

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 27 日現在

機関番号：34416

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23550128

研究課題名(和文) 触媒反応での立体選択性の逆転を可能にする第2世代型アニオン性カルベン配位子の創出

研究課題名(英文) Development of second generation of anionic tethered NHC ligand for achievement of reversal of enantioselectivity in catalytic asymmetric reaction

研究代表者

坂口 聡 (SAKAGUCHI, SATOSHI)

関西大学・化学生命工学部・教授

研究者番号：50278602

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：新規なキラルNHC配位子前駆体となるhydroxy-amide基を(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>基で架橋したアゾリウム塩を開発し、Cu(OTf)<sub>2</sub>触媒による高立体選択的な共役付加反応を達成した。以前我々が開発したCH<sub>2</sub>基架橋型キラル配位子による触媒反応と比較すると、立体選択性が反転した。一方、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>架橋型キラル配位子存在下Cu(acac)<sub>2</sub>触媒を利用した際には、Cu(OTf)<sub>2</sub>触媒の場合と比べ立体反転した生成物が得られた。また、セリンエステル由来のester-amide置換キラルNHC配位子も開発した。先のhydroxy-amide置換配位子を用いた場合と比べ、触媒反応立体選択性の逆転が観測された。

研究成果の概要(英文)：Previously, we achieved the Cu-catalyzed asymmetric conjugate addition (ACA) reaction by the use of a CH<sub>2</sub>-bridged hydroxy-amide-functionalized azolium salt. Now, we designed and synthesized a (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-bridged hydroxy-amide-functionalized azolium salt. In comparison with the product which was obtained in the ACA reaction by Cu(OTf)<sub>2</sub> combined with CH<sub>2</sub>-bridged azolium salt, the combination of Cu(OTf)<sub>2</sub> with (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-bridged ligand led to the formation of the 1,4-adduct with opposite configuration. In addition, dual enantioselective control in the ACA reaction with the same ligand precursor was observed by changing the Cu precatalyst from Cu(OTf)<sub>2</sub> to Cu(acac)<sub>2</sub>. Furthermore, a new ester-amide-functionalized azolium salt was also developed. It was found that the absolute configuration of the conjugate adduct in the ACA reaction using the ester-amide-functionalized azolium salt differs from that obtained in the ACA reaction using the hydroxy-amide-functionalized azolium salt.

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：錯体・有機金属触媒 不斉触媒反応 含窒素複素環式カルベン 銅触媒反応 共役付加反応 立体選択的  
反応 リガンドデザイン キラル配位子

### 1. 研究開始当初の背景

含窒素複素環式カルベン(NHC)化合物の触媒反応における配位子としての利用研究は、1990年代から行われるようになり、最近の10年間では特にキラルNHC配位子の開発が活発に行われている。中でもアニオン性官能基を有するNHCは不斉触媒反応に有望なキラル配位子であると考えられ、国内外合わせて5つほどの研究グループが開発研究を行っているが、その成功例は少なく開発途上の段階にあるといえる。2007年より報告者は入手容易な光学活性アミノ酸を用い、NHC配位子前駆体であるヒドロキシ-アミド官能基化されたアゾリウム塩を創生した。それを利用したアニオン性アミデート/NHC-Pd錯体の合成に成功し、従来困難とされてきた触媒的不斉Boron-Heck反応を達成した。

開発したヒドロキシ-アミド置換アゾリウム塩を利用し、Cu触媒による不斉共役付加反応を試みたところ、Cu(OTf)<sub>2</sub>を触媒前駆体に用いた場合は、S体の共役付加生成物が高選択的に生成し、一方、同じ不斉配位子とCu(acac)<sub>2</sub>を組み合わせた触媒系では、R体の1,4-付加物が良好な選択性で得られることを発見した。一般に、両エナンチオマーそれぞれの合成には、配位子の調製段階で、不斉源として一对の鏡像体を用意する必要があり、天然物を利用する場合は、その鏡像体(非天然物)の入手が困難である。この研究は、天然アミノ酸から誘導した1種類の配位子のみで立体選択性の逆転が発現するという新規な手法を提供するものであった。

### 2. 研究の目的

本研究は報告者が最近開発に成功したアニオン性アミデート/NHCを鍵骨格とする多座配位型不斉配位子に関する研究をさらに発展させ、第2世代型の新たな配位子のデザインおよびその前駆体であるアゾリウム化合物群の効率よい合成ルートを確立する。また、Cu触媒共役付加反応において、同じ不斉配位子を用いCu触媒前駆体の置換のみにより立体選択性を逆転させ、両エナンチオマー生成物をつくりわける手法を開発することを目的とした。具体的には主として次の2点を達成目標にして検討を行った。

(1) 配位子上の立体配向性置換基を含むヒドロキシ-アミド基を、従来のメチレン基(CH<sub>2</sub>)リンカーに変えて、炭素数を増炭しエチレン基((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)リンカーで接合させたキラルNHC配位子を創生する。エチレン基架橋型配位子を利用することにより、触媒反応系中においてメチレン基の場合とは異なるコンフォメーションをもつ反応中間体を経由するため、不斉触媒反応に新たな影響を及ぼすことが期待できる。さらに開発したエチレン基架橋型配位子とCu触媒前駆体を組み合わせることにより、不斉共役付加反応における立体選択性の逆転を実現する。

(2) 従来型のNHCサイドアーム上のヒドロキシ-アミド基は、 $\alpha$ -アミノ酸の還元体である $\alpha$ -アミノアルコールを利用して誘導している。一方、 $\beta$ -アミノエステルは対応する還元体よりも安価で入手しやすいことから、有用な不斉源になると期待される。そこで、 $\beta$ -アミノエステルを利用して、エステル-アミド置換NHC配位子前駆体を創生し、選択的なCu触媒不斉共役付加反応を実現する。

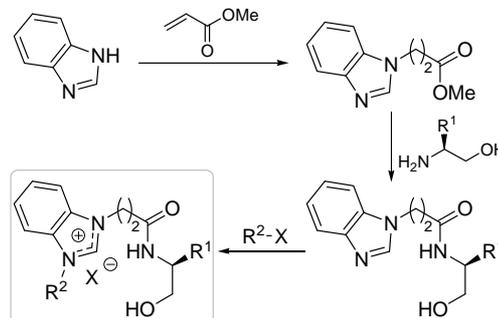
### 3. 研究の方法

(1) エチレン基架橋型ヒドロキシ-アミド置換アゾリウム塩の合成ルートは、検討の結果後述のようにベンズイミダゾールとアクリル酸メチルのアザマイケル付加反応を鍵とし、アゾール環にエチレン基((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)リンカー部位を導入した。得られたベンズイミダゾリウム塩の構造はNMRならびにHRMSにて確認した。不斉共役付加反応は、所定量のエノンとR<sub>2</sub>Znを触媒量のCu塩およびアゾリウム塩存在下、THF中室温で3時間撹拌させることによって行った。エナンチオ過剰率はキラルGCで求めた。

(2) エステル-アミド置換アゾリウム塩の合成は、これまで報告者が開発したヒドロキシ-アミド置換アゾリウム塩の合成ルートを応用して行った。容易に入手できる $\beta$ -アミノエステルから十数種類のキラル配位子前駆体を調製し、R<sub>2</sub>Znをアルキル化剤とするエノンのCu触媒共役付加反応において不斉配位子のスクリーニングを行うことで、有用な配位子前駆体を開発した。なお、不斉触媒反応は(1)と同様の手法を用いて行った。

### 4. 研究成果

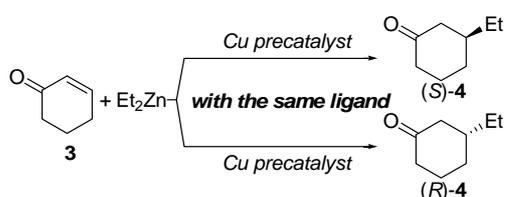
(1) Scheme 1に示すようなエチレン基架橋型ヒドロキシ-アミド置換アゾリウム塩の合成ルートを確立することに成功した。すなわち、ベンズイミダゾールとアクリル酸メチルのアザマイケル付加反応を行い、定量的な収率でエステル置換アゾール体を得た。ヒドロキシ-アミド基の導入は、水素化ナトリウム触媒存在下、置換アゾール体と $\beta$ -アミノアルコールを反応させ行った。生成した(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>架橋ヒドロキシ-アミド官能基化アゾールとハロゲン化アルキルの反応によって目的とするアゾリウム塩を合成することができた。



Scheme 1

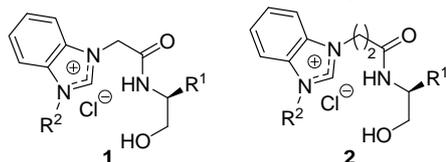
従来のメチレン基(CH<sub>2</sub>)リンカー型ヒドロキシ-アミド官能基化されたアゾリウム塩 **1** および本研究で開発したエチレン基((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)リンカー型アゾリウム塩 **2** を、Cu 塩と組み合わせさせた触媒系を用い、2-シクロヘキセン-1-オン(**3**)と Et<sub>2</sub>Zn の共役付加反応を行った結果を Table 1 にまとめた。**1** と Cu(OTf)<sub>2</sub> を組み合わせさせた触媒系では S 体の 3-エチルシクロヘキサノン(**4**)が得られたのに対し、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>架橋の **2** を用いることで R 体が優先して生成することが明らかになった(Entry 1 vs. Entry 3)。一方、同一の不斉配位子 **2** を用いて、Cu(acac)<sub>2</sub> を触媒に使用した際には、**1** の場合で観測されたのと同様に、立体化学が反転した生成物が得られることを見出した(Entry 3 vs. Entry 4)。

**Table 1**

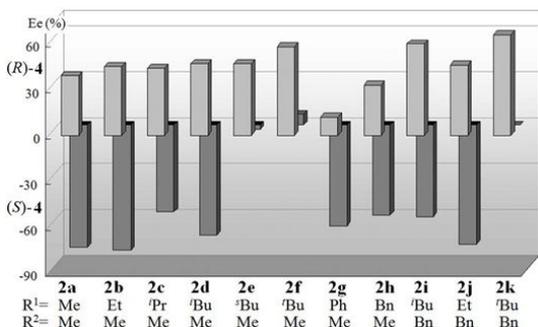


Entry	Cu salt	Azolium (R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> )	Yield (%)	Ee (%)
1	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>1i</b> (Bu, Bn)	>99	81 (S)
2 <sup>b</sup>	Cu(acac) <sub>2</sub>	<b>1i</b>	69	41 (R)
3	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>2i</b> (Bu, Bn)	>99	61 (R)
4 <sup>b</sup>	Cu(acac) <sub>2</sub>	<b>2i</b>	91	65 (S)

a) Reaction condition: **3** (1 mmol), Et<sub>2</sub>Zn (3 mmol), Cu precatalyst (6 mol%), azolium salt (4.5 mol%), THF (9 mL), r.t., 3 h. b) With Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8 mol%).



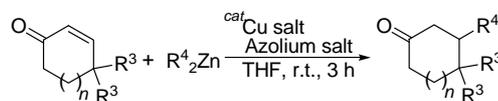
興味深い結果が(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>架橋型の **2** を用いたときに得られたため、さらなる不斉収率の向上を目指し Cu(OTf)<sub>2</sub> と Cu(acac)<sub>2</sub> のそれぞれの触媒系において不斉配位子である一連のアゾリウム塩のスクリーニングを行った(Figure 1)。Cu(OTf)<sub>2</sub> 触媒系では、立体障害の大きな置換基(<sup>t</sup>Bu 基)を有する配位子 **2k** の使用により (R)-**4** が 66% ee で生成した。一方 Cu(acac)<sub>2</sub> を用いた場合、立体配向性置換基の大きさが減少するにつれてエナンチオ選択性は向上し、**2b** を利用した触媒系において 82% ee で S 体が優先して得られた。



**Figure 1**

Table 2 には、Cu(OTf)<sub>2</sub> と Cu(acac)<sub>2</sub> 触媒系において反応条件を最適化し、種々のエノンと有機亜鉛種の反応について検討した結果をまとめた。**3** と Me<sub>2</sub>Zn の反応では、Cu(OTf)<sub>2</sub> 触媒の場合収率は高いにもかかわらず不斉収率は低下した(Entry 1)。一方、Cu(acac)<sub>2</sub> 触媒では不斉収率が飛躍的に向上し、97% ee で立体化学が逆転した生成物が得られた(Entry 2)。立体選択性の逆転は有機亜鉛種に Bu<sub>2</sub>Zn を使用しても観測され、また 4,4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オンと Et<sub>2</sub>Zn の反応にも本触媒系が適応できた(Entries 3-6)。6 員環エノンと Et<sub>2</sub>Zn の反応は、Cu(OTf)<sub>2</sub> 触媒の場合 S 体付加物を 84% ee で与えたのに対し、Cu(acac)<sub>2</sub> 触媒存在下では R 体が 99% 以上の不斉収率で合成することが明らかになった(Entries 5 and 6)。2-シクロヘプテン-1-オンのような 7 員環エノンは、種々のジアルキル亜鉛との反応において立体選択性の向上を導いた(Entries 7-12)。

**Table 2**



Entry	Enone	R <sup>4</sup> <sub>2</sub> Zn	Cu salt	Azolium	Yield <sup>c</sup> (%)	Ee (%)
1 <sup>a</sup>	1 H	Me	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>2k</b>	98	35 (R)
2 <sup>b</sup>	1 H	Me	Cu(acac) <sub>2</sub>	<b>2b</b>	>99	97 (S)
3 <sup>a</sup>	1 H	Bu	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>2k</b>	97	68 (R)
4 <sup>b</sup>	1 H	Bu	Cu(acac) <sub>2</sub>	<b>2b</b>	>99	81 (S)
5 <sup>a</sup>	1 Me	Et	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>2k</b>	43	84 (S)
6 <sup>b</sup>	1 Me	Et	Cu(acac) <sub>2</sub>	<b>2b</b>	68	>99 (R)
7 <sup>a</sup>	2 H	Me	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>2k</b>	92	52 (R)
8 <sup>b</sup>	2 H	Me	Cu(acac) <sub>2</sub>	<b>2b</b>	>99	96 (S)
9 <sup>a</sup>	2 H	Et	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>2k</b>	92	80 (R)
10 <sup>b</sup>	2 H	Et	Cu(acac) <sub>2</sub>	<b>2b</b>	95	81 (S)
11 <sup>a</sup>	2 H	Bu	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>2k</b>	98	80 (R)
12 <sup>b</sup>	2 H	Bu	Cu(acac) <sub>2</sub>	<b>2b</b>	97	86 (S)

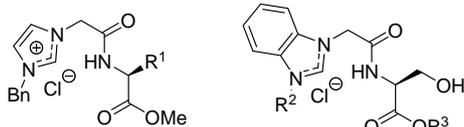
a) Enone (1 mmol), R<sup>4</sup><sub>2</sub>Zn (3 mmol), THF (9 mL), Cu salt (6 mol%), azolium salt (4 mol%), r.t., 3 h. b) Enone (1 mmol), R<sup>4</sup><sub>2</sub>Zn (3 mmol), THF (9 mL), Cu salt (6 mol%), azolium salt (4.5 mol%), r.t., 3 h. c) Isolated yield.

以上のように、新規な(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>架橋したヒドロキシ-アミド置換キラル配位子 **2** をデザインした。不斉源として入手容易な  $\alpha$ -アミノアルコールから簡便な手法で効率良く **2** を合成するためのルートを開発した。アゾリウム塩 **1** および **2** を共役付加反応における不斉配位子として利用することで、配位子の構造ならびに銅触媒前駆体によって立体選択性を制御することが可能になった。

(2) 先とは異なるアプローチとして、 $\alpha$ -アミノエステル由来の NHC 前駆体ライブラリーを構築し、配位子デザインによる両エナンチオマー生成物の作り分けを目的に検討を行った。Scheme 2 に、本研究で使用した不斉配位子前駆体である一連のアゾリウム塩 **5-15** を示す。これらの化合物は、市販の  $\alpha$ -アミノ酸誘導体から簡便かつ良好な収率で合成できた。2-シクロヘキセン-1-オン(**3**)と Et<sub>2</sub>Zn をモデル基質とし、触媒量の Cu(OTf)<sub>2</sub>

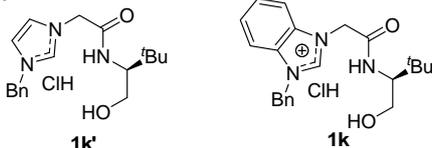
およびアゾリウム塩存在下、THF 中、室温下での不斉共役付加反応について検討した。

Ester-amide azolium salt



No. 5 6 7 8 9 10 11 No. 12 13 14 15  
 $R^1 = \text{Me } ^i\text{Pr } ^t\text{Bu } ^i\text{Bu Ph Bn CH}_2\text{OH}$   $R^2 = \text{Me Bn Me Me}$   
 $R^3 = \text{Me Me Et Bn}$

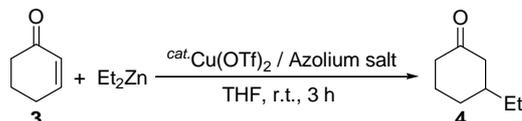
Hydroxy-amide azolium salt



Scheme 2

Table 3 にアゾリウム塩 **5-15** を用いた反応の生成物である 3-エチルシクロヘキサノン (**4**) の不斉収率をまとめた。また、比較データとして、従来我々が開発した第 1 世代型ヒドロキシ-アミドアゾリウム塩 **1k** および **1k'** ( $R^1 = ^t\text{Bu}$ ,  $R^2 = \text{Bn}$ ) をキラル配位子に用いた **3** と  $\text{Et}_2\text{Zn}$  の同条件下での反応結果も示している。

Table 3



Entry <sup>a)</sup>	Azolium	Ee (%) <sup>b)</sup>	Entry <sup>a)</sup>	Azolium	Ee (%) <sup>b)</sup>
1	<b>5</b>	12 ( <i>R</i> )	9 <sup>d)</sup>	<b>1k'</b>	64 ( <i>S</i> )
2	<b>6</b>	34 ( <i>R</i> )	10 <sup>c)</sup>	<b>12</b>	45 ( <i>R</i> )
3	<b>7</b>	30 ( <i>R</i> )	11 <sup>d)</sup>	<b>12</b>	67 ( <i>R</i> )
4	<b>8</b>	26 ( <i>R</i> )	12 <sup>e)</sup>	<b>12</b>	69 ( <i>R</i> )
5	<b>9</b>	11 ( <i>R</i> )	13 <sup>d)</sup>	<b>13</b>	67 ( <i>R</i> )
6	<b>10</b>	13 ( <i>R</i> )	14 <sup>d)</sup>	<b>14</b>	61 ( <i>R</i> )
7 <sup>c)</sup>	<b>6</b>	38 ( <i>R</i> )	15 <sup>d)</sup>	<b>15</b>	68 ( <i>R</i> )
8 <sup>c)</sup>	<b>11</b>	49 ( <i>R</i> )	16 <sup>d)</sup>	<b>1k</b>	82 ( <i>S</i> )

a) **3** (1 mmol),  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (3 mmol),  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (2 mol%), azolium salt (3 mol%), THF (3 mL). b) Determined by GLC analysis. Average of two runs. c)  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (6 mol%), azolium salt (3 mol%). d)  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (6 mol%), azolium salt (4.5 mol%), THF (9 mL). e)  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (4.5 mol%), **12** (4.5 mol%), THF (9 mL).

エステル-アミドで置換されたアゾリウム塩上の置換基 ( $R^1$ ) にアルキル基をもつ配位子 **5-10** についてスクリーニングしたところ、いずれも *R* 体の **4** が優先して得られたが、不斉収率は高々 38% であった (Entries 1-7)。そこで、アルキル基以外の置換基を有する天然アミノ酸としてセリンに着目し、セリンメチルからアゾリウム塩 **11** を調製して触媒反応に利用したところ、不斉収率が向上することを見出した (Entry 8)。この結果をもとにして、セリンエステルから様々なアゾリウム塩 **12-15** を合成し、反応の最適化を行った。

幸運なことに、ベンズイミダゾール誘導体 **12** を用いることで不斉収率は 69% にまで向上した (Entry 12)。また、その他のセリンエステル誘導体であるベンズイミダゾリウム

塩 **13-15** を用いた際にも、同様に 60% を超えるエナンチオ過剰率で目的生成物である *R-4* が得られることがわかった (Entries 13-15)。

-アミノ酸の還元体である -アミノアルコールから誘導した第 1 世代型ヒドロキシ-アミド置換アゾリウム塩 **1k** および **1k'** では、*S* 体付加物 (*S-4*) の生成が優先するのに対し (Entries 9 and 16)、-アミノエステルから誘導したアゾリウム塩 **12-15** を用いることで *R* 体付加物 (*R-4*) を合成することができた。

Table 4 に第 1 世代型ヒドロキシ-アミド置換アゾリウム塩あるいは第 2 世代型エステル-アミド置換アゾリウム塩と  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  を組み合わせた触媒系で、ジアルキル亜鉛といくつかの環状エノンの反応を調査した結果をまとめた。2-シクロヘプテン-1-オンと  $\text{Et}_2\text{Zn}$  の 1,4-付加反応は、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\mathbf{1k}$  触媒系で効率よく進行し、99% の収率ならびに 95.5:4.5 のエナンチオマー比で (*S*)-3-エチルシクロヘプタノンを与えた (Entry 1)。一方、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\mathbf{12}$  触媒系の使用は *R* 体の生成物を導き、そのエナンチオマー比は 7.5:92.5 であった (Entry 2)。 $\text{Bu}_2\text{Zn}$  を用いた反応は、おそらく立体的な理由のために低い生成物収率をまねいた (Entries 4 and 6)。4,4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オンと  $\text{Et}_2\text{Zn}$  の不斉共役付加反応は極めて良好な結果を与え、それぞれの触媒系において立体反転した 1,4-付加生成物が 100% に近いエナンチオマー過剰率で得られることがわかった (Entries 7-10)。

以上のように、配位子デザインによる両エナンチオマーのつくり分けが可能となった。

Table 4

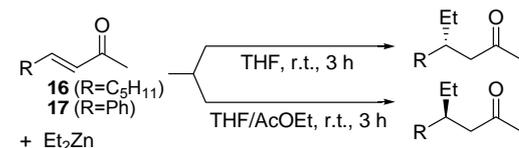
Entry <sup>a)</sup>	Substrate	Ligand	Yield <sup>b)</sup> (%)	Er <sup>b)</sup>	
				<i>S</i>	<i>R</i>
1 <sup>c)</sup>		<b>1k</b>	>99	95.5	4.5
2	+ $\text{Et}_2\text{Zn}$	<b>12</b>	85	7.5	92.5
3 <sup>c)</sup>		<b>1k</b>	>99	94	6
4	+ $\text{Bu}_2\text{Zn}$	<b>12</b>	40	14	86
5		<b>1k</b>	>99	98	2
6	+ $\text{Bu}_2\text{Zn}$	<b>12</b>	22	29	71
7 <sup>c)</sup>		<b>1k</b>	84	0.5	99.5
8		<b>12</b>	42	98.5	1.5
9 <sup>d)</sup>	+ $\text{Et}_2\text{Zn}$	<b>12</b>	58	97	3
10		<b>15</b>	83	97.5	2.5

a) Enone (1 mmol),  $\text{R}_2\text{Zn}$  (3 mmol),  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (4.5 mol%), azolium salt (4.5 mol%), THF (9 mL), r.t., 3 h. b) Isolated yield. Enantiomer ratio (er) were determined by GLC analysis. Average of two runs. c)  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (6 mol%), azolium salt (4.5 mol%), THF (9 mL). d)  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (5 mmol).

(3) NHC - Cu 触媒系による高立体選択的な非環状エノンの共役付加反応の成功例はほとんど知られていない。本研究では、ヒドロキシ-アミド置換アゾリウム塩 **1** による非環状エノンの共役付加反応において、配位子上の不斉炭素中心から離れた位置に存在する  $\text{R}^2$  置換基が、エナンチオ選択性に大きく影響することを明らかにした。すなわち、**1** 中のアゾリウム環サイドアーム  $\text{R}^2$  基について

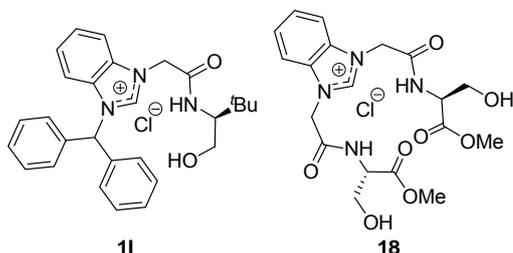
詳細なスクリーニングの結果から、ジフェニルメチル基を導入した配位子 **11** が高い活性を示すことを見出した (Table 5)。適当な銅触媒前駆体と **11** を組み合わせた触媒系による、3-ノネン-2-オン (**16**) ならびにベンザルアセトン (**17**) と Et<sub>2</sub>Zn の不斉共役付加反応は、反応温度のコントロールを必要とせず、それぞれ対応する 1,4-付加体を高い不斉収率で与えた (Entries 1 and 3)。

Table 5



Entry <sup>a)</sup>	Enone	Cu Precatalyst	Azolium (mol%)	Yield (%)	Ee (%)
1	<b>16</b>	Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>11</b> (6)	99	89 (S)
2	<b>16</b>	Cu(hfacac) <sub>2</sub> <sup>b)</sup>	<b>18</b> (4.5)	91	92 (R)
3	<b>17</b>	(CuOTf) <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	<b>11</b> (4.5)	72	92 (S)
4	<b>17</b>	Cu(hfacac) <sub>2</sub> <sup>b)</sup>	<b>18</b> (4.5)	90	85 (R)

a) Enone (1 mmol), Et<sub>2</sub>Zn (3 mmol), Cu precatalyst (6 mol%), azolium salt (4.5 or 6 mol%), solvent (9 mL), r.t., 3 h. b) Cu(hfacac)<sub>2</sub>: Bis(hexafluoroacetylacetonato)copper(II)



一方、エステル-アミド置換アゾリウム塩に関する検討の結果から、セリンエステルから合成した C<sub>2</sub> 対称性化合物 **18** が効果的に作用し、高いエナンチオ選択性で共役付加反応が進行することを見出した。**18** による 1,4-付加生成物の立体化学もまた、上述の **11** を使用した場合と比べて反転した。なお、配位子前駆体 **18** 中の水酸基をベンジル基で保護したアゾリウム塩を用いた触媒反応では、不斉収率の低下が観察された。このことは、配位子中の水酸基が、有効な触媒活性種の発生にとって重要な官能基であることを示唆している。このように、 $\alpha$ -アミノ酸から誘導される NHC 配位子はその前駆体合成が容易であり、不斉配位子の分子構造のチューニングが、高エナンチオ選択的な反応を達成するための有効な手段の一つであるといえる。

## 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 9 件)

M. Yoshimura, R. Kamisue, S. Sakaguchi, Synthesis of Ru(II) complexes containing N-heterocyclic carbenes

functionalized with secondary donor groups: Catalytic activity towards enantioselective transfer hydrogenation, J. Organomet. Chem., 740(1), 26–32 (2013). DOI: 10.1016/j.jorganchem.2013.04.028 査読有

坂口 聡, キラルなアゾリウム塩による銅触媒不斉共役付加反応, 有機合成化学協会誌, 71(4), 319–329(2013). 査読有

H. Shirasaki, M. Kawakami, H. Yamada, R. Arakawa, S. Sakaguchi, Highly tunable anionic tethered N-heterocyclic carbene of Pd(II) complexes for asymmetric allylic alkylation reaction, J. Organomet. Chem., 726(1), 46–55 (2013). DOI: 10.1016/j.jorganchem.2012.12.015 査読有

K. Dohi, J. Kondo, H. Yamada, R. Arakawa, S. Sakaguchi, Functionalized N-Heterocyclic Carbene Ligands for Dual Enantioselective Control in the Cu-Catalyzed Conjugate Addition of Dialkylzinc Compounds to Acyclic Enones, Eur. J. Org. Chem., 2012(36), 7143–7152 (2012). DOI: 10.1002/ejoc.201201082 査読有

N. Shibata, M. Yoshimura, H. Yamada, R. Arakawa, S. Sakaguchi, Hydroxy-amide-functionalized Azolium Salts for Cu-catalyzed Asymmetric Conjugate Addition: Stereocontrol Based on Ligand Structure and Copper Precatalyst, J. Org. Chem., 77(8), 4079–4086 (2012). DOI: 10.1021/jo300472 査読有

坂口 聡,  $\alpha$ -アミノ酸からの新しいキラル NHC 配位子の創製, 化学工業, 63(3), 70–76 (2012). 査読無

M. Yoshimura, N. Shibata, M. Kawakami, S. Sakaguchi, Ligand design for dual enantioselective control in Cu-catalyzed asymmetric conjugate addition of R<sub>2</sub>Zn to cyclic enone, Tetrahedron, 68(17), 3512–3518 (2012). DOI: 10.1016/j.tet.2011.04.028 査読有

S. Kawabata, H. Tokura, H. Chiyojima, M. Okamoto, S. Sakaguchi, Asymmetric Hydrosilane Reduction of Ketones Catalyzed by an Iridium Complex Bearing a Hydroxyamide-Functionalized NHC Ligand, Adv. Synth. Catal., 354(5),

807-812 (2012). DOI:  
10.1002/adsc.201100897 査読有

H. Chiyojima, S. Sakaguchi, Iridium complex bearing a chiral hydroxy-amide functionalized N-heterocyclic carbene: a catalyst precursor for asymmetric transfer hydrogenation, *Tetrahedron Lett.*, 52(20), 6788-6791 (2011). DOI:  
10.1016/j.tetlet.2011.10.057 査読有

〔学会発表〕(計 43 件)

上東 駿, 坂口 聡, Bis(NHC)-Cu 触媒系によるエノンの立体選択的共役付加反応, 日本化学会第 94 春季年会, 2014.3.29. 名古屋大学

J. Kondo, S. Sakaguchi, Design and synthesis of functionalized azolium salt from serine ester for Cu-catalyzed asymmetric conjugate addition reaction, *Novel Designed Surface and Catalysis for Greener Future: C&FC Pre-Symposium in Himeji*, 2013.11.29. Himeji

上東 駿, 坂口 聡, 1,2-シクロヘキサンジアミンから誘導したキラルなジ NHC 配位子を用いる銅触媒不斉共役付加反応, 第 60 回有機金属化学討論会, 2013.9.14. 学習院大学

近藤淳子, 坂口 聡, セリンエステルから誘導した置換アゾリウム塩の合成と Cu 触媒による非環状エノンの不斉共役付加反応, 日本化学会第 93 春季年会, 2013.3.24. 近畿大学

K. Dohi, J. Kondo, S. Sakaguchi, Highly Tunable NHC Ligand: Dual Enantioselective Control on Cu-Catalyzed Conjugate Addition Reaction, 12th International KYOTO conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12), 2012.11.14. Kyoto

土肥健太, 近藤淳子, 坂口 聡, 天然アミノ酸から誘導されるチューニング可能な N-ヘテロサイクリックカルベン配位子: Cu 触媒による非環状エノンの不斉共役付加反応における立体選択性の制御, 第 59 回有機金属化学討論会, 2012.9.15. 大阪大学

M. Yoshimura, N. Shibata, S. Sakaguchi, Ligand Design for Dual Enantioselective Control in

Cu-catalyzed Conjugate Addition of  $R_2Zn$  to Cyclic Enone, *International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals (C&FC 2011)*, 2011.12.6.Nara

N. Shibata, S. Sakaguchi, A Series of New Hydroxy-amide-functionalized Azolium Salts for Cu-catalyzed Asymmetric Conjugate Addition: Ligand Structure- or Copper Precatalyst-based Stereocontrol, *International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals (C&FC 2011)*, 2011.12.5.Nara

吉村美里, 柴田直敦, 坂口 聡, 環状エノンへの  $R_2Zn$  の Cu 触媒不斉共役付加反応における立体選択性の反転を指向した配位子デザイン, 第 58 回有機金属化学討論会, 2011.9.8. 名古屋大学

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://www2.itc.kansai-u.ac.jp/~satoshi/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者  
坂口 聡 (SAKAGUCHI, Satoshi)  
関西大学・化学生命工学部・教授  
研究者番号: 50278602

(2) 研究分担者  
なし

(3) 連携研究者  
なし