

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H02741

研究課題名(和文) 触媒金属の新たな転位過程を含む反応経路の開拓と機能性有機分子の選択的合成への展開

研究課題名(英文) Development of Reaction Pathways Involving New Catalyst Metal Migrations Toward Selective Synthesis of Functional Organic Molecules

研究代表者

新谷 亮 (Shintani, Ryo)

大阪大学・大学院基礎工学研究科・教授

研究者番号：50372561

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：有機化合物は医薬品や有機材料など幅広い分野で利用されており、有機合成化学のさらなる進歩は関連諸分野の発展に大きく寄与する。とくに遷移金属触媒によって選択性を高度に制御した触媒的精密有機合成反応は、効率性において優れた望ましい分子変換プロセスである。なかでも、反応の過程で触媒金属が有機分子上を移動する転位反応や異性化反応は、基質分子の直接活性化・官能基化ができない部位を反応点にすることができ、新たな分子変換・骨格構築を可能にする魅力的な手法である。本研究では、この手法を利用した合成的に価値の高い触媒反応の開発に取り組み、従来法では困難な新しい高選択的な分子変換を実現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、有機化合物を合成する反応の過程において触媒として用いる金属が有機分子内を移動しながら新しい分子骨格を構築する手法を開発し、それによって様々な有用物質の新規合成を行うことに成功した。その成果は、学術的な新規性が高いばかりでなく、従来の分子変換プロセスにとらわれない、新しい分子設計や合成経路の設定を可能とするため、有機合成化学はもちろん、有機材料化学などの関連諸分野に対する波及効果も大きい。

研究成果の概要(英文)：Organic compounds are used in various fields such as medical/agricultural products and organic materials. Therefore, further progress in synthetic organic chemistry greatly contributes to the development of various related fields. In particular, precise synthetic organic reactions with high selectivity are desirable molecular-transforming processes with high efficiency. Among them, rearrangement and isomerization reactions where catalyst metals migrate within organic molecules during the reactions are very attractive because they enable a new way of constructing molecules by activating the bonds that are otherwise difficult to utilize. In this research, investigations toward the development of synthetically valuable catalytic reactions were carried out based on this approach, and several new reactions with high selectivity were successfully developed.

研究分野：有機合成化学

キーワード：選択的合成 転位反応 機能性有機分子

1. 研究開始当初の背景

有機化合物は医薬・農薬をはじめとして有機材料など幅広い分野において利用されており、有機合成化学のさらなる進歩は多くの関連分野の発展に大きく寄与する。様々な有機合成法の中でも、遷移金属触媒によって化学・位置・立体などの選択性を高度に制御した触媒の精密有機合成反応は、効率性において優れているため、資源・エネルギーの有効利用という点からも望ましいプロセスである。このような実用上の利点および学術的な重要性から、遷移金属触媒を用いた有機合成法の開発に関する研究はこれまでも活発に行われており、その知見は年々蓄積されてきている。しかしながら、既存の反応形式では合成が困難な、またはアクセスできない分子骨格は未だに多く存在しており、新しい反応経路の開拓による新規分子変換法の開発が引き続き強く求められている。

一般に、遷移金属触媒を用いた有機分子変換反応では、近年盛んに研究されている C-H 結合の直截的官能基化の多くを含め、基質となる化合物の中で置換基や配向基などによって電子的あるいは立体的に活性化された部位が反応点となり、新たな結合形成等を経て生成物へと至る。一方、反応の過程において、有機分子に結合した触媒金属がその分子上の別の位置へと移動する転位反応や異性化反応は、基質分子の中で直接活性化・官能基化ができない部位を反応点にすることができる有力な手法である。これまでも、炭素鎖上での触媒金属の移動に関して、元の反応点から 3 原子離れた位置への γ -アリル金属種を経る 1,3-異性化や、4 原子離れた位置への 5 員環メタラサイクルを経る 1,4-転位はよく知られており、これらを経由する触媒反応例は比較的多く報告がなされてきた。一方、5 原子以上離れた位置の活性化・官能基化が可能となるような金属の移動を伴う触媒反応や、1 つの反応で複数回金属が転位する反応を行うことができれば、既存の方法では実現が困難な位置での結合形成が可能になるため、新たな有機分子構築法として非常に有用である。しかしながら、そのような報告例は限られており、金属の転位過程を利用した合成的に価値の高い、効率的かつ高選択的な触媒反応の例も非常に少ない状況であった。

2. 研究の目的

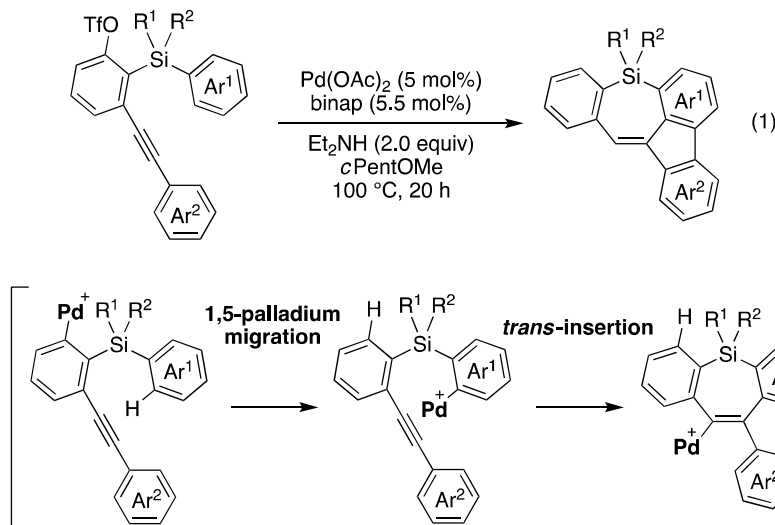
上記のような背景のもと、本研究では、基質となる有機分子上を触媒金属が移動する転位反応の可能性をこれまで以上に引き出し、これを鍵過程とした多段階反応を精密に制御することによって新たな触媒反応経路を独自に開拓し、従来法では困難な位置および形式での選択的結合形成の実現を目指す。これにより、今までとは異なる経路による化合物合成ができるようになるばかりでなく、これまでアクセスできなかった新たな分子骨格の構築も達成できるため、従来の分子変換プロセスにとらわれない、新しい分子設計や合成経路の設定が可能となる。その結果、有機材料として利用可能な新規機能性 共役化合物など種々の有用化合物を比較的シンプルな原料から簡便かつ選択的に合成する新たな手法などの実現が期待される。したがって、本研究で得られる成果は、有機合成化学ばかりでなく有機材料化学など他の関連諸分野にも非常に大きな波及効果があるものと考えられる。

3. 研究の方法

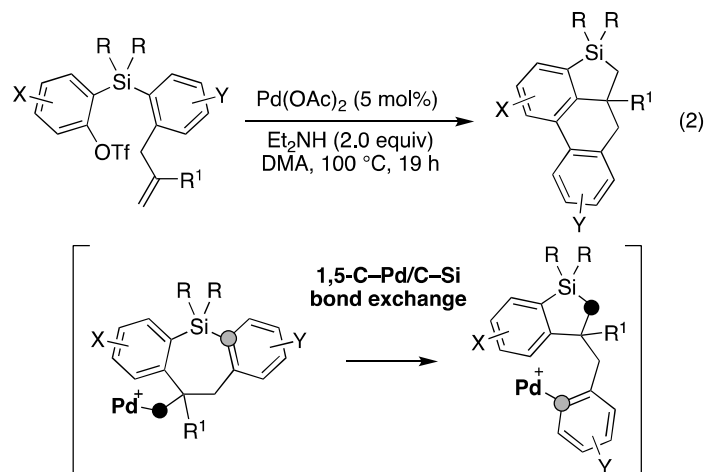
本研究の方法としてはまず、これまでの報告例が限られている 5 原子離れた位置の活性化・官能基化が可能となる金属の 1,5-転位の中でも、とくにパラジウムの 1,5-転位を含む新しい反応経路による新規分子変換反応の開発を中心に検討する。また、1 つの反応で複数回金属が転位する反応系についても開拓し、複雑骨格の一挙構築を実現する。さらに、パラジウム触媒に加えて、これまでも金属転位反応によく用いられてきたロジウム触媒を用いた新たな分子変換プロセスの構築や、銅触媒などこれまでに炭素原子間での金属転位反応の報告例がない新たな金属触媒系の活用によって、従来法では合成困難な有用分子骨格の形成に取り組む。

4. 研究成果

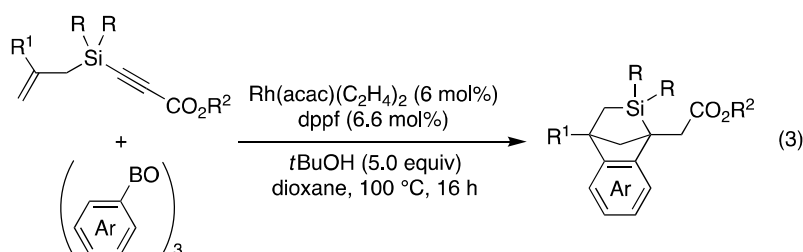
我々は本研究開始以前から、パラジウム触媒を用いた 2-シリルアリールトリフラート類の新規分子変換によるケイ素を含む有用有機化合物の合成法開発に取り組んできた。本研究ではまず、これまでに得てきた知見をもとに、1,5-パラジウム転位とアルキンのトランス選択的な挿入を鍵段階に含む新規反応によるベンゾフルオレノシレピン類の合成法を見出した(式 1)。ベンゾフルオレノシレピンはこれまでに合成例のない新しいケイ素架橋 共役化合物であり、今回開発した反応によって、その合成が初めて可能となった。また、反応機構に関する様々な実験を行った結果、本反応は 1,5-パラジウム転位 2 回と 1,4-パラジウム転位 1 回を含む複雑な経路で進行していることが明らかとなった。さらに、合成した化合物群の光学特性についても調査を行い、構造と発光性の関係についての情報を得ることができた。

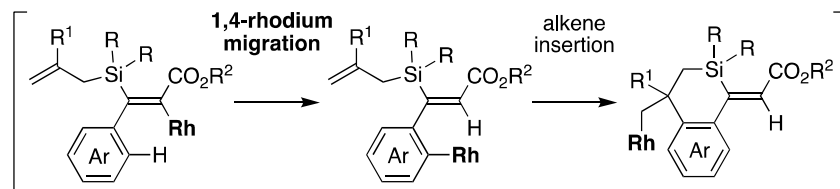


上記の反応のように、一般的な $1, n$ -金属転位は炭素 - 金属結合から n 原子離れた炭素 - 水素結合を活性化して金属と水素が入れ替わる過程であるが、金属と水素以外の原子が交換する $1, n$ -金属転位反応は非常に研究例が少ない。このようなプロセスが実現できれば、さらに多様な分子骨格変換が可能となり、従来とは異なる経路による複雑分子の合成法へとつながる。このような観点から、パラジウムとケイ素の交換を伴う新しい $1, 5$ -パラジウム転位過程の開発による高度に縮環した新規ケイ素環状化合物の合成に取り組んだ。その結果、触媒量の酢酸パラジウムを用いたシンプルな反応条件によって、目的の反応が効率よく進行することを見出した (式 2)。この反応によって、様々な置換基をもつ類縁体合成を達成し、得られた生成物のさらなる分子変換にも成功した。また、本反応の機構に関して実験および理論計算による考察を行い、パラジウムとケイ素の交換を伴う $1, 5$ -パラジウム転位の過程に、酢酸パラジウム由来のカルボキシラートが重要な役割を果たしていることを強く示唆する結果が得られた。

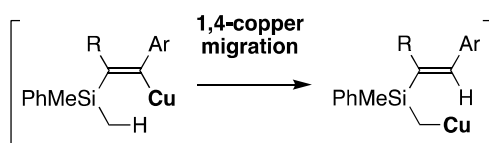
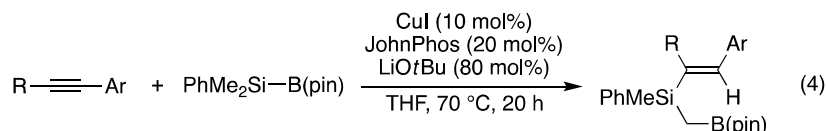


また、パラジウム以外の金属の転位過程を用いた新たな有機合成反応の開発についても検討を行った。例えば、生理活性物質などの有用化合物群として知られるベンゾノルボルネンの 1 つの炭素原子をケイ素原子で置換したシラベンゾノルボルネンは、優れた機能発現が期待されるものの、これまでにその合成法は知られていなかった。そこで本研究では、シラベンゾノルボルネン合成法の開発に取り組み、調製容易で比較的単純な構造をもつ鎖状の有機ケイ素化合物とアリールボロン酸誘導体をロジウム触媒存在下で反応させることにより、 $1, 4$ -ロジウム転位を経由して 3 つの炭素 - 炭素結合を連続的に形成するプロセスを見出した (式 3)。本反応を用いると、様々な置換基をもつ誘導体が容易に合成できるばかりでなく、その不斉化による光学活性体合成についても端緒を得ることができた。





他にも、従来の 1,4-金属転位では用いられたことのない金属触媒の利用についても研究を行い、上記のパラジウムやロジウムと比べて安価で入手容易な金属である銅の 1,4-転位を経由する触媒反応系を世界で初めて開拓することに成功した。具体的には、嵩高いアルキル置換基をもつ非対称な内部アルキンに対して、銅触媒存在下でシリルボロン酸エステルを反応させると、アルキンへのシリル銅の付加に続いて、分子内で 1,4-銅転位が起こり、導入したケイ素上のアルキル基にホウ素が導入される反応を開発した。この反応を用いることにより、従来法では合成が困難でその利用が限られていたアルケニルシリルメチルボロン酸誘導体を簡便に合成することが可能となった。この反応の機構についての詳細を実験的に明らかにするとともに、得られた化合物のさらなる誘導化にも成功した。



以上のように本研究では、触媒金属の新たな転位過程を含む反応経路の開拓に取り組んできた。とくに、これまで研究例が限られていた金属が遠隔位へ移動する 1,5-金属転位を含む過程や、1つの反応において 1,*n*-金属転位を複数回経由する過程などの開発を通じて、従来法では合成困難な有用化合物群の選択的合成を達成した。また、開発した反応の機構解明に関する詳細な検討を行うとともに、合成した化合物群の物性や反応性に関する知見を得ることもできた。今後のさらなる研究によって、転位過程に利用可能な触媒金属の拡充や新たな形式での合成プロセスの開発が期待され、新たな機能性有機分子の創出につながるものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shintani Ryo, Hama Daichi, Hamada Naoya, Miwa Takuya	4. 巻 104
2. 論文標題 Rhodium-catalyzed synthesis of 1-silabenzonorbornenes via 1,4-rhodium migration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 154031 ~ 154031
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2022.154031	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 Lee Donghyeon, Shintani Ryo	4. 巻 14
2. 論文標題 Palladium-catalyzed synthesis of 4-sila-4H-benzo[d][1,3]oxazines by intramolecular Hiyama coupling	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 4114 ~ 4119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2SC06425A	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 Hamada Naoya, Hayashi Daigo, Shintani Ryo	4. 巻 59
2. 論文標題 Palladium-catalyzed synthesis of benzosilacyclobutenes via position-selective C(sp ³)-H arylation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 9122 ~ 9125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D3CC00442B	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 Moriwa Hirokazu, Yamanaka Masahiro, Shintani Ryo	4. 巻 145
2. 論文標題 Copper-Catalyzed Regio- and Stereoselective Formal Hydro(borylmethylsilyl)ation of Internal Alkynes via Alkenyl-to-Alkyl 1,4-Copper Migration	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 23470 ~ 23477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.3c06187	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 Hayashi Daigo, Tsuda Tomohiro, Shintani Ryo	4. 巻 62
2. 論文標題 Palladium Catalyzed Skeletal Rearrangement of Substituted 2 Silylaryl Triflates via 1,5 C-Pd/C-Si Bond Exchange	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 e202313171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202313171	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 Tsuda, T.; Choi, S.-M.; Shintani, R.	4. 巻 143
2. 論文標題 Palladium-Catalyzed Synthesis of Dibenzosilepin Derivatives via 1,n-Palladium Migration Coupled with anti-Carbopalladation of Alkyne	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Am. Chem. Soc.	6. 最初と最後の頁 1641-1650
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c12453	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53件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 新谷 亮
2. 発表標題 パラジウムの転位反応を用いた含ケイ素環状化合物の選択的合成
3. 学会等名 第54回有機金属若手の会夏の学校 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Lee Donghyeon, 新谷 亮
2. 発表標題 4-シラ-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジンの触媒的合成
3. 学会等名 第54回有機金属若手の会夏の学校
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 茂庭弘和、新谷 亮
2. 発表標題 1,4-銅転位を介したアルケニルシリルメチルポロン酸エステルの選択的合成
3. 学会等名 第54回有機金属若手の会夏の学校
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 濱田尚也、濱 大智、三輪琢哉、新谷 亮
2. 発表標題 1,4-ロジウム転位を鍵段階とする1-シラベンゾノルボルネンの触媒的合成
3. 学会等名 第54回有機金属若手の会夏の学校
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 林 大悟、津田知拓、新谷 亮
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いたC-Pd結合とC-Si結合の交換を伴うジヒドロベンゾシロール誘導体の合成
3. 学会等名 第54回有機金属若手の会夏の学校
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 茂庭弘和、新谷 亮
2. 発表標題 銅触媒を用いた1,4-銅転位を経由するアルケニルシリルメチルポロン酸エステルの合成
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 濱田尚也、濱 大智、三輪琢哉、新谷 亮
2. 発表標題 ロジウムの1,4-転位を利用した1-シラベンゾノルボルネンの触媒的合成
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 林 大悟、新谷 亮
2. 発表標題 C-Pd結合とC-Si結合の交換を経由したパラジウム触媒によるジヒドロベンゾシロール誘導体の合成
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 Lee Donghyeon、新谷 亮
2. 発表標題 分子内檜山カップリングによる4-シラ-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジンの合成
3. 学会等名 第51回複素環化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 林 大悟、新谷 亮
2. 発表標題 パラジウム触媒によるC-Pd/C-Si結合交換を経由したジヒドロベンゾシロール誘導体の合成
3. 学会等名 第51回複素環化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 新谷 亮
2. 発表標題 パラジウム触媒による含ケイ素環状化合物合成の新展開
3. 学会等名 有機合成2月セミナー 有機合成のニュートレンド2023 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Lee Donghyeon、新谷 亮
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いた分子内檜山カップリングによる4-シラ-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジンの合成
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 林 大悟、津田知拓、新谷 亮
2. 発表標題 C-Pd/C-Si結合交換を経由するパラジウム触媒反応によるジヒドロベンゾシロール誘導体の合成
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 瀨田尚也、新谷 亮
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いた位置選択的C(sp ³)-H活性化によるベンゾシラシクロブテンの合成
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 林 大悟、瀧田尚也、新谷 亮
2. 発表標題 パラジウム触媒によるC(sp ³)-H結合の活性化を経由したベンゾシラシクロブテンの選択的合成
3. 学会等名 第55回有機金属若手の会夏の学校
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hirokazu Moniwa, Ryo Shintani
2. 発表標題 Copper-Catalyzed Regio- and trans-Selective Silylboration of Internal Alkynes
3. 学会等名 21st International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Toward Organic Synthesis (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 林 大悟、瀧田尚也、新谷 亮
2. 発表標題 Palladium-catalyzed Synthesis of Benzosilacyclobutenes via Position-selective C(sp ³)-H Arylation
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 瀧田尚也、林 大悟、新谷 亮
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いたベンゾシラシクロブテンの新規合成
3. 学会等名 第52回複素環化学討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Daigo Hayashi, Tomohiro Tsuda, Ryo Shintani
2. 発表標題 Palladium-Catalyzed Skeletal Rearrangement of Substituted 2-Silylaryl Triflates via 1,5-C-Pd/C-Si Bond Exchange
3. 学会等名 The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Donghyeon Lee, Ryo Shintani
2. 発表標題 Palladium-Catalyzed Synthesis of 4-Sila-4H-benzo[d][1,3]oxazines by Intramolecular Hiyama Coupling
3. 学会等名 The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Lee Donghyeon、新谷 亮
2. 発表標題 パラジウム触媒による4-シラ-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジンの合成
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 Ryo Shintani
2. 発表標題 Palladium-Catalyzed Synthesis of Silicon-Bridged π -Conjugated Compounds Utilizing 1,4- and 1,5-Palladium Migration
3. 学会等名 PACIFICHEM2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新谷 亮
2. 発表標題 パラジウムの転位反応を利用した新規ケイ素架橋 共役化合物の合成
3. 学会等名 新学術領域研究「ハイブリッド触媒」第5回公開シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 茂庭弘和、新谷 亮
2. 発表標題 銅の1,4-転位を経由するシリルメチルボロン酸エステルの合成
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 Lee Donghyeon、新谷 亮
2. 発表標題 不斉ケイ素中心を持つ4-シラ-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジンの触媒的不斉合成
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 津田知拓、崔 承旻、新谷 亮
2. 発表標題 1,n-パラジウム転位とtrans-アルキン挿入を経由するジベンゾシレピン類の合成
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 山本 尚 監修	4. 発行年 2023年
2. 出版社 東京化学同人	5. 総ページ数 223
3. 書名 有機化学イノベーション	

〔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
---------	---------