

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 18 日現在

機関番号：32601

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21550107

研究課題名（和文）イリジウム触媒による精密分子変換反応の開発

研究課題名（英文）Development of Iridium-Catalyzed Highly Selective Organic Synthesis

研究代表者

武内 亮 (TAKEUCHI RYO)

青山学院大学・理工学部・教授

研究者番号：00216871

研究成果の概要（和文）：イリジウム触媒による精密分子変換反応の開発を行った。イリジウム錯体の親電子性を用いる触媒機能開発と求核性を用いる触媒機能開発を行った。カチオン性イリジウム錯体触媒によって向山アルドール反応、マンニッヒ反応が効率よく進行することを見出した。中性イリジウム錯体によって α,ω -ジインとイソシアナート、ニトリルの反応が効率よく進行し、ヘテロ環化合物が高収率で得られることを見出した。

研究成果の概要（英文）：Iridium-catalyzed synthetic reaction has been less developed than cobalt-, rhodium-, ruthenium- and palladium-catalyzed synthetic reaction. During this project, we have developed the following novel catalysis of iridium complex. (1) Cationic iridium complex is a new efficient Lewis acid catalyst for Mukaiyama aldol reaction and Mannich reaction. (2) Neutral iridium complex/biaryldiphosphine is an efficient catalyst for [2+2+2] cycloaddition of α,ω -diynes with isocyanates and nitriles to give heterocyclic compounds.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：イリジウム、ルイス酸、アルドール反応、マンニッヒ反応、付加環化反応、アルキン、2-ピリドン、ピリジン

1. 研究開始当初の背景

遷移金属錯体による均一系触媒反応は、酸触媒や塩基触媒で行うことのできない反応を温和な条件下で選択的に進行させるため、有機合成化学にとって不可欠な存在である。新規な反応性や選択性を示す遷移金属錯体触媒反応の開発は依然として求められている。パラジウム、ルテニウム、ロジウム、ニッケルに比べて、イリジウムによる触媒反応

の開発は著しく立ち遅れていた。我々は1997年にイリジウムが特徴ある炭素-炭素結合生成反応の有用な触媒になることを報告し、イリジウムの潜在的有用性について明らかにした。我々の研究によってイリジウム錯体の触媒化学の発展の基礎が築かれ、炭素-炭素結合生成反応の触媒として検討されはじめた。これまでの研究代表者の研究成果は、(1) π -アリアルイリジウム中間体を經由する高選択

炭素-炭素結合生成反応及び炭素-ヘテロ原子結合生成反応の開発(2)イリダサイクル中間体を経由する付加環化反応に大別でき、それぞれの反応に有効な触媒系の開発に成功している。以上の背景のもと本研究では、これまでの研究で得た知見を基にイリジウム触媒による精密分子変換反応の開発を行った。

2. 研究の目的

パラジウム、ロジウム、ルテニウムに比べて著しく遅れていたイリジウムの有機化学が、我々の研究を契機として発展期を迎えた。既に解明されたイリジウムの触媒機能を用いる研究は多いが、系統的精査によってイリジウム錯体の新規触媒機能を開発することはなされていない。本研究の目的はイリジウム触媒による精密分子変換反応の開発である。目的達成のために二つの方向からアプローチする。イリジウム錯体の求核性を用い、基質の酸化的付加によって開始される触媒反応の開発を行う。さらにイリジウム錯体の親電子性に着目し、遷移金属ルイス酸として基質への配位によって開始される触媒反応の開発を行う。

3. 研究の方法

(1) イリジウムルイス酸触媒を用いる精密分子変換反応

カチオン性イリジウム錯体の親電子性に着目し、それらをルイス酸触媒に用いる向山 aldol 反応、Mannich 反応を検討する。その基質適用範囲を明らかにし、化学選択性、立体選択性について検討する。

(2) イリダサイクルの触媒的発生を起点とする精密分子変換反応

イリジウム錯体の求核性に着目し、アルキンの酸化的環化によって生成するイリダシクロペンタジエン中間体を起点とする付加環化反応を検討する。炭素-ヘテロ原子多重結合との反応によるヘテロ環化合物の合成を行い、生理活性化合物や新規機能性分子の高効率的合成を行う。

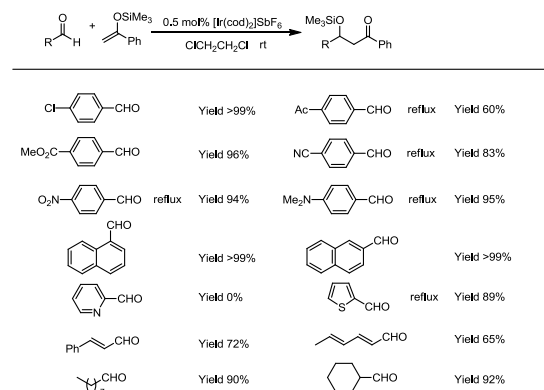
4. 研究成果

(1) イリジウムルイス酸触媒による向山 aldol 反応

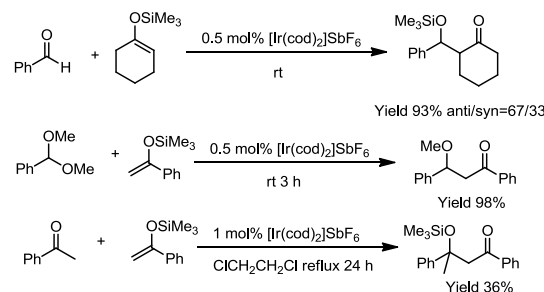
カチオン性イリジウム錯体を触媒として用いベンズアルデヒドとアセトフェノンのシロエノールエーテルとの反応を行った。 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ を触媒として用いた場合反応は全く進行しなかったが、 $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{SbF}_6$ を触媒として用いると反応は進行し、aldol 生成物が得られた。カチオン性錯体の対アニオンは収率に影響を与えた。OTf アニオンの時はほぼ同程度の収率で生成物が得られたが、 BF_4^- 、 PF_6^-

アニオンの場合収率は低下した。 $\text{P}(\text{O}i\text{Pr})_3$ や PPh_3 を配位子として用いると、いずれも収率は低下した。 NaSbF_6 を触媒として用いた場合反応は全く進行しなかった。このことは、 SbF_6^- または SbF_6^- 由来の F による aldol 反応ではなく、カチオン性イリジウム種によるルイス酸触媒反応であることを示している。

次に種々のアルデヒドを用いて反応を行った。パラ位に種々の官能基を有する芳香族アルデヒドの反応を行った。ハロゲン、ケトン、エステル、シアノ、ニトロ、アミノなどのルイス塩基である官能基が存在する場合も反応は良好に進行した。ナフタレン環を有するアルデヒドからも高収率で生成物が得られた。電子欠乏性ヘテロ芳香族アルデヒドでは反応が進行しなかったが、電子供与性ヘテロ芳香族アルデヒドからは、高収率で生成物が得られた。 α,β -不飽和アルデヒドとの反応も進行した。シリルエノールエーテルの 1,4-付加は進行しなかった。脂肪族アルデヒドも芳香族アルデヒドと同様に反応した。



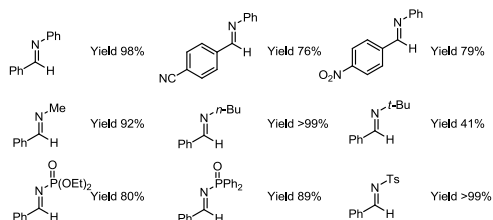
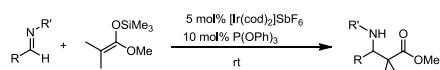
シクロヘキサンノンのシリルエノールエーテルとの反応では、anti 体が主生成物として得られた。アセタールとの反応は良好に進行したが、ケトンとの反応は低収率であった。



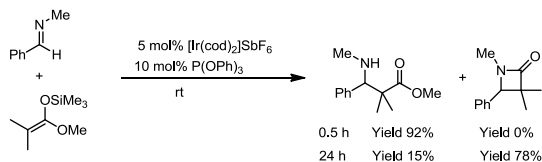
カチオン性イリジウム錯体は十分なルイス酸性を有し、向山 aldol 反応の良好な触媒となることが明らかとなった。

(2) イリジウムルイス酸触媒による Mannich 反応

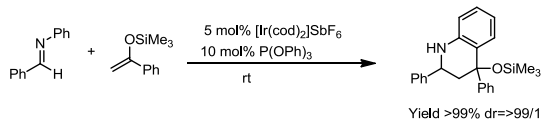
アルドイミンとケテンシルアセタールの反応を行った。Aldol 反応の場合と比べてより多くの触媒量と配位子を必要とした。ベンジリデンアニリンとの反応は良好に進行した。ニトロ基やシアノ基のようなルイス塩基部位を持つ芳香族アルドイミンからも生成物が得られ、反応はルイス塩基によって阻害されなかった。窒素上に第一級アルキル基を有するアルドイミンからは高収率で生成物が得られたが、第三級アルキル基を有するアルドイミンでは、生成物の収率は低下した。窒素上に電子吸引性基を有するアルドイミンも良好に反応し、高収率で生成物を与えた。



ベンジリデンメチルアミンとケテンシルアセタールの反応を原料が消費された後、そのまま撹拌を 24 時間続けると、β-ラクタムが得られた。系中に存在する Mannich 反応生成物の *N*-シルル体から環化が進行してβ-ラクタムが得られることが分かった。



ベンジリデンアニリンとアセトフェノンのシルルエノールエーテルとの反応では、テトラヒドロキノリンが得られた。



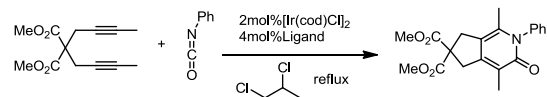
カチオン性イリジウム錯体は十分なルイス酸性を有し、Mannich 反応の良好な触媒となることが明らかとなった。

(3) イリジウム触媒による α,ω-ジインとイソシアナートの付加環化反応

アルキンとイソシアナートの付加環化反応は、生理活性化合物などの骨格に見られる

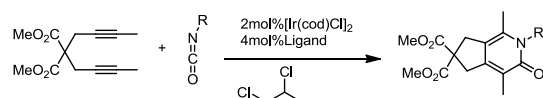
2-ピリドンの原子効率的合成法として有用である。我々はこれまでにアルキンの付加環化反応による芳香族化合物の合成にイリジウム錯体/ビスホスフィン触媒系が有用であることを報告してきた。これらの知見を基に、α,ω-ジインとイソシアナートの付加環化反応を検討した。

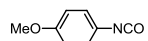
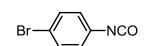
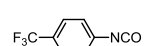
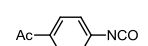
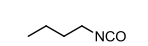
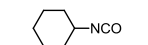
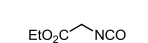
配位子は生成物の収率に大きな影響を与えた。アルキンの環化三量化に有効であった DPPE では生成物は得られず、DPPF や BIPHEP では中程度の収率で生成物が得られ、BINAP では、収率 96% で生成物が得られた。



	Yield
DPPE	0%
DPPB	32%
DPPF	54%
BIPHEP	67%
(<i>R</i>)-BINAP	96%

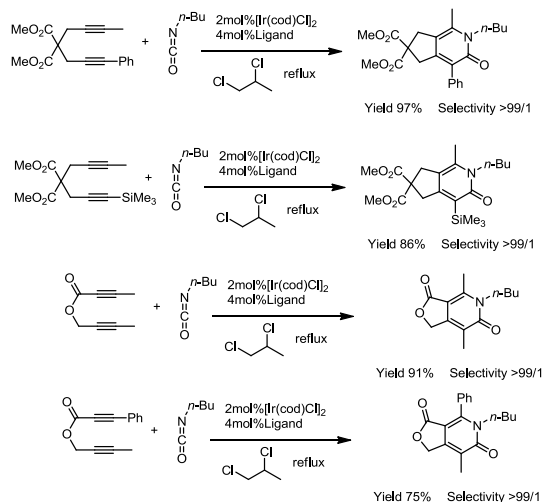
次に配位子として(*R*)-BINAP を用いて種々のイソシアナートと反応を行った。芳香族イソシアナートの場合芳香環のパラ位の置換基の電子的性質は影響を与えた。電子供与性基の場合反応は室温で進行したが、電子吸引性基の場合は加熱を必要とし、収率はやや低下した。ハロゲン、トリフルオロメチル、ケトン、エステルなどの官能基を有するイソシアナートでも問題なく反応は進行した。脂肪族イソシアナートとの反応は室温で進行し、高収率で生成物が得られた。電子豊富なイソシアナートは電子不足のイソシアナートより反応性が高いことが分かった。



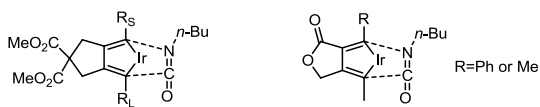
	rt	99%
	reflux	87%
	reflux	72%
	reflux	71%
	rt	98%
	rt	96%
	rt	99%

非対称 α,ω-ジインとイソシアナートの付加環化反応の位置選択性について検討した。二

つの異なる内部アルキン部位を有する非対称 α,ω -ジインの位置選択的付加環化反応については、ほとんど報告されていない。イソシアナートとしては、最も反応性の高かった *n*-ブチルイソシアナートを用いた。マロン酸エステル由来の非対称ジインとエステルを **tether** 部位に持つ非対称ジインについて反応を行った。いずれの場合も反応は位置特異的に進行し、単一の生成物が高収率で得られた。



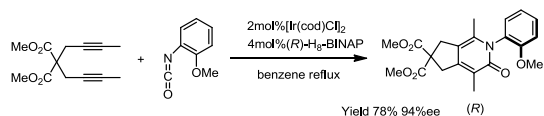
この反応の位置選択性はジインの酸化環化によって生じるイリダシクロペンタジエン中間体における二つの α -炭素の反応性の差異によって説明できる。マロン酸エステル由来のジインから生じるイリダシクロペンタジエン中間体の場合は、より立体障害の少ない α -炭素が置換基を有するイソシアナート窒素原子と優先的に反応する。エステルを **tether** 部位に持つ非対称ジインから生じるイリダシクロペンタジエン中間体の場合は、より電子不足の α -炭素が電子豊富なイソシアナート窒素原子と優先的に反応する。



立体効果による選択性

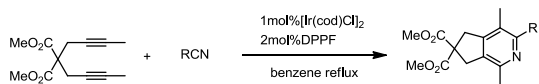
電子的効果による選択性

オルト位に置換基を持つ芳香族アルデヒドとの反応によって、軸不斉を有する2-ピリドンが高い不斉収率で得られた。単結晶 X 線構造解析によって生成物の絶対立体配置を決定した。



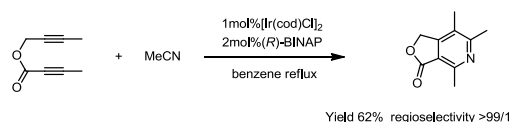
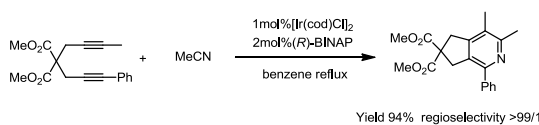
(4) イリジウム触媒による α,ω -ジインとニトリルの付加環化反応

イソシアナートの炭素—窒素二重結合は良好な反応性を示し、生成物が高収率で得られたことから、炭素—窒素三重結合との反応によるピリジン環合成を行った。配位子として DPPF や BINAP を用いた時高収率で生成物が得られた。パラ位にアルデヒド、ニトロ、ケトンなどの官能基が有する芳香族ニトリルからは高収率で生成物が得られた。脂肪族ニトリルも用いることができた。これまで報告されている触媒系では、大過剰もしくは溶媒量の脂肪族ニトリルを必要としていたが、本触媒系では 10 当量の脂肪族ニトリルから高収率で生成物が得られた。 β -アミノニトリルやシクロプロピルニトリルを用いることもできた。このように本触媒系では、ニトリルについてこれまでにない広い適用範囲を持つことがわかった。



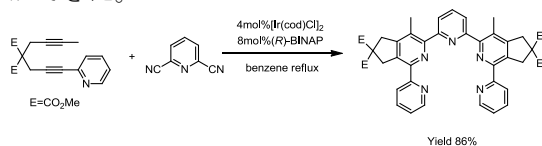
	Yield
	3eq 91%
	3eq 73%
	3eq >99%
	3eq 94%
	10eq 75%
	10eq 68%
	10eq 54%
	10eq 79%
	3eq 88%

二つの異なる内部アルキン部位を有する非対称ジインとニトリルの位置選択的付加反応を検討した。反応は位置特異的に進行し、単一の生成物が高収率で得られた。



位置選択的付加反応が進行することから、2-ピリジル基を末端に有するマロン酸エステル由来の非対称ジインと 2,6-ジシアノピリジン

ンの反応を行い、クインケピリジンの合成を行った。ベンゼン還流下反応は進行し、収率86%でクインケピリジンが得られた。一回の反応操作で5つのピリジン環を連結することができた。



以上まとめると、本研究では、イリジウム錯体の親電子性を利用する反応開発と求核性を利用する反応開発を行い、イリジウム触媒による精密分子変換反応を実現することができた。これらの研究成果によりこれまで合成が困難であった有用物質の高効率合成が実現できる。

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3件)

- ① Gen Onodera, Yoshihisa Shimizu, Jun-na Kimura, Junya Kobayashi, Yukiko Ebihara, Kei Kondo, Ken Sakata, Ryo Takeuchi
Iridium-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition of α,ω -Dienes with Nitriles
J. Am. Chem. Soc., 134, 掲載決定済印刷中 (2012). 査読有
DOI: 10.1021/ja3028394
- ② Gen Onodera, Mari Suto, Ryo Takeuchi
Iridium-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition of α,ω -Dienes with Isocyanates
J. Org. Chem., 77, 908-920 (2012). 査読有
DOI: 10.1021/jo202083z
- ③ Gen Onodera, Takayuki Toeda, Nou-no Toda, Daigo Shibagishi, Ryo Takeuchi
Cationic Iridium Complex is a New and Efficient Lewis Acid Catalyst for Aldol and Mannich reactions
Tetrahedron, 60, 9021-9031 (2010). 査読有
DOI: 10.1016/j.tet.2010.09.015

[学会発表] (計23件)

- ① 鈴木晴香、小野寺 玄、武内 亮、イリジウムNHC触媒による1,6-ヘプタジエン誘導体の環化異性化反応、日本化学会第92春季年会、2012年3月27日、慶應義塾大学矢上キャンパス
- ② 戸田能乃、小山内 大、小野寺 玄、武内 亮、イリジウム触媒による1,3-ジケトンアルケンへの付加反応、日本化学会第92春季年会、2012年3月25日、慶應義塾大学矢上キャンパス
- ③ 戸田能乃、小野寺 玄、武内 亮、カチオン性イリジウム錯体を触媒とした

Mannich反応、第1回CSJ化学フェスタ、2011年11月14日、早稲田大学小野梓記念館

- ④ 小野寺 玄、須藤麻里、武内 亮、イリジウム触媒によるジインとイソシアナートの交差付加環化反応、第100回有機合成シンポジウム、2011年11月11日、早稲田大学国際会議場
- ⑤ 小野寺 玄、須藤麻里、武内 亮、イリジウム触媒を用いたジインとイソシアナートの交差付加環化反応、第58回有機金属化学討論会、2011年9月8日、名古屋大学東山キャンパス
- ⑥ 小野寺 玄、戸田能乃、武内 亮、イリジウムルイス酸触媒によるMannich反応、第5回日本化学会関東支部大会、2011年8月31日、東京農工大学小金井キャンパス
- ⑦ 小野寺 玄、海老原由希子、武内 亮、ジインとニトリルとの位置選択的交差付加環化反応を利用した新規ヘテロ芳香族オリゴマーの合成、第61回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2011年5月22日、千葉大学西千葉キャンパス
- ⑧ 小野寺 玄、小林純也、木村純奈、武内 亮、イリジウム触媒を用いた非対称ジインとニトリルとの交差付加環化反応による位置選択的ピリジン合成、第61回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2011年5月22日、千葉大学西千葉キャンパス
- ⑨ 小野寺 玄、川崎由貴、武内 亮、イリジウム触媒を用いたケテンシリルアセターおよびシリルエノールエーテルのベンジル化反応、日本化学会第91春季年会、2011年3月28日、神奈川大学横浜キャンパス
- ⑩ 小野寺 玄、小林純也、木村純奈、武内 亮、イリジウム触媒による非対称ジインとニトリルの位置選択的交差付加環化反応、日本化学会第91春季年会、2011年3月28日、神奈川大学横浜キャンパス
- ⑪ 小野寺 玄、海老原由希子、武内 亮、イリジウム触媒によるジインとニトリルとの交差付加環化反応を用いたヘテロ芳香族オリゴマーの高効率合成法の開発、日本化学会第91春季年会、2011年3月28日、神奈川大学横浜キャンパス
- ⑫ 小野寺 玄、木村純奈、清水義久、海老原由希子、小林純也、近藤 圭、武内 亮、イリジウム触媒によるアルキンとニトリルとの交差付加環化反応、第98回有機合成シンポジウム、2010年11月6日、早稲田大学国際会議場
- ⑬ 小野寺 玄、清水義久、木村純奈、小林純也、近藤 圭、武内 亮、イリジウム触媒を用いたアルキンとニトリルとの付

加環化反応によるピリジンおよびオリゴピリジンの合成、第 57 回有機金属化学討論会、2010 年 9 月 16 日、中央大学八王子キャンパス

- ⑭ 小野寺 玄、須藤麻里、武内 亮、イリジウム触媒を用いたジインとイソシアネートの[2+2+2]付加環化反応、第 59 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2010 年 5 月 22 日、東京農工大学小金井キャンパス
- ⑮ 小野寺 玄、戸田能乃、戸枝孝由、武内 亮、カチオン性イリジウム錯体を触媒とした Mannich 反応、第 59 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2010 年 5 月 22 日、東京農工大学小金井キャンパス
- ⑯ 小野寺 玄、戸田能乃、戸枝孝由、武内 亮、カチオン性イリジウム錯体触媒による Mannich 反応、日本化学会第 90 春季年会、2010 年 3 月 28 日、近畿大学本部キャンパス
- ⑰ 小野寺 玄、須藤麻里、清水義久、武内 亮、イリジウム触媒によるジインとイソシアネートの環化付加反応、日本化学会第 90 春季年会、2010 年 3 月 28 日、近畿大学本部キャンパス
- ⑱ 小野寺 玄、木村純奈、清水義久、武内 亮、イリジウム触媒によるジインとニトリルの交差環化付加反応、第 57 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2009 年 5 月 10 日、早稲田大学西早稲田キャンパス

6. 研究組織

(1) 研究代表者

武内 亮 (TAKEUCHI RYO)

青山学院大学・理工学部・教授

研究者番号：00216871

(2) 研究分担者

小野寺 玄 (ONODERA GEN)

青山学院大学・理工学部・助教

研究者番号：90433698 (H21→H23 7 月)