

令和 6 年 4 月 5 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K05047

研究課題名(和文) 面不斉環状アミノメタロセニレンカルベン金属錯体の開発と触媒反応への応用

研究課題名(英文) Development of Planar Chiral Cyclic (Amino)(Metallocenylene)Carbene/Metal Complexes and Their Application to Catalytic Asymmetric Reactions

研究代表者

吉田 和弘 (Yoshida, Kazuhiro)

千葉大学・大学院理学研究院・准教授

研究者番号：60375607

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：我々がこれまでに開発に成功したフェロセン母格をもつ環状アミノフェロセニレンカルベン(CAFeC)配位子をプロトタイプとして、本研究では、コバルトセンを母格にもつ新たな配位子、環状アミノメタロセニレンカルベン(CAMC)配位子の開発を行った。また、これまで実施してきたCAFeC配位子に関する研究で、合成することが難しかった六員環CAFeC配位子の開発にも取り組んだ。結果として、コバルトセン母格をもつ新たな配位子と、六員環CAFeC配位子が配位した金属錯体を共にうまく合成することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

中心不斉や軸不斉を持つことにより、その鏡像と重ね合わせることでできない化合物は鏡像異性体と呼ばれる。鏡像異性体は互いにその生物活性を異にするため、これらを区別して合成することは医薬化学および有機合成化学における重要課題である。微量の不斉源より大量の光学活性化合物の合成を可能とする触媒的不斉合成は、このような鏡像異性体を選択的に供給するための1つの理想的な手法として位置づけられる。本研究では、将来性のある新しいタイプの不斉触媒を開発することができた。

研究成果の概要(英文)：Using our previously successfully developed cyclic (amino)(ferrocenylene) carbene (CAFeC) ligands as prototype, we have developed a new N-heterocyclic carbene (NHC) ligand, cyclic (amino)(metallocenylene)carbene (CAMC) possessing cobaltocene core. In this study, we have also developed a six-membered CAFeC, which had been difficult to synthesize in our previous work. In the end, we were able to successfully synthesize metal complexes coordinated with these new ligands.

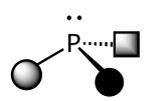
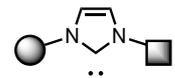
研究分野：有機合成化学

キーワード：NHC 金属錯体触媒 メタロセン 面不斉

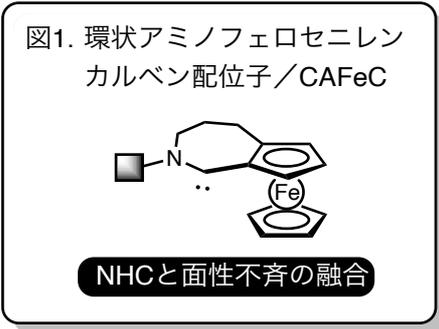
1. 研究開始当初の背景

触媒開発の歴史において、「光学活性なホスフィン配位子が配位した遷移金属錯体」はその中心的な役割を果たしてきた。この事実は、ソフトな後周期遷移金属とソフトなホスフィン配位子の結合の相性が優れていることと、リン原子周りの構造的な環境が三次元不斉空間を構築しやすいことに起因している。しかしながら、ホスフィン配位子と金属間に形成される結合は本質的に強固ではないため、両者の結合の分断に基づく触媒の失活は、不斉水素化に代表される還元反応以外での工業化を困難にしている。小スケールで行う開発段階の不斉反応では、高価なホスフィン配位子を金属に対して過剰に添加する等の解決策が功を奏することが多いが、工業規模で実施する不斉反応においては、触媒自体の本質的な改良が求められる。一方、不斉配位子という枠組みで捉えると、NHC配位子の開発は発展途上である。立体的なコーン状構造をもつホスフィン配位子と比べ、平面的なフェンス状構造をもつNHC配位子の不斉環境をデザインすることはそもそも難しいとされている(表1)。

表1. ホスフィン配位子とNHC配位子の特徴の比較

	ホスフィン配位子	NHC配位子
形状		
不斉環境のデザイン性	◎	△
金属への配位力	中程度	強い
錯体の安定性	○	◎

我々は、種々の不斉環境の中でも、平面性をもつ面性不斉環境であれば、NHCとうまく調和し、触媒活性と選択性を両立できる画期的な触媒を生み出すことができるのではという考えに基づき、近年、面性不斉環境を持つ新たなNHC配位子、環状アミノフェロセニレンカルベン(CAFeC: Cyclic (Amino)(Ferrocenylene)Carbene) (図1)の開発を行ってきた。本配位子は、最も一般的なNHC配位子とされるジアミノカルベンと異なり、カルベン環内に窒素原子を一つしかもたない。これは、一方の窒素原子の誘起効果と非共有電子対の共鳴効果を取り除き、カルベン炭素のσドナー性とπアクセプター性を強化する機能を引き出してくれるが、実際に、これにより従来のNHC配位子を凌駕する安定性をもたらすカルベン配位子を開発することができた。



ここまでで我々が開発したCAFeCはほぼ修飾が施されていないプロトタイプであり、その% V_{bur} (金属中心周りにおける配位子の嵩高さの指標)は、N原子上にイソプロピル基を持つものでわずか30.0と小さい。それにも関わらず、ベンチマーク試験として実施した α,β -不飽和エステル銅触媒不斉ホウ素共役付加反応において、本配位子は優れた選択性で生成物を与えることが分かった(生成物の収率及びエナンチオマー過剰率: 99%、80% ee)。これにより、新たな配位子CAFeCが不斉配位子として優れたポテンシャルを持つことが示された。

2. 研究の目的

本研究では、これまでのプロトタイプの研究をベースに、より実用的な環状アミノメタロセニレンカルベン(CAMC: Cyclic (Amino)(Metallocenylene)Carbene)の開発を目指した。具体的には、「コバルトセン母格をもつCAMC/金属錯体」と「六員環CAFeC/金属錯体の開発」を実施した。

3. 研究の方法

これまでに我々が開発に成功したCAFeC配位子の合成法は、以下の特徴を有する。1) 面性不斉をフェロセン側鎖に導入した不斉補助基を利用するジアステレオ選択的な手法によってコントロールすることで、目的物をホモキラル体として得ることができる。2) アルジミン中間体をキラルモジュールとすることで、N上の様々な修飾が可能である。そこで、本研究で開発する新たなCAMCの合成にも、この特徴を継承することにした。

まず、CAMC のバリエーションとしては、メタロセン母格自体をフェロセンからより嵩高いコバルトセンに置き換える検討を行うことにした。

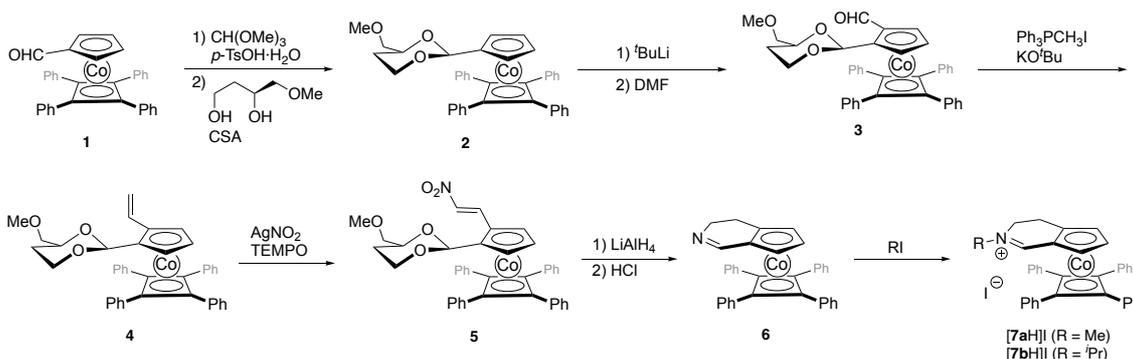
また、これまでに我々が進めてきたプロトタイプ配位子の開発研究で、我々は七員環 CAFeC 金属錯体の合成に比べ、六員環 CAFeC 金属錯体の合成が極端に難しいという知見を得ている。過去に報告された類縁カルベンに関する他の研究者らの研究内容と照らし合わせた結果、この原因は、カルベン発生段階で、副生成物としてアゾメチンイリドが生じているからではないかと考えた。そこで本研究では、アゾメチンイリドの副生を防ぐために、六員環内に置換基を導入した新たな CAFeC の開発に取り組んだ。

4. 研究成果

1) コバルトセン母格をもつ CAMC/金属錯体の開発

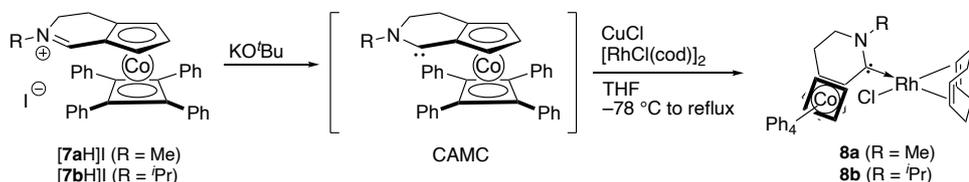
配位子前駆体の合成は、CAFeC 前駆体の合成法をベースに検討した (図 2)。出発原料は、ホルミル基を持つ CpCoCb **1** から誘導されるキラルアセタール **2** である。**2** に対してリチオ化を行い、DMF でトラップすることでジアステレオ選択的に新たなホルミル基を Cp 環上に導入した。次にホルミル基を Wittig 反応によりビニル基へと変換することで **4** を得た後、ニトロ基導入反応を利用することで、ニトロアルケン **5** へと変換した。得られたニトロアルケンのニトロ基と炭素炭素二重結合を LiAlH_4 によって一挙に還元し、一級アミンへと変換した後、塩酸で処理することで、アセタールの脱保護と自発的な環化の連続反応によりアルジミン **6** を得た。最後に、アルジミン **6** に対してアルキルアイオダイドを反応させることで、カルベン前駆体となるイミニウム塩 [**7aH**] および [**7bH**] の合成を達成した。

図2. CAMC前駆体の合成



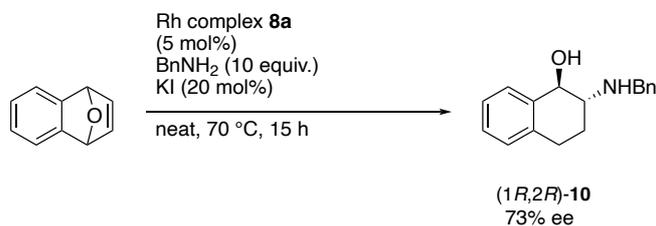
次に、Rh 錯体の合成を行った。過去に我々は、CAFeC 配位子が配位した Ir 錯体の合成を実施した際に、Cu 錯体を経由する方法が優れた結果に繋がることを報告している。そのため、今回も同様の手法を採用した (図 3)。結果、カルベン前駆体、 $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ 、 KO^tBu 、および CuCl を THF 中攪拌する方法により、目的の $[\text{RhCl}(\mathbf{7})(\text{cod})] \mathbf{8}$ を得ることができた。

図3. CAMC/Rh錯体の合成



ここで得られた錯体 **8a** ($\text{R} = \text{Me}$) と **8b** ($\text{R} = \text{iPr}$) を、それぞれオキサベンゾノルボルナジエンとベンジルアミンの不斉開環反応の触媒として利用してみた。その結果、**8b** の反応では生成物が全く得られなかったものの、**8a** を利用した反応では目的物が 73% のエナンチオ選択性で得られてくることが分かった (図 4)。これにより、新たな配位子/金属錯体が不斉触媒として十分に利用可能なこと

図4. 不斉開環反応への応用



を実証できた。

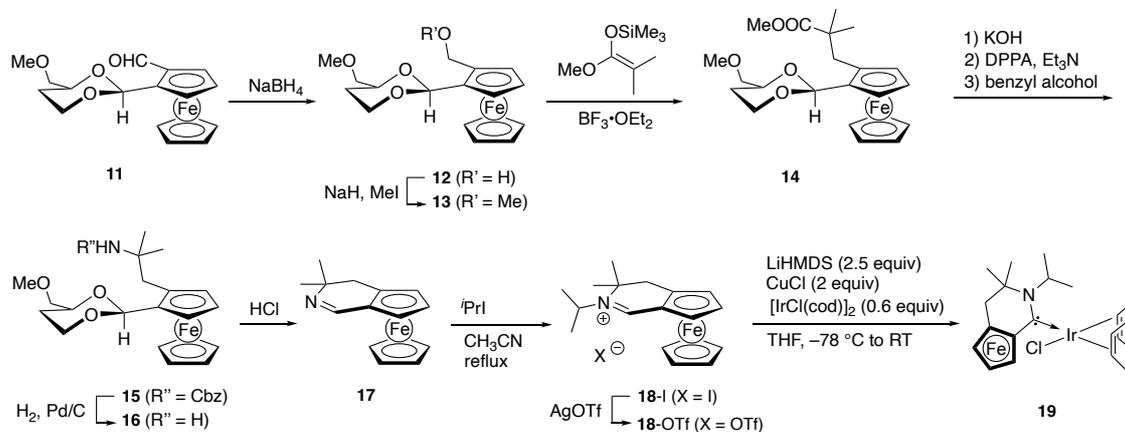
2) 六員環 CAFEc/金属錯体の開発

アゾメチンイリドの副生を防ぐために、六員環内の窒素原子に隣接する炭素原子上に二つのメチル基をもつ新たな CAFEc の開発に取り組んだ。図 5 に示すように、キラルアセタール **11** を出発原料にして、まずはホルミル基を還元することでアルコール **12** を得た。次に **12** の水酸基をメチル化することで得た **13** に対して、ケテンシリルアセタールを作用させることで **14** を合成した。次に、エステル **14** の加水分解後にクルチウス転位を利用することで、Cbz 保護されたアミン **15** を得た。続いて、アミン部位の脱保護を行った後に、アセタール部位の脱保護を伴う環化反応を行うことで、アルジミン **17** を得た。最後に、アルジミン **17** をイソプロピルアイオダイドと反応させることで、カルベン前駆体となるイミニウム塩 **18** の合成を達成した。

以前、六員環内の窒素原子に隣接する炭素原子上に二つのメチル基をもたない CAFEc 前駆体に対して、 $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ 、LiHMDS、および CuCl を作用させた際に得られた Ir 錯体の収率は、わずか 7%であった。

一方、今回開発した新たな CAFEc 前駆体 **18-OTf** を、全く同じ反応条件下で反応させたところ、48%と劇的に改善された収率で目的の Ir 錯体 **19** が生成してくることが分かった。これにより、これまで入手が困難であった六員環 CAFEc 配位子の安定供給が可能になった。

図5. 六員環CAFEc/Ir錯体の合成



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Togo Hideo, Saito Aya, Yoshida Kazuhiro	4. 巻 54
2. 論文標題 Facile One-Pot Preparation of 5-Substituted 4-Iodo-1-tosylpyrazoles from N-Propargyl-N - tosylhydrazines through Iodocyclization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 3114 ~ 3124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0041-1737395	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Seki Mizuki, Yoshida Kazuhiro	4. 巻 87
2. 論文標題 Chiral Bicyclic NHC/Rh Complexes and Their Application to Catalytic Asymmetric Ring-Opening Reaction of Oxabenzonorbornadienes with Amines	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 3007 ~ 3013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c02836	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nakamura Momoko, Yoshida Kazuhiro, Togo Hideo	4. 巻 111
2. 論文標題 Novel preparation of 2,5-diarylpyrroles from aromatic nitriles with 3-arylpropylmagnesium bromides, 1,3-diiodo-5,5-dimethylhydantoin, and BuOK	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 132709 ~ 132709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2022.132709	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ito Kazuki, Sakai Shuta, Yoshida Kazuhiro	4. 巻 88
2. 論文標題 Synthesis of [1]Benzothieno[2,3-b][1]benzothiophenes from 3-Arylbenzo[b]thiophenes through Iodine-Mediated Sulfur Insertion Reaction	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 14797 ~ 14802
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.3c01618	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito Kazuki, Nakamura Kohei, Yoshida Kazuhiro	4. 巻 30
2. 論文標題 Synthesis of [1]Benzothieno[3,2 b][1]benzothiophenes through Iodine Mediated Sulfur Insertion Reaction	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202400220	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 吉田 和弘
2. 発表標題 有機分子の合成研究～アミノ酸・金属触媒・芳香族化合物
3. 学会等名 第9回MPRCセミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安江 里紗、吉田 和弘
2. 発表標題 Rh触媒C-Hアミノ化反応を利用する1,3-二置換アダマンタンの不斉非対称化：アダマンタン母格をもつ光学活性アミノ酸の合成
3. 学会等名 第68回有機金属化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤 和樹、坂井 修大、吉田 和弘
2. 発表標題 ヨウ素を利用するベンゾチエノベンゾチオフエンの合成
3. 学会等名 第24回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 関 瑞希、吉田 和弘
2. 発表標題 キラル二環性NHCロジウム錯体の開発と不斉開環反応への応用
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安江 里紗、吉田 和弘
2. 発表標題 Rh触媒C-Hアミノ化反応を利用する1,3-二置換アダマンタンの不斉非対称化：アダマンタン母格をもつ光学活性アミノ酸の合成
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村 航平、森山 克彦、吉田 和弘、東郷 秀雄
2. 発表標題 Beckmann転位反応を用いた6-置換フェナンスリジン誘導体の新規合成法開発
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤 絢、吉田 和弘、東郷 秀雄
2. 発表標題 ヨウ素の特性を利用したオキサゾール及びピラゾールの新規合成法開発
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村 桃子、吉田 和弘、東郷 秀雄
2. 発表標題 窒素-ヨウ素結合の特性を利用した2,5-ジアリールピロールの新規合成法開発
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤 絢、吉田 和弘、東郷 秀雄
2. 発表標題 ヨウ素の特性を用いたオキサゾールの新規合成法開発とその誘導化
3. 学会等名 第23回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村 桃子、吉田 和弘、東郷 秀雄
2. 発表標題 イミノ窒素ラジカルによる1,5-HATを用いた2,5-ジアリールピロールの新規合成法開発
3. 学会等名 第23回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤 和樹、坂井 修大、吉田 和弘
2. 発表標題 ヨウ素を利用するベンゾチエノベンゾチオフェンの合成
3. 学会等名 第52回複素環化学討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 櫻 采那、小関 裕美子、安江 里紗、吉田 和弘
2. 発表標題 アダマンタン母格をもつ光学活性アミノ酸の合成
3. 学会等名 第67回テルベンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究室ホームページ http://tmco.chem.chiba-u.jp
--

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------