

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 18 日現在

機関番号： 10101  
研究種目： 挑戦的萌芽研究  
研究期間： 2015 ~ 2017  
課題番号： 15K13686  
研究課題名(和文) ジアゾ化合物を経由しないメタルカルベンラジカル種の直接的発生法の開拓と合成応用

研究課題名(英文) Generation of metal-carbene species without using diazo-compounds and its synthetic application

## 研究代表者

松永 茂樹 (MATSUNAGA, Shigeki)

北海道大学・薬学研究院・教授

研究者番号： 50334339

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：爆発性を有するジアゾ化合物を原料として用いること無く、安全性の高い手法で遷移金属カルベン種を発生させる手法の開拓に取り組んだ。メチレン炭素からの酸化的な直接発生について種々検討したが、望む結果を得ることはできなかった。一方、ヨードニウムイリドを原料として用いた場合には、モデル反応であるシクロプロパン化が効率よく進行した。そこで、立体制御を実現するための新しい触媒の探索を実施し、結果としてキラルルテニウム 2 核触媒が最適であるということを見いだした。シクロプロパン体が最高 97% のエナンチオ選択性で得られた。

研究成果の概要(英文)：We tried to develop new methods to generate transition metal-carbene species without using diazo compounds. We initially tried direct generation of the transition metal-carbene species from methylene compounds under oxidative conditions; but, all trials failed. Thus, we investigated alternative methods by using iodonium ylides as starting materials. In this case, the reaction proceeded smoothly. Therefore, we then turned our attention to develop new chiral catalysts for stereocontrol using iodonium ylides. After intensive investigation, we finally found chiral Ru complex was the best, giving cyclopropanes in up to 97% enantioselectivity.

研究分野： 合成化学

キーワード： 遷移金属触媒 遷移金属カルベン 直接変換 シクロプロパン コバルト ルテニウム

## 1. 研究開始当初の背景

系中で触媒的に発生させる遷移金属カルベン種は、シクロプロパン化やC-H挿入反応など複雑分子の合成において鍵反応として用いられる極めて重要な活性種である。遷移金属カルベン種の有用性については膨大な知見が既に蓄積されており、他の反応活性種にはないユニークな反応性を示すため、複雑な骨格を有する天然物等の合成における鍵反応としても用いられてきた。しかしながら、それらの遷移金属カルベン種を発生させるには、基本的にジアゾ化合物を前駆体として用いる必要がある。ジアゾ前駆体の調製法は数多く開発されているが、ジアゾ基を基質に導入する段階そのものを省略できれば合成工程数の削減につながる。また、ジアゾ化合物の多く(特に低分子量のもの)は爆発性を有しており、取り扱いに細心の注意を要する点も課題である。このような背景から、ジアゾ化合物を経由せず、遷移金属カルベン種またはその合成等価体を発生させる手法の開拓は極めて意義深い。本研究で開拓する手法は、今後の研究によって幅広い展開を可能にする潜在性の高いものであると期待される。

## 2. 研究の目的

有機合成化学的に有用な遷移金属カルベン種を触媒的に発生させるには、一般にジアゾ化合物が前駆体として用いられる。しかしながら、爆発性や合成工程数などの観点から、ジアゾ化合物を経由せずに遷移金属カルベン種を発生させる手法の開拓が強く望まれている。そこで、本研究では、(1)直接的にメチレン炭素のCH<sub>2</sub>結合から遷移金属カルベン種またはその合成等価体を発生させる手法の検討、(2)ジアゾ化合物を代替する、より安全な原料を利用した遷移金属カルベン種の発生法の検討、を目的として設定した。それぞれにおいて、反応条件に最適な触媒の探索も同時に実施することとした。

## 3. 研究の方法

(1) 直接的にメチレン炭素のCH<sub>2</sub>結合から遷移金属カルベン種を発生させる検討：  
官能基変換を施していない (=ジアゾ化していない) 単純なメチレン炭素から通常のカルベン種を発生させるには、紙の上では、炭素の2電子酸化と脱プロトン化(x2)をすればよい。しかしながら、現実には-CH<sub>2</sub>-部から、温和な条件下、そのような化学変換を実施するのは容易ではない。一方で、Bruinらにより提唱された「メタルカルベンラジカル」は、Co(III)と価電子数が7の炭素からなる遷移金属カルベン種であり、「炭素の1電子酸化」+「金属の1電子酸化」=合計で2電子酸化、および「脱プロトン化(x2)」により発生させることができるのではないかと考えた。このように、2電子酸化プロセスを炭素の1電子酸化、第一列遷移金属(Co)の1電子酸化へと分散させる戦略を取ることにし、種々の条件検討を

実施した。

(2) ジアゾ化合物を代替する、より安全な原料を利用した遷移金属カルベン種の発生法の検討：

ジアゾ化合物よりも安定であり、より安全性の高い原料としてヨードニウムイリドの利用があげられる。こちらの反応剤については、既にある程度の文献情報もあることから、単純なラセミ反応ではなく、立体制御を伴う新しい触媒的不斉反応への適用を視野にいった触媒探索を主目的として設定し、モデル反応としてシクロプロパン化を評価に用いた触媒探索を実施した。

## 4. 研究成果

(1) 直接的にメチレン炭素のCH<sub>2</sub>結合から遷移金属カルベン種を発生させる検討：

コバルトポルフィリン錯体とジアゾ化合物を反応させた際に発生するコバルトカルベノイド種がメタルカルベンラジカルとしての性質を示すという先行研究を踏まえ、触媒系としては、カチオン性コバルト(III)触媒を利用することとした。既に、我々はカチオン性コバルト(III)触媒が炭素-水素結合の活性化には極めて有用であることを見いだしており<sup>1,4</sup>、その研究における知見を活かした研究展開が最適と判断したからである。そこでコバルト触媒存在下、種々の一電子酸化剤を検討したが、残念ながら望む活性種を発生させることはできなかった。いくつかのカチオン性コバルト種は、ジアゾ化合物を原料とした場合には全く問題無く反応が進行することから、想定しているカルベンラジカル種を酸化的に発生させる段階が困難であるという結論に至った。

そこで、別法で当初目的を達成するべく計画を微修正して取り組むこととした。具体的には、アルキンを出発原料とし、ピリジン-N-オキシドを酸化剤、酸触媒系を活用した反応について検討した。各種単核錯体を活用した検証を行ったが、残念ながら望む活性種の生成はごくわずかしか起きないということが判明した。

以上、初年度の検討において、当初想定した活性種を酸化的に発生させるには、単核触媒を利用した手法では困難であるという結論を得た。そこで、(2)では別法および活性種制御に適した複核錯体の探索を実施することで当初目的の実現を目指すこととした。

(2) ジアゾ化合物を代替する、より安全な原料を利用した遷移金属カルベン種の発生法の検討：

これまでに外輪型二核ロジウム触媒を用いたロジウムカルベン種を活性種とする触媒反応が多く開発されている。我々も、分子内C-H挿入反応やシクロプロパン化反応などに

ついて検討し、高いエナンチオ選択性を得ている。しかしながら、これら既存手法では  $\alpha$ -ジアゾカルボニル化合物を用いる必要があった。そこで、 $\alpha$ -ジアゾカルボニル化合物を代替するものとしてヨードニウムイリドを原料とする反応に着目した。予備的検討として、これまでに我々が利用してきた外輪型二核ロジウム触媒を用いたシクロプロパン化の条件に付したところ、反応は進行したものの、副生成物も生じ、中程度の化学収率と中程度から低いエナンチオ選択性にとどまってしまうことがわかった。

そこで、ロジウム触媒を代替する新しい外輪型 2 核触媒を種々探索することとした。まずはじめにラセミ反応条件に戻って、種々の錯体の触媒性能について調べることにし、様々な錯体の調製を行った。例えば、Ni-Pd ヘテロ二核錯体や Co-Pd ヘテロ二核錯体などを合成するルートを確認した。この際、Pd を含む錯体の合成には、いったん Pd 三量体を合成した後に、ヘテロ二核錯体を合成するのが最良であった。また二核ルテニウム錯体についても、アキラルな錯体が文献既知であったため合成し、反応性を検証した。検証の結果、ルテニウムの二核錯体がかつても有望であるということが判明した。

アキラル錯体を利用した予備検討の結果を踏まえ、次に、キラル配位子を組み込んだ二核ルテニウム錯体を合成することとした。アキラルな二核ルテニウム錯体に対し、キラルカルボン酸を作用させることで、カルボン酸交換を経て、キラル錯体を合成することに成功した。なお、錯体の構造については、組成は質量分析からある程度推測できるものの、細かな 3 次元構造については、X 線結晶構造解析に適した十分に質の高い結晶が得られておらず、まだ未解明な点が多い。しかしながら、低い解像度での構造解析には成功しており、ロジウムに類似した C<sub>4</sub> 対称構造を有しているのではないかとわかってきている。本錯体の特徴として、2つのルテニウム金属中心が等価ではなく、ルテニウム(II)とルテニウム(III)という具合に価数が異なるという特徴がある。但し、銀塩で処理することで発生するカチオン性錯体を反応に用いる場合には、2つのルテニウム間で均等化した状態になっているものと推測している。

得られたキラルルテニウム錯体を用い、ヨードニウムイリドとスチレン誘導体とのシクロプロパン化について検討した。種々のキラル錯体を検討した結果、非配位性の  $BAr^F$  アニオンを対イオンとする、カチオン性のルテニウム 2 核錯体が最適であり、低温下、効率よく反応が進行することがわかった。キラル配位子についても、種々の検討を実施したが、キラルカルボン酸母核を有するものが最適であった。シクロプロパン化反応の基質一般

性の検討結果を図 1 に示す。スチレン誘導体を用いた反応は、芳香環上の置換基の種類によらず全く問題無く反応が進行した。シクロプロパンは最高 97% ee で得られた。また、スチレンの 1 位に置換基を有する基質においても全く遜色無い反応性と立体選択性が確認された。一方、2 位に置換基を有するアルケンではインデンなどを原料とした場合に、大きく選択性と反応性が低下してしまった。これはルテニウム触媒の反応活性中心のポケットが非常に狭く、置換基の存在により、最適な配位様式からは反応が進まなくなってしまうためではないかと想定している。

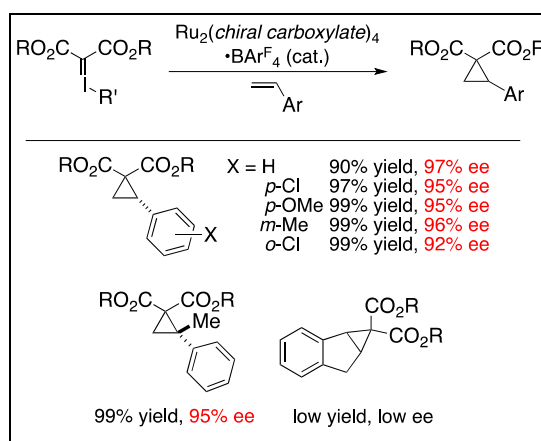


図 1. 2 核ルテニウム触媒による触媒的不斉シクロプロパン化反応

以上、ここまでの研究では、キラル空間をうまく構築し、シクロプロパン化を高い選択性で進行させることに成功した。外輪型 2 核ルテニウム触媒が優れた活性と立体選択性を発現するために重要な構造要件についても明らかとした。今後は、外輪型 2 核構造の各ルテニウム金属間の電子授受をうまく活用することで、最終目標であるメチレン炭素からの酸化プロセスを経る直接的なカルベン種の発生に挑む必要があると考えている。以上の研究成果は挑戦的萌芽研究の目的に合致した十分な成果であると考えており、今後、基盤研究に引き継いで研究を継続していきたい。

#### < 引用文献 >

Y. Suzuki, B. Sun, K. Sakata, T. Yoshino, S. Matsunaga, and M. Kanai, Dehydrative Direct C-H Allylation with Allylic Alcohols under  $[Cp^*Co^{III}]$  Catalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 9944-9947 (2015). DOI: 10.1002/anie.201503704

B. Sun, T. Yoshino, M. Kanai, and S. Matsunaga,  $Cp^*Co^{III}$  Catalyzed Site-Selective C-H Activation of Unsymmetrical O-Acyl Oximes: Synthesis of Multisubstituted Isoquinolines from Terminal and Internal

Alkynes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 12968-12972 (2015). DOI: 10.1002/anie.201507744

Y. Bunno, N. Murakami, M. Kanai, T. Yoshino, and S. Matsunaga, Cp\*Co<sup>III</sup>-Catalyzed Dehydrative C–H Allylation of 6-Arylpurines and Aromatic Amides Using Allyl Alcohols in Fluorinated Alcohols, *Org. Lett.*, **18**, 2216-2219 (2016). DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00846

R. Tanaka, H. Ikemoto, M. Kanai, T. Yoshino, and S. Matsunaga, Site- and Regioselective Monoalkenylation of Pyrroles with Alkynes via Cp\*Co<sup>III</sup> Catalysis, *Org. Lett.*, **18**, 5732-5735 (2016). DOI: 10.1021/acs.orglett.6b02997

## 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)

T. Miyazawa, K. Imai, M. Ito, K. Takeda, M. Anada, S. Matsunaga, S. Hashimoto, Diastereo- and Enantioselective Construction of 6,7-Dioxabicyclo[2.2.1]heptane Derivatives by a Dirhodium(II)-Catalyzed Intramolecular C-H Insertion Reaction, *Heterocycles* **2017**, *95*, 1211-1229. DOI: 10.3987/COM-16-S(S)72 査読有

T. Fukagawa, Y. Xu, M. Anada, T. Yoshino, S. Matsunaga, Catalytic Enantioselective Desymmetrization of *meso*-Aziridines with Fluoromalonates, *Heterocycles* **2017**, *94*, 1337-1350. DOI: 10.3987/COM-17-13725. 査読有

T. Miyazawa, K. Minami, M. Ito, M. Anada, S. Matsunaga, S. Hashimoto, Enantio- and diastereoselective desymmetrization of  $\alpha$ -alkyl- $\alpha$ -dialkoxyesters by dirhodium(II)-catalyzed intramolecular C-H insertion *Tetrahedron* **2016**, *72*, 3939-3947. DOI: 10.1016/j.tet.2016.05.015 査読有

〔学会発表〕(計 9 件)

松永茂樹、化学変換における高い原子効率の実現を指向した第一列遷移金属触媒の設計、第 7 回 CSJ フェスタ、(2017).

滝沢昂嗣、砂土居裕太、穴田仁洋、松永茂樹、橋本俊一、カルボニルイリドの分子間 1,3-双極子付加環化反応を基軸とするフロンドシン A の触媒的不斉合成研究、日本薬学会第 137 年会、(2017)

T. Miyazawa, K. Minami, K. Imai, K. Takeda, M. Anada, S. Matsunaga, S. Hashimoto, Enantio- and Diastereoselective Intramolecular C–H

Insertion of  $\alpha$ -Dialkoxyesters Catalyzed by Chiral Dirhodium(II) Carboxylates, Hokkaido University - University of California, Berkeley Joint Symposium, (2016)

宮澤 拓、穴田仁洋、松永茂樹、橋本俊一、二核ロジウム(II)カルボキシレート錯体を用いた  $\alpha$ -ジアゾエステルの分子内 C-H 挿入反応の開発、第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム、(2016)

宮澤 拓、南 和志、今井 こずえ、竹田 幸司、穴田 仁洋、松永茂樹、橋本俊一、二核ロジウム(II)カルボキシレート錯体を用いた  $\alpha$ -ジアゾエステルの分子内 C-H 挿入反応の開発、第 45 回複素環化学討論会、(2016)

T. Miyazawa, K. Minami, K. Imai, K. Takeda, M. Anada, S. Matsunaga, S. Hashimoto, Enantio- and Diastereoselective Intramolecular C–H Insertion of  $\alpha$ -Dialkoxyesters Catalyzed by Chiral Dirhodium(II) Carboxylates, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2015.

滋野大喜、竹田幸司、穴田仁洋、松永茂樹、橋本俊一、Rh(II)カルボキシレート錯体を用いたアリールジアゾアセタートの分子内シクロプロパン化反応、第 5 回 CSJ フェスタ、(2015)

佐竹瞬、鈴木拓郎、棚田文也、渡邊雄大、穴田仁洋、松永茂樹、橋本俊一、Rh(II)アミダート錯体を用いた Rawal ジエンとキラルなアルデヒドとのジアステレオ選択的ヘテロ Diels-Alder 反応、第 5 回 CSJ フェスタ、(2015)

滋野大喜、竹田幸司、穴田仁洋、松永茂樹、橋本俊一、Rh(II)カルボキシレート錯体を用いたアリールジアゾアセタートの分子内シクロプロパン化反応、第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム、(2015)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.pharm.hokudai.ac.jp/yakuzou/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

松永茂樹 (MATSUNAGA, Shigeki)

北海道大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：50334339

### (2) 研究協力者

滋野 大喜 (SHIGENO, Daiki)

宮澤 拓 (MIYAZAWA, Taku)

滝沢 昂嗣 (TAKIZAWA, Kouji)

砂土居 裕太 (SUNADOI, Yuta)  
佐竹 瞬 (SATAKE, Shun)