

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 20 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05454

研究課題名(和文)「金属/酸」ハイブリッド触媒系における双極性化合物の立体選択的反応の開発

研究課題名(英文) Development of stereoselective reactions of dipolar molecules using metal/acid hybrid catalyst system

研究代表者

菅 博幸 (Suga, Hiroyuki)

信州大学・学術研究院工学系・教授

研究者番号：60211299

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、「金属錯体/キラルLewis酸」ハイブリッド触媒系による環状カルボニルイリドの不斉1,3-双極性付加環化における立体選択性の制御に成功している。本研究課題では、同系の適用範囲を拡充し、本手法の高いポテンシャルを示すことを目的とした。検討の結果、同ハイブリッド系を環状アゾメチンイリドの不斉付加環化反応および環状カルボニルイリドの不斉プロトン化によるアルコール付加反応へ拡充することに成功した。また、ドナー・アクセプター置換エポキシドを非環状カルボニルイリド前駆体として用い、キラルLewis酸を触媒とするアルデヒドなどとの不斉付加環化を実現した。更に、不斉誘起の機構をDFT計算により明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

遷移金属錯体による触媒反応は有機合成化学の発展に大きく貢献しており、光学活性な配位子から調製されたキラルな金属錯体が開発され、これらの単一触媒系は確たる地位を築いているものの、基質の認識と官能基の活性化、立体化学制御の全てを1つの触媒が行う必要があり、反応性と選択性を同時に実現する触媒の設計が難しい。従来の単一触媒系では不可能であった反応を実現するため、2種類以上の触媒を協奏的に用いるには、互いに阻害することなく、適切に反応に関与する必要がある。ハイブリッド触媒系の成功例は限られている。このような触媒系を自在に操ることができれば、革新的物質合成を実現でき、学術的意義や社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：We have developed highly stereoselective asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions of cyclic carbonyl ylides using the metal complex/chiral Lewis acid hybrid catalyst system. Our goal of this research is to expand scope of the hybrid catalyst system for other 1,3-dipoles and reactants. As a result of investigations, we successfully expanded the scope of 1,3-dipoles to cyclic azomethine ylides and the scope of reactants to alcohols in the reaction of cyclic carbonyl ylides. Although asymmetric cycloadditions of acyclic carbonyl ylides using the hybrid catalyst system did not show satisfactory results in terms of enantioselectivity, chiral Lewis acid-catalyzed cycloadditions of acyclic carbonyl ylides generated from donor-acceptor oxiranes with aldehydes and N-benzylindoles afforded high enantioselectivities. DFT calculations also convincingly explained the high levels of asymmetric induction.

研究分野：有機合成化学

キーワード：カルボニルイリド ハイブリッド触媒 不斉付加環化 不斉プロトン化 計算化学 遷移状態

1. 研究開始当初の背景

環境調和型物質合成を実現する新規触媒系の開発は、現代の化学者に課せられた使命である。特に、医薬品原料となる光学活性な化合物群をオンデマンドで大量供給する実践的合成手法の開発は、社会的要求ともいえる。炭素と炭素をつなぐ有機反応の大半は酸触媒によって進行するため、これら酸触媒を自在に操ることができれば、炭素骨格を主とする有機化合物を理想的に合成できるであろう。遷移金属錯体による触媒反応は有機合成化学の発展に大きく貢献しており、光学活性な配位子から調製されたキラルな金属錯体を用いる様々な不斉合成法が報告されてきた。しかし、基質の認識と官能基の活性化、立体化学制御の全てを1つの触媒が担う必要があり、反応性と選択性を同時に実現する触媒の設計は難しい。

近年、従来の単一触媒系では不可能であった反応を実現するため、複数の触媒を協奏的に用いる反応系が注目されているが、2種類以上の触媒が互いに阻害することなく、適切に反応に関与する必要があり、ハイブリッド触媒系の成功例は限られている。

2. 研究の目的

我々は「金属錯体/キラルルイス酸」ハイブリッド触媒系により、1,3-双極性付加環化における立体選択性の制御に成功しているが(図1)、これまで開発してきた反応の多くは、環状のカルボニルイリドを1,3-双極子とする付加環化反応である。本研究では、同ハイブリッド系の適用範囲を他のイリドや他の反応形式へ拡充することに挑戦し、本手法の高いポテンシャルを示すことを目的とする(図2)。

本研究課題は、2つの金属錯体がそれぞれ独立して機能し、一方(ロジウム触媒)が高活性な反応中間体を安定に発生させ、他方(ルイス酸)が結合形成並びにその立体選択性を制御するという独自のコンセプトに基づいている。このような新規分子変換技術の開発は有機合成化学の進歩に必須であり、学術的に大きな意義があるばかりではなく、環境調和型物質合成の実現という観点から産業界に対しても大きな波及効果を及ぼすものと確信している。

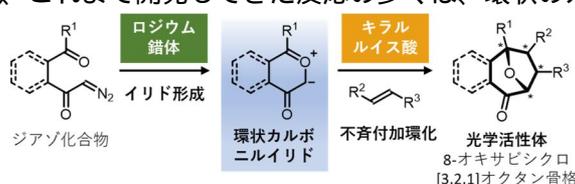


Figure 1. Previous work.

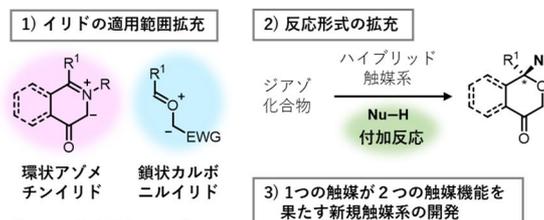


Figure 2. This work.

3. 研究の方法

本研究課題の期間内における達成目標は、「金属錯体/キラルルイス酸」ハイブリッド触媒系による高付加価値の複雑な有機化合物の効率的かつ迅速な合成法の確立であり、具体的には次の3項目について検討する。

- 1) イリドの適用範囲拡充として、環状アゾメチンイリドや鎖状カルボニルイリドの高エナンチオ選択的不斉付加環化反応を達成する。
- 2) 反応形式の拡充として、環状カルボニルイリドへのアルコールを求核剤とする不斉付加反応に展開する。
- 3) 1つの触媒が2つの触媒機能を果たす新規触媒系の開発を鎖状カルボニルイリドの不斉付加環化反応において検討する。

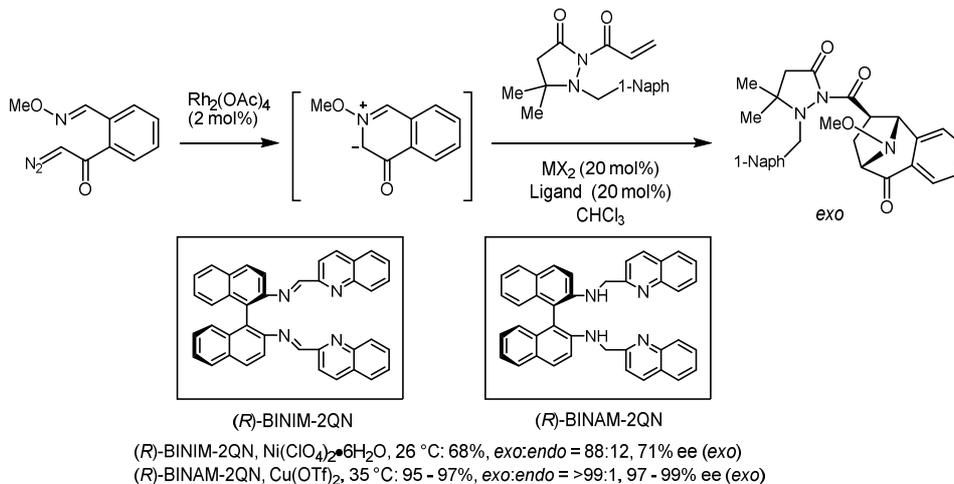
4. 研究成果

1) イリドの適用範囲拡充：環状アゾメチンイリドの不斉付加環化反応の開発

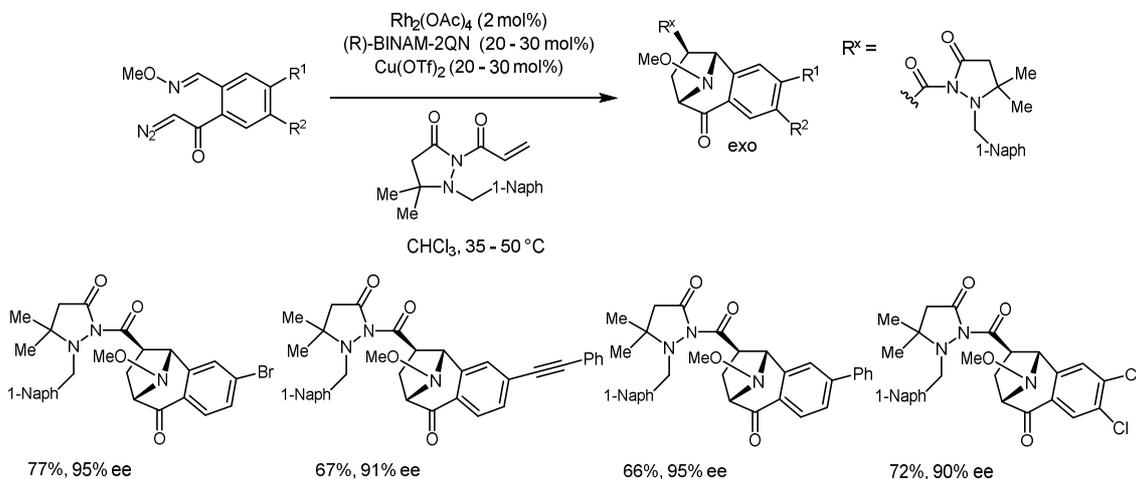
8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン骨格は、局所麻酔薬の(-)-Cocaine に代表される光学活性な生物活性天然物中に多く存在するため、その触媒的不斉合成法の開発は極めて重要な研究課題である。

まず、ジアゾ O-メチルオキシム体を環状アゾメチンイリド前駆体として用い、3-アクリロイル-2-オキサゾリジノンとの反応を検討したが、位置異性体を含む4種類の異性体が生成し、ルイス酸存在下の条件においても、位置並びにジアステレオ選択性を制御することが困難であった。一方、2-アクリロイル-3-ピラゾリジノンを親双極子剤とする反応では、位置異性体の生成は抑えることができ、キラルなピナフチルジイミン配位子((R)-BINIM-2QN)とNi(ClO₄)₂·6H₂Oより調製した錯体(20 mol%)を含む二成分触媒系を用いると、88:12のジアステレオ選択性でexo体が選択的に得られ、そのエナンチオマー過剰率は71% eeであった。キラル配位子、金属塩および錯体の調製条件などを種々検討した結果、キラルなピナフチルジアミン配位子((R)-BINAM-2QN)とCu(OTf)₂より調製した錯体(20 mol%)を用いる条件において、高収率並びに高エナンチオ選択的にexo体のみが見出されることを見出した(スキーム1)。O-メチルオキシムに関する

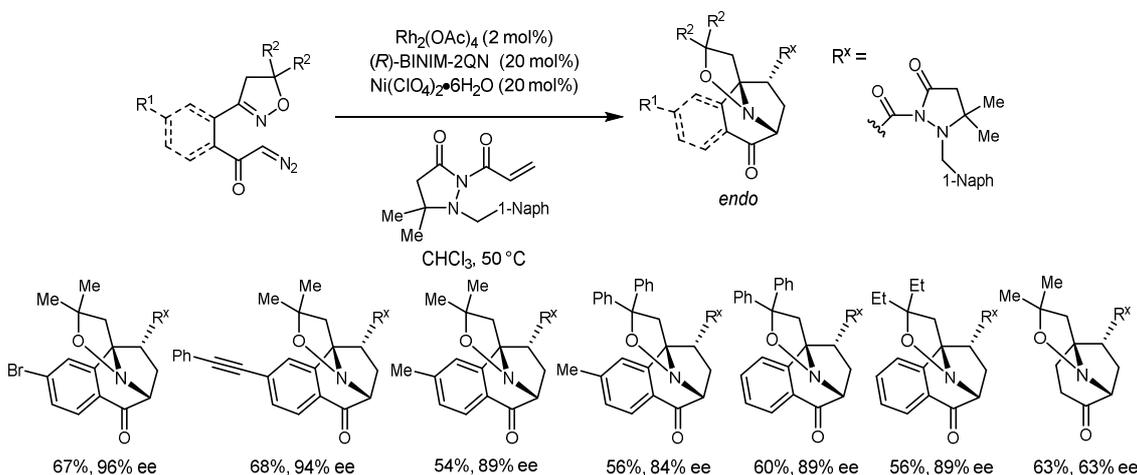
基質一般性の検討では、ベンゼン環上に種々の置換基を有する誘導体において、いずれも高いエナンチオ選択性で付加環化体が得られ、フェニルエチニル基を有する誘導体においても適用可能であった（スキーム 2）。また、アゾメチンイリド前駆体として、ジアゾイソオキサゾリンを用いる反応では、(R)-BINIM-2QN と $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ より調製した錯体（20 mol%）をキラルルイス酸触媒として用いると、endo 付加環化体が良好なエナンチオ選択性で得られることを明らかにした（スキーム 3）。



Scheme 1. Asymmetric cyclic azomethine ylide cycloadditions using hybrid systems.



Scheme 2. Scope of *O*-methyloximes.



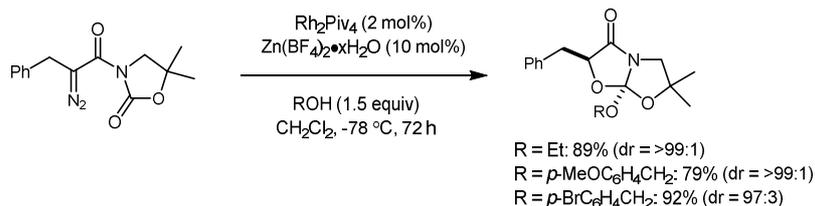
Scheme 3. Reactions using diazo oxazolidinones as cyclic carbonyl ylide precursors.

2) 反応形式の拡充：環状カルボニルイリドへのアルコール求核剤の不斉付加反応

環状カルボニルイリドを 1,3-双極性付加環化とは異なる形式の反応に利用した例はほとんど報告されていない。これはアルコールなどの求核剤の存在下に金属触媒ジアゾ分解を行うと、金属カルベノイドへの挿入反応が起きるためであろう。申請者らは、ルイス酸によるアルコールの

LUMO 活性化に基づき、カルボニリドの不斉プロトン化を経る求核付加反応を考案した。また、1,3-双極性の化学種に対してキラルスイス酸を触媒として不斉プロトン化を達成した例はなく、新規な不斉プロトン化の方法論としても興味深い。

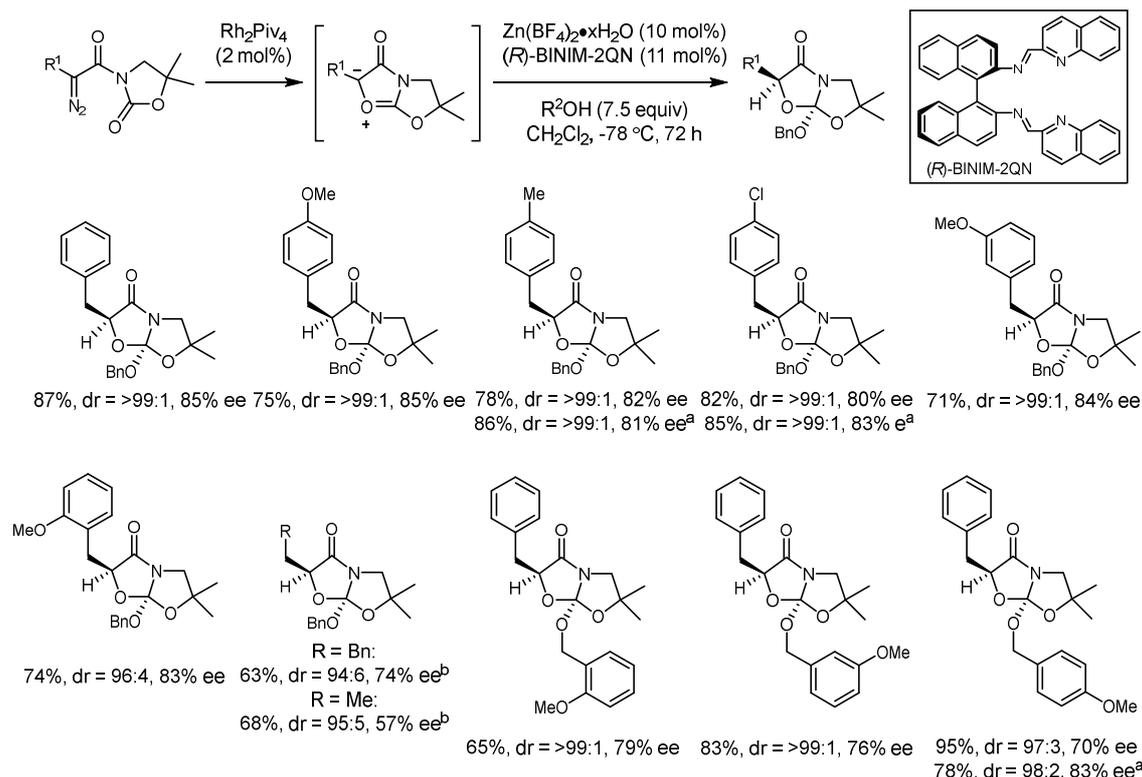
まず、ハイブリッド系において、5,5-ジメチル-3-(3-フェニル-2-ジアゾ-1-プロパノイル)-2-オキサゾリジノンを経るジアゾ基質としてピバル酸ロジウムにより発生させた環状カルボニリドをアキラルルイス酸である $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ($x = 6$ or 7 , 10 mol%) 存在下、 -78°C でエタノール、*p*-メトキシベンジルアルコールあるいは *p*-ブromoベンジルアルコールと反応させたところ、良好な収率でジアステレオ選択的にアルコール付加体が見出された (スキーム 4)。



Scheme 4. Alcohol addition reactions to a cyclic carbonyl ylides using hybrid systems.

環状カルボニリドへのアルコール付加におけるルイス酸の役割を明らかにする目的で、DFT 計算により反応機構について検討した。3 種の活性化機構を計算により求めたところ、ルイス酸がアルコールに配位し、カルボニリドがプロトン化する遷移状態を経て、段階的に進行するプロトン化/付加機構がエネルギー的に最も有利であることを明らかにした。

そこで、上記のジアゾ化合物を基質として、(R)-BINIM-2QN と $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ より調製した錯体 (10 mol%) をキラルルイス酸触媒として用い、ピバル酸ロジウムとのハイブリッド触媒系でベンジルアルコールの付加反応における不斉誘起について検討した。種々の条件を検討した結果、ジクロロメタン中、7.5 当量のベンジルアルコール存在下、 -78°C で 72 時間攪拌する条件において、収率 87% でアルコール付加体が見出され、そのエナンチオ選択性は、85% ee と良好であった。基質一般性の検討では、ベンゼン環上の置換基に関して、*o*-置換体においては、ジアステレオ選択性が若干低下したが、電子求引性および電子供与性置換基などの種類にかかわらず、良好なエナンチオ選択性を示した。また、炭素鎖が一炭素伸びたジアゾ基質などや *o*-, *m*-, *p*-メトキシベンジルアルコールにも適用できることがわかった (スキーム 5)。

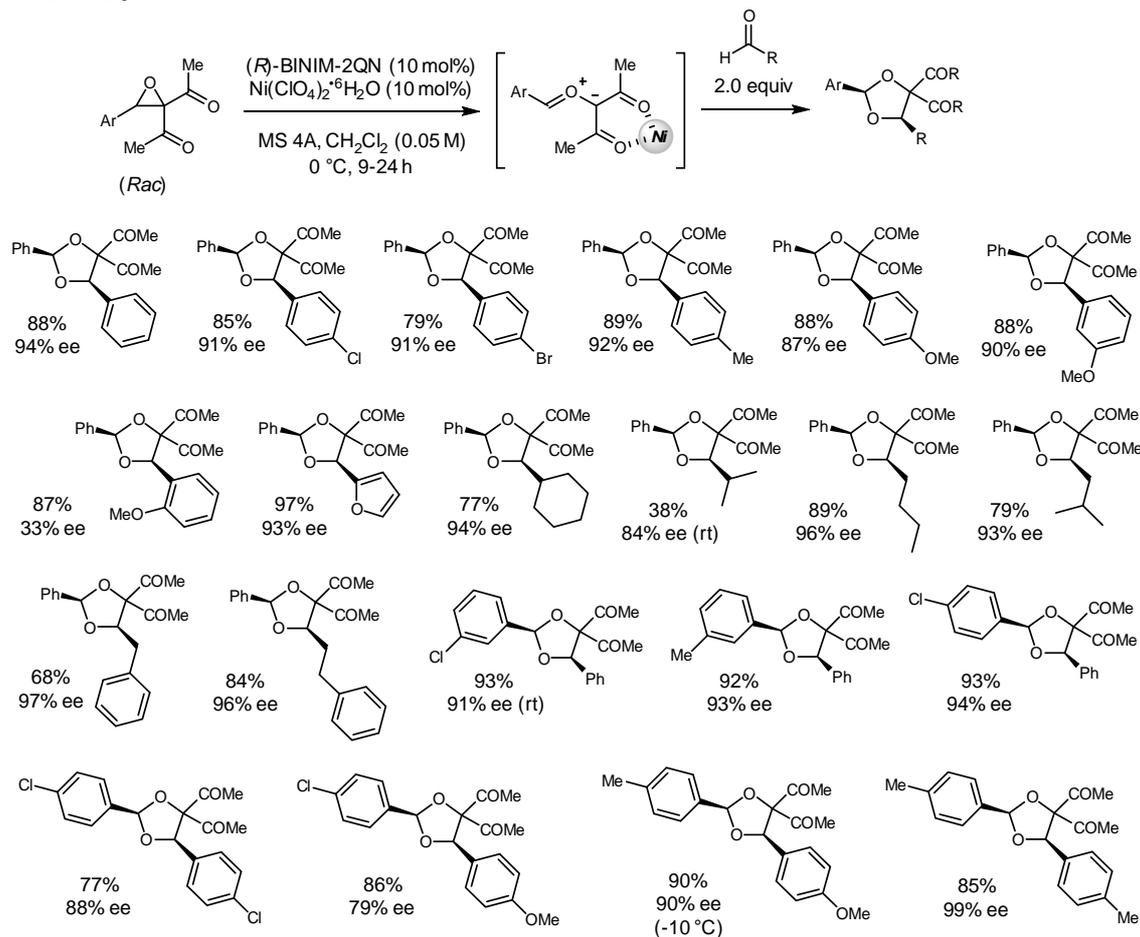


Scheme 5. Chiral Lewis acid-catalyzed enantioselective protonation of cyclic carbonyl ylides.

3) 1つの触媒が2つの機能を果たす新規触媒系の開発：非環状カルボニリドの不斉付加環化

非環状カルボニリド前駆体としてアセチル基を2つ有するスチレンオキシド誘導体

を用い、ベンズアルデヒドとの反応をキラルなピナフルジイミン配位子と過塩素酸ニッケルより調製したルイス酸 10 mol% 存在下に行くと、94% ee のエナンチオ選択性で *cis*-1,3-ジオキソランのみがジアステレオ選択的に得られることを見出した (スキーム 6)。この反応では、キラルルイス酸は、非環状カルボニリドの形成と付加環化におけるエナンチオ選択性の制御の 2 つの役割を果たす触媒として機能している。アルデヒドに関する基質一般性の検討では、ヘテロ芳香族アルデヒドや脂肪族アルデヒドに対しても適用でき、高いエナンチオ選択性でジオキソランを与えた。エポキシドに関する基質一般性に関しても、良好であった。



Scheme 6. Asymmetric cycloaddition reactions of acyclic carbonyl ylides with aldehydes.

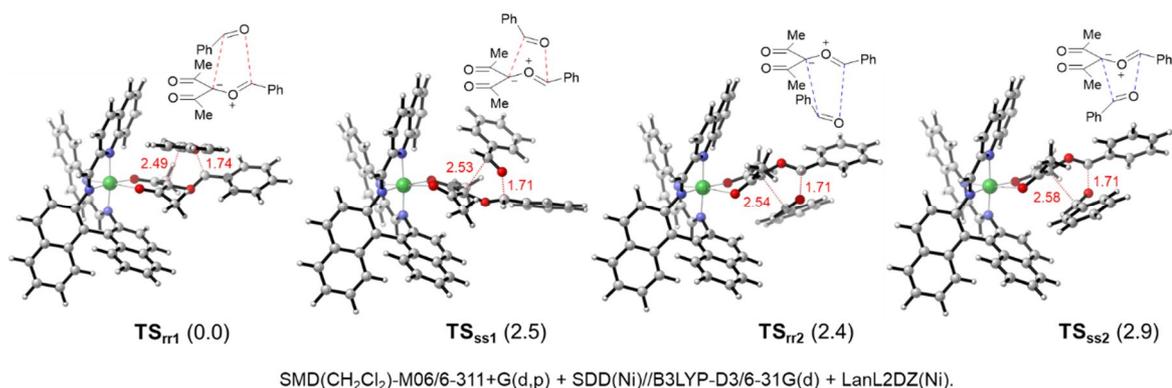


Figure 3. Transition-state 3D models for cycloaddition generated by DFT calculations. Relative Gibbs free energies (kcal mol⁻¹) are shown in parentheses. Atomic distance is shown in Å.

高エナンチオ選択的に付加環化反応が進行する機構に関する知見を得る目的で、DFT 計算を行った。Δ-*cis* β錯体の考えられる 4 種類の遷移状態を計算したところ、アルデヒドが協奏的に *endo* Si-面接近する遷移状態が最も有利で、(*R,R*)-付加体を高選択的に与える実験事実と良い一致を示した (図 3)。

今後、このような新規な触媒系の開発に関する研究が有機合成化学の発展に大きく貢献することを期待する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6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 Yasunori Toda, Katsumi Tanaka, Riki Matsuda, Tomoyuki Sakamoto, Shiho Katsumi, Masahiro Shimizu, Fuyuki Ito, Hiroyuki Suga	4. 巻 57
2. 論文標題 A phosphonium ylide as a visible light organophotoredox catalyst	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chem. Commun.	6. 最初と最後の頁 3591-3594
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1cc00996f	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 Hiroyuki Suga, Yasunori Toda	4. 巻 77
2. 論文標題 Catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions based on ylide formation reactions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Synth. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 1014-1022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.77.1014	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 Yasunori Toda, Yutaka Komiyama, Hiroyoshi Esaki, Kazuaki Fukushima, Hiroyuki Suga	4. 巻 84
2. 論文標題 Methoxy groups increase reactivity of bifunctional tetraarylphosphonium salt catalysts for carbon dioxide fixation: A mechanistic study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 15578-15589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b02581	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 Yasunori Toda, Takayuki Yoshida, Kaoru Arisue, Kazuaki Fukushima, Hiroyoshi Esaki, Ayaka Kikuchi, Hiroyuki Suga	4. 巻 27
2. 論文標題 Enantioselective protonation of cyclic carbonyl ylides by chiral Lewis acid assisted alcohols	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chem. Eur. J.	6. 最初と最後の頁 10578-10582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202101491	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 Yasunori Toda, Minoru Shishido, Tatsuya Aoki, Kimiya Sukegawa, Hiroyuki Suga	4. 巻 57
2. 論文標題 Switchable synthesis of cyclic carbamates by carbon dioxide fixation at atmospheric pressure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chem. Commun.	6. 最初と最後の頁 6672-6675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1cc02493k	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 Hiroyuki Suga, Masahiro Yoshiwara, Takaaki Yamaguchi, Takashi Bando, Mizuki Taguchi, Ayano Inaba, Yuichi Goto, Ayaka Kikuchi, Kennosuke Itoh, Yasunori Toda	4. 巻 55
2. 論文標題 Enantioselective synthesis of 8-azabicyclo[3.2.1]octanes via asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions of cyclic azomethine ylides using a dual catalytic system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem. Commun.	6. 最初と最後の頁 1552-1555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8cc09224a	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14件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 田中 克, 松田倫宜, 坂本智行, 勝見志穂, 伊藤冬樹, 清水雅裕, 戸田泰徳, 菅 博幸
2. 発表標題 ホスホニウムイリドを有機光レドックス触媒として用いるエポキシドへのHCl付加反応
3. 学会等名 第49回複素環化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤佳余, 戸田泰徳, 菅 博幸
2. 発表標題 キララルLewis酸触媒による非環状カルボニルイリドとアルデヒドとの不斉1,3-双極性付加環化反応
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 穴戸 穰, 戸田泰徳, 菅 博幸
2. 発表標題 塩基存在下での二酸化炭素固定化反応を利用する環状カルバメート合成
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 小尾口愛梨, 戸田泰徳, 菅 博幸
2. 発表標題 アゾメチンイミンを用いるヘキサヒドロ-1,2,4,5-テトラジン誘導体の合成
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 Takayuki Yoshida, Kaoru Arisue, Hiroyoshi Esaki, Kazuaki Fukushima, Yasunori Toda, Hiroyuki Suga
2. 発表標題 Lewis acid-catalyzed alcohol addition reactions to cyclic carbonyl ylides generated from diazoacyloxazolidinones
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤建輔, 長崎一真, 中嶋紘崇, 戸田泰徳, 菅 博幸
2. 発表標題 ルイス酸触媒による非環状カルボニルイリドとアルデヒドの不斉付加環化反応
3. 学会等名 第50回中部化学関係協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 穴戸 穰, 戸田泰徳, 菅 博幸
2. 発表標題 塩基存在下での二酸化炭素固定化反応を利用する環状カルバメート合成
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤佳余, 戸田泰徳, 菅 博幸
2. 発表標題 キラルルイス酸触媒による非環状カルボニルイリドとアルデヒドとの不斉1,3-双極性付加環化反応
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小尾口愛梨, 戸田泰徳, 菅 博幸
2. 発表標題 アゾメチンイミンを用いるヘキサヒドロ-1,2,4,5-テトラジン誘導体の合成
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤佳余, 戸田泰徳, 菅 博幸
2. 発表標題 キラルルイス酸触媒による非環状カルボニルイリドとアルデヒドとの不斉1,3-双極性付加環化反応
3. 学会等名 第52回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小尾口愛梨, 戸田泰徳, 菅 博幸
2. 発表標題 アゾメチンイミンを用いるヘキサヒドロ-1,2,4,5-テトラジン誘導体の合成
3. 学会等名 第52回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 穴戸 穰, 戸田泰徳, 菅 博幸
2. 発表標題 塩基存在下での二酸化炭素固定化反応を利用する環状カルバメート合成
3. 学会等名 第52回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林統哉, 戸田泰徳, 菅 博幸
2. 発表標題 ホスホニウムイリドを有機光レドックス触媒として用いる芳香族化合物のC-Hイミド化反応
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 塩川亮太, 戸田泰徳, 菅 博幸
2. 発表標題 テトラアリアルホスホニウム塩触媒によるエポキシドとトリクロロアセトニトリルの形式的[3+2]反応を利用した β -アミノアルコール合成
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022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
研究 分担 者	戸田 泰徳 (Toda Yasunori) (60758978)	信州大学・学術研究院工学系・准教授 (13601)	

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
---------	---------