

平成 30 年 5 月 17 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K13988

研究課題名(和文) 飽和炭化水素類の高度分子変換反応を指向したナノ空間制御型触媒の開発

研究課題名(英文) Development of Nanospace-Controlled Catalysis towards Challenging Transformation of Saturated Hydrocarbons

研究代表者

岩井 智弘 (Iwai, Tomohiro)

北海道大学・理学研究院・助教

研究者番号：30610729

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：飽和炭化水素類の高度分子変換反応を指向し、活性中心近傍にナノ規制空間を有する金属錯体触媒の開発に取り組んだ。半中空トリエチニルホスフィンを配位子に有するカチオン性金錯体が、1,9-エンインの環化異性化反応を効率よく触媒し、シクロブテン縮環8員環カルボサイクルを与えることを見出した。より精密な金属錯体反応場の形成を目的とし、高高いP-アルキニル置換基を有するビスホスフィンおよびPCPピンサー型配位子を設計合成した。これら多座配位子を白金触媒による1,8-エンインの環化異性化反応に適用した。

研究成果の概要(英文)：The development of nanospace-controlled catalysis towards challenging molecular transformations, focusing on direct functionalization of saturated hydrocarbons, was carried out. Cationic gold(I) complexes with hollow-shaped triethynylphosphine ligands efficiently catalyzed intramolecular [2+2] cycloaddition of 1,9-enynes to afford cyclobutene-fused eight-membered carbocycles. For construction of precise catalytic environments, bulky P-alkynyl-substituted bisphosphine and PCP-pincer-type ligands were designed and synthesized. These polydentate ligands were applied to Pt(II)-catalyzed cycloisomerization of 1,8-enynes.

研究分野：有機合成化学

キーワード：遷移金属錯体触媒 配位子設計 白金 金 ビスホスフィン ピンサー配位子

## 1. 研究開始当初の背景

遷移金属錯体触媒は現代有機合成化学に不可欠なツールであり、配位子は触媒活性や反応選択性を制御する重要な要素である。なかでも、活性金属近傍に巨大なナノ制御空間を有する触媒は、酵素ポケットに似た特異反応場を形成し、ユニークな性能を示す。そのため、精密なナノ制御空間の設計とその触媒利用によって、従来触媒では困難な高度分子変換反応の実現が期待される。

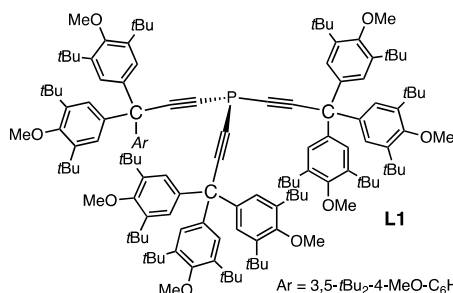
これに関して、研究代表者が所属する研究グループでは、アルキン末端位に嵩高い置換基を有する半中空トリエチルホスフィンを開発している。この配位子を有するカチオン性金錯体は、リン原子上部のナノ制御空間内においてアルキン基質の折りたたみを誘起する。その結果、環化反応を著しく促進し、8員環カルボサイクルを含む様々な環状化合物の合成に有効である (Iwai, T.; Sawamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2014**, *87*, 1147–1160)。

## 2. 研究の目的

本研究では、ナノ空間制御型触媒を用いた高度分子変換反応の開発に取り組む。環化反応への適用に加え、炭素-水素結合活性化を経る飽和炭化水素類の高度利用を目指す。

## 3. 研究の方法

研究代表者は、トリス(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-メトキシフェニル)メチル基をアルキン末端位に有する半中空トリエチルホスフィン **L1** が、アルキニル置換シリルエノールエーテルの金触媒環化反応を促進し、8員環カルボサイクルが得られることを報告している (図 1, Iwai, T.; Okochi, H.; Ito, H.; Sawamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4239–4242) 。そこで、**L1**-金触媒系のさらなる環化反応へ適用に取り組んだ。さらに、本触媒設計概念を反応場の精密制御に有効な多座配位子へと展開した。ビスホスフィンに加え、脂肪族炭素-結合活性化能が知られている PCP ピンサー型触媒を開発した。本研究で得られた代表的な成果を事項に述べる。

図 1. 半中空トリエチルホスフィン **L1**

## 4. 研究成果

## (1) 半中空トリエチルホスフィン-金触媒による 1,9-エンインの環化異性化反応

1,9-エンインの環化異性化反応は、複雑な骨格を有する環状化合物を合成する有用な手法である。これまでに様々な触媒が報告されてきたが、本反応による中員環骨格の構築は環化に伴うエントロピー負荷や環化生成物の渡環相互作用のために容易ではない。本研究では、**L1** を配位子に有するカチオン性金錯体が 1,9-エンインの分子内環化異性化反応を触媒し、従来触媒では合成困難なシクロブテン縮環 8 員環カルボサイクルが得られることを見いだした。このような化合物は、ピシクロ[6.2.0]デカン構造を有する天然物の基本骨格である (図 2)。

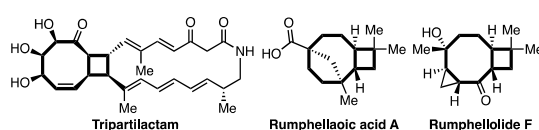
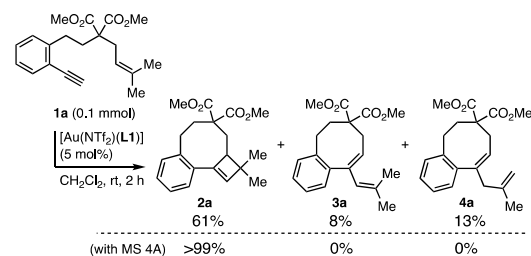


図 2. シクロブタン縮環 8 員環カルボサイクル構造を有する天然物

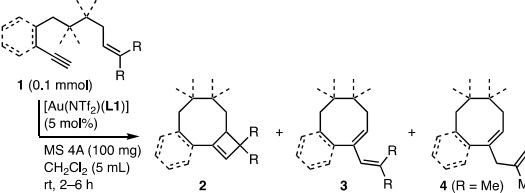
1,9-エンイン **1a** に対して、触媒量のカチオン性金錯体 [Au(NTf<sub>2</sub>)(**L1**)] (5 mol%) をジクロロメタン中室温で作用させると環化異性化反応が進行し、シクロブテン縮環 8 員環カルボサイクル **2a** とその開環異性体 **3a** および **4a** が生成した (Scheme 1) 。一方、他の一般的な配位子ではこれら 8 員環生成物は全く得られない。配位子によるナノ制御空間の形成が、本反応の進行に必須であることがわかる。さらに、**L1**-金触媒系にモレキュラーシーブス (MS 4A) を加えると、化学選択性が向上し、**2a** を単一の生成物として得ることができた。モレキュラーシーブスは、シクロブテンの開環反応を促進するブレンステッド酸 (例えば、HNTf<sub>2</sub>) の捕捉剤として働いていると考えられる。

Scheme 1. **1a** の金触媒環化異性化

触媒として [Au(NTf<sub>2</sub>)(**L1**)]、添加剤に MS 4A を用いて、様々な 1,9-エンインに適用した結果を Table 1 に示す。アルキルリンカー上にマロン酸ジメチル部位や、アセトキシメチル基、メトキシメチル基を有する 1,9-エンインから反応が良好に進行し、対応するシクロブテン縮環 8 員環カルボサイクルが得られた

(2b-2d)。ベンゼンリンカー上のメチレンジオキシ基やフルオロ基は、本反応に許容である(2e, 2f)。2eの分子構造は、単結晶X線回折からも確認した(図3)。*o*-フェニレンリンカーの代わりに、シクロペンテンやシクロヘキセンを有する1,9-エンインにも適用可能である(2g, 2h)。環構造を持たない1,9-エンインからも反応は進行した(2i)。シクロヘキシリデン型基質からは、スピロ骨格を有する4環性化合物が得られた(2j)。

Table 1. 様々な1,9-エンインの適用<sup>[a]</sup>



Entry	Substrate	t [h]	Product	Yield [%] <sup>[b]</sup> (2:3:4)
1		2		87 <sup>[c]</sup> (93:7:0)
2		2		72 (98:2:0)
3		2		84 (95:5:0)
4 <sup>[d]</sup>		2		92 <sup>[e]</sup>
5 <sup>[d]</sup>		6		92 (100:0:0)
6		2		84 (100:0:0)
7 <sup>[f]</sup>		3		74 (100:0:0)
8 <sup>[f]</sup>		3		87 (93:7:0)
9 <sup>[d]</sup>		6		90 (100:0:0)

[a] Conditions: 1 (0.1 mmol), [Au(NTf<sub>2</sub>)(L1)] (5 mol%), MS 4A (100 mg, not optimized), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), rt, 2–6 h.  
 [b] Isolated yield. Product ratio (2:3:4) shown in parentheses.  
 [c] Isolated 2b contains small amounts of structurally unidentified compounds.  
 [d] Using 10 mg of MS 4A.  
 [e] <sup>1</sup>H NMR yield of 2e in the crude product. The purified material of 2e by silica gel column chromatography contaminated with inseparable compounds. Further purification by recrystallization gave analytically pure 2e in 45% yield.  
 [f] Using 5 mg of MS4A.

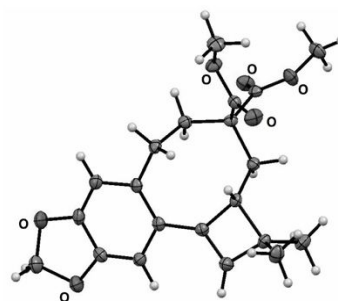
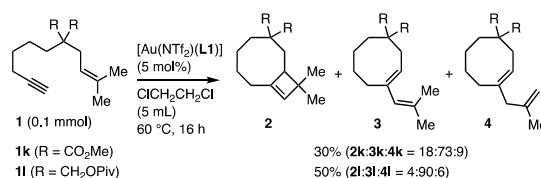


図3. 2eのORTEP図

[Au(NTf<sub>2</sub>)(L1)]触媒系は、分子の構造自由度がより高く、環化反応への適用の難しいアルキル型リンカーからなる1,9-エンインにも適用できた(Scheme 2)。MS 4Aを添加せずにジクロロエタン中60 °Cで反応させることで、開環異性体 3k または 3l を主生成物とする8員環カルボサイクルが中程度の収率で得られた。

Scheme 2. アルキルリンカー型1,9-エンインの反応



以上のように、半中空トリエチルホスフィンを配位子に用いることで1,9-エンインの金触媒環化異性化反応が進行し、シクロブテン縮環8員環カルボサイクルが収率よく得られた。半中空トリエチルホスフィン配位子の効果は極めて大きく、他の一般的な配位子では8員環生成物は得られない。本成果は、学術論文雑誌 *Adv. Synth. Catal.* に掲載され、本誌の注目論文として Very Important Paper にも採択された。

## (2) キャビティ構造を有する *P*-アルキニル置換ビスホスフィンおよび PCP ピンサー型配位子の開発

分子周辺部は立体的に嵩高く、配位中心近傍には十分な反応空間を有する半中空トリエチルホスフィンの設計概念を、キレート配位可能な多座配位子へと拡張することで、活性中心近傍により精密なナノ制御空間を構築できると考えた。そこで、リン原子上に嵩高いアルキニル基を有するビスホスフィン L2 および PCP ピンサー型配位子 L3 を設計した(図4)。PCP ピンサー型金属錯体は、脂肪族炭素-水素結合活性能を持つことが知られており、飽和炭化水素類の直接変換反応にも有効であることが期待される。

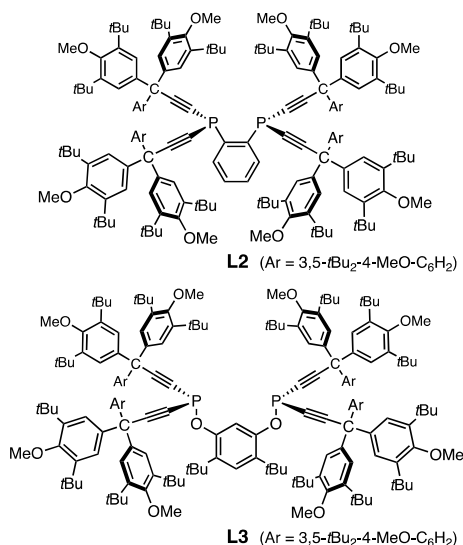
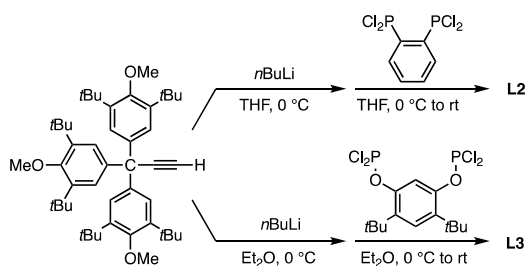


図 4. *P*-アルキニル置換ビスホスフィン **L2** およびピンサー型配位子 **L3**

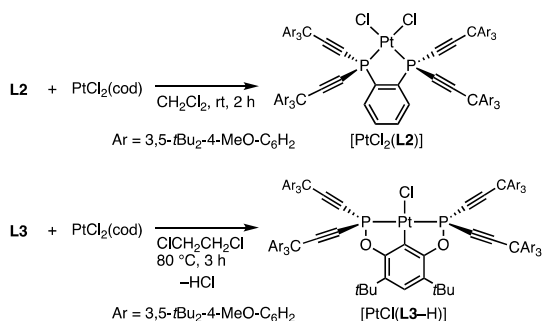
トリス(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-メトキシフェニル)メチルアルキニル基を有する **L2** および **L3** は、系中で調製したリチウムアセチドと対応するクロロホスフィンから簡便に合成することができる (Scheme 3)。**L2** および **L3** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーと再結晶により単離精製し、空气中安定な白色固体である。さらに、**L2** の分子構造は単結晶 X 線回折法によっても確かめられ、リン原子上部には長軸方向に 1 nm を超える巨大なキャビティ構造を有していることが明らかとなった。

Scheme 3. **L2** および **L3** の合成



**L2** および **L3** の配位特性を白金(II)錯体を用いて調査した。**L2** と [PtCl<sub>2</sub>(cod)] との反応はジクロロメタン中室温で速やかに進行し、キレート白金錯体 [PtCl<sub>2</sub>(**L2**)] が得られた。この構造は NMR および ESI-MS 測定から同定した。さらに、<sup>31</sup>P NMR では白金-リン間のカップリングが観測され、確かにキレート白金(II)錯体を形成していることが確かめられた。一方、**L3** と [PtCl(cod)] をジクロロエタン中 80 °C で反応させると、対応する PCP ピンサー型白金錯体 [PtCl(**L3-H**)] が生成した。分子モデリングから、[PtCl<sub>2</sub>(**L2**)] および [PtCl(**L3-H**)] は、以前に合成した半中空トリエチニルホスフィン-金錯体 [AuCl(**L1**)] よりも深いキャビティを有していると考えられる。

Scheme 4. [PtCl<sub>2</sub>(**L2**)] および [PtCl(**L3-H**)] の合成



*P*-アルキニル置換 PCP ピンサー型白金錯体においては、アルキン末端の立体的嵩高さが錯体形成に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。より立体的に小さいトリチル基や *t*-ブチル基を有する PCP 配位子 **L4** および **L5** からは、異なる錯体の生成が <sup>31</sup>P NMR 測定により確認された (図 5)。後者ではアルキン部分の金属への配位による錯体の分解が示唆される。

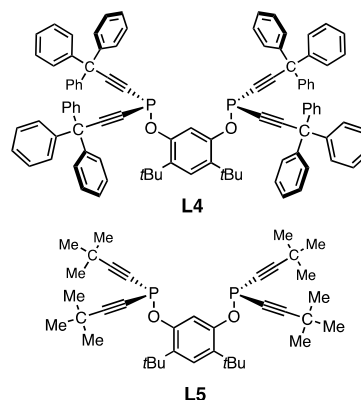
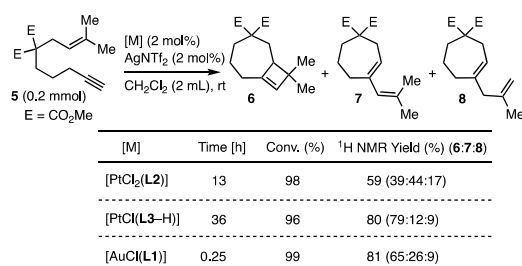


図 5. トリチルアルキニル (**L4**) および *t*-ブチルアルキニル置換 PCP ピンサー型配位子 (**L5**)

[PtCl<sub>2</sub>(**L2**)] および [PtCl(**L3-H**)] を、半中空トリエチニルホスフィン-金触媒が有効に働くエンイン環化異性化反応に適用した。1,8-エンイン **5** に対して、中性白金錯体と AgNTf<sub>2</sub> から系中で発生させたカチオン性白金触媒を用い、ジクロロメタン中室温で作用させると、いずれの白金錯体からも対応する 7 員環生成物 **6-8** が良好な収率で得られた。カチオン性白金錯体 [Au(NTf<sub>2</sub>)(**L1**)] を用いた方が反応がより早く進行したものの、1,8-エンインの環化異性化反応に有効な白金触媒はこれまでにほとんど知られていない。しかし、[Au(NTf<sub>2</sub>)(**L1**)] が有効であった 1,9-エンインの環化異性化反応には、本白金触媒はほとんど活性を示さなかった。

#### Scheme 4. 1,8-エンインの環化異性化反応



以上のように、ナノ制御空間を有する P-アルキニル置換ビスホスフィンおよび PCP ピンサー型配位子を開発した。これら配位子から調製した白金錯体は 1,8-エンインの環化異性化反応を触媒し、7 員環カルボサイクルが良好な収率で得られた。PCP ピンサー型金属錯体は炭素-水素結合活性化に有効であることから、飽和炭化水素類の直接変換反応への応用が期待される。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 7 件)

1. *Angew. Chem. Int. Ed.* vol. 57, pp. 3196–3199 (2018). “Phosphine-Catalyzed Anti-Carboboration of Alkynoates with 9-BBN-Based 1,1-Diborylalkanes: Synthesis and Use of Multi-Substituted  $\gamma$ -Boryllallylboranes”, Ayaka Yamazaki, Kazunori Nagao, Tomohiro Iwai, Hirohisa Ohmiya, Masaya Sawamura. DOI: 10.1002/anie.201712351
2. *Chem. Commun.* vol. 54, pp. 1718–1721 (2018)., “Nickel-Catalyzed Amination of Aryl Fluorides with Primary Amines”, Tomoya Harada, Yusuke Ueda, Tomohiro Iwai, Masaya Sawamura. DOI: 10.1039/C7CC08181B.
3. *Adv. Synth. Catal.* vol. 360, pp. 670–675 (2018). “Synthesis of Cyclobutene-Fused Eight-Membered Carbocycles through Gold-Catalyzed Intramolecular Enyne [2+2] Cycloaddition”, Tomohiro Iwai, Masato Ueno, Hiori Okochi, Masaya Sawamura (DOI: 10.1002/adsc.201701193).
4. *Chem. Lett.* vol. 46, pp. 1747–1750 (2017). “Enantioselective Rh- or Ir-Catalyzed Directed C(sp<sup>3</sup>)-H Borylation with Phosphoramidite Chiral Ligands” Ronald L. Reyes, Tomoya Harada, Tohru Taniguchi, Kenji Monde, Tomohiro Iwai, Masaya Sawamura, DOI: 10.1246/cl.170853.
5. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* vol. 90, pp. 943–949 (2017). “Polystyrene-Cross-Linking *Ortho*-Substituted Triphenylphosphines: Synthesis, Coordination Properties, and Application to Pd-Catalyzed Cross-Coupling of Aryl Chlorides”, Tomohiro Iwai, Kiichi Asano, Tomoya Harada, Masaya Sawamura, DOI:

10.1246/bcsj.20170141.

6. *Chem. Eur. J.* vol. 23, pp. 8400–8404 (2017). “Asymmetric Synthesis of  $\beta$ -Lactams through Copper-Catalyzed Alkyne–Nitron Coupling with Prolinol-Phosphine Chiral Ligand”, Yurie Takayama, Takaoki Ishii, Hirohisa Ohmiya, Tomohiro Iwai, Martin C. Schwarzer, Seiji Mori, Tohru Taniguchi, Kenji Monde, Masaya Sawamura, DOI: 10.1002/chem.201702070.

[学会発表](計 20 件)

1. 日本化学会 第 98 春季年会 (2018) アジア国際シンポジウム, 2018.3.20–23, 日本大学理工学部 船橋キャンパス (船橋市), “Multipoint Solid-Supported Phosphine Ligands for Efficient Organometallic Catalysis”, Tomohiro Iwai.
2. 平成 29 年度 日本化学会北海道支部奨励賞 受賞講演, 2018.1.17, 北海道大学(札幌市), “反応場の特性を活かした高活性金属錯体触媒の設計”, 岩井智弘
3. 2017 年度 触媒学会北海道支部 札幌講演会, 2017.12.5, 北海道大学(札幌市), “固相担体の特性を活かした高活性金属錯体触媒の創製”, 岩井智弘
4. 第 1 回産総研化学研究シンポジウム「夢見る 30 代化学者たちの挑戦」, 2017.11.2, 産業技術総合研究所 (つくば市), “固相多点担持法による高活性金属錯体触媒の設計開発”, 岩井智弘
5. *International Symposium on Pure & Applied Chemistry (ISPAC) 2017*, 2017.6.8-10, Ho Chi Minh City (Vietnam), “Polystyrene-Cross-Linking Phosphine Ligands for Producing Highly Active Metal Catalysts”, Tomohiro Iwai

[その他]

ホームページ等

<http://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/orgmet/>

#### 6. 研究組織

- (1)研究代表者  
岩井 智弘 (IWAI TOMOHIRO)  
北海道大学・理学研究院・助教  
研究者番号：30610729
- (2)研究分担者  
該当なし
- (3)連携研究者  
該当なし