

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月27日現在

機関番号：32689

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659014

研究課題名（和文） 含NHC新規不斉ピンサー型配位子の合理的設計・合成と不斉触媒反応の創出研究

研究課題名（英文） Research on the design and synthesis of chiral NHC pincer ligands and their utility for asymmetric catalysis

研究代表者

中田 雅久 (NAKADA MASAHISA)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：50198131

研究成果の概要（和文）：含 *N*-heterocyclic carbene (NHC) 新規不斉ピンサー型配位子を合成した。そのカチオン性白金錯体は 1,5-エンインの不斉環化異性化反応を触媒した。チオウレアからイミダゾリニウム塩への新規合成法を見出した。新規不斉 C_2 対称ピンサー型配位子の鉄(III)錯体が触媒する不斉エポキシ化反応を見出した。含 NHC 新規不斉 C_2 対称 NHC ピンサー型含窒素複素環配位子の前駆体であるイミダゾリニウム塩を高収率で合成できたが、分解しやすく、その錯体形成が困難であることがわかった。

研究成果の概要（英文）：A new chiral *N*-heterocyclic carbene (NHC) pincer-type ligand was synthesized. Its cationic platinum complex catalyzed an enantioselective cycloisomerization of a 1,5-ene-yne. A new preparation method of imidazolium salts from the corresponding thioureas was developed. An asymmetric epoxidation catalyzed by a new iron (III) complex of a chiral C_2 -symmetric pincer-type ligand was discovered. Imidazolium salts, precursors of chiral C_2 -symmetric NHC pincer-type ligands, were synthesized in high yields but were found to be unstable and difficult to convert to the corresponding transition metal complexes.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,000,000	600,000	2,600,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機化学、配位子、ピンサー型配位子、不斉触媒、不斉触媒反応

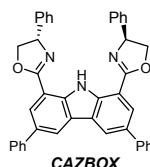
1. 研究開始当初の背景

不斉触媒反応は光学活性化合物の合成において省資源・省力化、工程数の削減に有効である。また、不斉触媒反応は光学活性医薬品の生産への利用も見込めるため基礎研究として重要であり、世界中で活発に研究が行われている。不斉金属触媒の開発においては、十分な触媒活性と高エナンチオ選択性を発現させる不斉配位子の設計が肝要である。

近年、ホスフィン配位子よりも強いσドナー性を有するNHC (*N*-heterocyclic carbene) 配位子の研究が盛んに行われている。ノーベル賞を受賞したGrabbs のカルベン錯体はNHC

配位子を利用し、活性を向上させた好例である。応募者は新規不斉配位子の開発を基盤とする触媒的不斉分子内シクロプロパン化反応 (*J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2860)、触媒的不斉野崎-檜山反応 (*J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1140; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2977; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 252) の開発と生物活性天然物の初の不斉全合成 (*J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4164; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1150 (JACS Select #1)) を報告してきた。中でも新規不斉配位子CAZBOX (下図) を活用した触媒的不斉野崎-檜山反応は他の研究グループに先駆けた研究であり

(*Chem. Rec.* **2008**, *8*, 169)、CAZBOXは他の研究者に利用されている (*Tetrahedron* **2010**, *66*, 7707; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5080; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2445)。他の C_2 対称不斉三座配位子として PyBOX、PheBOX、DBFOX があるが、報告が皆無である含 NHC ピンサー型不斉配位子に着目した。



2. 研究の目的

NHC (*N*-heterocyclic carbene) 配位子はホスフィン配位子よりも強い σ ドナー性を持ち、かつカルベンの空の π^* 軌道に金属の d 電子が逆供与することによって非常に強固な結合を形成するため、①その錯体におけるトランス位配位子は解離しやすく触媒活性が向上する、②金属からの逆供与も相まって強固な結合を作るので安定な錯体を形成する、等の特徴を持つ。これまで NHC 配位子を中央部に含む C_2 対称不斉三座配位子の報告は皆無であった。そこで、含 NHC ピンサー型不斉配位子の金属錯体を数種類創製し、構造・物性・触媒活性の検討を行い、新規不斉触媒反応の創出を目指す。

3. 研究の方法

含 NHC 不斉ピンサー型配位子とその金属錯体の合成法を確立し、金属錯体の構造・物性・触媒活性を調べる。ジアミンとペンタフルオロベンズアルデヒドから生成するアミナル **1** (Figure 1) は溶媒中で加熱するだけで NHC 配位子へ変換できることが報告されているので、多くの NHC 配位子がこの手法により合成されている (*J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5451)。酸に敏感なオキサゾリンを含む配位子 A_1 - A_3 を合成する場合、中性条件下で NHC 配位子に変換可能なこの手法による合成を計画した。

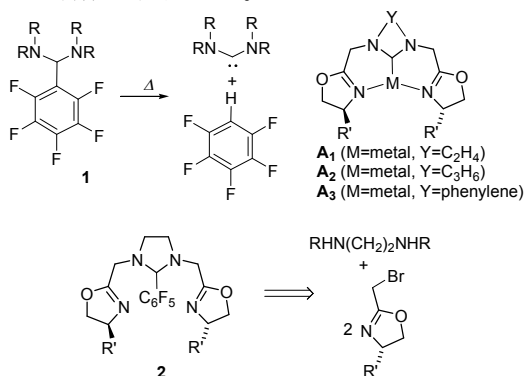


Figure 1

ベンズアルデヒドのアミナル生成は無触媒で脱水を伴い進行することが報告されている (*Tetrahedron* **2009**, *65*, 10685) ので、**2** の合成は対応するジアミンから可能と考えた。**2** は熱分解することで対応する含 NHC 不斉ピンサー型配位子に変換可能である。そこで、金属塩存在下に **2** の熱分解反応を行い、発生した NHC が配位した金属錯体 A_1 を調製する。熱分解に用いる反応溶媒が反応効率に関係することが報告されているので

(*Organometallics* **2007**, *26*, 2122)、各種溶媒中での熱分解を検討する。 A_1 の合成に成功したら、メチレン鎖の伸長により触媒金属に電子をより供給することが知られている配位子の金属錯体 A_2 、より安定な NHC 部位をもつ金属錯体 A_3 の合成を同様に行う。

別タイプの含 NHC 不斉ピンサー型配位子の金属錯体 B_n ($n = 1-4$) (Figure 2) を合成する。 B_n は A_n ($n = 1-3$) と比較して NHC のトランス位に基質を取り込みやすい広い空きの配位座ができるので、触媒活性の向上が期待される。2-プロモオキサゾリンは 1,3-プロパンジアミンと反応し、**4** を与えることを確認している。**4** の NH はオキサゾリンとの共役により塩基性が低下していると考えられるので、ペンタフルオロベンズアルデヒドとの反応によるアミナル **3** の生成には酸触媒の添加が必要であると予想され、その条件下ではオキサゾリンが分解することを確認している。そこで、**4** の NH を強塩基で引き抜き、 $C_6F_5CHX_2$ との反応により **3** を得ることを検討する。**3** を得たら A_1 の合成と同様に金属塩存在下に熱分解反応を行い、金属錯体 B_1 を合成する。触媒金属に電子をより供給する配位子をもつ B_2 、より安定な NHC 部位をもつ B_3 、 B_4 の合成も同様に行う。

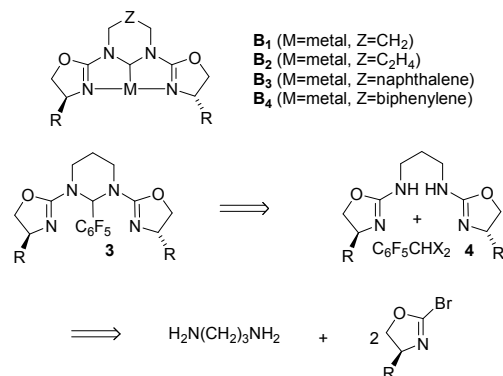


Figure 2

合成した金属錯体の各種スペクトル測定を行い、構造と物性に関する知見を得るとともに、不斉触媒反応を行い、反応収率、エナンチオ選択性、触媒回転数に関して評価を行う。良好な結果を与えた金属錯体については、基質一般性の検討を行う。得た情報は金属錯体の設計にフィードバックし、新たに設計・合成した金属錯体を用いて不斉触媒反応の

検討を行う。金属錯体の再利用・固定化の可能性を探るとともに、多くの官能基を持つ複雑な基質を利用して化学選択性、位置選択性等について検討し、生物活性天然物の不斉全合成への活用を目指す。

4. 研究成果

(1) 含 NHC 新規 C_2 対称不斉ピンサー型配位子とその錯体の合成および不斉触媒反応

オキサゾリン環を有するハロゲン化物を用いて、*o*-フェニレンジアミンのアルキル化を検討した。Pfaltz らにより報告されている手法 (Nanchen, S.; Pfaltz, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4500.) により、ハロメチルオキサゾリン **5**, **6** (Figure 3) を合成した。**5**, **6** を用い、*o*-フェニレンジアミンのアルキル化を検討したが、所望の生成物は得られず、モノアルキル化後に酸化が進行した **7** を低収率で得る結果となった。

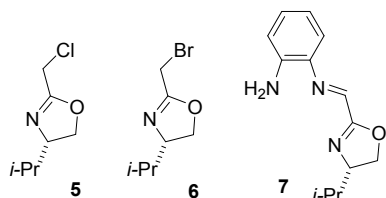
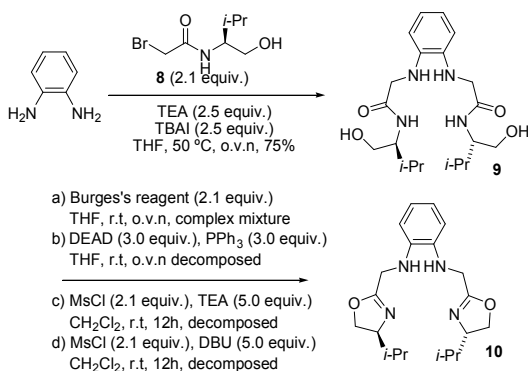


Figure 3

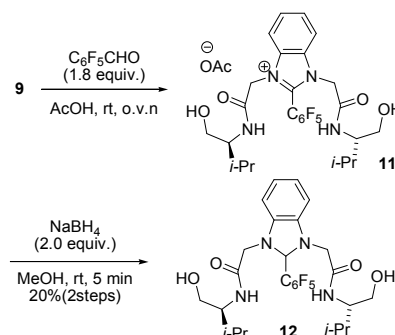
そこで、**8** (Scheme 1) を用いたフェニレンジアミンのアルキル化により **9** を合成し、その後の環化を検討したが、オキサゾリン環をもつ **10** を得ることはできなかった。



Scheme 1

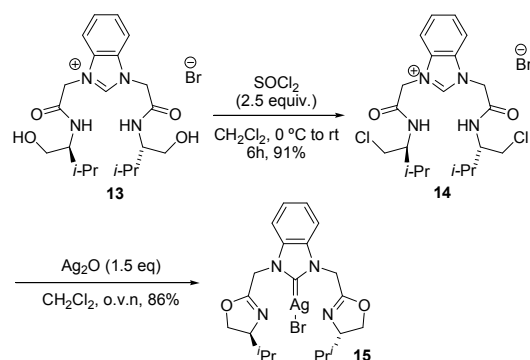
また、ジアミド **9** (Scheme 1) に対してペンタフルオロベンズアルデヒドを酸性条件下反応させたところ所望のアミナルではなくさらに酸化が進行したイミダゾリウム塩誘導体 **11** が得られた。しかし TLC 上では所望のアミナルと思しきスポットも観測されたため、濃縮後 NaBH₄ で還元したところ所望のアミナル **12** が 20% という低収率ながら得られた。しかし得られたアミナル **12** は単離後も非常に酸化されやすくその後の検討は不可能であった。恐らくペンタフルオロベンゼン部位と共役系を持つ構造が安定

であるため酸化を受けやすくなっていると考えられたので、クロラルを用いての反応も行ったが、基質が分解するのみであった。



Scheme 2

最終工程でイミダゾリウム塩を構築するのは困難であることが分かったので、ベンズイミダゾールのアルキル化を検討した。



Scheme 3

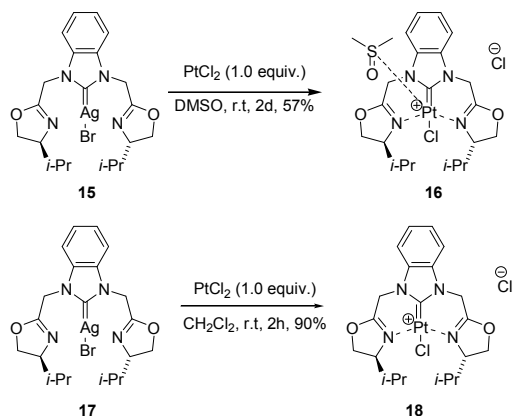
6 とベンズイミダゾールを反応させたところ、オキサゾリン環の開環したイミダゾリウム塩 **13** (Scheme 3) が得られた。**13** は空気、水に対して安定であったので、続いて塩化チオニルと反応させたところ、末端水酸基のジクロロ化が進行し、イミダゾリウム塩 **14** が生成することを見出さした。

ここで NHC-銀錯体は他の NHC-金属錯体の前駆体となることに着目し、環化と錯形成を一挙に行えないかと考えた。通常イミダゾリウム塩から銀錯体への変換は塩基性の銀塩 (Ag₂O, Ag₂CO₃, AgOAc) を用いるが、本反応系では Ag₂O のみ速やかに反応し、 C_2 対称性を持つ含 NHC 新規不斉ピンサー型配位子-銀錯体 **15** を収率 86% で得た。この錯体の生成は ¹HNMR において低磁場のイミダゾリウム塩のプロトンが観測されないこと、FAB-MS, ESI-MS で化合物のピーク、銀の同位体ピークが観測されることにより決定している。

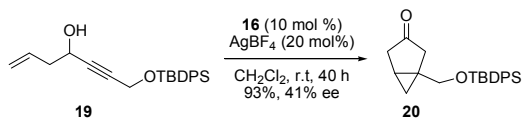
銀錯体 **15** に対して DMSO 溶媒中塩化白金を作用させたところ 2 時間で原料は消失した (Scheme 4)。さらに二日攪拌したところ白金錯体 **16** を収率 57% で合成した。また塩化メチレン中で反応させたところ、白金錯体 **17** を

おおよそ 90% で合成したが、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでの精製が困難であったため反応には DMSO 錯体を用いた。

銀錯体 **15** から誘導した白金錯体 **16** を用い、1,5-エンイン **19** の環化異性化反応を行った (Scheme 5)。その結果、エナンチオ選択性に不満は残るものの、収率 93% で所望のシクロプロパン体 **20** (41% ee) を得た。エナンチオ選択性の向上を目指し、配位子の構造最適化を検討中である。

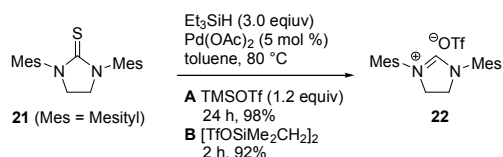


Scheme 4



Scheme 5

(2) チオウレアからイミダゾリニウム塩への新規変換法の開発



Scheme 6

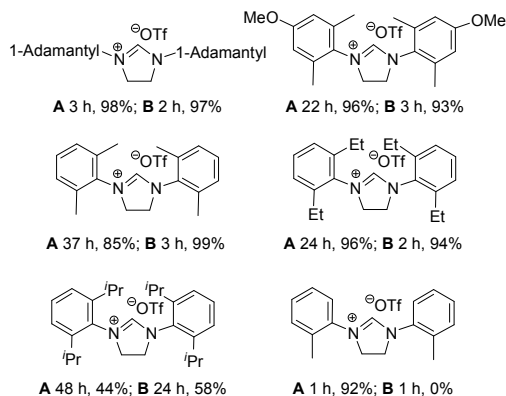


Figure 4

チオウレアは 5 mol % の酢酸パラジウム、3 当量のトリエチルシラン、1.2 当量の TMSOTf で対応するイミダゾリニウムのトリフラート塩に高収率で変換できることを見出した。例えば **22** は **21** から 98% で得られる (Scheme 6)。また、TMSOTf の代わりに $[\text{TfOSiMe}_2\text{CH}_2]_2$ を 0.6 当量、 Et_3SiH を 5.0 当量用いるとより早く反応は完結する。

本手法の適用範囲は広く、窒素原子上の置換基が置換ベンゼンやアルキル基であっても 90% を超える高収率で生成物が得られる (Figure 4)。また、環状チオウレアの環の員数は生成物の収率に影響しない。

開発した本手法を用いると環状チオウレア構築後に N 原子に置換したベンゼン環の構造修飾が可能であり、これまで合成困難であったイミダゾリニウム塩の合成を可能にしている。

(3) 新規不斉 C_2 対称ピンスー型配位子の鉄 (III) 錯体が触媒する不斉エポキシ化反応

含 NHC 新規不斉ピンスー型配位子に類似した配位子としてカルバゾールの 1,8-位にキラルオキサゾリンを持つ配位子 (CAZBOX) (Figure 5) の形成する錯体の物性、反応性を調べた。

CAZBOX は FeCl_3 と反応し、安定な錯体を形成した。X 線結晶構造解析の結果、この錯体は三方両錐の五配位構造を有しており、三座配位子が平面三配位であることがわかった (Figure 6)。また、鉄中心はカルバゾールと同一平面上に存在している。

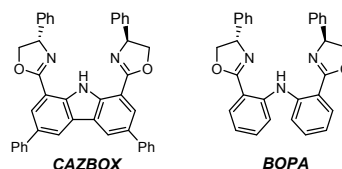


Figure 5

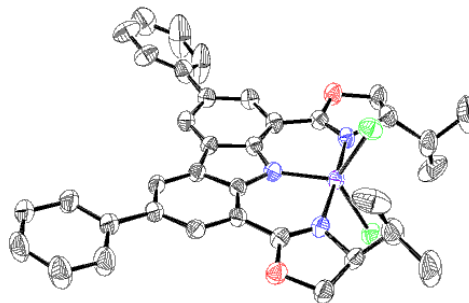
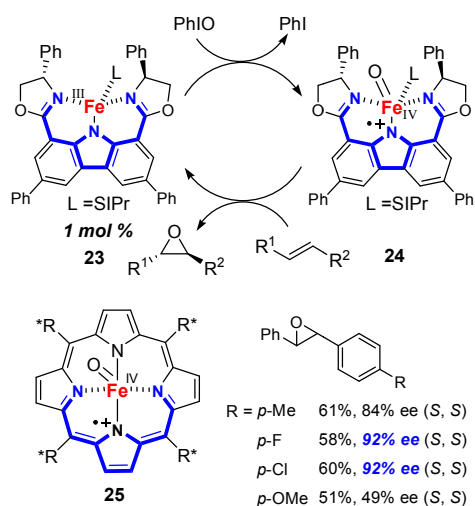


Figure 6

この錯体を NaBARF で処理してカチオン性錯体とし、各種共酸化剤存在下にアルケンの

エポキシ化を試みた (Scheme 7)。その結果、このカチオン性鉄(III)錯体 **23** はPhIOにより2電子酸化を受け、鉄(IV)カチオンラジカル錯体 **24** に変化し、低触媒量でアルケンの高エナンチオ選択的な不斉エポキシ化を引き起こすことを見出した。基質はベンゼン環の結合するアルケンに限られるものの、1 mol%の**23**を用いた触媒的不斉エポキシ化により、トランス-*p*-クロスチルベンの触媒的不斉エポキシ化では収率 60%、92% ee を記録した。



Scheme 7

興味深いことに、*N, N'*-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン(SIPr)を用いない場合は、収率とエナンチオ選択性は若干低下する。また、CAZBOXに類似した配位子であるBOPA (Figure 5)をCAZBOXの代わりに用いるとエポキシ化反応は全く進行しない。このことは、カルバゾール系三座配位子の π 共役系がエポキシ化反応における鉄錯体の触媒活性のために必要であることを示している。

エポキシ化の機構および鉄ポルフィリンと**23**の類似性を探求するために、エポキシ化中間体を含む鉄錯体をいくつかの手法を用いて分析した。

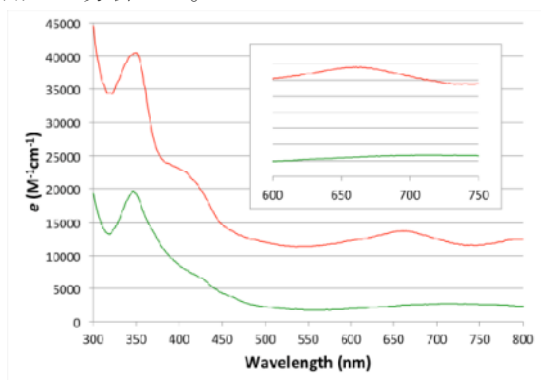


Figure 7

23のジクロロメタン溶液を黄緑色の溶液Aとして得た。Aの溶液の紫外-可視スペクトル

(Figure 7、緑線)は、347 nmに強い吸収帯 ($\epsilon = 2.0 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)、710 nmに非常に弱い、広い吸収帯 ($\epsilon = 2.7 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)を示した。また、Aの -196°C における凍結溶液のEPRスペクトル (Figure 8)においては、 $g = 2.0$ の周りに超微細分裂を伴う微弱な信号 (Figure 9)と $g = 4.1$ の周囲に複数の強いシグナルを観測した。Aに含まれる中間体の観測スペクトルは、中間スピン状態 ($S = 3/2$)を有する典型的な鉄ポルフィリンと同様のスペクトルであった。

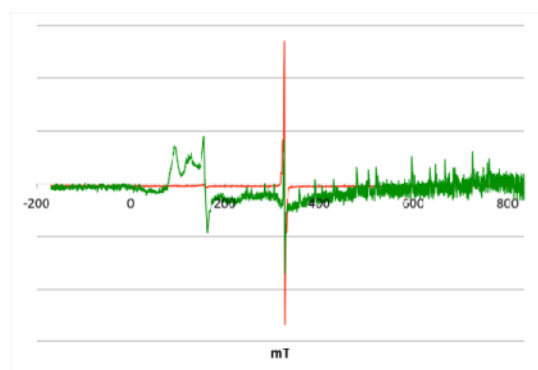


Figure 8

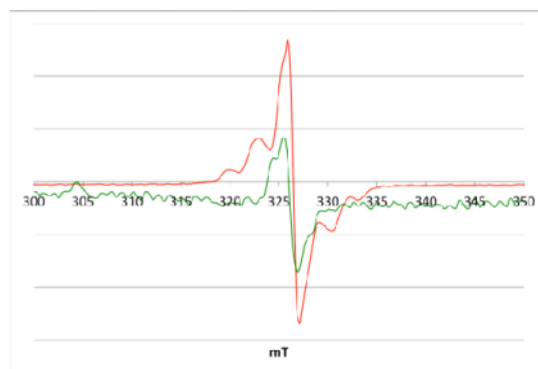


Figure 9

さらに、エポキシ化における中間体の解析を行った。Aを含む溶液に -23°C でヨードソルベンゼンを加え10分間攪拌し、酸化された中間体Bを含む緑色溶液を調製した。この溶液は数分以内に室温で黄色に変化し、中間体Bの安定性が低いことを示した。得られた溶液の -10°C で記録した紫外-可視スペクトル (Figure 7、赤線)においては、新しく660 nmに現れた吸収帯 ($\epsilon = 1.4 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)は、鉄(IV)オキソ種に典型的に見られる吸収帯であり、従って、鉄錯体Aの酸化は鉄ポルフィリンと同様に進行することが示唆された。Bを含む混合物の -196°C におけるEPRスペクトルにおいては、 $g = 2.0$ を中心とする小さな超微細分裂を示すシャープで対称な信号を観測した。この結果は、Bが低スピン状態 $S = 1/2$ を有することを示唆し、観測された不対電子は、配位子中の π ラジカルに起因すると考えられる。

SIPR リガンドの非存在下でも、SIPR リガンドの存在下の場合とほぼ同一の変化が EPR スペクトル、紫外-可視スペクトルの両方で観察された。また、鉄 (V) -オキソ錯体の EPR スペクトルは、鉄の d 軌道の異方性に起因する複数の非対称の信号を示すことが報告されている。したがって、さらなる研究がまだ必要とされるが、上記の結果と考察を踏まえると、エポキシ化における鍵中間体は、 π -カチオンラジカルをもつ鉄 (IV) -オキソ錯体であり、CAZBOX の鉄錯体は、少なくとも酸化反応に関しては、鉄ポルフィリンと同様の特性を有すると考えられる。

CAZBOX は、ポルフィリン **25** と比較して合成の容易さ、構造設計の柔軟さを有しているため、ポルフィリンの代替となる不斉環境を備えた配位子であることが示された。さらなる基質適用範囲の拡大を視野に入れ、CAZBOX の構造修飾を検討中である。

(4) 含 NHC 新規不斉 C_2 対称 NHC ピンサー型含窒素複素環配位子の前駆体であるイミダゾリニウム塩の合成

C_2 対称性を持つ含 NHC 新規不斉ピンサー型配位子の合成を目標として、N 上に含窒素複素環を有するアキラルな NHC 配位子の合成を検討した。

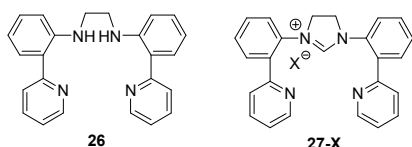


Figure 10

N-(2-(2-(pyridin-2-yl)phenylamino)ethyl)-2-(pyridin-2-yl)benzenamine (**26**) (Figure 10) から NHC 配位子前駆体であるイミダゾリニウム塩への変換を既存の方法で試みたが **27-X** は得られなかった。しかし、 $\text{HC}(\text{OMe})_3/1, 1, 1, 3, 3, 3\text{-hexafluoro-2-propanol}$ (HFIP) = 1/10 を NH_4BF_4 (1.2 equiv) あるいは NH_4Cl (1.2 equiv) とともに室温下で **26** に作用させるとイミダゾリニウム塩 **27-X** がそれぞれ 79% (BF_4 salt)、73% (Cl salt) で得られることを見出した。得られたイミダゾリニウム塩は分解しやすく、NHC 配位子としての錯体形成反応を種々試みたが、目的の NHC-金属錯体は得ることは出来なかった。

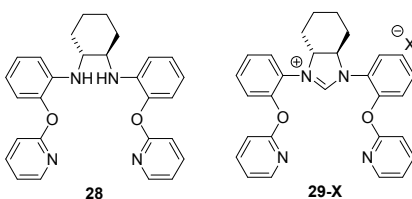


Figure 11

イミダゾリニウム塩の安定性は対応するジアミンや N 上の置換基の構造を調節することにより改善できるのではないかと考え、キラル NHC-金属錯体の合成も試みた。(R, R)-1, 2-cyclohexanediamine から (1*R*, 2*R*)- N_1, N_2 -bis(2-(pyridin-2-yl)oxy)phenyl)cyclohexane-1, 2-diamine (**28**) (Figure 11) を合成し、アキラル配位子の合成において最適化された反応条件下にイミダゾリニウム塩の合成を検討したところ、所望の NHC 配位子前駆体 **29-X** を 59% (BF_4 salt)、73% (Cl salt) で合成することに成功した。しかし、得られたイミダゾリニウム塩はやはり不安定であり、目的とする NHC-金属錯体への変換は確認できなかった。新規な不斉三座 NHC 配位子の合成のためには、更なる錯体形成反応の検討および配位子構造の最適化が必要と思われる。

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 1 件)

- ① Niwa, T.; Nakada, M. A Non-Heme Iron (III) Complex with Porphyrin-Like Properties that Catalyzes Asymmetric Epoxidation, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13538-13541. (査読有)
DOI:10.1021/ja304219s

[学会発表] (計 3 件)

- ① Niwa, T.; Maeda, K.; Nakada, M. The 4th Symposium on Chiral Science & Technology, 2013 年 3 月, 早稲田大学 (東京)
② 丹羽節, 中田雅久, 鉄ポルフィリン様の反応性を示す鉄カルバゾール錯体を用いた触媒的不斉エポキシ化反応, 第 45 回酸化反応討論会, 2012 年 12 月, 名古屋市立大学 (愛知)
③ Niwa, T.; Nakada, M. An Iron(III) Carbazole Complex with Porphyrin-Like Properties that Catalyzes Asymmetric Epoxidation, 59th Symposium on Organometallic Chemistry, Japan, 2012 年 9 月, 大阪大学 (大阪)

[その他]

ホームページ等

<http://www.chem.waseda.ac.jp/nakada/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中田 雅久 (NAKADA MASAHIKA)
早稲田大学・理工学術院・教授
研究者番号: 10198131