

平成21年 5月 8日現在

研究種目：若手研究 (B)  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19790002  
 研究課題名 (和文) 新規光学活性イオン性液体の開発とそれを反応場とした触媒的不斉反応システムの構築  
 研究課題名 (英文) Development of optically active chiral ionic-liquid and its application to asymmetric catalysis  
 研究代表者  
 齋藤 望 (SAITO NOZOMI)  
 北海道大学・大学院薬学研究院・准教授  
 研究者番号：80349258

研究成果の概要：新規光学活性イオン液体の開発研究を進めると共に、その不斉誘起能評価のためのルテニウム触媒を用いた新規環化反応の開発研究を行った。その結果、新たにアレンインの環化二量化反応による新規5環式骨格構築法を見出すことができた。本結果は、ユニークな多環式骨格の構築のための新しい方法論となることが期待される。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	0	1,700,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	480,000	3,780,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機化学

## 1. 研究開始当初の背景

有機塩の中でも室温で液体として存在する塩は「イオン液体 (Ionic Liquid, IL)」と呼ばれており、高極性で蒸気圧が測定不能なほど低く、難燃性である等の特徴を持っていることから「次世代の溶媒」として注目され、現在様々な有機合成反応の反応媒体として利用されている。さらに IL は有機金属化合物のような電荷を持った化合物の溶解性が高く、水や有機溶媒と混合しにくい性質も有することから、近年遷移金属触媒を用いて IL 中で有機合成反応を行い、反応終了後生成物のみを有機溶媒で抽出し、IL 中に残った金属触媒を再度利用するという「触媒リサイクル反応」の開発研究が盛んに行われるようになってきた。しかし、一般に電荷を持たない中性の金属錯体を用

いて上記の触媒リサイクル反応を行ったとしても、生成物を有機溶媒で抽出する際に金属錯体自身も有機層へとリーチングしてしまうことから、電荷を持った金属錯体を用いた場合と比べ、リサイクル効率が著しく低下することが知られている。その解決法として近年、電荷を持つ部位を有する配位子を用いることにより電氣的に中性な金属錯体も再利用が可能となることが示されてきている。

## 2. 研究の目的

本研究課題は、反応溶媒としての IL の持つ反応加速効果などの特異な性質と回収、再利用が出来る点に着目し、再利用可能な光学活性イオン性液体を用いた新たな触媒的不斉合成反応システムを構築することを最終目

的としている。

実際に、以下の2点に主眼を置いて研究を進めることにした。

(1) Cp\*RuCl(cod)錯体を用いた多重結合の環化反応の開発を行い、それをベンチマークとする不斉誘起能の評価を行う。

(2) また、上記の錯体は電気的に中性な錯体であることから、リサイクル能が低いことが予想されるため、電荷を有する部位をシクロペンタジエニル配位子に組み込んだ新規なルテニウム錯体の創製研究を行う。

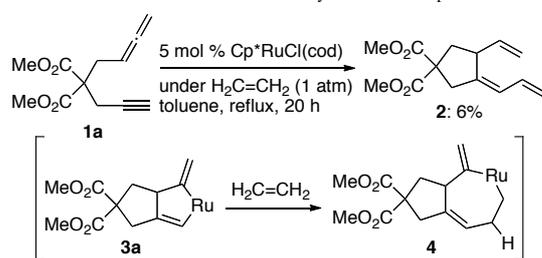
### 3. 研究の方法

代表者らはこれまで Cp\*RuCl(cod)を触媒とするエンインの環化反応を報告してきた。本研究課題の遂行にあたり、はじめにエンインの代わりにアレンインを基質とする環化反応の開発を検討した。

### 4. 研究成果

**1a** を基質としてトルエン中 Cp\*RuCl(cod) とエチレン下反応させたところ、エチレンが取り込まれた **2** が6%の収率ながら生成することが分かった (スキーム 1)。本反応においてはまず、アレンの内側の二重結合とアルキンからルテナサイクル **3a** が生成し、エチレンとの反応で生成した **4** からのβ水素脱離を経由して進行したものと考えられた。

Scheme 1. Plan for the reaction of allenyne and Ru complex.



そこで多重結合上の置換基効果について検討を行った (表 1)。アレン上にメチル基を持つ **1b** を基質としたところ、**2** は全く得られず、**1b** が二量化した **5b** が13%の収率で得ら

Table 1. Effect of substituent on multiple bonds.

run	substrate	conditions <sup>a</sup>	yield (%)
1	<b>1b</b> (R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = Me)	reflux, 2.5 h	<b>5b</b> : 13
2	<b>1c</b> (R <sup>1</sup> = <sup>t</sup> Bu, R <sup>2</sup> = H)	50 °C, 28 h	<b>5c</b> : 32
3	<b>1d</b> (R <sup>1</sup> = <sup>t</sup> Bu, R <sup>2</sup> = Me)	rt, 6 h	<b>5d</b> : 93
4 <sup>b</sup>	<b>1d</b>	rt, 20 h	-
5	<b>1d</b>	50 °C, 1 h	<b>5d</b> : 95

<sup>a</sup> Atmosphere: ethylene (runs 1-4) or Ar (runs 5 and 6).

<sup>b</sup> Allenyne **6d** was recovered in 90%.

れることが分かった (run 1)。そこでさらに多重結合上の置換基効果を探ったところ、アレン上に *tert*-Bu 基、アルキン上に Me 基を持つ **1d** を用いると95%の収率で対応する二量化体 **5d** が生成することが明らかとなった (run 5)。

そこで、最適化条件を用いて本反応の適用範囲について検討を行った。表 2 に示したような様々なアレンインを基質とした場合でも、いずれも収率良く環化二量化が進行し、対応する5環式化合物が立体選択的に生成することがわかった。

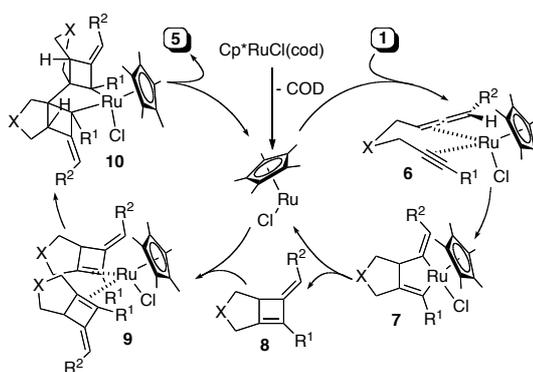
Table 2. Scope and limitation studies.<sup>a</sup>

run	substrate <b>1</b>	time (h)	yield (%)
1	<b>1e</b> (E = CO <sub>2</sub> Et, R <sup>1</sup> = Me)	1	<b>5e</b> : 96
2	<b>1f</b> (E = CH <sub>2</sub> OBz- <i>p</i> -NO <sub>2</sub> , R <sup>1</sup> = Me)	2	<b>5f</b> : 90
3	<b>1g</b> (E = CO <sub>2</sub> Me, R <sup>1</sup> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	3	<b>5g</b> : 93
4	<b>1h</b> (E = CO <sub>2</sub> Me, R <sup>1</sup> = 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	2	<b>5h</b> : 82
5	<b>1i</b> (E = CO <sub>2</sub> Me, R <sup>1</sup> = 4-MeO <sub>2</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	2	<b>5i</b> : 57
6	<b>1j</b> (E = CO <sub>2</sub> Me, R <sup>1</sup> = CH <sub>2</sub> OTBS)	3	<b>5j</b> : 91
7	<b>1k</b> (R <sup>1</sup> = Me)	1	<b>5k</b> : 92
8	<b>1l</b> (R <sup>1</sup> = CH <sub>2</sub> OTBS)	3	<b>5l</b> : 98
9	<b>1m</b> (X = NTs, R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> )	1	<b>5m</b> : 83
10	<b>1n</b> (X = O, R <sup>1</sup> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	1	<b>5n</b> : 56

<sup>a</sup> Reaction conditions: Cp\*RuCl(cod) (5 mol %), toluene, 50 °C, under argon (1 atm).

本アレンインの環化に量化的反応の反応機構は以下のように考察された (スキーム 3)。すなわち、まず Cp\*RuCl(cod) から COD 配位子が解離して生じた配位不飽和なルテニウム種にアレンとアルキンが配位して **6** となった後に、酸化的環化付加によりルテナサイクル **7** が生成する。そこから還元的脱離が進行しアルキリデンシクロブテン **8** が生成し、さらに2分子の **8** がルテニウムに配位して **9** を与える。その後、酸化的環化付加によりルテ

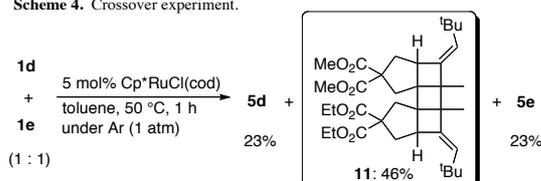
Scheme 3. Possible reaction course.



ナシクロペンタン **10** となり、還元的脱離が進行し、5 環式化合物 **5** を与えたと考えられる。

本反応の反応機構についてさらに知見を得るべく、**1d** と **1e** を用いた分子間クロスオーバー実験を行った (スキーム 4)。その結果、ホモダイマー **5d** 及び **5e** と共に、ヘテロダイマー **11** が 46% の収率で得られてきた。本結果は、本環化二量化反応が完全に分子間で進行することを支持するものである。

Scheme 4. Crossover experiment.



以上のように代表者は光学活性イオン液体中での不斉反応システムの開発を進め、そのベンチマーク反応となり得る新たなアレンインの環化二量化反応を開発することができた。現在、配位子上にイオン液体構造を持つ新たなルテニウム錯体の合成研究を進めている。

#### 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 8 件)

1. 齋藤 望、田中雄樹、佐藤美洋 “Ruthenium-Catalyzed Cyclodimerization of Allenynes”, *Organometallics*, 28 巻, pp. 669-671, 2009 年、査読有
2. 森美和子、田中大輔、齋藤 望、佐藤美洋、“Ruthenium-Catalyzed Alkenylative Cyclization via Insertion of Alkene into Ruthenacyclopentene Generated from Enyne and Low-Valent Ruthenium Complex”, *Organometallics*, 27 巻, pp. 6313-6320, 2008 年、査読有
3. 齋藤 望、片山智之、佐藤美洋、“Nickel-Catalyzed Highly Regioselective Multicomponent Coupling of Ynamides, Aldehydes and Silane: A New Access to Functionalized Enamides”, *Org. Lett.*, 10 巻, pp. 3829-3832, 2008 年、査読有
4. 袴田 航、佐藤由紀子、奥田晴宏、本澤忍、齋藤 望、岸本成史、山下 純、杉浦隆之、橘高敦史、栗原正昭、“(2*S*,2'*R*)-Analogue of LG190178 Is a Major Active Isomer”, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18 巻, pp. 102-123, 2008 年、査読有
5. 齋藤 望、山崎哲郎、佐藤美洋、“Nickel(0)-Catalyzed Diastereoselective

Three-Component Coupling of 1,3-Dienes, Aldehydes and Organometallic Reagents: Influence of Organometallic Reagents on Diastereoselectivity”, 49 巻, pp. 5073-5076, 2008 年、査読有

6. 佐藤美洋、日向 優、関 怜子、大西英博、齋藤 望、“Nickel-Catalyzed Enantio- and Diastereoselective Three-Component Coupling of 1,3-Dienes, Aldehydes, and Silanes Using Chiral N-Heterocyclic Carbenes as Ligands”, *Org. Lett.*, 9 巻, pp. 5597-5599, 2007 年、査読有
7. 齋藤 望、橘高敦史、「ビタミン D<sub>3</sub>-26,23-ラク톤を基盤とするビタミン D 受容体アンタゴニストの設計と合成」、有機合成化学協会誌, 65 巻, pp. 947-958, 2007 年、査読有
8. 齋藤 望、「強力なビタミン D 受容体アンタゴニストの創製に関する研究」、薬学雑誌, 127 巻, pp. 1215-1222, 2007 年、査読有

[学会発表] (計 13 件)

1. 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、京都国際会議場 (京都)
2. 田中雄樹、齋藤 望、佐藤美洋、「ルテニウム触媒によるアレンインの[2+2]環化付加反応」、日本薬学会第 129 年会、2009 年 3 月 27 日、京都国際会議場 (京都)
3. 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、京都テルサ (京都)
4. 齋藤 望、田中雄樹、佐藤美洋、“Ruthenium-catalyzed cyclization of allenyne”, The 3rd International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia under Asian Core Program, 2008 年 10 月 21 日、Liu Ying Hotel (杭州・中国)
5. 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アルケンの[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、大阪府立大学 (大阪)
6. 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」、第 55 回有機金属化学討論会、2008 年 9 月 30 日、大阪府立大学 (大阪)
7. 齋藤 望、「ルテナサイクル中間体の形成を機軸とする多重結合間での環化反

- 応」、元素相乗系化合物の化学第 4 回若手コロキウム、2008 年 9 月 4 日、グリーンピア大沼（茅部郡森町）
8. 日向 優、関 怜子、大西英博、齋藤 望、佐藤美洋、“Nickel(0)-Catalyzed Asymmetric Three-Component Coupling of 1,3-Dienes, Aldehydes, and Silanes Using Chiral N-Heterocyclic Carbenes as Ligands”、ICOMC2008、2008 年 7 月 14 日、レンヌ大学（レンヌ・フランス）
  9. 齋藤 望、片山智之、佐藤美洋、“New Enamide Synthesis by Nickel-Catalyzed Multicomponent Coupling of Ynamides, Aldehydes and Silane”、ICOMC2008、2008 年 7 月 14 日、レンヌ大学（レンヌ・フランス）
  10. 川井諒平、五十嵐絵里、大西英博、齋藤望、佐藤美洋、「イオン性液体を反応場として用いた触媒リサイクル型エニンメタセシス反応の開発」、日本薬学会第 128 年会、2008 年 3 月 26 日、パシフィコ横浜（横浜市）
  11. 日向 優、関 怜子、大西英博、齋藤 望、佐藤美洋、「新規光学活性 NHC 配位子を用いた Ni 触媒によるジエン、アルデヒド、シランの不斉三成分カップリング反応の開発」、日本薬学会第 128 年会、2008 年 3 月 26 日、パシフィコ横浜（横浜市）
  12. 山崎哲郎、齋藤 望、佐藤美洋、「ニッケル触媒を用いた 1,3-ジエン、アルデヒド及び有機金属反応剤のジアステレオ選択的 3 成分連結反応の開発」、日本薬学会第 128 年会、2008 年 3 月 26 日、パシフィコ横浜（横浜市）
  13. 片山智之、齋藤 望、佐藤美洋、「ニッケル触媒によるイナミドとアルデヒドの位置選択的カップリング反応」、日本薬学会第 128 年会、2008 年 3 月 26 日、パシフィコ横浜（横浜市）
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
齋藤 望 (SAITO NOZOMI)  
北海道大学・大学院薬学研究院・准教授  
研究者番号：80349258
  - (2) 研究分担者  
なし
  - (3) 連携研究者  
なし