

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：16101

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19080

研究課題名(和文) アレーン類の遷移金属への配位を駆動力とするシクロファン合成法の開発

研究課題名(英文) Preparation of cyclophanes driven by pi-coordination of arenes to a transition-metal center

研究代表者

小笠原 正道 (OGASAWARA, Masamichi)

徳島大学・大学院社会産業理工学研究部(理工学域)・教授

研究者番号：70301231

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では「二つのアルケニルアレーン類を遷移金属上にパイ配位させ、閉環メタセシス反応によりアレーン配位子を結合させる」ことによるシクロファン類の合成を目指した。(アレーン)₂Cr錯体の合成を検討したが、この錯体を得る合成条件を見いだすことができなかった。そこで、(アルケニルアレーン)クロム・トリカルボニル錯体の分子変換を試みた。これらの錯体をメタセシス反応させたところ、二量化により二核アレーンクロム錯体が高収率で得られた。またビニル基とブテニル基を有するフェロセンをメタセシス反応に適用したところ、架橋反応とビニル基での二量化反応が競合するが、反応条件により両者を選択的に作り分けることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

様々な機能を有する複雑な化合物を選択的に合成する手法は、有機合成における重要な技術である。なかでも、新たな「立体選択的合成手法」の開発は、活発な研究分野である。本研究では、「遷移金属触媒」を用いて「遷移金属化合物」を立体選択的に分子変換する新たな手法について検討した。遷移金属を含む化合物では、d軌道が結合に関与するため、古典的な有機化合物ではありえない特徴的な立体構造を示すものがある。本研究で対象としたのは、そのなかでも「面不斉」と呼ばれる立体現象の制御である。

研究成果の概要(英文)：In this research, a novel method of preparing cyclophanes was examined. Our idea was the use of transition-metals as templates to assemble two alkenylarenes by the pi-coordination to the metal. Subsequent olefin metathesis between the two ligating arene moieties and removal of the metal template might afford the corresponding cyclophane derivatives. During the course of our investigations, it was found that the bis(alkenylarene)chromium species was difficult to synthesize. Then, we turned our attention to the metathesis dimerization of (alkenylarene)chromium tricarbonyl species, which afforded the expected dimerized products in high yields in the presence of the Grubbs-II catalyst. The metathesis reaction of 1-butenyl-1'-vinylferrocene proceeded in the two different manners; one was the ring-closing metathesis giving the ferrocenophane, the other was the dimerization at the vinyl terminal, and the two reaction paths could be controlled by the proper choices of the conditions.

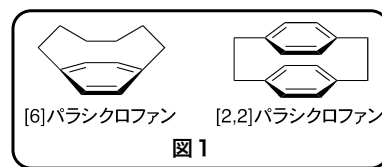
研究分野：有機金属化学

キーワード：シクロファン メタセシス クロム 鉄 パイ配位 ルテニウム モリブデン

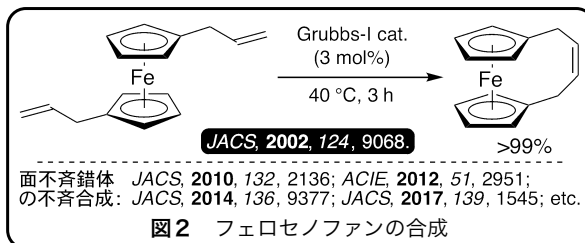
様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

「シクロファン」は benzenoid 芳香族化合物が環構造に組み込まれた化合物群の総称である (図1)。適切な架橋構造を有するシクロファン類 (特にパラシクロファン類) には、歪んだ芳香環、面性キラリティ、複数の芳香環の積層構造、分子内 π - π 相互作用などの特徴的な電子的/立体化学的特徴があり、物性面からも興味深い研究対象となっている。一方、これらのユニークな構造を有するシクロファン類の合成は必ずしも容易ではない。本研究では、「benzenoid 芳香族化合物の遷移金属への π 配位」と「オレフィン・メタセシス反応」を駆使して、シクロファン類の新たな合成化学の展開を試みる。

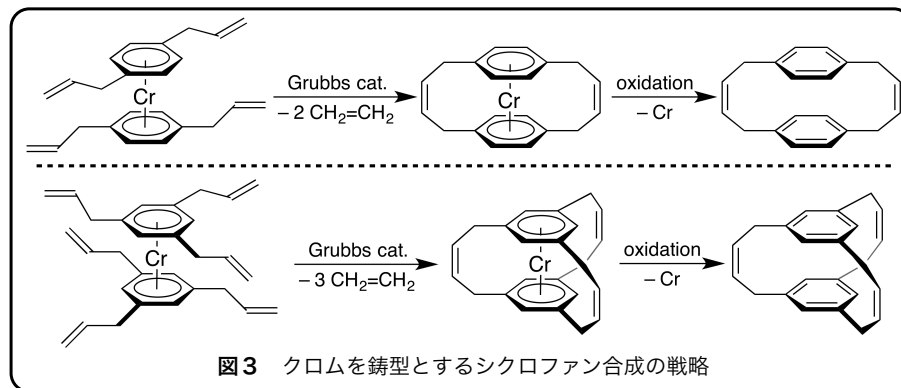


研究代表者は従来より、「閉環メタセシス反応による遷移金属錯体の立体選択的分子変換反応」に関する研究に携わっており (図2)、メタセシス反応が遷移金属基質に対しても有効であることを示し (*J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9068; *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4151、他)、面不斉メタロセンや面不斉 π アレーン・クロム錯体の触媒的不斉合成にも成功している (*J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2136; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2951; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9377; *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1545、他)。



2. 研究の目的

1,1'-ジアリルフェロセンの閉環メタセシス反応は Grubbs-I 触媒存在下で速やかに進行し、対応する架橋フェロセンを定量的に与える。フェロセン中の Cp/Cp 面間距離 (3.3 Å) と (benzene)₂Cr 錯



体中の二つのベンゼン配位子の面間距離 (3.2 Å) はほぼ等しいため、(allylbenzene)₂Cr 錯体中の二つのアリル基の相対的な距離は 1,1'-ジアリルフェロセンの場合と同様になる。このことは「(allylbenzene)₂Cr 錯体を閉環メタセシスにより容易に架橋できる」ことを示唆する。フェロセンの Cp-Fe 結合はイオン性であり、Cp アニオンを鉄原子から取り除くと複雑な混合物となる。一方、(benzene)₂Cr 錯体中の C₆H₆-Cr 結合は電気的に中性であり、酸化条件でクロム原子を定量的に除去することが可能である。これらの知見を基に、「2つの polyallylbenzene を 0 価クロムに配位させたのち、得られたクロム錯体の閉環メタセシスにより 2つのアレーン配位子を架橋し、酸化的にクロム原子を除去すればシクロファン類が高収率で得られる」と考えた (図3)。また、このプロセスが確立されたのちには、面不斉シクロファン類のエナンチオ選択的合成へも拡張可能である可能性が考えられた。

3. 研究の方法

上記の目的を達成すべく、クロム錯体 **1** の合成を検討した。1,4-diallylbenzene を金属アルミニウム還元剤存在下、塩化(III)クロムとの反応を行なった。様々な反応条件を検討したものの、目的とする錯体 **1** を得ることができなかった (図4)。また、allylbenzene を用いた反応においても、(arene)₂Cr(0)錯体は得られなかった。これらの反応において、原料の allylbenzene 誘導体は消費されており、反応中間体である活性クロム種による重合が示唆された。当初設計した基質の合成が困難であることが認められたため研究計画を変更し、「メタセシス反応によるアルケニル遷移金属錯体

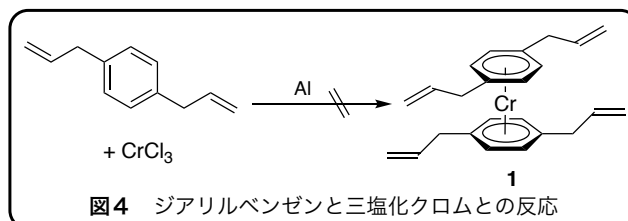
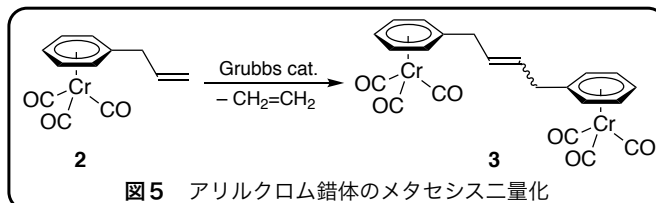


図5 アリルクロム錯体のメタセシス二量化



の二量化」について検討することとした。既知の(allylbenzene)Cr(0) tricarbonyl 錯体 **2** を Grubbs 触媒存在下で反応させると、ホモメタセシス反応が速やかに進行し二核錯体 **3** が *E/Z* 異性体混合物としてほぼ定量的に得られた (図5)。

また、架橋フェロセノファン **5** の合成を目的として vinyl/butenylferrocene **4** の閉環メタセシス反応を試みた。この反応には Grubbs 錯体はほとんど活性を示さなかったが、Schrock 錯体は有効であることが見出された。その際、目的とする架橋体 **5** とともに、vinyl 基上でのホモメタセシスによる二核錯体 **6** の生成が競合することが認められた (図6)。なお錯体 **6** はほぼ完全に *E*-体であり、*Z*-体の生成は確認されなかった。

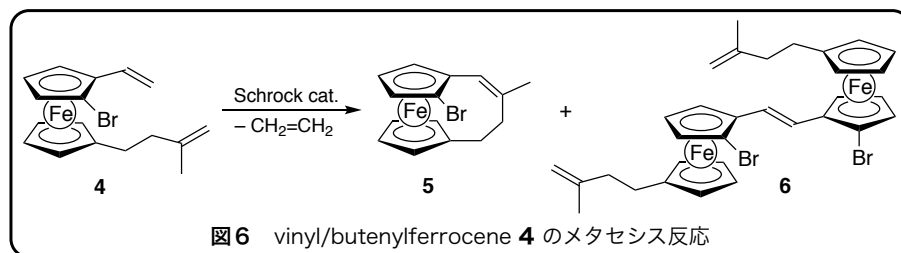


図6 vinyl/butenylferrocene **4** のメタセシス反応

これらの初動実験の結果をもとに、当初計画とは異なるものの、面不斉ビニルフェロセン類の不斉メタセシス二量化反応の開発に取り組んだ。

これらの初動実験の結果をもとに、当初計画とは異なるものの、面不斉ビニルフェロセン類の不斉メタセシス二量化反応の開発に取り組んだ。

4. 研究成果

(1) 基質合成

上記の反応を行うにあたり、基質となる 1-halo-2-vinylferrocenes **7a-c** を以下のスキームにしたがって合成した。既知の ferrocenecarboxaldehydes をプロパンジオールによりアセタール保護した後、LTMP を用いてオルトリチオ化、およびハロゲン導入を行う。脱保護によって得られた haloaldehydes を Wittig 反応により vinyl 基へと変換することにより、目的とする面不斉 vinylferrocenes **7a-c** が得られた (図7)。ここで得られる錯体 **7a-c** はいずれもラセミ体である。

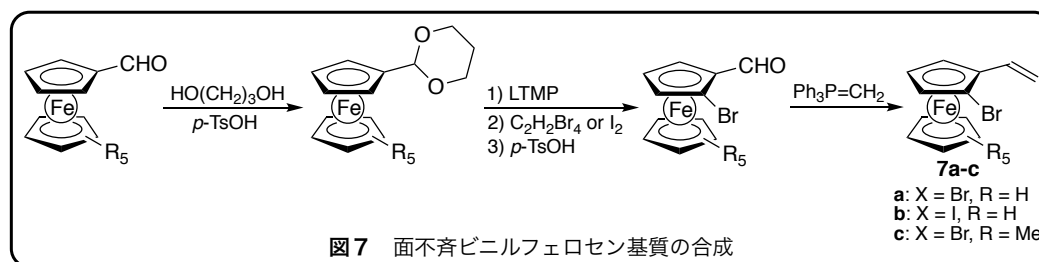


図7 面不斉ビニルフェロセン基質の合成

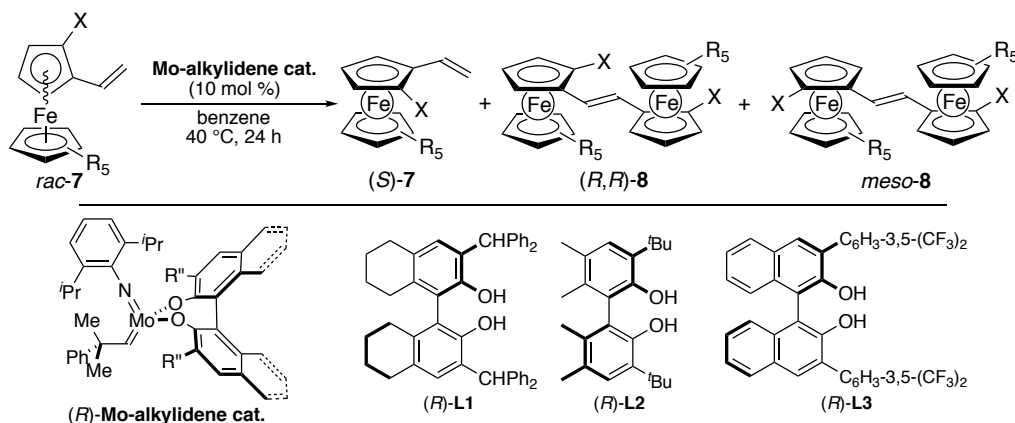
(2) 不斉ホモメタセシス反応による面不斉 vinylferrocenes の速度論分割

合成したラセミ体の面不斉フェロセンを用いて、速度論分割を行なった (Table 1)。不斉反応の検討にあたって、まずは Schrock 型カルベン錯体 (*R*)-Mo cat. の配位子を検討した。モデル基質として *rac*-**7a**、3種の (*R*)-Mo 触媒 (10 mol %) を用いて、反応温度を 60°C で反応を行ったところ、配位子 (*R*)-**L1** を使用した場合、転換率 60% で二量体生成物 (*R,R*)-**8a** が得られ、そのエナンチオ過剰率 (%ee) は 59% であった (entry 1)。配位子 (*R*)-**L2** を使用した場合、二量体生成物 (*R,R*)-**8a** が 84% ee で得られたが、反応性が低くその転換率はわずかに 8% であった (entry 2)。配位子 (*R*)-**L3** を使用した場合、転換率 70% で、二量体生成物 (*R,R*)-**8a** の %ee は 39% であった (entry 3)。いずれの配位子を用いた場合でもジアステレオ選択性は良好であったが、相対速度論定数 (k_{rel}) はいずれも不十分な値であった。この中から良好な反応性、および最大の k_{rel} を示した (*R*)-**L1** を最適な配位子とした。

Entry 1 の条件では反応温度が 60°C であり、転換率が 60% とラセミ体を出発とする速度論分割としてはやや過剰に反応が進行していた。そこでより低い温度での反応を検討した。反応温度を下げることで、二量体生成物の %ee およびジアステレオ選択性の向上を期待した。反応の温度を 60°C から 40°C に下げた場合、選択性が若干向上したものの有意な差は見られなかった (entry 4)。反応温度をさらに 10°C に下げることにより、転換率 46% で二量体生成物 (*R,R*)-**8a** が得られ、その %ee は 89% まで向上した。さらにはジアステレオ選択性も良好で *meso*-**8a** はほとんど生じなかった (entry 5)。この条件における k_{rel} の値は 33 であり、この値は速度論分割としては十分に高い選択性である。また反応に用いた溶媒はベンゼン (融点 5°C) であり、これ以上の低温での反応は現実的でないことから、entry 5 の反応温度である 10°C を本反応の最適条件とした。

最適化した条件下で、他の基質の反応も検討した。ヨードフェロセン *rac*-**7b** では、ブロモフェロセン *rac*-**7a** とほぼ同様の反応性を示した。60°C における反応では良好な反応性を示すものの選択性が不十分であった ($k_{rel} = 8.1$; entry 6)。反応を 10°C で行うことにより、良好な選択性 ($k_{rel} = 33$) で速度論分割反応が進行し、二量体生成物 (*R,R*)-**8b** が 89% ee で得られた (entry 7)。一方、嵩高い Cp* 配位子を有する *rac*-**8c** の反応においては、二量体の生成が確認されず、未反応原料の回収にとどまった (entry 8)。

Table 1. 面不斉 *rac*-**7a** の速度論分割/不斉ホモメタセシス二量化反応^a



entry	<i>rac</i> - 7	ligand	temp.	conversion	%ee of (<i>S</i>)- 7 ^b	%ee of (<i>R,R</i>)- 8 ^b	chiral/ <i>meso</i> in 8 ^c	<i>k</i> _{rel} ^d
1	7a	(<i>R</i>)- L1	60 °C	60%	59	59	88/12	6.9
2	7a	(<i>R</i>)- L2	60 °C	8%	14	84	86/14	ND ^e
3	7a	(<i>R</i>)- L3	60 °C	70%	55	39	85/15	3.8
4	7a	(<i>R</i>)- L1	40 °C	49%	56	61	85/15	7.1
5	7a	(<i>R</i>)- L1	10 °C	46%	67	89	>95/<5	33
6	7b	(<i>R</i>)- L1	60 °C	51%	64	62	91/9	8.1
7	7b	(<i>R</i>)- L1	10 °C	41%	62	89	91/9	33
8	7c	(<i>R</i>)- L1	60 °C	0%	ND ^e	ND ^e	-----	----

^a The reaction was carried out in benzene in the presence of an appropriate metathesis catalyst generated in situ (10 mol %). ^b Determined by chiral HPLC. ^c Determined by ¹H-NMR. ^d Calculated based on a first-order equation. ^e Not determined.

上述の通り「不斉ホモメタセシス反応」を利用した速度論分割により (*R,R*)-体の面不斉フェロセン二量体を得ることに成功した。次に、二量体生成物をさらに高い光学純度で得るべく「二重測度論分割」を検討した。Table 1, entry 5 の条件で 3 倍のスケールで反応を行った。Mo/(*R*)-**L1** 触媒を用いた反応により (*R,R*)-**8a** (92% ee) とともに未反応の (*S*)-**7a** (60% ee) を 60% で回収した。一段階目の測度論分割により回収された (*S*)-**7a** (60% ee) を基質として、Mo/(*S*)-**L1** 触媒を用いて再び同様の反応条件下で反応を行った。二段階目の速度論分割においては、(*S*)-体のエナンチオマーに偏った基質を用いることで、効率的に二量体 (*S,S*)-**8a** が得られる。その結果、(*S,S*)-**8a** を 98% ee という非常に高い光学純度で得ることができた (図 8)。

二重測度論分割により得られた 98% ee の (*S,S*)-**8a** をペンタン/ジクロロメタンから室温で再結晶する

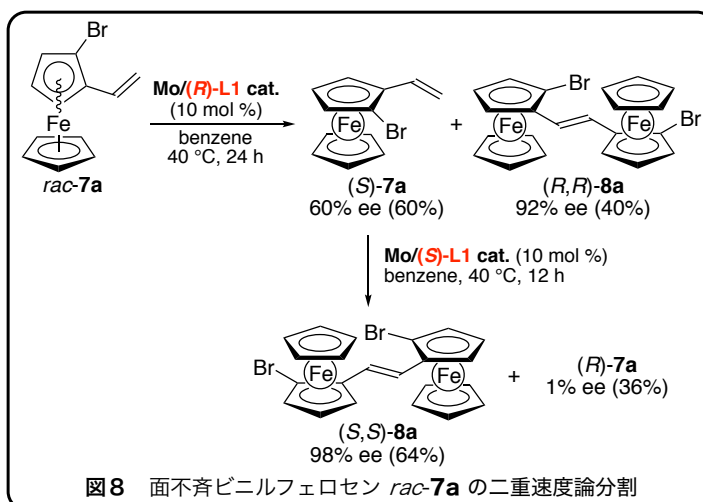


図 8 面不斉ビニルフェロセン *rac*-**7a** の二重速度論分割

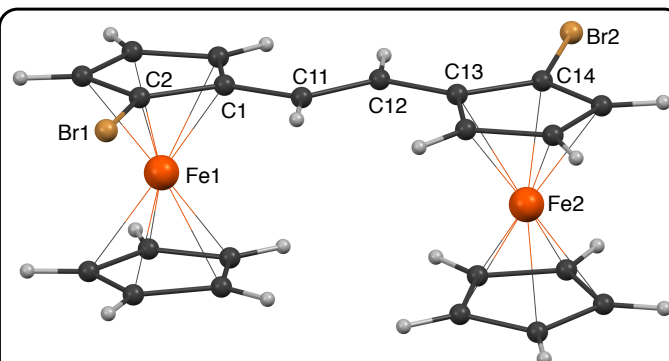
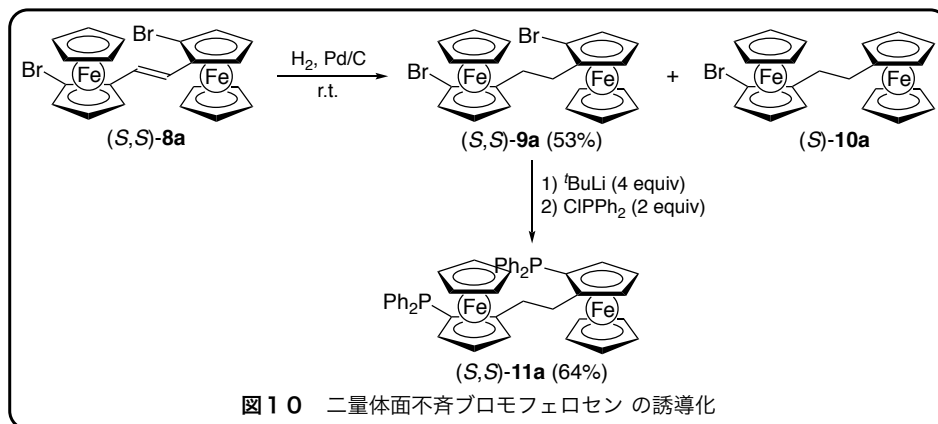


図 9 X-ray Crystal Structure of (*S,S*)-(-)-**8a**.

ここで、光学的に純粋な(-)-**8a** が得られた。こうして得られた単結晶を用いて X 線構造解析を行った。図9に示す構造の Flack パラメーター値が 0.008(5)であり、(-)-**8a** の絶対配置が (*S,S*)-体であることが確認された (図9)。

(3) 二量体面不斉フェロセンの誘導化

単一エナンチオマーとして得られた (*S,S*)-**8a** の不斉配位子への誘導化を行なった。Pd/C 触媒存在下で架橋部の二重結合を水素還元した。この際、フェロセン部位のブロモ基が部分的に還元された副生成物 (*S*)-**10a** も生じたが、両者はクロマトグラフィにより分離することができた。53%の収率で得られた (*S,S*)-**9a** を ^tBuLi でリチオ化した後、ClPPh₂ と反応させると、二座ホスフィン (*S,S*)-**11a** が単一のエナンチオマーとして得られた (図10)。



今後は、ここで得られた面不斉二座ホスフィン (*S,S*)-**11a** の不斉配位子としての応用について検討する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sawano Eri, Ogasawara Masamichi	4. 巻 4
2. 論文標題 Palladium-Catalyzed Three-Component Coupling of 1,1-Dibromoalkenes, Vinylzinc Chloride, and Soft Nucleophiles: One-Pot Synthesis of 1,3-Disubstituted Allenes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 19499 ~ 19504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.9b03444	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yoshida Kazuhiro, Liu Qiang, Yasue Risa, Wada Shiro, Kimura Ryosuke, Konishi Takuma, Ogasawara Masamichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Versatile and Enantioselective Preparation of Planar-Chiral Metallocene-Fused 4-Dialkylaminopyridines and Their Application in Asymmetric Organocatalysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 292 ~ 301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1021/acscatal.9b04438	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hu Hao, Ichiryu Hiroki, Seki Naoki, Nakajima Kiyohiko, Ohki Yasuhiro, Ogasawara Masamichi	4. 巻 39
2. 論文標題 Synthesis, Characterization, and Application of Segphos Derivative Having Diferrocenylphosphino-Donor Moieties	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organometallics	6. 最初と最後の頁 788 ~ 792
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.organomet.9b00865	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Chen Yen-Chou, Ogasawara Masamichi	4. 巻 84
2. 論文標題 Palladium-Catalyzed Sequential Twofold Nucleophilic Substitution on 3-Bromopenta-2,4-dienyl Phosphate: Preparation of C1- and C2-Symmetric Doubly Functionalized Allenes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 12463 ~ 12470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b01933	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kotani, S.; Yoshiwara, Y.; Ogasawara, M.; Sugiura, M.; Nakajima, M.	4. 巻 57
2. 論文標題 Catalytic Enantioselective Aldol Reaction of Unprotected Carboxylic Acids under Phosphine Oxide Catalysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 15877-15881
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201810599; 10.1002/ange.201810599	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawashima, K.; Sato, T.; Ogasawara, M.; Kamikawa, K.; Mori, S.	4. 巻 40
2. 論文標題 Theoretical Investigations of Rh-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition to Enones using Planar-Chiral Phosphine-Olefin Ligands	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Comput. Chem.	6. 最初と最後の頁 113-118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcc.25550	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogasawara, M.; Enomoto, Y.; Uryu, M.; Yang, X.; Kataoka, A.; Ohnishi, A.	4. 巻 38
2. 論文標題 Application of Polysaccharide-Based Chiral HPLC Columns for Separation of Non-Enantiomeric Isomeric Mixtures of Organometallic Compounds	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organometallics	6. 最初と最後の頁 512-518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.organomet.8b00819	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 小笠原 正道
2. 発表標題 キラルな遷移金属錯体の触媒的不斉合成
3. 学会等名 理研セミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazaki, A.; Liu, Q.; Yasue, R.; Yoshida, K.; Ogasawara, M.
2. 発表標題 Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral Ferrocene-Fused Cyclic Phosphonic Acids
3. 学会等名 The Fifth International Forum on Advanced Technologies (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ichiryu, H.; Hu, H.; Ura, Y.; Ogasawara, M.
2. 発表標題 Synthesis and Application of C1-Symmetric Bisphosphine Ligand Having Diferrocenylphosphino-Donor Moiety
3. 学会等名 The Fifth International Forum on Advanced Technologies (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 一柳 浩輝、胡 淩、浦 康之、小笠原 正道
2. 発表標題 ジフェロセニルホスフィノ基を有する非対称不斉二座ホスフィン配位子の開発と応用
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小笠原 正道
2. 発表標題 キラルな遷移金属錯体の触媒的不斉合成
3. 学会等名 大阪大学大学院基礎工学研究科 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ogasawara, M.
2. 発表標題 RCM-Synthesis of Highly Enantioselective Phosphine-Olefin Ligands Based on Planar-Chiral Alkenylene-Bridged Transition-Metal Complexes
3. 学会等名 The 23rd International Symposium on Olefin Metathesis and Related Chemistry (ISOM 23) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 榎本 裕貴、瓜生 瑞穂、浦 康之、小笠原 正道
2. 発表標題 面不斉フェロセンを基盤とする新規ホスフィン - オレフィン配位子の合成と応用
3. 学会等名 2019年日本化学会中国四国支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田上 遥、西本 昂司、小笠原 正道
2. 発表標題 ビニルフェロセン類のホモメタセシスによる1,2-ジフェロセニルエチレン類の合成
3. 学会等名 2019年日本化学会中国四国支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西本 昂司、田上 遥、小笠原 正道
2. 発表標題 面不斉ビニルフェロセン類のホモメタセシス速度論分割
3. 学会等名 2019年日本化学会中国四国支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ogasawara, M.
2. 発表標題 Catalytic Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral Transition-Metal Complexes and Their Application in Organic Transformations
3. 学会等名 Chiral India 2019: 8th International Conference & Exhibition (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 一柳 浩輝、胡 淩、浦 康之、小笠原 正道
2. 発表標題 ジフェロセニルホスフィノ基を有する非対称不斉二座ホスフィン配位子の開発と応用
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小西 卓磨、一尾 裕章、小笠原 正道
2. 発表標題 求核部位を有する2-プロモ-1,3ジエン類のパラジウム触媒分子内環化における異常な選択性
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ichiryu, H.; Hu, H.; Ura, Y.; Ogasawara, M.
2. 発表標題 ynthesis and Application of C1-Symmetric Bisphosphine Ligand Having Diferrocenylphosphino-Donor Moiety
3. 学会等名 The Fifth International Forum on Advanced Technologies (IFAT 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Konishi, T.; Ichio, H.; Ogasawara, M.
2. 発表標題 Unusual Regioselectivity in Palladium-Catalyzed Cyclization of Nucleophile-Tethered 2-Bromo-1,3-dienes
3. 学会等名 The Fifth International Forum on Advanced Technologies (IFAT 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazaki, A.; Liu, Q.; Yasue, R.; Yoshida, K.; Ogasawara, M.
2. 発表標題 Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral Ferrocene-Fused Cyclic Phosphonic Acids
3. 学会等名 The Fifth International Forum on Advanced Technologies (IFAT 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考