

令和 4 年 5 月 19 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06998

研究課題名(和文) ビシクロ骨格の高度遮蔽能によるチアゾリニリデン系NHCの反応性制御に関する研究

研究課題名(英文) Study on the control of reactivity of thiazolynylidene NHCs by effective shielding by bicyclo-skeleton

研究代表者

石塚 忠男 (Ishizuka, Tadao)

熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・教授

研究者番号：60176203

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：bicyclo[2.2.2]octane骨格をもつチアゾリウム塩は、さまざまな条件検討により成功したが、塩基によるカルベン発生については安定な化合物の単離には至らなかった。カルベンが発生していることは示唆されており、銀錯体生成や系中発生銅錯体による反応を試みることは出来た。再現性のある結果は得られていないが、詳細な検討を行う上での基礎固めは出来た。

bicyclo[2.2.1]heptane骨格については、ナフタレン環、アントラセン環を導入することにNN系ではあるが成功した。X線構造解析、Ir錯体の測定により配位子としての電子的性質の比較を行うことができ、NS系への変換の前段階まで到達できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

カルベン種としても報告例の少ないNS系NHCである上にビシクロ環系であることから、得られる情報はすべて学術的に重要である。NN系において従来のNHCとは異なる結果がえられているために、ビシクロ環がもたらす影響を調べる上で骨格が同様のNS系の挙動を調査することは意義深い。新規条件での反応が可能となれば、合成化学の進歩につながり社会的な意義もあると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The NS-type NHC precursor, thiazolium salt with bicyclo[2.2.2] octane skeleton, was successfully synthesized after various reaction condition trials, but the carbene generation by the base did not lead to the isolation of a stable compound as in the NN system. However, it was suggested that carbenes were generated, and we were able to attempt the formation of silver complexes and reactions with copper complexes generated in the system. Although we have not reached the point of obtaining reproducible results, we believe that we have established a foundation for further detailed studies.

We have also succeeded in introducing naphthalene and anthracene ring-systems into the bicyclo[2.2.1] heptane skeleton, although in the NN system, and were able to compare their electronic properties as ligands by X-ray structural analysis and IR-spectrum measurement of the Ir-complex. We have reached the preliminary stage of the conversion to the NS system.

研究分野：有機合成化学

キーワード：カルベン チアゾリウム

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

それまで研究していた bicyclo[2.2.2]octane 系 1,2-ジアミン構造を利用して、イミダゾリニリデン系 NHC 錯体の形成を行い、通常は立体保護のために嵩高い置換基を導入することが必要な N 上にメチル基を導入するだけで、NHC-Ag 錯体を安定に単離し、NHC においても配座固定ピシクロ環が極めて効率的な立体遮蔽を行っていることを明らかにした (*J. Org. Chem.*, **80**, 9671-9681 (2015))。

また、イミダゾリニリデン上の 2 つの N 上に異なる置換基を導入してキラル化合物に変換することにより、分子骨格自体は左右対称であるにもかかわらず高エナンチオ選択的反応も実現し (*Tetrahedron*, **69**, 1687-1693 (2013), *Asian J. Org. Chem.*, **3**, 1058-1061 (2014))、カルベン炭素周辺の空間識別におけるピシクロ環骨格の有用性を示すことに成功していた。

bicyclo[2.2.1]heptane 骨格をもつイミダゾリニリデン系 NHC の合成法も確立し、ピシクロ環上の置換基の検討により、カルベン炭素近隣に存在するベンゼン環が反応性・選択性に特異的な影響を及ぼしていることを明らかにしていた (*J. Org. Chem.*, **84**, 128-1391 (2019))。

さらに、bicyclo[2.2.2]octane 系 2-aminothiol による不斉合成反応研究を過去に行っており (*Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 1541-1544 (2000), *Tetrahedron Lett.*, **46**, 4019-4022 (2005))、イミダゾリニリデン系 NHC と同じピシクロ環骨格に、N と S の導入された 2-チアゾリジノンの合成までは既知であった。

### 2. 研究の目的

ピシクロ環系の立体遮蔽により反応制御されたキラル飽和型 N,S チアゾリニリデン系 NHC の開発が目的であり、NHC を用いた反応については、NHC の性能を評価するための既知反応を試みるに留め、特徴を活かした新規反応性の開拓は次期研究期間に検討する。bicyclo[2.2.2]octane 骨格と bicyclo[2.2.1]heptane 骨格による反応制御の比較、N 上に官能基を有する置換基を導入することによる反応活性化の検討などを行い、高い反応性と選択性を併せ持つ新規 NHC の開発を行う。

### 3. 研究の方法

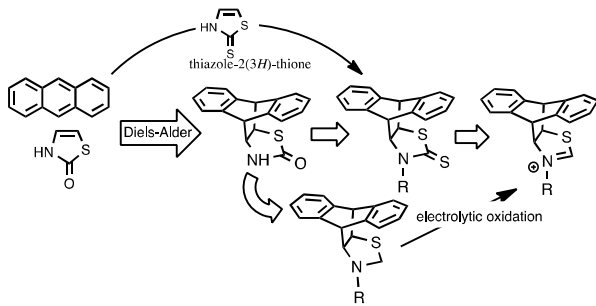
#### ピシクロ環系 N,S 型 NHC-合成法の検討

飽和型 N,S チアゾリニリデン系 NHC を生成させるための前駆体であるチアゾリウム塩の合成を検討する。

#### (1) bicyclo[2.2.2]octane 系チアゾリウム塩の合成検討

2-thiazolone とアントラセンの Diels-Alder 反応により、bicyclo[2.2.2]octane 骨格を持つ 2-thiazolidinone 成績体が得られることは以前見いだしており、光学分割法によるエナンチオマー合成も行っているため、それを利用する。

1,2-diamine 系や 2-aminoalcohol 系で用いた、環状アセタール合成後にアセタール炭素を酸化することで、イミダゾリウム塩、オキサゾリウム塩を合成する手法は、チアゾリジンは通常の酸化反

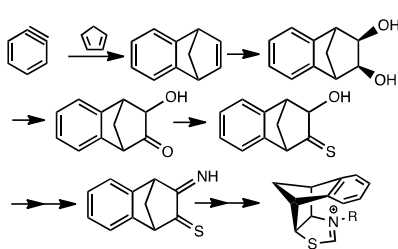


応条件では S 原子が酸化されてしまうためチアゾリウム塩を合成出来ないことを確認している。しかし、2-thiazolidinone 成績体を Lewesson's 試薬で C=O 結合を C=S に変換して H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> で酸化すると、低収率であるが目的のチアゾリウム塩を得ることができたので、C=S への変換反応と、酸化による脱硫

反応の収率の向上をめざして、各反応の条件を詳細に検討するとともに、チアゾリジンの電解酸化反応や、thiazole-2(3H)-thione からのピシクロ環構築など、他の合成経路も検討する。

#### (2) bicyclo[2.2.1]heptane 系チアゾリウム塩の合成検討

申請者は最近、ベンザインとシクロペンタジエンの Diels-Alder 反応成績体から、ジケトン体を経て benzobicyclo[2.2.1]heptane 骨格を持つイミダゾリウム塩を合成し、安定な NHC を発生させる

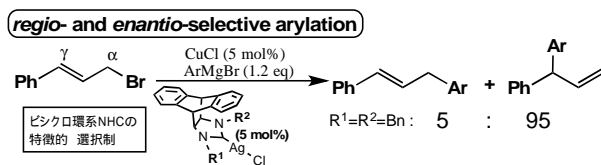


ことに成功している。合成経路中の、ジオール ジケトンの反応が段階的に進行することを見いだしているので、最初に生成する C=O を C=S に変換し、残りの OH を C=O へと誘導後にイミノ化することで、アミノチオール体を合成しチアゾリウム塩へと導く合成経路について検討を行う。アミノチオール体の光学分割も検討し、エナンチオマーが利用できる

経路を確立する。

#### ピシクロ環系 N,S 型 NHC-金属錯体の生成と反応性の検討

得られたチアゾリウム塩は Ag<sub>2</sub>O との反応により Ag 錯体の生成・単離を試みる。NMR スペクトルから NHC の存在については確認することが可能であるが、結晶化が出来るものについては単結晶 X 線構造解析により構造を決定する。

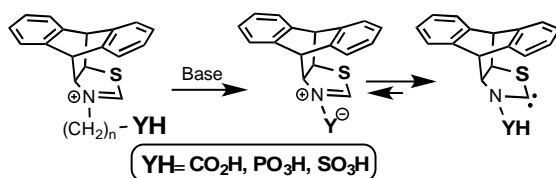


NHC-金属錯体の反応性については、これまで NHC の性能評価に使っている NHC-Cu 錯体によるアリル位 aryl 化反応により、反応性と位置および立体選択性について

検討する。

#### N 上置換基への官能基導入の検討

N 上に (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-YH (YH=CO<sub>2</sub>H, PO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>H) という、酸性官能基 YH を有するアルキル鎖を導入したものを合成し、チアゾリウム塩からの脱プロトンを、塩基性条件下これらの分子内官能基の共

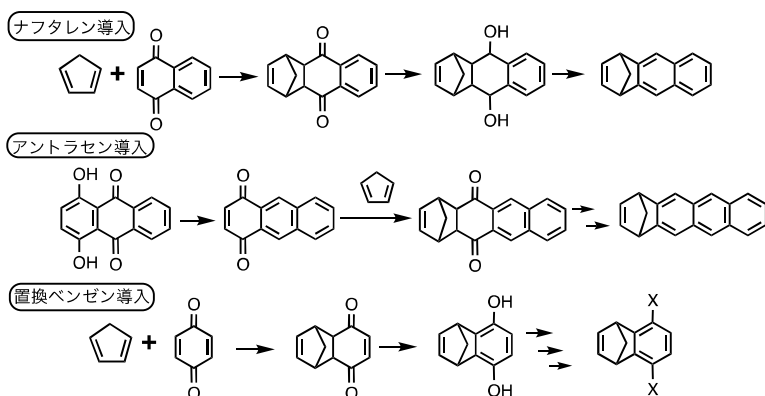


役塩基 Y<sup>-</sup> により実現することを検討する。系中で NHC-Cu 錯体を生成させてアリル位 aryl 化反応により官能基導入の効果を調べる。また n を 2~5 の間で変化させて、メチレン鎖の長さの影響も調べる。

bicyclo[2.2.2] octane系骨格をもつチアゾリウム塩からのカルベン発生条件については、アミン類などの比較的弱い塩基を用いた有機触媒としての利用を目指したものと、カルベン-金属錯体の単離・構造決定を目指すものとに分けて検討を行った。

弱塩基による反応については、チアゾリウム塩が変化していることを示唆する結果を得て、また、金属錯体合成については、Ag錯体についての検討を行ったところ、チアゾリウム塩が酸化銀と反応して銀錯体が生成していることを示唆する結果を得た。安定な銀錯体の単離までは至らなかった。

銀錯体を単離後にCu錯体とするのではなく、系中でCu錯体を生成させる方法での、アリル位 aryl化反応を試みたが、現状では再現性のある結果が得られていない。反応系中にあるS原子の影響のためと考えているが、まだ詳細については判明できていない。



bicyclo[2.2.1] heptane系骨格をもつ化合物群については、ビシクロ環に縮合した芳香環としてベンゼン環だけでなく、ナフタレン環、アントラセン環をもつものをNN系において検討し、X線構造解析によりベンゾビシクロ[2.2.1]ヘプタン系骨格のものとの構造

の比較を行うことができた。配位子としての電子的性質についてもデータ収集を行った。

ビシクロ環へのナフタレン環、アントラセン環の導入は、ナフトキノン、anthracene-1,4-dioneとシクロペンタジエンとのDiels-Alder反応により得られるbicyclo[2.2.1] heptene類のオレフィン部を、ジケトン化してからcis-ジアミンへと変換するルートにより成功している。

また、ベンゾキノンとシクロペンタジエンとのDiels-Alder反応により得られるヒドロキノン誘導体のOH基を-OTf化して活性化することで様々な置換基の導入も検討を行った。現在のところ、有用な置換基の導入には成功していない。

反応を試みるための化合物の合成には成功しつつあるので、今後さまざまな条件について検討していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ando Shin, Otsuka Mio, Ishizuka Tadao	4. 巻 39
2. 論文標題 Analyses of the Structural and Electronic Properties of NHCs with Bicyclic Architectures	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organometallics	6. 最初と最後の頁 3839 ~ 3848
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.organomet.0c00564	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------