HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Asymmetric Conjugate Cyanation of α,β-Unsaturated Carbonyl Compounds Catalyzed by the Ruthenium Complex/Lithium Compound Combined Systems [an abstract of entire text]
Author(s)	坂口, 祐亮
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(工学)
Dissertation Number	甲第11924号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/58697
Type	doctoral thesis
File Information	Yusuke_Sakaguchi_summary.pdf

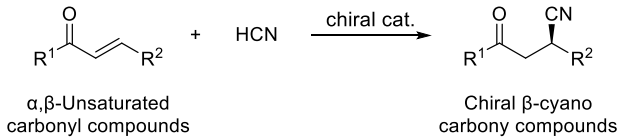
Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

博士論文の要約

氏名:坂口祐亮

学位論文題名：Asymmetric Conjugate Cyanation of α,β-Unsaturated Carbonyl Compounds Catalyzed by the Ruthenium Complex/Lithium Compound Combined Systems

(ルテニウム–リチウム複合錯体触媒を用いるα,β-不飽和カルボニル化合物の不斉共役シアノ化反応)



Scheme 1

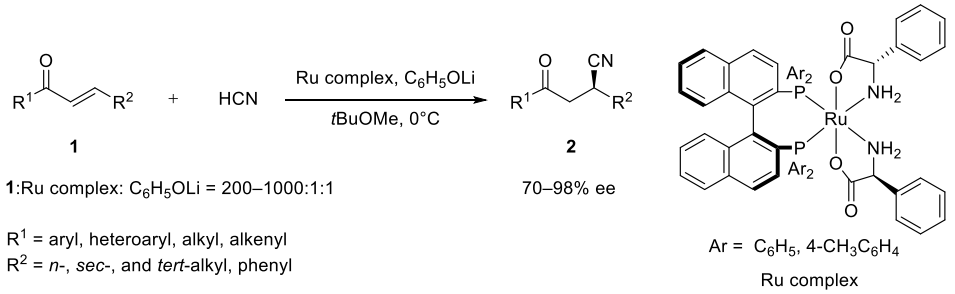
キラル触媒存在下、α,β－不飽和カルボニル化合物にシアン化物イオンを共役付加させる不斉共役シアノ化反応は、光学活性γ－アミノ酸やキラルビルディングブロックの合成前駆体として有用な光学活性β－シアノカルボニル化合物の優れた供給法である(Scheme 1)。しかしながら、その報告例はごく僅かであり、しかも触媒効率が低く実用性に乏しい反応であった。

我々の研究グループでは、光学活性ジホスフィンと二つのアミノ酸配位子を有するルテニウム錯体がリチウム塩の共存下、アルデヒド類およびα－ケトエステル類の不斉シアノ化反応において極めて優れた触媒性能を示すことを報告している。ルテニウム－リチウム複合錯体の X 線結晶構造解析および核磁気共鳴スペクトル分析等から、[Ru・Li]複合錯体カチオン種がキラルなルイス酸として作用することが示唆されている。

本研究では、高度に立体制御が可能な不斉環境を有するルテニウム錯体とリチウム化合物から構成される触媒系の作用原理が、カルボニル化合物の 1,2－シアノ化のみならずα,β－不飽和カルボニル化合物の 1,4－シアノ化にも適用可能であるとの推測を基に検討を行った。さらに本触媒系を用いたケチミン類の不斉シアノ化反応についても知見を得た。

本論文は5章から構成されており、第1章では序章として本研究の背景について述べた。

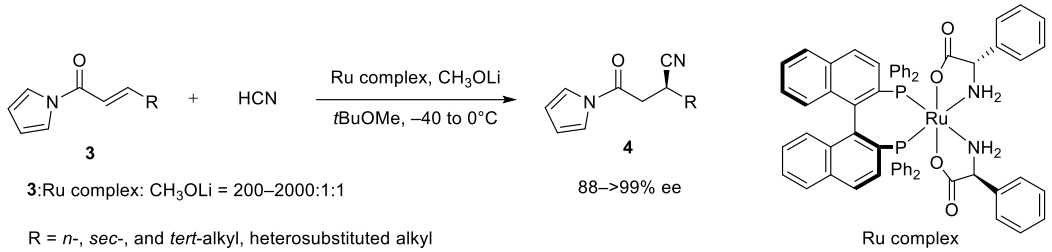
第 2 章では、ルテニウム錯体－リチウム化合物触媒系を用いたα,β－不飽和ケトン類 **1** とシアン化水素の不斉共役シアノ化反応を検討した。(*S*)-PhGly と(*S*)-BINAP を配位子とするルテニウム錯体 Ru[(*S*)-phgly]$_2$[(*S*)-binap]とリチウムフェノキシドの組み合わせを用いることで目的の 1,4 付加体のみを得ることに成功した(Scheme 2)。



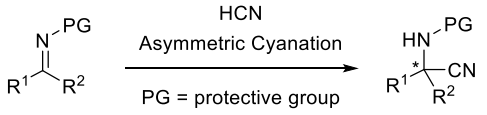
Scheme 2

0 ℃の条件下、触媒を反応基質に対して 500 分の 1 当量用いることで、鏡像体過剰率 94%で定量的に光学活性 β －シアノケトン **2** が得られた。特筆すべきは 0 ℃という温和な条件下で高い選択性が発現した点、また安価なシアニド源であるシアン化水素を用いることができる点である。さらに芳香族や複素環式芳香族置換エノン、アルキル置換基質のいずれにおいても高エナンチオ選択的に反応が進行した。

第 3 章では、ルテニウム錯体－リチウム化合物複合触媒系を用いた α,β －不飽和カルボン酸誘導体の不斉共役シアノ化反応への適用を試みた。種々の基質検討の結果、*N*-アシルピロール類 **3** が高い反応性とエナンチオ選択性を示した。基質適用範囲も広く、カルボニル β 位に第一級、二級、および三級アルキル基が置換したいずれの基質においても高い鏡像体過剰率で生成物が得られた(Scheme 3)。特に *tert*-ブチル基が置換した基質を－40 ℃で反応させると、99%以上の鏡像体過剰率で生成物を与えた。また、誘導化可能な官能基を含む基質でも高エナンチオ選択的に反応が進行した。本触媒は、これまでになく高い活性を示し、添加量を基質の 2000 分の 1 当量まで減らしても反応は完結した。

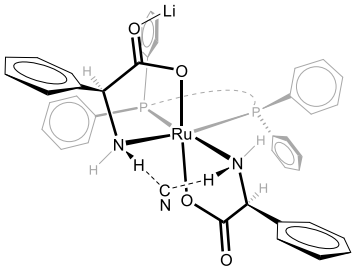


第 4 章では、ルテニウムーリチウム複合錯体触媒系を用いたケチミン類の不斉シアノ化反応を検討した（Scheme 4)。*N*-ベンジルオキシカルボニル(Cbz)ケチミンをモデル基質とし、種々条件検討を行った。シアニド源としてシアン化水素よりもシアン化トリメチルシラン(TMSCN)を用いた場合において良好な結果を示した。反応温度－30 ℃では反応性の低下が見られたが、エナンチオ選択性が向上した。



Scheme 4

第 5 章では、ルテニウム錯体の X 線結晶構造解析、溶液中の触媒構造変化等に関する検討から不斉共役シアノ化反応における反応機構およびエナンチオ面選択発現機構について考察した。反応活性種は、シアン化水素とリチウム化合物から生成するシアン化リチウムとルテニウム錯体が複合化した[Ru complex・Li]CN であると推測される。ルテニウム錯体はリチウムカチオンのキラルテンプレートとして機能するとともに、水素結合によって錯体のキラル反応場にシアン化物イオンを誘導する役目をもつと考えられる(Scheme 5)。さらに、ルテニウム錯体の高い安定性を利用し、錯体の回収・再利用を試みた結果、収率および選択性を損なうことなく 5 回の再利用ができた。



Scheme 3