

Title	チェーンウォーキングを経るジエン類の革新的環化異性化反応の開発
Sub Title	Development of Innovative Cycloisomerization of Dienes via Chain Walking
Author	河内, 卓彌(Kochi, Takuya)
Publisher	
Publication year	2015
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2014.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>「チェーンウォーキング」は炭素鎖上を金属種があたかも移動しているように見える機構であり、これを利用して新規な構造をもつポリオレフィンが多く合成されていた。しかしチェーンウォーキングの触媒的有機小分子合成への利用は進んでいなかった。本研究ではチェーンウォーキングを経る炭素-炭素結合生成過程を有機小分子の触媒的合成に利用したジエン類の環化異性化反応の開発に成功した。本反応は様々な1, n-ジエンに適用可能であることが分かったとともに、反応機構に関する検討から実際にチェーンウォーキング機構を経て進行していることを示唆する結果も得た。</p> <p>Chain walking is a mechanism where a metal species looks like moving around on a carbon chain and has been utilized in syntheses of polyolefins having novel structures. However, syntheses of relatively small organic molecules using this mechanism have rarely been investigated. In this research, synthesis of small organic molecules using carbon-carbon bond formation via chain walking was achieved for cycloisomerization of dienes. This reaction is applicable to various 1,n-dienes and mechanistic investigations indicated that the reaction proceeds via a chain-walking mechanism.</p>
Notes	<p>研究種目：挑戦的萌芽研究 研究期間：2012～2014 課題番号：24655088 研究分野：有機金属化学, 有機合成化学</p>
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_24655088seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

平成 27 年 5 月 30 日現在

機関番号：32612

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24655088

研究課題名(和文) チェーンウォーキングを経るジエン類の革新的環化異性化反応の開発

研究課題名(英文) Development of Innovative Cycloisomerization of Dienes via Chain Walking

研究代表者

河内 卓彌 (Takuya, Kochi)

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) 3,100,000 円

研究成果の概要(和文)：「チェーンウォーキング」は炭素鎖上を金属種があたかも移動しているように見える機構であり、これを利用して新規な構造をもつポリオレフィンが多く合成されていた。しかしチェーンウォーキングの触媒的有機小分子合成への利用は進んでいなかった。本研究ではチェーンウォーキングを経る炭素-炭素結合生成過程を有機小分子の触媒的合成に利用したジエン類の環化異性化反応の開発に成功した。本反応は様々な1,n-ジエンに適用可能であることが分かったとともに、反応機構に関する検討から実際にチェーンウォーキング機構を経て進行していることを示唆する結果も得た。

研究成果の概要(英文)：Chain walking is a mechanism where a metal species looks like moving around on a carbon chain and has been utilized in syntheses of polyolefins having novel structures. However, syntheses of relatively small organic molecules using this mechanism have rarely been investigated. In this research, synthesis of small organic molecules using carbon-carbon bond formation via chain walking was achieved for cycloisomerization of dienes. This reaction is applicable to various 1,n-dienes and mechanistic investigations indicated that the reaction proceeds via a chain-walking mechanism.

研究分野：有機金属化学、有機合成化学

キーワード：チェーンウォーキング 環化異性化 パラジウム触媒 五員環化合物 ジエン 1,10-フェナントロリン
配位子 炭素-炭素結合生成

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 β -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 α -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。しかし、チェーンウォーキングの触媒的有機小分子合成においては利用されていない。

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的有機小分子合成を試みた。具体的には、ジエン類の環化異性化を検討した。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るが、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ができれば、炭素-炭素結合生成を行う位置まで金属が炭素鎖上を移動できるため、多重結合導入部位以外での環構築も可能になる。これにより、今までにない型の不活性な $C(sp^3)-H$ 結合の $C-C$ 結合への変換ができると考えた。

3. 研究の方法

チェーンウォーキングを経る環化異性化の反応条件の確立に向けて、まず 1,8-ジエンを用いたチェーンウォーキングを経る環化異性化反応の条件を確立した。そして他の 1, n -ジエンの検討や水素化反応と組み合わせた飽和化合物の合成を行った。さらには基質適用範囲の拡大を行うとともに、本反応を利用した天然有機化合物に関連した有機化合物の合成も試みた。

4. 研究成果

まず基質として、末端オレフィン、シクロヘキセン環の二ヶ所のオレフィン部位を有する 1,8-ジエンであるマロン酸ジメチル誘導体を用いて、フェナントロリンパラジウム錯体を用いて反応を検討したところ、チェーンウォーキングを経る環化異性化反応が進行し、最高収率 84% で目的物が得られた。また、本反応では環化異性化の初期生成物が反応後期ではより安定な四置換オレフィン部位をもつ生成物へと異性化していることがわかった。この生成物の異性化反応は、シクロヘキセン

を添加物として用いることで、抑制可能であることも明らかとなった。

環化異性化後は多くの異性体が生成するため、生成物の単離が困難であった。そこで本反応において主生成物として得られる環化体の精製法の検討を行った結果、オレフィンと銀の相互作用によりオレフィン異性体の分離が報告されている硝酸銀シリカゲルクロマトグラフィーが本反応において生成する異性体混合物の分離に関しても効果的であることが分かったが、単離収率自体は GC 収率よりも低下する結果となった。

そこでさらに単離を容易にするために酸化白金を用いた水素添加反応を行った。その結果、二種類のジアステレオマーに加えて、四置換オレフィン部位をもつ生成物の異性化物、環化していないオレフィン異性化物の水素化体の四種類の生成物に収束した。また、この混合物に対して GPC を用いて生成操作を行うことで、二種類のジアステレオマー混合物を高ジアステレオ選択的に得ることができた。

続いて、1,8-ジエン以外の基質についても、環化異性化反応・水素化反応を検討した。まず、チェーンウォーキングの距離について検討するため、末端オレフィン部位を環化部位との間のメチレン鎖の長さを 0 から 7 まで変化させたところ、いずれの場合にも GC 収率 75% 以上で目的のビシクロノナン誘導体を得られた。

さらに、以上の検討ではマロン酸ジメチルを用いていた二つのオレフィンの連結部位について検討した。その結果、マロン酸ジエチルやマロン酸ジ-*t*-ブチル誘導体を用いた場合にも、同様にチェーンウォーキングを経る環化異性化が進行し、対応するビシクロノナン誘導体が高収率で得られた。また、メルドラム酸誘導体やトシルアミド誘導体を用いた場合にも、同様の環化異性化に成功し、五員環生成物を得ることができた。

またシクロヘキセン以外の内部オレフィン部位をもつ 1, n -ジエンに関しても検討を行った。鎖状内部オレフィン部位をもつ 1,8-ジエンを用いてフェナントロリンパラジウム錯体による環化異性化および酸化白金による水素添加反応を行ったところ、シクロヘキセン部位をもつジエンと同様に五員環骨格が形成し、シクロペンタン誘導体が GC 収率 91%、ジアステレオマー比 >98:2 で得られた。続いて、オレフィン間の距離の異なる鎖状ジエンを用いて検討を行ったところ、1,7-ジエンから 1,14-ジエンまでの基質より五員環化合物が GC 収率

77-91%で得られた。またこれらの鎖状の基質に関しても、連結部位にエチルエステル、*t*-ブチルエステルをもつ基質やトシルアミド部位をもつ基質を用いても対応する五員環生成物が60-83%で得られた。さらに三置換オレフィン部位をもつ1,8-ジエンを用いても反応は進行し、二級アルキル基を五員環上にもつ化合物が得られた。リンカー部位の四級炭素を三級炭素とした基質でも反応の進行が確認できた。

本環化異性化反応に関する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CD₂基として検討を行ったところ、半分以上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。

また本環化異性化・水素添加反応を利用して、プロスタグランジン類の基本骨格である炭化水素、プロスタンの合成を行った。まずマロン酸エステル由来の1,12-ジエンの環化異性化・水素化を行い、対応する五員環生成物を得た。続いて加水分解、脱炭酸によりモノカルボン酸へと変換し、Barton脱炭酸反応により目的物を得た。

以上、本研究ではチェーンウォーキングを経る炭素-炭素結合生成過程を有機小分子の触媒的合成に利用したジエン類の環化異性化反応の開発に成功した。本反応は様々な1, *n*-ジエンに適用可能であることが分かったとともに、反応機構に関する検討から実際にチェーンウォーキング機構を経て進行していることを示唆する結果も得た。

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 1 件)

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

“Chain-Walking Strategy for Organic Synthesis: Catalytic Cycloisomerization of 1, *n*-Dienes”

Journal of the American Chemical Society

査読有、134 巻、2012 年、16544-16547

〔学会発表〕(計 11 件)

Taro Hamasaki, Fumitoshi Kakiuchi, and Takuya Kochi

“Five-Membered Ring Formation by Chain-Walking Cycloisomerization of Various 1, *n*-Dienes”

the 2nd International Conference on Organometallics and Catalysis (OM&cat-2014)

2014 年 10 月 28 日、東大寺総合文化センター (奈良県・奈良市)

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利用した様々な 1, *n*-ジエン類の環化異性化反応」

第 31 回有機合成化学セミナー

2014 年 9 月 17 日、休暇村志賀島 (福岡県・福岡市)

Taro Hamasaki, Fumitoshi Kakiuchi, and Takuya Kochi

“Chain-Walking Cycloisomerization of Various 1, *n*-Dienes Catalyzed by Palladium Complexes”

the XXVI International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC 2014)

2014 年 7 月 17 日、ロイトン札幌 (北海道・札幌市)

Taro Hamasaki, Fumitoshi Kakiuchi, and Takuya Kochi

“Synthesis of Cyclic Compounds by Cycloisomerization of Various 1, *n*-Dienes via Chain Walking”

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)

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

キングを経る様々な 1,n-ジエン類の環化異性化反応」

第 66 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム

2013 年 11 月 30 日、東京工業大学大岡山キャンパス（東京都・目黒区）

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

“Cycloisomerization of 1,n-dienes via chain walking catalyzed by palladium complexes”

The Sixteenth International Symposium on Relations between Homogeneous and Heterogeneous Catalysis (ISHHC-16)

2013 年 8 月 5 日、北海道大学学術交流会館（北海道・札幌市）

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

“Palladium-Catalyzed Cycloisomerization of Various Dienes via Chain-Walking”

the 20th EuCheMS Conference on Organometallic Chemistry (EUCOMC XX)

2013 年 7 月 2 日、St. Andrews（UK）

濱崎太郎、垣内史敏、河内卓彌

「チェーンウォーキングを経る非環状 1,n-ジエンの環化異性化反応」

日本化学会第 93 春季年会

2013 年 3 月 22 日、立命館大学びわこ・くさつキャンパス（滋賀県・草津市）

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

“Pd-Catalyzed Chain-Walking Cycloisomerization of 1,n-Dienes”

the Twelfth International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12)

2012 年 11 月 15 日、リーガロイヤルホテル京

都（京都府・京都市）

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

“Chain-Walking Strategy for Catalytic Cycloisomerization of 1,n-Dienes”

the XXV International Conference on Organometallic Chemistry (XXV ICOMC)

2012 年 9 月 3 日、Lisbon（Portugal）

浜崎太郎、河内卓彌、青山由果、河崎純一、垣内史敏

「チェーンウォーキングを利用した sp^3 炭素上での炭素 - 炭素結合生成を経る 1,n-ジエン類の触媒的環化異性化反応」

第 1 回 JACI/GSC シンポジウム

2012 年 6 月 13 日、ベルサール神田（東京都・千代田区）

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

(2)研究分担者

該当なし

(3)連携研究者

該当なし