

機関番号：34416

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20550103

研究課題名(和文)

新規なカルベン配位子を有する金属錯体の合成と不斉触媒反応への利用

研究課題名(英文)

Synthesis of a new metal complex bearing N-heterocyclic carbenes and its application to catalytic asymmetric reaction

研究代表者 坂口 聡 (SAKAGUCHI SATOSHI)

関西大学・化学生命工学部・准教授

研究者番号：50278602

研究成果の概要(和文)：キラルなβ-アミノアルコールからヒドロキシ-アミド官能基化された一連のヨウ化および塩化アゾリウムを効率よく合成する手法を開発した。得られたアゾリウム塩を NHC 配位子として Pd 種に配位させるために、NHC-Ag 錯体を中間体として経由する配位子移動反応を採用し、その結果様々な NHC-Pd 錯体を合成することに成功した。NHC-Pd 錯体の分子構造は、X 線結晶構造解析により明らかにした。キラルな多座配位型ジアニオン性アルコキシ/アミデート/NHC-Pd 錯体は、室温下でのアリーールボロン酸と鎖状アルケンの酸化 Heck 反応を触媒し、高い不斉収率で対応するカップリング生成物が得られた。

研究成果の概要(英文)：The efficient synthetic routes to a series of hydroxy-amide-functionalized azolium salts such as azolium iodides and chlorides from chiral β-amino alcohols have been developed. For coordination of the azolium compound as NHC to palladium, the strategy based on the ligand transfer with the aid of a NHC-Ag complex intermediate was employed. Thus, a wide variety of NHC-Pd complexes have been successfully synthesized. The detail of the molecular structures of these NHC-Pd complexes was established by single-crystal X-ray diffraction studies. A chiral dimeric tridentate alkoxy/amidate/NHC palladium(II) complex effected oxidative Heck-type reactions of aryl boronic acids with acyclic alkenes at room temperature to afford the corresponding coupling products with high enantioselectivities.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

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：錯体・有機金属触媒・不斉合成反応・配位子デザイン・含窒素複素環式カルベン・パラジウム錯体・酸化的 Heck 型反応

1. 研究開始当初の背景

含窒素複素環式カルベン(NHC)化合物は、1991年 Arduengo らにより初めて単離され X 線結晶構造解析が行われた化合物であり、こ

の報告以降 NHC の化学は急速に発展してきた。1995年 Herrmann らにより NHC を配位子とする Pd 錯体を触媒に用いた Heck 反応が報告されてから、NHC は配位子として

注目され、NHC が配位した有機金属錯体を用いる触媒反応の研究が活発に行われるようになった。また、NHC 配位子は入手容易な出発物質からキラリティーを持つ官能基を簡便に導入できることから、近年 NHC-金属錯体触媒を用いた不斉合成反応が広く研究されている。オキサゾリン環は対応する光学活性アミノ酸から誘導できる有用な官能基であるが、1998 年 Herrmann らにより、オキサゾリン-NHC 配位子を有する遷移金属錯体が報告されて以来、いくつかの研究グループにより新規な錯体が合成されてきた。特に近年 Pd を中心金属とする NHC 錯体の研究が世界中で精力的に行われているが、それを利用した不斉触媒反応の成功例はほとんどない。

2. 研究の目的

(1) 入手容易な天然アミノ酸から誘導される β -アミノアルコールを利用して、キラルな NHC 配位子前駆体となるアゾリウム塩を簡便な手法で合成するルートを確認する。

(2) アゾリウム塩を NHC 配位子として利用するために、 Ag_2O で処理することにより、NHC-Ag 錯体へと変換する。続いて Ag と Pd の金属交換反応を行い、一連のアニオン性アミデート/NHC-Pd 錯体ならびにジアニオン性アルコキシアミデート/NHC-Pd 錯体を調製するための手法を確認する。

(3) 本研究で開発した新規なキラル NHC-Pd 錯体を触媒として利用し、従来成功例のない直鎖アルケンを用いた触媒的不斉 Heck 型反応について検討する。種々の基質に適用して反応の一般性を確立し、それぞれの反応について対応する生成物を高い化学収率および不斉収率で合成する。

3. 研究の方法

(1) 新規なキラル配位子として、ヒドロキシ-アミド官能基化された NHC 配位子を分子デザインし、その前駆体であるアゾリウム塩の合成を行った。本研究では、市販されている種々の β -アミノアルコールを利用し、塩化アゾリウムおよびヨウ化アゾリウムを効率よく合成するための 2 つの合成ルートを開発した。

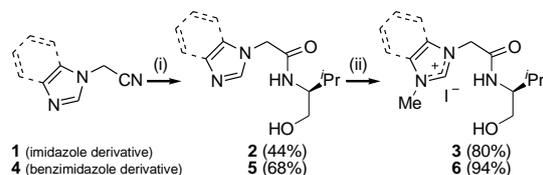
(2) 合成したアゾリウム塩を Ag_2O と反応させることにより、NHC-Ag 錯体をほぼ定量的な収率で得た。その構造を NMR 解析により明らかにした。さらに $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ を Pd 種前駆体として利用し、NHC-Ag 錯体との配位子交換反応により NHC-Pd 錯体を得た。その際の反応条件あるいは反応後の処理法を選択することにより、2 種類の錯体が合成

できることを見出し、その構造の詳細を NMR および X 線結晶構造解析により明らかにした。

(3) アリールボロン酸と鎖状の α, β -不飽和カルボニル化合物との反応を、触媒量の NHC-Pd 錯体存在下、酸素雰囲気のもと行った。反応は室温という穏和な条件下で生じ、対応する Heck 型生成物が高い不斉収率で得られることを見出した。また、種々の基質を用いた酸化的不斉 Heck 反応についての検討を行った。

4. 研究成果

(1) NHC 配位子前駆体であるヨウ化アゾリウムの合成ルートを Scheme 1 に示した。1-(シアノメチル)イミダゾール(1)と(S)-バリノールを ZnCl_2 触媒存在下、クロロベンゼン中で反応させ、続いてシリカゲルとメタノールで処理すると 2 が得られた。精製した 2 をヨウ化メチルと THF 中で還流すると対応するイミダゾリウム塩 3 が 80% の収率で生成した。出発物質に 4 と(S)-バリノールを用いることで、ベンズイミダゾール体 5 とベンズイミダゾリウム塩 6 をそれぞれ 68% と 94% の収率で得た。本合成ルートにより、種々のアミノ酸を用いた様々なアニオン性官能基を持つ NHC 前駆体の合成が可能となった。

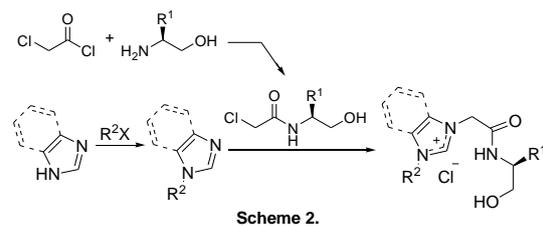


(i) (S)-valinol, cat. ZnCl_2 , PhCl, rf, 15 h, followed by cat. SiO_2 , MeOH, rf, 2 h. (ii) MeI, THF, rf, 15 h.

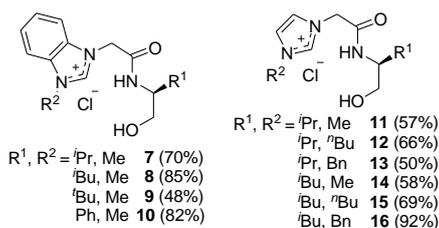
Scheme 1.

次に N-アルキル置換基の拡張として、Scheme 1 の 2 段階目において、MeI の代わりに EtI を用いて反応を行ったが、N-エチル化は N-メチル化と比べて困難であった。そこで、新たな合成ルートとして、Scheme 2 に示したルートを考案した。N-アルキル化されたイミダゾールのいくつかは市販されており、様々なアゾリウム化合物の合成が可能になる。ただし、Scheme 1 の方法による生成物とは異なり、Scheme 2 に示した方法では塩化アゾリウムが得られる。

Scheme 3 に合成した様々な塩化アゾリウム

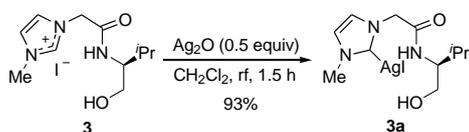


ムの構造とその収率をまとめた。塩化クロロアセチルとβ-アミノアルコールを反応させると、対応するα-クロロアセトアミドがほぼ定量的に得られ、続いてN-アルキル化されたアゾールとのカップリング反応を行うことにより、対応するアゾリウム塩を合成することに成功した。この合成法により、様々なアミノ酸誘導体およびアゾール類から、ヒドロキシ-アミド官能基化されたアゾリウム上の置換基 R¹ と R² に任意にアルキル基を導入することが可能になった。



Scheme 3.

(2) 合成したアゾリウム塩を NHC 配位子として Pd 種へ配位させるために、NHC-Ag 錯体の調製、続いて Ag と Pd 間での配位子交換反応について検討した。NHC-Ag 錯体合成における反応の駆動力は、ハロゲン化銀の生成である。還流下、**3** をジクロロメタンに溶解し、0.5 倍当量の Ag₂O を加え、1.5 時間加熱を続けると、白色の固体が得られた (Scheme 4)。



Scheme 4.

得られた NHC-Ag 錯体 **3a** は、DMSO に可溶であり、¹H-および ¹³C-NMR からその構造を同定した。¹³C-NMR において、**3** の C₂ 炭素上のプロトンに対応する δ = 9.1 ppm のピークは、NHC-Ag 錯体 **3a** では消失した。また **3** の δ = 8.0 および 4.6 ppm の共鳴吸収はそれぞれ NH と OH に由来している。これは NHC-Ag 錯体 **3a** でも残存していることから、この変換反応においては、アニオン性アミデートやアルコキシ錯体を形成していないことが示唆された。また ¹³C-NMR 測定からは、**3** の脱プロトン化に伴い、イミダゾリウム塩の C₂ 炭素のケミカルシフトが 40 ppm 程度高磁場シフトし、**3a** においてカルベン炭素が、182 ppm に確認された。その他のアゾリウム塩 **7-16** から同様の手法により、それぞれ対応する NHC-Ag 錯体 **7a-16a** をほぼ定量的な収率で合成できた。

次に、ヨウ化アゾリウム **6** から調製した NHC-Ag 錯体 **6a** を利用して、PdCl₂(CH₃CN)₂ との反応により NHC-Pd 錯

体の合成を試みた。一般に NHC-Ag から Pd 種への配位子交換反応は CH₂Cl₂ を溶媒に用いて行われているが、**6a** と Pd 前駆体の反応を CH₂Cl₂ 中で行うと、複雑な生成物を与える結果に終わった。そこで検討を重ねた結果、DMF を反応溶媒に用いることで純粋な NHC-Pd 錯体を得ることに成功し、また反応後の処理法を変えることで 2 種類の錯体をつくり分けできることが明らかになった。すなわち反応後、DMF 溶媒を定法により除去した際には、単核のアミデート/カルベン Pd 単核錯体 **6b** が生成し、一方、反応後水洗して DMF を除くことによりアルコキシ/アミデート/NHC-Pd 二核錯体 **6c** が得られた。なお、これらの錯体 **6b** および **6c** の構造は、それぞれ Figure 1 に示すように X 線結晶構造解析

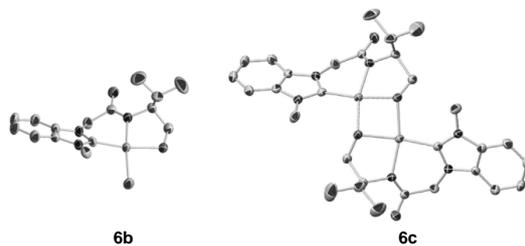
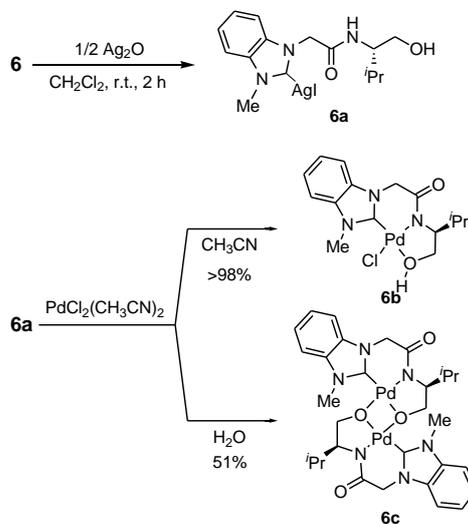


Figure 1.

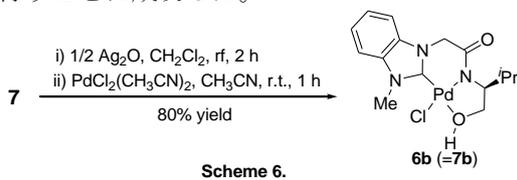
により確認し、NMR および HRMS ならびに元素分析結果もこの構造を支持するものであった。従来、Pd のような遷移金属種にアニオン性アミデートとアルコキシおよび NHC が同時に配位子した錯体に関する報告例はなく、錯体 **6b** および **6c** は新規な NHC-Pd 錯体となる。また、パラジウムアミデートの形成によって、配位子上の立体配向性置換基 R¹ が固定されることは、後述のエナンチオ選択的な触媒反応において極めて重要な点である。さらに種々検討した結果、最終的に **6a** と PdCl₂(CH₃CN)₂ の反応において、溶媒に CH₃CN を用いた際に Pd 単核錯体 **6b** が 98% 以上の高収率で得られ、水中で反応を行うと、Pd 二核錯体 **6c** が主生成物と



Scheme 5.

して合成できることがわかった(Scheme 5)。

続いて上述したように、配位子上の置換基 R^1 および R^2 を任意に変更できる塩化アゾリウム **7-16** からの NHC-Pd 錯体の合成について検討した。先述のヨウ化アゾリウム **3** および **6** からの NHC-Ag 錯体 **3a** および **6a** とは異なり、NHC-Ag 錯体 **7a-16a** は光に対して敏感な化合物であった。そこで種々検討した結果、最終的に NHC-Ag 錯体を途中単離・精製することなく、NHC-Pd 錯体を合成する手法を確立できた。すなわち、**7** を 0.5 倍当量の Ag_2O とジクロロメタン中で 2 時間反応させ白色固体を得た後、遮光条件のもと溶媒を減圧下除去した。続いて CH_3CN に溶解させた Pd 前駆体を加え、室温で 1 時間反応させたところ、対応する NHC-Pd(II)錯体 **7b** が 80% の収率で合成できた(Scheme 6)。生成した **7b** は、ヨウ化物 **6** から誘導した NHC-Pd(II)錯体 **6b** と同一化合物であることがわかった。このように、合成が容易な塩化アゾリウムからでも、Pd(II)錯体の合成を行うことに成功した。



同様に、アゾリウム塩 **8-16** からも対応するアニオン性アミデート/NHC-Pd 錯体の合成を検討し、この内いくつかの錯体に関しては、X 線結晶構造解析を行った(Figure 2)。

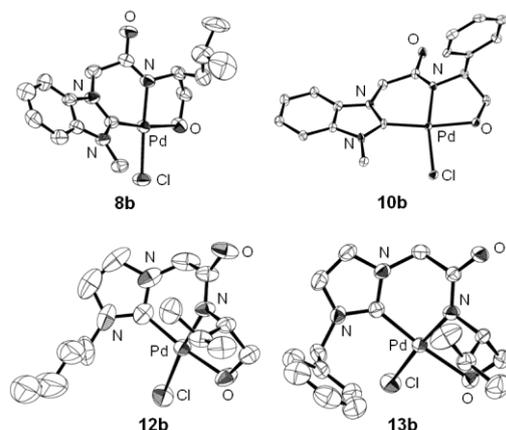


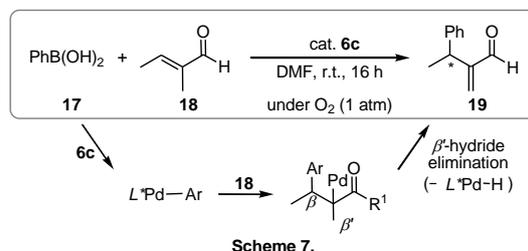
Table 1 に Pd と各原子間の結合距離を示した。ここで、Pd-N 結合間の距離に着目した。Douthwaite らは中性のアミン Pd 錯体の Pd-NH 間の結合距離は $2.058(12) \text{ \AA}$ であることを報告しており、一方で Luo らはアニオン性アミド/NHC-Pd 錯体のそれは、より短い $2.006(4) \text{ \AA}$ であると報告している。錯体 **12b** の Pd-N 間の距離は $1.992(3) \text{ \AA}$ であった

(Table 1)。このことから、本研究で合成した Pd 錯体における Pd-N 結合は、アニオン性アミデート結合であることが示唆され、NHC-Ag 錯体と $PdCl_2(CH_3CN)_2$ 間での配位子交換反応において、NHC-Pd 種の形成と同時に、HCl の脱離が起こっているものと考えられる。一般に、Pd-Cl と N-H 間からの脱 HCl によるアニオン性結合の形成には、強い塩基が必要であるが、アニオン性アミデート/NHC-Pd 錯体の合成過程においては、そのような塩基を必要としないことは特筆すべき点である。

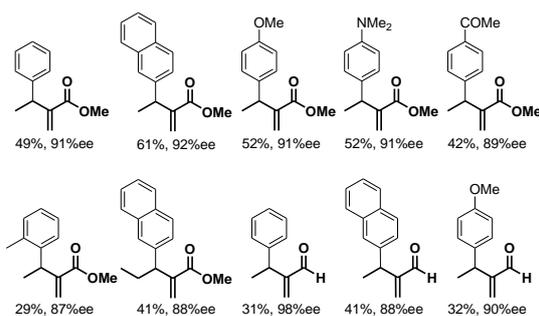
Table 1.

Product	Pd-C	Pd-N	Pd-O	Pd-Cl
6b (=7b)	1.937(2)	1.980(2)	2.110(18)	2.313(15)
8b	1.948 (5)	2.010(5)	2.116(4)	2.303(18)
10b	1.968(4)	2.012(3)	2.089(3)	2.320(10)
12b	1.938(4)	1.992(3)	2.103(3)	2.308(11)
13b	1.946(3)	1.988(2)	2.102(2)	2.330(10)

(3) 開発した NHC-Pd 錯体を不斉触媒反応への利用について検討した。Pd 触媒を用いた Heck 反応は、2010 年度ノーベル化学賞に輝いた反応であることからわかるように現代有機合成化学において極めて重要な位置を占めている。しかし不斉触媒反応は開発途上の段階にあり、環状アルケンを用いる触媒的不斉 Heck 反応に関する報告は数例ある一方、鎖状アルケンの反応の成功例はほとんどない。そこで、モデル基質としてフェニルボロン酸(**17**)と *trans*-2-メチル-2-ブテナル(**18**)を選択し、NHC-Pd 錯体を触媒に用いた酸化的不斉 Heck 反応について検討を行った。その結果、Pd 二核錯体 **6c** が効果的に作用し、対応するカップリング生成物(**19**)が得られることを見出した(Scheme 7)。さらに、得られた生成物をキラルカラム HPLC で分析したところ、高い鏡像体過剰率を示した ($>95\% ee$)。この結果は、直鎖アルケンを用いた不斉 Heck 反応が高エナンチオ選択的に進行した初めての成功例となる。



Scheme 8 には、様々なアリールボロン酸と鎖状の α, β -不飽和カルボニル化合物との反応を、触媒量の NHC-Pd 錯体 **6c** 存在下、酸素雰囲気のもと室温で行った時の生成物



Scheme 8.

の構造式と収率ならびにエナンチオ過剰率をまとめた。いずれの反応も室温で生起し、対応するカップリング反応が高い不斉収率で得られることが明らかになった。

まとめとして、本研究では NHC を鍵配位子とする新規な Pd(II)錯体触媒を設計し、入手容易なアミノ酸誘導体を利用したキラルなアニオン性アミデート/NHC-Pd 錯体ならびにジアニオン性アルコキシ/アミデート/NHC-Pd 錯体を開発することに成功した。この触媒錯体は、アリールボロン酸と鎖状上アルケンの酸化的不斉 Heck 型反応を促進し、前例のない高いエナンチオ選択性を達成した。本触媒反応によって、炭素-炭素形成と同時に不斉炭素の構築を行うことができ、新規な合成中間体の効率よい合成手法を提供することが可能となった。今後、本研究で開発した官能基化されたキラル NHC 配位子を種々の遷移金属種と錯形成させることで、有機合成化学の基幹となる官能基変換反応や炭素-炭素形成反応の錯体触媒として応用できるものと期待される。

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 10 件)

- ① M. Yoshimura, N. Shibata, M. Kawakami, S. Sakaguchi, Ligand design for dual enantioselective control in Cu-catalyzed asymmetric conjugate addition of R_2Zn to cyclic enone, *Tetrahedron*, DOI:10.1016/j.tet.2011.04.028 (2011). 査読有
- ② R. Kamisue, S. Sakaguchi, Synthesis and Characterization of Amide-Functionalized N-Heterocyclic Carbene-Pd Complexes, *J. Organomet. Chem.*, 696(9), 1910-1915 (2011). 査読有
- ③ A. Harano, S. Sakaguchi, A new C_2 -symmetric azolium compound for Cu-catalyzed asymmetric conjugate addition of R_2Zn to cyclic enone, *J. Organomet. Chem.*, 696(1), 61-67 (2011). 査読有
- ④ N. Shibata, M. Okamoto, Y. Yamamoto, S. Sakaguchi, Reversal of Stereoselectivity in the Cu-Catalyzed Conjugate Addition Reaction of Dialkylzinc to Cyclic Enone in the Presence of a Chiral Azolium Compound, *J. Org. Chem.*, 75(16), 5705-5015 (2010). 査読有
- ⑤ Y. Shimakawa, T. Morikawa, S. Sakaguchi, Facile route to benzils from aldehydes via NHC-catalyzed benzoin condensation under metal-free conditions, *Tetrahedron Lett.*, 51(13), 1786-1789 (2010). 査読有
- ⑥ S. Sakaguchi, M. Kawakami, J. O'Neill, K. S. Yoo, K. W. Jung, Tridentate, anionic tethered N-heterocyclic carbene complex of palladium, *J. Organomet. Chem.*, 695(2), 195-200 (2010). 査読有
- ⑦ K. S. Yoo, J. O'Neill, S. Sakaguchi, R. Giles, J. H. Lee, K. W. Jung, Asymmetric Intermolecular Boron Heck-Type Reactions via Oxidative Palladium(II) Catalysis with Chiral Tridentate NHC-Amidate-Alkoxide Ligands, *J. Org. Chem.*, 75(1), 95-101 (2010). 査読有
- ⑧ M. Okamoto, Y. Yamamoto, S. Sakaguchi, A new approach to switching of enantioselectivity in NHC-Cu-catalyzed conjugate addition of alkylzincs to cyclic enones, *Chem. Commun.*, (47), 7363-7365 (2009). 査読有
- ⑨ J. H. Lee, K. S. Yoo, C. P. Park, J. M. Olsen, S. Sakaguchi, G. K. S. Prakash, T. Mathew, K. W. Jung, An Air/Water-Stable Tridentate N-Heterocyclic Carbene-Palladium(II) Complex: Catalytic C-H Activation of Hydrocarbons via Hydrogen/Deuterium Exchange Process in Deuterium Oxide, *Adv. Synth. Catal.*, 351(4), 563-568 (2009). 査読有
- ⑩ S. Sakaguchi, K. S. Yoo, J. O'Neill, J. H. Lee, T. Stewart, K. W. Jung, Chiral Palladium Complexes Possesing a

Tridentate N-Heterocyclic Carbene Amidate Alkoxide Ligand: Access to Oxygen-Bridging Dimer Structures, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47(48), 9326-9329 (2008). 査読有

[学会発表] (計 34 件)

- ① 白崎洋史, 川上美秋, 坂口 聡, アニオン性官能基を有する含窒素複素環式カルベン: NHC-Pd 錯体の合成と不斉アリル位置換反応, 日本化学会第 91 春季年会, 2011. 3. 27. 神奈川大学
- ② M. Kawakami, S. Sakaguchi, Chiral polydentate anionic NHC of Pd complex: Synthesis and asymmetric catalysis, 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2010), 2010. 12. 17. Honolulu, USA
- ③ 柴田直敦, 坂口 聡, Cu 塩とアゾリウム化合物を組み合わせた触媒系による不斉 1,4-付加反応: 立体選択性の逆転, 石油学会神戸大会 第 40 回石油・石油化学討論会, 2010. 11. 25. 神戸国際会議場
- ④ 神末 涼, 原野絢子, 坂口 聡, アミド官能基化された NHC およびアニオン性アミデート/NHC-Pd 錯体の高効率合成, 第 60 回錯体化学討論会, 2010. 9. 28. 大阪国際交流センター
- ⑤ 川上美秋, K. S. Yoo, K. W. Jung, 坂口 聡, キラルな多座配位型アニオン性 NHC-Pd 化合物群の構築と反応, 日本化学会第 90 春季年会, 2010. 3. 27. 近畿大学
- ⑥ S. Sakaguchi, M. Kawakami, K. W. Yoo, K. W. Jung, Tridentate, Anionic Tethered N-Heterocyclic Carbene of Pd(II) and Its Applications, International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals (C&FC 2009), 2009. 12. 14. Seoul, Korea
- ⑦ 坂口 聡, 新規な含窒素複素環式カルベン化合物の合成と有機触媒反応への利用, 2009 年度石油学会ジュニア・ソサイアティ関西地区講演会, 2009. 11. 27 名古屋大学
- ⑧ S. Sakaguchi, M. Okamoto, Y. Yamamoto, Reversal of Enantioselectivity in NHC-Cu Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Dialkylzinc to Cyclic Enones, 11th International KYOTO

conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-11), 2009. 11. 10. 京都リーガロイヤルホテル

- ⑨ 川上美秋, 坂口 聡, K. W. Jung, K. S. Yoo, 三座配位型アニオン性 NHC 錯体: 合成, 配位および不斉触媒反応, 第 56 回有機金属化学討論会, 2009. 9. 10. 同志社大学
- ⑩ S. Sakaguchi, M. Kawakami, J. O'Neill, K. W. Yoo, K. W. Jung, An Anionic Amidate/NHC Pd Complex for Asymmetric Organic Transformation, 15th International IUPAC Conference on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS-15), 2009. 7. 27. Glasgow, UK

[その他]

ホームページ等

<http://www.chemmater.kansai-u.ac.jp/supra/ssakaguchi.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

坂口 聡 (SAKAGUCHI Satoshi)
関西大学・化学生命工学部・准教授
研究者番号: 50278602

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし