

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：56203

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K05105

研究課題名(和文)パラジウムエノラートの触媒的極性転換反応の機構解明と精密合成への展開

研究課題名(英文)Mechanistic Studies and Development of Catalytic Palladium Enolate Umpolung Reactions

研究代表者

竹中 和浩 (Takenaka, Kazuhiro)

香川高等専門学校・一般教育科(詫間キャンパス)・講師

研究者番号：20423113

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：パラジウムエノレート錯体は、通常、求核剤とは反応しない。本研究では、パラジウムエノレート種の反応性をコントロールして、求核剤と反応させることに成功した。この触媒的極性転換プロセスでは、炭素-炭素結合形成による環構築に続きパラジウムエノレート中間体への求核攻撃が連続で起こるため、高度に官能基化されたカルボニル化合物を効率よく与えた。本極性転換反応を成功に導くには、パラジウム錯体上の電子密度を精密に制御する必要があることも明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アミノ酸のようなカルボニル基の位に官能基をもつ化合物は、医薬品や農薬など様々な製品に利用され、現代生活の基盤を支える重要な物質である。本研究では常識にとらわれず、一般的に知られた反応性を逆転させることで新しい反応を実現した。見出した成果は、画期的な合成戦略の提案、生産コストの削減や新規化合物の設計といったカルボニル化合物の製造に多大な影響をもたらすと期待できる。

研究成果の概要(英文)：Palladium enolates, which commonly act as nucleophiles, are known to react with an electrophile. We have succeeded in the development of new catalytic reactions involving nucleophilic interception of the palladium enolate. This umpolung process furnishes an efficient route to densely functionalized carbonyl compounds by way of ring-closing carbon-carbon bond formation and subsequent nucleophilic attack at the resulting palladium enolate intermediate. It is also revealed that fine-tuning of the electron density on the palladium complex is crucial for this enolate umpolung process.

研究分野：有機合成化学

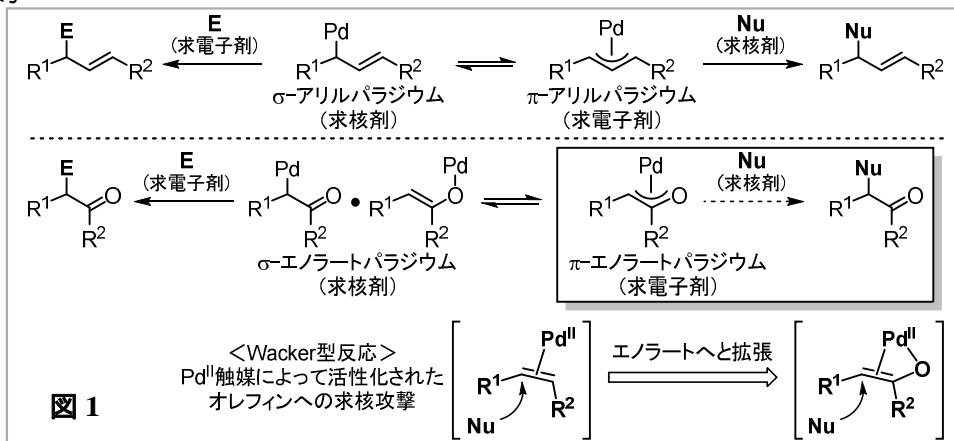
キーワード：パラジウム触媒 エノレート 極性転換 カルボニル化合物

### 1. 研究開始当初の背景

アルデヒドやケトンさらにはカルボン酸やその誘導体であるエステル・アミドなど(以降カルボニル化合物と称する)は、官能基由来の特徴的な性質を示すため工業的にも生物学的過程においても重要な役割を果たしている。それゆえ、カルボニル化合物に対する様々な合成法ならびに修飾法がこれまでに数多く開発されてきた。これらの多くは、主にカルボニル基特有の求電子性を鍵とする変換手法であり効率的に生成物を与える。さらに、カルボニル基を一旦 1,3-ジチアンやシアノヒドリンのような求核種へと変換する「極性転換」法も既に確立されている。この極性転換アプローチを使えばターゲット分子の合成戦略が格段に広がることから、現在の有機化学では欠かせない概念として定着している。一方、エノラートもまたカルボニル化合物の合成に広く利用されており、カルボニル基の  $\alpha$  位炭素や酸素が有用な求核部位として機能する。有機合成において最も重要な炭素-炭素結合を簡便な操作で形成できるアルドール反応は、その代表であり汎用性に優れた変換法として知られている。最近になり、未だ例は限られているものの、カルボニル基  $\alpha$  位炭素を求電子的な反応部位として利用する極性転換研究が報告され始めた。これらは、ラジカル中間体(例: MacMillan, D. W. C. et al. *Science* **2007**, 316, 582) やエナミン中間体(例: Miyata, O. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 928) を形成するもの、ハロカルボニル中間体(例: Ochiai, M. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12244; Wirth, T. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 5993; Szpilman, O. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 2599) を経由するもの、オキシアリルカチオン種を経るもの(例: MacMillan, D. W. C. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 2134) に大別される。最近になり、ケテンイミニウム種(Maulide, N. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 8348) やエノロニウム(enolonium)種(Maulide, N. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 5921; *ibid.* **2017**, 56, 13270) を系中で発生させる例も報告され、エノラート極性転換の有用性が明らかにされつつある。しかしながらこれらの例では、カルボニル基を一度誘導体化しなければならなかったり、鍵中間体の発生に化学量論量以上の試薬が必要であったりと実用性に乏しく改善の余地があった。

### 2. 研究の目的

申請者は、パラジウムに対するエノラートの配位形式を制御すれば、極性転換によるカルボニル基  $\alpha$  位の求核的な修飾を達成できると推察した(図 1)。



### 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。

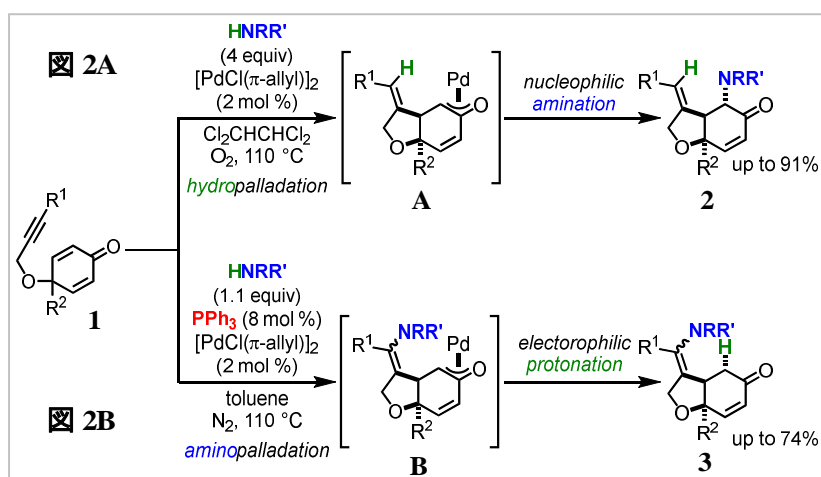
(1) 求核剤と基質の適用拡大による新規パラジウムエノラート極性転換反応の開発  
アルキニルシクロヘキサジエノン基質をベンチマーク基質として様々な求核剤をスクリーニングし、極性転換に対する適性を評価しつつ新規触媒反応開発の指針とした。

(2) 錯体化学と計算化学を活用するパラジウムエノラート極性転換反応の反応機構解明  
錯体化学的手法ならびに計算化学によるアプローチを駆使して、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の機構解明を試みた。

#### 4. 研究成果

##### (1) パラジウムエノラート極性転換による環化的ヒドロアミノ化反応の開発

これまでに行った研究では、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カルボン酸由来のカルボキシレートアニオンに限られていた。今回、種々条件を検討したところ窒素求核剤への拡張に成功した。すなわち、サッカリンなどの窒素求核剤を過剰量用い、パラジウム触媒とアルキニルシクロヘキサジエノン基質 **1** を酸素雰囲気下にて 1,1,2,2-テトラクロロエタン溶媒中 110 °C で撹拌したところ、 $\alpha$  -アミノカルボニル基を持った二環式生成物 **2** が高収率で得られた (図 2A)。本反応では、望まない副反応を抑制するために、触媒と窒素求核剤を含む溶液に基質 **1** の溶液をゆっくり滴下することが重要であった。生成物の構造から予想されるように、0 価パラジウムと窒素求核剤との酸化的付加によって生じたパラジウムヒドリ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 **A** に対してイミドアニオンが求核攻撃し、二環式  $\alpha$ -アミノカルボニル化合物 **2** を与えていると推察される。実際、重水素化サッカリン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。



##### (2) 配位子添加によるパラジウムエノラート錯体の反応性制御

上で示したパラジウムエノラート極性転換による環化的ヒドロアミノ化反応の研究過程で様々な配位子を検討したところ、窒素官能基の導入箇所が変化することを見出した。すなわち、ホスフィン系配位子を用いると、窒素官能基はカルボニル基の位ではなくオレフィン上に導入されていた。この反応の条件を精査し、生成物 **3** の収率向上も達成できた。窒素雰囲気下、トリフェニルホスフィンを配位子として、パラジウム触媒と基質 **1**、窒素求核剤をトルエン溶媒中 110 °C で撹拌したところ、二環式生成物 **3** が良好な収率で得られた (図 2B)。反応条件に大差ないにもかかわらず、配位子によってパラジウム中心の電子密度をチューニングすることで、触媒活性種の反応性が劇的に変化し、異なる生成物が得られた。この結果からも、パラジウムエノラート極性転換を達成するには、触媒種の精密な制御が重要であると判明した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sen, A.; Zhu, L.; Takizawa, S.; Takenaka, K.; Sasai, H.	4. 巻 362
2. 論文標題 Synthesis of Allylamine Derivatives via Intermolecular Aza-Wacker-Type Reaction Promoted by Palladium-SPRIX Catalyst	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Adv. Synth. Catal.	6. 最初と最後の頁 3558-3563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202000644	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 Chaki, B. M.; Takenaka, K.; Zhu, L.; Tsujihara, T.; Takizawa, S.; Sasai, H.	4. 巻 362
2. 論文標題 Enantioselective One-pot Synthesis of 3-Azabicyclo[3.1.0]hexanes via Allylic Substitution and Oxidative Cyclization	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Adv. Synth. Catal.	6. 最初と最後の頁 1537-1547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202000044	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 Chaki, B. M.; Wakita, K.; Takizawa, S.; Takenaka, K.; Sasai, H.	4. 巻 97
2. 論文標題 Enantioselective Synthesis of Spiro (isoxazole-isoxazoline) Hybrid Ligand	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 493-505
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)41	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 Sen, A.; Takenaka, K.; Sasai, H.	4. 巻 20
2. 論文標題 Enantioselective Aza-Wacker-Type Cyclization Promoted by Pd-SPRIX Catalyst	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 6827-6831
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b02946	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13件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Kusaba, M.; Nomoto, Y.; Takenaka, K.; Sasai, H.
2. 発表標題 Palladium Enolate Umpolung: Cyclative Hydroamination of Alkynyl Cyclohexadienones
3. 学会等名 20th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS20) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹中和浩
2. 発表標題 Palladium Enolate Umpolung ~ take the sweet with the sour ~
3. 学会等名 触媒有機化学セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 草場未来, 野本裕也, 竹中和浩, 笹井宏明
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第52回有機金属若手夏の学校
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹中和浩
2. 発表標題 カリックスアレーン, ピンサー, スピロ, 合言葉はパラジウム
3. 学会等名 第1回Central Science Symposium
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chaki, B. M.; Zhu, L.; Takenaka, K.; Bai, J.; Takizawa, S.; Sasai, H.
2. 発表標題 Enantioselective Synthesis of Bicyclic Pyrrolidine Derivatives via One-Pot Sequential Organo and Palladium Catalysis
3. 学会等名 The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-14) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nomoto, Y.; Kusaba, M.; Takenaka, K.; Sasai, H.
2. 発表標題 Catalytic Cyclative Hydroamination Based on Palladium Enolate Umpolung
3. 学会等名 International Research Training Group "SELECTIVITY IN CHEMO- AND BIOCATALYSIS" FINAL AACHEM-OSAKA SYMPOSIUM (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹中和浩、Bijan Mohon Chaki、Jianfei Bai、滝澤忍、笹井宏明
2. 発表標題 有機分子 - パラジウム連続触媒反応を活用する二環式ピロリジン誘導体のエナンチオ選択的ワンポット合成
3. 学会等名 Symposium on Molecular Chirality 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹中和浩、Bijan Mohon Chaki、Jianfei Bai、滝澤忍、笹井宏明
2. 発表標題 連続触媒プロセスによる二環式ピロリジン誘導体のエナンチオ選択的ワンポット合成
3. 学会等名 日本プロセス化学会2018サマーシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹中和浩、Bijan Mohon Chaki、Linpeng ZHU、Jianfei Bai、滝澤忍、笹井宏明
2. 発表標題 エナンチオ選択的パラジウム2価-4価触媒反応を基盤とする二環式ピロリジン誘導体のワンポット合成
3. 学会等名 第65回有機金属化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Abhijit Sen、竹中和浩、笹井宏明
2. 発表標題 Pd-SPRIX触媒を用いるaza-Wacker型反応の開発
3. 学会等名 第65回有機金属化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Abhijit Sen、竹中和浩、笹井宏明
2. 発表標題 Facile Synthesis of Allylamines via Intermolecular Aza-Wacker-Type Reaction Promoted by a Pd-SPRIX Catalyst
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 草場未来、竹中和浩、笹井宏明
2. 発表標題 Effect of Phosphine Ligands on Pd-catalyzed Cyclative Hydroamination
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 片岡航佑、竹中和浩、笹井宏明
2. 発表標題 Development of New Chiral Ligands Based on a Tetraphenylene Backbone
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019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
---------	---------