

平成 22 年 5 月 17 日現在

研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19390001  
 研究課題名（和文）イミダゾリウム塩から派生する化学種の特性を利用した  
 新しい反応の開発と応用  
 研究課題名（英文）Novel Reaction Using Active Species Derived from Imidazolium Salts

研究代表者  
 佐藤 美洋 (SATO YOSHIHIRO)  
 北海道大学・大学院薬学研究院・教授  
 研究者番号：90226019

研究成果の概要（和文）：本研究は、「共通の前駆体」であるイミダゾリウム塩から派生する「化学種」であるにも拘わらず、これまで別個に研究されてきた二つの化学種、「含窒素ヘテロ環カルベン（NHC）」と「イオン液体（IL）」のインターフェースにあたる部分の化学に焦点を絞ったものである。その結果、配位子としての NHC の特徴を生かしたいくつかの新たな反応の開発に成功し、更に IL の機能を利用した新たな「触媒リサイクル型反応」を開発することができた。

研究成果の概要（英文）：The objective of this research is comprehensive understanding of the chemistry of N-heterocyclic carbenes (NHCs) and that of ionic liquids (ILs), those have recently received much attention but have been independently studied. During the term of this research project, we have succeeded in finding a novel catalytic asymmetric three-component coupling reaction of 1,3-diene, aldehyde, and silanes using a chiral NHC nickel complex. And, we have also established two Rh-catalyzed cyclizations, in which catalyst can be recycled in several times, by using IL as a reaction medium.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	6,200,000	1,860,000	8,060,000
2008 年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
2009 年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
年度			
年度			
総計	14,000,000	4,200,000	18,200,000

研究分野：有機合成化学，有機金属化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：遷移金属錯体，含窒素ヘテロ環カルベン，イオン液体，環境調和型反応

## 1. 研究開始当初の背景

近年、イミダゾリウム塩から派生する二つの化学種、すなわち「含窒素ヘテロ環カルベン（N-Heterocyclic Carbene, 以下 NHC と略す）」と「イオン性液体（Ionic Liquid, 以下 IL と略す）」に関する化学が注目されてい

る。申請者らのグループでは早い段階からこの興味深い二つの化学種に関する研究を行ってきたが、「共通の前駆体」であるイミダゾリウム塩から派生する「化学種」であるにも拘わらず、これまで NHC と IL の化学は個別に発展してきた歴史があり、その関連性と

いう観点から研究された例はほとんどなかった。そこで申請者らは、これまで行ってきた「NHCに関する化学」及び「ILに関する化学」の研究を通して培ってきた知見をもとに、その「インターフェース」に相当する部分の研究を推進したいと考え、本研究に着手した。

## 2. 研究の目的

本研究課題の目的は、「共通の前駆体」であるイミダゾリウム塩から派生する「含窒素ヘテロ環カルベン (NHC)」及び「イオン性液体 (IL)」という二つの互いに関連のある「化学種」の統合的理解とそのインターフェースにあたる部分の化学に焦点を絞ったものである。すなわち、これらの二つの化学種の研究を通して、(1) 配位子としての NHC の特徴を生かした新たな反応の開拓、(2) 配位子としての NHC の機能を持った新しい IL の創製、(3) NHC の強力な配位能を利用し「触媒リサイクル型反応」で問題となる IL 層からの触媒の流出 (リーチング) を防止するための技術の開発、の三点が具体的な目標である。

## 3. 研究の方法

(1) 「触媒リサイクル型反応」を志向した配位子の設計：一般に金属錯体は、電荷を持たない「中性錯体」、電荷を持つ「アニオン錯体」及び「カチオン錯体」に分類される。これらの中で、ILを利用した「触媒リサイクル型反応」では「中性錯体」のIL層からのリーチングを如何に防ぐかが鍵となる。そこで、「機能特異的IL」の概念を利用しテザー部分にIL親和性部位を持たせた配位子を設計、合成した。

(2) 電荷を持つ金属触媒の触媒リサイクル型反応への展開：上述(1)と関連して、電荷を有する金属錯体は比較的容易にIL中に留まり易いと推測されるが、ILを利用した触媒リサイクル型反応の開拓に関する研究は緒についたばかりであり、そのような観点からの検討はほとんど行われていない。そこで、申請者らが最近見出したカチオン性ロジウム錯体[Rh(dppe)ClO<sub>4</sub>]によって進行する二種の新規環化反応をモデル反応として、①IL中でも反応が進行するかどうか、②カチオン性ロジウム錯体がIL中に残存し、回収したILのリサイクルが可能かどうか、を検討した。

(3) ILから発生する「NHC-金属錯体」の単離・構造決定、及びその機能に関する研究：IL中での有機金属触媒反応では、しばしば大幅な「触媒活性やターンオーバーの向上」が観察される。この現象に関して、実は溶媒として用いられているILから一部NHCが生成し、それが配位子として関与している可能性が示唆されている。しかし、これらの報告における「NHC-金属錯体」の単離実験が実際のIL

中での様々な反応条件とは同一ではないため、その真偽の程は不明である。この現象はまさに「NHCに関する化学」及び「ILに関する化学」のインターフェースであることから、上述の我々が開発した反応において、実際にILから「NHC-金属錯体」が生成しているのかを確認し、その錯体の単離・構造決定を行いたい。

## 4. 研究成果

### (1) Ni-NHC\*触媒によるエナンチオ選択的三成分カップリング反応

反応機構的に二座配位子では進行し得ない反応を不斉反応へと展開するためには、光学活性単座配位子が必要となるが、単座ホスフィン配位子では、①金属-リン結合軸まわりの回転が容易である、②不斉源と金属中心との距離が離れてしまう、などの問題がある。一方、含窒素ヘテロ環カルベン (NHC) ではこれらの問題点が解消されると考えられ、光学活性単座配位子としての活用が有望である。NHC の光学活性単座配位子としての有用性を確立すべく、我々がすでに報告しているNi触媒を用いた1,3-ジエン1, アルデヒド2, 及びシラン3との三成分カップリング反応への適用を検討した。その結果、本反応系に最適な不斉NHC配位子4の開発に成功し、高ジアステレオ及びエナンチオ選択的に三成分カップリング体5を得ることができた(図1)。

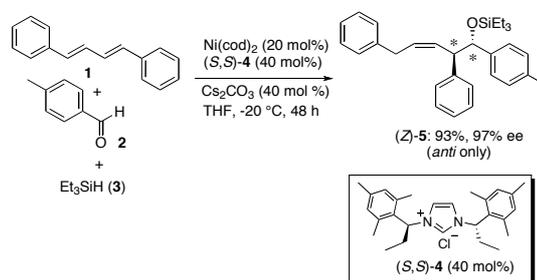


図1. 不斉NHC配位子を用いた三成分カップリング反応

### (2) ILを溶媒として用いたカチオン性ロジウム錯体によって進行する2つの環化反応の触媒リサイクル型反応への展開

カチオン性ロジウム触媒を用いたヒドロシリル化反応及び環化異性化反応の二つの反応の触媒リサイクル型反応への展開に成功していた。また、これらの反応では同一の触媒を用いたほぼ同条件下での反応にも拘わらず、至適ILがそれぞれBMI(ブチルメチルイミダゾリウム)カチオンを持つIL及びBDMI(ブチルジメチルイミダゾリウム)カチオンを持つILであるという違いがあった。この至適ILの違いがBMIから系内で生成するNHC種が配位子として作用し、Rh触媒の活性に影響を与えているのではないかという作業仮説に基づき、NHCとdppeの両方が配位した(NHC)Rh(dppe)Cl錯体の調製と反応性の

検証を行った。その結果、(NHC)Rh(dppe)Cl 錯体の合成、及びその X 線結晶構造解析にも成功した。また、この錯体が当初予想したとおりヒドロアシル化反応には触媒活性を持つものの、環化異性化反応にはほとんど触媒活性を示さないことも明らかとした。

### (3) ルテナサイクル中間体を経由する環化反応

我々はこれまで、Cp\*RuCl(cod) 触媒によるエン-イン化合物を基質とした新たな環化付加反応をいくつか見出し報告してきたが、これらの反応はいずれもルテナシクロペンテン中間体を経由して進行する。一方、Ru 触媒とアレン-イン 6 の反応を考えた場合、アレンのどの部位と反応するかによって二種のルテナシクロペンテン中間体 7 及び 9 の生成が考えられる (図 2)。これまでに、アレン-インから生成するルテナシクロペンテン中間体を経由する反応はわずか二例のみが報告されているが、いずれの報告も中間体 7 を経由する反応機構が提唱されている。我々は、Cp\*RuCl(cod) 触媒とアレン-イン 6 をトルエン中加熱還流条件にて反応させたところ、これまでの報告例とは異なりルテナシクロペンテン中間体 9 を経由して生成したと考えられる環化二量体 10 が高い収率で得られることを見出した。また、本反応において溶媒をメタノールに替えると劇的に反応経路が変化し、中間体 7 を経由したと考えられる [2+2] 環化付加反応が進行し 8 が収率良く得られることを見出した (図 2)。また、反応機構の詳細の検討により、溶媒をメタノールに替えることにより Cp\*RuCl(cod) 触媒とメタノールとの反応が進行し、カチオン性 Ru 触媒が系内で生成することにより反応経路が変化していることも明らかとした。

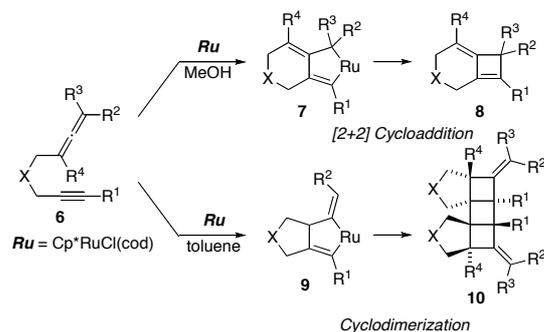


図 2. ルテナサイクル中間体を経由する環化反応

### (4) 3,4-ピリダインの [2+2+2] 環化付加反応による新規イソキノリン骨格構築法の開発

アルキンの [2+2+2] 環化付加反応は、三つの炭素-炭素結合の形成を経て一挙に芳香環

を構築する反応であり、様々な遷移金属触媒で進行することが知られている。近年、この反応の基質としてベンザインに代表されるアラインを利用した反応が報告されている。一方、アラインの含窒素類縁体であるピリダインの有機合成における利用は Diels-Alder 反応などに限られており、[2+2+2] 環化付加反応の基質として用いられた例はこれまで全く報告されていない。我々は、CsF 存在下、前駆体 12 から系内で発生させた 3,4-ピリダインが Ni 触媒を用いた [2+2+2] 環化付加反応の基質として適用できることを初めて見出した (図 3)。本反応系は基質の適用範囲が広く、 $\alpha,\omega$ -ジインとの反応 (式 1)、分子内反応 (式 2)、及びプロバルギル位に酸素原子を有する非対称アルキンとの分子間反応 (式 3) においても、それぞれ対応するイソキノリン誘導体を収率良く与えた。イソキノリン骨格は、多種多様なアルカロイドによく見られる骨格であり、また医薬品のリード化合物としても重要なファーマコフォアであることから、生物活性化合物の合成への応用を現在検討中である。

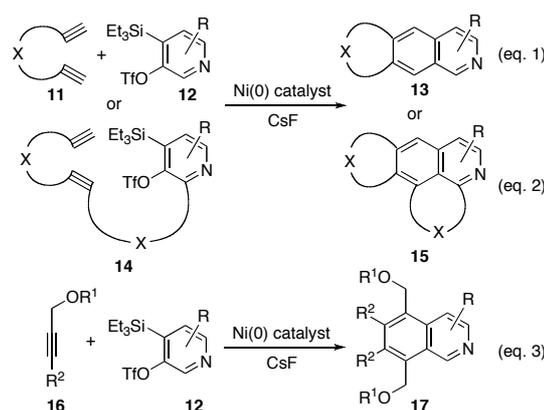


図 3. 3,4-ピリダインの [2+2+2] 環化付加反応

### 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 19 件)

- ① Toshihiko Iwayama and Yoshihiro Sato; Synthesis of Substituted Isoquinolines via Nickel-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition of Alkynes and 3,4-Pyridines. *Heterocycles* **2010**, *80*, 917-924. (査読有)
- ② Nozomi Saito, Yuki Tanaka, and Yoshihiro Sato; Ru-Catalyzed Cyclodimerization of Allenynes. *Organometallics* **2009**, *28*, 669-671. (査読有)
- ③ Yoshihiro Oonishi, Akira Saito, and Yoshihiro Sato; Study on Rh(I)-Catalyzed Cycloisomerization of Dienes with Alkenes in Ionic Liquids: Effect of the Structure of

- ILs on Catalyst Recyclability. *Green Chemistry* **2009**, *11*, 330-333. (査読有)
- ④ Yoshihiro Oonishi, Akira Saito, Miwako Mori, and Yoshihiro Sato; Rhodium(I)-Catalyzed Cycloisomerization of 1,3-Diene with Alkene in a Tether. *Synthesis* **2009**, 969-979. (査読有)
- ⑤ Nozomi Saito, Tetsuro Yamazaki, and Yoshihiro Sato; Diastereoselective Coupling of 1,3-Diene, Ketone, and Organometallic Reagents by Nickel Catalyst: Stereoselective Construction of Tetrasubstituted Carbon Centers. *Chem. Lett.* **2009**, 594-595. (査読有)
- ⑥ Nozomi Saito, Kengo Shiotani, Atsushi Kinbara, and Yoshihiro Sato; Nickel-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition of Aryne and Unactivated Alkene: Synthesis of 9,10-Dihydrophenanthrene Derivatives. *Chem. Commun.* **2009**, 4284-4286. (査読有)
- ⑦ Toshihiko Iwayama and Yoshihiro Sato; Nickel-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition of Dienes and 3,4-Pyridynes: Novel Synthesis of Isoquinoline Derivatives. *Chem. Commun.* **2009**, 5245-5247. (査読有)
- ⑧ Nomozi Saito, Yuki Tanaka, and Yoshihiro Sato; Ruthenium-Catalyzed [2+2] Cycloaddition of Allenynes Leading to a Bicyclo[4.2.0]octa-1(8),5-diene Skeleton. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4124-4126. (査読有)
- ⑨ Nozomi Saito, Tetsuro Yamasaki, and Yoshihiro Sato; Nickel(0)-Catalyzed Diastereoselective Three-Component Coupling of 1,3-Dienes, Aldehydes, and Organometallic Reagents: Influence of Organometallic Reagents on Diastereoselectivity. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5073-5076. (査読有)
- ⑩ Tetsuro Yamasaki and Yoshihiro Sato; Synthesis of 2-Substituted Cyclohexene Derivatives through Cross-Coupling Reactions via p-Allylmetal Intermediate Using N-Heterocyclic Carbenes (NHCs) as Ligands. *Synthesis* **2008**, 2830-2834. (査読有)
- ⑪ Nozomi Saito, Tomoyuki Katayama, and Yoshihiro Sato; Nickel-Catalyzed Highly Regioselective Multicomponent Coupling of Ynamides, Aldehydes, and Silane: A New Access to Functionalized Enamides. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3829-3832. (査読有)
- ⑫ Hiroki Yamamoto, Yoshihiro Oonishi, and Yoshihiro Sato; Construction of Chiral Quaternary Carbon Centers via Palladium-Catalyzed Asymmetric Deconjugative Allylation. *Heterocycles* **2008**, 1485-1495. (査読有)
- ⑬ Miwako Mori, Daisuke Tanaka, Nozomi Saito, and Yoshihiro Sato; Ruthenium-Catalyzed Alkenylative Cyclization via Insertion of Alkene into Ruthenacyclopentene. *Organometallics* **2008**, *27*, 6313-6320. (査読有)
- ⑭ Nozomi Saito, Miwako Mori, and Yoshihiro Sato; Nickel(0)-Catalyzed Disilylative and Silastannylylative Cyclizations of 1,3-Diene and Tethered Aldehyde. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 460-471. (査読有)
- ⑮ Yoshihiro Sato, Takayuki Tamura, Atsushi Kinbara, and Miwako Mori; Synthesis of Biaryls via Palladium-Catalyzed [2+2+2] Cocyclization of Arynes and Dienes: Application to the Syntheses of Arylnaphthalene Lignans. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 647-661. (査読有)
- ⑯ Daisuke Tanaka, Yoshihiro Sato, and Miwako Mori; Ruthenium Catalyzed [2+2+2] Cocyclization of Diene-yne. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7730-7731. (査読有)
- ⑰ Yoshihiro Oonishi, Miwako Mori, and Yoshihiro Sato; Rh(I)-Catalyzed Intramolecular Hydroacylation of 4,6-Dienals: Novel Synthesis of Cycloheptenones. *Synthesis* **2007**, 2323-2336. (査読有)
- ⑱ Yoshihiro Oonishi, Jiro Ogura, and Yoshihiro Sato; Rh(I)-Catalyzed Intramolecular Hydroacylation in Ionic Liquids. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7505-7507. (査読有)
- ⑲ Yoshihiro Sato, Yu Hinata, Reiko Seki, Yoshihiro Oonishi, and Nozomi Saito; Nickel-Catalyzed Enantio- and Diastereoselective Three-Component Coupling of 1,3-Dienes, Aldehydes, and Silanes Using Chiral N-Heterocyclic Carbenes as a Ligand. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5597-5599. (査読有)
- [学会発表] (計 5 3 件)
- ① 岩山俊彦, 佐藤美洋; ニッケル触媒による 3,4-ピリダインを用いた [2+2+2] 環化付加反応の開発, 第 6 回次世代を担う有機化学シンポジウム (2008 年 5 月 30 日, 東京)
- ② Tomoyuki Katayama, Nozomi Saito, Yoshihiro Sato; Nickel-Catalyzed Regioselective Three-Component Coupling of Ynamides, Aldehydes and silane, 17th International Conference on Organic

- Synthesis (ICOS17) (2008年6月26日, 大田・韓国)
- ③ Yoshihiro Oonishi, Eri Igarashi, Ryouhei Kawai, Nozomi Saito, and Yoshihiro Sato; Enyne Metathesis in Ionic Liquids Using an Imidazolium-Tagged Ruthenium Catalyst, 17th International Conference on Organic Synthesis (ICOS17) (2008年6月26日, 大田・韓国)
- ④ Akira Saito, Yoshihiro Oonishi, and Yoshihiro Sato; Rh(I)-Catalyzed Cycloisomerization of 1,3-Diene and Tethered Alkene in Ionic Liquids, 17th International Conference on Organic Synthesis (ICOS17) (2008年6月26日, 大田・韓国)
- ⑤ Yu Hinata, Reiko Seki, Yoshihiro Oonishi, Nozomi Saito, and Yoshihiro Sato; Nickel(0)-Catalyzed Asymmetric Three-Component Coupling of 1,3-Dienes, Aldehydes, and Silanes Using Chiral N-Heterocyclic Carbenes as Ligands, 23rd International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC2008) (2008年7月14日, レンヌ・フランス)
- ⑥ Nozomi Saito, Tomoyuki Katayama, and Yoshihiro Sato; New Enamide Synthesis by Nickel-Catalyzed Multicomponent Coupling of Ynamides, Aldehydes and Silane, 23rd International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC2008) (2008年7月14日, レンヌ・フランス)
- ⑦ Yoshihiro Sato, Akira Saito, And Yoshihiro Oonishi; Cationic Rh(I)-Catalyzed Cyclizations in ILs, 23rd International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC2008) (2008年7月14日, レンヌ・フランス)
- ⑧ 塩谷建吾, 齋藤望, 金原淳, 佐藤美洋; ニッケル触媒によるベンザインとジエンの[2+2+2]環化付加反応, 第55回有機金属化学討論会 (2008年9月30日, 大阪)
- ⑨ 田中雄樹, 齋藤望, 佐藤美洋; ルテニウム触媒を用いたアレンとアルキン間での新規環化反応, 第55回有機金属化学討論会 (2008年9月30日, 大阪)
- ⑩ Nozomi Saito, Yuki Tnaka, and Yoshihiro Sato; Ruthenium-Catalyzed Cyclization of Allenyne, The 3rd International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia under Asian Core Program (ICCEOA-3) (2008年10月20日, 杭州・中国)
- ⑪ 片山智之, 齋藤望, 佐藤美洋; ニッケル触媒によるイナミド, アルデヒド及びシランの三成分連結反応を用いた新規エナミド合成法の開発, 第34回反応と合成の進歩シンポジウム (2008年11月5日, 京都)
- ⑫ 齋藤望, 田中雄樹, 佐藤美洋; ルテニウム触媒によるアレンインの環化二量化反応, 日本薬学会第129年会 (2009年3月27日, 京都)
- ⑬ 佐々木隆行, 大西英博, 佐藤美洋; 二座ホスフィン配位子をもつ新規 Rh-NHC 錯体の合成とヒドロアシル化反応・環化異性化反応への利用, 日本薬学会第129年会 (2009年3月27日, 京都)
- ⑭ 片山智之, 林香予子, 齋藤望, 佐藤美洋; ニッケル触媒による三成分連結反応を基盤とした多置換エナミドの立体選択的合成法の開発とその応用, 第7回次世代を担う有機化学シンポジウム (2009年7月24日, 大阪)
- ⑮ 細谷昭仁, 大西英博, 佐藤美洋; ロジウム触媒によるアレン-インとアルデヒドの新規環化反応, 第56回有機金属化学討論会 (2009年9月10日, 京都)
- ⑯ 大西英博, 佐々木隆行, 齋藤誠, 佐藤美洋; Rh(IMes)(dppe)Cl の合成とヒドロアシル化及び環化異性化反応への利用, 第56回有機金属化学討論会 (2009年9月10日, 京都)
- ⑰ 齋藤望, 田中雄樹, 佐藤美洋; ルテニウム触媒によるアレンとアルキン間での分子内[2+2]環化反応, 第56回有機金属化学討論会 (2009年9月11日, 京都)
- ⑱ Nozomi Saito, Tomoyuki Katayama, Kayoko Hayashi, Yoshihiro Sato; Efficient Synthesis and Utilization of  $\gamma$ -Siloxenamides Based on Nickel-Catalyzed Multicomponent Coupling, IKCOC-11 (2009年11月10日, 京都)
- ⑲ Yu Hinata, Nozomi Saito, Yoshihiro Sato; Ni(0)-Catalyzed Asymmetric Cyclization of 1,3-Diene and aldehyde Using Chiral NHC Ligands, IKCOC-11 (2009年11月10日, 京都)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

**佐藤 美洋 (SATO YOSHIHIRO)**  
北海道大学・大学院薬学研究院・教授  
研究者番号：90226019

### (2) 研究分担者 なし

### (3) 連携研究者 なし

### (4) 研究協力者

**大西 英博 (OONISHI YOSHIHIRO)**  
北海道大学・大学院薬学研究院・助教  
研究者番号：70399955