

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 26 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25288019

研究課題名(和文) 触媒反応における多点反応場協同作用の開拓

研究課題名(英文) Cooperative Effect of Multi-Active Sites in Catalytic Reactions

研究代表者

遠藤 恆平 (Endo, Kohei)

東京理科大学・理学部・准教授

研究者番号：70454064

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円

研究成果の概要(和文)：多数の反応点を有する触媒中間体の機能開発について取り組んだ結果、今回は特に、隣接原子による求電子的活性化について進展があった。(1) 求電子的な有機金属中間体であるFischer型カルベン錯体を経由する触媒反応の開発に取り組んだ。カルベン錯体前駆体として、中性で安定なシクロプロペンを用いたところ、シクロプロペンと有機金属試薬の反応によるアリル金属中間体の発生と、適切な求電子剤への連続的な負荷反応が進行することを見出した。(2) 多核錯体触媒を用いるフランンの合成に成功した。(3) 異核金属アロイクラスターによる蟻酸を還元剤として用いる選択的なアルキン還元成功した。

研究成果の概要(英文)：The present project for the development of multi-active sites in catalysis revealed the electrophilic activation by neighboring atoms for the activation of a reactive site. (1) The use of Fischer-type carbene complexes as electrophilic organometallic intermediates realized the tandem nucleophilic addition reaction. The use of stable cyclopropenes as carbene precursors provides an allylmetal intermediate via the reaction with organometallic reagents, followed by the tandem allylation reaction of appropriate electrophiles took place efficiently. (2) The multi-metallic catalysts achieved the asymmetric conjugate addition to give chiral furnaces bearing a quaternary stereogenic center. (3) The bimetallic cluster system showed unique chemo- and stereoselectivity in the reduction of alkynes using formic acid.

研究分野：有機化学

キーワード：分子触媒 有機金属化学 クラスター

### 1. 研究開始当初の背景

多数の反応場が形成する特異的な触媒機能の開発は、ここ半世紀に渡って開発が進められてきた分子触媒の古典的な性質や、設計指針を大きく革新する可能性がある。一般的な分子触媒では、単一の反応点の機能調整法がパターン化しており、単純化を追求したことで、より複雑に多様に変化する分子変換法への需要に応じることが難しくなっている。一方で、多数の反応場により1つの反応を制御する手法では、柔軟性のある触媒設計により、従来法では実現不可能であった触媒機能の発現につながる可能性が高い。そのような背景のもと、いくつかの「多数の反応場の構築」を目指した研究開発が世界中で進められている。ただし、個々の反応場が、それぞれ異なる機能を果たすという設計指針が多い中で、多数の反応場の相互作用により、新しい機能が発現する例は少ない。

### 2. 研究の目的

反応点を精密に配列することで、新しい触媒機能の発現につなげる。具体的には、隣接原子同士の電子軌道の接触が誘起する、電子の授受により、本来の原子の性質を変えることにある。本研究では特に、隣接原子の求電子性に基づき、反応活性点となる原子から電子を引き寄せ、求電子性の向上につながることを期待している。その求電子性の向上により、本来は相互作用に難のある電子豊富な化合物からの電子供与を起点とする反応が進行するかどうか、検証する。また、隣接原子間相互作用による特異的な反応性が発現するか検証することを目的としている。

### 3. 研究の方法

我々がすでに開発した多核金属錯体触媒の設計指針に従い、触媒反応開発を進める。一方で、新たに、金属原子の集合体であるクラスターの作製法、触媒機能について、独自性のあるアプローチで開発を進める。

### 4. 研究成果

#### (1) 求電子的な有機金属中間体を経由する触媒反応

本研究では、隣接原子や官能基による反応点の求電子的な活性化に注目した。すなわち、多点反応場により特異的な反応性を生み出す手法の開発である。なかでも、通常は求核的である有機金属試薬が、求電子的な性質を示す、Fischer 型カルベン錯体を活用することにした(図1)。このカルベン錯体に対する有機金属試薬の求核付加反応により、さらに求核的な中間体、たとえばアリル金属中間体が生じることで、連続的な求核付加反応が進行する(図2)。

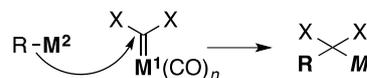


図1 Fischer 型カルベン錯体の反応

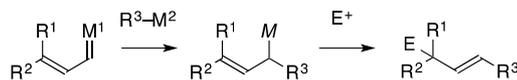


図2 アリル金属中間体の発生

カルベン錯体からアリル金属中間体を発生させるために、原料として、安定なシクロプロペンに注目した(図3)。そこで種々の検討に取り組んだところ、アセタール部位を有するシクロプロペン CPA、有機亜鉛試薬、求電子剤としてヒドラゾン誘導体を用いると、目的とする反応が効率よく進行することを見出した(図4、発表論文6)。

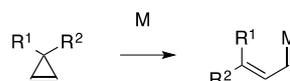


図3 シクロプロペンを用いるカルベン発生

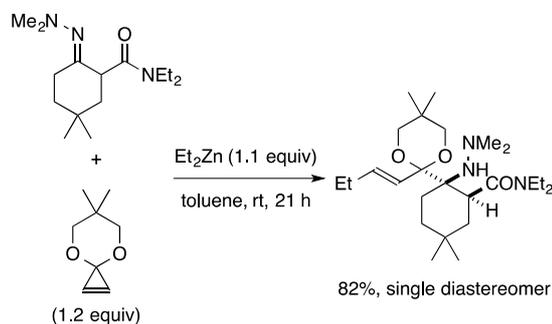


図4 連続的なアリル化反応

本反応の機構として考えられる中間体は2つある。カルベン錯体と、シクロプロピル金属中間体である。シクロプロピル金属中間体の開環反応によりアリル金属中間体が生じることを示唆した過去の例がある。そこでシクロプロピル金属中間体を経由するかどうか確認する意味でも、シクロプロペンへのカルボメタル化反応によるシクロプロピル金属中間体の発生法の開発に着手した。その結果、CuI を触媒とし、先の反応で利用していたヒドラゾン誘導体を配位子とすることで、有機亜鉛試薬の単純なシクロプロペンのカルボメタル化反応が進行し、シクロプロピル亜鉛中間体を与えることを明らかにした(図5、発表論文2)。また、このシクロプロピル亜鉛中間体を用いるアルデヒドへの付加反応を試みたところ、反応はまったく進行しないことがわかった。すなわち、シクロプロペンを用いる連続反応は、シクロプロピル亜鉛を経由していないことが示唆された。

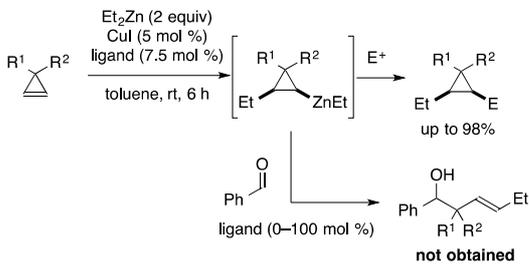


図5 シクロプロピル亜鉛の反応性

そこで、積極的に、カルベン錯体を生成するために、金属触媒の添加を検討した。本反応では、アセタール部位がなければ低収率となり、さらにケトン誘導体への付加は、ほとんど進行しない。これはアセタール部位が亜鉛原子に配位することでアリル亜鉛中間体の反応性が低下しているためと考えられる。アセタール部位を持たない単純なシクロプロペンからのカルベンの生成と、連続的な反応が、銀触媒を用いることで進行することを見出した(図6, 発表論文1)。

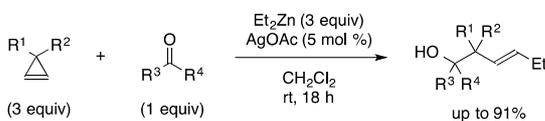


図6 銀触媒による連続的アリル化反応

### (2) 多核錯体触媒の開発

我々の錯体設計指針に基づき調製した多核銅触媒を用いる立体選択的共役付加反応の開発を進め(図7), 不飽和ケトエステルを用いる共役付加/分子内ラクトン化を経る光学活性フラノンの合成に成功した(図8, 発表論文4)。カルボニル基の位に4級不斉を有するフラノンは、他の構造への変換が容易であり、合成中間体として魅力的である。

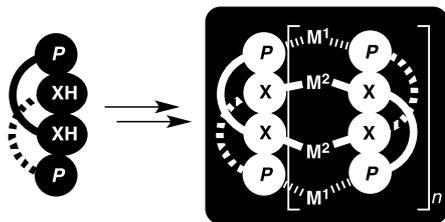


図7 独自の多核錯体設計法

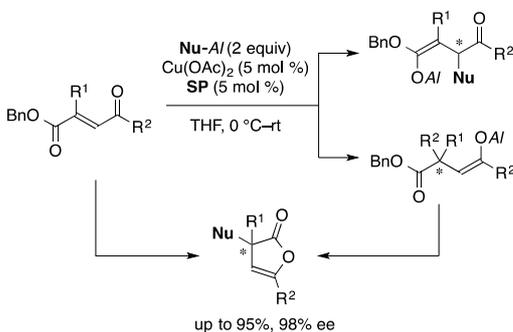


図8 四級不斉を有するフラノンの合成

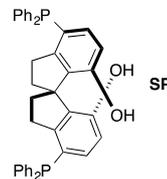


図9 今回の代表的な配位子

また、フッ素置換エノンに対する不斉共役付加反応の開発にも成功した。トリフルオロメチル基は、特に創薬化学において効果的であり、代謝耐性の獲得や有効な薬理活性などが知られている。そこでトリフルオロメチル基の導入法の開発が世界中で進められているが、トリフルオロメチル基とメチル基が置換した全炭素4級不斉の構築例はない。ジメチル基を含む生理活性物質は数多く存在するため、一方のメチル基のみをトリフルオロメチル基に置換することが可能であれば、新しい機能創出につながると考えられる。本研究では、トリフルオロメチル基が置換したエノンに対するトリメチルアルミニウムの不斉共役付加反応により、目的物を高立体選択的に得ることに成功している。今後、データをまとめ、論文として投稿する予定である(図10)。

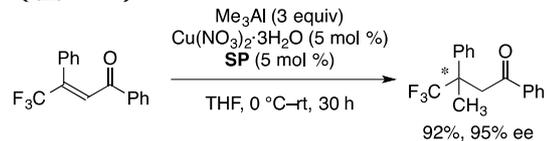


図10 CF<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>-置換4級不斉の構築

### (3) 異核クラスター触媒の開発

クラスターとは金属原子の集合体であり、社会的にも活用されている。たとえば、排ガス処理触媒の表面上にはクラスターが析出しており、その局所構造の解明により、より効率的な触媒の開発が進められている。本研究では、いくつかの異なる金属原子をクラスター化させ、その特異的な触媒機能の開発を進めてきた。また、クラスターの調製法の開発にも着手した。その結果、パラジウムと銅を同時に吸着させて、独自の手法で処理して得た触媒が、蟻酸を用いるアルキンの選択的な還元反応に有効であることを見出した。パラジウムのみを触媒とすると、アルケン、アルカンの選択性などは生じなかったが、今回調製した触媒は、選択的に、Z体のアルケンを与えた(図11)。現在、論文投稿に向けて実験を進めるとともに、透過型電子顕微鏡を用いるクラスターの観測にも取り組んでいる。

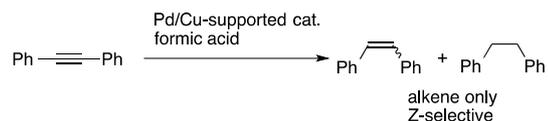


図11 異核アロイクラスターによる還元

以上、本研究では、まだ成果発表に結びついていない内容も含むが、研究拠点の異動に伴う混沌とした状況から復旧しつつあり、今後の成果発表ならびに、さらなる発展に向けた研究に取り組んでいる。

#### 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7件)

Takeo Nakano, Kohei Endo, Yutaka Ukaji, Silver-Catalyzed Allylation of Ketones and Intramolecular Cyclization via Carbene Intermediates from Cyclopropenes Under Ambient Conditions, *Chem. Asian. J.* **2016**, *11*, 713–721, 査読あり.

DOI: 10.1002/asia.201501196

Takeo Nakano, Kohei Endo, Yutaka Ukaji, Copper(I)-Catalyzed Carbometalation of Nonfunctionalized Cyclopropenes Using Organozinc and Grignard Reagents, *Synlett* **2015**, *26*, 671–675, 査読あり.

DOI: 10.1055/s-0034-1379959

Kohei Endo, Takafumi Ishioka, Takanori Shibata, One-Pot Cross-Coupling of Diborylmethane for the Synthesis of Dithienylmethane Derivatives, *Synlett* **2014**, *25*, 2184–2188, 査読あり.

DOI: 10.1055/s-0034-1378561

Kohei Endo, Sayuri Yekeishi, Ryotaro Takayama, Takanori Shibata, Highly Chemo-, Enantio-, and Regioselective Synthesis of  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted Furanones via Cu-Catalyzed Conjugate Addition, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8893–8897, 査読あり.

DOI: 10.1002/chem.201403446

Kohei Endo, Takeo Nakano, Yutaka Ukaji, Catalytic Tandem C–C Bond Formation/Cleavage of Cyclopropene for Allylzincation of Aldehydes or Aldimine Using Organozinc Reagents, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1418–1421, 査読あり.

DOI: 10.1021/ol500208r

Kohei Endo, Takeo Nakano, Shuhei Fujinami, Yutaka Ukaji, Chemoselective Carbozincation of Cyclopropene for C–C Bond Formation and Cleavage in Single Operation, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6514–6518, 査読あり.

DOI: 10.1002/ejoc.201301026

Kohei Endo, Fumiya Kurosawa, Yutaka Ukaji, Silver(I) Oxide-Promoted Cross-Coupling Reaction of (Diborylmethyl)trimethylsilane, *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 1363–1365, 査読あり.

DOI: 10.1246/cl.130643

〔学会発表〕(計9件)

小林友毅・遠藤恆平・宇梶裕, 複核銅錯体触媒を用いた共役ジエノンへの有機金属試薬の不斉共役付加反応の開発, 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, 千葉県船橋市

中野健央・遠藤恆平・宇梶裕, 銀触媒によるシクロプロペンからのビニルカルベノイド中間体の発生と連続するアリル化反応の開発, 日本化学会第95春季年会, 2015年3月27日, 日本大学理工学部船橋キャンパス, 千葉県船橋市

遠藤恆平, 隣接原子による求電子的活性化を鍵とする有機金属触媒反応の開発, 日本化学会第95春季年会, 2015年3月27日, 日本大学理工学部船橋キャンパス, 千葉県船橋市

Kohei Endo, Development of Multinuclear Catalysts for Asymmetric Addition Reactions Using Organometallic Reagents, ICOMC 2014, 2014年7月15日, ロイトン札幌, 北海道札幌市

遠藤恆平, 軌道相互作用を指向した有機金属中間体の制御, 第47回 有機金属若手の会 夏の学校, 2014年9月2日, 休暇村, 広島県竹原市

高山遼太郎・遠藤恆平・柴田高範, 複核金属錯体を用いる不斉共役付加反応によるメチル/トリフルオロメチル置換4級不斉炭素の構築, 日本化学会第94春季年会, 2014年3月29日, 名古屋大学東山キャンパス, 愛知県名古屋市

中野健央・遠藤恆平・宇梶裕, 有機亜鉛試薬を用いたシクロプロペンの開環反応と連続的分子間アリル化反応の開発, 日本化学会第94春季年会, 2014年3月28日, 名古屋大学東山キャンパス, 愛知県名古屋市

石岡孝文・遠藤恆平・柴田高範, ジボリルメタンをC1源とする臭化ヘテロアリールとの連続的鈴木宮浦クロスカップリング反応, 日本化学会第94春季年会 2014年3月28日, 名古屋大学東山キャンパス, 愛知県名古屋市

中野健央, 遠藤恆平, 宇梶裕, 有機亜鉛試薬を用いるシクロプロペン環の化学選択的開環反応を伴った新奇タンデム反応の開発, 有機合成化学協会北陸セミナー, 2013年10月4日, 石川県青少年総合研修センター, 石川県金沢市

〔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〕

<http://endorg.secret.jp/wp/>

<http://endorg.secret.jp/lab/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

遠藤 恆平 (Kohei Endo)

東京理科大学理学部・准教授

研究者番号：70454064

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし