

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H01985

研究課題名(和文) チェーンウォーキング機構を基軸とした離れた位置での連続的結合形成反応の開発

研究課題名(英文) Development of New Methods for Sequential Remote Bond Formation Based on the Chain Walking Mechanism

研究代表者

河内 卓彌 (Kochi, Takuya)

慶應義塾大学・理工学部(矢上)・准教授

研究者番号：70396779

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：パラジウム触媒を用いたチェーンウォーキングを経る1,n-ジエン類の環化反応において、ジボロンやヒドロボロンなどの官能基化試薬を用いることで、種々の「遠い位置」での連続的結合形成反応を開発した。特に、1,n-ジエン($n>6$)とジボロンとの反応においては、離れた位置における3つの結合の連続的形成という前例がなく、かつ他の手法では原理的に困難な様式の反応の開発に成功した。また、あまり知見のなかったパラジウム-炭素結合とホウ素-ホウ素結合の形式的な結合メタセシスが、ジボロンを用いた反応の触媒サイクルの最終段階に含まれており、この過程が容易に進行することを示唆する結果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、離れた位置における連続的結合形成という今までにないタイプの反応をいくつも実現することができた。これらの反応開発は複雑な分子骨格をもつ有機化合物を一挙に作り上げることを可能にするものである。複雑な構造をもつ有機分子の合成には多段階の工程が必要となり、それに伴って多くの化学・エネルギー資源を必要とするが、その効率化・短工程化は環境調和型合成の開発につながる重要な過程である考えられる。

研究成果の概要(英文)：Various sequential formation of distant bonds was achieved by the use of functionalization reagents such as diborons and hydroboranes in the palladium-catalyzed chain-walking cyclization of 1,n-dienes. Sequential formation of "three" distant bonds, which is unprecedented and difficult to achieve otherwise, was also realized in the reactions of 1,n-dienes ($n>6$) with diborons. Formal sigma-bond metathesis between Pd-C and B-B bonds, a rarely considered process, is suggested to be involved in the final step of the catalytic cycles of the reaction using diborons and to proceed easily.

研究分野：有機合成化学、有機金属化学

キーワード：遠隔官能基化 連続的結合形成 パラジウム触媒 ジエン類 ジボロン ヒドロボロン チェーンウォーキング

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、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

「チェーンウォーキング」は、アルキル金属種が β -水素脱離と再挿入を、オレフィンの解離を起こすことなく繰り返す機構である。この機構は、Brookhart らによって開発された嵩高い置換基を持つ α -ジイミンパラジウム触媒を用いたオレフィン重合において利用され、他の触媒では得られない新規な構造をもつポリオレフィンが多く合成されている。しかし、チェーンウォーキングは触媒的有機小分子合成においては利用されてこなかった。

研究代表者は、チェーンウォーキングを経る触媒的有機小分子合成法として 1,n-ジエン類の環化異性化に成功した。この反応では環化異性化にチェーンウォーキングを組み込み、金属を炭素鎖上で炭素-炭素結合生成を行う位置まで移動させて環構築を行うことで、今までにない型の不活性な $C(sp^3)-H$ 結合の $C-C$ 結合への変換を達成した。

しかし、この反応では二つの大きな課題が存在した。一つは、開始段階が $Pd-H$ 結合に対するオレフィン挿入であり、開始側の末端には水素のみが導入されるため、反応開始点における官能基導入が困難なことである。もう一つの問題は、環化異性化後に生じるアルケンが異性化するため、多くの基質においてその位置選択的な生成が困難なことである。そのため、これらの課題を解決可能であるか、そのうえでチェーンウォーキングを活用した触媒的有機小分子合成法を汎用性のある手法へと深化させることができるか、といった疑問点を克服する必要があった。

本研究では以下の課題に挑戦することで、チェーンウォーキングを活用した「遠い位置での」連続的結合形成反応を開発することを目的とする。

反応開始点における官能基の導入を伴う連続的結合形成反応の開発

異性化するアルケンの位置の収束等による最終生成物の選択的合成法の開発

、の課題の解決による多様な連続的結合形成反応の開発とその応用

本研究における重要な点はチェーンウォーキング機構を利用していること、すなわち異性化の過程でのアルケン交換反応が遅い反応を利用していることである。一般的なアルケン異性化を利用した遠隔官能基化反応は古くから知られているが、研究代表者はこのような一般的な異性化の利用では達成困難な反応に挑戦しており、本研究はそのような反応を汎用性のある、かつ他の方法では困難な有機合成手法へと発展させるものである。また本研究課題であるチェーンウォーキングを活用した連続的遠隔結合形成反応は本研究開始時点ではほとんど実現されておらず、通常のカップリング反応とは異なるものであるため、新たな一分野を創成する革新的な連続的結合形成手法である。

2. 研究の目的

本研究は、研究代表者が開発したチェーンウォーキングを経る触媒的有機合成反応を、「遠い位置」での連続的結合形成反応へと発展させることで、斬新な有機合成手法として深化させることを目的とする。そのため、反応開始点における官能基の導入を伴う連続的結合形成反応の開発、異性化するアルケンの位置の収束等による最終生成物の選択的合成法の開発に加え、多様な連続的結合形成反応への発展と生理活性物質の合成への応用を行う。

3. 研究の方法

基本的に触媒反応は窒素ガス中において行い、アルケン基質、パラジウム触媒、添加塩、および溶媒を加えて、適切な温度にて攪拌することで行った。反応後には多くの場合、シリカゲルのショートカラムにて触媒を除去した後に、GC 分析、あるいは単離操作を行うことで収率などを決定した。

4. 研究成果

研究代表者は反応開始点における官能基の導入を伴う連続的結合形成を実現する反応例として、1,10-フェナントロリン型配位子をもつパラジウム触媒を用いたチェーンウォーキングを経る 1,n-ジエン類のヒドロシリル化環化反応を開発してきた。本反応の開発により、基質上の離れた位置での連続的結合形成を行うことが可能となった。そこで、この反応の発展型として、パラジウム触媒を用いた 1,n-ジエン類の環化ヒドロホウ素化に関する検討を行った。反応条件最適化の検討の結果、ホウ素の導入位置の異なる生成物の副生が確認され、また収率の更なる向上が困難となっていることがわかった。詳細な反応検討の結果、ボリル基導入後にパラジウム触媒をチェーンウォーキングにより離れた位置へ移動させることが困難であること、ヒドロボランとアルキル金属種の σ 結合メタセシスの位置選択性が、ヒドロシランの場合と比較してあまり高くないことを示唆する結果を得た。

そこで、ヒドロボランに変わる官能基化試薬についての検討を行った。その結果、当初予定していなかったジボランを官能基化試薬として用いた際に遠隔位への反応活性点の導入に伴う環化反応が進行することが分かった。また、反応基質の検討を行ったところ、アルキル基をもつ 1,6-ジエン類を用いた際に遠隔位連続的結合形成反応が実現できることが分かった。本反応は、通常

の環化異性化反応等の機構と同様の五員環形成過程の後、チェーンウォーキングにより金属を遠隔位に移動させてから、結合メタセシスを進行させることで実現できていると考えている。

さらに、詳細な基質検討も行った。まず、1,6-ジエン類としては、リンカー部位に各種エステル基をもつものをはじめ、エーテル、ケトンに加えて、カルボン酸やアルコール部位をもつ基質も利用可能であった。また、リンカーの主鎖内にトシルアミド部位やトリフルオロ酢酸アミド部位を含む基質を用いた場合には、ピロリジン誘導体が得られた。環状アルケン部位をもつ1,6-ジエンを基質として用いた場合には、第二級炭素上へのポリル基の導入も可能であった。また、ジボロン上のエステルを形成するジオール源としては、ピナコールのほかにも各種1,2-, 1,3-ジオールも適用可能であった。

本反応は、反応系中で発生したポリルパラジウム種がまず末端アルケン部位と反応して、炭素-ホウ素結合とパラジウム-炭素結合が形成されたのち、五員環形成、チェーンウォーキングを経て、最後に形式的な σ 結合メタセシスを起こすことで進行していると考えられる。しかし、このパラジウム-炭素結合とホウ素-ホウ素結合の σ 結合メタセシスについてはあまり知見がなかった。そのため、反応系中で発生させたメチルパラジウム種とジボロンの反応を試みたところ、対応する σ 結合メタセシスが室温で速やかに進行することがわかった。また、このメチルボラン誘導体はメチルパラジウム錯体を触媒とした反応においても生成していることが確認できた。さらに、ジオール部位に重水素を導入したジボロンを合成し、これと通常のジボロンを共存させた遠隔ジボリル化・環化反応において、クロスオーバー生成物と非クロスオーバー生成物が約1:1の生成比で得られたことも、触媒サイクル最終段階の炭素-ホウ素結合形成が形式的な σ 結合メタセシスで進行することを支持している。

一方、本反応の場合には、以前に我々が開発した反応とは異なり、環化過程より前にチェーンウォーキング機構を組み込むことが比較的困難であり、1,7-ジエンを用いた場合には五員環生成物の収率の低下が見られ、リンカー部位のメチレン鎖を長くすると更に収率が低下する結果となった。配位子としては、ヒドロシリル化環化の際に高収率を与えていた3,4,7,8-テトラメチル-1,10-フェナントロリンよりも無置換の1,10-フェナントロリンの方が収率よく目的物を与えることが分かった。溶媒としては、今まで用いていた1,2-ジクロロエタン、ジクロロメタンなどの含ハロゲン系溶媒よりも、シクロヘキサン等の低極性溶媒を用いた際に収率が向上した。この結果、収率は中程度ではあるものの、離れた位置における3つの結合の連続的形成という前例がなく、かつ他の手法では原理的に困難な様式の反応の開発に成功した。

この遠隔ジボリル化・環化反応の生成物に含まれる二つのポリル基は他の官能基への変換も可能であった。例えば、過ホウ酸ナトリウムを用いた酸化反応を行った場合にはジオールが生成し、続けてAppel反応を行うとプロモ基に変換できた。これらの反応は形式的に遠隔ジヒドロキシ化・環化反応、遠隔ジプロモ化・環化反応という新しい様式の反応が実現されたことに相当する。また、二つのポリル基の立体的環境が異なる場合には一方のみの選択的変換も可能であり、段階的に鈴木・宮浦カップリング反応と酸化反応を行うことで、アリール基とヒドロキシ基を導入した生成物も得られた。

また、以上のジボロンを官能基化試薬として用いた1,n-ジエン類の遠隔ジボリル化・環化反応の開発の際に得られた知見を活かすことで、本研究初期に検討していた1,n-ジエン類のヒドロホウ素化・環化反応について再度検討した。まず、1,6-ジエン類を基質として用いることでヒドロホウ素化・環化反応を開発した。本反応はチェーンウォーキングを経ないで進行するものであるが、1,6-ジエン類とヒドロボランを用いた五員環形成を伴うヒドロホウ素化・環化反応という新しいタイプの反応である。本反応の基質にはマロン酸エステル部位のみならずリンカー部位に様々な官能基を導入でき、またジエンとしても末端アルケンのみをもつものに加えて、末端アルケンと内部アルケン併せもつ基質の利用が可能であった。また、リンカー部位により長いメチレン鎖をもつ1,n-ジエン類を用いた遠隔ヒドロホウ素化・環化反応についても再度検討を行った。その結果、単離収率は低いものの目的とした五員環形成を伴う遠隔ヒドロホウ素化・環化反応の進行が確認できた。さらにジアリルアミンを出発原料としたヒドロホウ素化・環化反応により得られるピロリジン誘導体上のポリル基の更なる変換についても検討した。ピロリジン骨格は多くの生物活性物質に見られる有用な分子構造である。トリフルオロホウ酸塩を経由する鈴木・宮浦カップリングではアリール基が導入でき、また酸化反応によるヒドロキシ基への変換も可能であった。また、この検討の際に得られた気づいたことを基に、前述の遠隔位ジボリル化・環化反応について中程度の単離収率に留まっていた基質について、再検討を試みたところ精製法の改良により収率が改善した。

以上の結果から、ヒドロシラン、ヒドロボラン、ジボロンを利用することでシリル基やポリル基の導入が可能となった。また、チェーンウォーキング後にもこれらの試薬との反応を利用することで、ヒドロ基やポリル基を導入することでアルケン部位の形成をなくし、多くの異性体の生成を抑制することもできた。さらに、環化反応と組み合わせることで、離れた位置における3つの結合の連続的形成という前例のない、かつ他の手法では原理的に困難な反応も実現した。

また、上記以外の反応として、チェーンウォーキング後に生成するアルケン部位をなくすのではなく、生成物上に位置選択的に残す反応の開発も行ってきた。例えば、シロキシ基をもつアルケンに基質として用いたアルケン異性化反応が高位置選択的に進行し、シリルエノールエーテルが高収率で得られることを見出している。また、チェーンウォーキングを終了させる方法として β -アセトキシ脱離を利用することで位置選択的にアルケン部位を形成する手法も開発してい

る。すなわち、アセトキシ基を離れた位置にもつアルケン類とアリールボロン酸の反応をパラジウム触媒存在下で行うことにより、反応開始点にはアリール基を導入し、チェーンウォーキング後に β -アセトキシ脱離による選択的アルケン形成を行う「遠隔位置換反応」の開発も進めてきている。これらの手法も含めて、反応開始点における官能基化法やチェーンウォーキング後の選択的生成物形成法、ならびに環化反応を組み合わせることで、今後も今までにない多様な反応が実現できると期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kochi Takuya, Kanno Shota, Kakiuchi Fumitoshi	4. 巻 60
2. 論文標題 Nondissociative chain walking as a strategy in catalytic organic synthesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 150938 ~ 150938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2019.07.029	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 Yamasaki Yuya, Kumagai Takaaki, Kanno Shota, Kakiuchi Fumitoshi, Kochi Takuya	4. 巻 83
2. 論文標題 Selective Long-Distance Isomerization of Terminal Alkenes via Nondissociative Chain Walking	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 9322 ~ 9333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.8b01288	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 Kochi Takuya, Ichinose Kazuya, Shigekane Masayuki, Hamasaki Taro, Kakiuchi Fumitoshi	4. 巻 58
2. 論文標題 Metal Catalyzed Sequential Formation of Distant Bonds in Organic Molecules: Palladium Catalyzed Hydrosilylation/Cyclization of 1,n Dienes by Chain Walking	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 5261 ~ 5265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201814558	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 Muto Kazuma, Kumagai Takaaki, Kakiuchi Fumitoshi, Kochi Takuya	4. 巻 60
2. 論文標題 Remote Arylative Substitution of Alkenes Possessing an Acetoxy Group via Acetoxy Elimination	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 24500 ~ 24504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202111396	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 Kanno Shota, Kakiuchi Fumitoshi, Kochi Takuya	4. 巻 143
2. 論文標題 Palladium-Catalyzed Remote Diborylative Cyclization of Dienes with Diborons via Chain Walking	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 19275 ~ 19281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.1c09705	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 Shigekane Masayuki, Arai Tomonori, Tamura Makoto, Uchida Tatsuya, Kakiuchi Fumitoshi, Kochi Takuya	4. 巻 114
2. 論文標題 Desymmetrization of prochiral methylenes by asymmetric chain-walking cyclization using bioxazoline palladium catalysts	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 154292 ~ 154292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2022.154292	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 Kanno Shota, Kakiuchi Fumitoshi, Kochi Takuya	4. 巻 88
2. 論文標題 Palladium-Catalyzed Hydroboration/Cyclization of 1, <i>n</i> -Dienes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 2621 ~ 2630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.2c02781	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9件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Takuya Kochi
2. 発表標題 Nondissociative Chain Walking as an Innovative Strategy for Functionalization of Organic Molecules
3. 学会等名 The 4th International Conference on Organometallic and Catalysis 2018 (OM&Cat 2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takuya Kochi
2. 発表標題 Development of Effective Strategies for Closure of Catalytic Cycles of Reactions via Palladium-Catalyzed Nondissociative Chain Walking
3. 学会等名 The 20th IUPAC International Symposium on Organometallic Catalysis Directed Towards Organic Synthesis (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武藤一馬、垣内史敏、河内卓彌
2. 発表標題 ビリジン-イソキサゾールパラジウム触媒による脱離基をもつ末端アルケンの遠隔位置換型アリール化反応
3. 学会等名 第67回有機金属化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菅野翔太、垣内史敏、河内卓彌
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いたチェーンウォーキングを経るジエンの遠隔ジボリル化・環化反応
3. 学会等名 第67回有機金属化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuma Muto, Takaaki Kumagai, Fumitoshi Kakiuchi, and Takuya Kochi
2. 発表標題 Palladium-Catalyzed Remote Arylative Substitution of Alkenes Bearing a Distant Acetoxy Group
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shota Kanno, Fumitoshi Kakiuchi, and Takuya Kochi
2. 発表標題 Palladium-Catalyzed Remote Diborylative Cyclization of Dienes via Chain Walking
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武藤一馬、垣内史敏、河内卓彌
2. 発表標題 パラジウム触媒による脱離基を有する様々な末端アルケンの遠隔位置換型アリール化反応
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菅野翔太、垣内史敏、河内卓彌
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いたジボロンによる様々な1,n-ジエンの遠隔ジボリル化・環化反応
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takuya Kochi
2. 発表標題 Nondissociative Chain Walking of Palladium Catalysts: Applications in Organic Reactions and Mechanistic Analyses
3. 学会等名 The 11th Singapore International Chemistry Conference (SICC-11) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------