

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 8 月 30 日現在

機関番号：24403

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03780

研究課題名(和文)芳香環の表と裏に基づく高選択的分子変換反応の開発

研究課題名(英文)Development of Highly Selective Organic Transformation Based on the Planar-Chirality

研究代表者

神川 憲(Kamikawa, Ken)

大阪府立大学・理学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：40316021

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：我々是不斉閉環メタセシスを活用した速度論的分割による面不斉アレーンクロム錯体の触媒的不斉合成を報告している。これに対応するCpマンガンの錯体で行うことで、これまでに例のない面不斉を有するCpマンガンの錯体の触媒的不斉合成が可能になるのではないかと考えて検討を行った。その結果、キラルなモリブデン触媒を用いた場合に、非常に高いエナンチオ選択性に対応する環化体の面不斉Cpマンガンの錯体を合成することに成功した。また、上記の面不斉クロム錯体で行った際と同様に、得られた生成物を利用して、面不斉ホスフィン化合物へと変換することにも成功した。

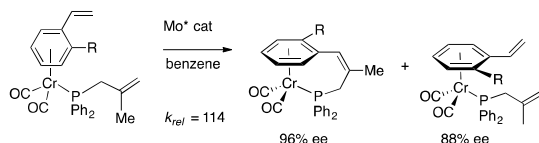
研究成果の概要(英文)：We reported catalytic enantioselective synthesis of planar chiral (arene) chromium complexes via asymmetric ring-closing metathesis. Meanwhile, corresponding Cp manganese complexes were also studied asymmetric ring-closing metathesis of the ortho-substituted Cp manganese complexes with two alkenyl tethers. As the results, we have succeeded to synthesize the planar chiral manganese complexes with extremely high enantioselectivities. Furthermore, an optically active manganese complex can be utilized as the precursor for the synthesis of chiral phosphine ligands with Cp manganese as a platform.

研究分野：有機合成化学

キーワード：planar-chirality manganese complex

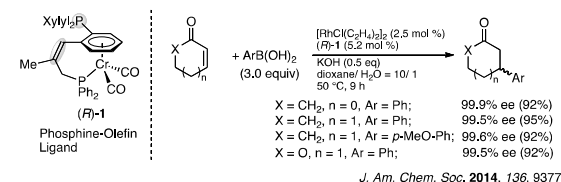
1. 研究開始当初の背景

効率的な触媒的不斉合成反応の開発は、近年の合成化学における最も重要な課題の一つであるが、従来の不斉合成反応のほとんどは三級または四級不斉炭素上に中心不斉を誘起するものである。2011年より我々は、面不斉アレーンクロム錯体の不斉閉環メタセシス反応(ARCM)を活用した速度論的分割に取り組み、最高で96% ee, k_{rel} 114 という極めて高い選択性で面不斉アレーンクロム錯体を光学活性体として合成することに成功した。これは、面不斉アレーンクロム錯体の触媒的不斉合成としては、数少ない成功例である (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2951)。



さらに、この反応により得られたオルトプロモ置換面不斉アレーンクロム錯体を、ホスフィノアレーンクロム錯体に変換し、それらを不斉1,4-付加反応の配位子として活用したところ非常に高い立体選択性で対応する付加体を合成することに成功した (*J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9377)。

Phosphine-Olefin Ligand for Asymmetric 1,4-Addition Reactions



J. Am. Chem. Soc. **2014**, *136*, 9377

2. 研究の目的

本研究では、申請者がこれまで行ってきた面不斉遷移金属錯体を用いた不斉閉環メタセシス反応をさらに拡大・発展させ、「面不斉化合物の不斉合成」の包括的な理解を本研究課題にて確立すべく、研究を行うことを目的としている。

3. 研究の方法

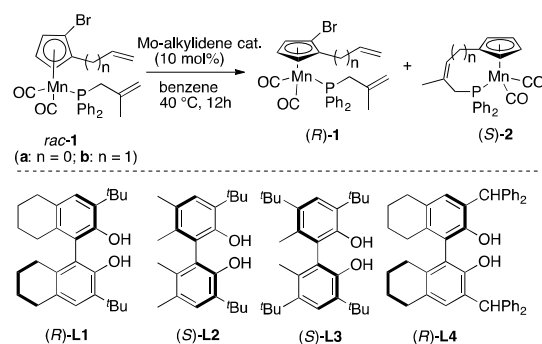
Cp マンガン(I)トリカルボニル錯体、およびその誘導体は、よく知られたハーフメタロセン錯体の1つである。また、アレーンクロム錯体やフェロセンと同様に、Cp上に異なる2つの置換基が存在する錯体場合には、面不斉が誘起される。このような面不斉遷移金属錯体は、重要なキラルな骨格であるが、それらを光学活性体として合成する方法論は、未だ限られている。さらには、触媒的不斉合成でそのような遷移金属錯体を合成した例は、知られていない。最近、我々は前ページに記す不斉閉環メタセシス反応を活用したアレーンクロム錯体の速度論的分割により、面不斉アレーンクロム錯体を光学活性体として得ることに成功している。そこで、この不斉閉環メタセシスによる速度論的分割を

活用することで、面不斉 Cp マンガン錯体を合成することができるのではないかと考えて、検討を行った。

4. 研究成果

(η^5 -1-bromo-2- ω -alkenylcyclopentadienyl)(methallyldiphenylphosphine)manganese(I) dicarbonyl を基質に用いて、不斉閉環メタセシス反応の検討を行った。

Table 1

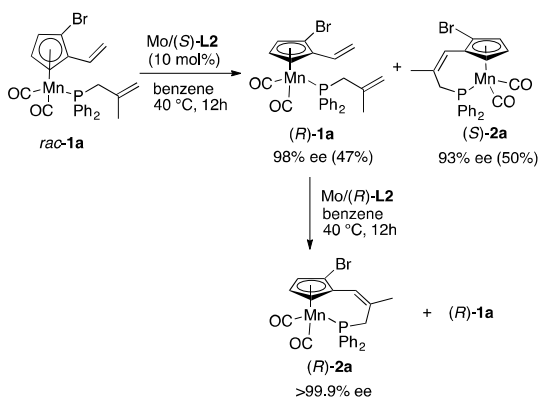


Entry	Substrate	L	1		2	
			% ee	yield	% ee	yield
1	1a	L1	89	46	81	49
2	1a	L2	98	47	93	50
3	1a	L2	72	52	95	45
4	1a	L3	97	45	88	50
5	1a	L4	-	<1	<1	98
6	1b	L2	35	48	37	45
7	1b	L3	25	50	29	39

まず、**rac-1a** を用いて、(pyrrolyl)₂Mo(=CHCMe₂Ph)(=N-C₆H₃-2,6-ⁱPr₂) とキラルピフェノールとを系中で混合して得られるキラルモリブデン触媒を用いて、ベンゼン中、40 °C で不斉閉環メタセシスを行った。L1 を用いて反応を行った場合には、閉環体 **2a** を 89% ee、49% 収率で得た (entry 1)。さらに、L2 を用いて反応を行ったところ、**2a** を 93% ee、50% 収率で得た (entry 2)。また、L2 を用いて、より低い触媒量 (5 mol%) で反応を行ったところ、反応の進行が遅くなったが、依然選択性は高い結果となった (entry 3)。L3 を用いた場合においても、多少低い立体選択性 (88% ee) で **2a** を与えた (entry 4)。L4 を用いた場合には、反応性が高すぎて、全てが環化した **2a** を与えたために、速度論的分割には適さないことが分かった (entry 5)。速度論的分割に適した2つの配位子 L2 と L3 を用いて、次に **rac-1b** を基質とする不斉閉環メタセシス反応の検討を行った。その結果、いずれの配位子を用いても、高いエナンチオ選択性で対応する環化体を得ることができ

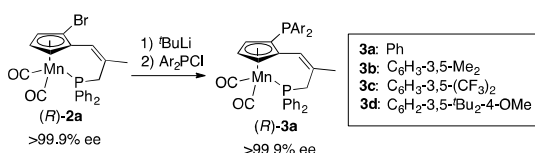
なかった。同様の傾向は、アレーンクロム錯体を用いた場合にも観測され、立体選択性はアルケニル部位の全体の長さによって大きく影響を受けることが明らかとなった。

Scheme 1

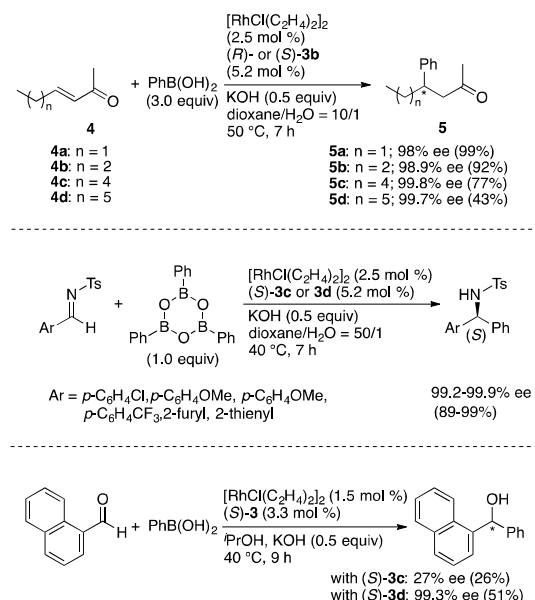


最初速度論的分割で得られた 98% ee の (R)-1a に対して、逆の立体化学を有する配位子を活用して、再び不斉閉環メタセシス反応を行ったところ、99.9% ee で対応する閉環 (R)-2a を得ることに成功した (Scheme 1)。また、生成物の絶対配置は、X 線結晶解析を行うことにより決定した。左旋性の環化生成物 2a ($[\alpha]_{\text{D}22} - 135$ (c 0.35 in EtOAc)) について、ペンタンから再結晶することにより黄色の単結晶が得られ、その X 線結晶解析の結果、R 体であることを確認した。1 格子当たりにコンフォメーションの多少異なる独立した 3 分子を観測した。

Scheme 2



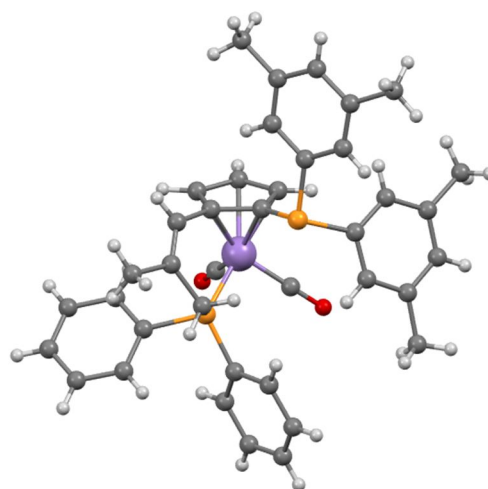
Scheme 3



さらに得られた環化体 (R)-2a は、^tBuLi でリチオ化の後にアリールホスフィンクロリドを添加することにより、面不斉ホスフィン-オレフィン錯体に変換することが可能である。

次に、得られた Cp マンガン錯体を基盤とする面不斉ホスフィン-オレフィン錯体を用いて、クロム配位子では、良い成績を与えなかった鎖状エノン類に対する不斉 1,4-付加反応を行った (Scheme 3)。その結果、反応性、および立体選択性は大きく向上することがわかった。さらに、ロジウム触媒によるアリールアルデヒド *N*-トシルアミンと、フェニルボロキシンとの不斉 1,2-付加反応について検討を行ったところ、ホスフィン上の置換基として、3,5-ジトリフルオロメチルフェニル基をもつ 3c、および、3,5-ジメトキシ-2-tert-ブチルフェニル (DTBM) 基をもつ 3d を用いた場合に、収率、選択性共に非常に高い付加体を与えることが明らかとなった。

Figure 1



また、ロジウム触媒を用いた不斉付加反応では、高い不斉収率が達成されていなかったアリールアルデヒドとフェニルホウ酸との不斉 1,2-付加反応において、配位子 3d を用いることにより 99% 以上の非常に高い不斉収率で付加体を与えることが明らかとなった。また、クロム錯体とマンガン錯体との構造上の違いを明らかにするために、それぞれの錯体における X 線結晶解析を行った。その結果、全体の構造は両者ともほぼ同じであるが、中心金属周りの部分的な構造を詳しく比較すると、両者の錯体に違いが観測された (Figure 1)。

例えば、金属-ホスフィン結合を比較した場合、Cr-P 結合は 2.280 Å であり、Mn-P 結合と比較しておよそ 3% 程度長いことがわかった。さらに、クロム錯体 1b ではアレーン中心から Cr までの距離は 1.674 Å であるのに対して、マンガン錯体 1b における Cp 中心から Mn までの距離は、1.773 Å とマンガン錯体のほうが長い。また、Cp(中心)-Mn-P の角度は 121.88° であり、これは arene(中心)-Cr-P (124.68°) より

も小さいことがわかった。次に、ホスフィン-オレフィン配位子とロジウムとの配位形式を確認するために、X線結晶解析を行ったクロム錯体とマンガン錯体におけるオレフィン部分の結合距離は、それぞれ 1.45(2) および 1.41(2) Å であり、ロジウムが配位していない配位子のそれと比較して、6%程度長くなっていることが分かった。さらに、マンガン錯体におけるロジウムの鈍角は 86.6°であるのに対して、クロム錯体のそれは 84.5(1)°であり、マンガン錯体の方がより広い鈍角を持つことが分かった。この異なる鈍角が、ホスフィン上のアリール基の配向に影響し、その結果、高い立体選択性の発現に寄与したのではないかと考えている。まず、1,4-付加反応における生成物の立体化学が生成する理由として、フェニルロジウム種が配位子のオレフィン部位とトランス位に配置され、さらにエノンがロジウムに対して *si*-面から配位し、そして立体反発を最小限に抑えるように *cis* 位から付加が進行すると *S* 体の立体化学を有する付加体が得られる。また、エノンがロジウムに対して *re*-面から配位するとオレフィン上のメチル基とアシル基との立体反発が生じ、反応が進行しないと考えられる。フェニルポロキシとアルドイミンとの 1,2-付加反応においても、同様に *si*-面から配位し、*cis* 位から付加が進行すると *S* 体の立体化学を有する付加体が得られる。

以上のように、我々は面不斉遷移金属錯体を用いた不斉閉環メタセシス反応をさらに拡大・発展させ、「面不斉化合物の不斉合成」の包括的な理解を本研究課題にて確立すべく、研究を行った。

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 11 件)

1. Tsurusaki, A.; Ura, R.; Kamikawa, K. 1,1'-Binaphthyl-substituted Diphosphene: Synthesis, Structures, and Chiral Optical Properties *Dalton Trans.* **2018**, 47, 4437-4441. 査読有
2. Ogasawara, M.; Tseng, Y.-Y.; Uryu, M.; Ohya, N.; Chang, N.; Ishimoto, H.; Arae, S.; Takahashi, T.; Kamikawa, K. Molybdenum-Catalyzed Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral (5h-Phosphacyclopentadienyl)manganese(I) Complexes and Application in Asymmetric Catalysis *Organometallics.* **2017**, 36, 4061-4069. 査読有
3. Hosokawa, T.; Takahashi, Y.; Matsushima, T.; Watanabe, S.; Kikkawa, S.; Azumaya, I.; Tsurusaki, A.; Kamikawa, K. Synthesis, Structures, and Properties of Hexapole Helicenes: Assembling Six [5]Helicene Substructures into Highly Twisted Aromatic Systems *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 18512-18521. 査読有
4. Hoshimoto, Y.; Ashida, K.; Sasaoka, Y.; Kumar, R.; Kamikawa, K.; Verdaguer, X.; Riera, A.; Ohashi, M.; Ogoshi, S. Efficient Synthesis of Polycyclic g-Lactams by Catalytic Carbonylation of Ene-Imines via Nickelacycle Intermediates *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 8206-8210. 査読有
5. Ogasawara, M.; Tseng, Y.-Y.; Liu, Q.; Chang, N.; Yang, X.; Takahashi, T.; Kamikawa, K. 査読有 Kinetic Resolution of Planar-Chiral (h5-Bromocyclopentadienyl)manganese(I) Complexes by Molybdenum-Catalyzed Asymmetric Ring-Closing Metathesis *Organometallics.* **2017**, 36, 1430-1435. 査読有
6. Kamikawa, K.; Tseng, Y.-Y.; Jisn, J.-H.; Takahashi, T.; Ogasawara, M. Planar-Chiral Phosphine-Olefin Ligands Exploiting a (Cyclopentadienyl)manganese(I) Scaffold to Achieve High Enantioselectivity *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 1545-1553. 査読有
7. Uwa, K.; Tseng, Y.-Y.; Kamikawa, K. Synthesis of N-Aryl Carbazoles by a Palladium-Catalyzed Direct C-H Arylation of 2-N,N-(Diarylamino)phenyl Triflates *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 11, 892-895. 査読有
8. Kinoshita, S.; Kamikawa, K. Stereoselective Synthesis of N-Arylindoles and Related Compounds with Axially Chiral N-C Bonds *Tetrahedron Symposium in Print (Special Issue for Axial Chirality)* **2016**, 72, 5202-5207. 査読有
9. Tseng, Y.-Y.; Kamikawa, K.; Qian, W.; Takahashi, T.; Ogasawara, M. Ring-Closing Metathesis of (hapto5-Alkenylcyclopentadienyl)(alkenylphosphine)manganese(I) Dicarbonyl Complexes *Adv. Synth. & Catal.* **2015**, 357, 2255-2264. 査読有
10. Kamikawa, K.; Arae, S.; Wu, W.-Y.; Nakamura, C.; Takahashi, T.; Ogasawara, M. Simultaneous Induction of Axial and Planar Chirality in Arene-Chromium Complexes by Molybdenum-Catalyzed Enantioselective Ring-Closing Metathesis

- Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4954-4957. 査読有
11. Kashiwara, H.; Asada, T.; Kamikawa, K. Synthesis of Double Helicene by a Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction: Structure and Physical Properties *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 6523-6527. 査読有

〔学会発表〕(計 31 件)

- ヘリセニルトリプチセンの合成と物性
川西 紘輝・高橋 裕輔・津留崎 陽大・神川 憲, 1PA-012、日本化学会第 98 春季年会、2018 年 3 月 20 日、日本大学(千葉)
- [5]および[7]ヘリセン構造を有する六重ヘリセンに関する合成、および理論化学的考察
細川 朋佳・麻田 俊雄・津留崎 陽大・神川 憲, 1PA-014、日本化学会第 98 春季年会、2018 年 3 月 20 日、日本大学(千葉)
- Synthesis of S-shaped diaza [10] helicene by palladium-catalyzed double dehydrogenative C-H coupling reaction
KAWASHIMA, Takahiro; TAKAHASHI, Yusuke; TSURUSAKI, Akihiro; KAMIKAWA, Ken, 1PA-016、日本化学会第 98 春季年会、2018 年 3 月 20 日、日本大学(千葉)
- ジベンゾ[b,e]ホスフィンドリジン-4-スルフィドの合成
松本 啓世・津留崎 陽大・神川 憲, 1PA-035、日本化学会第 98 春季年会、2018 年 3 月 20 日、日本大学(千葉)
- ヘリセニルアライン重合によるポリ[5]ヘリセンの合成と物性
高橋 裕輔・津留崎 陽大・神川 憲, 1F3-51、日本化学会第 98 春季年会、2018 年 3 月 20 日、日本大学(千葉)
- 軸不斉ピナフチル置換ジホスフェンの光学特性
浦 里華子・津留崎 陽大・神川 憲, 2G5-04、日本化学会第 98 春季年会、2018 年 3 月 21 日、日本大学(千葉)
- トリス(2,6-ジピニルフェニル)ホスフィンの閉環メタセシス反応
嶋谷 洋輝・津留崎 陽大・神川 憲, 2PC-077、日本化学会第 98 春季年会、2018 年 3 月 21 日、日本大学(千葉)
- Catalytic Asymmetric Synthesis of Planer-Chiral Ferrocenyl Complexes via Rh-Catalyzed Asymmetric Ring-Opening Reaction
ISODA, Takamu; OHYA, Naoki; TSURUSAKI, Akihiro; KAMIKAWA, Ken, 2PC-105、日本化学会第 98 春季年会、2018 年 3 月 21 日、日本大学(千葉)
- 面不斉金属錯体を基盤とするホスフィ

- ン オレフィン配位子の合成と不斉触媒反応への応用
大矢 直輝・曾 雅怡・津留崎 陽大・神川 憲, 4H2-11、日本化学会第 98 春季年会、2018 年 3 月 23 日、日本大学(千葉)
- Ir-Catalyzed Annulative Coupling Reaction of Biarylcarboxylic Acid Chlorides with Alkynes to Synthesize Substituted Helicenes, P49
Hiroakira DEN, Tomoya NAGATA, Ken KAMIKAWA, Masahiro MIURA
Joint Symposium of Asia Five Universities 2017/11/09, Osaka Prefecture University
 - Synthesis and Structures of 1,1'-Binaphthyl-Substituted Diphosphene and its Gold(I) Complex
Rikako Ura, Akihiro Tsurusaki, Ken Kamikawa, P52
Joint Symposium of Asia Five Universities 2017/11/09, Osaka Prefecture University
 - Synthesis and Properties of Hexapole Helicenes with Highly Distorted Structures
Tomoka HOSOKAWA, Yusuke TAKAHASHI, Tomoya MATSUSHIMA, Soichiro WATANABE, Shoko KIKKAWA, Isao AZUMAYA, Akihiro TSURUSAKI, Ken KAMIKAWA, P55
Joint Symposium of Asia Five Universities 2017/11/09, Osaka Prefecture University
 - 大きなねじれ構造を有する六重ヘリセンの合成、および物性
細川朋佳・高橋裕輔・松島智也・吉川晶子・東屋功・渡邊総一郎・津留崎陽大・神川憲, P1-020、第 7 回 CSJ 化学フェスタ 2017、タワーホール船堀、2017 年 10 月 17 日
 - 2, 1,1'-ピナフチル置換ジホスフェンと錯形成
浦 里華子・津留崎 陽大・神川 憲, P4-042、第 7 回 CSJ 化学フェスタ 2017、タワーホール船堀、2017 年 10 月 17 日
 - ピナールカルボン酸クロリドとアルキンとから置換ヘリセン類を合成するためのイリジウム触媒による環化反応の研究
傳 浩聡、神川 憲、永田 智也、三浦雅博, P9-026、第 7 回 CSJ 化学フェスタ 2017、タワーホール船堀、2017 年 10 月 17 日
 - 面不斉ハーフメタロセン配位子を活用した不斉触媒反応
大矢 直輝・曾 雅怡・津留崎 陽大・神川 憲, 1C10、第 120 回触媒討論会、愛媛大学、2017 年 9 月 13 日
 - ピナールカルボン酸クロリドとアルキンとから置換ヘリセン類を合成するためのイリジウム触媒による環化反応の研究
傳 浩聡、永田 智也、神川 憲、三浦雅

- 博, P3-50、第 64 回有機金属化学討論会、東北大学、2017 年 9 月 7 日
18. 2. 1,1'-ピナフチル置換ジホスフェンとその金(I)錯体の合成と構造
浦 里華子・津留崎 陽大・神川 憲, P3-99、第 64 回有機金属化学討論会、東北大学、2017 年 9 月 7 日
19. 大きなねじれ構造を有する六重ヘリセンの合成、および物性
細川 朋佳・高橋 裕輔・松島 智也・吉川 晶子・東屋 功・渡邊 総一郎・津留崎 陽大・神川 憲 3A01、第 28 回基礎有機化学討論会、九州大学、2017 年 9 月 7-9 日
20. 面不斉金属錯体を基盤とするホスフィン π -オレフィン配位子の合成と不斉触媒反応への応用
大矢 直輝・曾 雅怡・津留崎 陽大・神川 憲, 1PB-091、日本化学会第 97 春季年会(2017)、慶應義塾大学、2017 年 3 月 16-19 日
21. 1,1'-ピナフチル置換ジホスフェンの合成
浦 里華子・津留崎 陽大・神川 憲, 2PB-057、日本化学会第 97 春季年会(2017)、慶應義塾大学、2017 年 3 月 16-19 日
22. [5]ヘリセン誘導体の[2+2+2]環化三量化反応による六重ヘリセンの合成と物性
細川 朋佳・津留崎 陽大・神川 憲, 3F7-59、日本化学会第 97 春季年会(2017)、慶應義塾大学、2017 年 3 月 16-19 日
23. 4. 6 つの[5]ヘリセン骨格を持つ六重ヘリセンの熱異性化学挙動
細川 朋佳・津留崎 陽大・神川 憲, 3F7-60、日本化学会第 97 春季年会(2017)、慶應義塾大学、2017 年 3 月 16-19 日
24. 面不斉シクロペンタジエニルマンガンカルボニル錯体を基盤とした第二世代型 P-オレフィン配位子の開発
神川 憲、チェン ヤーイー、小笠原 正道, P2-60、第 63 回有機金属化学討論会、早稲田大学、2016 年 9 月 14-16 日
25. イリジウム触媒を用いるピアリアルカルボン酸クロライドとアルキンとの環化反応による置換ヘリセン類の合成
傳 浩聡、永田 智也、神川 憲、三浦 雅博, P3-86、第 63 回有機金属化学討論会、早稲田大学、2016 年 9 月 14-16 日
26. Synthesis of *N*-Arylcarbazoles by Palladium-Catalyzed C-H Acylation Reactions
Koji Uwa, Ya-Yi Tseng, Ken Kamikawa, P6, The 3rd Joint Symposium of NTUT, NTNU, and OPU on Chemistry, Osaka Prefecture University, 2016/09/05
27. Synthesis of Azahelicenes by Palladium-Catalyzed Dehydrogenative C-H Coupling Reactions

- Choji Kono, Yuki Matsumoto, Ken Kamikawa, P7, The 3rd Joint Symposium of NTUT, NTNU, and OPU on Chemistry, Osaka Prefecture University, 2016/09/05
28. Design and Synthesis of Small Organic Molecules that Specifically Binds to G-CSF Receptor, The 3rd Joint Symposium of NTUT, NTNU, and OPU on Chemistry, Osaka Prefecture University, 2016/09/05
Takuma Horizonono, Yusuke Takahashi, Ikuo Fujii, Ken Kamikawa, P8
29. Synthesis of Binaphthyl-Substituted Diphosphenes
Rikako Ura, Akihiro Tsurusaki, Ken Kamikawa, P9, The 3rd Joint Symposium of NTUT, NTNU, and OPU on Chemistry, Osaka Prefecture University, 2016/09/05
30. Synthesis of Substituted Helicenes by Ir-Catalyzed Annulative Coupling of Biarylcarboxylic Acid Chlorides with Alkynes
Hiroakira Den, Ken Kamikawa, Tomoya Nagata, Masahiro Miura, P10, The 3rd Joint Symposium of NTUT, NTNU, and OPU on Chemistry, Osaka Prefecture University, 2016/09/05
31. Synthesis of Hexapole Helicenes by Palladium-Catalyzed [2+2+2] Cyclization Reactions
Tomoka Hosokawa, Akihiro Tsurusaki, Ken Kamikawa, P11, The 3rd Joint Symposium of NTUT, NTNU, and OPU on Chemistry, Osaka Prefecture University, 2016/09/05

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.c.s.osakafu-u.ac.jp/~kamikawa/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

神川 憲 (KEN KAMIKAWA)

大阪府立大学・理学系研究科・教授

研究者番号：40316021