

令和 3 年 8 月 17 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H01981

研究課題名(和文)炭素-炭素結合切断機構を鍵反応とする高選択的有機合成反応の開発

研究課題名(英文)Development of Efficient Organic Synthesis Utilizing C-C Bond Cleavage Reactions

研究代表者

木村 正成 (KIMURA, Masanari)

長崎大学・工学研究科・教授

研究者番号：10274622

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：3-ヒドロキシ-4-ペンテン酸は種々のエステルに対してアクロレイン誘導体を加える交差アルドール反応の後に処理の段階で加水分解することによって合成した。生成物はジアステレオマーの混合物として得られたが、本反応ではジアステレオマーを分離することなく混合物のままアルデヒドとの炭素-炭素結合形成反応へ用いた。パラジウム触媒とトリエチルボラン共存下でアルデヒドと反応を行なったところ、脱炭酸を伴いながら共役ジエンとアルデヒドによるカップリング反応が一段階で進行し、生成物は立体選択的に得られた。この場合、配位子の選定が極めて重要であり、配位傾角が比較的大きな二座ホスフィン配位子が効果的であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

遷移金属触媒反応は、高効率高選択的合成の重要な汎用手段として、数多く報告されている。特に有機ボウ素を用いた有機合成反応は、鈴木-宮浦クロスカップリング反応をはじめ、重要な母体骨格の炭素-炭素結合骨格形成として有用である。本研究では、有機ボウ素による分子活性化を利用した炭素-炭素結合形成や炭素-炭素結合切断反応による新しい分子変換反応の開発を行った。とりわけ、パラジウムや銅触媒と有機ボウ素による相乗効果を活用した多成分連結反応を検討した。入手容易な基質から、新しい活性中間体の形成を伴いつつ、高効率合成反応を達成することに主眼をおいた。生成物は医薬品や農薬等の生物活性物質として利用できる。

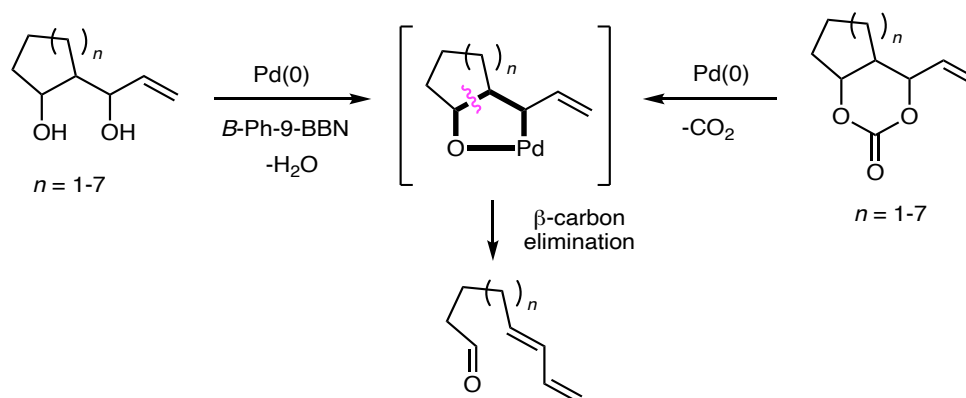
研究成果の概要(英文)：Pd-catalyzed β -carbon elimination of 3-hydroxy-4-pentenoic acid derivatives promoted by triethylborane proceeded to form conjugated dienes via a decarboxylation process. The formed conjugated dienes underwent the Prins reaction with aldehydes in situ to afford conjugated homoallylic alcohols. These sequential transformations enabled conversion of a diastereomeric mixture of 3-hydroxy-4-pentenoic acids, which were readily prepared from the simple crossed aldol reaction of esters and α,β -unsaturated aldehydes, to 3,5-hexadienyl alcohols with high regio- and stereoselectivities in a single manipulation.

研究分野：有機合成化学

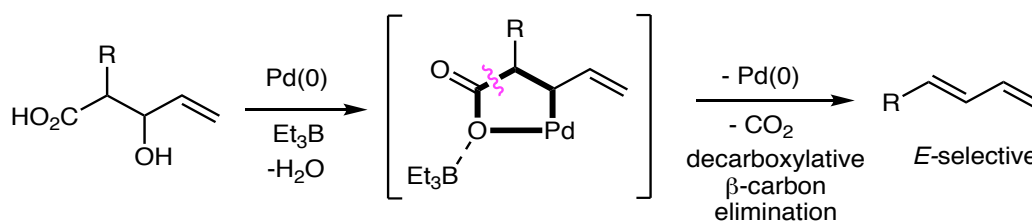
キーワード：パラジウム 銅 選択的合成 アルキン 有機ボウ素

1. 研究開始当初の背景

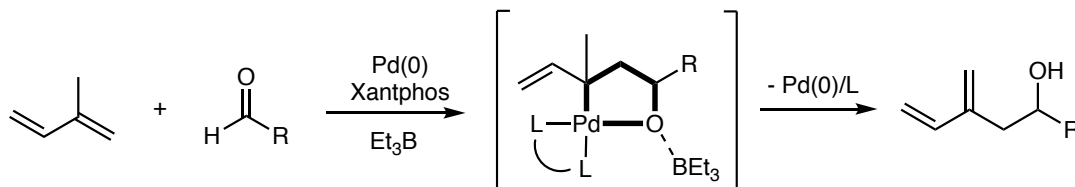
当研究室では、4-ビニル-1,3-ジオキサ-2-オンをパラジウム(0)触媒と反応すると脱炭酸を伴いながら酸化的付加反応を受け、Groβ型転位反応によってアルデヒドと共役ジエンを与えるβ-炭素開裂反応を見出した。オキサパラダシクロペンタン中間体であるパラジウムを起点としてβ位に存在するσ結合が容易に開裂するのは、より安定な共役ジエンとカルボニル骨格を与えるエンタルピー効果を駆動力としており、パラジウム(0)触媒の再生を可能にしている(Scheme 1)。また、4-ペンテン-1,3-ジオールを基質に用い、パラジウム(0)触媒及び*B-Ph-9-BBN*共存下で反応すると、脱水反応を伴いながらオキサパラダシクロペンタン中間体のβ-炭素開裂反応により共役ジエンとアルデヒドを与えた。*B-Ph-9-BBN*はアリルアルコールが酸化的付加反応を起こす際のルイス酸として作用すると共に、ボレート錯体として安定に存在できないために、β-炭素開裂を促進している(Scheme 1)。



また、同形式の転位反応は3-ヒドロキシ-4-ペンテン酸を基質として直接用いた場合にも速やかに進行する。この場合、脱炭酸を伴いながら、共役ジエンを*E*-選択的に与えることができた(Scheme 2)。



更に、当研究室ではパラジウム触媒存在下、共役ジエンとアルデヒドによる新形式のPrins反応(カルボニル-エン反応)を開発した(Scheme 3)。共役ジエンとアルデヒドによる酸化的環化反応を経て生成したオキサパラダシクロペンタン中間体からβ-水素脱離反応が選択的に促進することで、形式的なカルボニル-エン反応が進行したものと思われる。

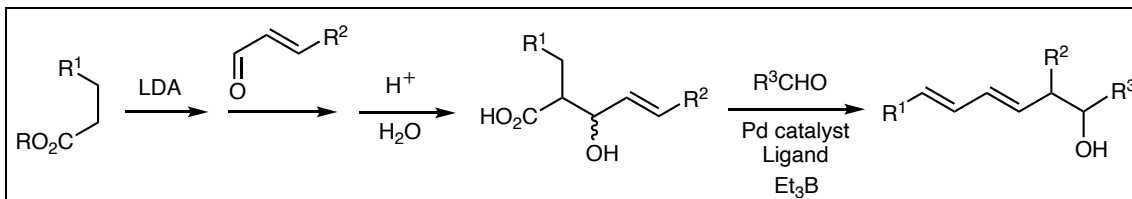


2. 研究の目的

遷移金属触媒反応は、高効率高選択的合成の重要な汎用手段として、これまで数多く報告されている。特に有機ホウ素を用いた有機合成反応は、鈴木-宮浦クロスカップリング反応をはじめ、重要な母体骨格の炭素-炭素結合骨格形成として有用である。本研究では、有機ホウ素による分子活性化を利用した炭素-炭素結合形成や炭素-炭素結合切断反応による新しい分子変換反応の開発を行う。とりわけ、パラジウムや銅触媒と有機ホウ素による相乗効果を活用した高選択的タンデム型の多成分連結反応を検討する。入手容易な基質から、新しい活性中間体の形成を伴いつつ、高効率合成反応を達成することを研究目的とした。オキサメタラシクロペンタンを経由した炭素-

炭素結合切断及び形成反応を可能とする新しい炭素骨格構築化を開発したので報告する。また、アルキニルボレートを経る中間体とする銅触媒作用を活用した新しいタンデム反応についても報告する。

3. 研究の方法

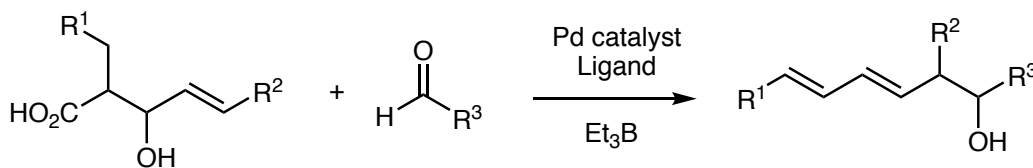


3-ヒドロキシ-4-ペンテン酸は種々のエステルに対してアクロレイン誘導体を加える交差アルドール反応の後に処理の段階で加水分解することによって合成した。生成物はジアステレオマーの混合物として得られたが、本反応ではジアステレオマーを分離することなく混合物のままアルデヒドとの炭素-炭素結合形成反応へ用いることにした。

4. 研究成果

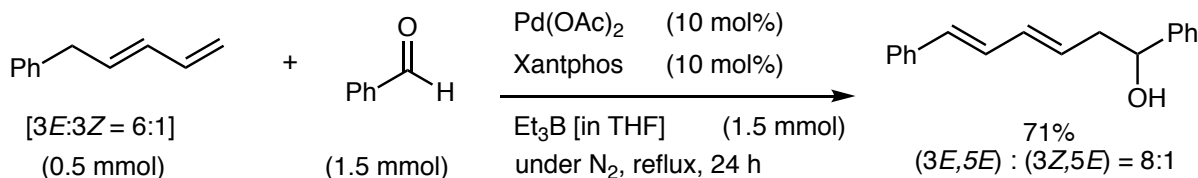
(1) パラダサイクルを介する炭素-炭素結合切断反応と炭素-炭素結合形成反応

アクロレイン誘導体と種々のエステルによる交差アルドール反応から容易に合成した 3-ヒドロキシ-4-ペンテン酸を基質として用い、パラジウム触媒とトリエチルホウ素共存下でアルデヒドと反応を行なったところ、脱炭酸を伴いながら共役ジエンとアルデヒドによる Prins 反応が一段階で進行した (Scheme 4)。この場合、配位子の選定が極めて重要であり、配位挟角が比較的大きな二座ホスフィン配位子が効果的であった。とりわけ、Pd(OAc)₂ 触媒と Xantphos 配位子を用いた場合に目的生成物が高い収率で得られた。配位挟角が小さな二座配位子やモノホスフィン配位子を用いるとカルボニル-エン反応は進行せず、中間体である共役ジエンが主生成物として得られた。



Scheme 4. Pd-catalyzed C-C bond cleavage reactions and C-C bond formations

この反応の合成上の優位点は、基質である 3-ヒドロキシ-4-ペンテン酸の立体配置に関わらず、3*E*,5*E* 体のホモアリルアルコールが生成物として選択的に合成できる点にある。例えば、アクロレインとフェニルプロピオン酸の交差アルドール反応から調製した 3-ヒドロキシ-4-ペンテン酸は 1.4:1 の割合のジアステレオマー混合物として得られる。この基質の異性体をそれぞれ分離することなく混合物のままでも、(3*E*,5*E*)-ヘキサジエン-1-オールを高選択的に与えることができた。また、別途単離した(3*E*,5*E*)-5-フェニルペンタジエンを用いても、同条件下でアルデヒドと反応すると、同形式のカルボニル-エン反応が進行し、(3*E*,5*E*)-ヘキサジエン-1-オールのみを選択的に与えた (Scheme 5)。

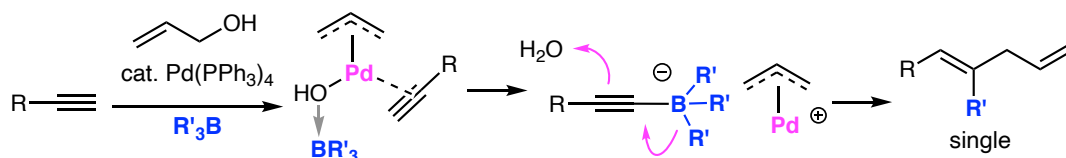


Scheme 5. Pd-catalyzed Prins reactions with conjugated diene and aldehyde

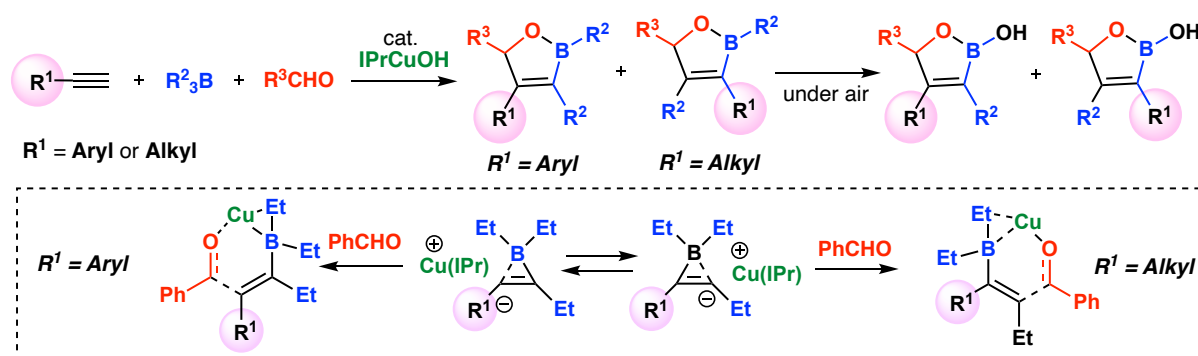
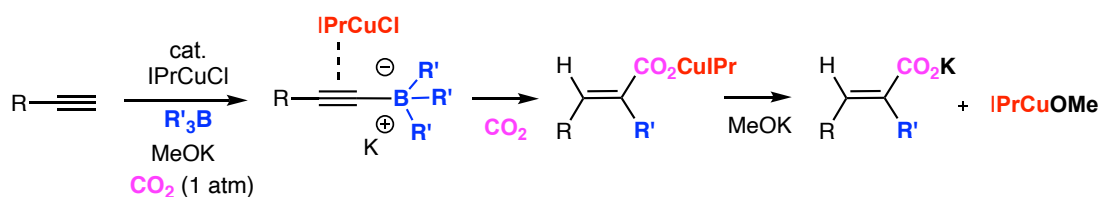
このことから、3-ヒドロキシ-4-ペンテン酸は Pd/Xantphos 触媒作用により、脱炭酸を受け、系中で 3*E*,5*E* 体の共役ジエンが得られ、同触媒作用により、共役ジエンとアルデヒドによる酸化環化反応が促進し、オキサパラダサイクルを与えるものと思われる。Pd/Xantphos 触媒が β-水素脱離反応を促進することで、この触媒系が炭素-炭素切断反応と炭素-炭素結合形成反応の二つの過程を同時に促進し、新たな炭素骨格形成反応が進行している点が興味深い。

(2) 銅触媒と有機ホウ素の相乗効果による炭素骨格形成反応

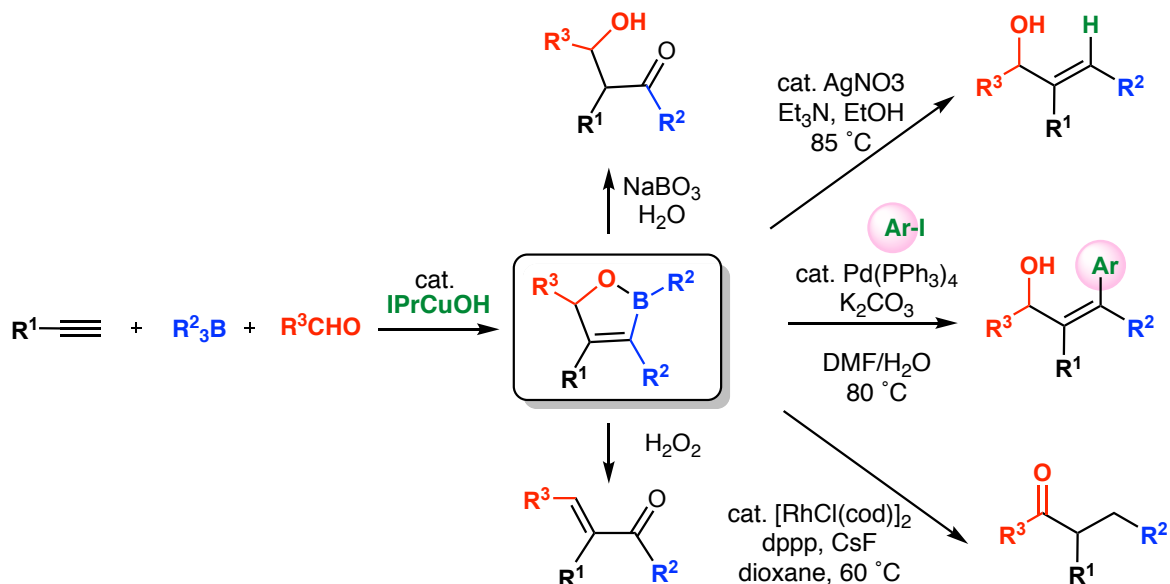
ビニルボランは精密有機合成化学における有用中間体として活用されている。しかし、高位置及び高立体選択的な多置換ビニルボランの調製は一般に困難であり、しかも入手容易な基質から選択的に合成する手法は報告例が少ない。当研究室では、末端アルキンとアルキルホウ素から容易に調製できるアルキニルボランの転位反応を活用した高立体選択的炭素-炭素結合形成反応の研究を行ってきた。例えば、パラジウム触媒存在下、末端アルキンとトリアルキルホウ素共存下において、アリルアルコールを反応すると1,4-ペンタジエン骨格が高立体選択的に得られた(Scheme 6)。トリアルキルホウ素はルイス酸として作用し、アリルアルコールから直接 π -アリルパラジウムを与える促進剤として働く。この際、ヒドロキシアニオンは塩基として作用し、アルキニルトリアルキルボレート中間体を形成する。更に、1,2-転位反応(Wrackmeyer転位)を経て、ビニルボランを形成し、3成分連結反応が高選択的に進行していると考えている。以上のように、アルキニルボレートを経た高効率タンデム反応を開発することができた。



更に、銅触媒存在下、末端アルキンとトリアルキルホウ素から調製されるアルキニルトリアルキルボレートを鍵中間体とする二酸化炭素とのカップリング反応を開発した(Scheme 7)。本法もアルキニルトリアルキルボレートの転位反応を経て、高立体選択的にビニルボランを与え、銅触媒作用による炭素-炭素結合形成反応を起こしたと思われる。二酸化炭素の代わりに、アルデヒドを用いると、オキサボロールが得られる新規反応を新たに見出した(Scheme 8)。興味深いことに、本反応では、アルキンの置換基の種類に応じて、位置選択性が異なる。



例えば、アルキン置換基 R¹ が芳香族の場合、想定したオキサボロールが主に得られるものの、脂肪族の場合では、位置異性体が多量に得られた。詳細なメカニズムは未解決であるが、ビニルボラン骨格を環状安定分子として単離できることは、合成上極めて有効な手段であり、機能性材料創製においても有用な手段になり得る。オキサボロール誘導体は、様々な四置換アルケンやカルボニル化合物の前駆体として活用できる(Scheme 9)。例えば、酸化剤としてペルオキソホウ酸ナトリウムまたは過酸化水素水を用いると、 β -ヒドロキシケトンまたは α , β -不飽和ケトンへそれぞれ誘導することができた。また、パラジウム触媒存在下で鈴木-宮浦クロスカップリング反応を行うと、四置換アリルアルコールが高立体選択的に合成できた。銀触媒及びロジウム触媒存在下で還元反応すると、アリルアルコールとその異性体であるケトンが、それぞれ選択的に合成できた。以上のようにオキサボロール誘導体は様々な有用基幹中間体として活用できた。



Scheme 9. Application reactions involving oxaborole as an intermediate

以上のように、本研究では、パラジウムおよび銅触媒の作用を利用した炭素骨格形成の再構築化を達成した。何も基質や触媒は入手容易であり、かつ広範で基質許容性が極めて高い反応へと発展させることができた。また生成物も不飽和アルコールや不飽和カルボン酸等、反応性に優れた官能基を保持する有用物質を経て変換が可能になった。とりわけホウ素原子を含むオキサボロールは、高位置および高立体選択的な分子変換反応への有用中間体として活用できた。今後は、窒素原子を含むアザボロールの新規反応への開発として展開すると共に、新たな有機分子触媒や新素材へと活用していきたい。医薬品・農薬・発光材料など多岐にわたる次世代の新機能性素材として社会的な波及効果も極めて高い。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Mori, T.; Ishii, C.; Kimura, M.	4. 巻 23
2. 論文標題 Pd-Catalyzed Dehydrogenative Oxidation of Alcohols to Functionalized Molecules	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Process Research and Development	6. 最初と最後の頁 1709-1717
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.oprd.9b00207	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 Chan, B.; Gill, P. M. W.; Kimura, M.	4. 巻 15
2. 論文標題 Assessment of DFT Methods for Transition Metals with the TMC151 Compilation of Data Sets and Comparison with Accuracies for Main-Group Chemistry	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Theory and Computation	6. 最初と最後の頁 3610-3622
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jctc.9b00239	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 該当する
1. 著者名 Fukuda, T.; Matsuo, Y.; Matsuoka, F.; Yoshioka, N.; Onodera, G.; Kimura, M.; Ishibashi, M.; Iwao, M.	4. 巻 99
2. 論文標題 Synthesis and Evaluation of Topoisomerase I Inhibitors Possessing the 5,13-dihydro-6H-benzo[6,7]indolo[3,2-c]-quinolin-6-one scaffold	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 1032-1052
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(F)70	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 Kimura Masanari, Mori Yasuyuki, Shigeno Chieko, Luo Ying, Chan Bun, Onodera Gen	4. 巻 29
2. 論文標題 Ni-Catalyzed Formal Carbonyl-Ene Reaction of Terminal Alkenes via Carbon Dioxide Insertion	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 742 ~ 746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0036-1591845	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 Tsutomu Fukuda, Minoru Komure, Gen Onodera, Masanari Kimura, Masatomo Iwao	4. 巻 97
2. 論文標題 Synthesis of 4,5-disubstituted pyrano(3,4-b)pyrrol-7(1H)-ones via Sonogashira cross-coupling of N-benzenesulfonyl-3-bromo-1H-pyrrole-2-carboxylate and subsequent iodine-mediated cyclization	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 916-930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(T)68	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 Masanari Kimura	4. 巻 59
2. 論文標題 Recent topics in the syntheses of α -keto carboxylic acids and the derivatives	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tetrahedron Lett.	6. 最初と最後の頁 1295-1300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2018.02.049	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 Shimizu Aika, Hirata Goki, Onodera Gen, Kimura Masanari	4. 巻 360
2. 論文標題 Direct Allylation of Active Methylene Compounds with Allylic Alcohols by Use of Palladium/Phosphine-Borane Catalyst System	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 1954 ~ 1960
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.201800187	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 Chan Bun, Luo Ying, Kimura Masanari	4. 巻 71
2. 論文標題 Mechanism for Three-Component Ni-Catalyzed Carbonyl α -Ene Reaction for CO ₂ Transformation: What Practical Lessons Do We Learn from DFT Modelling?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Australian Journal of Chemistry	6. 最初と最後の頁 272 ~ 272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1071/CH17573	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 木村正成	4. 巻 76
2. 論文標題 ニッケル触媒作用を活用した炭素-炭素結合切断反応を伴う炭素骨格再構築化	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 有機合成化学協会誌	6. 最初と最後の頁 1324-1331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.76.1324	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 Tatsuya Yamahira ,Gen Onodera ,Tutomu Fukuda , and Masanari Kimura	4. 巻 50
2. 論文標題 Ni-catalyzed Direct Carboxylation of Propargylic Alcohols with Carbon Dioxide	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 853-855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.210008	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 Bun Chan, Ying Luo, and Masanari Kimura	4. 巻 125
2. 論文標題 Hydride Affinities for Main-Group Hydride Reductants: Assessment of Density Functionals and Trends in Reactivities	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Phys. Chem. A	6. 最初と最後の頁 835-842
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpca.0c10543	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 Alaa A. Atia, Masanari Kimura	4. 巻 88
2. 論文標題 Pd-porphyrin complex-catalyzed allylation of indole with allylic alcohols through C3-C2 coupling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2021.132213	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 Zijun Zho, Yuqi Tan, Tatsuya Yamahira, Sergei Ivlev, Xiulan Xie, Radostan Riedel, Marcel Hemming, Masanari Kimura, Eric Meggers	4. 巻 6
2. 論文標題 Enantioselective Ring-Closing C-H Amination of Urea Derivatives	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chem	6. 最初と最後の頁 2024-2034
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chempr.2020.05.017	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 該当する

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 早崎匠杜, 小野寺玄, 福田勉, 木村正成
2. 発表標題 パラジウム触媒とホスフィン ボラン配位子を用いたアルデヒドの 位アリル化反応
3. 学会等名 第56回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桑原麟太郎, 小野寺玄, 福田勉, Norbert Krause, 木村正成
2. 発表標題 ホスフィン ボラン配位子と金触媒を用いたアルキン部位を有するマロン酸エステル誘導体のConia-Ene反応
3. 学会等名 第56回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 布田旭, 阿嘉由樹, 福田勉, 小野寺玄, 木村正成
2. 発表標題 銅触媒による末端アルキンと有機ホウ素及びアルデヒドを用いたオキサボロールの新規合成反応の開発
3. 学会等名 第66回有機金属化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 戸上翔太郎, 早崎匠杜, 清水愛香, 福田勉, 小野寺玄, 木村正成
2. 発表標題 ホスフィン ボラン配位子を用いたアリルアルコールによるカルボニル化合物の 位アリル化反応
3. 学会等名 第66回有機金属化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仲尾純弥, 神路祇里歩, 福田勉, 小野寺玄, 木村正成
2. 発表標題 パラジウム触媒とトリエチルホウ素を用いた3-ヒドロキシ-4-ペンテン酸とアルデヒドとのカップリング反応
3. 学会等名 第66回有機金属化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 末吉巽, 布田旭, 阿嘉由樹, 福田勉, 小野寺玄, 木村正成
2. 発表標題 多置換アルケンの高選択的合成を志向したオキサボロールの新規合成反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤田勇輝, 阿嘉由樹, 布田旭, 福田勉, 小野寺玄, 木村正成
2. 発表標題 オキサボロールを介した, -不飽和エノンの新規合成法の開発
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masanari Kimura
2. 発表標題 Cu-Catalyzed Stereoselective Formation of α,β -Unsaturated Carbonyls via Alkynylborates
3. 学会等名 IKCOC-14 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仲尾純弥, ニノ方亮, 神路祇里歩, 福田勉, 小野寺玄, 木村正成
2. 発表標題 パラジウム触媒作用による3-ヒドロキシ-4-ペンテン酸を共役ジエン等価体として活用したアルデヒドとのカップリング反応
3. 学会等名 日本化学会 第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 布田旭, 藤田勇輝, 阿嘉由樹, 福田勉, 小野寺玄, 木村正成
2. 発表標題 末端アルキンと有機ホウ素及びアルデヒドを用いたアルキニルボレートを紹介するオキサポールの新規合成法の開発
3. 学会等名 日本化学会 第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Luo Ying, 小野寺玄, 福田勉, 木村正成
2. 発表標題 Ni触媒作用による二酸化炭素を用いたテルペノイドのヒドロカルボキシル反応
3. 学会等名 第62回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2018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			
ドイツ	Chemistry Philipps- Universitat Marburg			
ドイツ	ドルトムント工科大	マールブルグ大学	ゲッティンゲン大	
米国	フロリダ大学	MIT		
オーストラリア	オーストラリア国立大学			