

令和 6 年 6 月 2 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20H02738

研究課題名(和文) 配位子の遠隔位立体効果で実現する温和な条件での炭素-水素結合活性化反応

研究課題名(英文) Carbon-Hydrogen bond activation reactions realized by long-range steric effect of ligands

研究代表者

藤原 哲晶 (Tetsuaki, Fujihara)

京都大学・工学研究科・教授

研究者番号：30374698

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々はいくつかの配位子の修飾により触媒反応点から離れた遠隔位をかさ高くした配位子の開発に関する研究を進めてきた。本研究では、遠隔位がかさ高いカルボキシラト配位子の遷移金属錯体触媒反応における立体効果の検証を目的として研究を進めた。パラジウムを用いる分子間炭素-水素結合アリール化反応においては、適切なかさ高さを有するカルボキシラト配位子を用いると温和な条件で目的反応が進行した。カルボキシラト配位子をもつ複核ロジウム錯体を用いたカルベン挿入反応においては、周辺部がかさ高い配位子をもつ触媒では、通常のカルボキシラト配位子をもつ触媒と比較して、反応の化学選択性が異なることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回、カルボキシラト配位子の立体に着目した研究を進め、配位部位から離れた遠隔位のかさ高さが触媒反応の効率や化学選択性を制御できることが分かった。これらの成果は我々独自の考え方に基づくものであり、学術的な意義は高い。今後、医薬品や農薬の合成中間体の合成を志向した反応開発へと展開し、産業界への貢献を目指す。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the steric effects of bulky carboxylato ligands on transition-metal catalyzed reactions. In the intermolecular carbon-hydrogen bond arylation reaction using palladium catalysts, the desired reactions proceeded under mild reaction conditions when using carboxylato ligands with appropriate bulkiness. In the carbene insertion reaction using dinuclear rhodium complexes with a carboxylato ligand, the catalyst with a bulky peripheral ligand showed different chemoselectivity as compared to the catalyst with a normal carboxylato ligand.

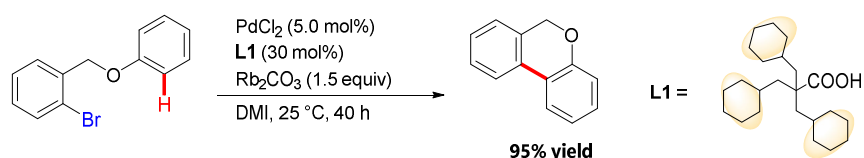
研究分野：有機合成化学

キーワード：炭素-水素結合 パラジウム ロジウム

### 1. 研究開始当初の背景

炭素 - 水素 (C-H) 結合は、ほとんどの有機分子に含まれている結合であるが、その結合エネルギーは約 100 kcal/mol と大きく、これらを官能基化反応に利用するのは通常は困難である。しかし、豊富に存在する C-H 結合の活性化を利用した有機合成反応が可能になれば、廃棄物の軽減や反応工程の短縮といったより直裁的な有機合成手法になり得る。しかし、不活性な結合を切断する素過程が含まれるため、高温での反応条件が必要といった制約がある。この問題を解決することができれば、精密有機合成へのさらなる応用が期待できる。

我々はこれまでに、配位子周辺部の修飾により触媒反応点から離れた遠隔位をかさ高くした配位子の開発とそれらの有用性を明らかにする研究を進めており、パラジウム錯体触媒反応における dendritic ホスフィン配位子の世代効果<sup>1)</sup> や、銅触媒によるヒドロシリル化反応における半球型ホスフィン配位子の遠隔立体効果<sup>2)</sup> を明らかにしてきた。最近、遷移金属触媒を用いた C-H 結合活性化反応において、C-H 結合切断に關する協奏的メタル脱プロトン化 (Concerted Metalation-Deprotonation: CMD) 機構におけるカルボキシラト配位子の立体効果に着目し、遠隔位がかさ高いカルボキシラト配位子の立体効果を検証した。その結果、パラジウム触媒を用いる分子内 C(sp<sup>2</sup>)-H 結合アリール化反応において、カルボキシ基の α 位にシクロヘキシルメチル基を 3 つ有するカルボン酸が極めて効果的であり、不活性な C-H 結合切断反応が室温で進行することを見出した<sup>3)</sup>。



**Scheme 1.** Steric effect of carboxylate ligands on the Pd-catalyzed C(sp<sup>2</sup>)-H activation

### 2. 研究の目的

本研究では、遠隔位が高いカルボキシラト配位子の前駆体となるカルボン酸の合成を行い、それらを遷移金属錯体触媒反応へ適用して遠隔位の立体効果を系統的に調べることで、かさ高さが触媒反応の活性や選択性にどのような影響を与えるかを明らかにすることを目的として研究を実施した。

### 3. 研究の方法

我々が見出したかさ高いカルボキシラト配位子の顕著な効果に基づき<sup>3)</sup>、かさ高さと反応性や選択性との関連性を調査する研究を行った。特に、パラジウムを用いる反応とそれ以外の金属を用いる反応のそれぞれに注目しカルボキシラト配位子の最適化の過程で変換反応の鍵となる因子を明らかにするとした。また、基質適用範囲の検討ならびに生成物の誘導体化を検討することにより、新しく見出した反応の有用性を示すこととした。

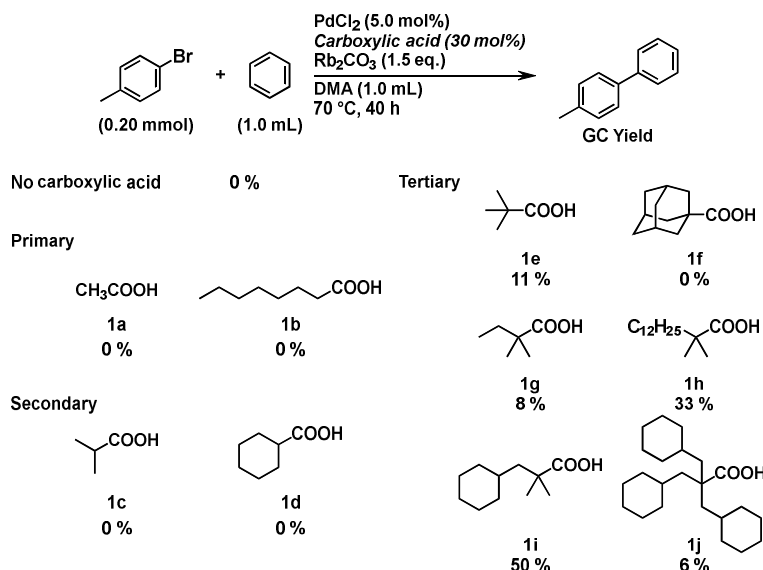
### 4. 研究成果

#### (1) パラジウム触媒による分子内 C(sp<sup>2</sup>)-H 結合アリール化反応でのかさ高いカルボキシラト配位子の効果<sup>4)</sup>

我々はこれまでにピバル酸よりかさ高いカルボン酸を合成し、分子内アリール化反応のカルボキシラト配位子として適用した (スキーム 1)<sup>3)</sup>。その結果、カルボキシ基の α 位にシクロヘキシルメチル基を 3 つ有するかさ高いカルボン酸を用いたとき、室温という極めて穏和な条件で反応が効率よく進行することが分かった。本研究では、我々が以前に見出した成果に基づき、パラジウム触媒による分子内 C(sp<sup>2</sup>)-H 結合アリール化反応をモデル反応として、かさ高いカルボキシラト配位子の立体効果を調査した。この過程で、立体構造の異なるカルボン酸を設計・合成して反応に適用し、立体が反応活性に与える影響を系統立てて調査した。

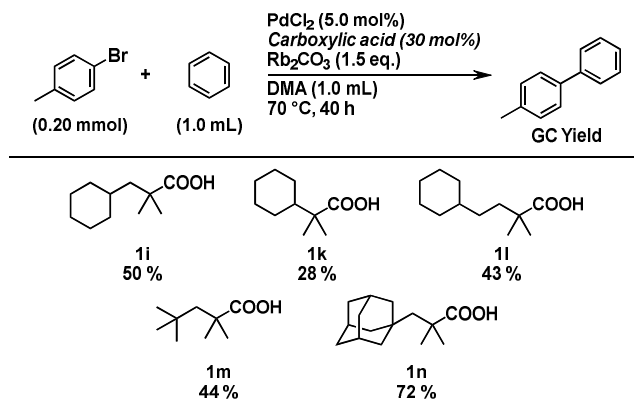
4-プロモトルエンとベンゼンとの反応を、5.0 mol% の塩化パラジウム、DMA 溶媒中、70 °C の条件でカルボン酸の添加効果を検討した (スキーム 2)。カルボン酸を添加しない場合に目的物は得られなかったことから、C-H 結合活性化にカルボキシラト配位子が必須であることがわかった。また、カルボキシ基の α 位が 1 置換のカルボン酸 (1a, 1b) や 2 置換のカルボン酸 (1c, 1d) を用いてもほとんど反応が進行せず、カルボキシ基の α 位が 3 置換のカルボン酸を用いた検討を行ったところ、ピバル酸 (1e) では低収率に留まった。また、1f, 1g のようなカルボン酸を用いても目的物はほとんど得られなかった。ここで、ピバル酸のメチル基 1 つを伸長したカルボン酸 (1h) を用いたところ低収率ながら反応が進行した。さらに、ピバル酸のメチル基 1 つをシクロヘキシルメチル基で置換したカルボン酸 (1i) を用いると中程度の収率で目的物が得られた。一方で、分子内 C(sp<sup>2</sup>)-H 活性化反応で効果的であったカルボン酸 (1j) を用いたところ、

目的物はほとんど得られなかった。



**Scheme 2.** Effect of carboxylate ligands on the Pd-catalyzed C(sp<sup>2</sup>)-H activation

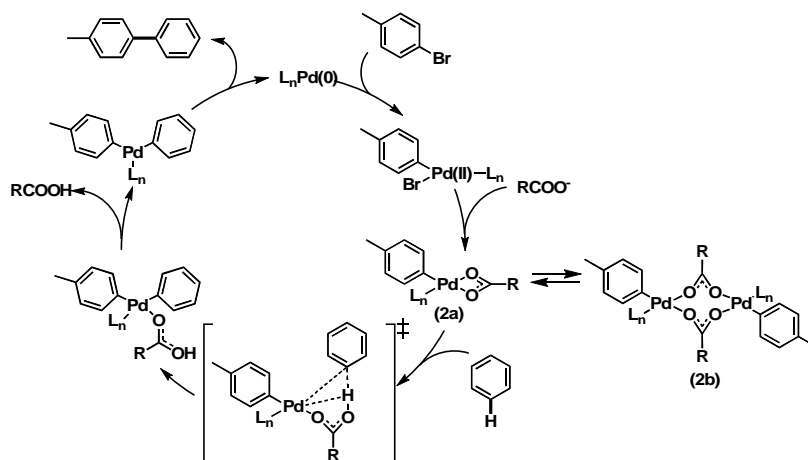
さらにカルボン酸の立体効果を系統立てて調べるために、ピバル酸のメチル基 1 つをかさ高い置換基に置き換えたカルボン酸 (**1k-1n**) の合成を行い、反応に適用した (スキーム 3)。カルボン酸 **1k** ならびに **1l** と比較して **1i** を用いた際に反応が効率よく進行したことから、シクロヘキシル基がカルボキシ基の  $\alpha$  位からメチレン鎖 1 つを隔てた構造が分子間 C(sp<sup>2</sup>)-H 結合アリール化反応において効果があることが分かった。そこで、カルボン酸 **1i** のシクロヘキシルメチル基をよりかさ高い置換基に変更したカルボン酸 (**1m**、**1n**) を反応に適用した。その結果、**1n** が最も効果的であり目的物が良好な収率で得られることがわかった。



**Scheme 3.** Steric effect of carboxylate ligands on the Pd-catalyzed C(sp<sup>2</sup>)-H activation

カルボン酸 **1n** を用いた系で、基質適用範囲を検討した。アリール源として、シアノ基やトリフルオロメチル基を有する電子不足な基質を用いたところ、穏和な条件で反応が進行した。また、メトキシ基を有する電子豊富な基質を用いた場合も、反応は良好に進行した。プロモ基のオルト位にホルミル基やメトキシカルボニル基のような官能基を有する基質を用いた場合も目的物を高収率で得ることができた。

この反応における推定反応機構をスキーム 4 に示す。まず、0 価のパラジウムに基質が酸化付加しアリールパラジウム中間体が生成する。続いて、配位子交換によりカルボキシラト配位子がパラジウムに配位する。カルボキシラト配位子の支持のもと C-H 結合の切断と C-Pd 結合の生成が同時に起きる協奏的なメタル化-脱プロトン化 (CMD 機構) により C-H 結合が活性化される。ここで、かさ高いカルボキシラト配位子は立体障害により複核の Pd 種 (**2b**) の生成を妨げ単核の反応活性な Pd 種 (**2a**) の生成を促進させる効果があると考えている。一方、カルボキシラト配位子のかさ高さは、**2a** に対する基質の接近を阻害し、反応速度が低下することが考えられる。カルボン酸 **1n** は、分子間反応を効率よく進行させるための適切な立体構造を有するカルボン酸であったと考えられる。



Scheme 4. Plausible reaction mechanism

## (2) かさ高いカルボキシラト配位子を有する複核ロジウム錯体の合成と反応<sup>5)</sup>

カルボキシラト配位子を有する遷移金属錯体の中で、二つのロジウムイオンを四つのカルボキシラト配位子で架橋した構造の錯体が知られている。この錯体ではロジウム-ロジウム結合に対しエカトリアル位にカルボキシラト配位子が結合し、アキシアル位が触媒反応点となる。配位子の構造によって反応点周りの立体が制御できれば位置または立体選択的なカルベン挿入反応が実現可能となる。本研究では当研究室で設計・合成したかさ高いカルボキシラト配位子を用いて二核ロジウム錯体を合成し、カルベン挿入反応において配位子のかさ高さが反応性や選択性に与える影響を調査した。

カルボキシラト配位子の前駆体となるカルボン酸は、ベンジル基を有するかさ高いカルボン酸を設計し、マロン酸ジメチルを出発原料とする多段階で合成した。これらカルボン酸と酢酸ロジウムとの反応において、配位子交換によりかさ高いカルボキシラト配位子をもつ複核ロジウム錯体を合成した。

得られた錯体のいくつかはジクロロメタン/メタノールで再結晶を行うことにより良質な結晶が得られたため、X線結晶構造解析を行った(図1)。その結果、3aではベンジル基は分子外側に大きく張り出している一方で、ロジウム-ロジウム結合に対しアキシアル位には反応に必要なと考えられる空間が十分にあることが分かった。また、 $Rh_2(OPiv)_4$ では配位子の立体障害が小さく、ロジウム周りに歪がないのに対し6aでは配位子同士の立体反発によって歪みが生じていることが分かった。

ロジウム触媒 0.5 mol% をジクロロメタンに溶解させ、還流下で、基質 4 のジクロロメタン溶液を、シリンジポンプを用いて 1 時間かけて滴下し、その後 2 時間攪拌した。生成物の収率は GC 分析により算出した(スキーム 5)。ここではアリル位の炭素-水素結合に対し反応が進行した化合物 5 と、末端の炭素-炭素二重結合にシクロプロパン化反応が進行した化合物 6 が得られる。

$Rh_2(OPiv)_4$  を触媒とした反応では 5 と 6 の混合物が合計収率 47% で得られ、24:76 の化学選択性で 6 が優先した。一方、3a を用いると合計収率 78% と収率が向上し、また化学選択性は逆転し 5 が主生成物として得られた。ここで配位子の立体効果をさらに検討したところ、配位子芳香環のパラ位にイソプロピル基を導入した 3b では収率・化学選択性に大きな変化は見られなかった。一方、芳香環のメタ位に二つのメチル基を有する 3c を用いると収率・化学選択性ともに低下した。3a のメチレン鎖を一つ伸ばした 3d では 3a を用いた際と比べ同程度の収率で反応は進

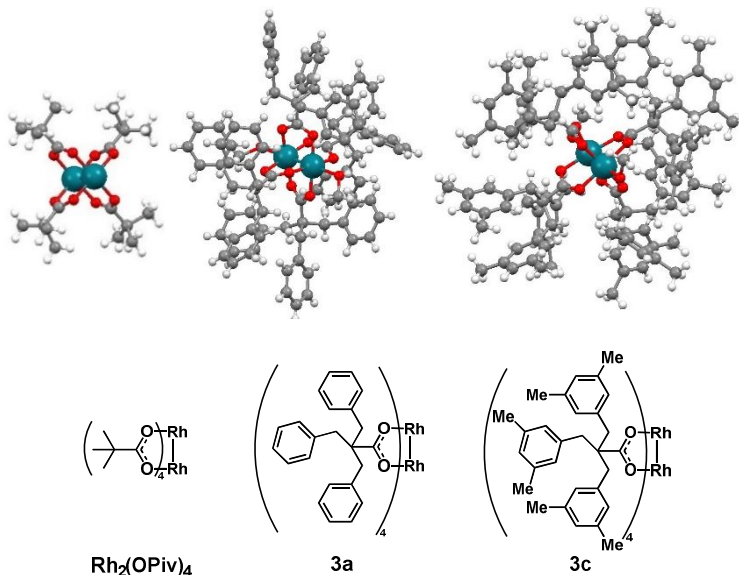
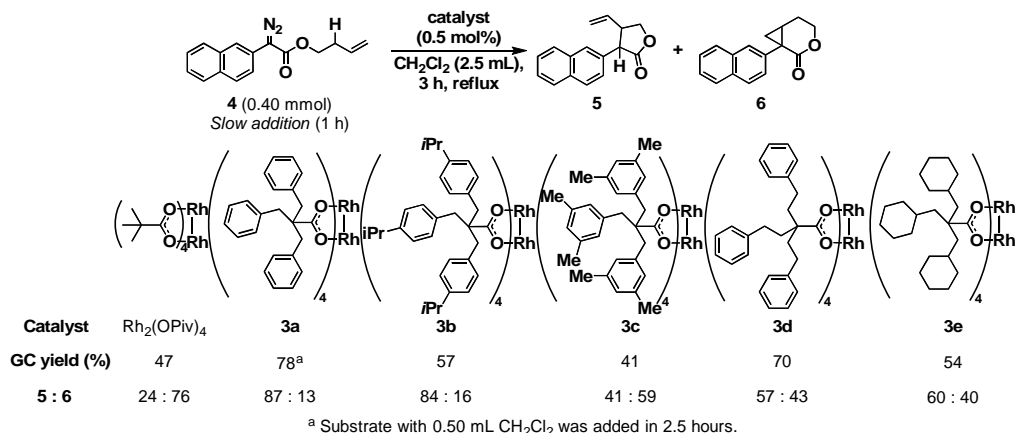


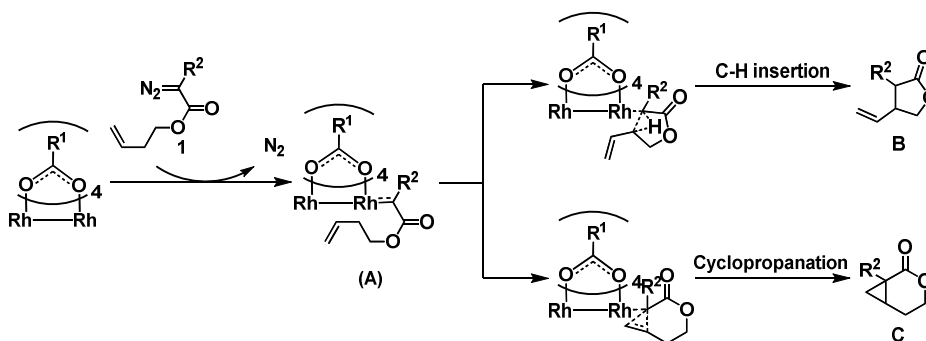
Figure 1. X-ray crystal structures of dirhodium complexes

行ものの選択性は低下した。また,シクロヘキサン環を有するカルボキシラート配位子を導入した **6e** では中程度の収率・選択性となった。



**Scheme 5.** Rh-catalyzed intramolecular carbene insertion using **4** as a substrate

推定反応機構をスキーム 6 に示す。ロジウム錯体とジアゾ化合物から脱窒素を伴いロジウムカルベノイド (A) が生成する。その後アリル位の炭素 - 水素結合に反応が進行すると B が生成し,炭素 - 炭素二重結合に反応が進行すると C が生成する。Rh<sub>2</sub>(OPiv)<sub>4</sub> を用いた際と **3a** を用いた際に化学選択性が異なる要因として, **3a** のような適切なかさ高さを有する触媒によって基質のアリル位水素が反応点と接近する配座をとりやすくなり B が優先して生成したが, Rh<sub>2</sub>(OPiv)<sub>4</sub> では配位子の立体障害の影響が小さく,反応性の高い C=C 結合が優先して反応し C が生成したと考えられる。一方,メタ位に置換基を有する **3c** を配位子とすると,反応点周りに置換基が張り出すことで,基質の接近が阻害され反応性が低下したのではないかと考えられる。また,これら反応経路の妥当性は,量子化学計算の結果からも支持された。



**Scheme 6.** Plausible mechanisms

#### 参考文献

- 1) Fujihara, T.; Yoshida, S.; Hidetoshi Ohta, H.; Tsuji, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8310.
- 2) Fujihara, T.; Semba, K.; Terao, J.; Tsuji, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1472.
- 3) Tanji, Y.; Mitsutake, N.; Fujihara, T.; Tsuji, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10314.
- 4) Tanji, Y.; Hamaguchi, R.; Tsuji, Y.; Fujihara, T. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 3843.
- 5) Yamashita, K.; Sato, K.; Tanji, Y.; Hasegawa, J.-y.; Fujihara, T. *Chem. Asian J.* **2023**, *18*, e202300223.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8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 K. Yamashita, K. Sato, Y. Tanji, J.-y. Hasegawa, T. Fujihara	4. 巻 18
2. 論文標題 Paddle-Wheel Dirhodium Complexes Bearing Bulky Carboxylate Ligands: Synthesis and Catalysis in Carbene Insertion Reactions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chem. Asian J.	6. 最初と最後の頁 e202300223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.202300223	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 S. Sakuragi, T. Akiba, T. Tanahashi, T. Fujihara	4. 巻 61
2. 論文標題 Synthesis of Cyclic Allylborates from 1,3-Dienes and a Diboron Reagent	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 e202202226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202202226	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 K. Suda, Y. Matsuda, T. Yamaguchi, T. Fujihara	4. 巻 54
2. 論文標題 Cu-Catalyzed Regioselective Sila-acylation and Sila-imation of Allenes Using Esters and Nitriles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 763-769
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1648-7154	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 K. Kanayama, A. Sawada, K. Suda, T. Fujihara	4. 巻 86
2. 論文標題 Copper-Catalyzed Regioselective Sila-acylation and Silaformylation of 1,3-Dienes Using Esters	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 9869-9875
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c00945	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 K. Torii, A. Kawakub, X. Lin, T. Fujihara, T. Yajima, Y. Obora	4. 巻 27
2. 論文標題 Palladium-Catalyzed Difunctionalization of 1,3-Diene with Amine and Disilane under a Mild Re-oxidation System	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chem. Eur. J.	6. 最初と最後の頁 4888-4892
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202100043	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 Y. Tanji, R. Hamaguchi, Y. Tsuji, T. Fujihara	4. 巻 56
2. 論文標題 Pd-catalyzed Intermolecular C-H bond Arylation Reactions: Effect of Bulkiness of Carboxylate Ligands	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chem. Commun.	6. 最初と最後の頁 3843-3846
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0cc01129k	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16件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 T. Fujihara
2. 発表標題 Copper-Catalyzed Borylation of Dienes
3. 学会等名 International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals (C&FC2023) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kota Sato, Kotaro Yamashita, Yutaka Tanji, Jun-ya Hasegawa, Tetsuaki Fujihara
2. 発表標題 Synthesis of Dirhodium Complexes Bearing Bulky Carboxylate Ligands and Their Use in Catalytic Carbene Insertion Reactions
3. 学会等名 15th International Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-15) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Go Yamagiwa, Tetsuaki Fujihara
2. 発表標題 Ligand-Controlled Regiodivergent Boracarboxylation of Allenes Employing Carbon Dioxide and Copper Catalysts
3. 学会等名 15th International Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-15) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐藤皇太・山下広太郎・丹治優・長谷川淳也・藤原哲晶
2. 発表標題 Paddle-Wheel Dirhodium Complexes Bearing Bulky Carboxylate Ligands: Synthesis and Catalysis in Carbene Insertion Reactions
3. 学会等名 第69回有機金属化学討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山極剛・藤原哲晶
2. 発表標題 Cu-catalyzed Regiodivergent Boracarboxylation of Allenes Using Carbon Dioxide
3. 学会等名 第69回有機金属化学討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山極剛・清原克哉・藤原哲晶
2. 発表標題 銅触媒による二酸化炭素を用いたアレンのボラカルボキシル化反応
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年



1. 発表者名 松田侑真・藤原哲晶
2. 発表標題 亜鉛触媒を用いた1,2-ジエンのシリルホウ素化反応における位置異性体の選択的合成
3. 学会等名 第68回有機金属化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷口徹・藤原哲晶
2. 発表標題 Pd触媒を用いたC(sp <sup>3</sup> )-H結合アリール化による六員環ラクタム合成
3. 学会等名 日本化学会第12回CSJフェスタ
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山極剛・清原克哉・藤原哲晶
2. 発表標題 銅触媒による二酸化炭素を用いたアレンのボラカルボキシ化反応
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山下広太郎・藤原哲晶
2. 発表標題 パドルホイール型ロジウム錯体によるカルベン挿入反応におけるかさ高いカルボキシラト配位子の立体効果
3. 学会等名 日本化学会第11回CSJフェスタ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 櫻木 誠也・秋葉 智文・藤原 哲晶
2. 発表標題 銅触媒を用いた1,3-ジエンとジボロンを原料とする環状アリルボレートの合成と反応性
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 藤原哲晶
2. 発表標題 炭素 - 炭素結合形成を伴う二酸化炭素を用いた触媒的カルボキシル化反応
3. 学会等名 第128回触媒討論会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 櫻木誠也，秋葉智文，藤原哲晶
2. 発表標題 ポリル銅活性種を利用した1,3-ジエンを原料とする環状アリルボレートの合成と反応性
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 山下広太郎，丹治優，藤原哲晶
2. 発表標題 かさ高いカルボキシラート配位子を有する二核ロジウム錯体の合成と触媒反応への応用
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 田邊沙絵, 巽謙太, 藤原哲晶
2. 発表標題 亜鉛触媒によるカルボン酸とシリルボランを用いたアシルシラン合成法の開発
3. 学会等名 日本化学会第10回CSJフェスタ
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 須田克志, 松田佑樹, 藤原哲晶
2. 発表標題 銅触媒によるエステルとシリルボランを用いたアレンのシラアシル化反応
3. 学会等名 日本化学会第10回CSJフェスタ
4. 発表年 2020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