

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 4月30日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22750095

研究課題名（和文） 金属中心自体が立体中心となる金属錯体の立体選択的合成とその不斉触媒作用

研究課題名（英文） Stereoselective synthesis of chiral-at metal complexes and their asymmetric catalysis

研究代表者

松本 和弘（MATSUMOTO KAZUHIRO）

九州大学・大学院理学研究院・助教

研究者番号：40512182

研究成果の概要（和文）：本研究は、金属中心自体が立体中心となる金属錯体、いわゆる chiral-at-metal complex を立体選択的に合成し、これを触媒として用いた不斉反応を開発することを目的としている。金属中心の中心性不斉を制御した種々の金属錯体を用いることで、下記3つの反応において高いエナンチオ選択性を達成した。チタン錯体を触媒として用いたエノールエステル類の不斉エポキシ化反応、アルミニウム錯体によるチオアセタール類の不斉酸化反応、バナジウム錯体を触媒として用いた無保護シアノヒドリンの高エナンチオ選択的合成法の3つである。

研究成果の概要（英文）：The objective of this research is stereoselective synthesis of chiral-at-metal complexes and the development of their asymmetric catalysis. High enantioselectivity has been achieved in the following three asymmetric reactions: titanium-catalyzed asymmetric epoxidation of enol esters, aluminum-catalyzed asymmetric oxidation of thioacetals, and vanadium-catalyzed asymmetric synthesis of non-protected cyanohydrins.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

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：有機合成、不斉反応

1. 研究開始当初の背景

金属錯体を触媒として用いる有機合成反応においては、通常は基質あるいは反応剤が中心金属に配位することで活性化され、目的の反応が進行する。そのため、金属中心自体が不斉中心となる金属錯体、いわゆる“chiral-at-metal complex”は、反応点の極

めて近傍に効果的な不斉場を構築することができるものと予想されることから、優れた不斉触媒として機能することが考えられる。金属中心自体が不斉中心となる金属錯体については以前から多くの報告がなされていたが、その中心性不斉を積極的に制御して、不斉触媒として用いるという試みはあまり

なされていなかった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、金属中心自体が不斉中心となる金属錯体を立体選択的に合成し、これを不斉触媒として用いた不斉反応を開発することである。前項でも述べたように、一般にキラルな金属錯体を触媒として用いる不斉反応では、反応剤あるいは基質が中心金属に配位することで活性化され、反応が進行する。つまり、金属中心のごく近傍が反応点になるので、金属中心自体が不斉中心となる金属錯体触媒は高い不斉誘起能を有することが期待される。本研究では、この金属中心自体が不斉中心となる金属錯体を立体選択的に合成し、これを触媒として用いることで、優れた不斉反応の開発を行った。

3. 研究の方法

本研究では、金属中心自体が不斉中心となる金属錯体として、金属サラレン錯体を用いた。サラレン配位子とは、代表的なONNO直線型四座配位子であるサラレン配位子の2つのイミン結合のうち一方を還元した配位子である(図1)。

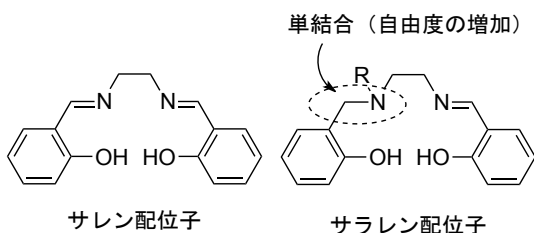


図1 サレン配位子およびサラレン配位子の構造

金属サラレン錯体においてサラレン配位子は一般に平面4配位(トランス配位)しやすいのに対して、金属サラレン錯体においてサラレン配位子は、片方のフェノール性水酸基がアピカル位を占める配位構造を取りやすい(図2)。

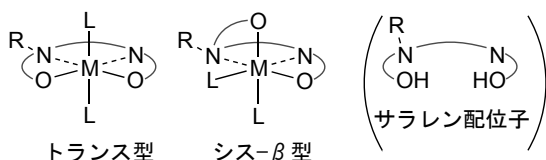


図2 トランス型配位とシス-beta型配位

これはサラレン配位子がフェノール部位を

2つ含むことに加えてイミンの二重結合を2つ含むため平面性が高いのに対して、サラレン配位子では2つのイミン二重結合の一方が単結合になっていることから、コンホーション的な自由度が比較的高くなっているためである。これにより還元された方のフェノール性水酸基がアピカル位を占めることができるようになる。この構造をシス-beta型構造というが、このとき金属錯体自体がキラルとなっており、金属中心は不斉中心となっている(図3)。

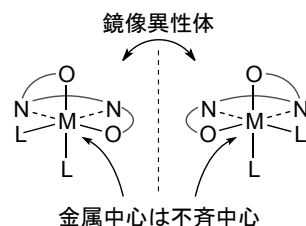


図3 シス-beta型金属サラレン錯体の構造的特徴(chiral-at-metal complex)

本研究では、このシス-beta型の金属サラレン錯体が chiral-at-metal complex となることに着目し、これを触媒として用いた不斉反応の開発研究を行った。金属中心における中心性不斉の制御については、サラレン配位子のエチレンジアミン部位に適切な不斉要素を組み込むことにより、これが効果的に中心性不斉へと転写されるものと考えた。

4. 研究成果

(1) チタン錯体を触媒として用いたエノールエステル類の不斉エポキシ化反応の開発(図4): チタン-サラレン錯体はシス-beta型構造をとることができ、過酸化水素と反応して生成するeta²型のヒドロペルオキシ種もシス-beta構造を有しているものと考えられ、このとき金属中心は不斉中心となる。研究代表者はこれまでの研究において、このヒドロペルオキシ種が配子上のアミン水素と水素結合を形成することで活性化され、オレフィンの不斉エポキシ化を円滑かつ高エナンチオ選択的に触媒することを報告していた。この不斉エポキシ化反応は、安価で環境調和性の高い酸化剤として注目を集めている過酸化水素水を用いることができるという利点も有している。そこで本研究では、このチタン-サラレン錯体を用いたオレフィンの不斉エポキシ化反応のさらなる展開を狙って、エノールエステル類の不斉エポキシ化へと応用した。エノールエステルは対応するカルボニル化合物から容易に合成することができ、生成するエポキシドは、単純なエポキシドに

比べて酸化度が高いうえ、さらなる酸素官能基を有することから、より高度なキラルビルディングブロックとなる。検討の結果、アルデヒド由来のZ体のエノールエステルを基質に用いた際に、高エナンチオ選択的に反応が進行し、目的とするエポキシドが高収率で得られることを見出した。エステル置換基の立体的要求を適宜調整することで、R置換基としてアルキル基を有するエノールエステルだけでなくフェニル基を有する基質であっても高いエナンチオ選択性を得ることができた。また、得られたエポキシドは鏡像異性体過剰率を損なうことなく、有用な合成中間体であり、なおかつ生理活性物質によく見られる部分構造であるジオールへと変換することができた。

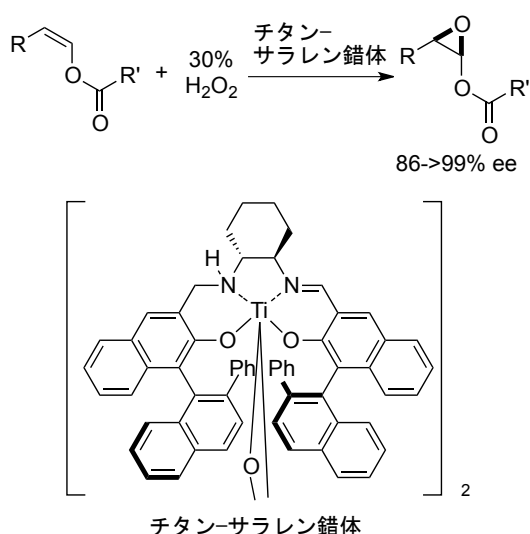


図4 チタン-サラレン錯体を触媒として用いたエノールエステルの不斉エポキシ化反応

(2) アルミニウム-サラレン錯体を用いたチオアセタール類の高立体選択的酸化反応の開発(図5): 研究代表者らは以前の研究において、アルミニウム-サラレン錯体が過酸化水素を酸化剤として用いたスルフィドの不斉酸化反応を効率よく触媒することを報告していた。この反応では幅広い鎖状および環状スルフィドの不斉酸化において非常に高いエナンチオ選択性が得られていたが、これは前述のチタン-サラレン錯体と同様に、アルミニウム-サラレン錯体が過酸化水素と反応することで η^2 型のヒドロペルオキシ種が生成し、これが反応活性種として働いているためだと考えている。そこで本研究では、アルミニウム-サラレン錯体を触媒に用いてチオアセタール類の不斉酸化反応の検討を行った。チオアセタールの不斉酸化では、ジ

アステレオ選択性の問題やジスルホキシドなどの生成に関わる過剰酸化の問題が生じるため、一般に単純なスルフィドの不斉酸化反応に比べて系が複雑化することが知られている。しかしながら、アルミニウム-サラレン錯体を触媒として用いた不斉酸化では、光学活性なアルミニウム錯体によるアセタール基質の立体認識が非常に効果的に働いたため、非常に高いエナンチオおよびジアステレオ選択性が得られた。また、過剰酸化によるジスルホキシドなどの生成もほとんど起こっておらず、本酸化法の優れた立体認識能を明らかにすることができた。この優れた立体認識能は、サラレン配位子が構築している不斉環境によるものだけでなく、その不斉が反応活性種の金属中心の中心性不斉へと効率的に転写さて、これらが協奏的に働いたために発現したものと考えている。本不斉酸化反応はこれまでに報告されている手法に比べて格段に高いジアステレオおよびエナンチオ選択性を示した。

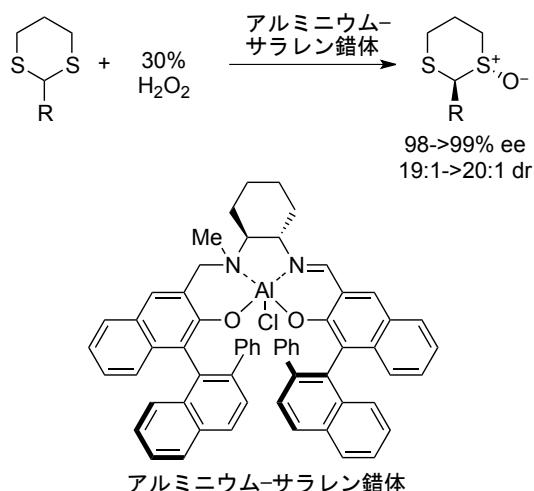
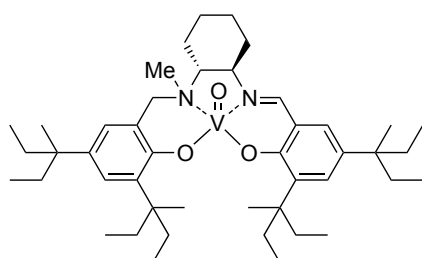
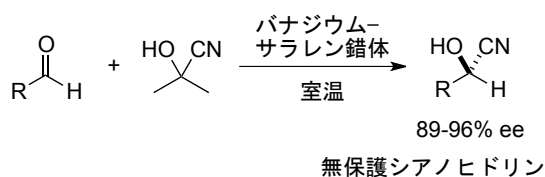


図5 アルミニウム-サラレン錯体を触媒として用いたチオアセタールの不斉酸化反応

(3) パナジウム-サラレン錯体を用いた無保護シアノヒドリンのエナンチオ選択的合成法の開発(図6): 光学活性なシアノヒドリンは様々なキラル化合物へと容易に変換することができる有用なキラルビルディングブロックの一つである。その一般的な合成法は、カルボニル化合物に対する不斉シアノ化反応である。しかしながら、従来の方法ではシアノ化トリメチルシリルなどの比較的高価なシアノ化剤が用いられており、なおかつ一次生成物は水酸基がシリル基で保護されたシアノヒドリンである。これは、無保護のシアノヒドリンが比較的容易にラセミ化あるいは逆反応を起こしてしまうことに起

因する。また、一般にアルデヒドの不斉シアノ化反応は低温下で行われることが多く、これも上述のラセミ化などに対応するためである。研究代表者らは、以前の研究においてバナジウム-サラレン錯体がアセトンシアノヒドリンをシアノ化剤として用いた不斉ヒドロシアノ化反応について報告しており、この反応では無保護の光学活性シアノヒドリンを合成することができる。しかしながら、高いエナンチオ選択性を得るためには、低温下で反応を行う必要があり、なおかつ10モル%もの触媒を用いなければならなかった。そこで、本研究において詳細な速度論実験を行ったところ、室温においても初めは高エナンチオ選択的にシアノヒドリンが得られ、その後徐々に鏡像異性体過剰率が低下していくことがわかった。そこで、改めて反応条件の精査を行ったところ、室温においても光学純度を損なうことなく無保護のシアノヒドリンを高エナンチオ選択的に合成することができる反応条件を見出した。さらにこの条件においては、懸案であった触媒量を0.2~0.4モル%まで低減することができ、反応時間も大幅に短縮することができた。



バナジウム-サラレン錯体

図6 バナジウム-サラレン錯体を触媒として用いた無保護シアノヒドリンの室温における高エナンチオ選択的合成法

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4件)

- ① Kazuhiro Matsumoto, Chao Feng, Satoshi Handa, Takuya Oguma and Tsutomu Katsuki, Asymmetric epoxidation of (Z)-enol esters catalyzed by titanium(salalen) complex with aqueous

hydrogen peroxide, *Tetrahedron*, 査読有、Vol.67, No.35, 2011, pp.6474-6478
DOI: 10.1016/j.tet.2011.06.022

- ② Konstanze K. Gruner, Thomas Hopfmann, Kazuhiro Matsumoto, Anne Jäger, Tsutomu Katsuki and Hans-Joachim Knölke, Efficient iron-mediated approach to pyrano[3,2-a]carbazole alkaloids—first total syntheses of *O*-methylmurrayamine A and 7-methoxymurrayacine, first asymmetric synthesis and assignment of the absolute configuration of (–)-*trans*-dihydroxygirinimbine, *Organic and Biomolecular Chemistry*, 査読有、Vol.9, No.7, 2011, pp.2057–2061
DOI: 10.1039/c0ob01088j
- ③ Junichi Fujisaki, Kenji Matsumoto, Kazuhiro Matsumoto and Tsutomu Katsuki, Catalytic Asymmetric Oxidation of Cyclic Dithioacetals: Highly Diastereo- and Enantioselective Synthesis of the *S*-Oxides by a Chiral Aluminum(salalen) Complex, *Journal of American Chemical Society*, 査読有、Vol.133, No.1, 2011, pp.56–61
DOI: 10.1021/ja106877x
- ④ Yoshifumi Sakai, Junko Mitote, Kazuhiro Matsumoto and Tsutomu Katsuki, Room-temperature synthesis of Enantioenriched non-protected cyanohydrins using vanadium(salalen) catalyst, *Chemical Communication*, 査読有、Vol.46, 2010, pp.5787–5789
DOI: 10.1039/C0CC00588F

[学会発表] (計6件)

- ① 松本和弘、馮超、半田聡、小熊卓也、香月勲、チタン-サラレン触媒を用いた(Z)-エノールエステルの不斉エポキシ化、日本化学会第92春季年会(2012)、2012年3月26日、慶應義塾大学、神奈川
- ② 松本和弘、馮超、半田聡、小熊卓也、香月勲、チタン-サラレン触媒を用いた(Z)-エノールエステルの不斉エポキシ化反応、第41回複素環化学討論会、2011年10月22日、崇城大学市民ホール、熊本
- ③ Kazuhiro Matsumoto and Tsutomu Katsuki, Development of Chiral Titanium Complexes for Asymmetric Olefin Epoxidation Using Aqueous Hydrogen Peroxide as Oxidant, the 2011 International Symposium on Molecular Systems ~Global COE Symposium for Young Researchers~, 2011年5月10日、ザ・ルイガンズ、福岡
- ④ 重永美由希、松本和弘、香月勲、C₃対称

トリスフェノールアミン錯体のプロペ
ラ型不斉制御と不斉反応への応用、日本
化学会第91春季年会(2011)、2
011年3月27日、神奈川大学、神奈
川

- ⑤ 松本和弘、境芳郁、三戸手順子、香月勲、
バナジウム-サラレン錯体を触媒として
用いた無保護シアノヒドリンの高エナ
ンチオ選択的合成法の開発、日本化学会
第91春季年会(2011)、2011
年3月26日、神奈川大学、神奈川
- ⑥ 松本和弘、境芳郁、三戸手順子、香月勲、
バナジウム-サラレン錯体を触媒として
用いた無保護シアノヒドリンの高エナ
ンチオ選択的合成法の開発、第98回有
機合成シンポジウム、2010年11月
5日、早稲田大学国際会議場

[図書] (計1件)

- ① Kazuhiro Matsumoto and Tsutomu Katsuki,
Elsevier, 5.3 Oxidation: Epoxidation (Allylic
Alcohol, Homoallylic Alcohol, Simple C=C,
Electroc Deficient C=C), *Comprehensive
Chirality, Vol. 5*, 2012, pp.69-121.
ISBN: 978-0-08-095168-3

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松本 和弘 (MATSUMOTO KAZUHIRO)
九州大学・大学院理学研究院・助教
研究者番号：40512182