

令和元年6月18日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K14486

研究課題名(和文)ホスフィン-ボラン配位子と遷移金属触媒による炭素-酸素結合活性化法の開発

研究課題名(英文) Carbon-Oxygen Bond Activation Catalyzed by Transition-Metal Complex with a Phosphine-Borane Ligand

研究代表者

小野寺 玄 (ONODERA, Gen)

長崎大学・工学研究科・准教授

研究者番号：90433698

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ルイス酸性のホウ素部位を持つリン化合物であるホスフィン-ボランを遷移金属錯体触媒の配位子として用いて、炭素-酸素結合活性化反応における触媒の高活性化を目指した。すでに合成ルートを確立している多種多様なホスフィン-ボラン配位子を用いてスクリーニングを行った結果、パラジウム触媒を用いたアリルアルコールおよびベンジルアルコールの炭素-酸素結合活性化に対して効果的な配位子を特定することができた。これらの配位子を用いて、アリルアルコールによる活性メチレン化合物、アルデヒド、およびケイ素エノラートのアリル化反応や、ベンジルアルコールによるアミンのアリル化反応を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、ルイス酸性部位を有するホスフィン-ボラン配位子に着目し、それを用いた新しいタイプの遷移金属触媒の開発を進めてきた。この研究によって、分子内にルイス酸性部位を有する遷移金属触媒の設計法および活用法を明らかにし、不活性な炭素-酸素結合の新規活性化法を開発することができた。今後は炭素-窒素結合や炭素-硫黄結合等の多様な炭素-ヘテロ原子結合活性化法の開発へと応用されることが期待される。また、不活性な炭素-酸素結合はバイオマスとして知られるリグニンにも多く含まれており、効率的な炭素-酸素結合活性化法の開発はリグニンから有用化学物質を得る炭素循環技術へと応用されることが期待される。

研究成果の概要(英文)： In this study, we have tried to develop the highly active transition-metal-catalyst system for the C-O bond activation reaction by using phosphine-borane ligand, which has Lewis acidic borane moiety. The efficient ligands for the palladium-catalyzed C-O bond cleavage of allylic alcohols and benzylic alcohols was found by screening a variety of phosphine-borane ligands. By using these ligands, the allylation reactions of active methylene compounds, aldehydes, and silyl enolates with allylic alcohols and the benzylation reactions of secondary amines with benzylic alcohols were developed.

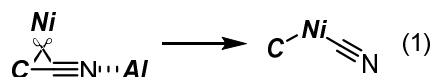
研究分野：有機合成化学、有機金属化学

キーワード：ホスフィン配位子、ボラン配位子、パラジウム触媒、アリル化、ベンジル化、不飽和カルボニル化合物、ベンジルアミン

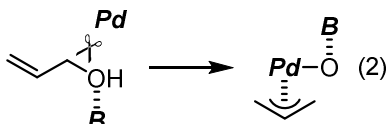
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

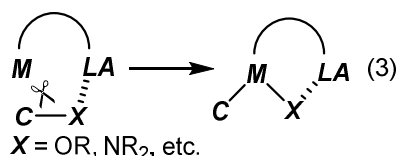
ルイス酸触媒と遷移金属触媒はそれぞれが有機合成化学において重要な役割を果たしてきたが、近年ではこれら2種類の触媒を同一系中で用いることによる分子間での協働作用を活かした基質活性化法が報告されている。一例として檜山、中尾らはニッケル触媒とアルミニウム触媒とを同一系中で用いることで、ニトリル化合物の炭素 - シアノ基間の結合を効率よく切断することに成功している(式(1)、*J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2428.他)。



一方、我々はパラジウム触媒と有機ホウ素あるいは有機亜鉛を共存させることにより、アリルアルコールの炭素 - 酸素結合の切断を鍵とした新規触媒反応について研究を行ってきた(式(2))。

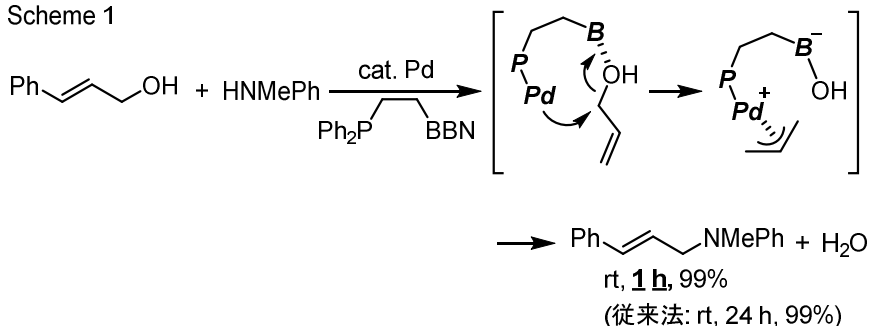


上記のいずれの場合にも、基質のルイス塩基部位がルイス酸触媒と相互作用することによって結合が弱められ、系中に共存している遷移金属触媒への酸化的付加が促進されるという協働作用を鍵としている。我々は、ルイス酸性部位を持つ分子を遷移金属錯体の配位子とし、分子内でこの協働作用を促進させれば、炭素 - ヘテロ原子結合切断における触媒活性が向上するのではないかと考えた(式(3)、LA: ルイス酸)。すなわち、ルイス酸によって求電子的に活性化された炭素 - ヘテロ原子結合が、分子内の近傍に位置する中心金属へと速やかに酸化的付加するという反応機構を想定した。



以上の仮説に基づき、近年 Bourissou らのグループをはじめとして研究が進んでいる (*Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1065.他) ホスフィン - ボラン化合物に着目した。ホスフィン - ボラン化合物はルイス酸性のホウ素部位を有するとともに、遷移金属に配位可能なリン原子を持っているため、ルイス酸部位と遷移金属部位とを同時に有する分子触媒を形成することができる。我々はこれをパラジウム触媒の配位子として用い、式(2)に示したようなアリルアルコールの炭素 - 酸素結合切断を鍵とするアリルアルコールの直接的なアリル位アミノ化反応における触媒活性を調べた(Scheme 1)。配位子の構造および反応条件を最適化した結果、室温下1時間で反応が完結し、ほぼ定量的な収率で目的生成物が得られた。ホスフィン配位子と有機ホウ素を別々に添加する従来法(式(2))では同じ室温で24時間をかけて反応が完結するのに比べ、大幅な加速効果が見られた。この反応の律速段階は炭素 - 酸素結合を切断する段階だと考えられるが、本反応ではルイス酸による求電子的な活性化に続いてパラジウムへの酸化的付加が分子内で進行するために、反応速度が大きく向上したのと考えている。本研究では、この新しい触媒を他の不活性炭素 - 酸素結合の切断反応へと展開した。

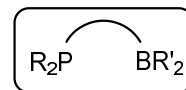
Scheme 1



2. 研究の目的

本研究では、ホスフィン - ボラン化合物を用いてルイス酸部位と遷移金属の電子的環境およ

び触媒分子全体の立体構造を制御し、炭素 - 酸素結合活性化反応における触媒の高活性化を目指した。我々はそれまでの研究で、ホスフィン - ボラン配位子の分子構造が触媒活性に大きな影響を与えることを明らかにしていた。リン上の置換基(R)は金属上の電子密度を制御し、ホウ素上の置換基(R')はルイス酸性の強度と立体的な混み具合を変化させる。またリンとホウ素をつなぐリンカー部位の長さとのコンホメーションは遷移状態の安定性を規定していると推察される。本研究では、これまでに取得したホスフィン - ボラン配位子の分子構造と触媒活性との相関データを基に、不活性で従来の触媒では切断が困難であった種々の炭素 - 酸素結合を効率的に活性化できるホスフィン - ボラン配位子を設計し、以下の4つの触媒反応の開発に取り組んだ。



(1) アリルアルコールによる活性メチレン化合物のアリル化反応

我々はすでに、パラジウム触媒とホスフィン - ボラン配位子を用いることでアリルアルコールによるアミンの高効率なアリル化反応を開発することに成功している(Scheme 1)。この反応においてはアミンが求核剤として働き、炭素 - 酸素結合が形成される。この触媒反応を炭素 - 酸素結合形成反応へと応用するために、活性メチレン化合物を求核剤として用いた求電子的なアリル化反応を開発した。

(2) アリルアルコールによるアルデヒドの α 位アリル化反応

α 水素の酸性度が高い活性メチレン化合物は炭素原子求核剤としてよく用いられるが、カルボニル基を1つしか持たないケトンやアルデヒドは求核性が弱く、これらを用いた炭素 - 酸素結合形成反応は挑戦的な課題である。我々が開発したパラジウム/ホスフィン - ボラン触媒系がアリルアルコールの活性化に効果的であることを利用して、アルデヒドを求核剤として用いた α 位アリル化反応に取り組んだ。

(3) アリルアルコールによるケイ素エノラートのアリル化反応

ケイ素エノラートはアルドール反応等によく用いられる有用な求核剤であり、ケトンを出発物質として容易に調製することが可能である。それにも関わらず、アリル化反応への適用例は少ない。本研究では、アリルアルコールによるケイ素エノラートのアリル化反応について検討を行った。

(4) ベンジルアルコールによるアミンのベンジル化反応

ベンジルアルコールは、アリルアルコールのオレフィン部位が芳香環に置き換わったものと考えることができ、パラジウム/ホスフィン - ボラン触媒系によってアリルアルコールと同様に活性化できるのではないかと期待できる。そこで、ベンジルアルコールを用いたアミンのベンジル化反応を開発した。

3. 研究の方法

我々は以前の研究で、10種類を超える既知および新規のホスフィン - ボラン配位子を合成し、アリルアルコールによるアミンのアリル化反応における触媒活性を調べた。その結果、配位子のリン上の置換基、ホウ素部位の骨格、およびリンとホウ素を結ぶリンカー部位の構造が収率に大きな影響を与えることを明らかにしている。特にリンカー部位に関しては用いる求核剤によって最適な長さが異なり、反応ごとに詳細な検討が必要である。

本研究ではこれまでに合成した多様なホスフィン - ボラン配位子を用いて各種触媒反応の収率を調べ、その結果を元にして適宜新しい配位子を設計・合成しながら触媒反応の開発を行った。

触媒活性の評価は以下の方法で行った。

反応の進行度：薄層クロマトグラフィーおよびガスクロマトグラフィー

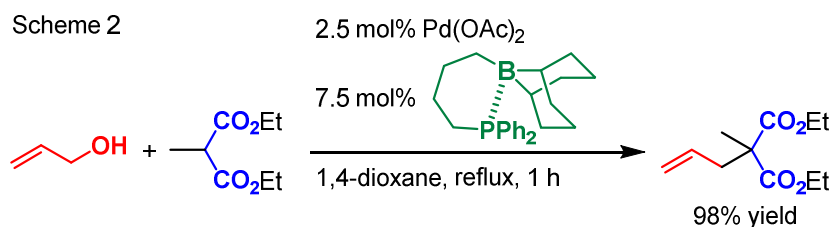
生成物の収率：生成物の単離精製あるいはガスクロマトグラフィー

4. 研究成果

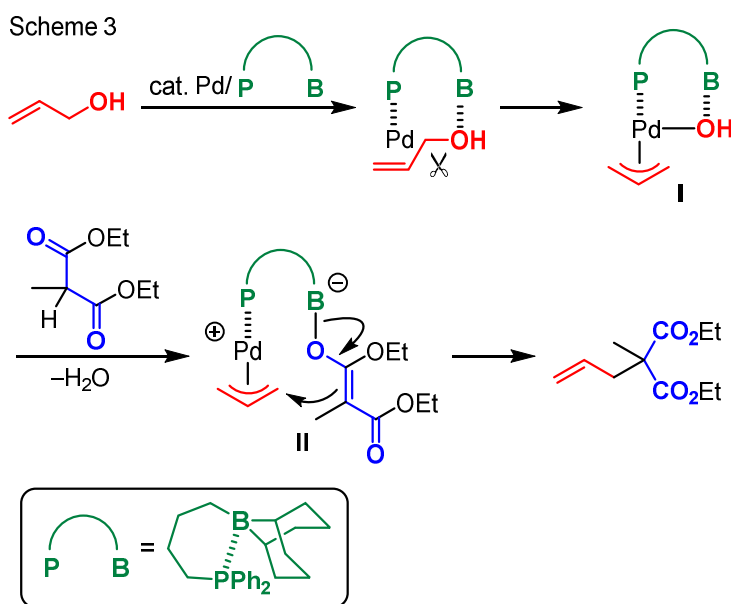
(1) アリルアルコールによる活性メチレン化合物のアリル化反応

パラジウム触媒とホスフィン - ボラン配位子を用いたアリルアルコールによる活性メチレン化合物のアリル化反応を開発した(Scheme 2)。アリルアルコールによるアミンのアリル化反応においては、リンとホウ素をエチレン鎖で架橋したホスフィン - ボランを用いた場合に最も高い触媒活性を示したのに対して、この反応ではブチレン鎖で架橋したホスフィン - ボランが最適であった。反応は加熱還流下わずか1時間で完結し、ほぼ定量的な収率で対応するアリル化生成物を得ることができた。基質適用範囲も広く、様々なアリルアルコール類および活性メチ

レン化合物を使用することが可能である。

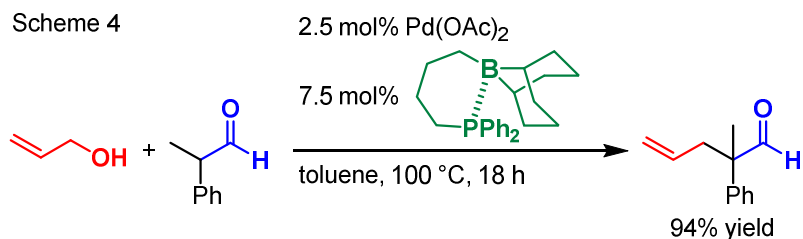


アミンのアリル化反応と活性メチレン化合物のアリル化反応とを比較すると、同じアリルアルコールを用いたアリル化反応であっても、求核剤によって最適な配位子の構造が異なることがわかる。そこで反応機構について考察した結果、活性メチレン化合物のアリル化反応においてはホウ素は求核剤のエノール化にも寄与しているのではないかと考えるに至った(Scheme 3)。すなわち、ホウ素による水酸基の活性化を経てアリルアルコールがパラジウムへと酸化的付加し、 π -アリルパラジウム中間体 I が生成する。その後、活性メチレン化合物の α 水素を水酸基が引き抜くことでホウ素エノラート中間体 II が生成する。この中間体 II は分子内に求電子的な π -アリル部位と求核的なホウ素エノラート部位を有しているため、速やかに炭素-炭素結合形成が進行するが、それらを適切な位置へと導くために最適な長さのホスフィン-ボラン配位子を用いる必要があると考えられる。



(2) アリルアルコールによるアルデヒドの α 位アリル化反応

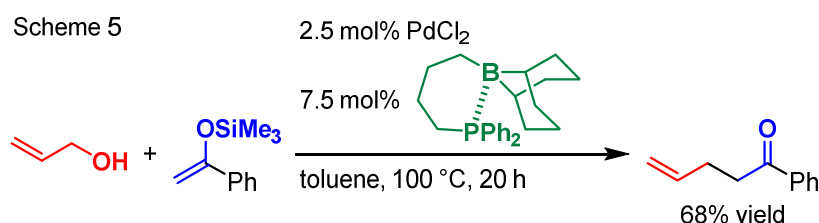
カルボニル基を1つしか持たないアルデヒドは活性メチレン化合物と比べると求核性が弱い。パラジウム触媒とホスフィン-ボラン配位子の存在下でアリルアルコールによるアリル化が可能であった(Scheme 4)。反応には加熱と比較的長い反応時間が必要ではあるが、高収率で対応する γ,δ -不飽和アルデヒドを得ることができた。また、この反応においても最適なホスフィン-ボラン配位子はブチレン鎖で架橋されたものであった。現時点ではアリルアルコールと2-フェニルプロピオンアルデヒドとの反応に関するみの検討結果であるが、この結果を元にしてそれ以外の多様なアリルアルコールとアルデヒドとの反応を開発できるものと期待する。



(3) アリルアルコールによるケイ素エノラートのアリル化反応

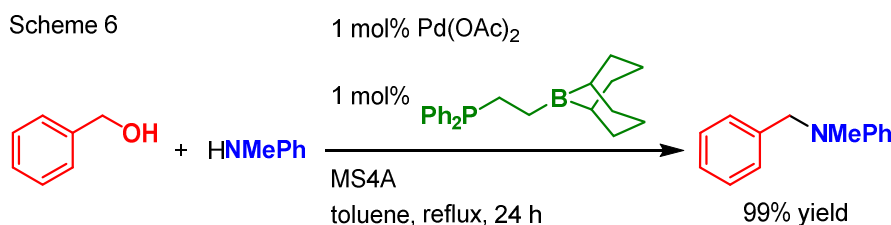
アリルアルコールによるケイ素エノラートのアリル化反応について検討を行った。他の触媒反応と同様に様々なホスフィン-ボラン配位子およびパラジウム錯体を用いて反応条件の最適化を行った結果、興味深いことに塩化パラジウムを用いた場合に良い結果が得られた(Scheme 5)。炭素原子求核剤として活性メチレン化合物やアルデヒドを用いた時には酢酸パラジウムが

適していたのとは異なる結果である。また、最適な配位子はブチレン鎖で架橋されたホスフィン-ボラン配位子であり、配位子に関してはこれまでと同様のものが適していた。以上の結果から反応機構を考えると、ケイ素エノラートからホウ素エノラート中間体が形成される時に塩素原子が関与しているものと推察される。



(4) ベンジルアルコールによるアミンのベンジル化反応

ベンジルアルコールと第2級アミンとの反応によるベンジルアミンの合成について研究を行った結果、エチレン鎖で架橋されたホスフィン-ボラン配位子を用いるとほぼ定量的な収率で対応する第3級アミンが得られることを見出した(Scheme 6)。この反応ではブチレン鎖で架橋されたホスフィン-ボラン配位子は効果が低く、求核剤に依存して最適な配位子の構造が変化することが示唆される。また、アミンのベンジル化においては副生する水が悪影響を与えるため、脱水剤としてのモレキュラーシーブの添加が必要であった。この反応については他にもいくつかのベンジルアルコール類および第2級アミンを用いても高収率で対応するベンジルアミン類を得ることができた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

“Direct Allylation of Active Methylene Compounds with Allylic Alcohols by Use of Palladium/Phosphine-Borane Catalyst System”, Aika Shimizu, Goki Hirata, **Gen Onodera**, Masanari Kimura, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 査読有, 360 巻 10 号, pp. 1954-1960 (2018).
DOI: 10.1002/adsc.201800187

〔学会発表〕(計5件)

松添哲、阿野山恵多、**小野寺玄**、福田勉、木村正成、「ホスフィン-ボラン配位子を用いたイリジウム触媒による2-アリールピリジン類のオルト位シリル化反応」、第65回有機金属化学討論会、2018年

阿野山恵多、**小野寺玄**、木村正成、「イリジウム錯体とホスフィン-ボラン配位子を活用した芳香族炭素-水素結合の直接的シリル化反応」、日本化学会第98春季年会、2018年

Gen Onodera, “Palladium-Catalyzed Direct Allylic Substitution by Using Phosphine-Borane Ligand”, International Congress on Pure & Applied Chemistry 2018 (ICPAC 2018), Invited Lecture, 2018年

小野寺玄、熊谷秀信、平田剛輝、木村正成、「パラジウム触媒とホスフィン-ボラン配位子によるベンジルアルコールの直接的ベンジル位アミノ化反応」、第64回有機金属化学討論会、2017年

Gen Onodera, Goki Hirata, Masanari Kimura, “Palladium-Catalyzed Direct Allylic Amination by Using Phosphine-Borane Ligand”, The 14th Joint Symposium of Jeju National University and Nagasaki University on Science and Technology (JSST2017), 2017年

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.cms.nagasaki-u.ac.jp/lab/youki/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

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。