

令和 2 年 6 月 26 日現在

機関番号：32601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K05867

研究課題名(和文) sp³炭素 水素結合による単純アルケンへのヒドロアルキル化反応の開発研究課題名(英文) Hydroalkylation of Simple Alkenes by sp³ C-H Bond

研究代表者

武内 亮 (Takeuchi, Ryo)

青山学院大学・理工学部・教授

研究者番号：00216871

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、活性メチレン化合物の単純アルケンへのヒドロアルキル化反応を確立することを目的として行った。カチオン性イリジウム触媒存在下1,3-ジケトンの活性C-H結合は脂肪族単純アルケンに付加し、分岐状生成物を高収率で与えた。同様に、 β -ケトエステルの活性C-H結合も脂肪族単純アルケンに付加し、分岐状生成物を高収率で与えた。これら二つの反応の適用範囲などを調べた。これらの反応はグラムスケールで実施することが可能であり、実用的ヒドロアルキル化反応を確立することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大規模に製造され入手容易な原料である単純アルケンを用いる炭素-炭素結合生成反応の開発が待ち望まれている。例えば、Michael反応では、アルケンに電子吸引基が置換している必要があり、単純アルケンには適用できない。本研究は、単純アルケンから中性条件において原子効率的な炭素鎖伸長を実現した。これらの反応は、汎用化学原料の高付加価値化分子変換反応として極めて大きな意味をもつ。また、カチオン性イリジウム触媒の炭素-炭素結合生成反応に対する潜在的可能性を明らかにし、学術上の新たな課題を明確にした事は意義深い。

研究成果の概要(英文)：Hydroalkylation of alkenes is a useful reaction to construct a carbon-carbon bond under neutral reaction conditions in a highly atom-economical manner. Intermolecular hydroalkylation of aliphatic terminal alkenes with 1,3-diketones under neutral conditions has been achieved using a cationic iridium catalyst. An active C-H bond of 1,3-diketones added to aliphatic terminal alkenes to give branched β -substituted 1,3-diketones in high yields. The products were easily converted to heterocycles. Similarly, hydroalkylation of aliphatic alkenes with β -ketoesters proceeded with the use of a cationic iridium complex and bidentate phosphine ligand to give selectively branched β -substituted β -ketoesters in high yields. One-pot sequential hydroalkylation/Krapcho dealkoxycarbonylation of alkenes and β -ketoesters gave β -substituted ketones. These reactions provide a new method for extending a carbon chain from an aliphatic terminal alkene.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ヒドロアルキル化 単純アルケン 1,3-ジケトン β -ケトエステル カチオン性イリジウム触媒 炭素-炭素結合生成

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

1. 研究開始当初の背景

活性メチレン化合物は、塩基によって安定な炭素アニオン源となることから、主要な炭素-炭素結合形成反応において中心的役割を果たしてきた。これらの反応は常に塩基性条件で行われ、副生成物として量論量の塩が生じる。炭素-炭素二重結合を起点とする炭素-炭素結合形成反応として、Michael 反応があげられるが、炭素アニオンを用いるため、アルケンに電子吸引基が置換している必要がある。単純アルケンは大規模に製造される工業原料であることから、最も入手容易な出発物質である。単純アルケンから中性条件において無駄になる原子がないような炭素鎖伸長ができれば、汎用化学原料の高付加価値化分子変換として極めて大きな意味をもつ。単純アルケンのアルキル化反応は、量論量の遷移金属錯体による極性反転を用いて行われてきた。アルケンが電子不足な遷移金属中心に配位すると、アルケンが求電子的になり、アルケンと求核剤の反応が可能になる。パラジウム(+2)アルケン錯体は、マロン酸エステルのエノラートと反応して、 σ -アルキルパラジウム錯体を与え、 β -水素脱離や水素化分解によりアルキル化生成物が得られる(Hegedus et al. *JACS*, **1980**, *102*, 4973)。生成物が得られる過程で、パラジウムは0価に還元されるので、このアルキル化反応は量論反応となる。さらに、求核剤としては金属エノラートを用いるので、あらかじめ量論量の強塩基による金属エノラートの調製が必要となる。これらの欠点を改善した中性条件下での単純アルケンへの触媒的ヒドロアルキル化反応が試みられてきた。山本、Trost らはパラジウム触媒による活性メチレン化合物のアレンやエンイへの分子間ヒドロアルキル化を報告した(山本 *JACS* **1994**, 6019; Trost *JACS* **1995**, 5156)が、単純アルケンへと適用範囲を拡大することはできなかった。Li らの金触媒による 1,3-ジケトンの芳香族アルケンへの分子間ヒドロアルキル化 (*JACS* **2004**, *126*, 6884)が契機となり、研究がすすめられたが、脂肪族単純アルケンへの展開は遅々として進まず、今日に至るまでその報告例は極めて限られている。Widenhoefer らは、パラジウム触媒を用いた 1,3-ジケトンによる脂肪族単純末端アルケンへの分子内ヒドロアルキル化反応を初めて報告した(*JACS*, **2001**, *123*, 11290)。ケトエステルによる分子内ヒドロアルキル化反応では、パラジウム触媒に加えて量論量の TMSCl と CuCl を添加することを必要とした(*Chem. Commun.* **2002**, 650)。その後、金触媒を用いたケトンによる分子内ヒドロアルキル化反応も報告された(C.-M.Che et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4937)。配向基を用いない分子間ヒドロアルキル化反応については、白金触媒によるエチレン、プロピレンと 1,3-ジケトンの反応 (Widenhoefer et al. *Chem. Commun.* **2004**, 660)とロジウム触媒によるエチレンとシクロペンタノンの反応(Dong et al. *Science* **2014**, *345*, 68)など極めて限られてる。これらの反応では、基質はエチレン、プロピレンに限られ、しかも過剰量が必要である。広汎な脂肪族単純アルケンに適用可能な配向基を用いない分子間ヒドロアルキル化の開発が待ち望まれていた。

2. 研究の目的

本研究では、カチオン性イリジウム触媒を用いた活性メチレン化合物による脂肪族単純末端アルケンへの分子間ヒドロアルキル化反応を開発する。温和な条件下で高選択的に進行し、脂肪族単純アルケンから多様な炭素骨格形成を可能とするような適用範囲の広い新規触媒反応を確立することを目的とする。具体的には、本研究開始時に見出していたカチオン性イリジウム触媒による 1,3-ジケトンの脂肪族単純アルケンへのヒドロアルキル化反応の適用範囲を拡大し、本反応を用いて単純アルケンからより複雑な分子骨格構築を可能とすることを目的とする。また、活性メチレン化合物を α -ケトエステルへと拡張し、本ヒドロアルキル化反応の有用性を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

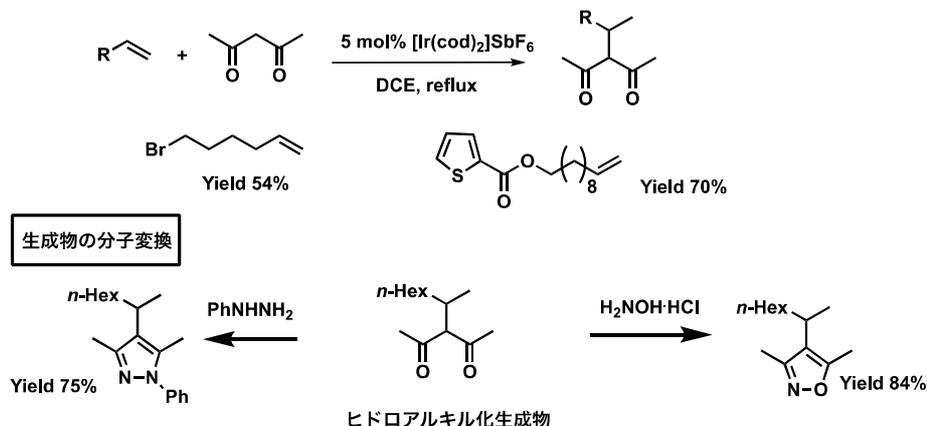
(1) 1,3-ジケトンの単純アルケンへのヒドロアルキル化反応の有用性を確立するために、さらなる基質適用範囲の拡大に取り組んだ。スケールアップを行い、グラム単位で生成物が得られることを検討した。ヒドロアルキル化生成物を縮合反応により芳香族複素環化合物へ導き、単純アルケンからより複雑な分子骨格構築を検討した。

(2) β -ケトエステルの分子間ヒドロアルキル化はこれまで報告されていない。カチオン性イリジウム触媒により β -ケトエステルの脂肪族単純アルケンへのヒドロアルキル化が進行することを見出したので、最適条件、適用範囲などを検討し、本反応の有用性を明らかにした。

4. 研究成果

(1) 1,3-ジケトンの単純アルケンへのヒドロアルキル化反応

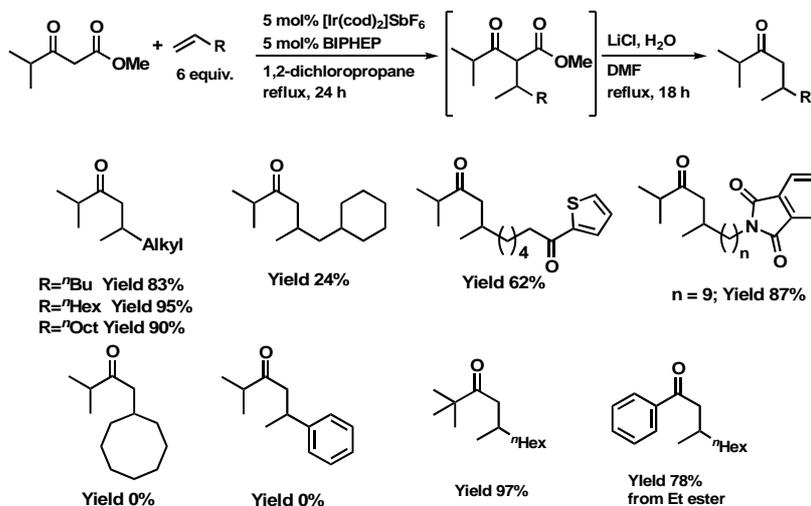
臭素やチオフェン環が置換したアルケンへのヒドロアルキル化を行い、生成物を得た。内部アルケンとの反応では、cyclohexene との反応は進行しなかった。2-Octene との反応では、1-octene との反応で得られる生成物と同じ生成物が得られた。これは、内部アルケンが末端アルケンに異性化した後に、ヒドロアルキル化が進行するためと考えられる。次に、得られた生成物から複素環化合物への変換を行なった。1-Octene とアセチルアセトンから得られる生成物をヒドロキシルアミンと反応させるとイソオキサゾールが得られ、ヒドラジンとの反応では、ピラゾールが得られた。脂肪族単純アルケンから芳香族複素環骨格の構築が可能となった。グラムスケールの実験においては、収率の低下もなく反応が進行し、収率 92% で 1.23g の生成物が得られた。スケールアップに問題がないことから実用的な反応であることが示された。



(2) β -ケトエステルの単純アルケンへのヒドロアルキル化反応

$[Ir(cod)_2]SbF_6$ /BIPHEP 触媒存在下 1,2-dichloropropane 還流下で β -ケトエステルの脂肪族単純アルケンへのヒドロアルキル化が進行した。生成物はジアステレオ比 50:50 の混合物として得られた。中性イリジウム触媒、カチオン性イリジウム触媒、銀触媒では反応は進行しなかった。種々の β -ケトエステルを用いて反応を行なったが、ジアステレオ比は改善されなかった。生成物の Krapcho 脱エステル化を行うと収率 94% でケトンが単一の生成物として得られた。そこで、ヒドロアルキル化と Krapcho 脱エステル化をワンポットで連続して行い、 β -ケトエステルと単純アルケンからケトンを得ることを試みた。ワンポット連続反応を用いて、アルケンと β -ケトエステルの適用範囲について調べた。1-Hexene、1-octene、1-decene との反応では良好な収率で生成物が得られたが、allylcyclohexane との反応では収率が低下した。チオフェン環やフタルイミド基を有するアルケンからもこれらの官能基が損なわれることなく対応するケトンが得られた。シクロオクテン及びスチレンとの反応では生成物が得られなかった。tert-Bu 基や Ph 基を有する β -ケトエステルからも良好な収率で対応するケトンが得られた。グラムスケールの実験では、収率の低下

もなく反応が進行し、収率 94% 1.38g の生成物が得られた。スケールアップに問題がないことから実用的な反応であることが示された。



代表的な活性メチレン化合物である 1,3-ジケトンと α -ケトエステルはカチオン性イリジウム触媒により、脂肪族単純末端アルケンへのヒドロアルキル化が効率的に進行することを明らかにした。容易に入手できる化合物から中性条件下での炭素鎖伸長が可能になったことは意義深い。さらにカチオン性イリジウム触媒の炭素-炭素結合生成反応に対する潜在的 가능성이明らかにされたことで、今後の研究課題が明確になった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takahiro Sawano , Yuko Toyoshima, Ryo Takeuchi	4. 巻 7
2. 論文標題 Synthesis of Anthraquinones by Iridium-Catalyzed [2 + 2 + 2] Cycloaddition of a 1,2-Bis(propiolyl)benzene Derivative with Alkynes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Inorganics	6. 最初と最後の頁 138-138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.3390/inorganics7110138	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ken Sakata, Satoshi Shimada, Ryo Takeuchi	4. 巻 39
2. 論文標題 Regioselectivity in the Iridium-Catalyzed [2 + 2 + 2] Cycloaddition of Unsymmetrical , - Diyne with Nitrile: A DFT Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organometallics	6. 最初と最後の頁 2091-2101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1021/acs.organomet.0c00152	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ryo Takeuchi, Jun Sagawa, Masaki Fujii	4. 巻 21
2. 論文標題 Cationic Iridium Complex-Catalyzed Intermolecular Hydroalkylation of Unactivated Alkenes with 1,3-Diketones	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 741-744
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1021/acs.orglett.8b03975	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Asuka Matsunami, Kazuki Takizawa, Shogo Sugano, Yusuke Yano, Hiroaki Sato, Ryo Takeuchi	4. 巻 83
2. 論文標題 Synthesis of Chiral Homoallylic Nitriles by Iridium-Catalyzed Allylation of Cyanoacetates	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 12239-12246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1021/acs.joc.8b01632	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 浦沢和希、保坂宙美、谷川聖人、武内亮
2. 発表標題 イリジウム触媒によるピチオフェン架橋ジインの[2+2+2]付加環化反応
3. 学会等名 第77回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤野卓大、浦沢和希、保坂宙美、谷川聖人、武内亮
2. 発表標題 イリジウム触媒を用いたピチオフェン架橋ジインの[2+2+2]付加環化反応
3. 学会等名 第66回有機金属化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤野卓大、杉浦涼介、浦沢和希、武内亮
2. 発表標題 イリジウム触媒を用いたピベンゾチオフェン架橋ジインとニトリルの[2+2+2]付加環化反応
3. 学会等名 第100回日本化学会春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 澤野卓大、松井岳史、武内亮
2. 発表標題 イリジウム触媒による動的速度論的不斉変換を用いたアザインドールの不斉アリル化反応
3. 学会等名 第100回日本化学会春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 澤野卓大、小野真輝、岩佐安美、武内亮
2. 発表標題 イリジウム触媒を用いたマロン酸アミド及びマロン酸エステルの単純アルケンへのヒドロアルキル化反応
3. 学会等名 第100回日本化学会春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上雄介、西原達哉、武内亮、田邊一仁
2. 発表標題 アザフルオランテン部位を備えた人工核酸の合成と機能
3. 学会等名 第100回日本化学会春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takahiro Sawano, Shunsuke Fujisawa, Yuzo Yoshida, Ryo Takeuchi
2. 発表標題 Efficient Synthesis of Azatriphenylenes by Iridium-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition of Biaryl-Linked Diynes with Nitriles
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松並 明日香、尾木原 溪、佐川 潤、武内 亮
2. 発表標題 カチオン性イリジウム触媒による ーケトエステルを用いた脂肪族単純アルケンへのヒドロアルキル化反応
3. 学会等名 第65回有機金属化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松並 明日香、尾木原 溪、佐川 潤、武内 亮
2. 発表標題 カチオン性イリジウム触媒を用いた ーケトエステルの脂肪族単純アルケンへのヒドロアルキル化反応
3. 学会等名 第114回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浦沢 和希、保坂 宙美、谷川 聖人、武内 亮
2. 発表標題 イリジウム触媒によるピチオフェン架橋ジインとニトリルの[2+2+2]付加環化反応
3. 学会等名 第99回日本化学会春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安村 勇気、柳瀬 菜々実、武内 亮
2. 発表標題 イリジウム触媒による1-アルケン-4-イン-3-オールを用いたインドールのエナンチオ選択的アリル化反応
3. 学会等名 第99回日本化学会春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉浦 輝、武内 亮
2. 発表標題 イリジウム触媒によるインドールのエナンチオ選択的アリル化反応：動的速度論的不斉変換を経由するアリル化反応
3. 学会等名 第99回日本化学会春季年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	澤野 卓大 (Sawano Takahiro) (80846303)	青山学院大学・理工学部・助教 (32601)	