

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25410031

研究課題名(和文) 不斉リチウム塩触媒を駆使したシアノ化反応の開拓

研究課題名(英文) Development of asymmetric cyanation using chiral lithium catalyst

研究代表者

黒野 暢仁 (Kurono, Nobuhito)

浜松医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10333329

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：光学活性ジホスフィンとアミノ酸を配位子としてもつルテニウム錯体とシアニ化リチウムを共存させることで触媒能を発揮する触媒系を用いてケチミンの不斉シアノ化反応を検討した。α-イミノエステル類やイサチンから誘導したイミノラクタム類を基質に用い、様々な構造の配位子、反応溶媒、反応温度などを試した。その結果、0.2mol%の触媒量で原料は消失し、最高不斉収率96%eeで目的生成物を得た。

研究成果の概要(英文)：Asymmetric cyanation of ketimines using lithium cyanide-ruthenium complex catalyst system was studied. Various structured optically active diphosphines and amino acids ligands, solvent, reaction temperature etc. were examined on the cyanation of alpha-Imino esters or alpha-imino lactams. As the results, the substrate was fully consumed using 0.2 mol% of catalyst and the desired products were given in up to 96% ee.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉シアノ化 ルテニウム錯体 リチウム塩 アミノ酸配位子 光学活性ジホスフィン ケチミン

1. 研究開始当初の背景

多種多様なキラル化合物の迅速かつ効率的供給を可能にする触媒的不斉合成反応の開拓は、有機合成化学者に課せられた最重要課題の1つである。高い基質/触媒比(=少ない触媒量)の条件で高収率かつ高エナンチオ選択性を実現するには、優れた不斉三次元空間に反応駆動力を備えた触媒的反応場を構築する必要がある。これに基づき、「遷移金属の配位場を足場として利用し、有機配位子で高度に制御された不斉環境」に「反応の駆動力を担うリチウム塩」が非結合的な相互作用により構築した斬新な「不斉リチウム塩触媒によるシアノ化反応」を提案した。

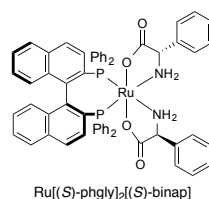
一般的に不斉リチウム塩触媒は比較的簡便に調製でき、なおかつシンプルな化学構造を持つものが多い。その中で、BINOL(1,1'-bi-2-naphthol)骨格を不斉源とする触媒が最も代表的である。Kaganらは、アルデヒドの不斉シリルシアノ化反応において、(S)-BINOLのモノリチウム塩が不斉触媒能を示すことを報告している(*Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 7453-7456)。Ishihara, Hatanoらは、この方法に改良を加え、非常に高いエナンチオ選択性を達成している(*J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 10776-10777)。また、彼らは置換基を導入したBINOL-リチウム塩をマンニヒ反応にも展開している(*J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *132*, 56-57)。さらに高度に不斉環境が制御された例として、3つのリチウムイオン、3つのBINOL部位および中心金属のランタンから構成されるLLB錯体(LaLi₃tris(binaphthoxide))がニトロアルドール反応をはじめ、様々な反応に触媒活性を示す(Shibasaki, Sasaiら、*Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 1236-1256 (review))。以上のように、不斉リチウム塩触媒は、様々な反応で不斉触媒能を発揮し、さらなる展開が期待できる。

一方、私はこれまでに光学活性ジホスフィンの(S)-BINAP(2,2'-bis(diphenyl phosphino)-1,1'-binaphthyl)とアミノ酸の(S)-フェニルグリシン(Phgly)を配位子としたルテニウム錯体(Ru[(S)-phgly]₂[(S)-binap])と反応系中で発生するシアニ化リチウムが相互作用し、形成された不斉リチウム塩触媒がアルデヒドの不斉シリルシアノ化反応に高い活性を示すことを発見した(*Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, *47*, 6643-6646)。この反応は基質/触媒比=10,000の条件下においても完結し、最高不斉収率は98%を達成した。本触媒は、安価な青酸を反応剤として用いた不斉ヒドロシアノ化反応にも

適用でき(基質/触媒比=500、最高不斉収率99% ee、*Org. Lett.*, **2011**, *13*, 1254-1257)、この結果に基づき α 、 β -不飽和ケトンへの不斉共役シアノ化反応(基質/触媒比=500、最高不斉収率98% ee、*Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 5541-5544)へ適用範囲の拡張に成功した。いずれの場合にも従来法よりも高い基質/触媒比の条件下、反応は高収率、高エナンチオ選択的に進行した。さらに「 α 、 β -不飽和ケトンの-C=C-C=Oの α 位の炭素を窒素に置き換えた-C=N-C=O骨格にも同様の不斉触媒能を発揮するか？」を発想の源として、窒素をカーバメートで保護したアルジミン(アルデヒド由来のイミン)への不斉ストレッカー型反応を検討した。この反応においても、キラルルテニウム錯体と相互作用した不斉リチウム塩触媒が高い触媒能を発揮し、基質/触媒比=500、0°Cの温和な条件下、反応は完結し、最高不斉収率99% eeで光学活性アミノニトリルを与えた。最も優れたアルジミン類への不斉ストレッカー触媒の1つである(*Org. Lett.*, **2012**, *14*, 882-885)。

2. 研究の目的

これまでに開発してきたリチウム塩触媒LiCN/Ru[(S)-phgly]₂[(S)-binap]は「遷移金属の配位場を足場として利用し、有機配位子で高度に制御された不斉環境」に「反応の駆動力を担うリチウム塩」が非結合的な相互作用により構築された「不斉リチウム塩触媒」として、これまでに上述に示した基質群に活用できることを明らかにしてきた。そこで本研究では、さらに適用範囲を拡張して、多種多様なキラル化合物を迅速かつ効率的に供給することを目的にしている。



具体的には(1)ケチミン類の不斉ストレッカー型反応の開拓、(2)リチウム塩-不斉遷移金属錯体の相互作用による複合錯体のライブラリーの構築、(3)環状イミン類の不斉ストレッカー型反応の開拓であり、可能なかぎり少ない触媒量(基質/触媒比>1000)で高収率および高エナンチオ選択性(>95% ee)を達成する。

3. 研究の方法

(1) ケチミン類の不斉ストレッカー型反応

予備的実験でアセトフェノン由来のケチミンを用いて、LiCN/Ru[(*S,S*)-phgly]₂[(*S*)-binap]を基質/触媒比=100 の条件で反応を行うと60% ee で生成物を与えた。一方、単純ケトン類のシアノ化反応において、ケトンの置換基の一方が剛直な官能基を持つ分子、例えば、 α -ケトエステルやアルキニルメチルケトンにおいても同触媒は効果を発揮して、高いエナンチオ選択性を示すことを明らかにしている。

そこでケチミンとして α -イミノエステル類を基質として選択した。これは反応点であるイミノ基を隣接するエステル基が活性化して反応性を高めることも期待した。他方の置換基には、芳香環やアルキニル基を導入した。

(2) リチウム塩-不斉遷移金属錯体の相互作用による複合錯体のライブラリーの構築

前述の開発過程で様々な配位子をもつルテニウム錯体を調製して、その性能を(1)や(3)の研究にて評価する。同時に遷移状態におけるエナンチオ面の選択の仕方について検討する。

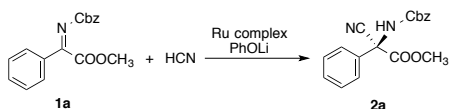
(3) 環状イミン類の反応について

原料となる環状イミン類は合成の過程で競合するエナミンの生成によって、簡便に入手することが難しい化合物もある。そこで、イサチン誘導体を基質として検討を行った。

4. 研究成果

(1) ケチミン類の不斉ストレッカー型反応

以下の反応をモデル実験として条件検索を行った。(ルテニウム錯体の構造については(2)の欄を参照)



反応温度 0 °C, -40 °C, -60 °C を検討したところ、いずれも 24 時間以内に反応は完結した。ホスフィン上のアリール部位に置換基を導入した(*S,S,S,S*)-**3b** および(*R,R,R,R*)-**3c**、バイトアングルの制御を意図した(*S,S,S,S*)-**3d**, **3e** を用いた検討を行ったが、いずれも(*S,S,S,S*)-**3a** の結果(83% ee)を下回った。特に(*S,S,S,S*)-**3d** を用いた場合には、シアノ化体 **2a** のエナンチオ選択性の低下が顕著であった。SEGPHOS はバイトアングルが小さいため、2 つのアミノ酸配位子間の距離が近くなり、反応進行に必要な空間が狭くなることが推測される。従って、アミノ酸配位子と基質との間に立体障害を生じ、選択性が低下したものと考察した。検

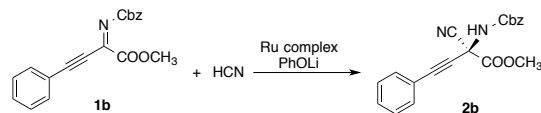
討の結果、(*S,S,S,S*)-**3a** が最も高いエナンチオ選択性でシアノ化生成物を与えたため、最適なジホスフィン配位子を BINAP と決定した。

アミノ酸の α 位の置換基にヘテロ原子を含むアミノ酸配位子から構成されるルテニウム錯体を用いた検討も行った。配位子のヘテロ原子と基質のカルボニル部位またはイミン部位との間に相互作用を生じさせることで、より高度な立体制御を期待したが、OH 基を有するトレオニン由来の配位子から構成される(*S,S,S,S*)-**3f** を用いた場合には、選択性が発現せず、またスルフィド基を有する *S*-メチルシステインの(*S,S,S,S*)-**3g** を用いた場合には、(*S,S,S,S*)-**3a** の選択性を下回り(56% ee)、期待したような基質と配位子間の相互作用は生じなかった。

反応溶媒については、TBME やシクロペンチルエーテル、ジエチルエーテルなどのエーテル類が適当であった。一方、代表的なエーテル溶媒である THF は全くエナンチオ選択性が発現しなかった。これはリチウムイオンがルテニウム錯体に配位することを妨げていると考えている。

ルテニウム錯体とリチウム塩の比率については 1 : 1 で十分であり、リチウム塩が過剰に存在していてもエナンチオ選択性にはほとんど影響しなかった。この結果からルテニウム錯体とリチウム塩から形成される複合錯体の触媒活性が十分に高いことが示唆された。

上述よりルテニウム錯体にはアミノ酸配位子としてバリンを用いた Ru[(*S*)-val]₂ [(*S*)-binap] が最も良い結果を与えることを解明したので、他の条件も合わせて以下に示すアルキニル基を有する基質 **1b** について検討した。



基質触媒比=100 の条件で収率 97%、84% ee の結果を得た。さらなるエナンチオ選択性の向上を目指して、様々な配位子のルテニウムを用いて再検討した。

まず、アミノ酸配位子には選択性および反応性の双方の観点から優れた結果を与えたバリンを選択し、ジホスフィン配位子の影響を調べた。リン上のジアリール部位に置換基を有する(*S,S,S,S*)-**3b** および(*S,S,S,S*)-**3c** を用いた場合、置換基を持たない(*S,S,S,S*)-**3a** の場合よりも高いエナンチオ選択性で化反応が進行することを見出した。特に(*S,S,S,S*)-**3c** を用いた場

合には、94% ee と高いエナンチオ選択性でシアノ化生成物 **2b** を得ることに成功した。ジアリール部位にかさ高い置換基である 3,5-ジ-*tert*-ブチル-4-メトキシ基を有する (*S,S,S*)-**3n** を用いたが、生成物の鏡像体過剰率は低下した。バイトアングルの制御を意図した (*S,S,S*)-**3d** および (*R,R,R*)-**3e** による反応も、生成物の不斉収率の向上に寄与しなかった。

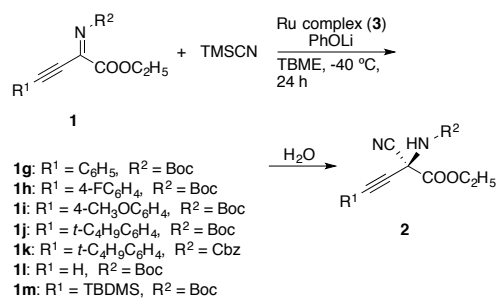
次にバリンと同程度の良好な結果を与えていたシクロヘキシルグリシンとジホスフィン配位子検討で最も高い選択性を示した XylBINAP の組み合わせとなる (*S,S,S*)-**3o** を用いた。比較のため Phenylglycine と XylBINAP から成る (*S,S,S*)-**3p** による検討も行った。結果はいずれも (*S,S,S*)-**3c** を下回る値となった。

上述の結果は、HCN をシアニド源として用いてきたが、ここで TMSCN をシアニド源として試してみたところ、基質触媒比を 500 まで向上することに成功した。すなわち、シアノシリル化反応を行い、反応後トリメチルシリル基を加水分解により除去した。

TMSCN をシアニド源として反応を行うことで、*tert*-Leucine を配位子とする錯体を用いた場合でも反応性が向上した。特に (*S,S,S*)-**3s** を用いた場合には S/C = 500、-40 °C の条件下 24 時間以内に反応が完結し、シアノ化体 **2b** の鏡像体過剰率も 95% と、これまで最適としていた (*S,S,S*)-**3c** の結果を上回った。また、ジホスフィン配位子のアリール部位がよりかさ高い (*S,S,S*)-**3t** を用いた場合には、収率および選択性ともに低下する結果となった。

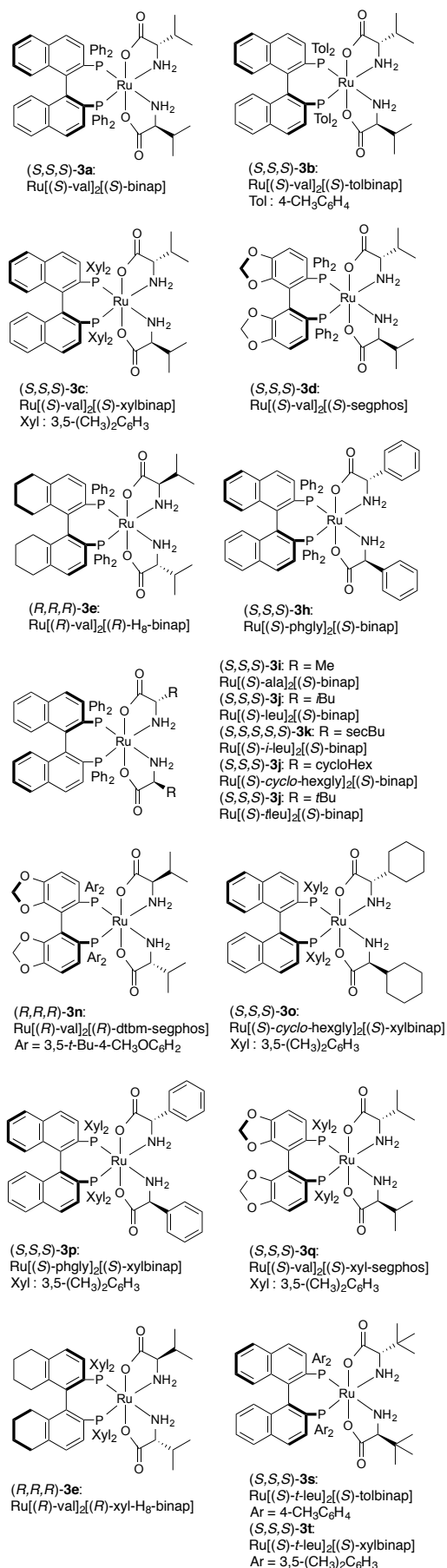
基質適用性について、まずエステル部位を検討した。メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*t*-ブチルの各イミノエステルにおいても、ほぼ同等の収率 (96~99%) およびエナンチオ選択性 (91~95% ee) で相当するシアノ化生成物を得ることができた。

アルキニル基末端と窒素上の置換基についても検討したところ (下式)、いずれの場合にも収率 95~99% で反応は進行し、エナンチオ選択性は 75~96% ee であった。

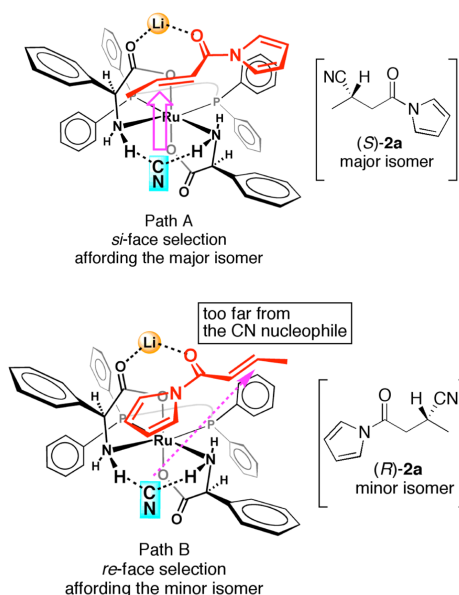


(2) リチウム塩-不斉遷移金属錯体の相互作用による複合錯体のライブラリーの構築

以下の構造の錯体を Ru[(*S*)-phgly]₂[(*S*)-binap] を調製する手法 (*Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, *47*, 6643–6646) で調製することができた。



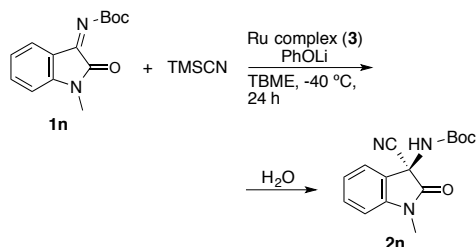
また、エナンチオ面選択については、95%ee以上の成績を得たアシルピロールの不斉シアノ化反応で以下のモデルを推察した。



LiCN/Ru[(S)-phgly]₂[(S)-binap]はリチウムイオンがフェニルグリシン錯体のカルボニル酸素に配位子ながら基質のカルボニル基を活性化して、一方でシアノ化物イオンがフェニルグリシン錯体の二つのアミノ基の中間に配置している。シアノ化生成物の絶対配置はSを示し、このことから反応点と距離によりエナンチオ面の選択が起きていると結論づけた。

(3)環状イミン類の反応について

下式に示したイサチンを原料とした *N*-Bocイミンを合成し、TMSCN をシアノ源とした不斉シアノ化反応を行った。基質 **1n** は剛直なオキシインドール骨格を有しており、これまで述べてきた α -イミノエステル類と同様の結果が期待できると考えた。



まず、ジホスフィン配位子を BINAP に固定して、アミノ酸配位子の検討を行った。*tert*-ロイシンを有する(S,S,S)-**3m** を用いた場合に S/C = 500、-40 °C の条件下で 24 時間以内に反応が完結し、85% ee と良好な選択性で対応するシアノ化体 **2n** が得られた。ここでアミノ酸配位子にはバリン または *tert*-ロイシンを選定し、ジホスフィン配位子を検討した。

ジホスフィン配位子のアリール部位に置換基が導入された(S,S,S)-**3s**、(S,S,S)-**3t** を用いた場合には、選択性も反応性も低下した。SEGPPOS 由来の(S,S,S)-**3d** では選択性、反応性ともに低下した。一方、H₈-BINAP 由来の(R,R,R)-**3e** では 88% ee と良好な選択性が見られた。イサチン誘導体ケチミンの不斉シアノ化反応は選択性の向上も期待でき、今後の検討課題である。

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 2 件)

- ① Nobuhito Kurono, Takeshi Ohkuma.
Catalytic Asymmetric Cyanation Reactions.
ACS Catalysis, **2016**, *6*, 989-1023.
- ② Yusuke Sakaguchi, Nobuhito Kurono,
Kohei Yamauchi, Takeshi Ohkuma
Asymmetric conjugate hydrocyanation of
 α,β -unsaturated *N*-acylpyrroles with
Ru(phgly)₂(binap)-CH₃OLi catalyst system.
Organic Letters, **2014**, *16*, 808-811.

[学会発表] (計 3 件)

- ① オキシアンモニウム塩触媒を利用する酸化的カップリング反応
黒野暢仁・記野順・Martin Klußmann
第39回有機電子移動化学討論会
- ② 酸素酸化を利用するイソキノリン誘導体のカップリング反応
黒野暢仁・記野順
電気化学会第83回大会
- ③ 酸素酸化を利用するイソキノリン誘導体のカップリング反応
黒野暢仁・記野順
第40回有機電子移動化学討論会

[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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

黒野暢仁 (KURONO, Nobuhito)
浜松医科大学・医学部・准教授
研究者番号：10333329

(2) 研究分担者 なし
()

研究者番号：

(3) 連携研究者 なし
()

研究者番号：

(4) 研究協力者 なし
()