

Title	フィッシャー型カルベン錯体の触媒的発生を経る炭素-炭素結合生成反応の開発
Sub Title	Development of carbon-carbon bond-forming reactions via catalytic generation of Fischer-type carbene complexes
Author	垣内, 史敏(Kakiuchi, Fumitoshi)
Publisher	
Publication year	2025
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2024.)
JaLC DOI	
Abstract	入手容易な末端アルキンと求核剤として第二級アミンを用いるカップリングによりFischer型ロジウムカルベン錯体を触媒的に発生させるという我々が独自に開発した手法を利用した新規分子変換反応を開発した。末端アルキン 2 分子と第二級アミン 1 分子の反応による共役ジエナミンの合成が行えることを見出した。さらにこの知見を基にして、末端アルキンと内部アルキン、第二級アミンが1:1:1でカップリングした共役ジエナミンを選択的に与える反応へと展開できることを明らかにした。末端アルキン部位と内部アルキン部位を持つ1,n-ジインと第二級アミンとの反応では環状ジエナミンを与えることを見出した。 We have developed new catalytic reactions using alkynes and secondary amines. We have found that (quinolinolato)rhodium complexes can transform terminal alkynes to rhodium-vinylidene complex and this vinylidene complexes react with secondary amines to afford the corresponding Fischer-type rhodium-aminocarbene complexes. In this study, we found that conjugated dienamines can be synthesized by the reaction of two molecules of terminal alkynes with one molecule of secondary amine. This homo dimerization type dienamine synthesis can be extended to a coupling reaction of terminal alkynes, internal alkynes, and secondary amines, yielding conjugate dienamines. When the reaction was performed using 1,n-diynes having a teminal and internal alkyne moieties and secondary amines, cyclic conjugate dienamines were obtained in good yield with excellent regioselectivity.
Notes	研究種目：基盤研究 (B) (一般) 研究期間：2021～2023 課題番号：21H01944 研究分野：有機合成化学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_21H01944seika

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.

令和 7 年 5 月 13 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H01944

研究課題名(和文) フィッシャー型カルベン錯体の触媒的発生を経る炭素-炭素結合生成反応の開発

研究課題名(英文) Development of carbon-carbon bond-forming reactions via catalytic generation of Fischer-type carbene complexes

研究代表者

垣内 史敏 (Kakiuchi, Fumitoshi)

慶應義塾大学・理工学部(矢上)・教授

研究者番号：70252591

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：入手容易な末端アルキンと求核剤として第二級アミンを用いるカップリングによりFischer型ロジウムカルベン錯体を触媒的に発生させるという我々が独自に開発した手法を利用した新規分子変換反応を開発した。末端アルキン2分子と第二級アミン1分子の反応による共役ジエナミンの合成が行えることを見出した。さらにこの知見を基にして、末端アルキンと内部アルキン、第二級アミンが1:1:1でカップリングした共役ジエナミンを選択的に与える反応へと展開できることを明らかにした。末端アルキン部位と内部アルキン部位を持つ1,n-ジインと第二級アミンとの反応では環状ジエナミンを与えることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、ソフトなロジウムI価錯体にハードで電子供与能が高いキノリノラート配位子を導入することで、ロジウム上の電子密度が向上し、末端アルキンと効率的に反応してロジウムビニリデン錯体へ変換できるという、金属-炭素二重結合を持つ化学種発生の新手法の創成を達成した。また、このビニリデン錯体はアミンと効率的に反応してFischer型錯体へ変換されることと、それらカルベン錯体が他のアルキンと反応できる位の反応性を持つという特徴を利用した金属カルベン錯体発生の新指導原理を創出した。これまで化学量論量の金属カルベン錯体が必要であった反応を、末端アルキンを用いて触媒的に達成できる画期的手法を開発できた。

研究成果の概要(英文)：We have developed new catalytic reactions using alkynes and secondary amines. We have found that (quinolinolato)rhodium complexes can transform terminal alkynes to rhodium-vinylidene complex and this vinylidene complexes react with secondary amines to afford the corresponding Fischer-type rhodium-aminocarbene complexes.

In this study, we found that conjugated dienamines can be synthesized by the reaction of two molecules of terminal alkynes with one molecule of secondary amine. This homo dimerization type dienamine synthesis can be extended to a coupling reaction of terminal alkynes, internal alkynes, and secondary amines, yielding conjugate dienamines.

When the reaction was performed using 1,n-diynes having a terminal and internal alkyne moieties and secondary amines, cyclic conjugate dienamines were obtained in good yield with excellent regioselectivity.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ロジウム触媒 キノリノラート配位子 末端アルキン Fischer型カルベン 炭素-炭素結合生成 ビニリデンロジウム

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

有機合成化学分野では、入手容易な化合物を用いて短工程で選択性良く目的の化合物を合成するために、これまで数多くの反応が開発されている。中でも遷移金属錯体を用いる合成反応は、触媒的分子変換が行えることに加えて、反応性が高すぎるため取り扱い困難な化学種を遷移金属錯体として安定化させることで反応剤として利用できることから様々な研究が行われている。

高反応性の化学種の一つに2価の炭素種であるカルベンがある。それらを遷移金属で安定化させた金属カルベン錯体は、アルケンやアルキンのメタセシス反応や炭素-炭素多重結合への付加反応、X-H (X=C, N, O など) 結合への挿入反応など、様々な分子変換反応における重要中間体である。カルベン炭素にヘテロ原子を持つ Fischer 型カルベン錯体を利用する反応では、ヘテロ原子を持つメチレン部位を炭素上に導入可能であるため有用性が高い。Fischer 型カルベン錯体を用いる反応は、化学量論量の6族金属の Fischer 型錯体をパラジウム触媒と反応させる方法やロジウム触媒を用いる方法が報告されているが、いずれの場合にも化学量論量の Fischer 型カルベン錯体の使用が必要となる。我々が研究を行う時点では、触媒的に発生させた Fischer 型カルベン錯体を用いて分子変換を行う反応は1例知られているのみであり、ほぼ手付かずの研究分野であり、新規反応系の開拓が望まれていた。

このような背景の下、本研究では我々が開発した入手容易な末端アルキンが電子豊富な遷移金属との反応による、金属ビニリデンへの変換後、その化学種にアルコールやアミンが反応することで触媒的に Fischer 型カルベン錯体を発生させることができる手法を利用して、多様な型の炭素-炭素結合生成反応の開発を目指して研究を行った。

2. 研究の目的

遷移金属カルベン錯体を用いる反応は、カルベン部位が様々な反応性を有するため、それらを利用した多彩な分子変換反応が開発されており、有機合成化学における重要な分野である。カルベン炭素上にヘテロ原子を持つ Fischer 型カルベン錯体を利用する方法は、官能基を持つ2価の炭素を分子変換の素子として利用することできるため、通常の有機合成手法では達成が困難な変換が可能となり有用性が高い手法である。

Fischer 型カルベン錯体を有機合成反応に用いる場合、6族遷移金属カルボニル錯体から有機リチウム反応剤などの炭素アニオン種との反応を利用して調製した錯体を原料に用いる方法が広く研究されている (図1)。これら錯体の合成は、カルベン錯体発生のために高反応性の試薬との反応を経る手法が取られるため、共存可能な官能基が限定的になる場合や、化学量論量以上の金属廃棄物の発生が不可避である。これらの錯体を利用することなく、反応系中で Fischer 型カルベン錯体を発生させて触媒反応に利用することができれば、元素を無駄にしない α -ヘテロカルベン炭素導入の効率的な手法となり、金属カルベン錯体を利用する有機合成分野における新機軸と成り得る。

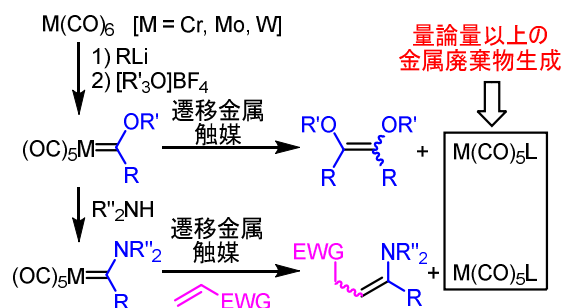


図1. Fischer型カルベン錯体の触媒反応への利用例

これらの錯体を利用することなく、反応系中で Fischer 型カルベン錯体を発生させて触媒反応に利用することができれば、元素を無駄にしない α -ヘテロカルベン炭素導入の効率的な手法となり、金属カルベン錯体を利用する有機合成分野における新機軸と成り得る。

本申請者は、ソフトな金属である1価ロジウムに対して、親和性が低いハードな性質を持つ8-キノリノラート (Q と略記) が配位子したロジウム錯体 (以下、(Q)Rh(L) (L = 1,5-cyclooctadiene などの配位子) と表記) とすることで、ロジウムに新しい触媒活性を発現させるという独創的な考えの基、(Q)Rh(L)触媒に用いる末端アルキンの変換反応を様々達成している。これまでの検討で、(Q)Rh(L)触媒存在下で末端アルキンとアルコールとの反応を行うことで逆 Markovnikov 型付加で進行させる反応系や、アミンとの反応ではロジウムアミノカルベン錯体を触媒的に発生さ

せられる反応系を創成している。本研究では、有機合成化学における新しい触媒的分子変換手法の開発のみならず、ソフトな遷移金属とハードな配位子の組み合わせを利用することで遷移金属に新規な反応性を発現させる新規指導原理の創成を目指して検討を行った（図2）。

高い電子供与能

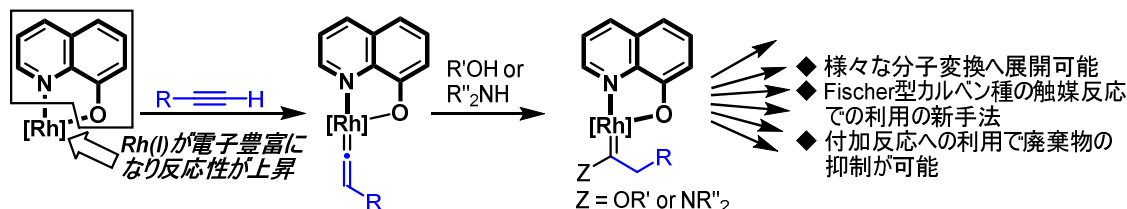


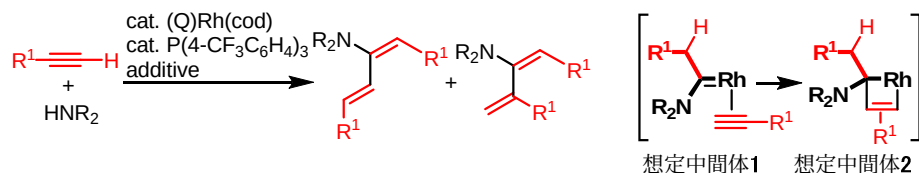
図2. 本研究計画

3. 研究の方法

本研究は、【課題1】「末端アルキンと求核剤とのカップリング反応の開発」、【課題2】「末端アルキンと内部アルキン、求核剤とのカップリング反応の開発」、【課題3】「1,n-ジインと求核剤との反応による環状エナミンの合成法の開発」、【課題4】「末端アルキン、1,n-ジイン、求核剤との反応によるシクロペンタジエン類合成法の開発」の4つの課題の達成を目的として課題1から順に検討を行った。

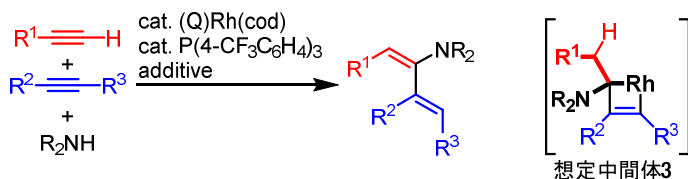
【課題1】「末端アルキンと求核剤とのカップリング反応の開発」 末端アルキンと第二級アミンとの反応を(Q)Rh(cod)錯体を触媒に用いて行うことで、ロジウムアミノカルベン種の発生を経由するエナミンが効率的に得られることを先の検討で見出していた。この知見を基にして、アルキンとアミンが

1 : 1で反応した結果生じるアミノカルベン種（図3，想定中間体1）がもう一分子の末端アルキンと反応する

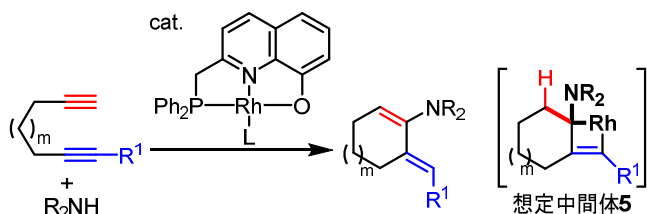


ことで、メタラシクロブテン中間体（図3，想定中間体2）の生成を経て共役ジエナミンを与える反応の検討を行った。

【課題2】「末端アルキンと内部アルキン、求核剤とのカップリング反応の開発」 課題1の内容を発展させα-アミノカルベン種の捕捉を内部アルキンで行うことで3成分の効率的にカップリングを進行させ、共役ジエナミンを与える触媒反応の開発を目指して検討した。課題1で達成を目指す反応は、同一の末端アルキンを連続して取り込むことで共役ジエナミンを合成するものであるが、本課題では反応性が異なるアルキンを連続して取り込むことで、3成分カップリングを経る共役ジエナミンの合成を行える新触媒反応の開発を行った（図4）。



【課題3】「1,n-ジインと求核剤との反応による環状エナミンの合成法の開発」課題1，2では、分子間で末端アルキン2分子を取り込む反応と分子間で末端アルキンと内部アルキンを各々1分子ずつ取り込む反応の開発を目指した検討を行った。課題3では、反応させるアルキン部位を分子内に配置した1,n-ジインにするこ



とで、環状ジエナミン骨格を持つ化合物の合成への展開を目指して検討を行った（図5）。本反応は、末端アルキンがロジウムと反応することで生じるピニリデンロジウム種が、第二級アミンと反応してロジウムアミノカルベン錯体を生じることが重要である。本研究を行うまでに蓄積した知見と課題1，2を実施途上で見出した知見を基にして、選択的に末端アルキンが反応できる触媒系の開発を検討した。

【課題4】「末端アルキン、1,n-ジイン、求核剤との反応によるシクロペンタジエン類合成法の開発」 課題4の成果を基にして、末端アルキンから生じるアミノカルベン錯体が内部ジインと反応することで、二環式構造を持つシクロペンタジエンルアミン類の合成法を開発を目指して検討を行った(図6)。この反応では、課題1での検討内容のような、末端アルキンと第二級アミンだけの反応の抑制が重要な因子になると想定された。

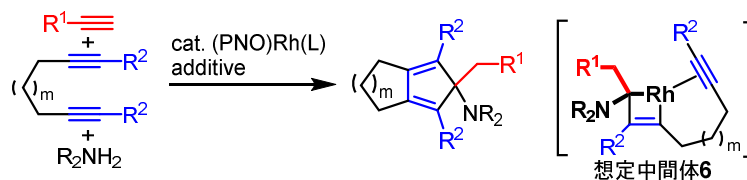


図6.末端アルキンと1,n-内部ジイン、第二級アミンの反応によるシクロペンタジエン類合成法の開発

4. 研究成果

末端アルキンと求核剤としてアミンを用いる反応により Fischer 型ロジウムカルベン錯体を発生させ、それらが他のアルキンと反応することで、新形式の炭素-炭素結合生成が進行する新合成手法の開発を検討した。その結果、2分子のアルキンと1分子のアミンのカップリング反応が効率よく進行したジエナミンが生成することを見出した。

【課題1】「末端アルキンと求核剤とのカップリング反応の開発」では、キノリノラトロジウム(1,5-シクロオクタジエン) 錯体 **1a** と $P(4-CF_3C_6H_4)_3$ から生じる触媒を用いて、末端アルキン2分子と第二級アミン1分子との反応で生成した共役ジエナミンを合成する手法を開発した。この反応では、DMA 溶媒と CsF を用いることが反応を円滑に進行させるために有効であることを見出した。またこの反応では、末端アルキンが head-to-tail で結合した生成物と head-to-head で結合した生成物の混合物を与えた。1 次生成物である共役ジエナミンの安定性が十分でなかったため、生成物のエナミン部位の二重結合を $NaBH(OAc)_3/AcOH$ で還元することにより、生成物に対応するアリルアミン **4** と **5** に変換して単離した。様々な脂肪族末端アルキンと第二級アミンを本反応に適用することが可能であった。2:1 型カップリング反応を選択的に進行させるためには、高極性溶媒である DMA を用いることが重要であった。この反応を低極性溶媒であるトルエンを用いて行った場合には、2:1 カップリング生成物は得られず、1:1 で付加したエナミンが選択的に得られることが明らかとなった。このように、溶媒の極性を変化させるだけで、アルキンとアミンの反応の形式が大きく変化する、という興味深い結果を得た。

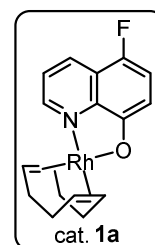
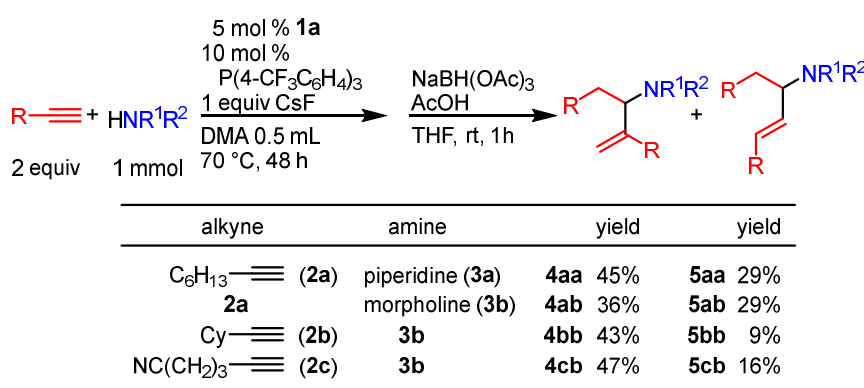


図7. 末端アルキン2分子と第二級アミン1分子のカップリング反応

【課題2】「末端アルキンと内部アルキン、求核剤とのカップリング反応の開発」では、課題1での知見を基にして、末端アルキンと内部アルキン、第二級アミンの3成分カップリングを効率的に進行させる触媒系の開発を検討した。その結果、課題1で見出したロジウムキノリノラト **1a** と $P(4-CF_3C_6H_4)_3$ からなる触媒系が、本反応の達成にも有効であることを見出した。この反応では、溶媒と塩基の選択が反応性を制御するために重要であるという知見を得た。反応には極性が高い溶媒の使用が、高い触媒活性発現に有効であった。さらに、塩基としては無機塩より有機塩基の利用が目的の

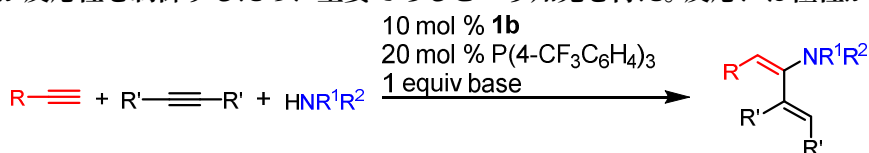


図8. 末端アルキン、内部アルキン、第二級アミンのカップリング反応

1:1:1 カップリング体を選択的に与えるために有用であることを見出した(図8)。末端アルキンは脂肪族末端アルキンを利用することが可能であった。一方で内部アルキンについては、アルキル置換内部アルキンは反応性が低下する傾向を示す事が明らかとなった。アルキンのロジウム

キノリノラト錯体への反応性の違いを上手く利用することで、異なるアルキン間で選択的に結合生成が起こったジエナミンを合成できる触媒反応の開発を達成した。

【課題3】「1,n-ジインと求核剤との反応による環状エナミンの合成法の開発」では、末端アルキン部位と内部アルキン部位を分子内に持つ基質を使うことで、環状ジエナミン骨格を持つ化合物へと変換する手法を開発した。末端アルキン部位と内部アルキン部位の両方を持つ1,5-および1,6-ジインを基質に用い、第二級アミンとの反応をロジウムキノリノラト錯体を触媒に用いて行った。この反応では、課題1, 2とは異なりホスフィンを追加するのではなく、キノリノラト部位にホスフィンを導入した(PNO)Rh 錯体 (1b) を触媒に用いることで、カップリング反応が効率的かつ選択的に進行することを見出した (図9)。

この反応では、末端アルキン部位でロジウムビニリデン中間体が生成し、次いでアミンとの反応によりロジウムアミノカルベン種を与える。その後、この化学種が内部アルキンと反応して対応する5員環および6員環エナミンへと変換される経路で進行すると考えられる。通常の6族元素のアミノカルベン錯体を利用する場合には、錯体の安定性が高すぎるため化学量論量の利用が必要となる。これに対して本反応系では、中間体のアミノカルベン種が2分子目のアルキンを取り込んで二環性のメタラシクロブテンを生じる位の活性を持てるため、このような1,6-ジインの環化を経る共役ジエナミン生成が進行したと考えられる。この様な(PNO)Rh 錯体

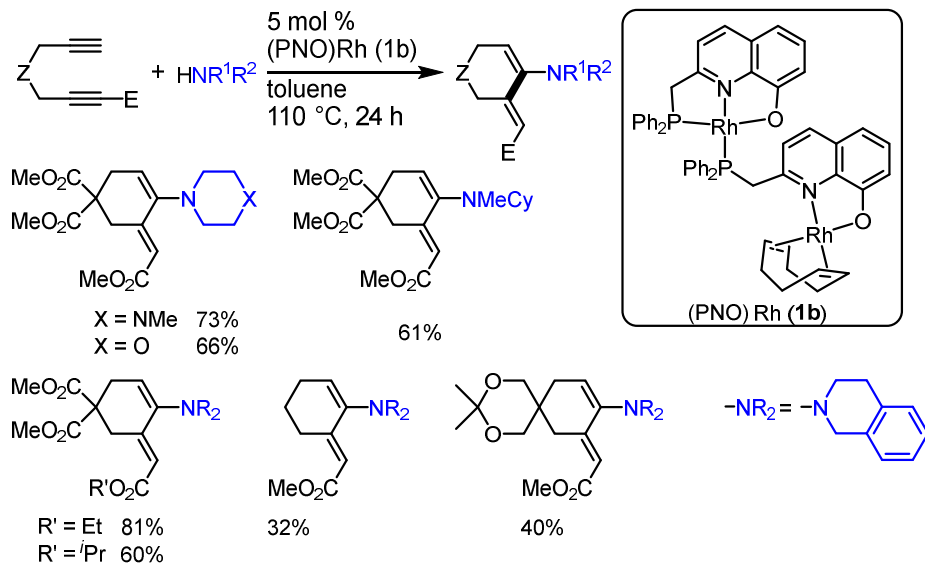


図9. 1,6-ジインと第二級アミンのカップリング反応

を持つ特有の反応性によって、本触媒反応が達成できたと考えられる。

さらに、この反応系はベンゼン環のオルト位に2つのアルキニル基を持つ1,5-ジアルキンを経る共役ジエナミン生成が進行したと考えられる。この様な(PNO)Rh 錯体

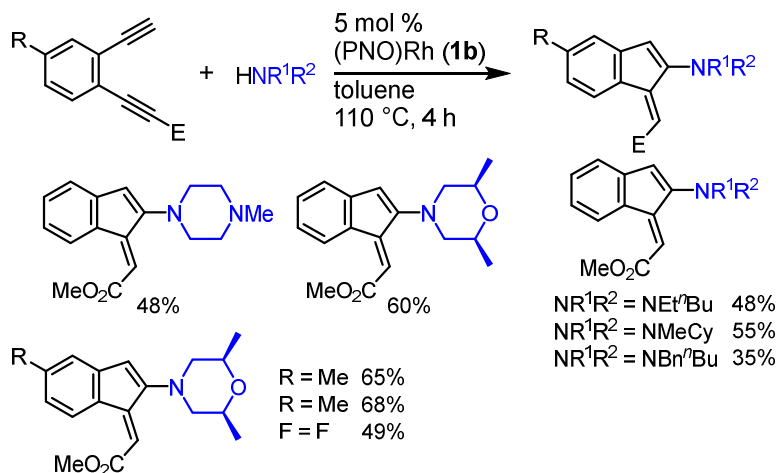


図10. 1,5-ジインと第二級アミンのカップリング反応

【課題4】「末端アルキン、1,n-ジイン、求核剤との反応によるシクロペンタジエン類合成法の開発」 課題4の成果を基にして、末端アルキンから生じるアミノカルベン錯体が内部ジインと反応することで、二環式構造を持つシクロペンタジエンルアミン類の合成法を開発を目指して検討を行った。図6に示した形式の反応の開発を目指して種々検討を行ったが、末端アルキンとアミンとの反応だけが進行する場合や、まったく生成物が得られる無い場合など、目的の反応の進行を達成することができなかった。内部ジインのロジウムへの配位力が強く、ロジウムの触媒活性が低下してしまうのが触媒活性を示さなかった原因の一つと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Morimoto Yoshihiko, Kochi Takuya, Kakiuchi Fumitoshi	4. 巻 104
2. 論文標題 Anti - <i>Markovnikov</i> Addition of Anilines to Aliphatic Terminal Alkynes Catalyzed by an 8 - Quinololinolato Rhodium Complex	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Helvetica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 e2100125
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/hlca.202100125	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Y. Morimoto, T. Kochi, F. Kakiuchi	4. 巻 86
2. 論文標題 Rhodium-Catalyzed Anti-Markovnikov Hydroamination of Aliphatic and Aromatic Terminal Alkynes with Aliphatic Primary Amines	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 13143-13152
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.joc.1c01636	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Y. Morimoto, M. Hamada, S. Takano, K. Mochizuki, T. Kochi, F. Kakiuchi	4. 巻 23
2. 論文標題 2:1 versus 1:1 Coupling of Alkylacetylenes with Secondary Amines: Selectivity Switching in 8-Quinololinolato Rhodium Catalysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 3803-3808
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.orglett.1c00094	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Goto Hibiki, Shiomi Ryosuke, Shimizu Taiyoh, Kochi Takuya, Kakiuchi Fumitoshi	4. 巻 26
2. 論文標題 Synthesis of Cyclic 2-Aminodienes and Aminobenzofulvenes by Rhodium-Catalyzed Hydroaminative Cyclization of Diynes	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 10152~10157
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.orglett.4c03877	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 1件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 垣内史敏
2. 発表標題 キノリノラトロジウム触媒を用いる末端アルキンの新規変換反応の開発
3. 学会等名 第82回有機合成化学協会 関東支部シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 後藤響己、塩見亮介、河内卓彌、垣内史敏
2. 発表標題 ロジウム触媒を用いたアミノカルベン中間体を経るジイン類の環化ヒドロアミノ化反応
3. 学会等名 第68回有機金属化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 後藤響己、河内卓彌、垣内史敏
2. 発表標題 ロジウム触媒を用いた1,5-ジイン類の環化ヒドロアミノ化反応によるベンゾフルベン誘導体の合成
3. 学会等名 日本化学会第103回春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoshihiko Morimoto, Takuya Kochi, and Fumitoshi Kakiuchi
2. 発表標題 Anti-Markovnikov Addition of Aliphatic and Aromatic Primary Amines to Terminal Alkynes by an 8-Quinolinolato Rhodium Catalyst
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塩見亮介、河内卓彌、垣内史敏
2. 発表標題 ロジウム触媒を用いたアミノカルベン中間体を経るジイン類の環化ヒドロアミノ化反応
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森本圭彦、河内卓彌、垣内史敏
2. 発表標題 キノリノラトロジウム触媒を用いた末端アルキン、内部アルキンおよび第二級アミンの三成分カップリング反応
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

—

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------