

触媒的不活性炭素結合切断反応の設計・開発・展開

垣内史敏

要旨

人間は様々な物質を創造し、それらを使って様々な製品を作り、生活を快適にして来た。このような発展は、目的に応じた物質を作る方法を多く開発してきたことによる恩恵が大きい。しかしながら、近年の科学の急速な発展に伴い、必要な物質が多種多様になり、既存の方法だけでは社会のニーズに対応することが困難となっている。本研究では、有機合成化学における革新的な手法を開発することにより、これまで合成が困難であった化合物を直截的に合成できる手法の開発を目指した。その成果として、炭素-水素結合のような不活性結合を使い分子変換を行うという、これまでにない方法論の開発に成功し、多様な物質を直截的に合成できる新手法として確立することができた。

1. 研究のねらい

現代の有機合成化学において遷移金属錯体を用いる触媒反応は、必要不可欠な手法である。これらの反応では、有機ハロゲン化物や有機擬似ハロゲン化物を出発物質として用い、様々な変換反応を行うことがほとんどである。このような既存の方法では、目的の反応に応じた官能基の導入を行う必要がある。そのため、反応に使用する原料を合成する際に、多くの段階を要する場合がしばしばある。また、反応後は、予め導入した官能基は失われることになる。

このような高反応性の結合ではなく、有機化合物中に偏在する炭素-水素結合を反応に利用することが可能となれば、新しい合成手法と成り得る。しかしながら、これらの結合は、結合エネルギーが 100kcal/mol 程度と大きいため、多くの場合化学的に不活性であり、通常これらを合成反応に利用することは困難である。炭素-水素結合以外にも、芳香族エーテルの炭素-酸素結合、芳香族アミンの炭素-窒素結合なども結合エネルギーが大きいため、有機合成反応において利用されることがほとんど無い結合である。

これら不活性結合をあたかも炭素-ハロゲン結合のように利用した合成反応が開発できれば、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と、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を目指して研究を行った。また、反応機構について詳細な知見を得ることは、反応の高効率化の方法や、新しい作用原理の発見など、新反応の設計・開発・展開を行う場合に、重要な知見を与えることが多い。そこで、炭素-水素結合のオレフィンへの触媒的付加反応の反応機構について詳細に検討を行った。不活性結合を合成反応に利用する場合に重要となる知見を得ることについてもあわせて検討した。特に、触媒反応において重要な中間体の構造の決定を行い、それら中間体の反応性を系統立てて調べ、選択性を高度に制御した触媒反応の開発を行った。加えて、高活性を持つ錯体の新しい発生法の開発も行った。

2. 研究成果

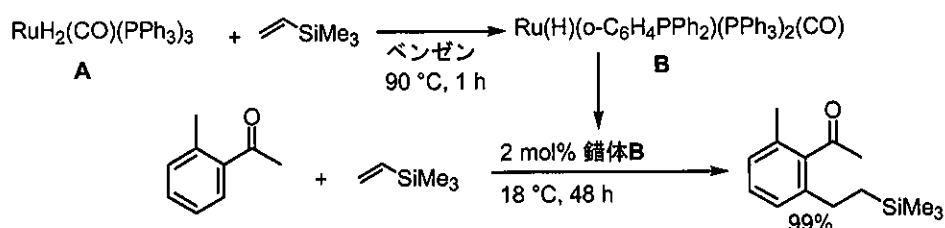
本研究では、本研究者が見出したヘテロ原子の金属への配位を利用した位置選択的な炭素-水素結合切断を含むオレフィンとのカップリング反応の反応機構を解明し、反応の高効率化を達成した。炭素-水素結合を炭素-炭素結合へ変換する新しい手法として、有機ホウ素化合物とのカップリング反応の開発を達成した。また、炭素-水素結合切断を経るシリル化を、トリオルガノシランを用いて選択的に進行させる触媒反応の開発や、芳香族エーテルの芳香族炭素-酸素結合などの不活性炭素結合を利用した炭素-炭素結合への変換反応など、新しい型の触媒反応の開発を達成した。これらの成果を紹介する。

1) 炭素-水素結合のオレフィンへの付加反応の機構の解明

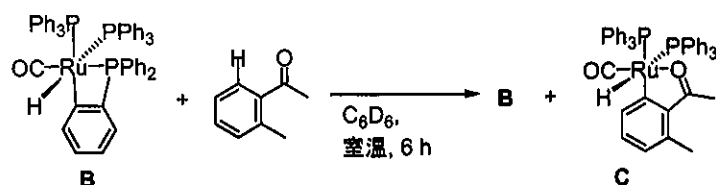
本研究者は、芳香族ケトンのオルト位炭素-水素結合のオレフィンへの付加反応が、 $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (錯体 A) を触媒に用いると、効率的かつ選択的に進行することを見出している。この反応において、カップリング生成物を高収率で得るには、通常トルエン還流条件下で反応を行うことが必要であった。

本研究者は、錯体 A 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、 $\text{Ru}(\text{H})(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{PPh}_2)(\text{PPh}_3)_2(\text{CO})$ (錯体 B) が生じることを見出した。この錯体 B は、芳香族ケトンとオレフィンとのカップリング反応において極めて高い触媒活性を示した。例えば、オルトメチルアセトフェノンとトリメチルビニルシランとの反応を、錯体 B 存在下、室温で行った場合でも、反応は定量的に進行し、単離収率 99%で目的のアルキル化生成物が得られることを見出した。従来法と比較して反応温度を約 100℃低下させることに成功した。また、

活性化した錯体 **B** の効率は高く、触媒量を 0.1mol% (1/1000 当量) に減少させても、トルエン還流条件下 20 時間で定量的にアルキル化生成物が得られることを見出した。不活性炭素-水素結合を利用した合成反応において、このような高い効率で進行する触媒反応系は未だ報告されていない。現在、多くの国々でこの分野に関連する研究が活発に行われており、それらの研究に重要な影響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 **B** と、芳香族ケトンのオルト位がメタル化された錯体 **C** 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を加えれば、さらに活性の高い錯体の合成が可能になると期待できる。

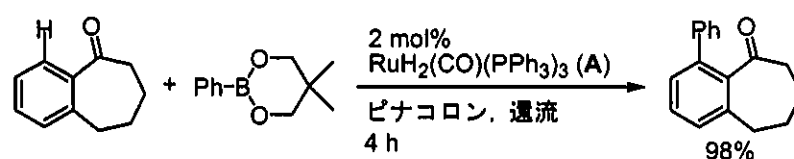


2) 炭素-水素結合切断を経る芳香環への有機基導入の新手法の開発

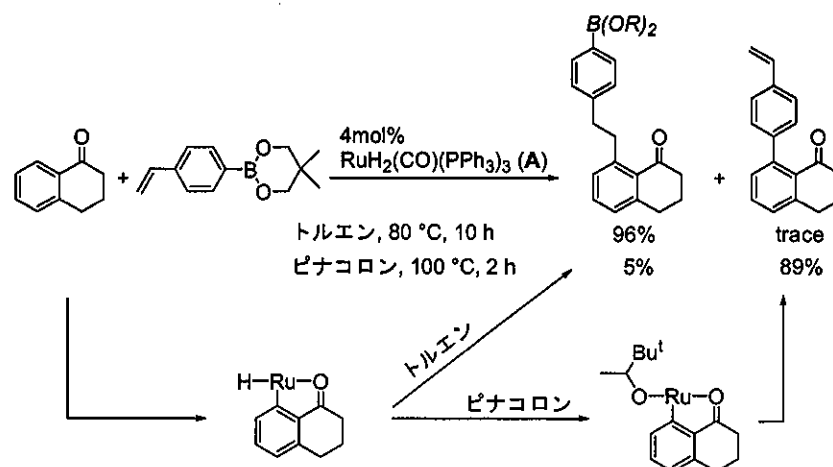
本研究者は、芳香族化合物の炭素-水素結合のオレフィンへの付加を経るアルキル化、およびアセチレン類への付加を経るアルケニル化反応について既に報告している。炭素-水素結合を利用した合成反応の一般性をより高めるために、芳香環に芳香族基を導入する新しい手法の開発を行った。

芳香族化合物として芳香族ケトンを用いて芳香族ボロン酸エステルとの反応を、錯体 **A** を触媒に用いて行った。その結果、オルト位に芳香族基が導入されたビアリール化合物が高収率・高選択的に得られた。この反応を高効率で進行させるためには、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芳香族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。この反応は、炭素-水素結合のルテニウムへの酸化的付加を経て進行すると考えられる。この反応経路は、有機ハロゲン化物をアリール化剤として用いる既存のアリール化反応とは異なった反応機構で進行しており、芳香環への有機基導入の新しい手法であるといえる。



反応溶媒を変えるだけでカップリング反応の選択性を制御できることを見出した。例えば、*p*-スチリルボロン酸エステルと芳香族ケトンとの反応をトルエン溶媒中で行えば、炭素-水素結合が、スチリル基の炭素-炭素二重結合部位に付加した化合物が選択的に得られ、生成物中に炭素-ホウ素結合部分は残ることになる。一方、この反応をピナコロン溶媒中に行えば、反応点は炭素-ホウ素部分となり、オレフィン部分は生成物中に残ることになる。この反応の選択性は、芳香族ケトンのオルト位炭素-水素結合がルテニウムへ酸化的付加することにより生じる Ar-Ru-H 種の Ru-H 部が、オレフィンへ付加する反応性と、ピナコロンのカルボニル基へ付加する反応性のわずかな違いを利用することにより可能となった。選択性を高度に制御したこのような反応系の開発は、反応機構を詳しく、また系統立てて調べることにより得られた成果である。

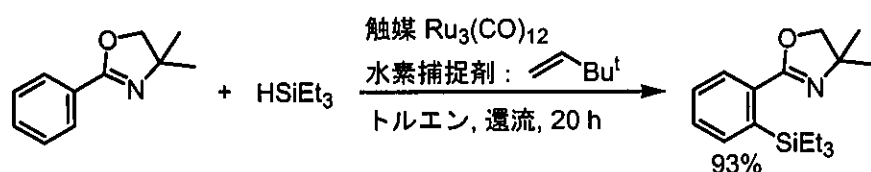


本研究で開発した触媒反応は、簡便な方法でビアリール化合物を与えるものである。ビアリール化合物は、天然物や生理活性物質中にしばしば見られる骨格であることや、液晶などの有機電子材料、また光学活性配位子などにおいて頻繁に利用される化合物群である。このことから、反応自体が新しいだけでなく、生成物の有用性も高いと言える。本研究で見出した反応は、ビアリール化合物合成の全く新しい手法を与えるものと考えている。

3) 炭素－水素結合切断を経るシリル化反応の開発

有機ケイ素化合物は、有機合成化学および材料化学の分野で有用な化合物である。通常これらの化合物は、対応する炭素アニオンと対応するハロシラン類とを反応させることにより合成される。これら既存の手法では、炭素アニオンやハロシランと反応する官能基が存在する場合には、それらを保護基により保護しておく必要がある。

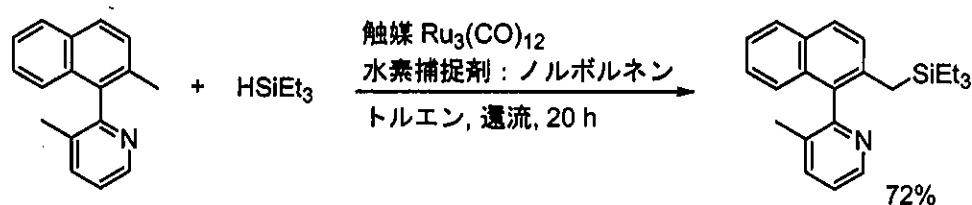
本研究では、芳香族化合物とトリオルガノヒドロシランとの反応による炭素－水素結合の触媒的シリル化反応の開発を目指した。その結果、含窒素芳香族化合物とトリオルガノシランとの反応を、 $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ 触媒または $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (錯体 A) 触媒存在下で行うことにより、位置選択的なシリル化反応が進行することを見出した。この反応では、反応系で生成するルテニウムジヒドリド種 $[\text{Ru}(\text{H})_2 \text{種}]$ を、ルテニウム 0 価種へ変換する際に、オレフィンの水素化反応を利用している。そのため、*tert*-ブチルエチレンまたはノルボルネンの存在が必須である。このシリル化反応の適用範囲は広く、アミノ基、イミノ基、ヘテロ芳香族基など、多様な型の配向基を持つ芳香族化合物を用いることが可能であり、一般性の高い反応であるといえる。



また、ヘテロ原子の配位を利用した炭素－水素結合のシリル化反応は、適用可能な化合物の構造に大きな違いが見出された。オレフィンやアセチレンとの反応による、アルキル化とアルケニル化および芳香族ボロン酸エステルとの反応における芳香族基導入反応では、配向基と切断される炭素－水素結合が共役している化合物のみが反応に利用することが可能であった。それに対し、シリル化反応では、これらが共役していない基質を用いた場合でも、高効

率、高選択的に反応が進行することが明らかとなった。このことより、これら2つの反応では炭素-水素結合切断時の機構が大きく異なると考えている。

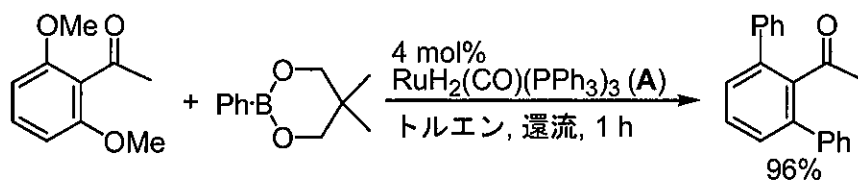
芳香族炭素-水素結合切断を含む触媒反応は、本研究者の研究を含め様々な型の反応が報告されるようになってきた。それに対し、 sp^3 炭素-水素結合切断を利用した触媒反応の開発は、まだ研究例が少なく、未開拓の分野である。そこで、本シリル化反応を、 sp^3 炭素-水素結合のシリル化反応へと展開した。その結果、ベンジル位のシリル化が、トリエチルヒドロシランを用いて進行することを見出した。この反応は、ベンジル位のメチル基選択的に進行する。現段階では、ベンジル位の炭素-水素結合のシリル化を行えるに留まっているが、更なる詳細な検討を加えることにより、多様な sp^3 炭素-水素結合の切断を経るシリル化反応も可能になると考えている。



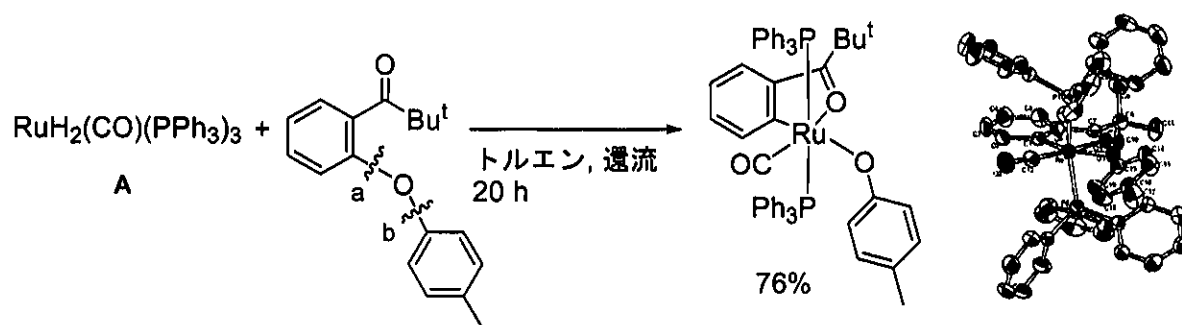
4) 芳香族エーテルの炭素-酸素結合切断を経る炭素-炭素結合生成反応の開発

芳香族炭素-酸素結合も炭素-水素結合と同様に結合エネルギーが 100 kcal/mol 以上あり、通常切断が困難な結合である。このため芳香族炭素-酸素結合を切断し合成反応に利用するには、酸素原子上にトリフルオロメタンスルホニル基などの強い電子吸引基を導入し、炭素-酸素結合を予め活性化しておく必要がある。それに対して、芳香族エーテルの芳香族炭素-酸素結合は活性化されていないため、合成反応に利用することが困難である。これまでに芳香族エーテルの芳香族炭素-酸素結合切断を経る触媒反応としては、メトキシベンゼン類と Grignard 試薬との反応を、ニッケル錯体触媒を用いて行う例が知られているのみであった。本研究では、ヘテロ原子の遷移金属への配位を利用し、不活性芳香族炭素-酸素結合の切断を行い、有機ホウ素化合物とカップリングさせることにより炭素基を導入する新しい触媒反応の開発を行った。

例えば、2,6-ジメトキシアセトフェノンとフェニルボロン酸エステルとのカップリング反応を、錯体 A を触媒に用いてトルエン還流条件下反応を行ったところ、2,6-位の両方にフェニル基が導入された化合物がほぼ定量的に生成した。

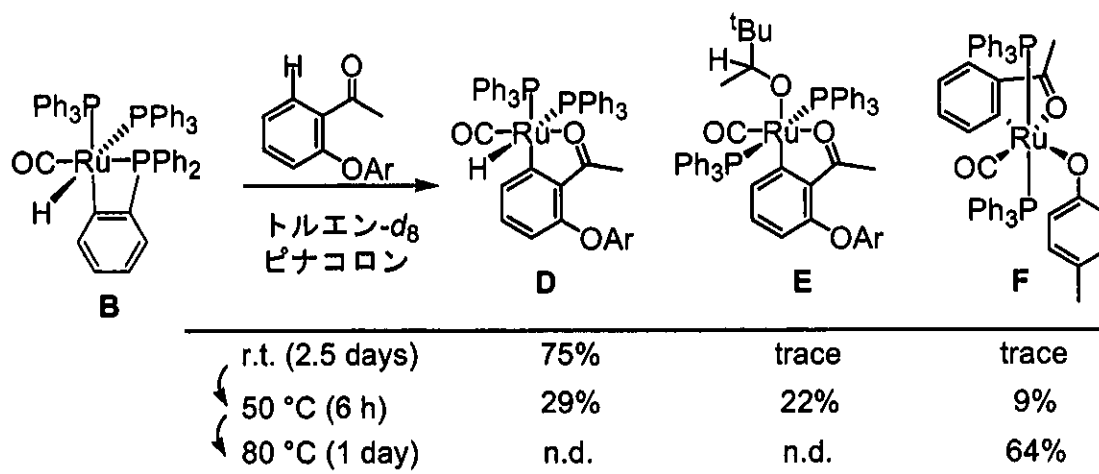


低原子価遷移金属錯体により芳香族炭素-酸素結合が切断された錯体を、直接観測した例は知られていない。そこで、錯体 A とオルトフェノキシピバロフェノンとを用いて行い、炭素-酸素結合が切断された錯体の合成を行った。その結果、オルト位の炭素-酸素結合がルテニウムへ酸化的付加した錯体が高収率で得られた。これは、エーテル結合の芳香族炭素-酸素結合の遷移金属への酸化的付加を直接観測した初めての例である。この反応において、炭素-酸素結合切断の様式として、下式に示す a,b の 2 通りが考えられる。実際の反応では、ケトンカルボニル基のオルト位の炭素-酸素結合のみが切断されていたことより、ケトンカルボニル酸素のルテニウムへの配位が、本反応の進行に重要であることが明らかとなった。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することができ、錯体を容易に単離同定することが可能となる。



錯体 A をトリメチルビニルシランで活性化した錯体 B を用いて、炭素-水素結合と炭素-酸素結合の反応性について検討を行った。錯体 B とオルトフェノキシアセトフェノンとの反応を、ピナコロン存在下、室温で行ったところ、炭素-水素結合がルテニウムへ酸化的付加した錯体 D が選択的に生成した。この錯体 D は室温で安定であり、炭素-酸素結合が切断された錯体 F へ変化することは観測されなかった。この反応混合物を 50°C まで加熱したところ、錯体 D の量が減少し、それに伴い Ru-H 種がピナコロンのカルボニル基へ付加したテニウムアルコキシルド錯体 E に由来するシグナルが NMR により観測された。その後、80°C に加熱

することによりルテニウムフェノキシド錯体 **F** へと変化した。錯体 **F** は温度を室温に戻しても錯体 **B**, **D** または **E** へ異性化することは観測されなかった。これらの知見より、炭素-水素結合が切断された錯体 **D** は速度論的生成物であり、炭素-酸素結合が切断された錯体 **F** は熱力学的生成物であるといえる。また、Ru-H 種の脂肪族ケトンのカルボニル基への付加反応は、炭素-酸素結合切断より進行し易い過程であることが明らかとなった。



3. 今後の展開

本研究を通して、炭素-水素結合や炭素-酸素結合など、通常不活性なため合成反応に利用できない結合を、あたかも官能基のように用いて、炭素-炭素結合生成や炭素-ケイ素結合生成を達成できることを明らかとした。これら素反応を利用したさらなる展開として、エステル基やアミド基などの官能基を直接芳香環へ導入する触媒反応の開発が考えられる。この反応が開発できれば、生成物をより高度に分子変換できることとなり、より一般性、有用性の高い合成手法になると期待できる。また、炭素-ヘテロ原子結合切断を利用した触媒反応に関する機構を詳細に検討することにより、逆反応である炭素-ヘテロ原子結合の生成反応の開発へと展開する。例えば、炭素-酸素結合切断の逆反応である炭素-酸素結合生成反応を炭素-水素結合を用いて行う触媒反応が開発できれば、有機合成化学において有用な芳香族エーテル類を直截的な手法で合成できることになる。

フェニルピリジンのシリル化反応は、両方のオルト位でシリル化が進行したジシリル化生成物を与える。この反応性を利用すれば、ジフェニルジヒドロシランなどのように分子内に二つの反応点を持つヒドロシランをケイ素源に用いてフェニルピリジンと反応を行うことに

より、芳香環-シリル基が交互に並んだ芳香族ケイ素化合物のポリマーあるいはオリゴマーを、炭素-水素結合を利用して触媒的に合成できることが期待できる。

4. 謝辞

本研究は、科学技術振興機構さきがけ研究「合成と制御」領域の支援のもとで行われたものである。本研究を行うにあたり、研究総括の村井眞二先生をはじめとし、本領域のアドバイザーの先生方の有益な御助言、領域事務所の方々の多大なるご支援を賜りました。この場をお借り致しまして深く感謝致します。また、本研究は、グループメンバーとして研究に加わっていただいた水島英一郎博士、小谷真志博士、ならびに学生の皆さんと一緒にやってきたものであり、これら共同研究者の方々に心から感謝致します。

5. 研究成果リスト

(1) 論文 (原著論文) 発表

1. Fumitoshi Kakiuchi, Mitsutaka Matsumoto, Kazuyuki Tsuchiya, Kimitaka Igi, Tomoo Hayamizu, Naoto Chatani, and Shinji Murai
The Ruthenium-Catalyzed Silylation of Aromatic C-H Bonds with Triethylsilane
Journal of Organometallic Chemistry, 686巻, 134-144ページ, 2003年
2. 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
3. Fumitoshi Kakiuchi, Kazuyuki Tsuchiya, Mitsutaka Matsumoto, Eiichi Mizushima, and Naoto Chatani
 $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ -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
4. Fumitoshi Kakiuchi, Yuusuke Matsuura, Shintaro Kan, and Naoto Chatani
A $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ -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

(2) その他の成果

総説

1. Fumitoshi Kakiuchi and Naoto Chatani
Catalytic Methods for C-H Bond Functionalization: Application in Organic Synthesis, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 345 巻, 9-10 号, 2003 年.
2. 垣内史敏
不活性炭素-水素結合切断を利用した有機合成の新手法
有機合成化学協会誌, 62 巻, 1 号, 2004 年.

著書

1. Topics in Organometallic Chemistry: Vol. 11 Activation of Inert C-H Bonds
Fumitoshi Kakiuchi and Naoto Chatani, Springer: Berlin; 45-79 ページ, 2004 年
2. Catalysts for the Fine Chemical Synthesis: The $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ -Catalyzed Alkylation, Alkenylation, and Arylation of Aromatic Ketones via Carbon-Hydrogen Bond Cleavage
Fumitoshi Kakiuchi, Satoshi Ueno, and Naoto Chatani, Wiley: West Sussex; 14-21 ページ, 2004 年
3. 有機合成のための触媒反応 103 「芳香族 C-H 結合の C-C 不飽和結合への付加」
垣内史敏、東京化学同人, 108-109 ページ, 2004 年.
4. Ruthenium in Organic Synthesis: "Ruthenium-Catalyzed Reactions via sp^2 C-H, sp^3 C-H, and C-Halogen Bond Activations"
Fumitoshi Kakiuchi and Naoto Chatani, Wiley-VCH, Weinheim; pp 219-255 ページ, 2004 年
5. Handbook of C-H Transformations. Vol. 1: Transition-Metal Catalyzed Silylation of Arenes
Fumitoshi Kakiuchi, Wiley-VCH, Weinheim; ; pp131-137 ページ, 2005 年.
6. Handbook of C-H Transformations. Vol. 1: Ruthenium-Catalyzed ortho-Activation of Carbonyl Substituted Arenes
Fumitoshi Kakiuchi and Shinji Murai, Wiley-VCH, Weinheim; pp166-174 ページ, 2005 年.

依頼講演

1. 第20回有機合成化学夏季大学：不活性炭素－水素結合切断を利用した新合成手法の開発、2003年7月24日
2. 東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻談話会：直截的合成反応の開発：不活性炭素結合の有機合成への利用、2005年7月7日
3. pre-Symposium of Organometallic Chemistry directed towards Organic Synthesis : Ruthenium-Catalyzed Coupling of Aromatic Compounds with Organoboronates via Carbon-Hydrogen Bond Cleavage、2005年7月15日
4. 有機合成ミニシンポジウム：不活性結合切断を利用した触媒反応の開発、2005年10月8日
5. 東京工業大学資源化学研究所講演会：不活性炭素結合を利用した有機合成の新技术、2005年10月31日

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



垣内史敏

慶應義塾大学理工学部化学科 教授

[経歴] 平成5年大阪大学大学院工学研究科分子化学専攻博士後期課程修了，同年同学大学院工学研究科助手，平成12年講師、平成16年助教授、平成17年より現職。

[専門] 有機合成化学、有機金属化学。

[連絡先] 〒223-8522 横浜市港北区日吉3-14-1（勤務先）

E-mail: kakiuchi@chem.keio.ac.jp

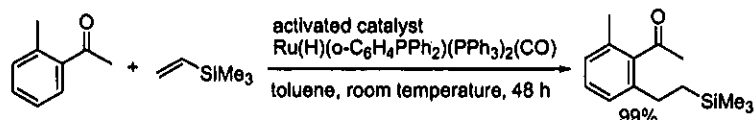
Catalytic Cleavage of Unreactive Bonds: Design, Development, and Application

Fumitoshi Kakiuchi

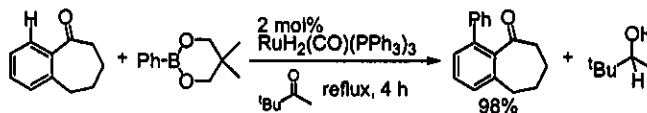
Transition metal-catalyzed reactions are essential in modern organic synthesis. In these reactions, reactive functional groups such as halides and pseudohalides are usually used for making carbon-carbon bonds and for introducing other functional groups. To date, a variety of catalytic reactions have been developed. On the contrary, usually, carbon-hydrogen bonds cannot be employed as a functional group due to their high bond dissociation energies. If carbon-hydrogen bonds can be used as a functional group as like as carbon-halogen and -pseudohalogen bonds, it would become one of the most powerful, valuable, straightforward methods for synthesizing complex molecules and introducing functional groups. This project aims at designing and developing novel catalytic reactions involving cleavage of unreactive carbon bonds such as carbon-hydrogen and -oxygen bonds by means chelation-assistance.

This researcher has already developed catalytic coupling reaction of aromatic compounds having a directing group such as carbonyl, imino, and pyridyl groups with olefins to give the corresponding alkylation products in high yields. This reaction provides a new synthetic protocol for introducing alkyl group to aromatic rings. To understand the detail of this alkylation reaction, the reaction mechanism of the $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ -catalyzed coupling reaction of aromatic ketones with olefins was studied by means of NMR spectroscopy and kinetics. Structures of two key intermediates in the catalyst resting states were elucidated by NMR spectroscopy. The reaction of $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ with trimethylvinylsilane gave highly active ruthenium complex, $\text{Ru}(\text{H})(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{PPh}_2)(\text{PPh}_3)_2(\text{CO})$. When the reactions of aromatic ketones with vinylsilanes were carried out using $\text{Ru}(\text{H})(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{PPh}_2)(\text{PPh}_3)_2(\text{CO})$ as a catalyst, the alkylation reaction took

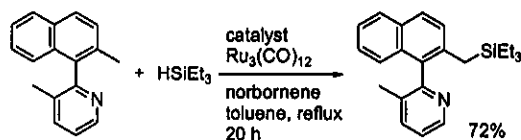
place at room temperature in quantitative yield. And, this coupling reaction proceeded quantitatively in refluxing toluene even at 0.1 mol% catalyst loading conditions.



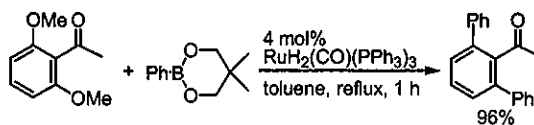
A new entry of the arylation of aromatic compounds has been developed. Reactions of aromatic ketones, esters, and nitriles with arylboronates using $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ -catalyst afforded the corresponding ortho arylation products in high yields. In addition of arylboronates, alkenyl and alkyl boronates can also be used in this coupling reaction.



Catalytic silylation of carbon-hydrogen bonds with trialkylsilane using $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ or $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ catalyst provided silylation products in high yields. A variety of aromatic compounds such as aryl imines and aryl pyridines can be used in this coupling reaction. Carbon-hydrogen bonds in benzylic methyl group were also silylated under the same reaction conditions.



Carbon-oxygen bonds in aryl ethers can also be converted to carbon-carbon bonds by using organoboron compounds as a coupling partner.



In this project, this researcher has developed several types of new reactions involving cleavage of unreactive bonds. The findings in this project will open new research areas of synthetic organic chemistry and will provide new protocols for synthesizing complex molecules.