

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05458

研究課題名(和文) ルイス酸部位を有する遷移金属錯体の特徴を活かした触媒反応開発

研究課題名(英文) Development of Catalytic Reactions Using Transition-Metal Complexes Bearing Lewis Acidic Moiety

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)：ルイス酸性のホウ素部位を有するホスフィン化合物であるホスフィン-ボランを各種遷移金属錯体の配位子として用い、それらの錯体を触媒とする有機合成反応の開発を行った。ホスフィン-ボラン配位子は、パラジウム触媒によるベンジルアルコールの活性化を経るベンジル化反応、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炭素-水素結合シリル化反応、金触媒によるアルキン部位を有するマロン酸エステル分子内付加環化反応などに有効であることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ホスフィン-ボラン配位子がパラジウム、イリジウム、および金錯体触媒の配位子として有用であり、置換反応、クロスカップリング反応、炭素-水素結合活性化反応、そして付加環化反応と、様々なタイプの反応に適用できることを示した。ルイス酸部位を持つ遷移金属触媒の有用性が示されたことにより、ホウ素以外のルイス酸部位やリン以外の配位部位をもつ、多様なルイス酸部位を有する新規配位子の設計・開発が促進され、より低コストでよりグリーンな有機合成化学の発展へとつながることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Transition-metal-catalyzed synthetic reactions have been developed by using phosphine-borane compounds, which are phosphine ligands bearing Lewis acidic borane moiety. Phosphine-borane ligands are effective for palladium-catalyzed benzylation by using benzylic alcohols, iridium-catalyzed ortho-C-H silylation of 2-arylpyridines, and gold-catalyzed intramolecular cycloaddition of malonic esters bearing alkyne moiety.

研究分野：有機金属化学

キーワード：ホスフィン-ボラン パラジウム イリジウム 金 ベンジルアルコール 炭素-水素結合活性化 付加環化反応

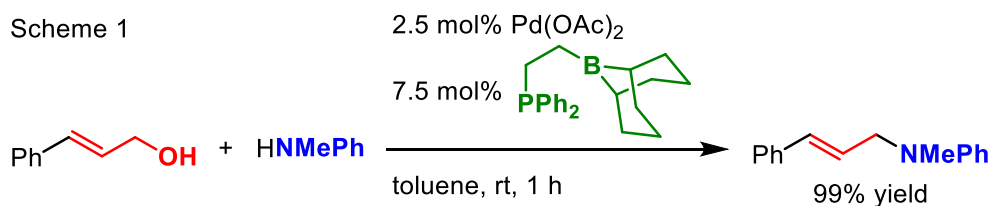
科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

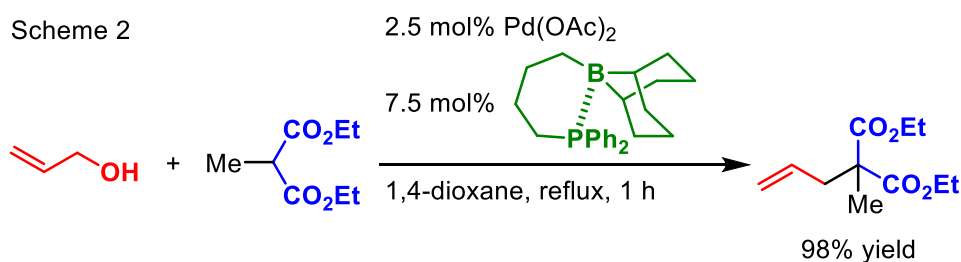
1. 研究開始当初の背景

触媒の有機合成では、異なる触媒活性を持つルイス酸触媒と遷移金属触媒を同時に用いることで、より不活性な出発原料を用いた分子変換反応が報告されてきた。我々も、ルイス酸である有機ホウ素化合物と遷移金属であるパラジウム錯体とを共存させることで、アリルアルコールの炭素-酸素結合切断を鍵としたいくつかの触媒反応の開発に成功している。これらの反応では、有機ホウ素とパラジウム触媒との協働作用によって基質が活性化される。この、2種類の触媒が分子間で協働作用する手法を、1つの触媒分子内での協働作用へと発展させるべく、分子内にルイス酸性部位を有する遷移金属錯体触媒の開発に着手した。

我々がはじめに着目したのは分子内にホウ素部位を有するホスフィン化合物である。このホスフィン-ボランと呼ばれる化合物は、ホスフィン部位が遷移金属へ配位することでルイス酸性のホウ素部位を有する遷移金属錯体を調製することができる。研究の結果、アリルアルコールによるアミンのアリル化反応にパラジウム錯体とホスフィン-ボラン配位子が有効であることを見出した (*Org. Lett.* **2017**, *19*, 6148, Scheme 1)。この反応では、アリルアルコールの水酸基がホウ素とのルイス酸-塩基相互作用によって活性化され、アリル位炭素-酸素結合がパラジウムへと酸化的付加することで求電子的な  $\pi$ -アリルパラジウム種が鍵中間体として生成する。この酸化的付加の段階が分子内反応となるために反応が加速され、パラジウム触媒とホウ素化合物とを別々に添加する場合よりもはるかに短い時間で反応が完結した。



次に我々はこの手法を活性メチレン化合物のアリル化反応へと展開し、同様に短時間で高い収率で目的とする化合物を得ることができた (*Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1954, Scheme 2)。ホスフィン部位とホウ素部位は炭素鎖で連結されていることが重要であり、この反応においてはそのリンカー部位にブチレン鎖を用いた場合に最も良い結果を与えた。



このように、配位上でのルイス酸部位と中心遷移金属との分子内協働作用によって基質を活性化する手法が、アリルアルコールの活性化に有効であることを明らかにした。本研究では、次の展開としてアリルアルコール以外の様々な基質の分子変換が達成されれば、ルイス酸部位を分子内に有する新タイプの遷移金属錯体触媒が有機合成に広く適用可能であると示すことができると仮定し、実験を行うこととした。本研究の成果は、今後の有機合成における触媒設計に新たな指針を与えることが期待できる。

## 2. 研究の目的

ホスフィン-ボラン配位子を各種遷移金属錯体と組み合わせ、ルイス酸部位をもつ遷移金属触媒の適用範囲を拡大することを目的として研究を行った。配位子のルイス酸部位と基質のルイス塩基部位との相互作用は、炭素-酸素結合を活性化する効果だけではなく、基質を中心遷移金属へと誘導して反応を進行しやすくするアンカーとしての効果も期待できる。これらを活かすためには各種の反応に適した中心遷移金属を選択し、ルイス酸部位と遷移金属との位置関係を配位子の構造設計によって適切に制御する必要がある。置換反応、クロスカップリング反応、炭素-水素結合活性化反応、そして付加環化反応と、異なるタイプの反応について検討することにより、ルイス酸部位をもつ遷移金属触媒が幅広い有機合成反応に適用できることを示した。

ルイス酸部位を持つ遷移金属触媒の有用性が示されれば、ホウ素以外のルイス酸部位やリン以外の配位部位をもつ、多様なルイス酸部位を有する新規配位子の設計・開発が促進され、有機合成における均一系触媒化学の発展へとつながる。

## 3. 研究の方法

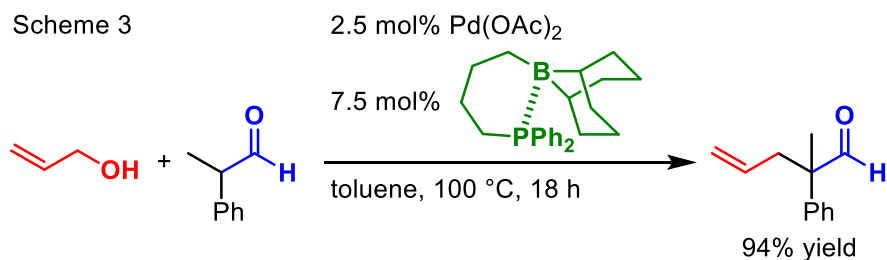
我々はこれまでの研究で、10種類を超える既知および新規のホスフィン-ボラン配位子を合成し、アリルアルコールによるアミンおよび活性メチレン化合物のアリル化反応を開発してきた。その過程で、配位子のリン上の置換基、ホウ素部位の骨格、およびリンとホウ素を結ぶリンカー部位の構造が収率に大きな影響を与えることを明らかにしている。特にリンカー部位に関しては用いる求核剤によって最適な長さが異なり、反応ごとに詳細な検討が必要である。

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。

## 4. 研究成果

### (1) アリルアルコールによるアルデヒドの $\alpha$ 位アリル化反応

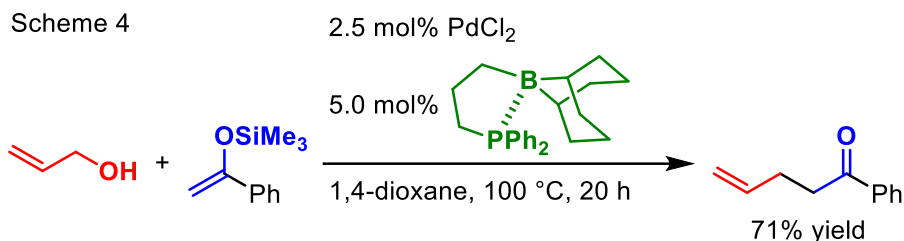
これまでに開発した活性メチレン化合物のアリル化反応の適用範囲を拡大し、モノカルボニル化合物であるアルデヒドに対するアリル化反応の開発に取り組んだ (Scheme 3)。配位子であるホスフィン-ボラン化合物の構造などの反応条件を最適化し、目的生成物を高い収率で得ることができた。しかしながら、ホスフィン-ボランの代わりにホウ素部位を持たないホスフィン配位子を用いても同様に高収率で目的生成物が得られることがわかり、ホウ素を用いることの優位性が見られなかった。様々なアリルアルコールやアルデヒドを用いて基質適用範囲を調べたところ、広い基質において高い収率で生成物が得られることがわかったが、その収率は配位子上のホウ素部位の有無に左右されないことが明らかとなった。この反応ではパラジウム触媒前駆体の種類が収率に大きく影響するため、酢酸パラジウムに由来するアセテートや酢酸がエノラート形成やアリルアルコールの水酸基の活性化に寄与しているのではないかと考えている。



### (2) 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

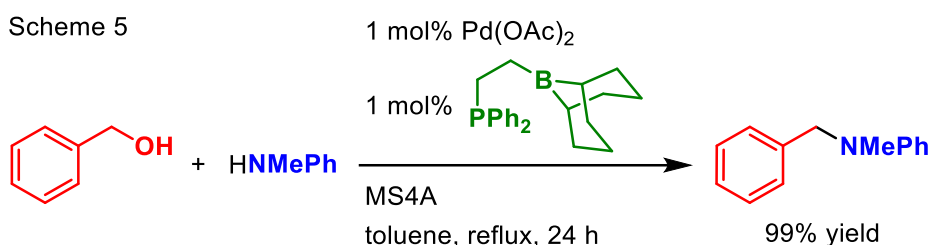
アリルアルコールと炭素原子求核剤との反応開発の一環として、アリルアルコールによるケ

イ素エノラートのアリル化反応について検討を行った。反応条件の最適化を行った結果、塩化パラジウムを用いた場合に高収率で対応する $\alpha$ -アリルケトンが得られた (Scheme 4)。最適な配位子はプロピレン鎖で架橋されたホスフィン-ボラン配位子であり、この反応においてはホスフィン配位子とホウ素化合物を別々に添加した場合には収率がわずかながら低下することが確認された。また、様々な位置に置換基を有するアリルアルコールを用いて位置選択性を調べたところ、水酸基の $\gamma$ 位選択的に炭素-炭素結合形成反応が進行することがわかった。



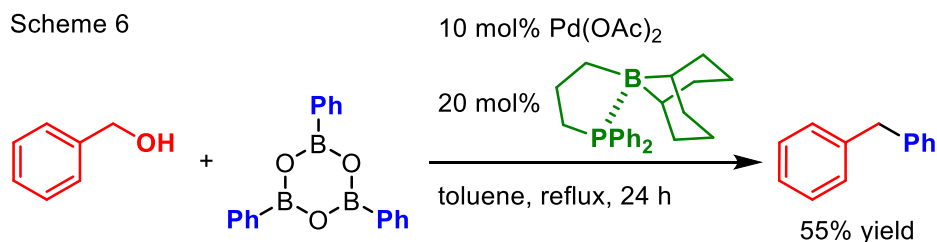
### (3) ベンジルアルコールによるアミンのベンジル化反応

アリルアルコールのパラジウム/ホスフィン-ボラン触媒系による活性化手法をもとに、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。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 (*Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152537, Scheme 5)。この反応では副生する水が悪影響を与えるため、脱水剤としてモレキュラーシーブの添加が必要であった。また、ホスフィン配位子とホウ素化合物とを別々に加えた場合にはこの反応は全く進行せず、ホスフィン部位とホウ素部位とを連結することが不可欠であった。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。



### (4) ベンジルアルコールとトリアリールボロキシンのクロスカップリング反応

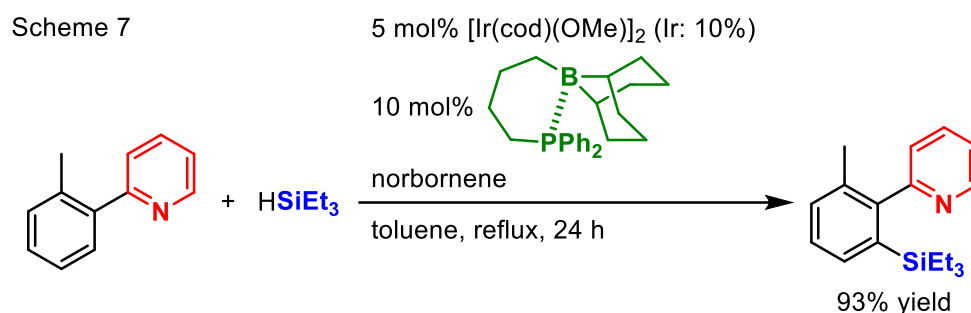
パラジウム/ホスフィン-ボラン触媒系がベンジルアルコールの活性化に有効であることがわかったため、ベンジルアルコールと有機ホウ素化合物とのクロスカップリング反応にも取り組んだ。ホスフィン-ボラン配位子とパラジウム錯体を触媒として用い、有機ホウ素化合物としてトリフェニルボロキシンの場合、中程度の収率でジフェニルメタンが得られることを見出した (Scheme 6)。基質適用範囲については引き続き調査中である。



### (5) イリジウム触媒を用いた2-アリールピリジンのオルト位炭素-水素結合シリル化反応

芳香族炭素-水素結合を活性化して、芳香環に直接官能基を導入する手法の開発は世界中で進められている。これまでの報告例の多くは、基質にルイス塩基性部位である配向基を導入しており、配向基が中心遷移金属へと配位することで配向基のオルト位の炭素-水素結合が遷移金属へ酸化的付加する。一方、國信らは基質のルイス塩基性部位を、触媒の中心遷移金属ではなく配位子上のルイス酸性部位へと結合させることで、これまで用いることができなかった基質の炭素-水素結合活性化を達成した (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1495.)。

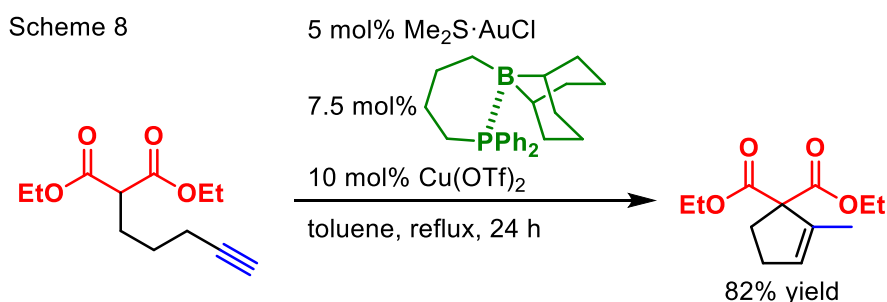
我々はこの報告を参考にして、イリジウム/ホスフィン-ボラン触媒系を用い、ホウ素部位を基質のルイス塩基性部位と結合させることで炭素-水素結合を切断できるのではないかと考えた。検討の結果、2-フェニルピリジンのオルト位炭素-水素結合シリル化反応が高収率で進行することを見出した (*Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 1223, Scheme 7)。基質によっては2つのオルト位炭素-水素結合が活性化され、ジシリル化された生成物を得ることもできる。



### (6) 金触媒を用いた活性メチレンのアルキンへの分子内付加環化反応

金触媒は $\pi$ -酸性を有しており、アルキン、アルケンやアレンの不飽和結合を活性化し、求核剤による付加反応を促進することが知られている。特に分子内での付加環化反応には効果的である。例えば、アルキンやアルケンへの活性メチレン部位の分子内付加環化反応は Conia-Ene 反応として知られており、Toste らは金触媒を用いた  $\beta$ -ケトエステル誘導体の Conia-Ene 反応を報告している (*J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4526.)。しかし、この反応はジエステルであるマロン酸エステル誘導体では進行しない。これは  $\alpha$ -水素の酸性度が十分に高くないことが原因である。

ところで我々は活性メチレンのアリル化反応において、ホウ素部位がエノラートを形成することで活性メチレン化合物の求核性の向上に寄与しているのではないかと知見を得た。そこで、ホウ素エノラートを形成し得るホスフィン-ボランを金触媒の配位子として用いることで、マロン酸エステル誘導体の Conia-Ene 反応が効率よく進行するのではないかと考えた。検討の結果、この反応では金錯体をカチオン性にするために銅塩を添加することが重要であることを突き止め、高収率で環化生成物を得ることができた (Scheme 8)。引き続き、基質適用範囲の拡大を目指して研究を進めている。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Gen Onodera, Hidenobu Kumagae, Daiki Nakamura, Takuto Hayasaki, Tsutomu Fukuda, Masanari Kimura	4. 巻 61
2. 論文標題 Direct Benzylation of Amines with Benzylic Alcohols Catalyzed by Palladium/Phosphine-Borane Catalyst System	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 152537-152540
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tetlet.2020.152537	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 Keita Anoyama, Gen Onodera, Tsutomu Fukuda, Masanari Kimura	4. 巻 364
2. 論文標題 C-H Silylation of 2 Arylpyridine Derivatives by Using Iridium Catalyst and Phosphine Borane Ligand	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 1223-1227
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/adsc.202101476	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7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 小野寺玄, 桑原麟太郎, 福田勉, クラウゼ ノーバート, 木村正成
2. 発表標題 ホスフィン ボラン配位子と金触媒によるマロン酸エステル誘導体のConia-Ene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 桑原麟太郎, 小野寺玄, 福田勉, クラウゼ ノーバート, 木村正成
2. 発表標題 金/ホスフィン - ボラン触媒系によるアルキン部位を有するマロン酸エステル誘導体のConia-Ene反応
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 早崎匠杜、小野寺玄、福田勉、木村正成
2. 発表標題 パラジウム触媒とホスフィン ボラン配位子を用いたアルデヒドの 位アリル化反応
3. 学会等名 第56回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桑原麟太郎、小野寺玄、福田勉、クラウゼ ノーバート、木村正成
2. 発表標題 ホスフィン ボラン配位子と金触媒を用いたアルキン部位を有するマロン酸エステル誘導体のConia-Ene反応
3. 学会等名 第56回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Gen Onodera, Goki Hirata, Aika Shimizu, Tsutomu Fukuda, Masanari Kimura
2. 発表標題 Palladium-Catalyzed Allylations of Amines and Active Methylene Compounds by Using Phosphine-Borane Ligand
3. 学会等名 20th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 20) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 戸上翔太郎、早崎匠杜、清水愛香、福田勉、小野寺玄、木村正成
2. 発表標題 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カルボニル化合物の 位アリル化反応
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 Gen Onodera
2. 発表標題 Allylic and Benzylic C-O Bond Cleavage Promoted by Pd/Phosphine-Borane Catalyst System
3. 学会等名 ナノ空間を反応場・デバイスとして活用する物質科学 (日本化学会第100春季年会コラボレーション企画)
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

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		
ドイツ	TU Dortmund University		