

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：20106

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K05049

研究課題名(和文) アルキニルスズの活性化を駆動力とする新規アレニリデン錯体の発生と触媒反応への応用

研究課題名(英文) Generation of Novel Allenylidene Complexes Based on Activation of Alkynylstannanes and their Application in Catalytic Reactions

研究代表者

堀野 良和 (Horino, Yoshikazu)

公立千歳科学技術大学・理工学部・教授

研究者番号：30447651

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：アレニリデン金錯体の化学的性質の解明，ならびにその合成化学的利用に関する研究を実施した。プロパルギルアセテートのアルキン末端にトリブチルスズニル基を持つ基質とスチレン誘導体との反応を行うと，ビニリデンシクロプロパン誘導体がジアステレオマーの混合物として得られた。理論計算化学から，本反応はアレニリデン金中間体の共鳴構造体である一位にカルボカチオンを持つ金アセチリド中間体を経由して進行していることが示唆された。さらに，インデンとの反応では，シクロプロパン化反応と環拡大反応が連続的に進行し，2-ビニルナフタレン誘導体得られるタンデム型の反応も見出すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

金カルベンを経る触媒反応の開発において，一価のアレニリデン金中間体を触媒活性種として用いる炭素-炭素結合形成反応は未だに報告例がなく黎明期にある。本研究では，アレニリデン金中間体の新規発見法を見出しただけでなく，その真の反応活性種がアレニリデン金中間体の共鳴構造体である金アセチリド中間体であるという学術的に新規な知見を得ることもできた。さらに，ビニリデンシクロプロパン誘導体を反応中間体と捉えたタンデム触媒反応の開発も開発することができた。本手法は，多環式芳香族化合物の合成も実現できることから，機能性材料開発および医薬品開発に進展をもたらすことが期待される。

研究成果の概要(英文)：The present study aimed to investigate the generation and reactivities of allenylidene-gold(I) complexes. The reaction of propargylic esters having tributylstannyl group at alkyne terminus with styrene derivatives in the presence of a cationic gold(I) catalyst afforded vinylidene cyclopropane derivatives as a mixture of diastereomers. Interestingly, the cis-geometry of the alkenes is retained almost completely in the product. Mechanistic investigations and DFT calculation revealed that the gold(I)-acetylide species as a resonance form of gold(I)-coordinated allenylidene species involved. Furthermore, we found that the gold(I)-catalyzed reaction of stannylated propargyl acetates with indenenes yielded 2-vinyl-substituted naphthalene derivatives, which would proceed through a tandem cyclopropanation/ring-expansion reaction.

研究分野：有機合成化学

キーワード：金 アレニリデン金錯体 シクロプロパン化反応 環拡大反応 1,5-エンイン プロパルギル位置換反応
炭素 環化異性化反応 タンデム反応

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 (共通)

1. 研究開始当初の背景

一価の金錯体を π -酸性ルイス酸として用いる触媒反応では、主にアルキン、アレン、アルケンの活性化を基軸とした反応開発が行われてきた。アルキンの活性化を駆動力とする分子変換反応では、金カルベン ($\text{Au}=\text{CR}_2$) 中間体を経る興味深い反応が開発され、金-炭素結合の結合様式やその電子状態に対する理解も深まってきている。Fürstner (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2510), Hashmi (*Organometallics*, **2011**, *30*, 5894), Toste (*Nature Chem.* **2009**, *1*, 482) らの研究によると、「金(I)カルベン ($\text{Au}^+=\text{CR}_2$)」は、金錯体上の配位子の電子的な効果により、金(I)カルベン ($\text{Au}^+=\text{CR}_2$)、もしくはその共鳴構造体であるカルボカチオン中間体 ($\text{Au}-\text{C}^+\text{R}_2$) を形成することが知られている。これとは対照的に、ピニリデン金(I)錯体やアレニリデン金(I)錯体に関する研究は非常に少ない。これまでに、アレニリデン金(I)錯体の合成は Hashmi (*Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1552), Bertrand (*Chem. Sci.* **2016**, *7*, 150), Widenhoefer (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4722) らによって報告されている (Figure 1)。先行研究では、実験と計算化学の両面からアレニリデン金(I)錯体の電子状態および反応性についてある程度の知見を得ている。しかしながら、ヘテロ原子を求核剤として用いる補足する化学量論的な反応系しか実現できておらず、触媒の炭素-炭素結合形成反応の開発は未だに報告例がない。

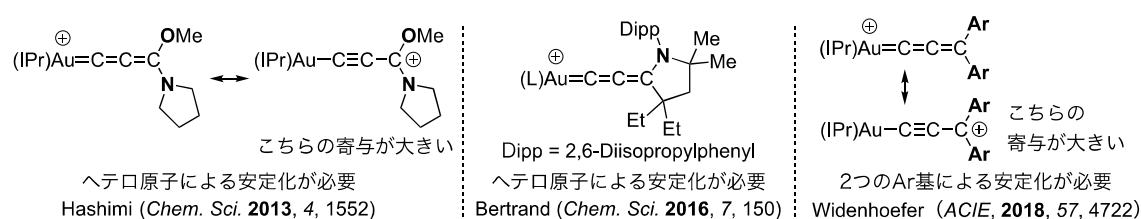


Figure 1. これまでに合成されたアレニリデン金(I)錯体の例

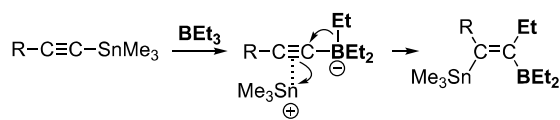
このように、アレニリデン金(I)錯体を触媒反応へ展開できない理由は、カルボカチオン中間体の安定性に寄与できる限定的な基質しか研究対象にされていない点にある (Figure 1)。したがって、学術的理解が浅いアレニリデン金(I) 中間体を利用した触媒反応を新規に開発するには、従来法とは異なる視点からアレニリデン金(I)中間体を発生させる必要があり、そのアイデアが強く求められている。現在、金触媒反応の研究の潮流は、アレニリデン金(I)中間体を経由する分子変換法の開発へ移行しており、世界中の有機化学者がアレニリデン金(I)錯体の新たな触媒機能を引き出すための研究にしのぎを削っている。

2. 研究の目的

アルキニルスズは、 $\text{Sn}-\text{C}(\text{sp})$ 結合の結合解離エネルギーが小さいことに加え、その比較的大きな分極に起因して興味深い反応性を示す。Wrackmeyer らの 1,1-カルボボーレーションはその代表といえる (Scheme 1a)。一方、鴻池らは、 β -スタニルアリルアセテートのスタニル基が、立体特異的に脱離反応を起こすことを見出している (Scheme 1b)。研究代表者は、この二つの反応を反応系中で連続的に達成できれば、キラルなアリルホウ素中間体を発生させることができると考えた。鋭意検討の末、トリアルキルホウ素存在下、 γ -スタニル置換プロパルギルアセテートとアルデヒドとの反応を THF-水混合溶媒中で行うと、アルデヒドのプロパルギル化反応が高い不斉転写率で進行することを見出した (Scheme 1c, *OL*, **2019**, *21*, 9564)。長い歴史を持つ 1,1-カルボボーレーションの化学において、アルキニルスズの新たな反応性を示すことができた。

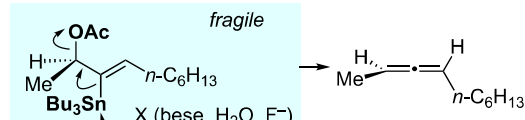
Scheme 1

a) 1,1-Carboboration (Wrackmeyer反応)



J. Chem. Sci., **1977**, *32*, 1400.

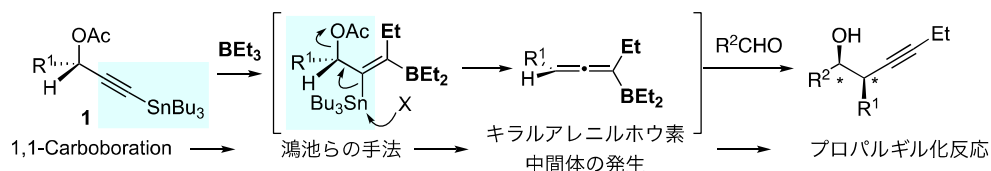
b) 鴻池: β -スタニルアリルアセテートの反応性



94% ee

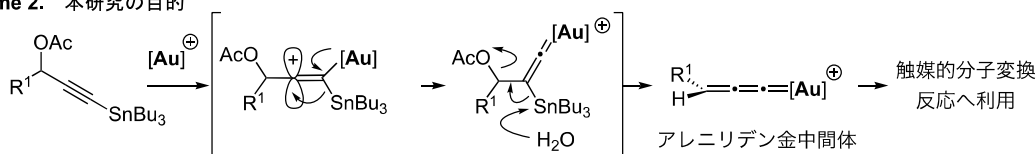
Tetrahedron Lett. **1992**, *33*, 5093.

c) 研究代表者の研究: 上記の二つの手法を組み合わせる (*Org. Lett.* **2019**, *21*, 9564)



本研究ではこれまでの知見 (Scheme 1c) を踏まえて、新しいアプローチで官能基許容性の高いアレニリデン金(I)中間体を発生させ、触媒的炭素-炭素結合形成反応の開発を世界に先駆けて達成することを目指している (Scheme 2)。

Scheme 2. 本研究の目的



3. 研究の方法

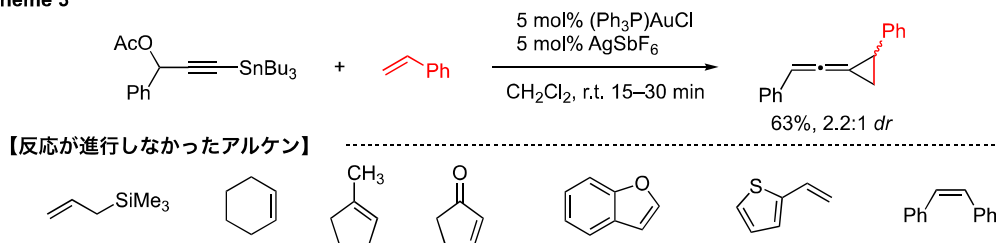
金カルベンは、アルケンのシクロプロパン化反応を起こすことが知られている。そこで、アレニリデン金(I)中間体の反応性を検証する目的で、アルキン末端にトリブチルスタニル基が置換したプロパルギルアセテートを基質として用いて、アルケンのシクロプロパン化反応を検討した。金触媒としては $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}$ 、銀触媒としては AgSbF_6 、溶媒に塩化メチレンを用いた。シクロプロパン化反応を示すアルケンを見出した後に、金触媒の配位子および対イオンのスクリーニング、溶媒の検討を行い反応条件の最適化を行った。さらに、生成物であるピニリデンシクロプロパン誘導体は、反応性の高いアレン結合部位と環歪みを有するシクロプロパン環を併せ持っているため、多様な反応性を示す高反応性活性種として知られている。そこで、得られたピニリデンシクロプロパン誘導体の環拡大反応の検討も行った。

4. 研究成果

(1) 金触媒によるスチレン誘導体のシクロプロパン化反応

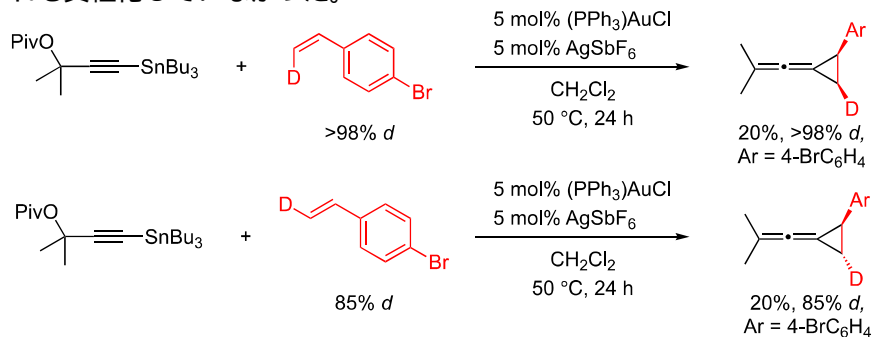
様々なアルケンを検討した結果、本反応は、スチレン誘導体を用いるとシクロプロパン化反応が進行することがわかった (Scheme 3)。さらに、スチレン誘導体の電子的な影響を大きく受けることがわかった。例えば、スチレンのパラ位に電位求引性基が置換したものでは反応が首尾良く進行したが、電子供与性基であるメトキシ基が置換した *p*-メトキシスチレン誘導体では生成物が得られなかった。

Scheme 3

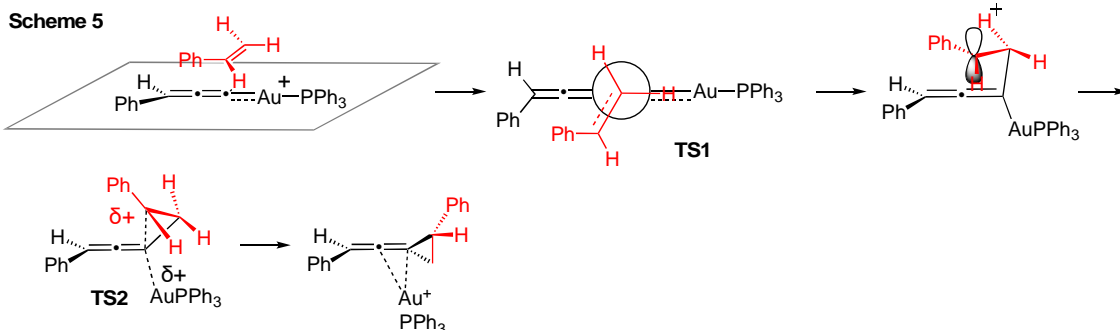


反応機構に関する知見を得るために、重水素でラベル化したスチレン誘導体との検討を行った (Scheme 4)。 β -*cis*-スチレン-*d* 誘導体で反応を行ったところアルケンの立体化学を保持したシス体の生成物のみが得られた。同様に、 β -*trans*-スチレン-*d* 誘導体で反応を行ったところトランス体の生成物のみが得られた。また、反応終了後に回収した β -*cis*-スチレン-*d* と β -*trans*-スチレン-*d* はいずれも異性化していなかった。

Scheme 4

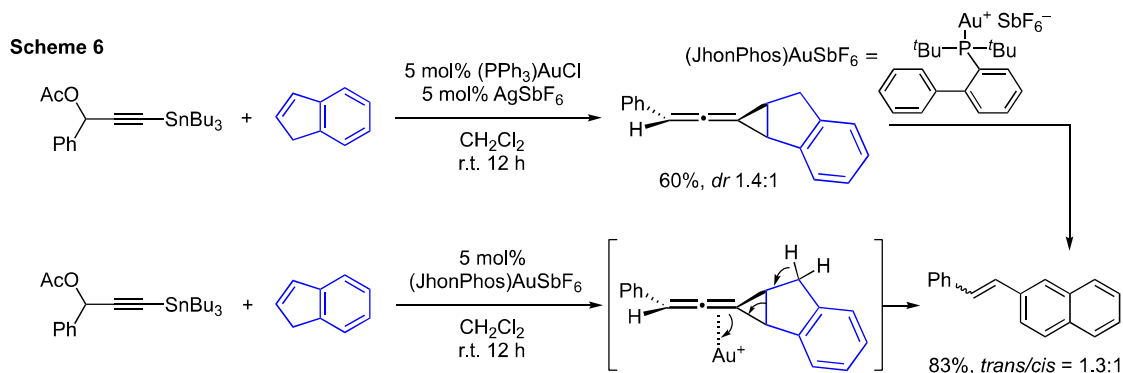


DFT 計算により反応機構の解明を行った (Scheme 5)。その結果、TS1 の炭素-炭素結合生成段階が律速段階であることがわかった。また、また、カルボカチオン中間体が反転するには、約 19 kcal/mol 程度の回転障壁エネルギーが必要であることもわかった。さらに、アレニリデン金(I)錯体は、三重結合に近い構造を形成していることが示唆された。すなわち、本反応はアレニリデン金中間体と直接反応するのではなく、その共鳴構造体である γ 位にカルボカチオンを持つ金アセチリド中間体を經由して進行していると考えられる。

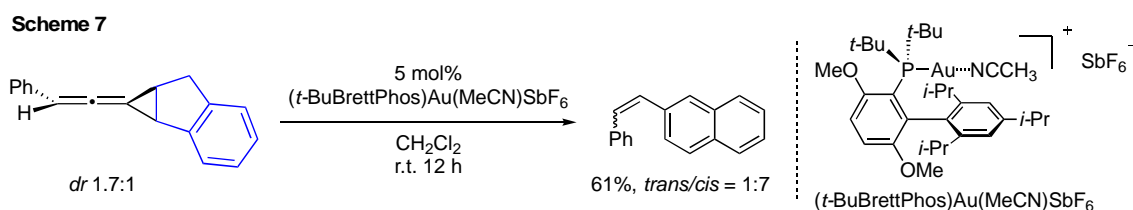


(2) 金触媒によるタンデム型シクロプロパン化/環拡大反応

本研究で得られるビニリデンシクロプロパン誘導体は、反応性の高いアレン結合部位と環歪みを有するシクロプロパン環を併せ持っているため、多様な反応性を示す高反応性活性種として興味深い。このビニリデンシクロプロパン誘導体の合成化学的有用性を鋭意検討した結果、(JhonPhos)AuSbF₆ 触媒存在下で反応させたところ、環拡大反応が進行し、2-ビニルナフタレン誘導体が得られた (Scheme 6, 上式)。そこで、(JhonPhos)AuSbF₆ 触媒存在下で基質とインデンとのワンポット反応を検討したところ、タンデム型シクロプロパン化/環拡大反応が進行しビニリデンシクロプロパン誘導体のみが得られることがわかった (下式)。



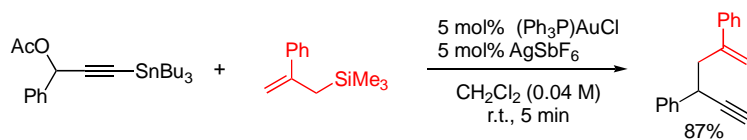
金触媒の配位子により生成物であるアルケンのシス/トランス選択性が変化することから、生成物の立体化学は環化拡大反応の段階で決定されることがわかった。例えば、(*t*-BuBrettPhos)Au(MeCN)SbF₆ 触媒を用いるとシス体の生成物が主生成物で得られた (Scheme 7)。配位子を適切に選択することにより立体選択性をさらに向上できることから、今後、さらなる検討を行う予定である。



(3) 金触媒によるプロパルギル位アリル化反応

既に報告されているアレニリデン銅やアレニリデンルテニウム中間体のように、アレニリデン金中間体もその γ 炭素上での炭素-炭素結合形成反応が可能と考えられる。しかしながら、アリルシランを用いるプロパルギル位アリル化反応では、酸素親和性の高い三価の金触媒では報告例があるが、一価の金触媒では困難とされてきた (*Tetrahedron*, 2009, 65, 1758.)。研究代表者が開発したアレニリデン金中間体は、Scheme 5 に示すように、その共鳴構造体である γ 位にカルボカチオンを持つ金アセチリド中間体の寄与が大きいと、 γ 炭素の反応性が高いと考えられる。そこで、プロパルギル位アリル化反応の開発を目指して種々検討を行ったところ、 β 位に置換基を有するアリルシランを用いた場合に 1,5-エンイン化合物が得られることを見出した (Scheme 8)。1,5-エンイン化合物は、環化異性化反応に代表されるように、単純な鎖状不飽和化合物から複雑な多環式骨格へ一挙に変換できる有用な前駆体である。触媒検討の結果、金触媒として (4-MeOC₆H₄)₃PAuCl、銀塩として AgSbF₆ を用いると 1,5-エンイン化合物が選択的に得られることがわかった。

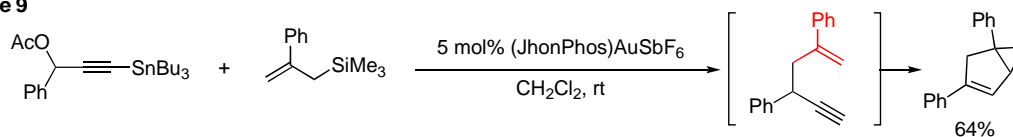
Scheme 8



(4) 金触媒によるタンデム型プロパルギル位アリル化/環化異性化反応

遷移金属触媒を用いる 1,5-エンイン化合物の環化異性化反応は、単純な鎖状不飽和化合物から複雑な多環式骨格を一挙に構築できる原子利用効率に優れた反応である。これまでに、一価のカチオン性金触媒を用いた 1,5-エンイン化合物の環化異性化反応が数多く報告されている。そこで、上記で開発したプロパルギル位アリル化反応と環化異性化反応を連続的に行うタンデム触媒反応の開発に取り組んだ。その結果、 $(\text{JohnPhos})\text{Au}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$ を用いると首尾良くタンデム反応が進行することが分かった (Scheme 9)。プロパルギル位アリル化反応とタンデム型プロパルギル位アリル化/環化異性化反応は現在も基質一般性の検討を継続しており、詳細な反応機構の解明を目指した研究も進めている。

Scheme 9



本研究で見出したアレニリデン金中間体の発生法は他の遷移金属錯体にも応用できるため、関連分野に波及効果をもたらすことが期待される。また、本研究課題を通して、タンデム触媒反応の端緒を開くことができた。環拡大反応では、インデンの代わりにインドール誘導体を用いることができればビニルキノリン誘導体の合成も可能になることから、ヘテロ芳香族化合物の効率的な合成法へ展開できる可能性を秘めている。今後は、アレニリデン金中間体の炭素、炭素、炭素上での反応開発を深化させ、アレニリデン金中間体のさらなる触媒機能の発現を目指していきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 夏堀歩、赤川美月、堀野良和
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いた三成分連結反応によるホモアリルアルコール誘導体の合成
3. 学会等名 日本化学会 第104春季年会 (2024)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 堀野良和、中川翔太、村田寧々、秋間想太
2. 発表標題 金触媒によるプロパルギル位アリル化と環化異性化のタンデム反応
3. 学会等名 日本化学会 第104春季年会 (2024)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 中川翔太、堀野良和
2. 発表標題 金触媒によるインデンのシクロプロパン化反応を経る2-ビニル置換ナフタレン誘導体の合成
3. 学会等名 日本化学会 第104春季年会 (2024)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 中川翔太、堀野良和
2. 発表標題 金触媒によるインデンのシクロプロパン化反応を経る 2-ビニル置換ナフタレン誘導体の合成
3. 学会等名 化学系学協会北海道支部2024年冬季研究発表会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 夏堀歩、赤川美月、堀野良和
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いた三成分連結反応によるホモアリルアルコール誘導体の合成
3. 学会等名 化学系学協会北海道支部2024年冬季研究発表会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 森 大翔、中川 翔太、是永 敏伸、堀野 良和
2. 発表標題 金触媒を用いたアルケンのシクロプロパン化反応によるピニリデンシクロプロパン誘導体の合成
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会 (2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平野 晴也、夏堀 歩、堀野 良和
2. 発表標題 パラジウム触媒によるアリルシラン形成を鍵とするアルデヒドの分子内アリル化反応
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会 (2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 森 大翔、中川 翔太、是永 敏伸、堀野 良和
2. 発表標題 金触媒を用いるアルケンのシクロプロパン化反応
3. 学会等名 化学系学協会北海道支部2023年冬季研究発表会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平野晴也、夏堀歩、堀野良和
2. 発表標題 パラジウム触媒による アリルシラン形成を鍵とする アルデヒドの分子内アリル化反応
3. 学会等名 化学系学協会北海道支部2023年冬季研究発表会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hiroto Mori, Shota Nakagawa, Yoshikazu Horino
2. 発表標題 Gold(I)-Catalyzed Cyclopropanation of Olefins
3. 学会等名 22nd Chitose International Forum on Science & Technology (CIF22) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堀野良和
2. 発表標題 触媒的に発生させたヘテロバイメタリック中間体を利用する合成反応の開発
3. 学会等名 ヘテロ原子部会 2021年度第2回懇話会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀野良和
2. 発表標題 ヘテロバイメタリック中間体を利用する触媒的分子変換反応の開発
3. 学会等名 長崎大学第3期中期目標・中期計画重点研究課題「次世代エネルギー関連技術に向けた革新的物質科学研究拠点」第22回講演会(招待講演)
4. 発表年 2021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
研究 分担 者	是永 敏伸 (Korenaga Toshinobu) (70335579)	岩手大学・理工学部・教授 (11201)	

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
---------	---------