

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26288052

研究課題名(和文)メタラサイクルを経由した炭素 炭素結合切断反応による分子骨格再構築化

研究課題名(英文)Reconstruction of Molecular Framework by C-C Bond Formation and Cleavage via Metalacycles

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) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：ニッケル触媒存在下、4-メチレン-1,3-ジオキサランをアルキンとジメチルモノエトキシアルミニウムと混合し、60℃、24時間反応させたところ、ニッケル触媒に対する環状カーボネートの酸化的付加反応が進行し、アルキン、メチル基の付加反応が進行した。さらに、二酸化炭素の挿入反応として、末端アルキンに対する付加反応を利用した高選択的アクリル酸誘導体の新規合成を開発した。銅触媒とカリウムメトキシド塩基存在下、末端アルキンとトリアルキルホウ素を常圧二酸化炭素雰囲気下で反応すると、二酸化炭素と有機ホウ素が末端アルキン炭素上で位置および立体選択的に付加反応し、アクリル酸誘導体を与えた。

研究成果の概要(英文)：Although cyclic carbonates are utilized in fine chemicals and as monomers for polymerization in modern industrial synthesis, most synthetic utilities of 1,3-dioxolan-2-ones face difficulties due to the decarboxylation reaction. In this study, we have developed 4-methylene-1,3-dioxolan-2-one undergoes oxidative addition of Ni(0) catalyst in the presence of Me<sub>2</sub>Al(OMe) followed by a coupling reaction with alkynes to form unsaturated beta-ketocarboxylic acids with high regio- and stereoselectivities. As an alternative development for CO<sub>2</sub> fixation processes, we envisaged the three-component coupling reaction of terminal alkyne, trialkylboranes, and CO<sub>2</sub> to yield alpha-substituted acrylic acids as a single product. Cu-catalyzed CO<sub>2</sub> insertion reactions involving a dialkylvinylborane intermediate derived from alkynyltrialkylborate by a 1,2-alkyl group migration were carried out to afford alpha-alkylated acrylic acids with excellent regio- and stereoselectivities.

研究分野：合成化学

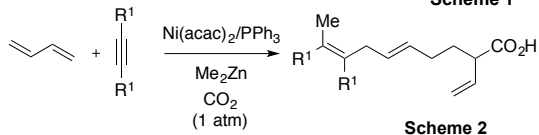
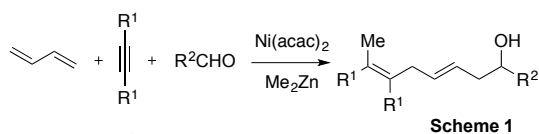
キーワード：ニッケル 銅 有機アルミニウム 有機亜鉛 アルキン 二酸化炭素 共役ジエン カーボネート

## 1. 研究開始当初の背景

これまで、ニッケルやパラジウムを筆頭に遷移金属触媒を用いた有機合成反応が盛んに開発されてきたが、専らクロスカップリング反応の触媒として活用されてきた。その中でもとりわけ、有機ハロゲン化物と有機金属類によるカップリング反応が主流であった。一方、炭素-炭素二重結合の切断反応を伴いながら、不飽和炭化水素が挿入する炭素骨格形成はあまり多く報告されていない。本研究では、ニッケル以外にも、銅を触媒として用い、有機アルミニウムや有機亜鉛等の有機典型金属化合物によるシナジー効果を活用した炭素-炭素二重結合切断を鍵反応とする炭素骨格構築を開発する。特に、基質としてジケテン、エノールエーテル、アルケンやアルキン等の不飽和炭化水素を用いて、カルボニル類や二酸化炭素との挿入反応による新規炭素-炭素結合形成反応を開発する。

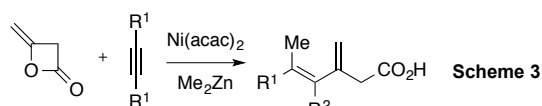
## 2. 研究の目的

本研究では、汎用性が高くかつ安価なニッケル及び銅触媒と有機アルミニウムや有機亜鉛および有機ホウ素等の有機典型金属化合物との相乗効果を活用した新規反応の開発を目指す。

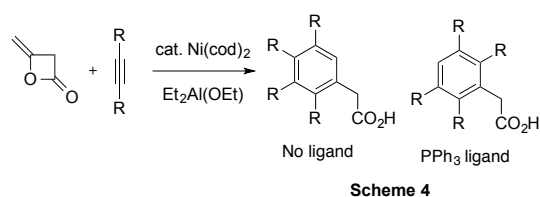


研究代表者らは、以前、ニッケル触媒を用いた不飽和炭化水素化合物に対するカルボニル化合物と有機亜鉛の共役付加反応を開発した。例えば、共役ジエン、アルキン、アルデヒド、ジメチル亜鉛を添加すると、異なる4成分が1分子ずつ位置及び立体選択的に付加反応を行い、3*E*,6*Z*-オクタジエニルアルコールを与えた (Scheme 1)。また、同形式の反応を二酸化炭素雰囲気下で行うと Scheme 1 とは異なる位置選択性で不飽和カルボン酸の合成が可能になった (Scheme 2)。

また、ニッケル触媒存在下、ジケテンに対してアルキンと有機亜鉛及び有機アルミニウムを添加すると、用いる有機金属化合物の種類により反応挙動が異なる。ジメチル亜鉛を用いて反応を行うと、ジケテンのエノール炭素-酸素間結合が切断反応を受け、アルキン挿入とジメチル亜鉛のカップリング反応を同時に受け、ジエニルカルボン酸の位置及び立体選択的の合成が可能になった (Scheme 3, 2014年 *ACIE*)。一方、トリメチルアルミニウム共存下で同形式の反応を行うと、アルキンの二量化反応を伴いながら、ジケテンとメチル基の付加反応が同時に進行し、トリエニルカルボン酸を選択的に与えた。



興味深いことに、トリメチルアルミニウムの代わりにジエチルエトキシアルミニウムを添加すると反応挙動が劇的に変化する。ニッケル触媒存在下、ジケテン、アルキン、ジエチルエトキシアルミニウムを添加すると、フェニル酢酸誘導体が選択的に得られた。更に、同条件下において、トリフェニルホスフィン配位子を加えると、対称性のフェニル酢酸が得られた (Scheme 4)。本反応では、まずジケテンの炭素-炭素二重結合が切断し、引き続きアルキンとの付加反応が進行しているものと予想される。



ジエチルエトキシアルミニウムの代わりに、ジメチルメトキシアルミニウムを用いたところ、フェニル酢酸ではなく、ヘキサジエン酸が得られた。生成物は、一見するとジメチル亜鉛を用いた生成物と異性体の関係にあるように思われるが、両者の間では、異性化を示さない。本反応もジケテンの炭素-炭素二重結合が切断を受けながら進行しているものと思われる。

以上の結果をまとめると、有機亜鉛を用いるとジケテンのエノール炭素-酸素間にアルキンが挿入して生成物を与えるのに対し、ジアルキルモノアルコキシアルミニウムを用いるとジケテンの炭素-炭素二重結合が切断して反応が進行しているようである。これらの反応は、いずれもニッケル触媒と有機亜鉛又は有機アルミニウムによるシナジー効果を活用した特異な反応挙動であると見なされるが、詳細な機構解明には至っていない。

これまで、ニッケル触媒と有機アルミニウムの相乗効果を利用した類似の反応例として、檜山・中尾らによるピリジンに対するアルキンの直截的付加反応を介したビニルピリジン合成が報告されているが、本研究課題のように炭素-炭素二重結合の切断を伴いつつ、アルキン挿入が連続的に進行する例は珍しく、炭素-炭素二重結合の切断反応を伴うタンデム反応として極めて興味深い。

## 3. 研究の方法

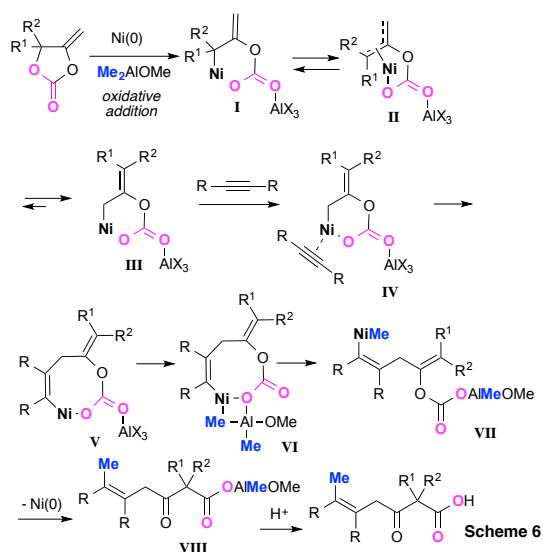
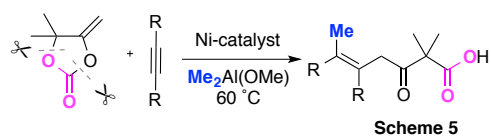
(1) Scheme 3 の結果をさらに発展させる目的で、ニッケル触媒と有機アルミニウムによる相乗効果を利用した炭素-炭素結合の切断反応の開発を行った。ビニルエーテル骨格に注目し、4-メチレン-1,3-ジオキソランによる

アルキン及び有機アルミニウムとの反応を開発した。プロパルギルアルコールと二酸化炭素から合成した4-メチレン-1,3-ジオキソランを基質に用いて、ニッケル触媒存在下、アルキンと有機アルミニウムとの反応を行ったところβ-ケト酸の新規合成法を開発することができた(Scheme 5)。

(2) 銅触媒作用を利用した末端アルキン、有機ホウ素及び二酸化炭素との3成分連結反応を開発した。具体的には、末端アルキンを常圧二酸化炭素雰囲気下、トリアルキルホウ素を反応すると、末端アルキンの末端炭素上に二酸化炭素と有機ホウ素由来のアルキル基が反応し、位置及び立体選択的にアクリル酸誘導体が得られた(Scheme 7)。以下に詳細結果を記す。

#### 4. 研究成果

##### (1) 4-メチレン-1,3-ジオキソランとアルキン及び有機アルミニウムとの炭素-炭素構築の開発



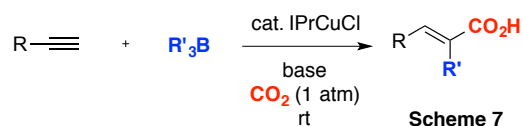
窒素雰囲気及び Ni(cod)<sub>2</sub> 触媒存在下、4-メチレン-1,3-ジオキソランをアルキンとジメチルモノエトキシアルミニウムと混合し、60°C、24 時間反応させたところ、ニッケル触媒に対する環状カーボネートの酸化的付加反応が進行し、アルキン、メチル基による3成分連結反応が進行した。想定される反応機構を Scheme 6 に示す。アリルニッケル中間体を介して進行していると考えられるが、脱炭酸を伴わずに、二酸化炭素が転位反応を行いβ-ケトカルボン酸を与えている点が興味深い。特に、ビニル骨格を有するメタルカーボネートが転位反応を起こし、二酸化炭素を放出することなく炭素-炭素結合形成反応を起こし

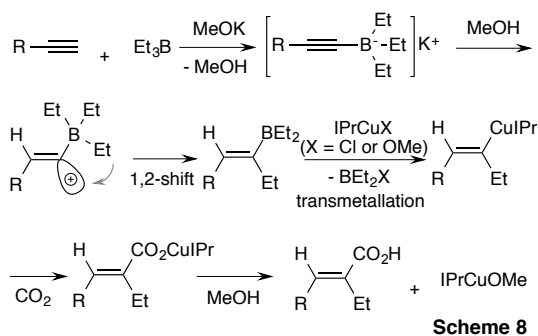
ていることが珍しい。本法は、プロパルギルアルコールと二酸化炭素から合成できるメチレン環状カーボネートの炭素骨格転位反応であるといえる。中間体の炭酸アルミニウムエノレートが1,3-転位を起こし、β-ケト酸を与える二酸化炭素の分子内移動反応は、サボテン等の多肉植物が引き起こすペンケイソウ型有機酸代謝 (CAM 型光合成) に酷似している。夜間に二酸化炭素を取り込み、昼間に二酸化炭素の還元反応を起こす CAM 型植物の炭素固定化の生体系システムにおいて、炭酸アルミニウムエノレートが1,3-転位反応を起こし、β-ケト酸を与えることが報告されている【T. Aida et. al., JACS, 3063(1989)】。つまり、本法は、植物の光合成過程における炭素固定化を実証した例であるといえる。

##### (2) 銅触媒を利用した末端アルキン、有機ホウ素及び二酸化炭素との3成分連結反応

不飽和炭化水素に対する二酸化炭素の挿入反応として、末端アルキン炭素上のジェミナル位における付加反応を利用した高選択的アクリル酸誘導体の新規合成を開発した(Scheme 7)。当研究室では、これまでに、アルキニルトリアルキルボレートの転位反応を活かした新形式のビニルボランの形成法を開発している。本研究においては、IPrCuCl (カルベン銅) 触媒とカリウムメトキシド塩基存在下、末端アルキンとトリアルキルホウ素を常圧二酸化炭素雰囲気下で反応すると、二酸化炭素と有機ホウ素が末端アルキン炭素上で位置および立体選択的に付加反応し、アクリル酸誘導体を与えることを見いだした。アルキンと有機金属化合物を用いた二酸化炭素挿入を伴うアクリル酸誘導体の合成は、既に Hou 等によって報告されているが【Z. Hou et. al., Chem. Eur. J., 15218(2015)】、本法は選択性も反応機構も既往例と全く異なる。アルキニルトリアルキルボレートの1,2-転位によって生じるビニルホウ素の形成には、カリウムメトキシドが最も効果的であることが明らかになった。

本反応は次のような機構で進行していると思われる。アルキニルトリアルキルボレートの転位反応により立体選択的にビニルボランが形成し、IPrCuCl 触媒によるトランスメタル化反応を経て、ビニル銅が生成し、二酸化炭素の挿入を促進している。この場合、塩基の選択は極めて重要であり、塩基性が高い塩基やアセチリドアニオン自体が二酸化炭素と直接反応することができるため、塩基の選択が反応の進行に大きく影響を与えているといえる。本法はビニル銅を形成する高立体選択的カップリング反応として意義高い。





## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

① T. Yamahira, R. Ninokata, G. Onodera, M. Kimura, “Ni-Catalyzed Three-component Coupling of 4-Methylene-2-oxazolidinones, Alkynes, and Trimethylaluminum”, *Heterocycles*, Vol. 95, pp.722-729 (2017). 査読有

DOI: 10.3987/COM-16-S(S)59

② K. Kuge, Y. Luo, Y. Fujita, Y. Mori, G. Onodera, M. Kimura, “Copper-Catalyzed Stereodefined Construction of Acrylic Acid Derivatives from Terminal Alkynes via CO<sub>2</sub> Insertion”, *Org. Lett.*, Vol. 19, pp. 854 – 857 (2017). 査読有

DOI: 10.1021/acs.orglett.6b03860

SYNFACTS Vol. 13, pp. 410 (2017)で Highlight paper として紹介

③ R. Ninokata, T. Yamahira, G. Onodera, M. Kimura, “Ni-Catalyzed CO<sub>2</sub> Rearrangement of Enolative Metal Carbonate for Efficient Synthesis of β-Ketocarboxylic Acid”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 56, pp. 208 – 211 (2017). 査読有

DOI: 10.1002/anie.201609338

SYNFACTS Vol. 13, pp. 195 (2017)で Highlight paper として紹介

④ G. Onodera, G. Hirata, T. Seike, R. Takeuchi, M. Kimura, “Synthesis and X-ray Crystal Structure of Novel Cobalt(II) Complexes Having Oligopyridine Ligands”, *Polyhedron*, Vol. 112, pp. 43-50 (2016). 査読有

DOI: 10.1016/j.poly.2016.03.029

⑤ Y. Mori, T. Kawabata, G. Onodera, M. Kimura, “Remarkably Selective Formation of Allenyl and Dienyl Alcohols via Ni-Catalyzed Coupling Reaction of Conjugated Enyne, Aldehyde, and Organozinc Reagents”, *Synthesis*, Vol. 48, pp. 2385 – 2395 (2016). 査読有

DOI: 10.1055/s-0035-1560448

⑥ G. Hirata, N. Yamada, S. Sanada, G. Onodera, M. Kimura, “Palladium-Catalyzed [4+2] Cycloaddition of Aldimines and 1,4-Dipolar Equivalents via Amphiphilic Allylation”, *Org. Lett.*, Vol. 17, No. 3, pp. 600-603 (2015). 査読有

DOI: 10.1021/ol503614d

⑦ Y. Ohira, T. Mori, M. Hayashi, G. Onodera, M. Kimura, “Three-Component Coupling

Reaction of Enynes, Carbonyls, and Organozinc Reagents”, *Heterocycles*, Vol. 90, No. 2, pp. 832-841 (2015). 査読有

DOI: 10.3987/COM-14-S(K)65

⑧ N. Yamada, G. Hirata, G. Onodera, M. Kimura, “Efficient Synthesis of Pyrrolizidine by Pd-Catalyzed Consecutive Double Amphiphilic Allylation of Nitrile”, *Tetrahedron*, Vol. 71, pp. 6541-6546 (2015). 査読有

DOI: 10.1016/j.tet.2015.04.110

⑨ G. Hirata, G. Onodera, M. Kimura, “Synthesis of Lactones and Lactams from Vinylcyclopropane by Pd-Catalyzed Nucleophilic Allylation”, *Synlett*, Vol. 25, No. 16, pp. 2306-2310 (2014). 査読有

DOI: 10.1055/s-0034-1378566

⑩ Y. Mori, T. Mori, G. Onodera, M. Kimura, “Nickel-catalyzed multicomponent coupling of alkyne, buta-1,3-diene, and dimethylzinc under carbon dioxide”, *Synthesis*, Vol. 46, No. 17, pp. 2287-2292 (2014). 査読有

DOI: 10.1055/s-0033-1339024

⑪ T. Mori, Y. Akioka, H. Kawahara, R. Ninokata, G. Onodera, M. Kimura, “Efficient and selective formation of unsaturated carboxylic and phenylacetic acids from diketene”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 53, No. 39, pp. 10434-10438 (2014). 査読有

DOI: 10.1002/anie.201404816

⑫ T. Mori, Y. Akioka, G. Onodera, M. Kimura, “Ni-Catalyzed Homoallylation of Polyhydroxy N,O-Acetals with Conjugated Dienes Promoted by Triethylborane”, *Molecules*, Vol. 19, No. 7, pp. 9288-9306 (2014). 査読有

DOI: 10.3390/molecules19079288

[学会発表] (計 16 件)

① 森康友紀、小野寺玄、木村正成、Ni-Catalyzed Multicomponent Coupling Reaction of Alkene, Carbon Dioxide, and Organoaluminum Reagent、日本化学会第 97 春季年会 (2017)、神奈川県横浜市、慶應義塾大学、日吉キャンパス (2017, 3.16-19) 2D4-45

② ニノ方亮、小野寺玄、木村正成、「ニッケル触媒と有機アルミニウムを用いた環状カーボネートの骨格変換を介する β-ケト酸合成」、第 63 回有機金属化学討論会、東京都新宿区、早稲田大学西早稲田キャンパス (2016, 9.14-16) P2-66

③ 重野智恵子、森康友紀、小野寺玄、木村正成、「ニッケル触媒によるアルケンと有機アルミニウムおよび二酸化炭素を用いたホモアリルアルコールの合成」、第 53 回化学関連支部合同九州大会、福岡県北九州市、北九州国際会議場 (2016, 7.2) OC-4-028

④ 久家健太、森康友紀、小野寺玄、木村正成、「銅触媒を用いた有機ホウ素と末端アルキン及び二酸化炭素の位置及び立体選択的三成分

連結反応」、日本化学会第 96 春季年会、京都府田辺市、同志社大学 京田辺キャンパス (2016, 3.24-27) 2J2-20

⑤ 石井千尋、米倉篤志、森崇理、小野寺玄、木村正成、「Pd 触媒による第 1 級アルコールとアニリン誘導体との反応による含窒素複素環化合物の新規合成法」、第 45 回複素環化学討論会、東京都新宿区、早稲田大学西早稲田キャンパス(2015, 11.19-21) 1P-16

⑥ 久家健太、森康友紀、小野寺玄、木村正成、「アルキルボレートを紹介した位置及び立体選択的アルケン合成」、2015 日本化学会中国四国支部大会、岡山県岡山市、岡山大学(2015, 11.14-15)

⑦ 米倉篤志、石井千尋、森崇理、小野寺玄、木村正成、「Pd 触媒による酸化反応を利用した含窒素複素環化合物の新規合成法」、第 62 回有機金属化学討論会、大阪府吹田市、関西大学千里山キャンパス(2015, 9.7-9) O2-40

⑧ 木村正成、「パラジウム触媒と有機ホウ素の相乗効果を活用した炭素-炭素結合形成反応」、第 48 回有機金属若手の会 夏の学校、滋賀県高島市、白浜荘(2015, 7.13-15)

⑨ R. Ninokata, T. Mori, G. Onodera, M. Kimura, “Ni-Catalyzed Selective Formation of Unsaturated Carboxylic Acids and Phenylacetic Acids from Diketene”, the 18th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 18), Sitges – Barcelona, Spain (2015, 6.27-7.2)

⑩ 木村正成、「双極的アリル化反応を活用した有用物質創製」、第 39 回有機電子移動化学討論会、長崎県長崎市、長崎大学文教スカイホール(2015, 6.25-26) S1 招待講演

⑪ 石井千尋、向井明日香、森崇理、小野寺玄、木村正成、「Pd 触媒によるアルコールの酸化反応を利用した含窒素複素環化合物の合成」、日本化学会第 95 回春季年会、千葉県船橋市、日本大学理工学部船橋キャンパス (2015, 3.26-29) 1E4-14

⑫ M. Kimura, “Highly Regio- and Stereoselective C-C Bond Formation with Alkyne and Diketene via Oxanickelacycles”, 18<sup>th</sup> Malaysian International Chemical Congress, Kuala Lumpur, Malaysia (2014, 11.3-5).

⑬ Y. Mori, R. Omura, G. Onodera, M. Kimura, “Three Component Coupling Reaction of Conjugated Enyne, Aldehyde, and Organozinc via Oxanickelacycle“, 15<sup>th</sup> Tetrahedron Symposium-Asian Edition, Singapore EXPO, Singapore (2014, 10.28-30) .

⑭ 平田剛輝、里村秀昭、小野寺玄、木村正成、「ホスフィン-ボラン配位子を用いたパラジウム触媒による親電子的アリル化反応」、第 61 回有機金属化学討論会、福岡県福岡市、九州大学医学部百年講堂 (2014, 9.23-25) P3C-23

⑮ 森崇理、川原央帆、二ノ方亮、小野寺玄、木村正成、「ニッケラサイクルを介する不飽和カルボン酸およびフェニル酢酸の選択的合成」第 61 回有機金属化学討論会、福岡県福岡市、九州大学医学部百年講堂 (2014, 9.23-25) O1-14

⑯ 山田尚史、平田剛輝、小野寺玄、木村正成、「ニトリルへの双極的アリル化反応によるピロリジン環構築」、第 44 回複素環化学討論会、北海道札幌市、札幌市民ホール (2014, 9.10-12) 2O-15

[図書] (計 2 件)

① “二酸化炭素を用いた化学品製造技術”, S&T 出版, 監修 杉本裕, 「共役ジエンを使った不飽和カルボン酸合成」木村正成, pp. 118-131 (2016, 04).

② “二酸化炭素を使いこなす! 炭素資源としての有効活用”, 最新のトピックス, 木村正成, 化学, Vol. 70, No. 4, pp. 68-69 (2015, 04).

[産業財産権]  
なし

[その他]  
ホームページ  
<http://www.cms.nagasaki-u.ac.jp/lab/youuki/>

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

小野寺 玄 (ONODERA, Gen)

長崎大学・工学研究科・准教授

研究者番号: 50432969

重光 保博 (SHIGEMITSU, Yasuhiro)

長崎大学・工学研究科・准教授

研究者番号: 90433698

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし