

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790002

研究課題名(和文)キラルな対アニオンを持つルテニウム触媒を用いた不斉炭素-炭素結合形成反応の開発

研究課題名(英文)Asymmetric C-C bond formation using a ruthenium catalyst with chiral counter anion

研究代表者

齋藤 望 (Saito, Nozomi)

北海道大学・薬学研究科(研究院)・准教授

研究者番号：80349258

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：光学活性な対アニオンを持つルテニウム触媒を用い、代表者が開発した1,7-アレンインの[2+2]環化反応をエナンチオ場選択的の反応へと展開すべく研究を進めた。キラルアニオンとして、種々のホスフェートやスルフェート等を用いて反応条件を検討したが、満足できる結果を得ることはできなかった。一方、キラルアニオンとしてのアルコキシドイオンに着目したところ、メントールを用いたときに中程度のエナンチオ選択性で目的物が生成することが明らかになった。さらに、キラルアニオン源としてのイオン液体に着目し、アキラルなイオン液体中で上記[2+2]環化反応が進行するかについても検証を行った。

研究成果の概要(英文)：Attempt to develop enantiotopic group selective [2+2] cyclization of 1,7-allenyne using a ruthenium catalyst having a chiral counter anion part. Although various phosphate- or sulfate-based anions were employed as a chiral anion part for the asymmetric cyclization, no satisfied results were obtained so far. Investigation of the reaction using chiral alcohol as a chiral anion source was also conducted. As a result, it was found that the use of menthol gave the desired cyclized product in moderate enantioselectivity. On the other hand, we also investigated the possibility of chiral ionic liquid as a chiral anion source. Thus, the [2+2] cyclization in the ionic liquid was examined. As a result, [BDMI][PF6] was found to be a suitable solvent for the cyclization. Furthermore, recycling the ionic liquid containing the ruthenium catalyst was possible for up to 10 times.

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：有機合成化学 有機金属化学 アレン アルキン 不斉環化反応 キラル対アニオン カチオン性錯体 動的な速度論分割

1. 研究開始当初の背景

触媒的不斉合成法は、現在の有機合成において有機化合物を光学活性体として合成するために必要不可欠な方法論であり、これまでに多種多様な不斉反応が開発・報告されてきた。その中でも、触媒として遷移金属錯体を用いる不斉反応の開発は、現在なお最も盛んに進められている研究領域の1つである。これまで報告されてきた遷移金属触媒を用いた不斉反応の場合、殆どが不斉空間の構築は金属錯体に組み込まれたキラルな配位子によって行われる。一方、近年カチオン性金属錯体を触媒とする不斉反応において、キラルな配位子ではなくキラルなアニオンを用いることによって不斉を誘起する形式の反応がいくつか報告されるようになってきた。

有機合成化学上重要な課題の1つである不斉炭素-炭素結合形成反応にイオンペア触媒を用いた例は、代表者が研究に着手した当時は、ルテニウム触媒によるヒドロビニル化のみであり、最高不斉収率も54% eeと中程度にとどまっていた。従って、以上のようなキラルな対イオンによる不斉制御を機軸とした触媒的不斉反応の開発に関する研究は未開拓であり、今後の発展が期待される研究領域といえる。

2. 研究の目的

本研究では新しいタイプのキラル遷移金属触媒を用いた不斉合成反応の開発を目的とした。すなわち、従来のキラルな配位子を組み込んだ触媒による反応とは異なり、キラルなアニオンを対イオンに持つ光学活性遷移金属錯体を触媒とした、新しい不斉炭素-炭素結合形成反応の開発を目指すものであった。本研究目的が達成されるならば、触媒的不斉合成の研究分野に、キラルな対イオンによる不斉制御という新しい可能性を提示することができるかと期待される。

3. 研究の方法

研究期間においては下記の2つの方法にて研究目的の達成を目指した

キラルアニオンを不斉源に持つカチオン性ルテニウム触媒を用いた、アレンジインのエナンチオ場選択的環化反応について、種々のキラルアニオン種を用いて検討を行った。

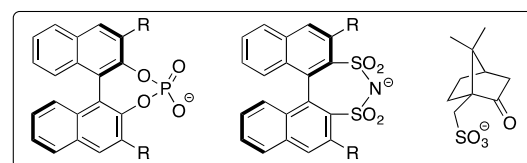
キラルアニオン源としてのイオン液体の利用可能性を検証するため、アキラルなカチオン性ルテニウム触媒を用いて、イオン液体中で[2+2]環化反応が進行するか、1,7-アレジンを用いて検討を進めた。

4. 研究成果

中性錯体 $Cp^*RuCl(cod)$ とキラルな構造を持つ銀塩から調製した、キラルカウンターアニオンを持つカチオン錯体存在下で、プロキラルなアレジン1を基質とした環化反応について検討を行った(スキーム1)。すなわ

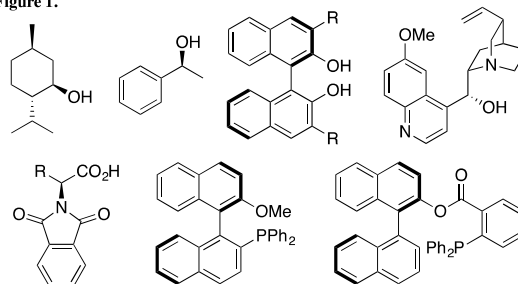
ち、ビナフチル骨格を有するホスフェートやスルホニルイミダートの置換基を種々変更し反応条件の検討を進めたが、環化反応そのものが進行しないか、エナンチオ選択性の発現は見られない結果となった。またキラルなスルホナートをカウンターアニオンとした場合、良好な収率で環化体2は生成したものの、エナンチオ選択性は低かった。

Scheme 1.



一方、中性錯体 $Cp^*RuCl(cod)$ をアルコールやカルボン酸と反応させると、カチオン性錯体が生成することが知られている。そこで、種々の光学活性アルコールやカルボン酸誘導体を用いて同環化反応を検討した。その結果、図1に示したような種々の第2級アルコールやフェノール誘導体をはじめ、アミノ酸誘導体を用いたが最高34% eeのエナンチオ選択性が得られるのみであった。キラル配位子の影響についても探るべく様々な単座配位子を用いて検討したが、いずれも満足する結果は得られなかった。

Figure 1.

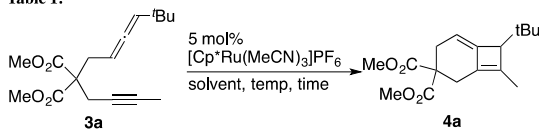


当該研究で提案した本コンセプトを機軸とした検討を現在継続中である。

上記不斉環化反応の検討とともに、キラルアニオン源としてのイオン液体の利用可能性を検討するべく、アキラルなイオン液体中での環化反応を検討した。

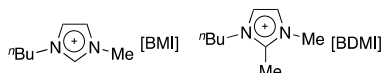
まず基質 3a を用いイミダゾリウム骨格を基盤とする種々のイオン液体中で反応を行ったところ、カウンターイオンが環化反応の進行に大きく影響することが明らかになった(表1, runs 1-7)。最も良い収率で環化体 4a を与えた[BDMI][PF₆]を用い、共溶媒の検討を行ったところ、アセトニトリルを用いた多場合に定量的に 4a が得られることが明らかになった(run 11)。

Table 1.



| run | solvent | co-solvent | temp (°C) | yield (%) ^a |
|-----------------|---------------------------|--------------------------------------|-----------|------------------------|
| 1 ^b | THF | - | rt | 96 |
| 2 | [BMI][NTf ₂] | - | 50 | - (91) |
| 3 | [BMI][BF ₄] | - | 50 | 11 (75) |
| 4 | [BMI][PF ₆] | - | 50 | - (79) |
| 5 | [BDMI][NTf ₂] | - | 50 | 5 (84) |
| 6 | [BDMI][BF ₄] | - | 50 | 5 (87) |
| 7 | [BDMI][PF ₆] | - | 50 | 18 (80) |
| 8 ^b | [BDMI][PF ₆] | toluene | rt | 11 (75) |
| 9 ^b | [BDMI][PF ₆] | THF | rt | 95 |
| 10 ^b | [BDMI][PF ₆] | ClCH ₂ CH ₂ Cl | rt | 93 |
| 11 ^b | [BDMI][PF ₆] | MeCN | rt | quant |

^aValues in parentheses are the yields of recovered allenyne **3a**. ^bThe reaction was carried out in a mixed solvent of [BDMI][PF₆] and co-solvent (ratio of 1 to 1)



そこで次に触媒を含むイオン液体の再利用性について検討を行うことにした(表2)。共溶媒を種々検討したところ、アセトニトリルを用いた場合に高い収率で環化体が得られることが分かり、反応温度を 50 °C まで乗せると 1 mol% で触媒量を低減させても最高 10 回の再利用が可能となることが明らかになった。

Table 2. Effects of co-solvent, temperature and catalyst loading on recyclability of the catalyst.^a

| run | cosolvent | temp | cycle | time (h) | yield (%) |
|-----|--------------------------------------|-------|-------|----------|-----------|
| 1 | toluene | rt | - | 21 | 11 (75) |
| 2 | THF | rt | 1 | 0.5 | 95 |
| 3 | ClCH ₂ CH ₂ Cl | rt | 1 | 0.5 | 93 |
| | | | 2 | 1 | 87 |
| | | | 3 | 14 | 86 (14) |
| 4 | MeCN | rt | 1 | 2 | quant |
| | | | 2 | 4 | 97 |
| | | | 3 | 42 | 92 (8) |
| | | | 4 | 0.5 | quant |
| | | | 5 | 0.5 | quant |
| | | | 6 | 0.5 | quant |
| 5 | MeCN | 50 °C | 1 | 0.5 | quant |
| | | | 2 | 0.5 | quant |
| | | | 3 | 0.5 | quant |
| | | | 4 | 0.5 | quant |
| | | | 5 | 0.5 | 95 |
| | | | 6 | 1 | quant |
| | | | 7 | 4 | quant |
| | | | 8 | 4 | quant |
| | | | 9 | 19 | quant |
| | | | 10 | 48 | 78 (17) |

^a Reaction conditions: [Cp*Ru(MeCN)₃]PF₆ (5 mol%), [BDMI][PF₆]/co-solvent = 1/1. ^bThe values in parentheses are the yield of recovered allenyne **3a**.

さらに様々な基質を用いてリサイクル型環化反応の検討を行った(表3)。その結果、リサイクル能は基質の置換基によって大きく影響されることが明らかとなった。中でも環状アセタールを分子内に含むアレンイン **3h** を用いると最高 10 回のリサイクルが可能であることが分かった。

Table 3. [2+2] Cyclization of various allenyne in IL and catalyst recyclability.^a

| run | allenyne | product | cycle | time (h) | yield (%) |
|----------------|----------|---------|-------|----------|-----------------|
| 1 | | | 1 | 25 | 65 |
| | | | 2 | 1 | 56 |
| | | | 3 | 41 | complex mixture |
| 2 ^b | | | 1 | 0.5 | 89 |
| | | | 2 | 1 | 91 |
| | | | 3 | 22 | 92 |
| | | | 4 | 50 | 17 (55) |
| 3 | | | 1 | 0.5 | 55 |
| | | | 2 | 2 | 77 |
| | | | 3 | 18 | 34 (33) |
| 4 | | | 1 | 2 | 95 |
| | | | 2 | 21 | 47 (5) |
| 5 | | | 1 | 0.5 | 71 |
| | | | 2 | 21 | 74 |
| | | | 3 | 54 | complex mixture |
| 6 ^c | | | 1 | 0.5 | 82 |
| | | | 2 | 22 | 31 (57) |
| 7 | | | 1 | 0.5 | quant |
| | | | 2 | 0.5 | quant |
| | | | 3 | 0.5 | quant |
| | | | 4 | 0.5 | 91 |
| | | | 5 | 0.5 | 97 |
| | | | 6 | 0.5 | 92 |
| | | | 7 | 0.5 | 93 |
| | | | 8 | 0.5 | 93 |
| | | | 9 | 1 | quant |
| | | | 10 | 2 | quant |

^aReaction conditions: 10 mol% [Cp*Ru(MeCN)₃]PF₆, [BDMI][PF₆]/MeCN = 1:1, 50 °C. ^bThe reaction was carried out in the mixed solvent of [BDMI][PF₆] and ClCH₂CH₂Cl (1:1). ^cThe reaction was carried out in the mixed solvent of [BDMI][PF₆] and MeCN (1:2).

現在光学活性なイオン液体中での反応の検討を進め、不斉環化反応への展開についての研究を継続中である。

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)

齋藤 望、杉村康行、佐藤美洋、Nickel(0)-Promoted Carboxylation of Allenamides with Carbon Dioxide via a Nickelalactone Intermediate, Synlett, 査読有、25 巻、2014 年、736-740、DOI:10.1055/s-0033-1340628

齋藤 望、中村健一、佐藤美洋、1,3-Dipolar Cycloaddition of Pyridynes and Azides: Concise Synthesis of Triazolopyridines, Heterocycles, 査読有、88 巻、2014 年、929-937、DOI:10.3987/COM-13-S(S)86

齋藤 望、齋藤圭一、佐藤寛泰、佐藤美洋、Regio- and Stereoselective Synthesis of Tri- and Tetrasubstituted Enamides via Palladium-Catalyzed Silaboration of Ynamides, Advanced Synthesis & Catalysis, 査読有、355 巻、2013 年、853-856、DOI:10.1002/adsc.201201111

〔学会発表〕(計10件)

谷口敬寿、齋藤 望、星谷尚亨、周東 智、有澤光弘、佐藤美洋、SAPd触媒を用いたヨウ化アリールへのダブルカルボニル化反応の開発、日本薬学会第134年会、2014年3月27日～30日、熊本大学(熊本県熊本市)

孫 仲冬、齋藤 望、佐藤 美洋、ニッケル錯体を用いたイノールエーテルへの二酸化炭素固定化反応、日本薬学会第134年会、2014年3月27日～30日、熊本大学(熊本県熊本市)

齋藤 望、林 香代子、濱田 勝征、小山 桃子、近藤 安佑子、佐藤 美洋、イナミドへの二酸化炭素の固定化と不斉水素化を經由したアミノ酸のエナンチオ選択的合成法の開発、日本薬学会第134年会、2014年3月27日～30日、熊本大学(熊本県熊本市)

齋藤 望、中村健一、佐藤美洋、ピリジンとアジドの1,3-双極付加環化反応によるトリアゾロピリジンの合成、第43回複素環化学討論会、2013年10月17日～19日、長良川国際会議場(岐阜県岐阜市)

齋藤 望、林香茅子、濱田勝征、小山桃子、佐藤美洋、イナミドへの二酸化炭素の固定化と不斉水素化を經由した α -アミノ酸誘導体のエナンチオ選択的合成、第60回有機金属化学討論会、2013年9月12日～14日、学習院大学(東京都豊島区)

谷口敬寿、齋藤 望、星谷尚亨、周東 智、有澤光弘、佐藤美洋、Ligand-Free Palladium-Catalyzed Double Carbonylation of Aryl Halides Using Sulfur-Modified Au-Supported Palladium Material、第60回有機金属化学討論会、2013年9月12日～14日、学習院大学(東京都豊島区)

齋藤 望、清重沙織、村山皓祐、佐藤美洋、Synthetic Studies of Welwitindolinone A Isonitorile via Ruthenium-Catalyzed [2+2] Cyclization of 1,7-Allenynes、OMCOS17、2013年7月28日～8月1日、リンカーンセンター(米国、コロラド州、フォートコリンズ)

谷口敬寿、齋藤 望、星谷尚亨、周東 智、有澤光弘、佐藤美洋、Sulfur-Modified Au-Supported Palladium-Catalyzed Double Carbonylation Reaction under Ligand-Free Conditions、OMCOS17、2013年7月28日～8月1日、リンカーンセンター(米国、コロラド州、フォートコリンズ)

齋藤 望、神山 祐、田中雄樹、佐藤美洋、Ruthenium-Catalyzed Cyclization of 1,6-Allenynes via Ruthenium Carbene Intermediate、ISOM 20、2013年7月14日～19日、東大寺総合文化センター金鐘ホール(奈良県奈良市)

齋藤 望、中村健一、柴野さや子、井手総一郎、南 雅文、佐藤美洋、Synthesis of Pyridodiazepines via Coupling of Pyridynes and Cyclic Ureas and Their Biological Activities、第23回日仏医薬精

密化学会議(FJS-2013)、2013年5月12日～15日、ANAクラウンプラザホテル長崎グラバービル(長崎県長崎市)

〔図書〕(計0)

〔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

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