

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24655039

研究課題名(和文) 精密有機合成手法によるキラル遷移金属錯体の触媒的不斉合成法の開発

研究課題名(英文) Catalytic Asymmetric Synthesis of Chiral Transition-Metal Complexes by the Use of Modern Organic Transformation

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：モリブデン触媒不斉閉環メタセシス反応を利用して、2種類の異なるアリリックな置換基を有する「C1-対称1,2-ジアリルメタロセン誘導体のラセミ体」の効率的な速度論分割法を開発した。また、同手法プロキラルなCs-対称(トリアリルインデニル)ルテニウム錯体の不斉非対称化にも応用できる。不斉閉環メタセシス反応は、面不斉架橋ジルコノセン錯体の不斉合成にも応用できる。ここで得られるansa-ジルコノセン錯体は、不斉カルボメタル化反応の不斉触媒として利用できる。また類似の手法により、(アリル)ホスフィンがクロムに配位した(スチレン)クロム錯体を基質とする面不斉クロム錯体の速度論分割にも成功した。

研究成果の概要(英文)：Kinetic resolution of 1,2-diallylferrocene derivatives by Mo-catalyzed asymmetric ring-closing metathesis (ARCM) gave the corresponding (4,7-dihydroindenyl)iron(II) derivatives in good yields with high enantioselectivity. In the same way, desymmetrization of (1,2,3-triallylindenyl)-metallocenes by ARCM provided the corresponding (1,4-dihydrofluorenyl)-metallocene derivatives in high ee's. The Cs-symmetric zirconocenes could be converted to the corresponding C3-bridged planar-chiral ansa-zirconocenes by ARCM with high enantioselectivity. The obtained planar-chiral ansa-zirconocene complexes could be applicable to the asymmetric carbometallation reaction as catalysts. Kinetic resolution of the racemic planar-chiral (arene)chromium complexes was realized by Mo-catalyzed ARCM with excellent enantioselectivity. The optically active (bromoarene)chromium complex thus obtained is an excellent precursor to various planar-chiral (arene)chromium complexes.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・無機化学

キーワード：有機金属化学 触媒的不斉合成 均一系触媒 面不斉 メタロセン アレーンクロム メタセシス

1. 研究開始当初の背景

炭素原子は種々の混成軌道を形成するため、構造的に多様な有機化合物が存在する。有機分子を立体選択的に構築する合成手法の開発は、有機化学における最重要課題の一つである。一方、種々の遷移金属原子を含む化合物では *d*-軌道、*f*-軌道、およびそれらを含む高次な混成軌道が結合に関与するため、通常の有機化合物では存在し得ない複雑な三次元構造が形成される。しかしながら、そういった遷移金属化合物の立体化学を精密に制御する合成法は、未だに 19 世紀の Werner らの研究に端を発する古典的な手法によるのが現状であり、特に「キラルな遷移金属錯体を『触媒的に不斉合成』する」報告例は皆無に近い。その理由としては以下の点を挙げられる：①独特の反応性を有する遷移金属化合物の精密合成はそもそも困難、②遷移金属錯体は配位子の解離/再配位や pseudorotation による fluxional な挙動を示すことが多々あり、その立体化学を精密に制御することに化学的な意味が無い場合がある、③キラルな遷移金属化合物の合成的な応用例が限られていたため、純粋な科学的な興味を除いて、それらを不斉合成することへの動機づけが少なかった。

近年、金属中心不斉を有する有機金属錯体が優れた不斉触媒として作用する反応例が報告されている。また、面不斉(π -アレーン)クロム錯体や面不斉メタロセンは優れた不斉触媒/不斉試薬である。しかしこれらの「有機合成上有用なキラルな遷移金属化合物」はほとんど全て、ラセミ体の光学分割か化学量論量の不斉試薬を必要とするジアステレオ選択的反応によって合成されており、この入手困難さが光学活性キラル遷移金属錯体のさらなる応用開発を阻んでいるのが現状である。

2. 研究の目的

現在までに報告されている触媒的不斉合成反応のほとんどは三級・四級炭素上に中心不斉を誘起するものである。一方、*d*-軌道およびその混成軌道が結合に関与する遷移金属錯体では、面不斉などの通常の有機分子ではみられない独特のキラリティーが発現する。本研究では「『金属中心不斉・面不斉遷移金属化合物』を精密有機合成化学の手法により『触媒的に不斉合成』すること」を目的とした。次項 Figure 1 に示す遷移金属錯体は、不斉触媒/不斉試薬として作用する化合物である。これらの遷移金属化合物の触媒的不斉合成が本研究計画のターゲットであり、錯体の不斉合成が達成された後には、それらの遷移金属生成物を触媒/試薬とする不斉分子変換反応についても検討した。立体選択的有機

合成の分野は成熟した分野であり、様々な手法・方法論が確立されている。これらの知見を適切に応用すれば、高い立体選択性で遷移金属錯体を不斉合成できるはずである。

3. 研究の方法

(1) 前例のない「遷移金属化合物の『触媒的不斉合成法』の開発」への挑戦

前項で述べた通り、「キラルな遷移金属化合物の触媒的不斉合成法の開発」は未開拓な分野として取り残されており、この点だけをみても本研究計画は十分な新規性・チャレンジ性を有している。本研究で合成対象とする遷移金属錯体は、潜在的に不斉試薬・不斉触媒として応用可能な化合物であり、純粋な学術的な興味を越え「使える化合物を効率良く合成する手法の開発」という点からも興味深い。

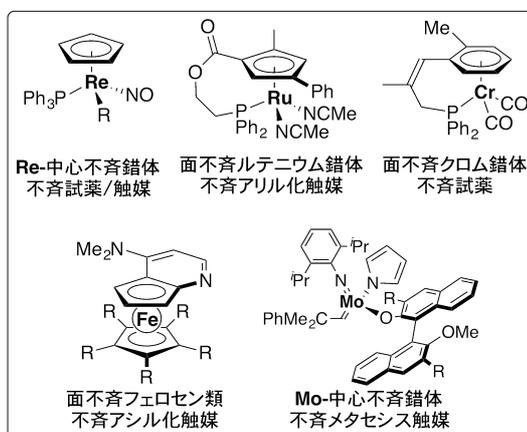
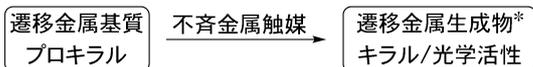


Figure 1. Examples of synthetically useful chiral transition-metal complexes.

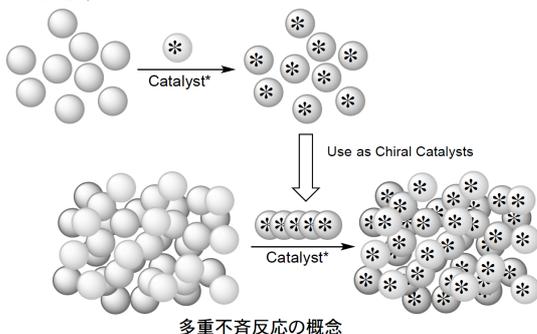
(2) 遷移金属触媒による遷移金属錯体基質の分子変換

本研究で提案する遷移金属錯体基質の不斉合成反応を検討するにあたって、遷移金属錯体触媒による不斉合成反応を利用する。潜在的な高反応性化学種である遷移金属錯体を基質とする金属触媒による分子変換はそもそも前例が少ない上、立体選択的反応への拡張は皆無に近い非常にチャレンジングな研究対象である。本研究における基質としては、ジルコノセンなどの前周期遷移金属種からルテニウム錯体、ルテニウム錯体などの後周期遷移金属種までの広範囲の遷移金属錯体を対象とする。さらには、ホスファフェロセン、アザフェロセンなどのヘテロメタロセンも検討対象とする。本研究計画によって得られる遷移金属化合物は、不斉触媒（あるいはその前駆体）・不斉試薬・不斉配位子としての応用が可能な化学種であり、本研究計画の反応は「遷移金属触媒と遷移金属基質の協奏的な作用により新たな高機能性遷移金属錯体を合成する反応」である。



(3) 連続する触媒的不斉合成反応による「タンデム・プロセス」の構築

本研究計画によるターゲットの一つである面不斉ジルコノセンなどの遷移金属錯体は、それ自身が不斉触媒として機能しうる。これらの遷移金属錯体を十分に高い選択性で得ることができれば、生成物を第二、第三の不斉反応へと利用しうる。すなわち、ここで提案するアプローチは「不斉触媒を触媒的に不斉合成する」という多重不斉反応を可能にし、有機合成上極めてユニークで効率的な不斉増殖手法となる。金属中心不斉を有する有機金属錯体や面不斉遷移金属錯体は優れた不斉触媒/不斉試薬であるが、入手困難さゆえに応用例が限られていた。本研究計画は、この本質的な問題の解決にも寄与するものである。



4. 研究成果

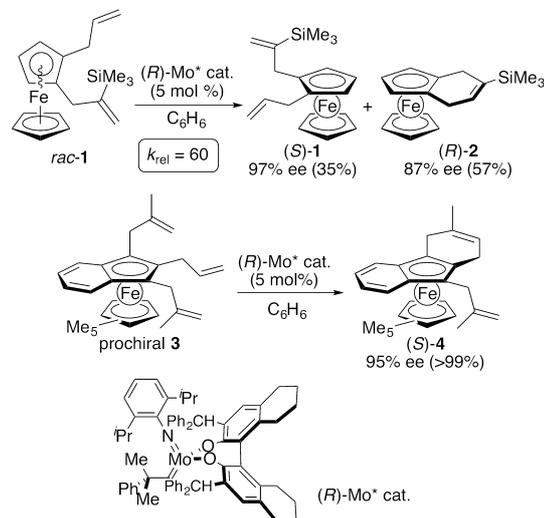
(1) 同一環上不斉閉環メタセシスによる面不斉フェロセンの不斉合成

近年、我々は面不斉メタロセンの触媒的不斉合成法として、1,1'-ジアリルメタロセン類の速度論分割、あるいはプロキラルなホスファフェロセン類の不斉非対称化による手法を見出している。これらはいずれもメタル上下の二つの Cp 環のそれぞれにアリル基を導入し、不斉モリブデン触媒によりエナンチオ選択的に架橋する不斉閉環メタセシス反応を利用したものである。本研究では新たな面不斉錯体の触媒的不斉合成法の開発を目的として、「同一 Cp 配位子上に」2つのアリリックな置換基を有する錯体を基質とし、ジヒドロインデニル構造を有する面不斉錯体の触媒的不斉合成について検討した。

2種類の異なるアリリックな置換基を導入した C_1 -対称 1,2-ジアリルメタロセン誘導体のラセミ体に対し、ベンゼン中、室温下、5 mol%の不斉モリブデン-アルキリデン触媒を作用させたところ、閉環メタセシス反応が良好なエナンチオ選択性で進行し、環化生成物 **2** と未反応原料 **1** を効率良く速度論分割で

きた。下図に示す例においては、相対速度定数 $k_{rel} = 60$ という高い選択性を達成した。

また、プロキラルな C_3 -対称(トリアリルインデニル)ルテニウム錯体 **3** に対する不斉閉環メタセシス反応においては、非対称化によりジヒドロフルオレニル構造を有する錯体 **4** を最高 95% ee の高いエナンチオ選択性で得ることに成功した。

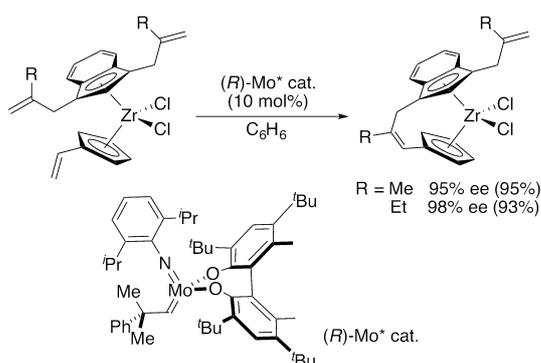


Scheme 1. Mo-catalyzed enantioselective kinetic resolution of planar-chiral 1,2-diallylferrocene (above) and enantioselective desymmetrization of planar-prochiral 1,2,3-triallylferrocene (below).

(2) 不斉閉環メタセシス反応による面不斉架橋ジルコノセンの触媒的不斉合成と不斉触媒反応への応用

我々が面不斉フェロセン類の触媒的不斉合成に成功している「不斉メタセシスによる不斉非対称化」を応用し、面不斉ジルコノセンの触媒的不斉合成法の開発と、得られる光学活性ジルコノセンの不斉触媒としての応用研究を行った。

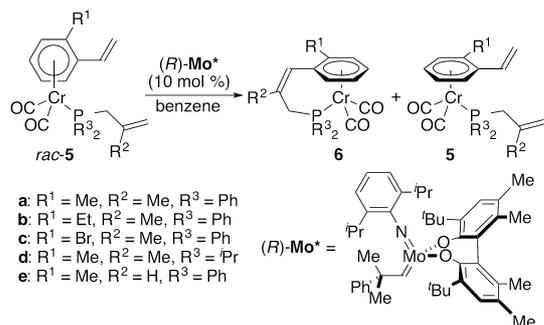
「2つのメタリル基を有するインデニル配位子」と「ビニル基を有するシクロペンタジエニル配位子」を導入したプロキラルな C_3 -対称ジルコノセンに対し、不斉メタセシス触媒であるモリブデン-アルキリデン錯体¹を作用させると最高 98% ee の非常に高いエナンチオ選択性/収率で架橋閉環反応が進行し、対応する3つの炭素で架橋された面不斉ジルコノセンが得られることを見出した。また、得られた架橋面不斉ジルコノセンの光学活性体は不斉カルボメタリル化反応の不斉触媒として応用可能であることも見出した。



Scheme 2. Mo-catalyzed enantioselective desymmetrization of planar-prochiral zirconocenes forming chiral *ansa*-zirconocenes.

(3) 不斉閉環メタセシス反応による面不斉(アレーン)クロム錯体の触媒的不斉合成

面不斉アレーンクロム錯体は、面不斉メタロセン類とならぶ代表的な「キラル遷移金属錯体」である。我々の見出した不斉メタセシス反応による面不斉メタロセン類の不斉合成法をアレーンクロム錯体を基質とする反応へと拡張することを試みた。



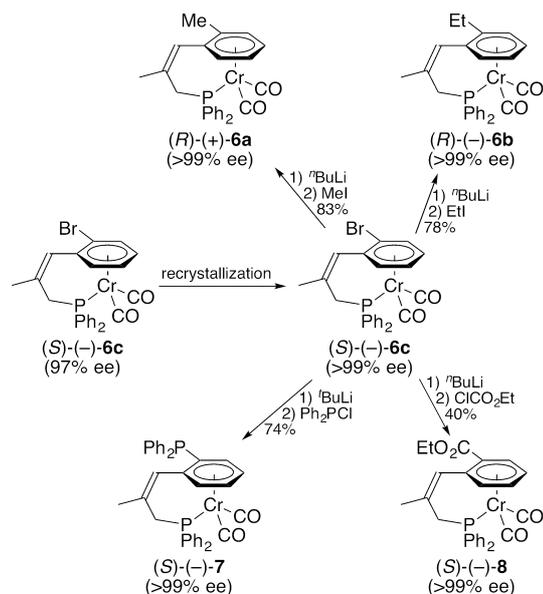
substrate	conditions	product 6	recover 5	k_{rel}
5a	40 °C, 18 h	95% ee (44%)	88% ee (50%)	114
5b	40 °C, 12 h	95% ee (42%)	63% ee (55%)	75
5c	40 °C, 12 h	97% ee (47%)	89% ee (50%)	198
5d	40 °C, 8 h	90% ee (49%)	98% ee (42%)	87
5e	23 °C, 1 h	14% ee (14%)	3% ee (69%)	1.4

Scheme 3. Mo-catalyzed enantioselective kinetic resolution of planar-chiral phosphine-coordinated (π -arene)chromium complexes **5**.

(アリル)ホスフィンがクロムに配位した(η^6 -スチレン)クロム錯体は、閉環メタセシス反応により架橋体を高収率で与えることを見出した。ここでスチレン配位子の2位に適当な置換基を導入するとクロム錯体**5**は面不斉となり、ラセミ体の**5**に対して不斉モリブデン触媒を作用させると、速度論分割により光学活性クロム錯体**5**および**6**が得られる。速度論分割のエナンチオ選択性は、ホスフィン配位子上のアリル置換基の構造に大きく影響を受ける。メタリル基を有するホスフィンが配位した基質では、いずれも非常に高い選択性で速度論分割が進行し、両エナンチオマー間の反応速度比は200近くに達する。

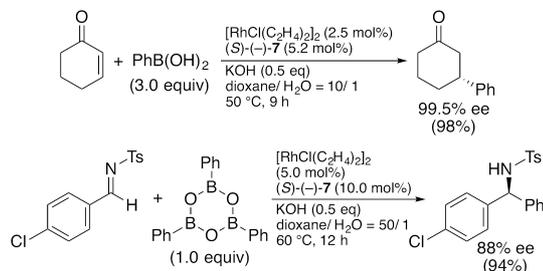
o-ブromo置換(η^6 -スチレン)クロム錯体**5c**

より速度論分割により得られた環化生成物(S)-**6c**は97% eeであるが、再結晶することにより光学純品として単離できる。単一エナンチオマーのクロム錯体(S)-**6c**に対して^tBuLiを用いてリチオ化し、続いて様々な求電子剤と反応を行うことにより、種々の面不斉クロム錯体の誘導体に変換することが可能である。これらの反応は面不斉を保持したまま反応が進行し、アルキル基やエステル基をオルト位の置換基に有するクロム錯体を合成することができた。



Scheme 4. Stereoretentive conversion of (S)-**6c** into various planar-chiral (π -arene)chromium complexes.

Scheme 4に示す反応により得られたホスフィノ基を有するクロム錯体(S)-**7**は、種々のロジウム触媒不斉反応における優れた不斉配位子であることが見出された。例えば、シクロヘキセノンへのフェニルホウ酸の不斉マイケル付加反応においては、不斉反応生成物がほぼ定量的に、かつ99.5% eeという非常に高いエナンチオ選択性で得られた。



Scheme 5. Two representative examples of asymmetric reactions catalyzed by Rh/(S)-**6c**.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計11件)

(1) Shang, Y.; Tamai, M.; Ishii R.; Nagaoka, N.; Yoshida, Y.; Ogasawara, M.; Yang, J.; Tagawa, Y., Hybrid Sponge Comprised of Galactosylated

Chitosan and Hyaluronic Acid Mediates the Co-culture of Hepatocytes and Endothelial Cells, *J. Biosci. Bioeng.* **2014**, *117*, 99-106, (DOI: 10.1016/j.jbiosc.2013.06.015), 査読有.

(2) Ogasawara, M.; Kotani, S.; Nakajima, H.; Furusho, H.; Miyasaka, M.; Shimoda, Y.; Wu, W.-Y.; Sugiura, M.; Takahashi, T.; Nakajima, M., Atropisomeric Chiral Dienes in Asymmetric Catalysis: C_2 -Symmetric (Z,Z)-2,3-Bis[1-(diphenylphosphinyl)ethylidene]tetralin as Highly Active Lewis-Base Organocatalyst, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13798-13802, (DOI: 10.1002/anie.201308112), 査読有.

(3) Suzuki, N.; Inoue, T.; Asada, T.; Akebi, R.; Kobayashi, G.; Rikukawa, M.; Masuyama, Y.; Ogasawara, M.; Takahashi, T.; Thang, S., Asymmetric Aldol Reaction on Water using an Organocatalyst Tethered on a Thermoresponsive Block Copolymer, *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 1493-1495, (DOI: 10.1246/cl.130711), 査読有.

(4) Ogasawara, M.; Wu, W.-Y.; Arae, S.; Nakajima, K.; Takahashi, T., Inter- versus Intraannular Ring-Closing Metathesis on Polyallylferrocenes: Five-Fold RCM within a Single Molecule, *Organometallics* **2013**, *32*, 6593-6598, (DOI: 10.1021/om400936b), 査読有.

(5) Kotani, S.; Ito, M.; Nozaki, H.; Sugiura, M.; Ogasawara, M.; Nakajima, M., Enantioselective Morita-Baylis-Hillman Reaction Catalyzed by a Chiral Phosphine Oxide, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6430-6433, (DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.09.067), 査読有.

(6) Ogasawara, M.; Arae, S.; Watanabe, S.; Subbarayan, V.; Sato, H.; Takahashi, T., Synthesis and Characterization of Benzo[b]-phosphaferrocene Derivatives, *Organometallics* **2013**, *32*, 4997-5000, (DOI: 10.1021/om400496b), 査読有.

(7) Ogasawara, M.; Arae, S.; Watanabe, S.; Nakajima, K.; Takahashi, T., Kinetic Resolution of Planar-Chiral 1,2-Disubstituted Ferrocenes by Molybdenum-Catalyzed Asymmetric Intraannular Ring-Closing Metathesis, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4151-4154, (DOI: 10.1002/chem.201300116), 査読有.

(8) Ogasawara, M.; Suzuki, M.; Takahashi, T., Preparation of C_2 -Symmetric Allenes by Palladium-Catalyzed Double Nucleophilic Substitution on 3-Bromopenta-2,4-dienyl Acetate, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5406-5410, (DOI: 10.1021/jo300511e), 査読有.

(9) Ogasawara, M.; Wu, W.-Y.; Arae, S.; Watanabe, S.; Morita, T.; Takahashi, T.; Kamikawa, K., Kinetic Resolution of Planar-Chiral (η^6 -Arene)chromium Complexes by Molybdenum-Catalyzed Asymmetric Ring-Closing Metathesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*

2012, *51*, 2951-2955, (DOI: 10.1002/anie.201108292), 査読有.

(10) Ogasawara, M.; Ge, Y.; Okada, A.; Takahashi, T., Effects of Silyl Substituents on the Palladium-Catalyzed Asymmetric Synthesis of Axially Chiral (Allenylmethyl)silanes and Their S_E2' Chirality Transfer Reactions, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1656-1663, (DOI: 10.1002/ejoc.201101634), 査読有.

(11) 荒江 祥永・小笠原正道、「面不斉遷移金属錯体の触媒の不斉合成」、有機合成化学協会誌, **2012**, *70*, 593-605, (DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.70.593), 査読有.

[学会発表] (計45件)

(1) Ogasawara, M., "Catalytic Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral (η^6 -Arene)chromium Complexes", The 247th ACS National Meeting, Dallas, TX, USA, March 16-20, 2014.

(2) Ogasawara, M., "Atropisomeric Chiral Dienes in Asymmetric Catalysis: Design, Synthesis, and Application of C_2 -Symmetric (Z,Z)-1,2-Bis[1-(diphenylphosphino)ethylidene]cycloalkane Derivatives", International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2013 (C&FC 2013), Renmin University of China, Beijing, China, December 1-5, 2013.

(3) 小笠原正道、「新規不斉有機分子触媒ライブラリーの構築」、日本プロセス化学会 2013 ウインターシンポジウム、日本プロセス化学会、仙台市民会館 (仙台市)、2013年11月28-29日.

(4) Ogasawara, M., "Palladium-Catalyzed Asymmetric Synthesis of Axially Chiral Allenes and Application to Synthesis of Allenic Natural Products", The 48th Advances in Organic, Bioorganic and Pharmaceutical Chemistry (Liblice 2013), Harmony Hotel, Špindlerův Mlýn, Czech Republic, November 1-3, 2013.

(5) Ogasawara, M., "Catalytic Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral (π -Arene)chromium Complexes", The 4th UK/Japan Conference in Catalytic Asymmetric Synthesis, Sendai International Center, Sendai, Japan, April 18-21, 2013.

(6) Ogasawara, M., "Catalytic Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral Transition-Metal Complexes", The 245th ACS National Meeting, New Orleans, LA, USA, April 7-11, 2013.

(7) Ogasawara, M., "Catalytic Asymmetric Synthesis of Planar-Chiral Ferrocenes and Their Applications in Optically Active Metallocene-Polymers", The 3rd Molecular Materials Meeting (M3), Singapore, Singapore, January 14-16, 2013.

(8) Ogasawara, M., Visiting Lecturer of the Chemistry Research Promotion Center (Taiwan),

National Science Council, Taiwan, December 24-28, 2012.

(9) Ogasawara, M., "Helically Chiral Dienes in Asymmetric Catalysis: C_2 -Symmetric (Z, Z)-1,2-Bis(1-diphenylphosphinylethylidene)cyclohexanes as Highly Active Lewis-Base Organocatalysts", The 1st Japan-USA Organocatalytic Symposium, Honolulu, HI, USA, December 15-18, 2012.

(10) Ogasawara, M., "Design and Synthesis of Phosphine-Olefin Ligands Having Planar-Chiral (π -Arene)chromium Framework and Application in Asymmetric Catalysis", Cambodian Malaysian Chemical Conference, Siem Reap, Cambodia, October 19-21, 2012.

(11) Ogasawara, M., "Helically Chiral Dienes in Asymmetric Catalysis: Design, Synthesis, and Application of 1,4-Bis(phosphino)-1,3-butadiene Derivatives Having C2-C3-Fused Cyclic System", The 17th Malaysian Chemical Congress, Kuala Lumpur, Malaysia, October 15-17, 2012.

(12) Ogasawara, M., "Design and Synthesis of Phosphine-Olefin Ligands Having Planar-Chiral (π -Arene)chromium Framework and Application in Asymmetric Catalysis", Cambodian Malaysian Chemical Conference, Siem Reap, Cambodia, October 19-21, 2012.

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