

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：34408

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25810066

研究課題名(和文) ホストゲスト化学を基盤としてO/W型エマルションを利用する遷移金属触媒の開発

研究課題名(英文) Development of New Transition Metal Catalyst Based on Host-Guest Chemistry Using O/W Emulsion Method

研究代表者

津田 進 (TSUDA, SUSUMU)

大阪歯科大学・歯学部・助教

研究者番号：50581021

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：シクロデキストリン(CD)を有するイミダゾリウム塩(L1-L9)をCD-NHC配位子の前駆体として合成し、ボロン酸を用いたアルデヒドへの不斉1,2-付加反応へ適用した。すべてのCD-NHC配位子で対応するジアリールメタノールが得られたが、L4, L7およびL8において特に良い光学収率(80% ee, 94% ee, 83% ee)が見出された。また、CDを有するシクロペンタジエンをモノシル化完全メチルCDとCpLiとをLiI存在下で反応させて得ることができた。このCD-Cp配位子を用いて内部酸化剤を有するベンズアミドへのアルケンの不斉環化反応に用いたが、環化生成物の光学収率は10%であった。

研究成果の概要(英文)：We developed a new family of imidazolium salts (L1-L9) bearing a CD (α-, β- and γ-CD) as precursors of N-heterocyclic carbene (NHC) ligands for asymmetric rhodiumcatalyzed 1,2-addition of arylboronic acids to aldehydes. The arylation of aldehydes has been successfully achieved by using L1, L2, and L5, but gave the corresponding diarylmethanols with only low ee values. The ee values were remarkably enhanced by L4, L7 and L8 to 80% ee, 94% ee and 83% ee, respectively. Secondly, we synthesized CD-linked Cyclopentadienes (L10-L12) as Cp ligand precursors by reacting permethylated cyclodextrin monotosylates with cyclopentadienyl lithium in the presence of lithium iodide. Cp-rhodium complexes was also synthesized from the precursors with Rh(COD)complex in the presence of sodium carbonate. We applied these Rh complexes for the asymmetric oxidative cycloaddition of benzamides and alkenes. The enantiomeric excess of the product were around 10% ee.

研究分野：超分子化学

キーワード：シクロデキストリン 遷移金属触媒

### 1. 研究開始当初の背景

遷移金属触媒による C-C 結合形成反応の開発では、高位置・高立体選択性や高効率化が要求されるため、生体システム様の分子認識に基づく高性能な遷移金属触媒の開発に対する期待は高い。立体・電子的に精密設計された配位子を用いて高選択性、高効率化を狙った反応開発が精力的に始まったのは比較的最近のことであり、分子認識に基づく触媒開発は途上段階にあり、新規参入の余地は大きい。これらを背景として、分子認識を代表するホストゲスト化学を巧みに利用しこれまでにない高性能な遷移金属触媒の開発を目指した。シクロデキストリン(CD)はホストゲスト化学を代表するホスト分子であり、 $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -CD の順に 6,7,8 個のグルコースが環状に連なる。CD が水中で様々な有機物を疎水性の空孔内に取り込むことに着目して遷移金属触媒反応への応用を調べると、その基質取込能によって高い選択性・反応活性を示した触媒は意外にも少ない。良例は、ホスフィン系やアミノアルコール系配位子が  $\alpha$ -,  $\beta$ -CD に連結された CD 配位子を用いる位置選択的なヒドロホルミル化や不斉水素化反応など数例に限られる (ACIE 1997, 865; ACIE 2004, 6731.)。

### 2. 研究の目的

上記の背景から、ホストゲスト化学に基づく高性能な遷移金属触媒の開発に対して、分子触媒を構成する配位子として近年注目されている含窒素複素環式カルベン(NHC)配位子やシクロペンタジエニル(Cp)配位子に、一方で、CD については反応中間体のような比較的サイズの大きな構造を取り込み可能な  $\alpha$ -CD にそれぞれ着目した。特に、NHC 配位子は強い 供与性を示し、強く金属と結合して触媒活性種を安定に保つことが可能であり、Grubbs 触媒に代表されるように有用な触媒の構成成分となりえる。また、NHC 配位子はアゾリウム塩などを前駆体として系中で容易に発生させることができ、ホスフィンフリーであることから環境調和型の配位子とも言える。これらのことを踏まえて、まず、CD に対して NHC 配位子を連結した CD-NHC 配位子群を設計・合成し、種々の遷移金属触媒反応への応用することを目的とした。また、開発する CD 触媒は界面活性剤様の両親媒性物質として働き、基質とともに O/W 型エマルジョンが形成されることが想定された。つまり、基質の濃縮効果が期待され、高効率な触媒開発が期待されたため、詳細を検討することとした。

### 3. 研究の方法

#### (1)新規 CD 配位子の開発

配位子部位となる NHC や Cp 骨格の CD への導入は、モノトシル化 CD および、モノトシル化完全メチル CD を用いて誘導化を検討した。CD-NHC 配位子は、触媒反応時に系中発生

させることとして、その前駆体となる CD を連結したイミダゾリウム塩の合成に着手し、各種イミダゾールと各種モノトシル CD の組み合わせを試行し、各種 CD イミダゾリウム塩を得た。また、CD-Cp 配位子は、Cp リチウムとモノトシル化完全メチル CD との反応によって得た。

(2)ロジウム触媒を用いたアルデヒド類・エノン類へのボロン酸の不斉 1,2-付加反応および 1,4-付加反応への応用

一般にロジウム触媒を用いた 1,2-付加反応や 1,4-付加反応では、ロジウム触媒に対してボロン酸のトランスメタル化が生じ、アルデヒドやエノンが接近・配位しつつロジウム-炭素結合へ挿入し、加水分解によりジアリールメタノールが生成するとともにロジウム触媒が再生するサイクルが提唱されている。そのサイクル中で不斉が発現するのはアルデヒド・エノンの挿入段階であり、その遷移状態が不斉場である CD 空孔内で認識されれば、不斉合成によって片一方の光学活性なジアリールメタノールが生成することとなる。これらの中間化合物が <sup>1</sup>H NMR 測定で観測できるのであれば、各種 2 次元 NMR 測定にて近接水素間のクロスピークから立体的な位置関係を考察することとした。また、CD 包接作用による誘起円二色性の発現も予測されたため、吸収および円二色性スペクトル測定を測定して、立体配置の解析の一助とすることとした。また、これらの中間体が観測できない場合には、間接的解析から状況証拠を蓄積し、中間体構造を考察することとした。すなわち、包接されないような嵩高い基質を用いたときのエナンチオ選択性を評価したり、水酸基をメチル化した CD 配位子を用いて、基質、金属、CD の 3 成分間の水素結合、配位結合の変化がエナンチオ選択性、触媒の安定化に与える影響を評価することとした。

(3)ロジウム触媒を用いたベンズアミドへのアルケンの不斉環化反応への応用

ロジウム触媒を用いた内部酸化剤を有するベンズアミドとアルケンの不斉環化反応に対して CD-Cp 配位子の適用を試みた。この系も不斉発現に関与する遷移状態を CD 空孔内に取り込むことが可能であり、光学活性な環化体を効率よく生成することができると期待した。

### 4. 研究成果

(1)新規 CD 配位子の開発はモノトシル化 CD およびモノトシル化完全メチル CD を出発原料として、誘導化を計った。モノトシル体および対応するイミダゾール誘導体を DMF 中加熱し、再沈殿法により DMF および過剰量のイミダゾール誘導体を除去後、アンバーライトを用いてカウンターイオンを Cl<sup>-</sup>とした。イミダゾール誘導体として、N-メチルイミダゾール、N-メシチルイミダゾール、N-ジイソプロピルフェニルイミダゾールの 3 種類を、モノトシル化 CD として、環サイズの異なる

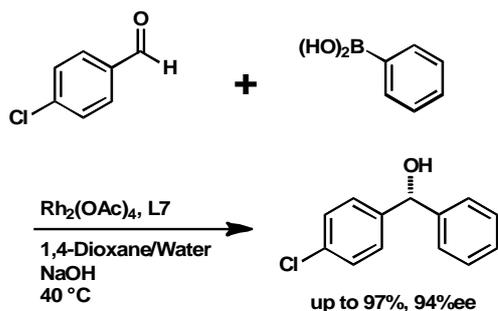
-CD、 $\beta$ -CD、 $\gamma$ -CD の 3 種類を用いて、総当りの 9 つの組合せで CD-NHC 配位子(L1~L9) を中程度の収率で得ることが出来た。



	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
Me	L1	L4	L7
Mes	L2	L5	L8
Dipp	L3	L6	L9

また、モノトシル化完全メチル CD および、シクロペンタジエニルリチウムをヨウ化リチウム存在下 THF 中で加熱し、後処理後シリカカラムクロマトグラフィーにて精製することによって CD-Cp 配位子(L10:  $\beta$ -CD, L11:  $\beta$ -CD, L12:  $\beta$ -CD) を中程度の収率で得ることに成功した。

(2)得られた CD-NHC 配位子をロジウム触媒を用いたアルデヒド類・エノン類へのボロン酸の不斉 1,2-付加反応および 1,4-付加反応に適用して検討した。このボロン酸を用いた不斉付加反応は、最近になり Ru-bipam 系触媒(ACIE, 2009, 4414.)、Rh-ジエン系触媒(CC, 2009, 5713.)、Rh-binap 系触媒(OL, 2010, 2520.)などが開発された比較的新しい反応である。1,2-付加反応の検討の結果、 $\beta$ -CD およびメチル基を組み合わせた CD-NHC 配位子(L7)において、対応する光学活性なジアリールメタノール(単離収率 97%、エナンチオマー過剰率 94%)を得た。



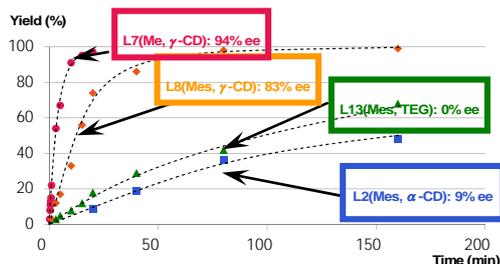
その他の CD-NHC 配位子を用いた検討により得られたジアリールメタノールの収率およびその光学収率を下記にまとめた。

	$\beta$ -CD	$\beta$ -CD	$\beta$ -CD
Me	L1: 15%, 7% ee	L4: 52%, 80% ee	L7: 97%, 94% ee
Mes	L2: 71%, 9% ee	L5: 81%, 44% ee	L8: 97%, 83% ee
Dipp	L3: 80%, 18% ee	L6: 86%, 47% ee	L9: 98%, 89% ee

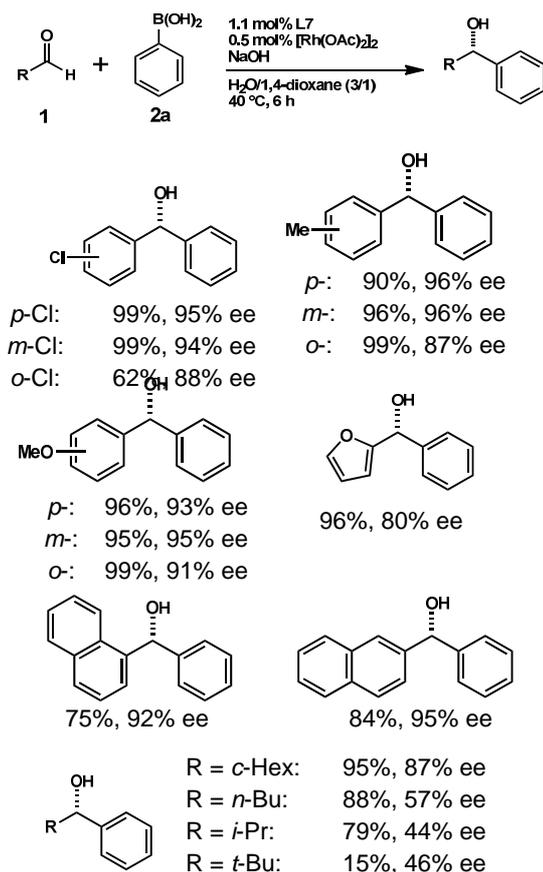
その結果、ベンゼン環程度の芳香族化合物を強く取り込むことによって選択性が向上するであろうと見込まれていた  $\beta$ -CD 系(L1~L3)において低いエナンチオ選択性が見られた。一方、ナフタレン程度の芳香族化合物を 2 分子取り込むことが可能な  $\beta$ -CD 系(L7~L9)において、収率、エナンチオマー過剰率

はともに高いことがわかった。

L2、L7 および L8 を用いた際の生成するジアリールメタノールの収率について経時変化を比較した。なお、比較対照として CD の代わりにトリエチレングリコール(TEG)を導入した NHC 配位子(L13)も別途用意した。その結果、空孔の狭い  $\beta$ -CD では極めて反応がゆっくり進行し、エナンチオ選択性が低いことが分かった。一方、空孔の広い  $\beta$ -CD では高いエナンチオ選択性を有しながらも、極めて速く反応が進行しており、もう一方の置換基(R)が最も立体的に小さなメチル基において最も速いことが明らかとなった。



一般汎用性について検討した。 $H_2O/1,4$ -dioxane(3/1) 混合溶媒中、 $[Rh(OAc)_2]_2$  および CD-NHC 配位子(L7)を用いて各種アルデヒド 1 とボロン酸 2a を反応させた結果をまとめた。クロロベンズアルデヒド、メチルベンズアルデヒド、メトキシベンズアルデヒドについては、電子求引性・電子供与性置換基に関わらず反応は円滑に進行



した。また、置換基がオルト位に位置する場合は選択性が僅かに低下するものの、高いエナンチオ選択性を示した。かさ高いナフトアルデヒドについては、収率がやや低下したものの高いエナンチオ選択性を示した。一方、立体的に小さなフルフラールは円滑に反応したがエナンチオ選択性はやや低くなった。また、脂肪族アルデヒドについても、適当なサイズでないものはエナンチオ選択性が低いことが示された。

当初予定していた中間体の観測は中間体の観測が困難であったため、観測には至らなかったものの、基質展開による結果から、生成物の光学収率と基質のサイズに一定の相関が見られることから、配位子に連結した CD 空孔内で遷移状態が認識され光学活性の生成物が得られていると推察した。また、完全メチル CD が連結した NHC 配位子も別途合成して検討を行ったが、生成物の光学収率は 5 ~ 10% 低下したのみで大きく低下することはなかった。

(3) 得られた CD-Cp 配位子をロジウム触媒を用いた内部酸化剤を有するベンズアミドへのアルケンの不斉環化反応へ適用して検討した。最近、この反応系では  $C_2$  対称の CpRh 錯体系 (*science*, 2012, 504.) や、タンパク質の不斉環境を使用した Rh 錯体系 (*science*, 2012, 500.) において環化生成物の高い光学収率が達成されており、不斉反応としては比較的新しい反応である。まず、この反応に用いる Rh 錯体を、各 CD-Cp 配位子(L10~L12) と Rh(COD)錯体とを炭酸ナトリウム存在下で反応させ 1 つの CD-Cp 配位子を含む 1 価の CpRh 錯体として得た。これを用いて、初期検討を行ってみたが、生成物は得られるものの、光学収率は 10% 前後となり、期待した結果は得られなかった。

## 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)

〔学会発表〕(計 4 件)

- (1) 山内大樹, 津田 進, 岩崎孝紀, 藤原眞一, 国安 均, 神戸宣明, メチル化シクロデキストリンを連結したシクロペンタジエニル配位子の合成と応用, 日本化学会第 95 春季年会, 2015 年 3 月 28 日, 日本大学(千葉県、船橋市)。
- (2) 山内大樹, 津田 進, 岩崎孝紀, 藤原眞一, 国安 均, 神戸宣明, メチル化 CD 連結 NHC-Rh 触媒によるアリールボロン酸のエナンチオ選択的 1,2-付加反応, 第 31 回シクロデキストリンシンポジウム, 2014 年 9 月 11 日, 島根県民会館(島根県、松江市)。
- (3) 高橋亮太, 津田 進, 岩崎孝紀, 朝日 薫, 藤原眞一, 国安 均, 神戸宣明, シクロデキストリンの不斉場を利用したロジウム触媒によるアリールボロン酸のエノン

類へのエナンチオ選択的 1,4-付加反応, 第 40 回有機典型元素化学討論会, 2013 年 12 月 7 日, 近畿大学(大阪府、東大阪市)。

- (4) 高橋亮太, 津田 進, 岩崎孝紀, 朝日 薫, 藤原眞一, 国安 均, 神戸宣明, CD 連結 NHC 配位子-ロジウム触媒によるエノン類へのアリールボロン酸の 1,4-付加反応生成物キラリティーの反転, 第 30 回シクロデキストリンシンポジウム, 2013 年 9 月 12 日, くまもと県民交流館パレア(熊本県、熊本市)。

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.osaka-dent.ac.jp/study/course/kagaku>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

津田 進 (TSUDA Susumu)

大阪歯科大学・歯学部・助教

研究者番号: 50581021