

令和元年6月6日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K05501

研究課題名(和文)パラジウムエノラートの極性転換を活用するカルボニル化合物の新規合成法

研究課題名(英文) New Synthetic Strategy for Carbonyl Compounds Based on Palladium Enolate Umpolung

研究代表者

竹中 和浩 (Takenaka, Kazuhiro)

大阪大学・産業科学研究所・特任准教授

研究者番号：20423113

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：カルボニル化合物を配位子として持つパラジウムエノレート錯体は、通常、求電子剤としか反応しない。本研究では、このパラジウムエノレート種の反応性を逆転させて求核剤を攻撃させる極性転換反応の開発に成功した。本プロセスでは、パラジウム触媒の特徴を活かし、炭素-炭素結合形成による環構築と系中で生成したパラジウムエノレート中間体への求核攻撃を連続して起こすことで、入手容易な原料から利用価値の高い多官能性カルボニル化合物が効率よく合成できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アミノ酸を代表とするカルボニル化合物は、医薬品や農薬など様々な製品に利用されている重要な化合物群である。本研究では、今までは進行しないとされていたプロセスが条件次第では達成できることを見出した。この成果を基にすれば、現代社会を支えるカルボニル化合物製品の開発において、反応剤の選択肢を大幅に広げるだけでなく新しい合成戦略の提案にも繋がられ、製造コストの削減や製造時の安全性向上といった改善が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Palladium enolates are known not to exhibit any reactivity toward a nucleophile but to react with an electrophile. Nucleophilic interception of the palladium enolate is therefore promising to be a powerful synthetic method of functionalized carbonyl compounds. Through the present study, new catalytic reactions based on palladium enolate umpolung have been successfully developed, which provide an efficient route to valuable bicyclic carbonyl compounds from readily available substrates. These processes involve ring-closing carbon-carbon bond formation and subsequent nucleophilic attack at the resulting palladium enolate intermediate.

研究分野：有機合成化学

キーワード：パラジウム触媒 エノレート 極性転換 カルボニル化合物

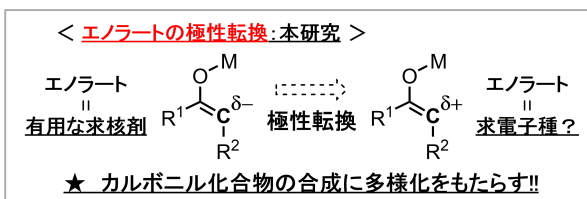
## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

エノールの共役塩基であるエノラートは、有用な求核剤として有機合成化学において今なお広く利用されている。その対カチオンである金属種には、アルカリ金属であるリチウムやナトリウムをはじめ、ホウ素、アルミニウム、ケイ素、スズなど様々な典型元素が用いられ、その違いによるエノラートの反応性に関してこれまで膨大な研究がなされている。遷移金属もエノラートの対カチオンに適用でき、種々のエノラート錯体が合成・研究されている。これらの中には有機合成へと応用されているものも多く、典型元素エノラートでは達成困難な反応も開発されている(総説: Hii, K. K. et al. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1637)。とりわけパラジウムエノラートは、カルボニル基  $\alpha$  位アリール化(総説: Hartwig, J. F. et al. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 234) や Saegusa-Ito 酸化(代表的な応用例: Stahl, S. S. et al. *Science.* **2011**, *333*, 209) アルドール型反応(総説: Sodeoka, M.; Hamashima, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 941) のような実用性の高い変換反応の鍵中間体として含まれるため、遷移金属エノラート錯体の中で最も系統的に研究されてきた。しかしながら、パラジウムエノラートは他の金属エノラートと同様に求電子剤との反応しか報告されていなかった。また、カルボニル基  $\alpha$  位の求核的修飾は、エナミン中間体を経由する反応(例: Miyata, O. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 928) が知られているものの、エノラートを活用する手法は研究開始当初には未開拓の領域であった。

### 2. 研究の目的

生物活性を示す物質には、カルボニル基  $\alpha$  位に官能基をもつ化合物が多く存在する。なかでも、酸素官能基が導入された化合物は少なくないため、カルボニル基  $\alpha$  位の酸化反応がこれまで精力的に検討されてきた。古くは重金属酸化剤、Rubottom 酸化や Davis 酸化が使用され、近年では触媒的手法(例: MacMillan, D. W. C. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808; Ochiai, M. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12244; Yamamoto, H. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18566; Jiao, N. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 548) も多数報告されている。いずれの反応も優れた手法ではあるが、単純な官能基変換に留まっていた。そこで本研究では、通常は求核剤として振る舞う「エノラート」の反応性を求電子的性質へと逆転させることで、有機化学において重要な役割を担っているカルボニル化合物の新規合成技術の確立を目指した。具体的には、炭素-炭素結合形成による骨格構築過程で生成したパラジウムエノラート中間体を求核剤で捕捉する「極性転換プロセス」を鍵とした革新的パラジウム触媒反応を開発し、多官能性カルボニル化合物の高効率合成を図った。



### 3. 研究の方法

多官能性カルボニル化合物の効率合成を志向した触媒的なパラジウムエノラートの極性転換反応の開発に向けて、次の2項目に沿って研究を遂行した。

#### (1) 求核剤のスクリーニングを通じたエノラート極性転換反応の開発

アルキニルシクロヘキサジエノン基質をベンチマーク基質として様々な求核剤をスクリーニングし、極性転換に対する適性を評価しつつ新規触媒反応開発の指針とした。

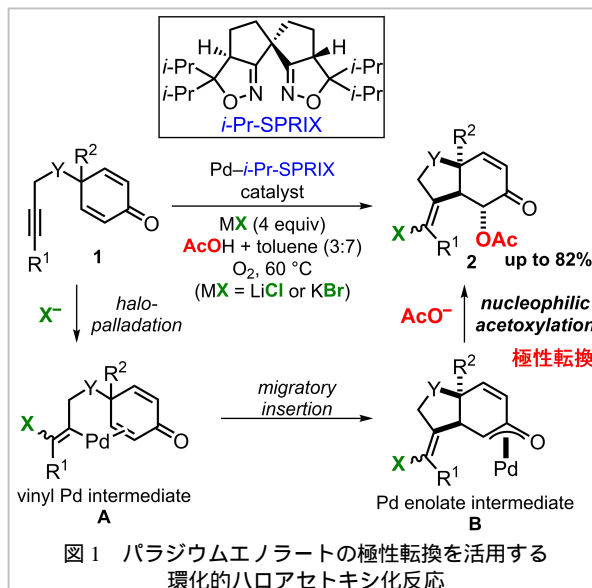
#### (2) 有用な骨格の簡便構築に向けたエノラート極性転換反応の創出

第1項で得られた知見を基に、エノラートの極性転換を鍵段階とするパラジウム触媒反応を設計し、生物活性物質などに見られる有用な骨格の簡便構築法開拓を手掛けた。

### 4. 研究成果

#### (1) 環化的ハロアセトキシ化反応の開発

一段階で二つの異なる求核種を生成物に導入できる新規触媒的環化反応の開発に成功した。すなわち、Pd-*i*-Pr-SPRIX 触媒とアルキニルシクロヘキサジエノン基質 **1** を、塩化リチウムや臭化カリウムなどのハロゲン化物塩と共に酸素雰囲気下にて酢酸とトルエンの 3:7 混合溶媒中 60 °C で撹拌したところ、ビニル位にハロゲン基を、カルボニル  $\alpha$  位にアセトキシ基をそれぞれ有する二環式生成物 **2** が高収率で得られることを見出した(図1)。光学的に純粋な SPRIX を用いるとエナンチオ選択性は中程度ながら不斉合成も可能であり、生成物 **2** が最高 57% ee で得られた。本反応は、基質 **1** にあるアルキン部位へのハロパラデーションを契機として進行し、ビニルパラ



ジウム中間体 A の分子内オレフィン挿入により生じたパラジウムエノラート中間体 B に対してアセテートアニオンが求核攻撃し多官能性化合物 2 を与えていると考えられる。今後、この過程で起きている化学選択的な求核攻撃、つまり、ハロゲン化物アニオンのアルキンに対する反応とアセテートアニオンのパラジウムエノラートに対する反応の機構を明らかにすることが、より有用な変換プロセス開発に繋がるであろう。

## (2) 環化的ヒドロアシロキシ化反応の開発

これまで行った研究では、パラジウムエノラートの極性転換に適用できる求核剤はアセテートアニオンなどごく一部のカルボキシレートアニオンに限られていたのに対し、種々条件を検討したところ様々なカルボキシレートアニオンへと拡張できることを見出した。すなわち、過剰量のカルボン酸存在下、パラジウム触媒と基質 1 を酸素雰囲気下にてトルエン溶媒中 110 °C で撹拌したところ、用いたカルボン酸に対応する  $\alpha$  アシルオキシカルボニル基を持った二環式生成物 3 が高収率で得られた (図 2)。

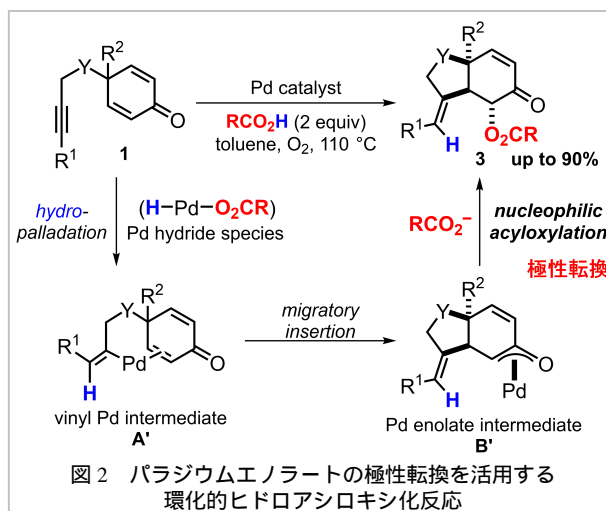


図 2 パラジウムエノラートの極性転換を活用する環化的ヒドロアシロキシ化反応

本反応は、これまで開発した極性転換反応とは異なり、2 価パラジウム触媒で活性化されたアルキン部位への求核剤による攻撃を含んでいない。三置換オレフィンの生成から予期されるように、0 価パラジウムとカルボン酸との酸化的付加によって生じたパラジウムヒドライド種へのアルキン挿入が本極性転換反応の初期段階と考えられる。その後、ビニルパラジウム中間体 A' の分子内オレフィン挿入により生じたパラジウムエノラート中間体 B' に対してカルボキシレートアニオンが求核攻撃し、多官能性カルボニル化合物 3 を与えていると推察される。実際、重水素化安息香酸を用いたラベル実験では、重水素がオレフィン上に導入され上記の推定機構を支持した。本反応の開発研究を通して、パラジウムエノラートの極性転換には SPRIX のような特殊な配位子が必須ではないと判明した。市販のパラジウム錯体を触媒量用いるだけで反応は円滑に進行するため、エノラート極性転換の一般化に一步近付けたものと思われる。

## (3) 窒素求核剤への展開

カルボニル基の 位に窒素官能基が連結した構造は、アミノ酸をはじめ自然界に広く分布しているだけでなく、医薬品など我々の生活に欠かせない製品にも見られる重要なユニットである。そのため、このような アミノカルボニル化合物を効率よく合成する新手法の開発が精密有機化学の分野において強く望まれている。そこで、パラジウムエノラートの極性転換反応に窒素求核剤が適用可能か検討した。その結果、依然として反応条件の改善が必要ではあるものの望みの アミノカルボニル化合物が得られ、窒素求核剤も極性転換反応に適用できることを明らかにした。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 7 件)

Enantioselective Aza-Wacker-Type Cyclization Promoted by Pd-SPRIX Catalyst

Sen, A.; [Takenaka, K.](#); Sasai, H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6827-6831. (査読有)

DOI: 10.1021/acs.orglett.8b02946

Enantioselective Synthesis of Spiro (Isoxazole-Isoxazoline) Hybrid Ligand

Mohon Chaki, B.; Wakita, K.; Takizawa, S.; [Takenaka, K.](#); Sasai, H. *Heterocycles* **2018**, *97*, 493-505.

(査読有)

DOI: 10.3987/COM-18-S(T)41

Palladium-Catalyzed Direct C-H Arylation of Isoxazoles at the 5-Position

Shigenobu, M.; [Takenaka, K.](#); Sasai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9572-9576. (査読有)

DOI: 10.1002/anie.201504552

Structural Features and Asymmetric Environment of *i*-Pr-SPRIX Ligand

[Takenaka, K.](#); Lin, X.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Chirality*, **2015**, *27*, 532-537. (査読有)

DOI: 10.1002/chir.22467

[学会発表] (計 46 件)

Effect of Phosphine Ligands on Pd-catalyzed Cyclative Hydroamination

草場未来、[竹中和浩](#)、[笹井宏明](#)

日本化学会第 99 春季年会，甲南大学（兵庫），3 月 16 ~ 19 日，2019 年。

Development of aza-Wacker-type Reaction Promoted by Pd-SPRIX Catalyst

Abhijit Sen、竹中和浩、笹井宏明

第 65 回有機金属化学討論会，同志社大学（京都），9 月 19～21 日，2018 年。

Development of Catalytic Synthetic Method for  $\alpha$ -Amino Carbonyl Compounds Based on Palladium Enolate Umpolung

竹中和浩、野本裕也、笹井宏明

第 64 回有機金属化学討論会，東北大学川内キャンパス（宮城），9 月 7～9 日，2017 年。

-アミノカルボニル化合物を与えるパラジウムエノラートの極性転換型求核的アミノ化反応の開発

野本裕也、竹中和浩、笹井宏明

日本プロセス化学会 2017 サマーシンポジウム，大阪国際交流センター（大阪），8 月 3～4 日，2017 年。

パラジウムエノラートの極性転換を利用する多官能性カルボニル化合物の効率合成

野本裕也、竹中和浩、澤田和弥、Suman C. Mohanta、笹井宏明

第 111 回有機合成シンポジウム，岡山大学創立五十周年記念館（岡山），6 月 8～9 日，2017 年。

Palladium Enolate Umpolung: Catalytic Cyclative Hydroacyloxylation of Alkynyl Cyclohexadienones

竹中和浩、澤田和弥、Suman C. Mohanta、笹井宏明

第 63 回有機金属化学討論会，早稲田大学西早稲田キャンパス（東京），9 月 14～16 日，2016 年。

パラジウムエノラートの極性転換を基軸とする多官能性カルボニル化合物の効率的合成

竹中和浩、澤田和弥、Suman C. Mohanta、笹井宏明

日本プロセス化学会 2016 サマーシンポジウム，名古屋国際会議場（愛知），7 月 28～29 日，2016 年。

Palladium Enolate Umpolung: Catalytic Cyclative Difunctionalization of Alkynyl Cyclohexadienones Using SPRIX Ligand

Takekawa, K.; Mohanta, S. C.; Sasai, H.

Molecular Chirality Asia 2016, Osaka, Japan, April 20-22, 2016.

スピロ型キラル金属触媒を活用する酸化的不斉環化反応の開発

竹中和浩

第 13 回有機合成化学協会関西支部賞受賞講演会，大阪科学技術センター（大阪），12 月 4 日，2015 年。

Catalytic Cyclative Haloacetoxylation of Alkynyl Cyclohexadienones Based on Pd Enolate Umpolung

竹中和浩、Suman C. Mohanta、笹井宏明

第 62 回有機金属化学討論会，関西大学千里山キャンパス（大阪），9 月 7～9 日，2015 年。

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

(2)研究協力者

研究協力者氏名：モハンタ , スーマン C 、 澤田和弥、野本裕也

ローマ字氏名：(MOHANTA, Suman C.), (SAWADA, Kazuya), (NOMOTO, Yuya)

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、研究者個人に帰属されます。