たに観測した(石井・檜山グループ共同研究の発表文献 C-1)。

Scheme 16 (counter ion (BAR<sup>F</sup><sub>4</sub>) is omitted.)

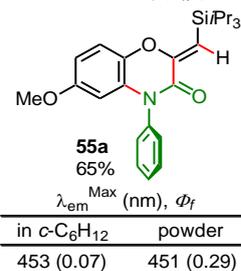
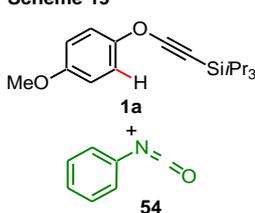


## 物性評価 (合成反応の確立と同時に実施)

### ・アルキニルアリアルエーテルとイソシアナートとの反応：固体発光性ベンゾオキサジノンの評価

アルキニルアリアルエーテルとアリアルイソシアナートを適切なパラジウム触媒存在下で反応させると、ベンゾオキサジノン誘導体 **55a** が結晶性固体として収率 65%で得られる (Scheme 19, 発表文献 A-14, A-16). **36a** に 365 nm の波長の光を照射すると、青色に発光し、溶液中よりも固体状態での量子収率が高かった (発表文献 A-14). 生成物 **55a** の

Scheme 19



Varimax による X 線結晶構造解析の結果、窒素上のベンゼン環がベンゾオキサジノン平面に対してほぼ直交しており、分子どうしの平面間の距離は 5Å 以上離れていた。DFT 計算により、発光は分子内 CT 遷移によるものであり、ベンゾキサジノンの電子求引性アクリルアミド部位が寄与することがわかった。

生成物 **55** はフェノール類から簡便に合成でき、かつ、希少元素を含まない。したがって、置換フェノール類を芳香族炭化水素から簡便かつ自在に大量合成する方法は今後の、敷いては世界的な研究課題であるものの、この成果はフェノール類の効率利用による材料化学への貢献と言えるものであり、それを新反応の創出によって成し遂げたものである。この研究の基となった思想および目的を現実に具現化できたことを考えると、ここで述べた成果は極めて意義深いものである。

### ・固体発光性ベンゾピリリウム塩の合成と光物性の評価

ベンゾピリリウムカチオンは、古くからその反応性および電子受容性に関して研究が進められている。本研究では、アルキニルアリアルエーテル **1a** と 4-オクチンとのパラジウム触媒による反応生成物 **56a** を、ベンゾピリリウム **57a** に収率よく変換できることを見つけた (Scheme 20, 発表文献 A-6). **57a** を *p*-アニスアルデヒドと反応させると、2-アルケニルベンゾピリリウム **58a** に収率よく変換された。 **58a** は、アルキニルアリアルエーテルとアルキンとのパラジウム触媒環化反応から一挙に合成することも可能である。

得られたベンゾピリリウム塩 **57, 58** は全て固体であり、UV (365 nm) を照射すると、固体状態で蛍光発光を示した (Figure 2). 希釈溶液中 (10<sup>-5</sup> M) では全く発光しない。π 共役系が大きくなったこと、フェニル基による分子間反発が効果的に作用したことが好結果をもたらしたと考えている。

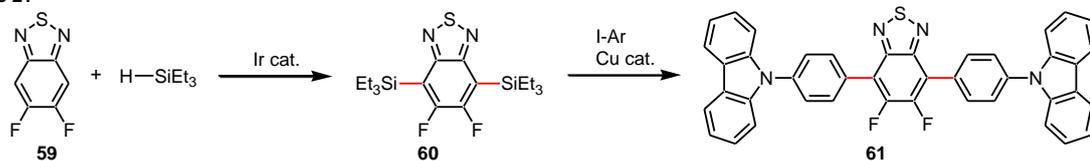
## ④当初計画では想定されていなかった新たな展開があった場合、その内容と展開状況と得られた成果 C-H 結合活性化・ケイ素官能基導入を経る π 電子共役系化合物の効率合成法の創出 (檜山グループ)

ここまで C-H 結合の活性化に着目して研究を進めてきたが、複雑な芳香族化合物を対象とする場合、低溶解性および低反応性、反応の位置選択性の制御が難しく、本質的な課題として立ちはだかった。実際に期待した反応が進行しても、生成物がさらに低溶解性になって、取扱い困難な場合も少なくない。これを打開するため、直截炭素-炭素結合を形成させるのではなく、いったん安定なトリアルキルシリル基を導入して溶解性を向上させ、その後炭素-トリアルキルシリル結合を活性化して C-C 結合に変換する合成戦略を計画した。この戦略はプロセス全体を簡略にするので理想的である。実際、芳香族化合物へのトリアルキルシリル基の導入はトリアルキルシランによる直接シリル化によって比較的容易に行える。ところが、炭素-トリアルキルシリル結合の活性化を行う実用的な手法は研究に着手した時点で全く未知であった。

電子受容芳香族ユニットとして有用な 5,6-ジフルオロベンゾチアジアゾールを標的化合物に定め、先

に開発していた(発表文献 A-13)イリジウム触媒とヒドロシランによる C-H 結合の二重トリエチルシリル化を検討したところ, 生成物 **60** が高収率で得られた. 続いて, ヨウ化アリールとの二重クロスカップリングを徹底的に検討した結果, 銅触媒により達成できることを突き止めた (Scheme 21, 発表文献 A-7). 本触媒系をパラジウム/銅共触媒に改良し, 基質の適用範囲を大幅に拡大した (発表文献 A-2). 本手法により, D-A-D 型芳香族化合物などさまざまな  $\pi$  電子共役系化合物を合成できる.

Scheme 21



### 研究項目 3：各種不斉炭素-炭素結合形成反応を利用する有機機能材料、天然物および生理活性物質の効率合成

(中央大学 檜山グループ, 中央大学 福澤グループ)

#### ①研究のねらい

安定結合活性化を利用した反応による薬理活性物質の効率合成法を開発する。標的とするのは、現在すでに知られている化合物にとどまらず、未来に新たに問われてくるであろう構造の不斉化合物を予測し、先だって構築する手法の開発である。また、光学活性配位子や偏光材料にみられるように、面不斉、および軸不斉骨格を有するいろいろな有機機能材料のニーズが近年ますます高まっている事実を考慮し、研究対象を拡大して、新たな光学活性有機機能分子を構築する反応創出を目指す。

なお、この研究計画の拡大に合わせて、項目名を刷新した。

#### ②研究実施方法

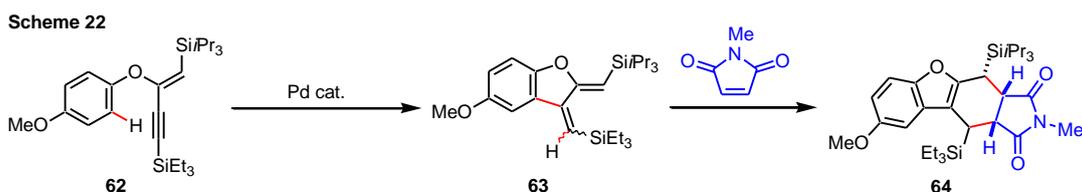
研究開始時は主に福澤グループが実施し、状況に応じて檜山グループが協働して研究を進めることにしていたが、研究機関の中盤から、檜山グループも本格的に福澤グループと共に取り組むことにした。標的とする光学活性化合物を選定し、それを合成するために新たに反応を開発することにより、研究の達成を目指す。生成物の構造、特に不斉炭素の立体配置の決定は Varimax を用いる X 線結晶構造解析により行う。研究項目 1 で記したように、アルキニルアリアルエーテルとスチルベン類との反応が満足な結果を与えなかったこともあり、標的構造および研究対象とする反応創出も変更して、本研究項目 3 の達成に取り組んだ。

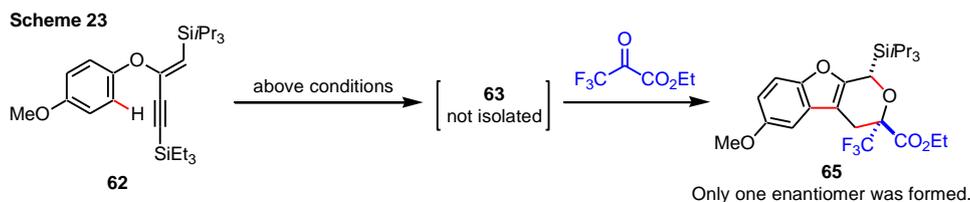
#### ③採択当初の研究計画（全体研究計画書）に対する現在の研究進捗状況と得られた成果

##### 機能性有機分子の合成

生合成経路にもあるように、Diels-Alder 反応は容易に不斉炭素を有する 6 員環炭素環状骨格を構築できる。檜山グループは、この Diels-Alder 反応を最大限に利用し、またこれまでの手法では合成することすら困難な、結果的に研究が満足に進められていないであろう含酸素環状骨格に対する多様性と効率とに優れた合成法の確立を目指した。実際、不斉炭素を複数有する縮合クロマンの構築に成功している。本研究では、不斉炭素を複数有する縮合ベンゾフラン類の効率合成法の創出に取り組んだ。

ケイ素官能基を二つ含む 2-アリーロキシ-1,3-エンイン **62** はパラジウム触媒系によって、新しい分子内 exo-ヒドロアリール化反応を受け、環状エキソジエン体 **63** を収率よく生成した (Scheme 22, 発表文献 A-4)。 **63** と *N*-メチルマレイミドとの Diels-Alder 反応は、かさ高いケイ素基がジエン部の両端に存在しているにもかかわらず意外にも円滑に進行し、4 環性縮合ベンゾフラン **64** が得られることも突き止めた。生成物の構造は各種 NMR スペクトルと Varimax による X 線結晶構造解析により確認した。生成物の立体化学に基づいて、反応はトリエチルシリル基の立体に影響を受けずに **63** の両異性体が endo 付加で進行したことがわかる。電子不足ケトンと反応相手に用いても立体選択的に Diels-Alder 反応が進行し、ジアステレオ選択的にピラノベンゾフラン **65** を得た (Scheme 23)。この場合、反応処理の段階でトリエチルシリル基が脱離した。生成物内のケイ素官能基は、前項目 Scheme 21 で示した銅触媒を用いる炭素-ケイ素結合の活性化法を応用することにより、思いどおりに変換できると想定している。これら Diels-Alder 反応は無触媒で進行するが、これを福澤グループが開発したキラルルイス酸触媒を用いて低温で行うことにより、不斉炭素を四つ有する化合物の不斉合成は次の検討課題である。この研究成果は現在論文準備中である。



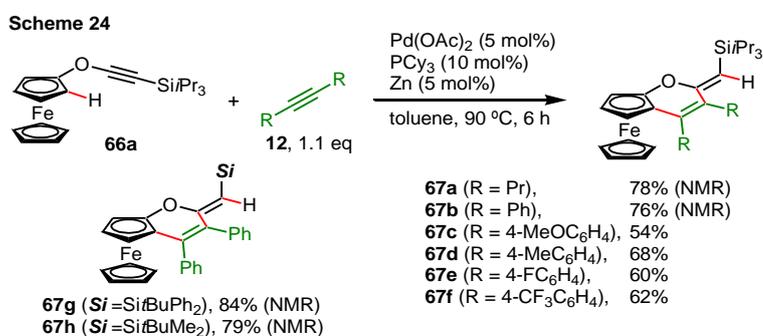


## 薬理活性分子の合成

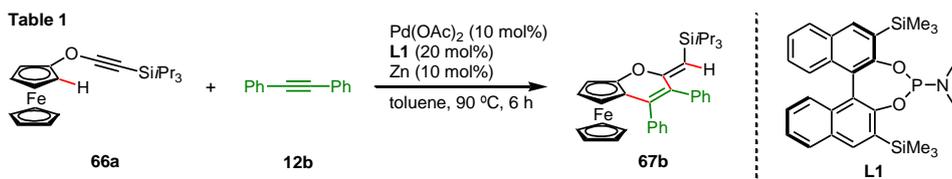
### ・アルキニルフェロセニルエーテルとアルキンとの反応：面不斉環化反応の開発

フェロセンおよびその誘導体はレドックス触媒、キラル配位子、キラル求核触媒など合成化学の分野で利用されてきた。一方、Jaouen らは Tamoxifen 類のベンゼン環部位をフェロセン環に置き換えた Ferrocenyl Tamoxifen の合成を達成し、これが Tamoxifen 類にはない抗エストロゲン活性を示すことを 1996 年に報告した。この報告以降、フェロセン骨格を含む多くの生理活性物質が報告されている。この戦略は既知の生理活性物質の性質を大きく変える有効な手段であるが、そのほとんどは単純な一置換ベンゼンへの適用に限られている。つまり、多置換ベンゼンやヘテロ環縮環ベンゼンへの適用例はほとんどないのが現状である。これらの骨格が医薬品などに普遍的に存在することを考えると、多置換フェロセンやヘテロ環縮環フェロセンに置き換えた生理活性物質の合成およびその活性評価は研究課題として意義深い。

以上の観点から、福澤グループが主導して、アルキノキシ基を有するフェロセン **66** の C–H 結合活性化をトリガーとして、内部アルキン **12** と反応させ、面不斉フェロセノピラン類 **67** を合成する研究を進めている。まず、基質 **66a** が C–H 結合活性化に利用可能かを検討するため、これまでに見つけている Pd(OAc)<sub>2</sub>/PCy<sub>3</sub>/Zn 触媒系を用いて 4-オクチンやいろいろなジアリールアセチレンなどの内部アルキンと反応させたところ、期待どおり対応する生成物 **67** が良好な収率で得られた (Scheme 24, 未発表成果)。本反応の原料と生成物は粘稠な液体であることが多いため、生成物の単離にリサイクル分取 HPLC を用いた。また、**67g** の構造は Varimax による X 線構造解析により最終決定した。



続いて、いろいろな光学活性配位子を用い、反応の不斉合成への展開を検討した。BINAP や SEGPHOS, MOP, ホスホロアミダイトなどいろいろな配位子を検討したが、結果的にピナフル骨格を有するホスホロアミダイト配位子が有効であり、とくに 3,3'-位にトリメチルシリル基を有する **L1** を用いると、**67b** のエナンチオ選択性が 88% ee と最も高くなった (Table 1, Run 1)。この後、収率およびエナンチオ選択性の更なる向上を目指して、反応条件の検討を行ったところ、アルキンを半当量用いて、反応温度を 70 °C に下げて 24 時間反応させると、収率 67%、91% ee に向上した (Run 4)。生成物 **67b** が液体であるため、X 線単結晶構造解析による立体化学の直接決定はまだ達成できていない。本研究はフェロセン縮環ピランの初の触媒的不斉合成である (発表文献 B-1)。



| Run | 12b (eq) | Temp (°C) | Time (h) | Yield (%) <sup>a</sup> | ee (%) <sup>b</sup> |
|-----|----------|-----------|----------|------------------------|---------------------|
| 1   | 1.1      | 90        | 6        | 38                     | 88                  |
| 2   | 0.5      | 90        | 6        | 92                     | 87                  |
| 3   | 0.5      | 70        | 6        | 45                     | 91                  |
| 4   | 0.5      | 70        | 24       | 67                     | 90                  |

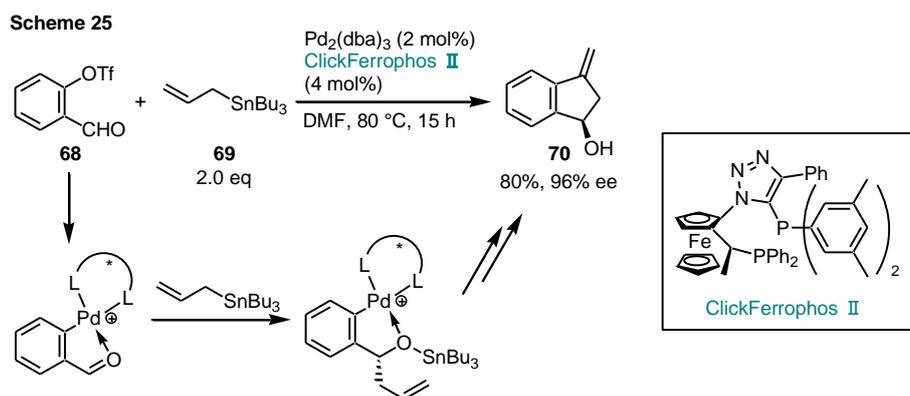
<sup>a</sup> Isolated yields. <sup>b</sup> Determined by chiral HPLC.

#### ④当初計画では想定されていなかった新たな展開があった場合、その内容と展開状況と得られた成果

##### サリチルアルデヒド誘導体を基質とした不斉ドミノアリルスタニル化/ヘック反応

光学活性なインダノールは抗 HIV 治療薬やドーパミン遮断薬を初めとする医薬品にしばしば使われる有機化合物であり、光学活性なインダノールの簡便な合成法の確立は有機合成化学において重要である。本研究では、光学活性インダノールの直截的合成法の確立をめざし、カルボニル基を配向基に用いるベンズアルデヒドのオルト位 C-H 結合活性化，続くアリル化合物との反応によるインダノール類縁体への直截的変換を試みたが、これまでインダノールの生成を観測できていない。

そこで、サリチルアルデヒドとトリフルオロメタンスルホン酸無水物から容易に誘導できる 2-ホルミルフェニルトリフラート **68** を反応基質に用いて不斉環化反応を検討した (Scheme 25, 発表文献 B-15)。アリルトリブチルスズ **69** を 2 当量用いて、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム(0) と福澤グループが開発した



ホスフィン配位子の (*S,Rp*)-ClickFerrophos II を触媒とし、DMF 中で加熱攪拌した結果、目的の (*R*)-3-メチレン-1-インダノール **70** を収率 80%、鏡像体過剰率 96% で得た。市販されている類似の配位子である Taniaphos や Walphos を用いると、収率および鏡像体過剰率ともに低かった。今後、前項で述べた面不斉環化反応で得られたフェロセン誘導体を用いて、本反応に適した不斉配位子の開発を行ってゆく。基質適用範囲を調べた結果、カルボニル基の電子密度を増大させるような電子供与基や、カルボニル基のパラジウムへの配位を阻害する立体障害となり得る置換基が存在すると、Stille カップリング体が主に生成し、目的インダノールの収率は低かった。反応系中で発生するカチオン性パラジウムへのカルボニル酸素の配位により、カルボニル炭素の電子密度を低下させることが重要であると考えられる。

## § 6. 成果発表等

(1)原著論文発表 【国内(和文)誌 0 件、国際(欧文)誌 49 件】

- A-1. Yasunori Minami, Yuki Furuya, Tatsuro Kodama, and Tamejiro Hiyama  
**Alkenylation of Arenes using Disubstituted Ethynes by Palladium/Carboxylic Acid Catalysis**  
*Chem. Lett.* **2018**, *in press*. (DOI: 10.1246/cl.180143)
- A-2. Takeshi Komiyama, Yasunori Minami, Yuki Furuya, Tamejiro Hiyama  
**Palladium/Copper Dual Catalysis for Cross-coupling of Aryl(trialkyl)silanes with Aryl Bromides**  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1987-1990. (DOI: 10.1002/anie.201712081)
- A-3. Yasunori Minami, Yuta Noguchi, Tamejiro Hiyama  
**Synthesis of Benzosiloles by Intramolecular *anti*-Hydroarylation via *ortho*-C–H Activation of Aryloxyethynyl Silanes**  
*J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14013-14016. (DOI: 10.1021/jacs.7b08055)
- A-4. Yasunori Minami, Megumi Sakai, Takumi Sakamaki, Tamejiro Hiyama  
**Hydroarylation of 2-Aryloxybut-1-en-3-yne via Pd/acid-catalyzed C–H bond activation: Concise Synthesis of 2,3-Bismethylene-2,3-dihydrobenzofurans**  
*Chem. Asian J.* **2017**, *12*, 2399-2403. (DOI: 10.1002/asia.201701079)
- A-5. Yasunori Minami, Takeshi Komiyama, Kenta Shimizu, Shu-ichi Uno, Tamejiro Hiyama, Osamu Goto, Hideyuki Ikehira  
**Nickel-Catalyzed N-Arylation Using N-Trimethylsilyl-carbazole**  
*Synlett* **2017**, *28*, 2407-2410. (DOI: 10.1055/s-0036-1588417)
- A-6. Yasunori Minami, Yuichiro Tokoro, Mayu Yamada, and Tamejiro Hiyama  
**Facile One-pot Synthesis of Solid-state Luminescent Benzopyrylium Tetrafluoroborates Derived from Annulation of Aryl Silylethynyl Ethers with Alkynes**  
*Chem. Lett.* **2017**, *46*, 899-902. (DOI: 10.1246/cl.170258)
- A-7. Takeshi Komiyama, Yasunori Minami, and Tamejiro Hiyama  
**Aryl(triethyl)silanes for Biaryl and Teraryl Synthesis by Copper(II)-Catalyzed Cross-coupling Reaction**  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15787-15791. (DOI: 10.1002/anie.201608667)
- A-8. Yasunori Minami, Yuta Noguchi, and Tamejiro Hiyama  
**Intramolecular Hydroalkylation via Activation of *tert*-Butyl C-H Bond in Silylethynyl Aryl Ethers**  
*Chem. Lett.* **2016**, *45*, 1210-1212. (DOI: 10.1246/cl.160618)
- A-9. Yasunori Minami, Megumi Sakai, Tomohiro Anami, and Tamejiro Hiyama  
**Annulation of Alkynyl Aryl Ethers with Allyl Pivalates To Give 2,3-Bismethylenechromanes through Double C–H Bond Cleavage**  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8701-8705. (DOI: 10.1002/anie.201602252R1)
- A-10. Yasunori Minami, Tatsuro Kodama, Tamejiro Hiyama  
**Dehydrogenative Carbon-Carbon Bond Formation Reactions Using Alkynoxy Moieties as Hydrogen-accepting Directing Group**  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11813-11816. (DOI: 10.1002/anie.201505789)
- A-11. Yasunori Minami, Takeshi Komiyama, Kenta Shimizu, Tamejiro Hiyama, Osamu Goto, and Hideyuki Ikehira  
**Catalytic Carbon–Nitrogen Bond-forming Cross-coupling using N-Trimethylsilylamines**  
*Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88*, 1437-1446. (DOI: 10.1246/bcsj.20150179)
- A-12. Yasunori Minami, Yuki Shiraishi, Tatsuro Kodama, Mayuko Kanda, Kotomi Yamada, Tomohiro Anami, and Tamejiro Hiyama  
**Alkynoxy-directed C–H Functionalizations: Palladium(0)-catalyzed Annulations of Alkynyl Aryl Ethers with Alkynes**  
*Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88*, 1388-1403. (DOI: 10.1246/bcsj.20150180)
- A-13. Yasunori Minami, Takeshi Komiyama, and Tamejiro Hiyama  
**Straightforward Synthesis of HOMSi Reagents via *sp*<sup>2</sup> C–H Silylation**  
*Chem. Lett.* **2015**, *44*, 1065-1067. (DOI: 10.1246/cl.150359)

- A-14. Yasunori Minami, Mayuko Kanda, Megumi Sakai, Tamejiro Hiyama  
**Palladium-Catalyzed Annulation of Alkynyl Aryl Ethers with Isocyanates through  $\sigma$ C–H Cleavage. Synthesis of Solid-state Emissive 2-Methylidene-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ones**  
*Tetrahedron* **2015**, *71*, 4522-4534. (DOI: 10.1016/j.tet.2015.02.062)
- A-15. Yasunori Minami, Tomohiro Anami, Tamejiro Hiyama  
**Palladium-catalyzed Annulation of 2-Substituted Silylethyloxybiaryls through  $\delta$ C–H Activation**  
*Chem. Lett.* **2014**, *43*, 1791-1793. (DOI: 10.1246/cl.140725)
- A-16. Yasunori Minami, Mayuko Kanda, Tamejiro Hiyama  
**Palladium-catalyzed Cycloaddition of Aryl Silylethynyl Ethers with Isocyanates via  $\sigma$ C–H Cleavage**  
*Chem. Lett.* **2014**, *43*, 1408-1410. (DOI: 10.1246/cl.140452)
- A-17. Yasunori Minami, Mayuko Kanda, Tamejiro Hiyama  
**Palladium-catalyzed Cycloaddition of Alkynyl Aryl Ethers with Allenes Leading to 2,3-Bismethylene-2,3,4*H*-1-benzopyran Framework**  
*Chem. Lett.* **2014**, *43*, 181-183. (DOI: 10.1246/cl.130894)
- A-18. Yasunori Minami, Kotomi Yamada, Tamejiro Hiyama  
**Palladium-catalyzed Hydrobenzylation of *ortho*-Tolyl Alkynyl Ethers by Benzylic C–H Activation: A Remarkable Alkynoxy-Directing Effect**  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10611-10615. (DOI: 10.1002/anie.201304893)
- A-19. Yasunori Minami, Hirofumi Yoshiyasu, Yoshiaki Nakao, Tamejiro Hiyama  
**Highly Chemoselective Carbon-Carbon  $\sigma$ -Bond Activation: Nickel/Lewis Acid Catalyzed Polyfluoroarylcyanation of Alkynes**  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 883-887. (DOI: 10.1002/anie.201207880)
- B-1. Takashi Mitsui, Yuichiro Tokoro, Ryosuke Haraguchi, Kengo Sugita, Masato Harada, Shin-ichi Fukuzawa, Yasunori Minami, Tamejiro Hiyama  
**Synthesis of Ferrocene-Fused Pyrans through Alkynoxy-Directed C–H Activation/Cyclization**  
*Bull. Chem. Soc. Jpn. in press.* (DOI: 10.1016/j.tetasy.2017.02.001)
- B-2. Ryosuke Haraguchi, Shun Hoshino, Tatsuro Yamazaki, Shin-ichi Fukuzawa  
**Chiral triazolylidene-Pd-PEPPSI: synthesis, characterization, and application in asymmetric Suzuki–Miyaura cross-coupling**  
*Chem. Commun. Advance Article.* (DOI: 10.1039/c7cc09960f)
- B-3. Masato Harada, Shuma Kato, Ryosuke Haraguchi, Shin-ichi Fukuzawa  
**Metal Complex-Controlled Regio-, Diastereo- and Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with Benzol[b]thiophene Sulfones**  
*Chem. Eur. J. Early View.* (DOI: 10.1002/chem.201706033)
- B-4. Akihiro Koizumi, Masato Harada, Ryosuke Haraguchi, Shin-ichi Fukuzawa  
**Chiral Silver Complex-Catalyzed Diastereoselective and Enantioselective Michael Addition of 1-Pyrroline-5-carboxylates to  $\alpha$ -Enones**  
*J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8927-8932. (DOI: 10.1021/acs.joc.7b01335)
- B-5. Yuichiro Tokoro, Nobuhiko Ohtsuka, Akinori Kusakabe, Shin-ichi Fukuzawa  
**Helical Folding of Hydroxy-Substituted N-Hetero-ortho-phenylenes Directed by Intramolecular Hydrogen Bonds**  
*Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 2353-2358. (DOI: 10.1002/ejoc.201700102)
- B-6. Akihiro Koizumi, Yukiko Matsuda, Ryosuke Haraguchi, Shin-ichi Fukuzawa  
**Silver-catalyzed diastereo- and enantioselective Michael additions of 2-oxazoline- and 2-thiazoline-4-carboxylate to nitroalkenes**  
*Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 428-432. (DOI: 10.1016/j.tetasy.2017.02.001)
- B-7. Yukiko Matsuda, Akihiro Koizumi, Ryosuke Haraguchi, Shin-ichi Fukuzawa  
**Ligand-Controlled Stereodivergent, Enantioselective Conjugate Addition of 2-Oxazoline- and 2-Thiazoline-4-carboxylate to Nitroalkene Catalyzed by Chiral Copper Complexes**  
*J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7939-7944. (DOI: 10.1021/acs.joc.6b01722)
- B-8. Yuichiro Tokoro, Anna Oishi, Shin-ichi Fukuzawa  
**Twisted Polycyclic Aromatic Systems Prepared by Annulation of Bis(arylethynyl)arenes with Biphenylboronic Acids**

- Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 13908-13915. (DOI: 10.1002/chem.201602474)
- B-9. Midori Kimura, Yukiko Matsuda, Akihiro Koizumi, Chihiro Tokumitsu, Yuichiro Tokoro, Shin-ichi Fukuzawa  
**Bifunctional AgOAc/ThioClickFerrophos catalyzed asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reaction of azomethine ylides to nitroalkenes**  
*Tetrahedron* **2016**, *72*, 2666-2670. (DOI: 10.1016/j.tet.2015.08.002)
- B-10. Akihiro Koizumi, Midori Kimura, Yuri Arai, Yuichiro Tokoro, Shin-ichi Fukuzawa  
**Copper and Silver Catalyzed Diastereo- and Enantioselective Conjugate Addition Reaction of 1-Pyrroline Esters to Nitroalkenes: Diastereoselectivity Switch by Chiral Metal Complexes**  
*J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10883-10891. (DOI: 10.1021/acs.joc.5b02024)
- B-11. Yuichiro Tokoro, Kengo Sugita, Shin-ichi Fukuzawa  
**Synthesis of Silaphenalenenes by Ruthenium-Catalyzed Annulation between 1-Naphthylsilanes and Internal Alkynes through C–H Bond Cleavage**  
*Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13229-13232. (DOI: 10.1002/chem.201502746)
- B-12. Midori Kimura, Atsuo Tada, Yuichiro Tokoro, Shin-ichi Fukuzawa  
**Silver-catalyzed asymmetric Michael addition of azomethine ylide to arylidene diphosphonates using ThioClickFerrophos ligand**  
*Tetrahedron Letters* **2015**, *56*, 2251-2253. (DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.03.024)
- B-13. Yuichiro Tokoro, Hiroshi Sato, Shin-ichi Fukuzawa  
**Synthesis of  $\pi$ -Conjugated Polymers Containing Benzodipyrrole Moieties in the Main Chain through Cleavage of C–H Bonds in 1,4- Bis(acetylamino)benzene**  
*ACS Macro Lett.* **2015**, *4*, 689-692. (DOI: 10.1021/acsmacrolett.5b00343)
- B-14. Takashi Mitsui, Masato Sugihara, Yuichiro Tokoro, Shin-ichi Fukuzawa  
**Synthesis of adamantyl substituted 1,2,3-triazol-5-ylidene ligands and their PEPPSI-type palladium complexes**  
*Tetrahedron* **2015**, *71*, 1509-1514. (DOI: 10.1016/j.tet.2015.01.040)
- B-15. Atsuo Tada, Yuichiro Tokoro, Shin-ichi Fukuzawa  
**Palladium/ClickFerrophos-Catalyzed Asymmetric Domino Allylstannylation-Heck Reaction of  $\sigma$ -Formylaryl Triflate**  
*J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7905-7909. (DOI: 10.1021/jo5010247)
- B-16. Hiroshi Inomata, Ayumi Toh, Takashi Mitsui, Shin-ichi Fukuzawa  
***N*-heterocyclic carbene copper(I) complex-catalyzed direct C–H thiolation of benzothiazoles**  
*Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 4729-4731. (DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.06.104)
- C-1. Takuya Kuwabara, Shuhei Takamori, Satoshi Kishi, Takahiro Watanabe, Yousuke Ikeda, Shintaro Kodama, Yasunori Minami, Tamejiro Hiyama, Youichi Ishii\*  
**Activation of a Carbon-Carbon Bond in Internal Alkynes: Vinylidene Rearrangement of Disubstituted Alkynes at an Ir Complex**  
*Synlett.* **2017**, in press. (DOI: 10.1055/s-0036-1591511)
- C-2. Hiroyuki Takahashi, Shintaro Kodama, Youichi Ishii  
**Direct Transformation of 2-Acetylpyridine Oxime Esters into  $\alpha$ -Oxygenated Imines in an Ir(III) Complex**  
*Dalton Trans.* **2017**, *46*, 12032–12035. (DOI: 10.1039/C7DT02528A)
- C-3. Daiki Kobayashi, Shintaro Kodama, Youichi Ishii  
**An Oxidovanadium(IV) Complex having a Perrhenato Ligand: An Efficient Catalyst for Aerobic Oxidation Reactions of Benzylic and Propargylic Alcohols**  
*Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3306–3310. (DOI: 10.1016/j.tetlet.2017.07.034)
- C-4. Ayumi Suzuki, Takahiro Arai, Kota Ikenaga, Yuichiro Mutoh, Noriko Tsuchida, Shinichi Saito, Youichi Ishii  
**A Ruthenium Tellurocarbonyl (CTe) Complex with a Cyclopentadienyl Ligand: Systematic Studies of a Series of the Chalcogenocarbonyl Complexes [CpRuCl(CE)(H<sub>2</sub>IMes)] (E = O, S, Se, Te)**  
*Dalton Trans.* **2017**, *46*, 44-48. (DOI: 10.1039/C6DT04440A)
- C-5. Yousuke Ikeda, Shintaro Kodama, Noriko Tsuchida, Youichi Ishii  
**Competition between Vinylidene Rearrangement and 1,2-Insertion of Carbon-Disubstituted Internal Alkynes at a Cp\*Ir(III) Complex**

- Dalton Trans.* **2015**, *44*, 17448-17452. (DOI: 10.1039/C5DT02207J)
- C-6. Miho Otsuka, Noriko Tsuchida, Yousuke Ikeda, Natacha Lambert, Rina Nakamura, Yuichiro Mutoh, Youichi Ishii, Keiko Takano  
**Theoretical Study on Internal Alkyne/Vinylidene Isomerization in Group 8 Transition-Metal Complexes**  
*Organometallics* **2015**, *34*, 3934-3943. (DOI: 10.1021/om501280c)
- C-7. Koichi Takano, Yousuke Ikeda, Shintaro Kodama, Youichi Ishii  
**Remote rearrangement of the metal center in a ( $\eta^6$ -C<sub>6</sub>Me<sub>6</sub>)Ru(II) complex**  
*Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4981-4984. (DOI: 10.1039/C4CC09699A)
- C-8. Yousuke Ikeda, Koichi Takano, Shintaro Kodama, Youichi Ishii  
**1,4- and 1,3-Metal Migration in a Cp\*Ir(III) Complex: Experimental Evidence of Direct 1,3-Metal Migration**  
*Organometallics* **2014**, *33*, 3998-4004. (DOI: 10.1021/om5005258)
- C-9. Yousuke Ikeda, Koichi Takano, Maiko Waragai, Shintaro Kodama, Noriko Tsuchida, Keiko Takano, Youichi Ishii  
**Reversibility of 1,4-Metal Migration in Cp\*Rh(III) and Cp\*Ir(III) Complexes**  
*Organometallics* **2014**, *33*, 2142-2145. (DOI: 10.1021/om5003232)
- C-10. Shintaro Kodama, Nobuto Taya, Youichi Ishii  
**A Novel Octanuclear Vanadium(V) Oxide Cluster Complex Having an Unprecedented Neutral V<sub>8</sub>O<sub>20</sub> Core Functionalized with 4,4'-Di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridine**  
*Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 2754-2756. (DOI: 10.1021/ic4031393)
- C-11. Yousuke Ikeda, Yuichiro Mutoh, Kohei Imai, Noriko Tsuchida, Keiko Takano, Youichi Ishii  
**Reactivities of Indenylruthenium Complex toward Internal Alkynes: Formation of Disubstituted Vinylidene Complexes and Indenyl-Alkyne Coupling**  
*Organometallics* **2013**, *32*, 4353-4358. (DOI: 10.1021/om4004913)
- C-12. Yousuke Ikeda, Koichi Takano, Shintaro Kodama, Youichi Ishii  
**1,4-Metal migration in a Cp\*Rh(III) complex**  
*Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11104-11106. (DOI: 10.1039/C3CC46700G)
- C-13. Keiichiro Kanao, Yousuke Ikeda, Kazuhiro Kimura, Sou Kamimura, Yoshiaki Tanabe, Yuichiro Mutoh, Masakazu Iwasaki, Youichi Ishii  
**Transformations of Alkynes at a Cyclotriphosphato Ruthenium Complex**  
*Organometallics* **2013**, *32*, 527-537. (DOI: 10.1021/om3009926)
- C-14. Miho Otsuka, Noriko Tsuchida, Yousuke Ikeda, Yousuke Kimura, Yuichiro Mutoh, Youichi Ishii, Keiko Takano  
**DFT Study of Internal Alkyne-to-Disubstituted Vinylidene Isomerization in [CpRu(PhC≡CAr)(dppe)]<sup>+</sup>**  
*J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17746-17756. (DOI: 10.1021/ja308018b)

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

- A-20. G. S. Zweifel, M. H. Nantz, P. Somfai, 著 檜山爲次郎 訳  
**最新有機合成法 第2版 (書籍)**  
 化学同人, 2018年3月刊行
- A-21. Yasunori Minami, Tamejiro Hiyama  
**Recent topics in annulation reaction via double C-H bond cleavage and double C-C bond formation (総説)**  
*Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 781-788. (DOI: 10.1016/j.tetlet.2018.01.043)
- A-22. Yasunori Minami, Tamejiro Hiyama  
**Collaborative Interaction of Carbon-Carbon Unsaturated Bond Groups with Transition-Metal Catalysts for C-H Bond Functionalization (総説)**  
*Chem. Lett.* **2018**, *47*, 1-8. (DOI: 10.1246/cl.170795)
- A-23. Takeshi Komiyama, Yasunori Minami, Tamejiro Hiyama  
**Recent Progress in the Cross-coupling Reaction using Triorganosilyl-type Reagents (総説)**  
*Synlett* **2017**, *28*, 1873-1884. (DOI: 10.1055/s-0036-1589008)
- A-24. Takeshi Komiyama, Yasunori Minami, Tamejiro Hiyama

**Recent Advances in Transition Metal-Catalyzed Synthetic Transformations of Organosilicon Reagents (総説)**

*ACS Catal.* **2017**, *7*, 631-635. (DOI: 1021/acscatal.6b02374)

A-25. 化学史学会編 檜山爲次郎 (分担執筆)

**化学史事典 (書籍)**

化学同人, 2017年3月刊行

A-26. Yasunori Minami, Tamejiro Hiyama

**Dehydrogenative Carbon-Carbon Bond Formation Reactions Using Alkynoxy Moieties as Hydrogen-accepting Directing Groups (総説)**

*Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 67-77. (DOI: 10.1021/acs.accounts.5b00414)

A-27. 有機合成化学協会編, 檜山爲次郎 (分担編集)

**第2版 有機合成実験法 ハンドブック (書籍)**

丸善, 2015年11月刊行

A-28 南 安規

**多重結合の性質を利用する効率的分子変換反応の創出 (総説)**

化学と工業, **2015**, *68*, 948-949.

A-29. 山本陽介, 村田道雄, 橋本俊一, 鈴木啓介, 野依良治, 玉尾皓平, 奈良坂紘一, 中筋一弘, 柴崎正勝 著, 檜山爲次郎 (分担執筆)

**大学院講義有機化学 II (第2版) (書籍)**

東京化学同人, 2015年10月刊行

A-30. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren 著

檜山爲次郎他 監訳

**ウォーレン有機化学 下 第二版 (書籍)**

東京化学同人, 2015年9月刊行

A-31. 清水健太, 南 安規, 檜山爲次郎

**遷移金属触媒と有機ケイ素反応剤を用いるクロスカップリング反応および関連する炭素-炭素結合形成反応 (総説)**

HPC News, 林純薬工業レビュー, 2015年7月刊行

A-32. Tamejiro Hiyama

**Invention of Synthetic Reactions Based on  $\sigma$ -Bond Activation (総説)**

*TCI News*, **2015**, *166*, 2-10.

A-33. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren 著

檜山爲次郎他 監訳

**ウォーレン有機化学 上 第二版 (書籍)**

東京化学同人, 2015年4月刊行

A-34. Tamejiro Hiyama

**Activation of stable  $\sigma$ -bonds for organic synthesis (総説)**

*Pure and Applied Chemistry*, **2014**, *86*, 299-306. (DOI: 10.1515/pac-2014-5031)

A-35. 檜山 爲次郎, 南 安規

**“有機ケイ素化合物” 化学便覧応用化学編第7版 (書籍)**

pp 914-918, 丸善 2014年1月刊行

A-36. 南 安規

**Catalytic Hydroxylation of Carbon-Hydrogen Bonds (総説)**

有機合成化学協会誌. **2013**, *71*, 1309-1310. (DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.71.130)

A-37. Tamejiro Hiyama

**“Organosilicon and Relating Organotin Chemistry” in Organometallics in Synthesis: Third Manual ed. by M. Schlosser (書籍)**

pp 223-372, Wiley 2013.

C-15. J. F. Hartwig 著

石井洋一 他共訳

**ハートウィグ有機遷移金属化学(下) (書籍)**

- 東京化学同人, 2015年3月刊行
- C-16. J. F. Hartwig 著  
石井洋一 他共訳  
ハートウィグ有機遷移金属化学(上) (書籍)  
東京化学同人, 2014年4月刊行
- (3)国際学会発表及び主要な国内学会発表  
① 招待講演 (国内会議 7件、国際会議 7件)
- A-38. Yasunori Minami (Chuo Univ.), Tamejiro Hiyama (Chuo Univ.)  
**Novel carbon–hydrogen bond activation strategy based on interaction between an alkynoxy group and a palladium catalyst, *Invited Lecture***  
Pacifichem2015, Hawaii (USA), 2015.12.15-20.
- A-39. 南 安規(中央大研究開発機構)  
多重結合と遷移金属触媒の協働作用による新規合成変換法の開発  
日本化学会第95回春季年会, 日本大学, 2015.3.26-29.
- A-40. 檜山爲次郎(中央大研究開発機構)  
1,1,1-トリフルオロ-3,3-ジハロプロパンからCF<sub>3</sub>置換機能分子の合成  
第7回臭素化学懇話会年会, 日本大学理工学部駿河台キャンパス, 2014.12.12.
- A-41. Tamejiro Hiyama (Chuo Univ.)  
**New Strategy for Transformation of C–H Bonds to C–C Bonds**  
Germany-Japan Bilateral Meeting on Organic Synthesis and Materials, Technische Universität Berlin (Germany), 2014.9.8-10.
- A-42. Yasunori Minami (Chuo Univ.), Tamejiro Hiyama (Chuo Univ.)  
**Palladium/Oxyalkynyl-collaborative C–H Bond Activation**  
41<sup>th</sup> International Conference on Coordination Chemistry (ICCC-41), Singapore, 2014.7.21-25.
- A-43. 檜山爲次郎(中央大研究開発機構)  
炭素–炭素結合形成新反応の発明  
九州大学先端物質化学研究所創立十周年記念講演会, 九州大学筑紫キャンパス C-CUBE 筑紫ホール, 2013.11.14.
- A-44. Tamejiro Hiyama (Chuo Univ.)  
**Organosilicon Reagents and Materials**  
The 2nd International Conference on the Frontier Research in Organic Synthesis and Materials, *Invited Lecture*, Tsing Hua University, Taiwan, 2013. 9.22.
- A-45. Tamejiro Hiyama (Chuo Univ.)  
**Activation of Stable Bonds for Organic Synthesis**  
The 17<sup>th</sup> Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS-17), *Plenary Lecture*, Fort Collins, Colorado (USA), 2013. 7.29.
- A-46. Tamejiro Hiyama (Chuo Univ.)  
**Carbon-Carbon Bond Forming Strategy through Activation of C–CN and C–H Bonds**  
*Special Lecture*, RWTH Aachen (Germany), 2013. 3.18.
- A-47. 檜山爲次郎(中央大研究開発機構)  
有機ケイ素化合物と遷移金属触媒による有機合成反応  
産総研 環境・エネルギーシンポジウムシリーズ「21世紀の化学反応とプロセス:未来を切り拓く革新触媒」, つくば国際センター, 2013.2.19.
- A-48. 檜山爲次郎(中央大研究開発機構)  
安定結合をいかに活性化して炭素–炭素結合に変換するか?  
北海道大学触媒研究センター平成24年度研究討論会, 東京大学, 2013. 1.23.
- A-49. 檜山爲次郎(中央大研究開発機構)  
安定結合を切って炭素–炭素結合に変換するには?  
有機合成化学研究所第27回講演会, 京都大学, 2012. 11.26.
- A-50. 檜山爲次郎(中央大研究開発機構)  
山あり谷ありの有機合成反応の創出研究

Organic Synthesis Lecture, 東京大学, 2012. 10.26.

C-17. Youichi Ishii (Chuo Univ.), Yousuke Ikeda (Chuo Univ.), Yuichiro Mutoh (Chuo Univ.),  
Shintaro Kodam (Chuo Univ.)

**Control of Vinylidene Rearrangement and 1,2-Insertion of Internal Alkynes**  
Pacifichem2015, Hawaii (USA), 2015.12.15-20.

(4) 知財出願

① 国内出願 (1 件)

"アミン化合物の製造方法"

発明者 檜山 爲次郎、南 安規、池平 秀行、後藤 修

出願人 住友化学株式会社、学校法人 中央大学

公開番号 特開 2014-196464 号

② 海外出願 (0 件)

③ その他の知的財産権

(5) 受賞・報道等

① 受賞

A-p1. 檜山 爲次郎 (中央大研究開発機構)

ACS, Frederic Stanley Kipping Award in Silicon Chemistry  
2018 年 3 月

A-p2. 小宮山剛司 (中央大理工)

日本化学会第 97 回春季年会「ATP ポスター 優秀講演賞 (産業)」  
2017 年 4 月 13 日

A-p3. 南 安規 (中央大研究開発機構)

日本化学会第 95 回春季年会「第 29 回若い世代の特別講演」  
2015 年 3 月 27 日

C-p4. 池田洋輔 (中央大理工)

日本化学会第 94 回春季年会「学生講演賞」  
2014 年 4 月 28 日

② マスコミ (新聞・TV 等) 報道 (プレス発表をした場合にはその概要も記入してください。)  
なし

③ その他

本研究成果 A-2 が注目論文 Hot Paper として取り上げられた。

本研究成果 A-7, A-19 が Synfacts 誌上で紹介された。

本研究成果 A-8 が有機合成化学協会上で紹介された。

(6) 成果展開事例

① 実用化に向けての展開

なし

② 社会還元的な展開活動

・本研究成果をインターネット (URL: <http://www.chem.chuo-u.ac.jp/~omega300/index.html>) で公開し、一般に情報提供している。

## § 7. 研究期間中の活動

### (2) 主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

| 年月日            | 名称   | 場所             | 参加人数  | 概要   |
|----------------|--|----------------|-------|--|
| 2012年11月18-19日 | The Seventh International Forum on Chemistry of Functional Organic Chemicals (IFOC7) | 弥生ホール (東京大学)   | 150人  | 日本学術振興会第116創造機能化学委員会主催<br>(委員長として主催)             |
| 2014年6月16日     | グループ間ミーティング (非公開)  | 中央大学           | 6人    | 研究進捗報告のためのミーティング                                 |
| 2014年9月8-10日   | Germany-Japan Bilateral Meeting on Organic Synthesis and Materials                   | ベルリン工科大学       | 35人以上 | 日本学術振興会第116創造機能化学委員会共催<br>(委員長として共同開催)           |
| 2014年9月29日     | グループ間ミーティング (非公開)  | 中央大学           | 6人    | 研究進捗報告のためのミーティング                                 |
| 2014年10月4日     | サイドビジット (非公開)  | 中央大学 31221 会議室 | 9人    | 研究進捗状況の経過報告                                      |
| 2014年11月27日    | 理工学研究所研究発表会 (学内に限り公開)  | 中央大学           | 60人以上 | 学内の研究発表会<br>ACT-Cでの成果を発表した。                      |
| 2014年12月19日    | グループ間ミーティング (非公開)  | 中央大学           | 6人    | 研究進捗報告のためのミーティング                                 |
| 2015年3月16日     | グループ間ミーティング (非公開)  | 中央大学           | 6人    | 研究進捗報告のためのミーティング                                 |
| 2015年5月19日     | グループ間ミーティング (非公開)  | 中央大学           | 6人    | 研究進捗報告のためのミーティング                                 |
| 2015年8月25日     | グループ間ミーティング (非公開)  | 中央大学           | 6人    | 研究進捗報告のためのミーティング                                 |
| 2015年9月28日     | グループ間ミーティング (非公開)  | 中央大学           | 6人    | 研究進捗報告のためのミーティング                                 |
| 2015年11月26日    | 理工学研究所研究発表会 (学内に限り公開)  | 中央大学           | 60人以上 | 学内の研究発表会<br>ACT-Cでの成果を発表した。                      |
| 2015年12月8日     | グループ間ミーティング (非公開)  | 中央大学           | 6人    | 研究進捗報告のためのミーティング                                 |
| 2016年2月22日     | グループ間ミーティング (非公開)  | 中央大学           | 6人    | 研究進捗状況の経過報告                                      |
| 2016年3月29日     | グループ間ミーティング (非公開)  | 中央大学           | 5人    | 研究進捗状況の経過報告                                      |
| 2016年5月19日     | グループ間ミーティング (非公開)  | 中央大学           | 5人    | 研究進捗報告および今後の推進、ACT-C会議で報告する研究進捗状況の相互確認のためのミーティング |
| 2016年7月25日     | グループ間ミーティング (非公開)  | 中央大学           | 5人    | 研究進捗報告および今後の推進のためのミーティング                         |

|            |                      |      |       |                                |
|------------|----------------------|------|-------|--------------------------------|
| 2016年9月20日 | グループ間<br>ミーティング(非公開) | 中央大学 | 6人    | 研究進捗報告および今後の推進のためのミーティング       |
| 2016年12月1日 | 理工学研究所研究発表会(学内に限り公開) | 中央大学 | 60人以上 | 学内の研究発表会<br>ACT-Cでの成果を発表した.    |
| 2016年12月5日 | グループ間<br>ミーティング(非公開) | 中央大学 | 6人    | 研究進捗報告および今後の推進のためのミーティング       |
| 2017年3月23日 | グループ間<br>ミーティング(非公開) | 中央大学 | 6人    | 研究進捗報告および最終年度の研究内容確認のためのミーティング |
| 2017年5月30日 | グループ間<br>ミーティング(非公開) | 中央大学 | 6人    | 各グループの研究のとりまとめと方針確認            |