

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K15550

研究課題名(和文)パラジウム触媒を用いた立体選択的エノラート-求核剤カップリング反応の開発

研究課題名(英文)Development of Palladium-Catalyzed Stereoselective Enolate-Nucleophile Coupling Reactions

研究代表者

土井 良平(Doi, Ryohei)

大阪大学・工学研究科・助教

研究者番号：40780052

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)：本研究課題は、触媒的なパラジウムエノラート形成を基軸としたエナンチオ選択的な炭素-炭素結合形成反応の開発を目的としている。パラジウム触媒とホスフィン配位子を組み合わせることで、ヒドロキシケトン類のC-O結合切断を伴う脱炭酸型C-Cカップリング反応の開発に成功した。アルキニル化反応では、XPhosと呼ばれる配位子が最も良い収率を与えた。パーフルオロアリール化反応は様々なポリフルオロアレーン誘導体に適用可能であることを見出した。また、クロスオーバー実験により、脱炭酸、あるいは還元的脱離が律速段階であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

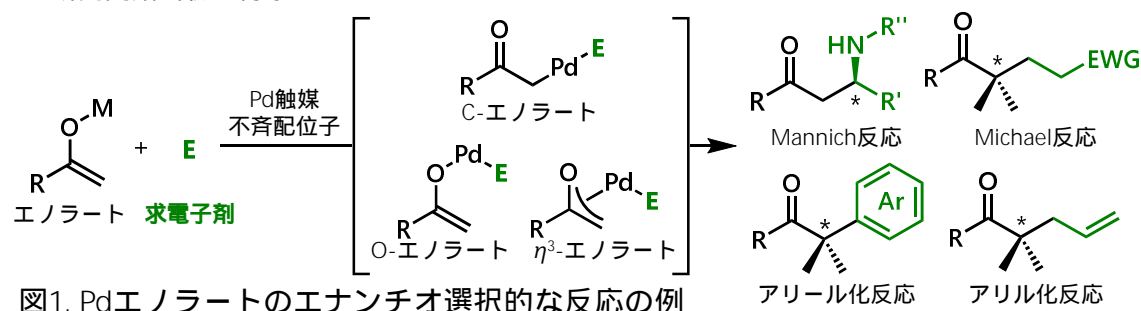
パラジウムエノラート種は従来、強塩基を用いて発生させたエノラートとパラジウム塩のトランスメタル化により調製することが一般的であった。本研究では、ヒドロキシケトンの炭素-酸素結合のパラジウム錯体への酸化付加が効率よく進行することを見出し、塩基を用いずともパラジウムエノラート種を発生させる手法について検討した。Buchwald配位子とよばれるビアリールホスフィンを用いることで、ケトンのアルキニル化およびパーフルオロアリール化が反応することを見出し、実際にケトンから塩基なしでパラジウムエノラートを生成できることを立証した。

研究成果の概要(英文)：This research project aims to develop enantioselective carbon-carbon bond formation reactions based on catalytic palladium enolate formation. By combining a palladium catalyst with a biaryl type phosphine ligand, decarboxylative C-C coupling reactions involving C-O bond cleavage of hydroxyketone derivatives were successfully developed. In the alkylation reaction, a ligand called XPhos gave the best yield. We have isolated and characterized a key palladium enolate intermediate by performing a stoichiometric reaction. The structure of the complex was confirmed by X-ray crystallography. The perfluoroarylation reaction was found to be applicable to installation of various polyfluoroarene derivatives. Cross-over experiments suggested that decarboxylation or reductive elimination was the rate-limiting step.

研究分野：有機金属化学

キーワード：パラジウム触媒 エノラート 脱炭酸 炭素-酸素結合切断 炭素-炭素結合形成

1. 研究開始当初の背景



キラル Pd エノレート (C、O、および  $\eta^3$  の 3 つの結合様式が知られる) はエナンチオ選択的に C-C 結合を構築できる有機合成上有用な中間体錯体である。例えば、アルドール反応、Mannich 反応、Michael 付加、 $\alpha$  位アリール化、 $\alpha$  位アリル化反応はキラル Pd エノレート中間体を經由する不斉反応の代表例であり、複雑な生物活性化合物等の不斉全合成研究に応用されているように合成化学的に非常に価値が高い (図 1)。

これらの反応は Pd エノレートと求電子剤のカップリング反応である。Pd エノラートの優れた結合形成能をより幅広く活用するためには、Pd 触媒を用いたエノレート-求核剤カップリングへの展開が望まれる。(図 2a) このタイプの反応はこれまで、 $\alpha$ -ハロカルボニルのカルボキシル化【Tanaka *et al.* *JOMC* **1981**, 205, C27 など】、アリール化【Goossen *CC* **2001**, 669】、アルキニル化【Molander *et al.* *OL* **2013**, 15, 5052 など】、エノレートカップリング【Lei *et al.* *ACIE* **2011**, 50, 7337】がそれぞれ数例報告されているのみであり、研究の余地を大きく残している。特にエナンチオ選択的な反応の開発には至っていない。

Pd 触媒を用いたエノレート-求核剤カップリング反応の進展には、反応制御が困難な  $\alpha$ -ハロカルボニルの代替が必要ではないかと考えた。 $\alpha$ -ハロカルボニルの C-ハロゲン結合の反結合性軌道はエネルギー準位が低い。Pd(0)は C 側とハロゲン側の両方の反結合性軌道と相互作用することが可能であり、ハロゲン側から電子を供与した場合には制御困難な炭素ラジカルが生成すると考えられる。実際に柳らは Pd 触媒存在下、 $\alpha$ -ハロカルボニル化合物からの熱的な(光励起ではない)ラジカル種生成を裏付ける結果を得ている【Ryu *et al.* *Org. Chem. Front* **2015**, 2, 1085.】。また、 $\alpha$ -ハロカルボニルはその高反応性ゆえに酸化剤として作用する場合もあり、求核剤のホモカップリング反応を起こすことが知られている【Lei *et al.* *JACS* **2006**, 128, 15048 など】。さらに、C-ハロゲン結合が切れやすいため、触媒を加えずとも  $\alpha$ -ハロカルボニルと反応する求核剤が多く知られており、その場合には触媒的不斉反応の開発は原理的に困難である。

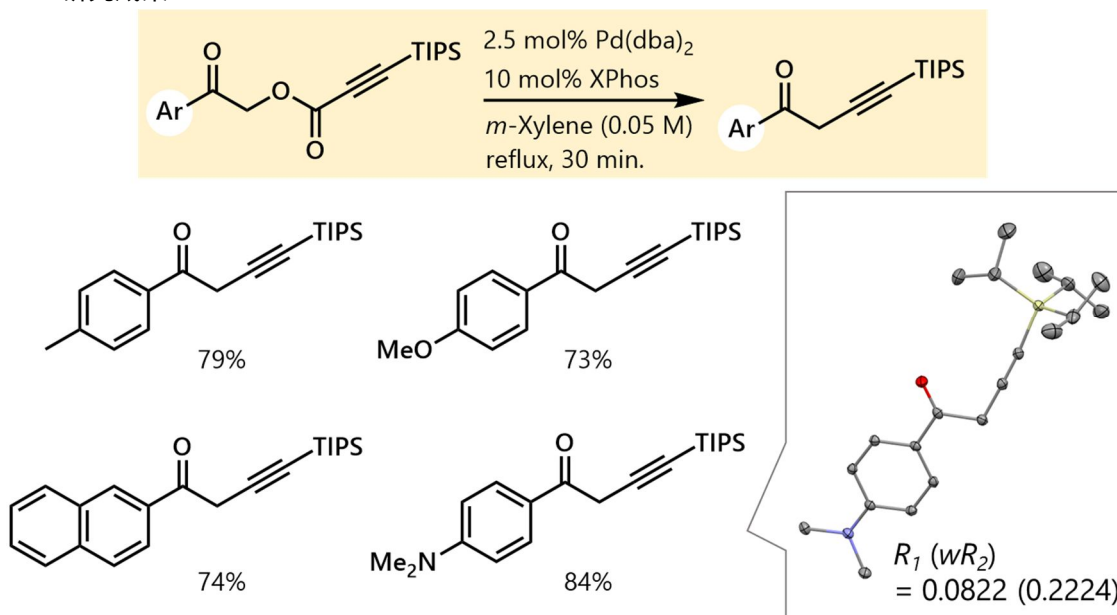
2. 研究の目的

本研究課題では、Pd 触媒を用いたエノレート-求核剤カップリングの基質として  $\alpha$ -ヒドロキシケトン誘導体を提案する。すなわち、 $\alpha$  位 C-O 結合切断による Pd エノレート形成を鍵とするエナンチオ選択的なエノレート-求核剤カップリング反応によるキラルビルディングブロック創出を目的とする。予備検討で良好な結果が得られているケトン誘導体から研究に着手する。後に、 $\alpha$ -ヒドロキシエステルやアミドを用いた検討を行う。

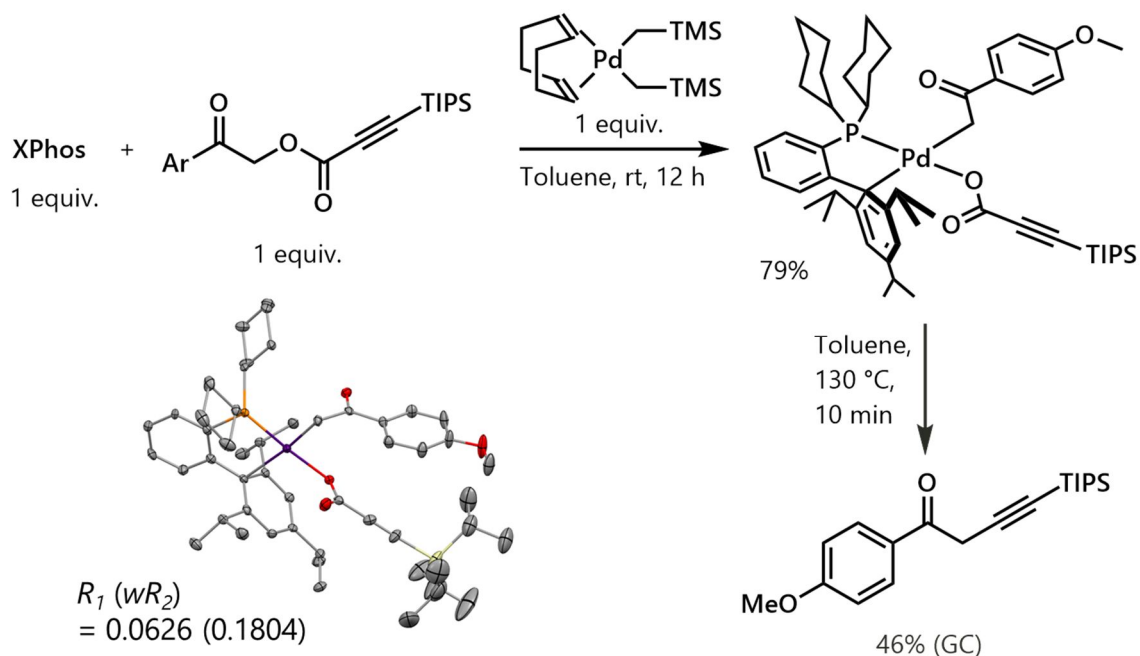
### 3. 研究の方法

本研究課題では、 $\alpha$ 位 C-O 結合切断による Pd エノラート形成法の不斉合成における有効性を、前例の少ない求核剤との不斉カップリング反応の開発により実証する。

### 4. 研究成果



最初に  $\alpha$ 位の脱炭酸アルキニル化反応に取り組んだ。その結果、XPhos と呼ばれる配位子を用いることで、アルキニルケトンが高収率で得られることを見出した【*Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 5884】。反応機構に関する検討を行った。Pd 錯体を用いた量論反応を検討したところ、鍵中間体であるパラジウムエノラート錯体を得た。錯体の構造は単結晶 X 線構造解析により同定することに成功した。



同様に、パーフルオロアリール化反応の開発にも成功した【*Chem. Lett.* **2021**, *50*, 1181】。この反応では XPhos の他に RuPhos も効果的であった。

今回開発した反応は脱炭酸に強熱が必要となるため、不斉反応への展開は困難であった。今後は別の結合活性化方法を模索することで、不斉反応開発に展開したいと考えている。

## 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 Doi Ryohei, Hayashi Kanako, Sato Yoshihiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Palladium-Catalyzed Decarboxylative $\alpha$ -Polyfluoroarylation of Ketones	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1246/cl.210092	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 Doi Ryohei, Shimizu Koji, Ikemoto Yuma, Uchiyama Masashi, Koshiba Mikiko, Furukawa Atsushi, Maenaka Katsumi, Watanabe Satoshi, Sato Yoshihiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Nickel Catalyzed Acyl Group Transfer of $\alpha$ -Alkynylphenol Esters Accompanied by C-O Bond Fission for Synthesis of Benzo[b]furan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ChemCatChem	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cctc.202001949	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 Taniguchi Takahisa, Saito Nozomi, Doi Ryohei, Kimoto Arato, Hoshiya Naoyuki, Fujiki Katsumasa, Shuto Satoshi, Fujioka Hiromichi, Arisawa Mitsuhiro, Sato Yoshihiro	4. 巻 48
2. 論文標題 Nickel Nanoparticle-catalyzed Carboxylation of Unsaturated Hydrocarbon with CO <sub>2</sub> Using Sulfur-modified Au-supported Nickel Material	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1406 ~ 1409
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1246/cl.190650	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 Doi Ryohei, Okano Taichi, Abdullah Iman, Sato Yoshihiro	4. 巻 30
2. 論文標題 Nickel-Catalyzed $\alpha$ -Carboxylation of Ynamides with Carbon Dioxide	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1048 ~ 1052
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/s-0037-1611529	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4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Ryohei Doi, Koji Shimizu, Yuma Ikemoto, Mikiko Koshiba, Masashi Uchiyama, Satoshi Watanabe, Yoshihiro Sato
2. 発表標題 Ni-Catalyzed Synthesis of Benzofurans via C-O Bond Activation of Esters
3. 学会等名 第18回 次世代を担う有機化学シンポジウム 口頭発表（英語）2L-01
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藪田明優、土井良平、佐藤 美洋
2. 発表標題 Pd触媒によるC-O結合切断をカギとしたアシルオキシケトンの 位アルキニル化反応
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryohei Doi, Akimasa Yabuta, Yoshihiro Sato
2. 発表標題 Palladium-Catalyzed Decarboxylative Alkynylation of Ketones
3. 学会等名 The 14th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-14) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藪田明優、土井良平、佐藤 美洋
2. 発表標題 Pd触媒を用いたC(sp <sup>3</sup> )-O結合切断を鍵とした -アルキニルケトンの合成
3. 学会等名 第17回次世代を担う有機化学シンポジウム
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
---------	---------