

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 30 日現在

機関番号：32689

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670007

研究課題名(和文)新規不斉ピンサー型NHC配位子の設計・合成による不斉触媒反応の創出研究

研究課題名(英文) Research on Asymmetric Catalysis Based on Design and Synthesis of New Chiral Pincer-Type NHC Ligand

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：酸化銀を用いたオキサゾリンとNHCの同時形成によるビスオキサゾリン-NHC-Ag(I)錯体の合成法を確立し、この錯体から各種ピンサー型NHC-金属錯体を得た。NHC-Cr(III)錯体に触媒機能は確認できなかったが、NHC-Pt(II)錯体のジカチオン性錯体は1,5-エンイン環化異性化を触媒し、選択性は低いものの不斉誘起能を示した。一方でビナフチルが縮環したイミダゾリリデン型NHC配位子-AuCl錯体の合成に成功し、そのカチオン性錯体は不斉エンイン環化反応を触媒し、定量的に78% eeの生成物を与えることを見出した。配位子の修飾によるピンサー型ビナフチル縮環NHC配位子の合成を検討中である。

研究成果の概要(英文)：We have established a synthetic method for the bisoxazoline-NHC-Ag(I) complex via concomitant formation of oxazolines and NHC using silver oxide, and the bisoxazoline-NHC-Ag(I) complex were converted to the corresponding pincer-type NHC-metal complexes. The NHC-Cr(III) complex showed no catalytic activity, but the dicationic NHC-Pt(II) complex catalyzed cycloisomerization of a 1,5-ene-yne albeit with low enantioselectivity. We have successfully synthesized a binaphthyl-fused imidazolylidene-AuCl complex and have found that the corresponding cationic complex catalyzes enantioselective cyclization of an ene-yne to afford quantitatively the product with 78% ee. Synthesis of the corresponding pincer-type binaphthyl-fused NHC ligands is now investigation.

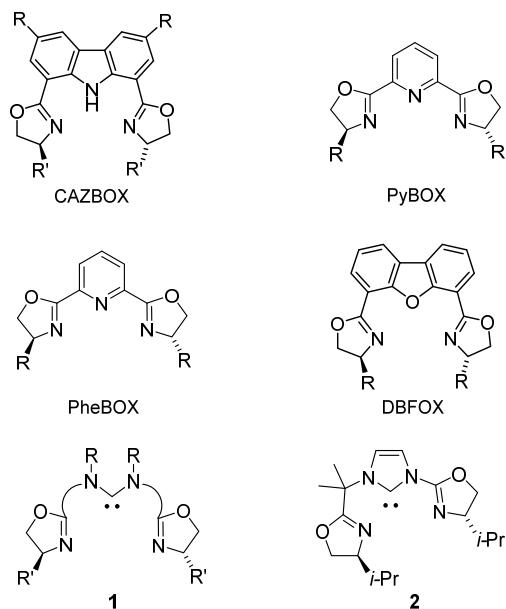
研究分野：医歯薬学

キーワード：有機化学 不斉触媒反応 NHC配位子

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、 σ ドナー性の強い 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 のカルベン錯体はホスフィン配位子を NHC 配位子に変換し、活性を向上させた好例である。

我々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、触媒的不斉野崎-檜山反応の開発と生物活性天然物の初の不斉全合成を報告してきた。中でも新規不斉配位子 CAZBOX 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、CAZBOX は他の研究者に利用されている。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。



NHC 配位子の強い σ ドナー性によりトランス位配位子は解離しやすく触媒活性の向上が期待される。三座配位子 CAZBOX、PyBOX、PheBOX、DBFOX では、金属から配位子 π 電子系の π^* への逆供与は弱いため、金属が電子豊富な 0 価～低原子価状態となったときに金属から解離する欠点がある。しかし、NHC 配位子は強い σ ドナー性と金属からの逆供与により強固な結合を生成するため、良好な不斉環境が構築でき、NHC の配位した金属錯体は再利用、あるいは固定化することが期待できる。このように NHC 配位子は優れた特徴を持ち、含 NHC ピンサー型不斉配位子 1 の錯体には前例のない触媒活性、物性を期待できる。また、その合成・構造・物性・触媒活性・不斉触媒反応に関する知見はほと

んどない。なお、NHC 配位子を含む三座配位子 2 が報告されているが、非対称構造のためトランス効果が発現しにくいと考えられ、不斉触媒反応へ活用した報告はない。

2. 研究の目的

NHC 配位子は強い σ ドナー性を持つため、その錯体におけるトランス位配位子は解離しやすくなるため触媒活性が向上する、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ほとんどない。そこで、含 NHC ピンサー型不斉配位子の金属錯体の合成と不斉触媒反応への活用を目指す。

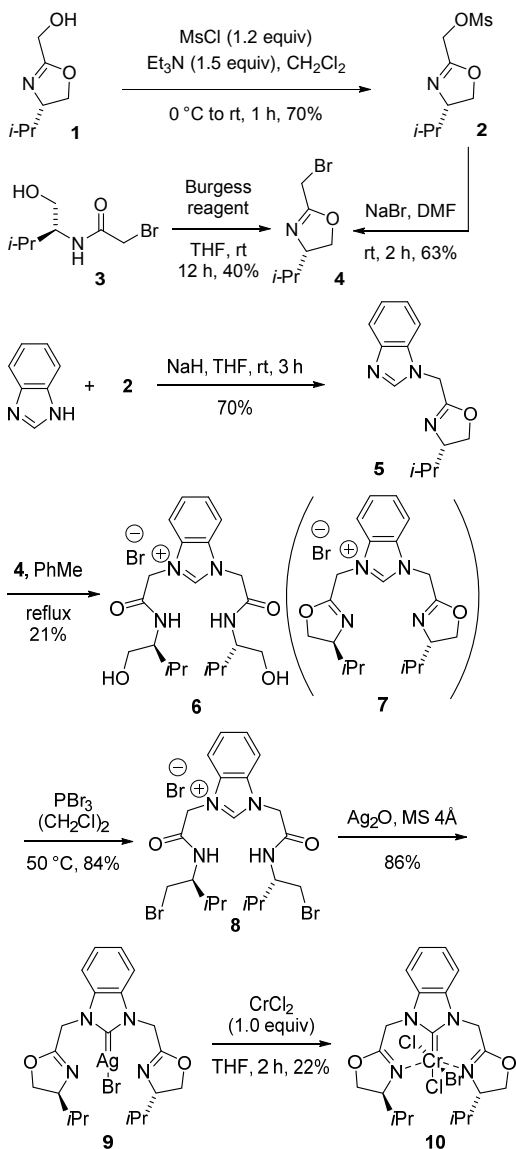
3. 研究の方法

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。標的とする配位子は酸に敏感なオキサゾリンを含むため、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を溶媒中で加熱し NHC 配位子へ変換する手法を検討する。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) NHC-Ag(I)錯体の合成：通常 NHC 配位子の前駆体であるイミダゾリウム塩を合成するためには、イミダゾール誘導体を 2 回アルキル化する、アルキル、アリール化されたジアミンに対して酸性条件下、オルトギ酸メチルを作用させ、イミダゾリウム塩とする、の 2 通りの手法が用いられる。条件では酸性条件下での加熱が必要となるため、オキサゾリン環が開環する懸念があった。そこで中性条件下反応が行える を合成ルートとして採用した。市販のベンズイミダゾールと既知化合物 1 から合成したメシラート 2 を反応させ、5 を得た。しかし、3 から合成した 4 を用いた 5 のアルキル化は 7 を与えず、オキサゾリン環が開環したビスヒドロキシアミド体 6 が低収率で生成する結果となった。厳密な禁水条件下で反応を行ってもオキサゾリン環の開環は防ぐことができなかった。

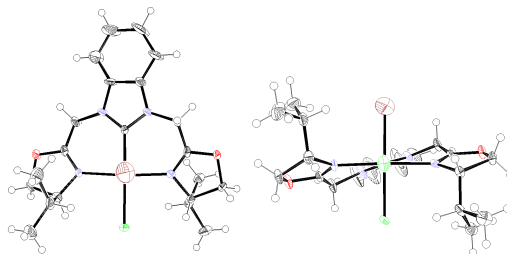
そこで 6 からの変換を試みた。PBr₃ を用いた 6 のプロモ化はジプロモ体 8 を定量的に与えた。しかし、塩基を用いたジプロモ体 8 のオキサゾリン形成は所望のイミダゾリウム塩を与えず基質が分解した。



ここでイミダゾリウム塩から銀(I)錯体への変換とオキサゾリン環の構築を同時に行うことができれば、NHC-Ag(I)錯体として得ることができるのではないかと考えた。銀試薬を用いたオキサゾリン環の構築は、塩入らが報告した AgOTf を用いる条件が知られているが、酸化銀でも同様な反応が進行するかは未知であった。幸いなことに、ジプロモ体 **8** に対して MS 4Å、5 当量の酸化銀存在下、40 °C で 1 日攪拌したところ、環化と錯形成反応が同時に進行し、収率 86% でビスオキサゾリン環を有する NHC-Ag(I)錯体 **9** の合成に成功した。

(2) NHC-Cr(III)錯体の合成と X 線結晶構造解析： NHC-Ag(I)錯体は、様々な遷移金属とトランスメタル化するため、遷移金属錯体の有用な前駆体である。そこで、まず NHC-Cr 錯体の合成について検討した。不活性雰囲気下、NHC-Ag(I)錯体 **9** と CrCl₂ を混合するとすぐに黒色の沈殿物質が生じ、2 時間後に原料が消失した。反応溶液をセライト濾過後、ショートカラムで生成し NHC-Cr 錯体を収率 22% で得た。得られた深い青緑色の固体は極めて結晶性が高く、ヘキサン/塩化メチレン系で再

結晶を行うと容易に単結晶が得られた。得られた単結晶は、X 線結晶構造解析を行ったところ、擬 C₂ 対称性を有する三価のクロム錯体 **10** であることが示された。

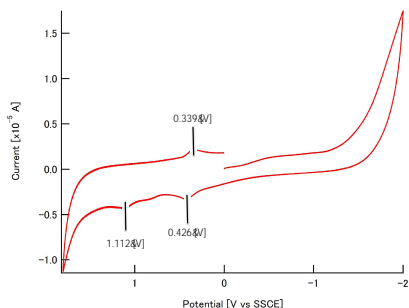


三価のクロム錯体を得られたのは、銀(I)錯体とのトランスメタル化で生じた NHC-Cr(II)錯体が AgBr を還元するためではないかと考えている。反応中に生じる黒色の沈殿物は、AgBr が還元されることによって生成した単体の Ag であると思われる。またクロム錯体のアピカル位に臭素がリガンドとして結合していることからこの現象が支持される。すなわち系中で生じた NHC-Cr(II)錯体は、電子供与性の高い NHC が配位しているためクロムの電子密度が高まっており、高い還元力を示したと考えられる。

クロム錯体 **10** は orthogonal の結晶構造をとっており配位飽和であるため、水・空気に対して極めて安定であった。またベンズイミダゾールとオキサゾリンを連結するメチレンは比較的自由度が高いため、オキサゾリン-クロム-ベンズイミダゾールによって形成される 6 員環は歪んだ構造であることが示された。我々の知る限りでは、キラル NHC 配位子が配位した Cr 錯体は **10** が初めての例である。

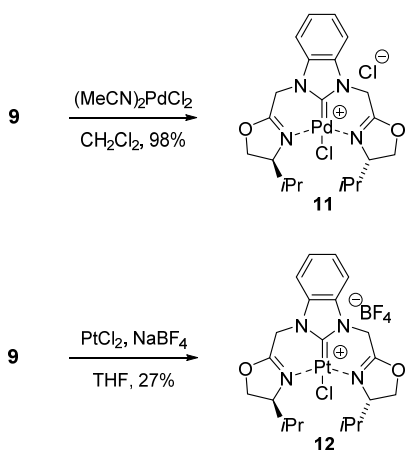
合成した NHC-Cr(III)錯体 **10** を用いた触媒的不斉 Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) 反応を CAZBOX-Cr(III) 錯体を用いた不斉触媒反応と同一の反応条件で行ったが、全く進行しなかった。おそらく NHC 配位子の高い電子供与性のためクロムの電子密度が高まり、マンガニによる Cr(II)への還元が進行しないためであると推察した。すなわち、Cr(III)/Cr(II)の酸化還元電位が大きいため、Cr(II)への還元は困難になっていると考えられる。

この仮説を支持するデータを得るため、NHC-Cr(III)錯体 **10** のサイクリックボルタメトリー(CV)の測定を行った。その結果、反応条件下では還元波は観測されず、可逆な酸化波と非可逆な酸化波が 1 つずつ観測されたのみであった。現在のところ、可逆な酸化波は Cr(IV)/Cr(III)のレドックスを示していると推察しており、その酸化還元電位は $E_{1/2} = +0.383$ V vs SSCE (in CH₂Cl₂)と見積もられた。この CV スペクトルの結果は、NHC-Cr(III)錯体 **78** が Cr(IV)/Cr(III)の酸化還元サイクルで触媒的酸化反応に適用できる可能性を示唆するものである。そこで現在は、より詳細な CV の測定と **10** の Cr(IV)/Cr(III)の酸化還元サイクルを利用する反応を検討中である。



(3) NHC-Pt(II)錯体、Pd(II)錯体の合成と不斉触媒反応への活用：NHC-Pd(II)錯体 **11** は、**9** と (MeCN)₂PdCl₂ を塩化メチレン中で1日攪拌することで、高収率で合成できた。得られた **11** は結晶性が非常に悪く、X線結晶構造解析に適した単結晶は現在のところ得られていない。しかし、**11** の ¹H NMR スペクトルはその C₂ 対称性を示していることから、塩素原子が1つ対イオンとして存在している square planer 型モノカチオン性パラジウム錯体か、対称性のある五配位構造を持つ錯体であると推測している。

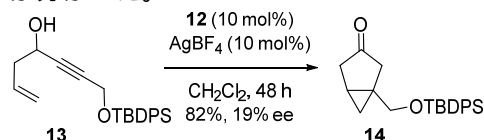
一方、NHC-Pt(II)錯体 **12** は、**9**、PtCl₂、NaBF₄ を THF 中で1日攪拌することで、低収率ではあるが合成できた。錯体 **12** は **11** と同様に結晶性が悪く、X線結晶構造解析ができなかったが、¹H NMR スペクトルはその C₂ 対称性を示しており、¹⁹F NMR スペクトルでは -150 ppm 付近に1つのピークが観測された。また ESI-mass の結果から塩素原子を1つ含むことが示唆されたため、錯体はテトラフルオロボレート対イオンとする square planer 型モノカチオン性錯体と考えられる。



11 および **12** は、Meerwein-Ponndorf-Verley 還元触媒となる可能性があるため、各種塩基存在下、iPrOH 中でアセトフェノンの還元を試みたが、いずれの錯体も触媒能を示さず、還元反応は進行しなかった。

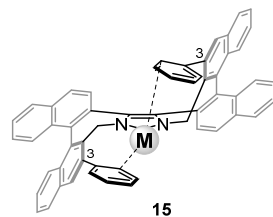
12 を用いた 1,5-エンイン **13** の環化異性化反応を行った。その結果、反応は全く進行しなかったが、AgBF₄ を添加して得たジカチオン性 Pt(II)錯体を用いたところ、48 時間後に原料は完全に消失し、収率 82%、19% ee でシ

クロプロパン体 **14** を得た。この結果より、合成した **12** のジカチオン性錯体は 1,5-エンイン環化異性化を触媒することがわかり、また選択性は低いものの不斉誘起能を示すことが分かった。

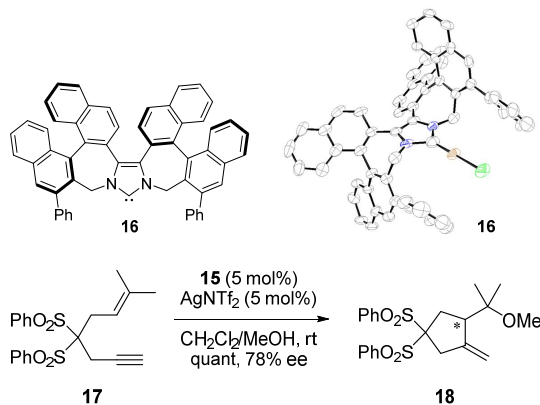


(4) 新規イミダゾリリデン型 NHC を含むピンサー型配位子の設計・合成と不斉触媒反応

への活用：ピナフチルの軸不斉を不斉源とした新規イミダゾリリデン型 NHC を含むピンサー型配位子の錯体 **15** を設計した。その前段階として、



ピナフチルが縮環したイミダゾリリデン型 NHC 配位子 **16** の合成を試みた。その結果、光学活性 BINOL から目的の配位子 **16**-Ag(I) 錯体の合成に成功した。また、これを AuCl·SMe₂ と反応させることにより、**16**-AuCl 錯体 **17** の合成に成功した。その構造は X 線結晶構造解析により確認した。**17** を AgNTf₂ と反応させてカチオン性錯体とすると **18** の不斉エンイン環化反応に触媒として作用し、**19** が定量的に 78% ee で得られた。**16** の置換基として配位性の官能基を選べば NHC を含むピンサー型配位子が合成できるため、さらなる展開を検討中である。



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3件)(すべて査読有)

Okitsu, N.; Yoshida, T.; Usui, K.; Nakada, M. Synthesis of A New Chiral C₂-Symmetric NHC-AuCl Complex, *Heterocycles*, **2016**, 92, 720-732 (査読有) .

Usui, K.; Yoshida, T.; Nakada, M. Research on the Design, Synthesis, and Catalytic Activity of Chiral N-Heterocyclic Carbene Ligand-Metal Complexes, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2016**, 27, 107-113 (査読有) .

Uetake, Y.; Niwa, T.; Nakada, M. Synthesis

and Characterization of A New C_2 -Symmetrical Chiral Tridentate *N*-Heterocyclic Carbene Ligand Coordinated Cr(III) Complex, *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26, 158-162 (査読有).

〔学会発表〕(計3件)

碓井 建佑、吉田 拓也、中田 雅久、新規不斉ピナフチル NHC 配位子の設計、合成とその金(I)錯体の触媒活性評価、日本化学会第96春季年会(2016)、2016年03月26日、同志社大学(京都府・京田辺市)

沖津 直哉、吉田 拓也、碓井 建佑、中田 雅久、新規不斉ビス-ピナフチル NHC 配位子の設計、合成とその金(I)錯体の触媒活性評価、日本化学会第96春季年会(2016)、2016年03月26日、同志社大学(京都府・京田辺市)

Kensuke USUI and Masahisa NAKADA, Synthesis of C_2 -NHC Ligands and Their Application to Asymmetric Catalysis, the XXVI International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC 2014), July 15, 2014, Royton Sapporo (Hotel) (Hokkaido, Sapporo)

〔図書〕(計1件)

Nakada, M. 9H-Carbazole, 1,8-bis[(4*S*)-4,5-dihydro-4-(1-methylethyl)-2-oxazolyl]-3,6-diphenyl- and 9H-Carbazole, 1,8-bis[(4*R*)-4,5-dihydro-4-(1-methylethyl)-2-oxazolyl]-3,6-diphenyl-, E-ROS (Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis) (<http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/047084289X>).

〔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, Masahisa)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：10198131