

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19017

研究課題名（和文）炭素結合形成の触媒制御によるキラルメタロセンの単段階合成

研究課題名（英文）One-step synthesis of chiral metallocenes through C-C bond formation

研究代表者

浦口 大輔（URAGUCHI, Daisuke）

北海道大学・触媒科学研究所・教授

研究者番号：70426328

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：非対称置換シクロペンタジエニルイオンをキラル触媒によって制御することで、炭素-金属結合の形成をエナンチオ選択的に実現しキラルメタロセン類を単段階で合成することを目指した。しかし、シクロペンタジエニルイオンと求電子的金属塩の反応過程についての知見が乏しいことが障害となり、本研究で計画していた手法を用いて合成化学的に利用できるレベルのエナンチオ選択性を獲得することは困難であることが明らかとなった。目的の達成には至らなかったが、研究の遂行により不明であったメタロセン生成過程の理解につながる一定の実験化学的な知見を得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

構造化学・材料化学分野に加え、触媒化学分野や創薬科学分野においても重要なキラルメタロセンの新たな合成法の開発を検討した。実際に選択的に目的物を合成するには至らなかったが、これまでほとんど解明が進んでいなかった特殊な構造をもつシクロペンタジエニルイオンと金属求電子剤との反応過程の理解につながり得る一定の実験化学的な知見を得た。

研究成果の概要（英文）：The project aimed development of single-step synthesis of chiral metallocenes through enantioselective formation of a carbon-metal bond under the catalysis of chiral cations for controlling unsymmetrically substituted cyclopentadienyl ions. Owing to the lack of knowledge of the reaction process between cyclopentadienyl ions and electrophilic metal salts, it has found that obtaining enantioselectivity in synthetically useful level is very difficult within the method planned in the proposal. Although we did not achieve our objectives, we obtained certain experimental chemical insights into the metallocene formation process, which had remained unclear, as a result of our research.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉合成 触媒的分子変換 金属錯体

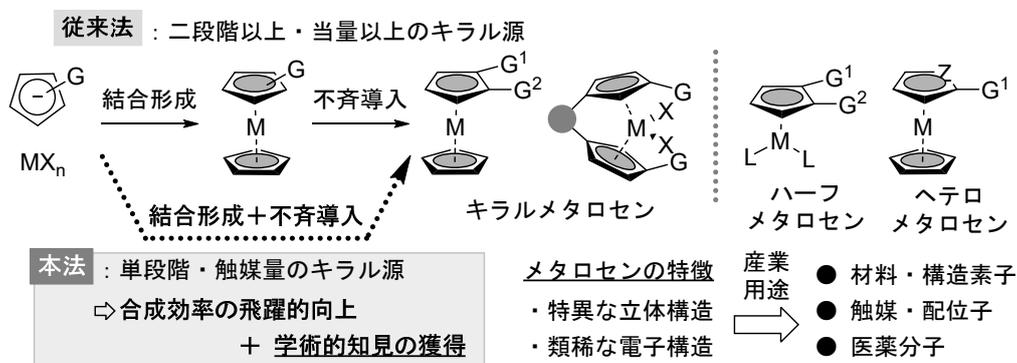
1. 研究開始当初の背景

1973年に G. Wilkinson と E. O. Fischer がノーベル化学賞を受賞したことは、有機金属化学時代の幕開けを告げるひとつの出来事と言えるであろう。受賞研究の対象となったメタロセン類は、ふたつのシクロペンタジエニルイオン (Cp) が金属イオンを挟み込むようにそれぞれ η^5 型で結合した特異なサンドイッチ型の構造をもち、Grignard 試薬などのような炭素-金属 σ 結合をもつ有機金属とは構造的・電子的に全く異なる性質と安定性を示す。このためメタロセン類は現在、構造化学・材料化学分野において、卑近でありながらもユニークな構造素子として確固とした地位を築いている。触媒化学分野においても、Kaminsky 触媒のような 4 族メタロセンが均一系重合触媒として、また、Cp 環をひとつだけもつハーフメタロセン類が遷移金属触媒として一大領域を占める。加えて、配位子の母骨格としての有用性も広く認知され、様々な形で触媒設計に寄与していると言えよう。一方で、特異な電子構造特性は生物活性分子の部分構造としても有用であることが知られ、創薬化学分野では医薬候補化合物への導入価値が実証されている。

メタロセン類の構造的な特徴のひとつとして、Cp 部位にふたつ以上の異なる置換基を導入すると面性キラリティ (面不斉) を発現することが挙げられる。このキラリティの要素は特に生物活性の発現において重要とされている他、近年、触媒化学分野における注目度を高めつつある。一般にキラルなメタロセン化合物は、光学分割によらない場合はアキラルなメタロセンの修飾によって合成されるが、当量以上のキラル源を必要とする非効率な手法が用いられることが多く、触媒量のキラル源を利用するものは極めて限られている。従って、特異な物性を備えたキラルメタロセンの化学を加速するためにはその合成法の効率化は重要な課題と言えよう。合成の無駄を省く上で、金属 (イオン) と非対称置換 Cp が反応し結合形成する段階で、キラリティを触媒的に制御し直接目的のキラルメタロセン類を得る戦略は魅力的である。しかし、これまで非対称置換 Cp のプロキラル面を触媒を用いて区別し得るかについて検討した例は全く知られていなかった。

2. 研究の目的

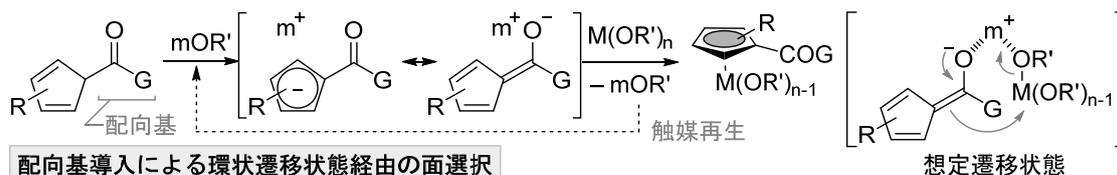
本研究では、非対称置換 Cp の触媒制御によって炭素-金属結合形成をエナンチオ選択的に実現し、キラルメタロセン類の単段階合成を実現する。



3. 研究の方法

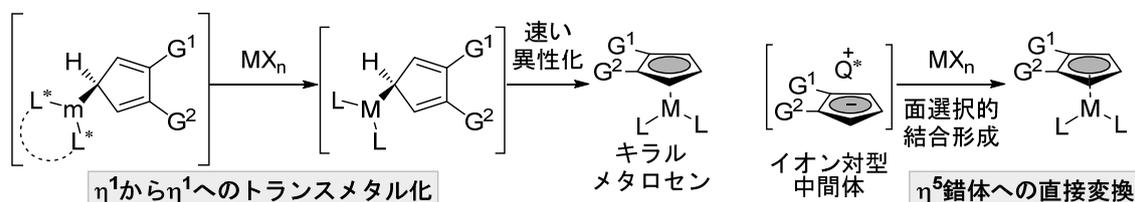
本研究に着手する上で最初に問題となる点として、芳香族性をもち高度に非局在化したアニオンである Cp が金属イオン (M^+) とどのように反応するかが明確でないことが挙げられる。すなわち、 η^1 型の有機金属種が生成した後に η^5 型に異性化する、最初から η^5 型の結合を形成する、求電子剤となる金属イオンがカチオンとして反応する、あるいはシクロペンタジエニルイオンとのアート錯体を形成した後に脱離基を失って η^5 型錯体を生じるなどの、考えられる経路のいずれが優位であるかが明確でない。さらに、アキラルなメタロセンを合成するには一般に Cp のアルカリ金属塩を用いるが、この時、求電子剤となる金属塩のハライド等の脱離基とアルカリ金属イオンの間に相互作用がある協奏的な付加脱離機構であるか、非環状遷移状態を経る求核置換型であるかについての情報も不足しており、この戦略に基づく方法論の開発を決定的に難しくしている。本研究では、以下に挙げる三つの戦略により、結合形成過程の理解と立体選択性の発現を検討した。なお、触媒の再生を実現するためには、求電子剤となる金属塩の脱離基が塩基性をもつ必要があると想定したため、主に金属アルコキシドおよびアミドを用いることとした。

(1) Cpに金属イオンと配位可能な電子求引性基を配向基として導入し、環状の遷移状態を誘導することで、エナンチオ選択性の獲得を目指した。実際には、カルボニル基等を備えた基質を用い、中間体の“エノラート”のカチオン部を求電子剤の脱離基と相互作用させる。これにより、遷移状態構造をより規定し易くなり、立体選択性の発現へとつながると想定した。



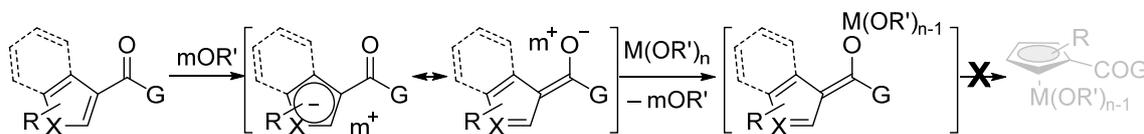
(2) アルカリ金属 (m^+) を対イオンとする場合、 η^1 型の塩における単純な金属交換反応が進行している可能性を、古典的なキラル配位子、例えばスパルテインなどのジアミン、ビスオキサゾリン等の効果から検証した。この戦略においては、過去にこの形式の結合形成において立体選択性の発現が確認されていない点を考慮し、積極的に新たな配位子を取り入れつつ検討を進めた。

(3) Cpと直接的な結合をもたないカチオンを用いてイオン対型中間体を経る経路を検討することで、直接 η^5 型錯体が生じる可能性を探った。実際には、クラウンエーテル等により配位座を全て埋めた非配位型金属カチオンあるいは有機カチオン (オニウムイオン・ Q^+) を用いた反応を行った。



4. 研究成果

(1) 計画に従って、金属イオンと配位可能な電子求引性基の Cp への導入による環状の遷移状態形成を誘導するために、カルボニル基等を備えた基質の設計・合成とその反応性評価に取り組んだ。初期検討の結果、単純な Cp 環の修飾では異性体混合物が得られ、その後の検討を複雑化することが判明したため、主にインデンを基本骨格とした配位子ライブラリの構築を推し進めた。インデニル基にアルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ基等を導入したシクロペンタジエン誘導体を合成し金属塩との反応を試みたが、金属イオンのルイス酸性がヘテロ原子との強い相互作用として発現したためか、アキラルなエノラートが生成したと考えられる結果が得られるに止まった。また、同様に電子求引性基をもつピロール・インドール骨格を利用したアザメタロセン合成にも挑戦したが、検討した反応条件下では η^5 型錯体の形成を確認することはできなかった。



(2) キラル配位子と金属塩との反応によるメタロセン合成は、必要な反応性を示す金属塩を見出すことができた一方で、エナンチオ選択性の発現を確認するには至らなかった。すなわち、計画段階で予測した通り、金属ハライドを求電子剤とした場合には、生じる塩が塩基性をもたないために次のシクロペンタジエン誘導体からの脱プロトン化が進行せず、当量以上の外部塩基が必要となった。また、求電子剤として金属アルコキシドや金属アミドを利用する条件において、様々なキラル配位子を組み合わせた触媒の反応系を検討したが、明確なエナンチオ選択性の発現を観測することはできなかった。

(3) シクロペンタジエンイオンと直接的な結合をもたない配位飽和カチオン性金属錯体やオニウムイオンを用い、イオン対型中間体を経る反応経路を探索することで直接 η^5 型錯体が生じる可能性を模索した。しかし、一般的に入手可能な Cp 前駆体を基質とした場合は、非配位性の対イオンをもつ塩の生成が困難であることが明らかとなった。そこで、上記 (1) で開発した Cp 類が高い酸性度を備えている点に着目し、電子求引性基を備えたインデンおよびピロール・インドール誘導体を用いて反応を検討したが、単離精製・構造解析が可能な錯体の生成には至らなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
---------	---------