

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2013～2016

課題番号：25708019

研究課題名(和文) チェーンウォーキングを利用した高度な触媒的有機合成法の開発

研究課題名(英文) Development of New Methods for Catalytic Organic Synthesis via Chain Walking

研究代表者

河内 卓彌 (Kochi, Takuya)

慶應義塾大学・理工学部・講師

研究者番号：70396779

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究において我々は、チェーンウォーキングを経る環化反応における反応開始位置での官能基導入法として、ヒドロシリル化と組み合わせた環化反応を開発した。パラジウム触媒存在下で、各種1,n-ジエンとヒドロシランを反応させたところ、反応開始位置にシリル基を導入しながら、チェーンウォーキング後に五員環形成構築を行うことに成功した。また、チェーンウォーキング後に生成するアルケン部位の位置を制御する方法として、シリル基の導入によるシリルエノールエーテル形成が有効であることも見出した。

研究成果の概要(英文)：As a method to introduce a functional group at the reaction initiation site in the palladium-catalyzed chain-walking cycloisomerization of 1,n-dienes, we developed a cyclization/hydrosilylation of 1,n-dienes via chain-walking. In the presence of palladium catalysts, the reaction of various 1,n-dienes with hydrosilanes proceeded to give products formed by five-membered ring formation after the introduction of a silyl group, followed by chain walking. We also investigated on how to control the position of the alkene formed after the chain-walking process and found that the use of siloxy groups to form silyl enol ethers was effective for settling the position of the alkene after chain walking.

研究分野：有機金属化学

キーワード：パラジウム触媒 環化反応 チェーンウォーキング 有機合成 五員環形成反応 1,n-ジエン ヒドロシリル化 アルケン異性化反応

## 1. 研究開始当初の背景

チェーンウォーキングは、アルキル金属種が $\beta$ -水素脱離と再挿入を、オレフィンの解離を起こすことなく繰り返す機構である。この機構は、Brookhartらによって開発された嵩高い置換基を持つ $\alpha$ -ジイミンパラジウム触媒を用いたオレフィン重合において利用され、他の触媒では得られない新規な構造をもつポリオレフィンが多く合成されている。 $\alpha$ -ジイミンパラジウム触媒は、他の触媒系では合成が困難な分枝の多いポリエチレンを生成するが、これは本触媒系がもつ二つの特徴によって説明できる。まず、チェーンウォーキングが速く進行しているということである。もう一つは、オレフィン交換が挿入に対して抑制され、連鎖移動による成長の停止が遅いことである。この触媒では、嵩高い置換基を巧妙に配置することで、連鎖移動を効果的に抑制することに成功している。ここで、 $\alpha$ -ジイミンパラジウム触媒上の嵩高い置換基を用いなければ、チェーンウォーキングのみを起こし重合が抑制された触媒系が構築できると考えられ、このような系はチェーンウォーキング機構を経る有機小分子の触媒的合成に利用できる可能性がある。例えば、同様の  $sp^2$  窒素二座配位子として、フェナントロリン配位子などが考えられる。しかし、チェーンウォーキングは触媒的有機小分子合成においては利用されてこなかった。

2012年に我々はチェーンウォーキングを経る触媒的有機小分子合成に成功したことを報告している。1,6-ジエンなど複数の不飽和結合をもつ化合物の環化異性化は広く研究されていたが、これらの反応では環構築を行う炭素上に不飽和結合を導入しておく必要があった。しかし、この環化異性化にチェーンウォーキングを組み込むことで、炭素-炭素結合生成を行う位置まで炭素鎖上で金属を移動させ、多重結合導入部位以外での環構築も可能とした。これにより、今までにない型の不活性な  $C(sp^3)-H$  結合の  $C-C$  結合への変換を達成した。しかし、この反応では開始段階が  $Pd-H$  結合に対するオレフィン挿入であるため、開始側の末端には水素のみが導入される。そのため、この反応開始点では更なる官能基変換は困難である。また、環化異性化反応後には新たな位置にアルケンが生成するが、このアルケンの位置を制御することが困難であった。

## 2. 研究の目的

本研究では、チェーンウォーキングを経る触媒反応をより実用的なものに発展させるために、反応開始位置における水素以外の官能基の導入法の開発、およびチェーンウォーキング後のアルケン部位の位置の制御法の確立を目指して検討を行った。

## 3. 研究の方法

基本的に触媒反応は窒素ガス中において行い、ジエンなどの基質、パラジウム触媒、添加塩、および溶媒を加えて、適切な温度にて攪拌することで行った。反応後には多くの場合、シリカゲルのショートカラムにて触媒を除去した後に、GC分析、あるいは単離操作を行うことで収率などを決定した。

## 4. 研究成果

まず、チェーンウォーキングを経る 1,n-ジエンの環化異性化反応とヒドロシリル化を組み合わせた反応の開発を行った。シクロヘキセン部位と末端オレフィン部位を併せもつ 1,8-ジエンとトリエチルシランを 3,4,7,8-テトラメチル-1,10-フェナントロリンパラジウム触媒を用いて反応させると、ヒドロシリル化およびチェーンウォーキングを経る五員環形成反応が進行し、アルキル鎖の末端にトリエチルシリル基が導入されたビシクロ[4.3.0]ノナン誘導体が得られた。特に、ジクロロメタン中、40 °C で 4 時間反応を行ったところ GC 収率は 83% まで向上した。本反応は、1,7-ジエン、1,9-ジエンおよび 1,10-ジエンにも適用できた。また、リンカー部位としてもマロン酸ジメチルやマロン酸ジエチル、メルドラム酸由来の四級炭素部位をもつものが適用可能であった。さらに、末端オレフィンと非環状の内部オレフィン部位を併せもつ基質に関して検討を行ったところ、1,8-から 1,12-ジエンまでの基質を用いてもそれぞれ 64-79% の収率で目的物が得られ、特に 1,10-ジエンを用いた場合に最も高収率となった。三置換オレフィン部位をもつ 1,8-ジエンを用いた場合にも五員環形成は可能であり、シリルアルキル基と二級アルキル基を五員環上にもつ化合物が得られた。リンカー部位の第 4 級炭素を第 3 級炭素とした基質でも反応の進行が確認できた。用いるヒドロシランについても検討したところ、各種トリアルキルシランに加えて、ペンタメチルシロキサンをを用いても環化・ヒドロシリル化は進行し、この場合には得られた生成物は玉尾酸化反応によりアルコールへと変換可能であった。

本反応については、重水素標識実験も行った。末端オレフィン部位のメチレンを  $CD_2$  基として検討を行ったところ、多くの重水素は末端部位に残っていたが、一部の重水素の 1 から 3 炭素分の移動が確認できた。これは環化以前にチェーンウォーキングが起こっていることを示唆するものであると同時に、チェーンウォーキングがトランス体およびシス体オレフィンの両方を経て進行していることを示唆するものである。

またヒドロシランを重水素標識した反応の実験結果からは、環化後もチェーンウォーキングによってさらにパラジウムの位置が移動していることが示唆された。

本反応は次のような機構で進行していると考えている。まず系中で発生したシリルパラジウム種が基質の末端オレフィン部位へ付加し、チェーンウォーキングによって五員環形成可能な位置までパラジウムが移動する。続いて、もう一方のオレフィンがパラジウム-炭素結合へ挿入した後にシランと反応し、生成物が得られるとともにシリルパラジウム種が再生する。

また、チェーンウォーキングを経た後に生成するアルケン部位の位置を制御することが可能な官能基の探索も行った。具体的には、末端アルケン部位と各種官能基を併せ持つ基質の異性化反応を検討し、アルケン部位を官能基周辺の収束することが可能であるか調べた。検討の結果、シロキシ基をもつ末端アルケンを用いて、パラジウム触媒による異性化反応を行うと、選択的なシリルエノールエーテルの生成が可能であることがわかった。本反応は種々のシロキシ基をもつ基質や、シロキシ基とビニル基の間に様々な長さのメチレン鎖をもつ基質に適用可能であり、20炭素分のチェーンウォーキングを必要とする基質を用いても、単離収率 70%で対応するシリルエノールエーテルが得られた。また本反応は炭素鎖上に分岐をもつ基質にも適用可能であった。一方、内部アルケンに対しても本反応は適用可能であったが、反応は比較的遅く、収率も低下した。

また、チェーンウォーキングを経る反応は、途中で速いアルケン交換を含む段階的なアルケン異性化反応と異なり、一度、金属-炭素結合を形成すると、反応終了点まで触媒金属が基質から解離せずに反応すると考えられる。そこで、比較的反応性の高い末端アルケンを用いて内部アルケンの存在下で反応させると、末端アルケンのみを選択的に異性化できるのではないかと考え検討したところ、完全ではないものの選択的に末端アルケンを選択的に異性化させることに成功した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Taro Hamasaki, Fumitoshi Kakiuchi, and Takuya Kochi  
“Chain-Walking Cycloisomerization of 1,n-Dienes Catalyzed by Pyridine-Oxazoline Palladium Catalysts and Its Application to Asymmetric Synthesis”  
Chemistry Letters

査読有、45 巻、2016 年、297-299

Taro Hamasaki, Yuka Aoyama, Junichi Kawasaki, Fumitoshi Kakiuchi, and Takuya Kochi

“Chain Walking as a Strategy for Carbon-Carbon Bond Formation at Unreactive Sites in Organic Synthesis: Catalytic Cycloisomerization of Various 1,n-Dienes”

Journal of the American Chemical Society

査読有、137 巻、2015 年、16163-16171

〔学会発表〕(計 19 件)

熊谷貴明、垣内史敏、河内卓彌

「パラジウム触媒による離れた位置にアセトキシ基を有するアルケン類のチェーンウォーキングを経るアリール化反応」

日本化学会第 97 春季年会

2017 年 3 月 17 日、慶應義塾大学日吉キャンパス(神奈川県・横浜市)

熊谷貴明、垣内史敏、河内卓彌

「アセトキシ基をもつアルケン類のパラジウム触媒によるチェーンウォーキングを経るアリール化反応」

第 33 回有機合成化学セミナー

2016 年 9 月 7 日、ヒルトンニセコビレッジ(北海道・虻田郡)

河内卓彌

「革新的な物質活性化法を駆使した新しい触媒的分子変換法の開発」

第 33 回有機合成化学セミナー(平成 27 年度有機合成化学奨励賞受賞講演)

2016 年 9 月 7 日、ヒルトンニセコビレッジ(北海道・虻田郡)

浜崎太郎、垣内史敏、河内卓彌

「ピリジン-オキサゾリンパラジウム触媒を用いたチェーンウォーキングを経る 1,n-ジエンの環化異性化反応」

日本化学会第 96 春季年会

2016 年 3 月 26 日、同志社大学京田辺キャンパス(京都府・京田辺市)

Yuya Yamasaki, Fumitoshi Kakiuchi, and Takuya Kochi

「Palladium-Catalyzed Selective Olefin Isomerization via Chain Walking」

The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2015)

2015 年 12 月 16 日、ホノルル(アメリカ合衆国)

Taro Hamasaki, Fumitoshi Kakiuchi, and Takuya Kochi

「Five-Membered Ring Construction via Chain-Walking Cycloisomerization of

Various 1,n-Dienes Catalyzed by Palladium Complexes」

The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2015)

2015年12月16日、ホノルル(アメリカ合衆国)

Takuya Kochi

「Chain Walking as a Strategy for Catalytic Organic Synthesis」

The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2015)

2015年12月16日、ホノルル(アメリカ合衆国)

Takuya Kochi, Taro Hamasaki, Kazuya Ichinose, and Fumitoshi Kakiuchi

「Palladium-Catalyzed Cycloisomerization and Hydrosilylation/Cyclization of 1,n-Dienes via Chain Walking」

the 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-13)

2015年11月12日、the Rihga Royal Hotel Kyoto (京都府・京都市)

山崎裕也、垣内史敏、河内卓彌

「パラジウム触媒によるチェーンウォーキングを利用したアルケンの選択的異性化反応」

第62回有機金属化学討論会

2015年9月8日、関西大学千里山キャンパス(大阪府・吹田市)

Taro Hamasaki, Fumitoshi Kakiuchi, and Takuya Kochi

「Catalytic Cycloisomerization of Various 1,n-Dienes via Chain Walking by Using Palladium Complexes」

第4回JACI/GSCシンポジウム・第7回GSC東京国際会議

2015年7月8日、一橋大学一橋講堂(東京都・千代田区)

Yuya Yamasaki, Fumitoshi Kakiuchi, and Takuya Kochi

「Palladium-Catalyzed Olefin Isomerization via Chain Walking」

第4回JACI/GSCシンポジウム・第7回GSC東京国際会議

2015年7月8日、一橋大学一橋講堂(東京都・千代田区)

山崎裕也、垣内史敏、河内卓彌

「フェナントロリンパラジウム触媒を用いたチェーンウォーキングを経るアルケンの異性化反応」

日本化学会第95春季年会

2015年3月28日、日本大学理工学部船橋キャンパス/薬学部(千葉県・船橋市)

市瀬和也、濱崎太郎、垣内史敏、河内卓彌

「パラジウム触媒を用いたチェーンウォーキングを経るタンデム型環化・ヒドロシリル化反応による五員環構築法の開発」

第68回有機合成化学協会関東支部シンポジウム

2014年11月30日、新潟大学五十嵐キャンパス(新潟県・新潟市)

河内卓彌、市瀬和也、濱崎太郎、垣内史敏

「チェーンウォーキングを経る1,n-ジエンの触媒的タンデム型環化/ヒドロシリル化による五員環構築」

第61回有機金属化学討論会

2014年9月23日、九州大学病院キャンパス医学部百年講堂(福岡県・福岡市)

Takuya Kochi, Taro Hamasaki, Kazuya Ichinose, and Fumitoshi Kakiuchi (口頭発表)

「Chain-Walking as a Strategy for Organic Synthesis: Catalytic Five-Membered Ring Formation from Various 1,n-Dienes」

the 19th International Symposium on Homogeneous Catalysis (ISHC-XIX)

2014年7月10日、オタワ(カナダ)

市瀬和也、濱崎太郎、垣内史敏、河内卓彌

「パラジウム触媒を用いたチェーンウォーキングを経る1,n-ジエンのタンデム型環化異性化/ヒドロシリル化反応」

新学術領域研究分子活性化 - 有機分子触媒合同シンポジウム

2014年6月20日、北海道大学学術交流会館(北海道・札幌市)

市瀬和也、濱崎太郎、垣内史敏、河内卓彌

「パラジウム触媒を用いたチェーンウォーキングを経る1,n-ジエンの環化異性化・ヒドロシリル化反応」

第3回JACI/GSCシンポジウム

2014年5月23日、東京国際フォーラム Bブロック7階 ホールB7(東京都・千代田区)

山崎裕也、濱崎太郎、垣内史敏、河内卓彌

「パラジウム触媒によるチェーンウォーキングを経る末端オレフィンの選択的異性化反応」

第67回有機合成化学協会関東支部シンポジウム

2014年5月17日、慶應義塾大学理工学部矢上キャンパス(神奈川県・横浜市)

市瀬和也、浜崎太郎、垣内史敏、河内卓  
彌  
「チェーンウォーキングを経る 1,n-ジエ  
ンのタンデム型環化異性化/ヒドロシリル  
化反応」  
日本化学会第 94 春季年会  
2014 年 3 月 27 日、名古屋大学東山キャン  
パス（愛知県・名古屋市）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

河内 卓彌（KOCHI TAKUYA）

慶應義塾大学・理工学部・講師

研究者番号：70396779