

様式C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成21年4月15日現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19550107

研究課題名：Co 触媒と Fe 触媒による高エナンチオ選択的ヘテロ原子導入反応の開発

研究代表者

川面 基 (KAWATSURA MOTOI)

鳥取大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号:50360243

研究成果の概要：光学活性分子は生物活性物質や機能性物質として極めて重要な化合物群であり，それらを構築するためのエナンチオ選択的反応がロジウムやパラジウムなど高価な金属触媒によって実現されている．一方，本研究では，これまでエナンチオ選択的な反応に利用された例が少ない鉄やコバルトに着目し，それらを触媒としたエナンチオ選択的反応によって，ヘテロ原子を高立体選択的に有機分子中に導入する反応の開発を行った．

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：(1) 鉄 (2) コバルト (3) 不斉合成 (4) ヘテロ原子 (5) マイケル付加 (6) フッ素化 (7) ルイス酸触媒 (8) ナザロフ環化

1. 研究開始当初の背景

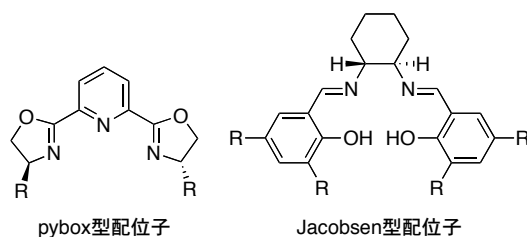
現在、光学活性分子の構築に様々な金属触媒が用いられているが、その多くはロジウム、イリジウム、パラジウムなど比較的効果な金属に集中している。一方、コバルトや鉄などは有機合成反応に利用された例が少ない上、不斉合成に利用された例は極めて限られている。そのような背景を基に、本研究では不斉合成反応に利用された例が少ないコバルトや鉄による光学活性分子の構築を目指した。

2. 研究の目的

不斉合成反応に利用された例が少ないコバルトや、安価で低毒性な事から今後の有機合成反応への利用が大いに期待されている鉄を用いた不斉合成反応の開発を目指した。具体的にはコバルトや鉄にキラルな配位子を組み込んでキラルルイス酸触媒としての不斉合成反応をおこない、有機分子に硫黄原子、ハロゲン原子等のヘテロ原子をエナンチオ選択的に導入する事を目的とした。

3. 研究の方法

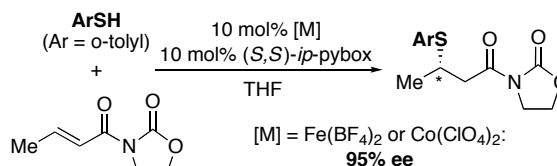
様々なコバルト塩および鉄塩に対して、種々の光学活性配位子を組み込んでルイス酸触媒反応を行った。具体的な反応としては、 α,β -不飽和カルボニル化合物へのチオール類の不斉マイケル付加と β -ケトエステル類の不斉 α 位フッ素化および塩素化反応の検討を行った。また、その時に使用する光学活性配位子の検討としては、Pybox型配位子とJacobsen型配位子の検討を重点的に行った。



4. 研究成果

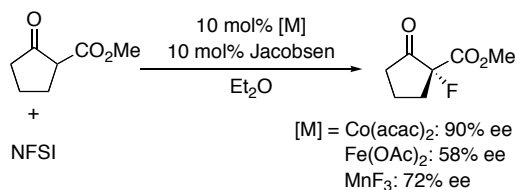
(1) チオール類の不斉マイケル付加反応

α,β -不飽和カルボニル化合物である (*E*)-3-crotonoyloxazolidin-2-one へのチオール類のマイケル付加反応を検討した。その結果、 $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2/\text{ip-pybox}$ および $\text{Co}(\text{ClO}_4)_2/\text{ip-pybox}$ 触媒系を用いたとき、共の最高 95% ee のエナンチオ選択性で反応が進行し、硫黄原子が導入されたマイケル付加体が得られる事を見いだした。



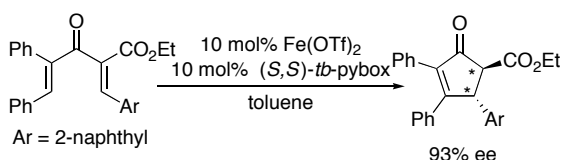
(2) β -ケトエステル類の不斉フッ素化反応

β -ケトエステル類の α 位フッ素化反応の検討を行った。その結果、 $\text{Co}(\text{acac})_2$ と Jacobsen 配位子との組み合わせによって最高 90% ee で光学活性 α 位フッ素化体が見いだした。また、同時に $\text{Fe}(\text{OAc})_2$ や MnF_3 を用いた場合にも、それぞれ 58% ee, 72% ee で目的のフッ素化体が見いだした。また同じ触媒系が α 位塩素化反応においても同程度の結果を示す事を見いだした。



(3) ナザロフ環化反応

また、当初のヘテロ原子導入反応という研究目的からは逸れるものの、鉄を触媒とした高エナンチオ選択的ナザロフ環化反応を実現する事にも成功した。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 5 件)

(以下、全て査読有)

(1) Fujiwara, M.; Kawatsura, M.; Hayase, S.; Nanjo, M.; Itoh, T. “Iron(III) salt-catalyzed Nazarov Cyclization/Michael addition of pyrrole derivatives” *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 123–128.

(2) Kawatsura, M.; Fujiwara, M.; Nomura, S.; Uehara, H.; Hayase, S.; Itoh, T. “Multi-point Alkylation of Pyrrole with Vinyl Ketones Using Iron Salts as Catalyst” *Chem. Lett.* **2008**, 37, 794–795.

(3) Kawatsura, M.; Komatsu, Y.; Yamamoto, M.; Hayase, S.; Itoh, T. “Asymmetric Conjugate

Addition of Thiols to (*E*)-3-Crotonoyloxazolidin-2-one by Iron- or Cobalt/pybox Catalyst” *Tetrahedron* **2008**, 64, 3488–3493.

(4) Kawatsura, M.; Higuchi, Y.; Hayase, S.; Nanjo, M.; Itoh, T. “Iron(III) Chloride Catalyzed Nazarov Cyclization of 3-Substituted Thiophenes” *Synlett* **2008**, 1009–1012.

(5) Kawatsura, M.; Komatsu, Y.; Yamamoto, M.; Hayase, S.; Itoh, T. “Enantioselective C-S Bond Formation by Iron/pybox Catalyzed Michael Addition of Thiols to (*E*)-3-Crotonoyloxazolidin-2-one” *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6480–6482.

〔学会発表〕 (計 1 3 件)

(1) 松井真一郎, 早瀬修一, 川面基, 伊藤敏幸 “マイクロリアクターを使った鉄塩触媒によるインドールアルキル化反応” 日本化学会第 89 春季年会; 2 G4-15, 船橋, March 28, 2009

(2) 小林淳可, 早瀬修一, 川面基, 伊藤敏幸 “鉄塩触媒による Silyl 転位を伴うインドールへの 1-trimethylsilyl-2-alkanol のアルキル化反応” 日本化学会第 89 春季年会; 2 G4-16, 船橋, March 28, 2009

(3) 藤原正宗, 井原千恵, 早瀬修一, 川面基, 伊藤敏幸 “ピロール誘導体の鉄塩触媒による連続ナザロフ環化/マイケル付加反応” 日

本化学会第 89 春季年会; 2 G4-17, 船橋, March 28, 2009

(4) 小林淳可, 藤原正宗, 小木曾浩二, 野村俊, 川面基, 早瀬修一, 伊藤敏幸 “鉄塩触媒によるインドール誘導体のダブルアルキル化反応” 第 35 回有機典型元素化学討論会; P38, 八王子, December 12, 2008

(5) 藤原正宗, 川面基, 早瀬修一, 南条真佐人, 伊藤敏幸 “鉄塩触媒によるピロール誘導体のワンポット-Nazarov-Michael 反応” 第 35 回有機典型元素化学討論会; 32A, 八王子, December 12, 2008

(6) 藤原正宗, 早瀬修一, 川面基, 伊藤敏幸 “鉄塩触媒によるピロール誘導体の Nazarov 型環化反応” 日本化学会第 88 春季年会; 3J1-48, 東京, March 28, 2008

(7) 小林淳可, 藤原正宗, 早瀬修一, 川面基, 伊藤敏幸 “鉄塩触媒によるインドールのマルチアルキル化反応” 日本化学会第 88 春季年会; 3J1-47, 東京, March 28, 2008

(8) 川面基, 小松悠史, 伊藤敏幸 “鉄/Pybox 触媒不斉マイケル付加による C-S 結合生成反応” 第 34 回有機典型元素化学討論会; P-09, 吹田, December 13, 2007

(9) 小林淳可, 藤原正宗, 早瀬修一, 川面基, 伊藤敏幸 “鉄塩触媒によるインドールのマルチアルキル化反応” 第 34 回有機典型元素

化学討論会; P-07, 吹田, December 13, 2007

(10) 小松悠史, 早瀬修一, 川面基, 伊藤敏幸 “鉄触媒によるチオール類の不斉マイケル付加反応” 第 54 回有機金属化学討論会; PB135, 広島, October 27, 2007

(11) Motoi Kawatsura, Yuji Komatsu, Masashi Yamamoto, Shuichi Hayase, and Toshiyuki Itoh “Iron/pybox and Cobalt/pybox Catalysts for the Asymmetric Michael Addition of Thiols to (*E*)-3-Crotonoyloxazolidin-2-one” OMCOS-14 (14th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis); P127, Nara, August 3, 2007

(12) 樋口雄二, 早瀬修一, 川面基, 伊藤敏幸 “鉄塩触媒によるチオフエンのマルチアルキル化反応” 第 31 回有機電子移動化学討論会; P30, 鳥取, June 14, 2007

(13) 藤原正宗, 早瀬修一, 川面基, 伊藤敏幸 “鉄塩触媒によるピロールのマルチアルキル化反応” 第 31 回有機電子移動化学討論会; P29, 鳥取, June 14, 2007

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川面 基 (KAWATSURA MOTOI)

鳥取大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号: 50360243

(2) 研究分担者

伊藤 敏幸 (ITO TOSHIYUKI)

鳥取大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：50193503