

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 12 日現在

機関番号：23803

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23790016

研究課題名(和文)共有結合を介する基質認識型新規触媒の創製

研究課題名(英文)Development of novel substrate-recognizable catalysts utilizing reversible formation of covalent bonds

研究代表者

小西 英之(Konishi, Hideyuki)

静岡県立大学・薬学部・助教

研究者番号：20565618

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)：原料との強固な相互作用が期待できる共有結合の生成と切断が可能となる触媒を設計・合成し、これを利用する触媒的有機合成反応の開発を行った。検討の結果、ボロン酸部位を有する新規配位子を合成し、これとアルコールによるボロン酸エステル形成を利用する触媒的有機合成反応が原理的に可能であることを示した。また、エステル交換反応を利用する手法を用いた場合に、ギ酸エステルを用いるアルケンのRu触媒的ヒドロエステル化反応における適用可能な基質が大幅に拡大することを見出した。本反応については反応機構に関する検討を行い、当初想定した経路以外の複数の反応経路が存在することを実験的手法により初めて示した。

研究成果の概要(英文)：With expectation for a covalent bond to have strong interaction with substrates, novel catalysts that enabled formation and dissociation of covalent bonds were designed and synthesized. Application of these catalysts to catalytic organic reactions was also investigated. A ligand bearing boronic acid moiety was synthesized and could be, in principle, applicable to catalytic organic reactions by utilizing formation of boronic acid esters with alcohols. Furthermore, ester exchange strategy using an alcohol could work well in broadening of substrate generality to a great extent in Ru-catalyzed hydroesterification of alkenes using formates. Experimental mechanistic studies revealed for the first time the existence of multiple reaction pathways in the hydroesterification.

研究分野：有機合成化学

キーワード：共有結合 基質認識 ボロン酸 ヒドロキシ基 ヒドロエステル化

1. 研究開始当初の背景

近年、多くの医薬品や化成品の化学合成において、触媒が多用されている。触媒を用いる有機合成反応は、当量の原料を用いる反応と比較して反応速度や効率の向上が期待できるため、今後もその重要性はますます高まるものと考えられる。したがって、高機能を有する触媒の開発が有機合成化学において重要かつ喫緊の研究課題となっている。

触媒的有機合成反応における触媒は、ルイス酸・ルイス塩基相互作用や水素結合、疎水性相互作用等の非共有結合的な弱い相互作用を用いて基質を認識する例が多い。しかし、基質認識には複数の相互作用部位の導入や緻密な活性中心構造の構築が必要となり、それらの設計の難しさおよび合成の煩雑さは触媒開発研究における実現可能性や実用性の低下を招きやすい。一方、共有結合による触媒の基質認識が実現できれば、その強力な結合力により比較的単純な構造を持つ触媒でも基質とのより強い相互作用の発現が期待できる。すなわち、基質と「可逆的に」共有結合を形成する分子が合成できれば、それは基質と強く相互作用し、かつ触媒的有機合成反応に使用可能な触媒となりうる。しかし、これまでの報告例は当量以上の活性化剤が必要であり、研究開始当時に触媒的手法はわずか1例しかなく、未開拓の領域であった。

2. 研究の目的

共有結合を利用する基質認識型触媒の創製と、これを利用する新しい反応促進や選択的合成の方法論を確立することである。具体的には以下の2点を本研究の目的とする。

(i) 反応系内において生成と切断が起こりうる動的な共有結合を介してアルコール類を可逆的に捕捉できるボロン酸を基質認識部位として有する新規配位子を設計・合成すること、およびその配位子を金属と組み合わせる触媒とし、有機合成反応への適用を行う。
(ii) 動的な共有結合を利用する反応の1つであるエステル交換反応を利用して、反応系中で生じる活性エステルのみが選択的に反応するような反応系を利用する効率的有機合成反応の開発を行う。

3. 研究の方法

(i) について、配位子の種類、導入するボロン酸の位置、スペーサーや各種官能基の有無などを考慮して、アルコール類と可逆的にボロン酸エステルを形成する新規含ボロン酸配位子を設計・合成した。さらに、これらを金属触媒と組み合わせ、この金属・含ボロン酸配位子錯体を炭素-炭素結合生成を伴う2つの反応(Diels-Alder反応およびFriedel-Crafts反応)に適用し、新規配位子の評価を行った。また、(ii) について、ギ酸エステルを用いるアルケンのRu触媒的ヒドロエステル化反応がピリジル基を有するギ酸エステルを用いないと進行しないことが

すでに知られていた。そこで、エステル交換により反応系中で活性なギ酸エステルを生成できるアルコールを触媒量添加することで、活性エステルのヒドロエステル化の後に再度エステル交換することで目的物の生成とアルコールの再生が起こる反応系を設計し、一般的なギ酸エステルを用いても本反応が進行するような反応系の探索を行った。

4. 研究成果

(1) 含ボロン酸配位子の創製と有機合成反応への応用

まず、予備的検討としてボロン酸エステルに対し、エステル形成に用いたアルコールとは異なる種類のアルコールを室温において添加したところ、エステル交換反応が速やかに進行し、平衡状態に達することがNMR実験で示された。これにより、ボロン酸が共有結合の可逆的な形成および切断を用いてアルコール基質を素早く捕捉・乖離する現象が温和な条件下で起きたことを確認する結果であり、金属触媒と組み合わせる触媒反応が原理上可能であることを示せた。

含ボロン酸配位子の設計として、市販の配位子から数段階で容易に合成できること、ルイス酸に配位するルイス塩基部分から立体的に離れた場所にボロン酸部位を導入することを考慮し、2,2'-ビピリジンに対してボロン酸部位を導入した新規配位子を設計・合成した。これを種々のルイス酸と組み合わせ、Diels-Alder反応やFriedel-Crafts反応に用いて配位子の効果について検討を行った。その結果、含ボロン酸配位子とSc(OTf)₃を組み合わせたものを触媒として用いた場合、2,2'-ビピリジンや配位子なしの場合に比べて有意な反応加速が起こることを見出した(図1)。しかし、反応系中で固体が生じてしまい、再現性に乏しい結果となった。溶解性の向上を期待して、長鎖アルキル基を導入した配位子の合成および使用や、共溶媒としてジクロロメタンの使用などについて検討を行ったが、低収率に留まるか、再現性の問題を完全に解決することはできなかった。

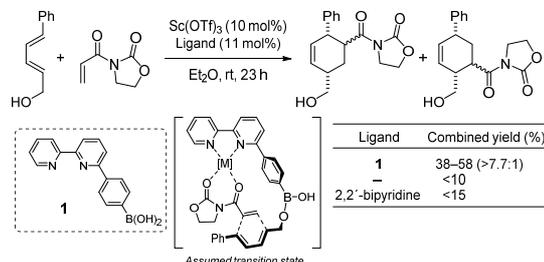


図1 含ボロン酸配位子の効果

本研究課題については主だった成果を得ることはできなかったが、基質と配位子の動的な共有結合を強い相互作用として解釈し、ボロン酸エステル形成が触媒反応における基質の選択的な活性化に利用するという概念が実現可能であることを示した点で意義深いと言える。

(2) Ru 触媒のヒドロエステル化反応における反応加速ならびに基質一般性の拡大と反応機構に関する考察

ギ酸エステルを用いるアルケンの Ru 触媒のヒドロエステル化反応において、反応がすでに進行すると知られている特殊なギ酸エステルを反応系中でエステル交換により生成する戦略について検討を行った (図 2)。

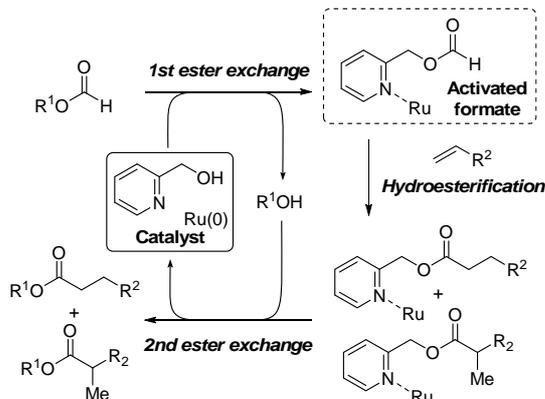


図 2 当初想定した反応経路

2-ピリジルメタノールを用いた場合、目的物は中程度の収率で得られたが、2-ヒドロキシメチルイミダゾールを用いると収率が大幅に向上することを見出した。共有結合の生成と切断の手法として、エステル交換を用いる手法が本反応において有効であることが示されたため、様々なイミダゾール誘導体を設計・合成して本反応の収率や位置選択性に与える影響について検討を行った。その結果、直鎖アルキル基を導入したイミダゾールが収率の観点から最適であった。また、立体的にかさ高い置換基を導入することで、位置選択性のある程度制御しうることを見出した (図 3)。

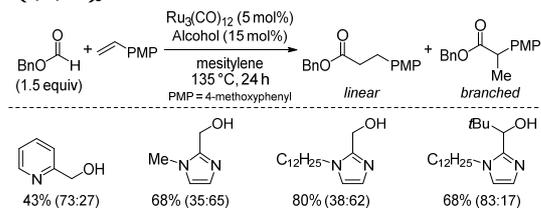


図 3 触媒量のアルコールの効果
収率の合計 (異性体比) を記載

様々なギ酸エステルやアルケンを用いて本反応を行ったところ、概ね良好な収率で目的物を得ることができた (図 4)。反応性の低い基質については、昇温して反応を行うことにより中程度の収率で目的物を得ることができた。また、ギ酸エステル部位とアルケン部位をあわせ持つ基質に対して、分子内ヒドロエステル化反応が進行することも示した。これまでの類似の反応と比較して、本反応における幅広い基質一般性は特筆に値するものであり、本手法はアルケンから一炭素増炭したエステルを直接的かつ原子効率よく得る手法として有用であると考えられる。

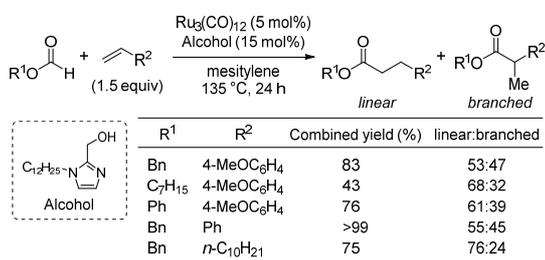


図 4 基質一般性の検討

一方、本反応においてヒドロキシ基を持たないイミダゾール誘導体を用いても反応が進行することがわかり、反応機構として複数の経路が想定された。すなわち、当初予想していた 2 度のエステル交換を経る経路 (図 2) と、イミダゾール誘導体が Ru への配位子として機能し、ギ酸エステルの脱カルボニル化および再カルボニル化を経由する経路 (図 5) が考えられた。そこで、触媒の構造や反応機構についての知見を得るべく、X 線結晶構造解析や NMR を用いた検討を行った。その結果、Ru₃ 原子とアルコール 2 分子からなる錯体が見出され、これが本反応における活性種またはその前駆体であることを見出した。また、重水素標識したギ酸エステルを用いた検討では、生成物中に導入された重水素が分散しており、可逆的なアルケンの挿入と脱離が関与していることが示唆された。さらに、¹³C 標識したギ酸エステルを用いた検討では、生成物の ¹³C 導入率が 50-60% 程度であった。これは反応に用いた Ru₃(CO)₁₂ に存在するカルボニル配位子が生成物に導入されることを示しており、やはり後者の経路の存在が考えられた。しかし、前者の経路について種々の対照実験を行ったが、この経路の存在を否定することはできなかった。これまでに行った検討を総合的に考察すると、本反応は複数の反応機構が存在しており、1 つに断定することは難しいと言える。

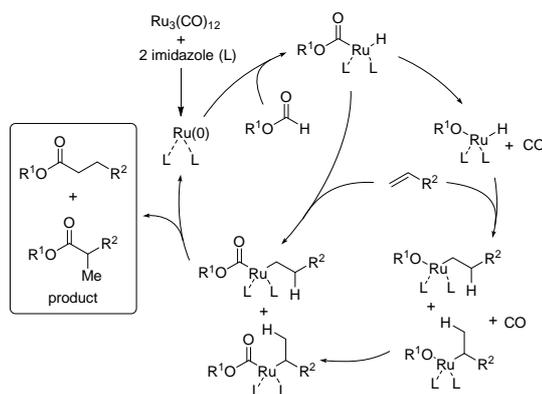


図 5 新たに想定した反応機構

本研究課題では、エステル交換による共有結合のつなぎ変えを触媒の有機合成反応に応用することを当初想定していたが、さらなる詳細な検討により、脱カルボニル化および再カルボニル化の関与を初めて実験的に示し、複数の反応経路の存在を示すことができ

た。どの程度エステル交換が関与しているかについては未だ検討の余地が残されているが、アルケンから一炭素増炭したエステルを得る本反応において、基質一般性の劇的な拡大を実現した点および反応機構に関する重要な知見を得た点で大きな成果を残すことができた。

(3)ギ酸エステルを一酸化炭素等価体として用いる実用的新規有機合成手法の開発

この研究課題は、(2)の検討の過程で派生したものであり、後の新しい研究課題の設定とその達成につながった。ここでは得られた成果の一部を記す。

(2)における基質一般性の検討の際、基質としてギ酸フェニルを用いた場合に脱カルボニル化して生成したと考えられるフェノールが大量に副生した。ホルミル基を有するアルデヒドやギ酸エステル等は、Ru触媒存在下でC-H結合の酸化的付加に続く脱カルボニル化反応を起こすことが知られていたが、脱カルボニル化がギ酸フェニルにのみ特異的に起こった理由が不明であった。この原因について精査したところ、第三級アミンのような弱塩基と混合するだけで脱カルボニル化反応が進行すること、この反応にはRu触媒が全く関与していないことを見出した。これにより、ギ酸フェニルは弱塩基を用いる温和な条件下で一酸化炭素を生成できる有用な一酸化炭素等価体になりうることを見出した。実際に、ギ酸フェニルを一酸化炭素等価体としてハロゲン化アリールのPd触媒的アリールオキシカルボニル化反応について検討を行ったところ、良好な収率で目的の芳香族カルボン酸フェニルエステルが得られた。本反応は様々なハロゲン化アリールに適用可能であり、幅広い基質一般性を有することを見出した(図6)。

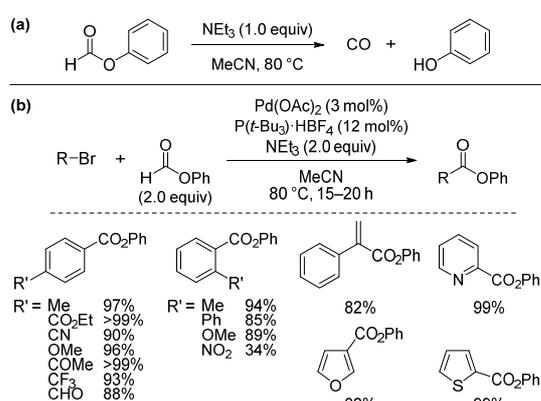


図6 (a)ギ酸フェニルと第三級アミンによる一酸化炭素の生成、(b)これを用いるPd触媒的アリールオキシカルボニル化反応

本研究において見出した、ギ酸フェニルが温和な条件下で一酸化炭素等価体として機能する知見の発見は、後の様々なカルボニル化を伴う有機合成反応の開発や高活性の一酸化炭素等価体の開発につながった。本手法

は有毒な一酸化炭素ガスを用いることなく、通常のガラス器具にて実施可能であること、グラムスケールでの合成が可能であることなどの特徴を有し、安全性および実用性に優れた手法であると言える。

<引用文献>

T. E. Lightburn, M. T. Dombrowski, K. L. Tan "Catalytic Scaffolding Ligands: An Efficient Strategy for Directing Reactions" *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9210-9211.

S. Ko, Y. Na, S. Chang "A Novel Chelation-Assisted Hydroesterification of Alkenes via Ruthenium Catalysis" *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 750-751.

T. Kondo, S. Tantayanon, Y. Tsuji, Y. Watanabe "Ruthenium Complex Catalyzed Benzylolation of Arenes with Benzyl Formates; Decarbonylation and Decarboxylation of Alkyl Formates" *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4137-4140.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計13件)

Hideyuki Konishi, Takashi Muto, Tsuyoshi Ueda, Yayoi Yamada, Miyuki Yamaguchi, Kei Manabe "Imidazole Derivatives as Accelerators for Ruthenium-Catalyzed Hydroesterification and Hydrocarbonylation of Alkenes: Extensive Ligand Screening and Mechanistic Study" *ChemCatChem* **2015**, *7*, 836-845.

DOI: 10.1002/cctc.201402986 査読有
Hideyuki Konishi, Kei Manabe "Formic Acid Derivatives as Practical Carbon Monoxide Surrogates for Metal-Catalyzed Carbonylation Reactions" *Synlett* **2014**, *25*, 1971-1986. (Account)

DOI: 10.1055/s-0033-1339136 査読有
Hideyuki Konishi, Tsuyoshi Ueda, Takashi Muto, Kei Manabe "Remarkable Improvement Achieved by Imidazole Derivatives in Ruthenium-Catalyzed Hydroesterification of Alkenes Using Formates" *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4722-4725.

DOI: 10.1021/ol301850y 査読有
Tsuyoshi Ueda, Hideyuki Konishi, Kei Manabe "Palladium-Catalyzed Carbonylation of Aryl, Alkenyl, and Allyl Halides with Phenyl Formate" *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3100-3103.

DOI: 10.1021/ol301192s 査読有

[学会発表](計27件)

山田弥生、武藤崇、山口深雪、小西英之、眞鍋敬、「Ru触媒を用いるアルケンの位置選択的ヒドロエステル化反応の開発および反

応機構の解明」、日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 29 日、熊本市総合体育館（熊本県・熊本市）

大月萌、細野礼貴、武藤崇、小西英之、眞鍋敬、「基質結合部位としてボロン酸部位を持つ新規配位子の創製」、第 44 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2013 年 11 月 2 日、静岡大学（静岡県・浜松市）

Hideyuki Konishi, Tsuyoshi Ueda, Kei Manabe “Development of Novel Catalytic Organic Reactions Utilizing Formic Acid Derivatives” The 6th Takeda Science Foundation Symposium on Pharmasciences, September 13, 2012, Center for Learning and Innovation of Takeda Pharmaceutical Company Ltd. (Suita, Osaka)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/yakka/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小西 英之 (KONISHI, Hideyuki)

静岡県立大学・薬学部・助教

研究者番号：20565618

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

眞鍋 敬 (MANABE, Kei)

静岡県立大学・薬学部・教授

研究者番号：00251439