

機関番号：10101

研究種目：新学術領域研究

研究期間：2008～2010

課題番号：20200051

研究課題名（和文） 面不斉メタロセン錯体の触媒的不斉合成法の開発とその応用

研究課題名（英文） Development and Application of Methods for Catalytic Asymmetric Synthesis of Planar-Chiral Metallocene Complexes

研究代表者

小笠原 正道 (OGASAWARA MASAMICHI)

北海道大学・触媒化学研究センター・准教授

研究者番号：70301231

研究成果の概要(和文):面不斉フェロセニルホスフィンなどの不斉配位子に代表されるように、「面不斉」を有する化合物は効果的な不斉テンプレートであり、有用な不斉触媒・不斉試薬として利用されている。このような面不斉化合物の有用性にもかかわらずその触媒的不斉合成の成功例はほとんど無かった。本研究では、不斉メタセシス反応を利用して種々の面不斉メタロセン類を触媒的に不斉合成する様々な手法の開発に成功した。具体的には、面不斉ラセミ体化合物の速度論分割、およびプロキラルなホスファフェロセン類の非対称化である。さらには、面不斉（アレーン）クロム錯体の速度論分割にも成功し、我々の開発した手法が、メタロセン基質のみならず他の面不斉遷移金属錯体の不斉合成へも応用可能であることを示した。

研究成果の概要（英文）: As shown in various planar-chiral metallocenylphosphine ligands, transition-metal complexes with planar chirality are useful chiral templates and have been utilized in asymmetric synthesis as chiral catalysts and chiral reagents. In spite of their usefulness, catalytic asymmetric reactions of preparing such planar-chiral compounds have been extremely rare. In this research project, we have succeeded to develop various novel protocols of catalytically preparing planar-chiral metallocene derivatives in high enantiomeric purity. The methods we have developed include kinetic resolution of racemic planar-chiral metallocenes as well as asymmetric desymmetrization of planar-prochiral phosphoferrocenes. We have also demonstrated that our methods can be applicable to kinetic resolution of planar-chiral (η^6 -arene)chromium complexes, indicating potential versatility of the protocols.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	8,000,000	2,400,000	10,400,000
2009年度	7,500,000	2,250,000	9,750,000
2010年度	7,500,000	2,250,000	9,750,000
年度			
年度			
総計	23,000,000	6,900,000	29,900,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：メタロセン，不斉合成，面不斉，均一系触媒，有機金属錯体，遷移金属触媒，光学活性，メタセシス

1. 研究開始当初の背景

面不斉を有するメタロセン類は、軸不斉ビアリール類とならんで不斉合成における重

要なキラル・テンプレートである。図に示すように光学活性面不斉メタロセン錯体は、不斉配位子、不斉カルボメタル化触媒、あるいは

は不斉ルイス塩基触媒などとして広く応用されており多大な成功をおさめている (Fig. 1)。このような面不斉メタロセン錯体の重要性にもかかわらず、それらを光学活性体として得るための手段は依然として古典的な手法に限られており、そのほとんどは、キラル HPLC によるエナンチオマーの分割、ジアステレオマーに誘導化することによる分離、あるいは分割された前駆体の誘導化によって得られている。近年の不斉合成技術の目覚ましい発展にもかかわらず、触媒的不斉合成手法によって面不斉メタロセンをエナンチオ選択的に合成した例は、我々が本研究を開始した数年前の時点でわずかに 1 報あるのみであり、そのエナンチオ選択性も十分なものでは無かった。すなわち、面不斉メタロセン類の合成化学的な有用性にもかかわらず、この分野は今後の発展が望まれる未開拓な領域としてとり残されていた。

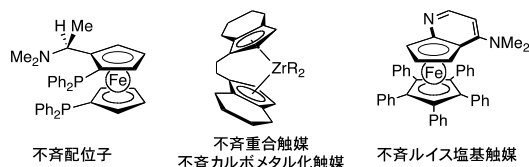


Fig. 1. Representative examples of synthetically useful planar-chiral metallocenes.

2. 研究の目的

このような現状をふまえ、本研究では「均一系遷移金属触媒による光学活性面不斉メタロセン錯体の不斉合成法の開発」、および得られた光学活性メタロセン類を「不斉試薬・不斉配位子、あるいはキラル・ビルディング・ブロックとして機能性材料に応用する」ことを目的とする。ここで提案する反応により得られる面不斉メタロセン類は、潜在的に不斉触媒（あるいは不斉触媒の構成要素）として作用するので、高い選択性を達成できれば、我々のアプローチは“不斉触媒を触媒的不斉合成する”という有機合成上極めて効率的な不斉増殖手法となる。

3. 研究の方法

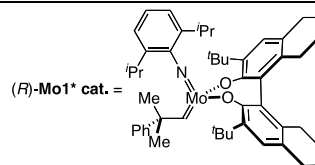
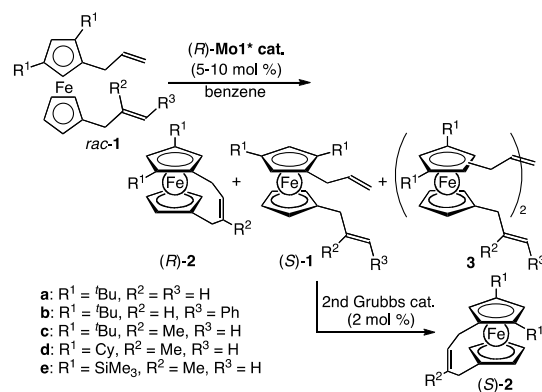
本研究計画は、①面不斉メタロセン錯体の触媒的不斉合成法の開発、②開発した反応により得られる面不斉メタロセン類の応用、の 2 つの部分からなる。研究の初期段階では、①について多角的に検討する。メタロセン基質としては、鉄、ルテニウムなどの後周期遷移金属種からジルコニウムなどの前周期遷移金属種までを取り扱う。また、ルイス塩基性を有するホフメタロセンなどのヘテロメタロセン種も検討の対象とする。面不斉メタロセンの不斉合成法を確立した後は、その手法を用いて様々な機能を有する面不斉化合物の合成と応用を検討する。そのような

応用の一つとして、「触媒的に不斉合成した面不斉メタロセン」を光学活性モノマーとして使い、光学活性全共役ポリマーの合成を試みる。ここで得られるポリマーには、分子認識、不均一不斉触媒などの機能が期待できる。

4. 研究成果

(1) 面不斉フェロセンのエナンチオ選択的速度論分割

面不斉要素を一つしか持たない C_1 -対称面不斉フェロセンのラセミ体を基質として使い、不斉メタセシス触媒存在下で架橋体生成反応を行えば、速度論分割によるエナンチオマーの分割が可能となる (Scheme 1)。



substrate	product (R)-2	recover (S)-1	k_{rel}
1a	73%, <1% ee	26%, 2% ee	1.03
1b	26%, 66% ee	53%, 29% ee	6.4
1c	46%, 96% ee	47%, 95% ee	183
1d	43%, 82% ee	41%, 83% ee	26
1e	45%, 97% ee	52%, 81% ee	165

Scheme 1. Mo-catalyzed enantioselective kinetic resolution of C_1 -symmetric planar-chiral ferrocenes 1.

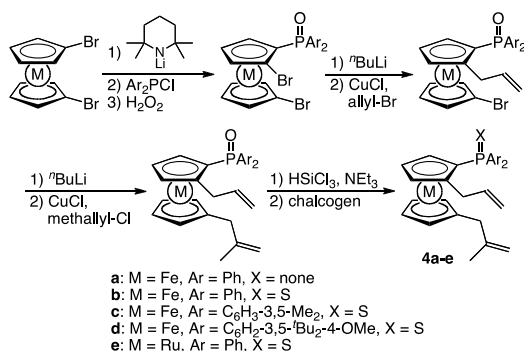
不斉モリブデン触媒(*R*)-Mol*によるラセミ体基質 **1** の速度論分割におけるエナンチオ選択性は、一置換シクロペンタジエニル基上のアリル置換基の構造に大きく影響を受ける。1,1'-ジアリル体 **1a** を用いた反応では、両エナンチオマー間に有意な反応速度の差はみられず ($k_{rel} = 1.03$) ほぼラセミ体の生成物しか得ることは出来ない。シナミル誘導体 **1b** では $k_{rel} = 6.4$ の速度比でエナンチオマー分割が進行し、約 30%の転換率において 66%ee の架橋フェロセン生成物(*R*)-**2a** が得られる。一方、一置換シクロペンタジエニル基上にメタリル基を導入すると立体選択性が格段に向上することが見いだされた。ラセミ体の **1c** を(*R*)-Mol*を用いてベンゼン中 50°C で反応させると、架橋フェロセン(*R*)-**2c** が 96%ee, 46%収率で生じる。この時、47%で回収され

た未反応基質(*S*)-**1c**は95%eeであり、ほぼ完全なエナンチオマーの分割が達成されている。この反応においては、両エナンチオマー間の反応速度比は180以上に達する。なお、基質**1c**の反応においては、二分子間クロスマタセシスによる二量体**3c**の生成が分子内閉環メタセシスと競合する。そのため高い収率で(*R*)-**2c**を得るためには、希釈条件で反応を行う必要がある。同様に、基質**1d**, **1e**を用いた反応でも高いエナンチオ選択性で速度論分割が進行し、面不斉フェロセン類が高い光学純度、高収率で得られた。

(2) 面不斉フェロセニルホスフィン誘導体の触媒的不斉合成

遷移金属触媒不斉反応において、不斉ホスフィン配位子は広範囲に利用されている不斉源である。そのなかでも面不斉フェロセニルホスフィン類と軸不斉ピアリールホスフィン類は最も成功を収めている不斉配位子群である。従来の面不斉フェロセニルホスフィン類のほとんどは、中心不斉を有するキラルな側鎖を利用したジアステレオ選択的の反応により合成されており、エナンチオ選択的の反応による合成例はほとんどない。我々の開発したモリブデン触媒速度論分割反応を応用することにより、種々の面不斉フェロセニルホスフィンを高いエナンチオ選択性で得ることができる。

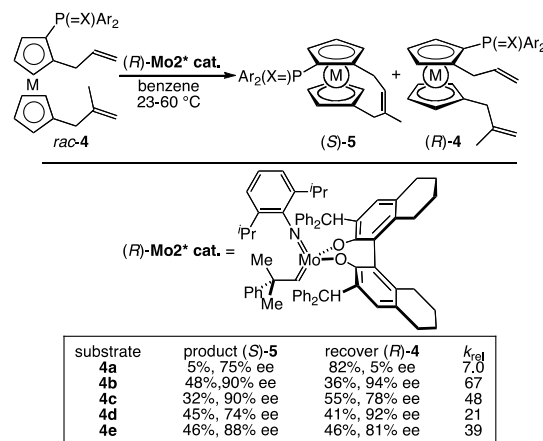
上に述べた知見をもとに、以下の3つの特徴を有するメタロセニルホスフィン基質**4**を設計した：(1) C_1 -対称面不斉メタロセン、(2) 立体的に嵩高い $Ar_2P(=X)$ -に隣接した部位に導入された無置換アリル基、(3) 一置換 Cp上のメタリル基。設計した基質**4**は、Scheme 2に示す合成ルートにより得られた。



Scheme 2. Synthesis of racemic planar-chiral metallocenylphosphine derivatives **4** for Mo-catalyzed kinetic resolution.

モリブデン触媒条件において、ホスフィン**4a**は反応性が低くエナンチオ選択性も十分ではないが ($k_{rel} = 7.0$)、ホスフィンスルフィド**4b**は非常に高い選択性で速度論分割され、最適条件下では両エナンチオマーを同時に

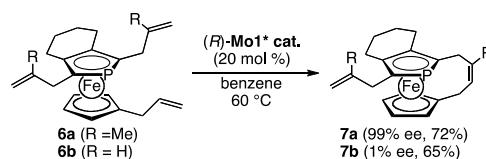
90%eeを超える光学純度で得る事ができる ($k_{rel} = 67$)。ここに示すフェロセニルホスフィンスルフィドの速度論分割においては、リン上のアリール置換基が嵩高くなるとともにエナンチオ選択性の低下がみられる。ホスフィンスルフィド**4**の速度論分割においては不斉触媒として(*R*)-**Mo2***の選択が重要であり、前述の反応系で有効であった(*R*)-**Mo1***は十分な触媒活性を示さない (Scheme 3)。



Scheme 3. Mo-catalyzed enantioselective kinetic resolution of planar-chiral metallocenylphosphine derivatives **4**.

(3) 非対称化による面不斉ホスファフェロセンの不斉合成

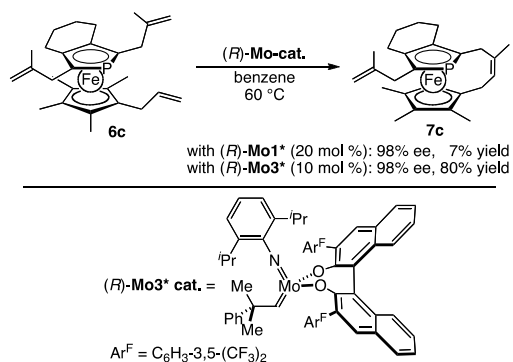
前述の速度論分割法は、種々の光学活性面不斉メタロセンを触媒的に得る非常にまれな例であり、また実用レベルの高いエナンチオ選択性を示す初めての反応である。しかしながら、速度論分割法ではそれぞれのエナンチオマーの収率は理論上最大でも50%であり、また反応後に生成物と未反応基質との分離が必要となる欠点がある。これらの問題を解決する方策として、プロキラルな C_2 対称基質の非対称化による面不斉メタロセンの不斉合成を検討した。ここでは生成物の有用性を高めるべく、ルイス塩基性/配位能を有するホスファフェロセンを母核とする**6**を基質とした。ホスファフェロセン**6**においては、ホスフォルル基上の2つのアリル基は互いにエナンチオトピックであり、位置選択的閉環メタセシス反応によりホスファフェロセン上に面性のキラリティーが誘起される。



Scheme 4. Mo-catalyzed enantioselective desymmetrization of planar-prochiral phosphaferozenes.

ホスフォリル基上に2つのメタリル基を有する **6a** (R = Me) を不斉モリブデン触媒 (*R*)-**Mo1*** (20 mol%) を用いてベンゼン中 60°C で反応させると、閉環メタセシス反応が速やかに進行し、99%ee の面不斉架橋ホスファフェロセン **7a** が 72% の収率で生じる。一方、ホスフォリル基の α 位の置換基を無置換アルルで置き換えると反応のエナンチオ選択性は大幅に低下し、生成物は 1%ee に過ぎない (Scheme 4)。

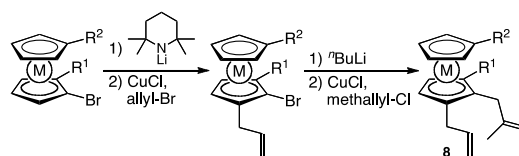
この面不斉ホスファフェロセン合成反応は (*R*)-**Mo1*** を触媒として非常に高いエナンチオ選択性で進行するものの、閉環メタセシス反応とモリブデン触媒の失活が競合するため 20mol% もの高い触媒量の添加が必要となる。とりわけ立体的に込み合ったホスファフェロセン基質 **6c** に対しては、20mol% の (*R*)-**Mo1*** を用いても閉環メタセシス生成物 **7c** は 7% しか得られない。この問題を解決すべく、Mo 触媒のスクリーニングを行った。その結果、(*R*)-**Mo3*** を用いると触媒の顕著な失活を抑えることができ、10mol% の触媒量でも立体選択性を損なうことなく 80% 収率で **7c** が得られる (Scheme 5)。



Scheme 5. Effect of Mo-catalysts in enantioselective desymmetrization of planar-prochiral phosphaferoferocenes.

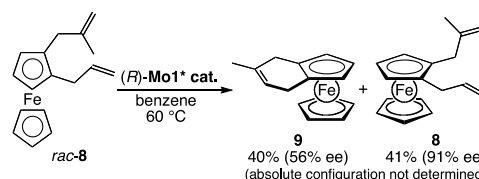
(4) 不斉閉環メタセシス反応を利用した非対称 1,2-ジアリルメタロセンの速度論分割

新たな面不斉フェロセン類の不斉合成法の開発を目的として、同一 Cp 環上に2つの異なるアリル基を有するメタロセンを基質とした面不斉メタロセンの速度論分割について検討した。この反応の基質となる 1,2-ジアリルフェロセン誘導体は、モノプロモフェロセンをプラットフォームとする二種類の位置選択的リチオ化反応を利用して合成した (Scheme 6)。



Scheme 6. Synthesis of racemic planar-chiral 1,2-diallylmetalocene derivatives **8** for Mo-catalyzed kinetic resolution.

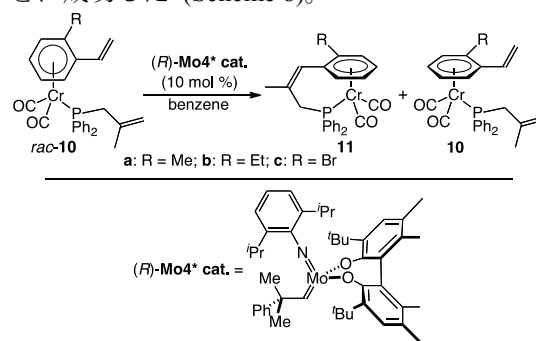
合成した基質 **8** に対し、ベンゼン中、60°C の条件下、10 mol% の不斉モリブデン触媒を作用させたとこ、速度論分割を伴った不斉閉環メタセシス反応が進行し、面不斉ジヒドロインデンルフェロセンである閉環体 **9** が良好なエナンチオ選択性で得られた (Scheme 7)。



Scheme 7. Mo-catalyzed enantioselective kinetic resolution of planar-chiral 1,2-diallylferrocene **8**.

(5) モリブデン触媒不斉閉環メタセシス反応による面不斉アレーンクロム錯体の速度論分割

η^6 -芳香環およびクロム中心に配位しているホスフィン上にそれぞれアルケニル基を有する 1,2-置換アレーンクロム錯体 **10** を合成し、このクロム錯体に対して不斉モリブデン-カルベン触媒による閉環メタセシスを行った。その結果、閉環メタセシス反応が高いエナンチオ選択性で進行し、速度論分割により対応する環化面不斉クロム錯体 **11** および原料の非架橋面不斉クロム錯体 **10** をそれぞれ非常に高い光学純度、かつ高収率で得ることに成功した (Scheme 8)。

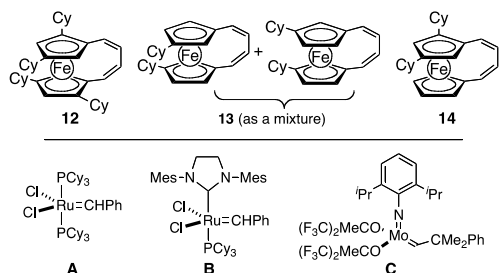


substrate	product 11	recover 10	k_{rel}
10a	44%, 95% ee	50%, 88% ee	114
10b	32%, 87% ee	60%, 53% ee	24
10c	31%, 96% ee	56%, 61% ee	92

Scheme 8. Mo-catalyzed enantioselective kinetic resolution of planar-chiral (η^6 -arene)chromium complexes **10**.

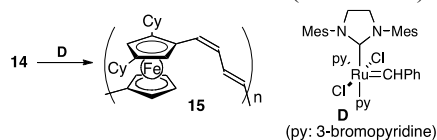
(6) 開環メタセシス重合による光学活性ポリマーの合成とその立体規則性

シクロペンタジエニル基上の様々な位置にシクロヘキシル基を導入したブタジエン架橋フェロセンを合成し、ルテニウムおよびモリブデン・カルベン錯体を触媒とする開環メタセシス重合に対する反応性を検討した。その結果、架橋部位に隣接する位置の置換基がモノマーの反応活性に大きな影響を与えることが見出された。 C_2 対称フェロセン **12** はいずれの触媒を用いた場合も未反応のまま回収された。一方、フェロセン **13** は触媒 A, B, C のいずれを用いても速やかに消費され重合体を与えた。 C_1 対称フェロセン **14** は、低活性の触媒 A とは反応しなかったが、触媒 B, C に対しては活性である (Scheme 9)。



Scheme 9. Effects of substituents on Ru/Mo-catalyzed ring-opening metathesis polymerization of butadiene-bridged ferrocenes.

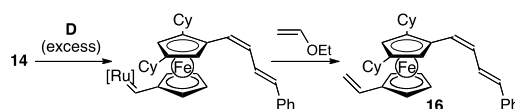
ラセミ体の C_1 対称ブタジエン架橋フェロセン **14** より得られるポリマーは、エナンチオメリックなモノマーがランダムに重合するためジアステレオマーの混合物となる。その NMR スペクトルは非常に複雑であり、立体規則性はみられない。一方、**14** の単一のエナンチオマーより得られるポリマー **15** の NMR スペクトルは単純なシグナルを与えた。 $^1\text{H-NMR}$ においては、ビニル・プロトンの領域に 1:3 の積分比で 2 つのマルチプレットが観測され、また $^{13}\text{C-NMR}$ では、4 本のオレフィン・シグナル、および 10 本の h^5 -シクロペンタジエニル・ピークが観測された。これらの観測結果は、得られたポリマーの立体規則性が高いことを示している (Scheme 10)。



Scheme 10. Ru-catalyzed ROMP of single enantiomeric planar-chiral monomer **14**.

立体規則性ポリマー **15** の立体構造を決定すべく、重合反応と類似の条件下で過剰のルテニウム錯体とモノマー **14** を反応させ、開環単量体 **16** を単一の異性体として得た。NMR 測定により、単量体 **16** は Scheme 11 に示す構造を有することが確認された。この結果より、

ポリマー **15** は Scheme 10 に示すフェロセン-ブタジエン構造を 1 単位とする規則性を有することが示唆される。すなわち、ルテニウム触媒によるモノマー **14** の ROMP においては、立体的に空いた炭素-炭素二重結合が選択的に反応し、Ru は Cp 置換基側に選択的に挿入する。また、1,3-ブタジエン部位の立体構造は、反応に関与しない炭素-炭素二重結合は *cis* 配置を維持し、メタセシス反応の結果新たに生じる炭素-炭素二重結合は *trans* 体に制御されていることになる。



Scheme 11. Isolation and characterization of ring-opening monomer **16**.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 13 件)

(1) Ogasawara, M.; Wu, W.-Y.; Arae, S.; Morita, T.; Watanabe, S.; Takahashi, T.; Kamikawa, K., Ring-Closing Metathesis within Chromium-Coordination Sphere: Facile Access to Phosphine-Chelate (π -Arene)chromium Complexes, *J. Organomet. Chem.*, in press, 査読有。

(2) Ogasawara, M.; Shintani, M.; Watanabe, S.; Sakamoto, T.; Nakajima, K.; Takahashi, T., Preparation of Osmium- η^5 -Phospholide Complexes and Their Reactions with Acyl Electrophiles: C=O Bond Cleavage and C-C Bond Formation within Metal-Coordination Sphere, *Organometallics* **2011**, *30*, 1487-1492, 査読有。

(3) Ogasawara, M.; Watanabe, S.; Nakajima, K.; Takahashi, T., Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral Phosphaferrocenes by Molybdenum-Catalyzed Asymmetric Interannular Ring-Closing Metathesis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2136-2137, 査読有。

(4) Ogasawara, M.; Okada, A.; Subbarayan, V.; Sörgel, S.; Takahashi, T., Palladium-Catalyzed Asymmetric Synthesis of Axially Chiral Allenylsilanes and Their Application to S_E2' Chirality Transfer Reactions, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5736-5739, 査読有。

(5) Ogasawara, M.; Murakami, H.; Furukawa, T.; Takahashi, T.; Shibata, N., Synthesis of Fluorinated Allenes via Palladium-Catalyzed Monofluoromethylation Using FBSM, *Chem. Commun.* **2009**, 7366-7368, 査読有。

(6) Ogasawara, M.; Okada, A.; Murakami, H.; Watanabe, S.; Ge, Y.; Takahashi, T., Unusual Transposition of Allenic Framework in Intramolecular Cyclization of Acetal-Tethered (Allenylmethyl)silanes, *Org. Lett.* **2009**, *11*,

4240-4243, 査読有.

(7) Ogasawara, M.; Okada, A.; Nakajima, K.; Takahashi, T., Palladium-Catalyzed Synthesis of Endocyclic Allenes and Their Application in Stereoselective [2+2]Cycloaddition with Ketenes, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 177-180, 査読有.

(8) Ogasawara, M., Catalytic Enantioselective Synthesis of Axially Chiral Allenes, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 259-271, 査読有.

(9) Ogasawara, M.; Watanabe, S., Transition-Metal-Catalyzed Enantioselective Synthesis of Compounds with Non-Centrochirality, *Synthesis* **2009**, 1761-1785; *Synthesis* **2009**, 3177-3178, 査読有.

(10) 小笠原正道・渡邊 進 「メタセシス反応を用いる面不斉メタロセン類の立体選択的合成法の開発」、触媒, **2009**, *51*, 583-587, 査読有.

(11) Ogasawara, M.; Watanabe, S.; Nakajima, K.; Takahashi, T., Preparation of [4]- and [5]Ferrocenophanes by Ruthenium-Catalyzed Ring-Closing Ene-Yne Metathesis, *Organometallics* **2008**, *27*, 6565-6569, 査読有.

(12) Ogasawara, M.; Watanabe, S.; Nakajima, K.; Takahashi, T., Asymmetric Synthesis of Planar-Chiral Ferrocenes by Mo- or Ru-Catalyzed Enantioselective Metathesis, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1109-1113, 査読有.

(13) 小笠原正道 「パラジウム錯体触媒による置換アレン類の立体選択的合成法の開発とその応用」、有機合成化学協会誌, **2008**, *66*, 100-109, 査読有.

[学会発表] (計42件)

(1) Ogasawara, M., "Catalytic Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral Transition-Metal Complexes", Third UK/Japan Conference in Catalytic Asymmetric Synthesis, Oxford University, Oxford, United Kingdom, April 14-16, 2011.

(2) Ogasawara, M., "Molybdenum-Catalyzed Asymmetric Ring-Closing Metathesis of 1,1'-Diallylmetallocenes: Catalytic Asymmetric Synthesis of Planar-Chiral Metallocenes", The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2010), the Hilton Hotel, Honolulu, USA, December 15-20, 2010.

(3) 小笠原正道、「均一系触媒による非中心不斉の立体制御-軸不斉アレンと面不斉メタロセンのエナンチオ選択的合成法の開発と応用」、有機合成化学協会東北支部・春の講演会、東北大学(仙台市)、2010年7月3日.

(4) Ogasawara, M., "Catalytic Asymmetric Synthesis of Planar-Chiral Metallocenes", 65th Southwest Regional Meeting of the American Chemical Society, the Camino Real Hotel, El Paso, USA, November 4-7, 2009.

(5) 小笠原正道、「面不斉メタロセンの触媒的不斉合成と光学活性メタロセン・ポリマー合成への応用」、京都大学グローバルCOE有機若手ワークショップ、京都大学グローバルCOEプログラム、京都大学大学院理学研究科(京都市)、2008年9月11-12日.

[図書] (計2件)

(1) 柴田高範・小笠原正道・鹿又宣弘・斉藤慎一・庄司 満 訳「合成有機化学 反応機構によるアプローチ」、東京化学同人、2011年、436ページ(原著: Parashar, R. K. *Reaction Mechanisms in Organic Synthesis*, Wiley Interscience)

(2) Ogasawara, M., Product Class 1: Cumulenes In *Science of Synthesis, Houben-Weyl, Methods of Molecular Transformations: Vol. 44 (Compounds with All-Carbon Functions: Cumulenes and Allenes)*; Krause, N., ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **2008**; pp. 9-70.

6. 研究組織

(1)研究代表者

小笠原 正道 (OGASAWARA MASAMICHI)
北海道大学・触媒化学研究センター・准教授
研究者番号: 70301231

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし