

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 30 年 5 月 7 日現在

機関番号：34416

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26410127

研究課題名(和文) 反応試薬仕込み順の違いによる立体選択性の逆転を実現するための金属錯体触媒系の開発

研究課題名(英文) Inversions in asymmetric conjugate addition reaction of cyclic enones catalyzed by the Cu/NHC-AgX system

研究代表者

坂口 聡 (Sakaguchi, Satoshi)

関西大学・化学生命工学部・教授

研究者番号：50278602

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：キラルなヒドロキシアミド置換基を有するエチレン((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)基架橋型N-ヘテロサイクリックカルベン(NHC)-Ag錯体共存在下、Cu触媒による共役付加反応において、反応基質の仕込み手順の違いによって立体選択性が反転することを発見した。  
NHC-Ag錯体とCuOTfを含むTHF溶液に、エノンを加えた後ジアルキル亜鉛を加える手法では、R体の1,4-付加物が得られた(Method A)。  
それに対し、Method Aと同一の触媒を含むTHF溶液に、ジアルキル亜鉛を加えた後、エノンを追加するMethod Bでは、S体の生成物を与えた。

研究成果の概要(英文)：We reported that the chiral (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-bridged azolium salt bearing hydroxy-amide group or the corresponding N-heterocyclic carbene (NHC)-Ag complex promoted the Cu-catalyzed asymmetric conjugate addition reaction. Interestingly, the reversal of enantioselectivity was achieved by changing the order of addition of starting materials. When dialkyl zinc was added to THF solution containing CuOTf, NHC-Ag complex (or azolium salt) and enone, the reaction produced the corresponding 1,4-adduct (Method A). In contrast, the enantioselectivity of the 1,4-addition reaction was reversed when enone was added to the mixture of a Cu(I) salt, NHC-Ag complex and dialkyl zinc (Method B).

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉触媒反応 カルベン配位子 共役付加反応 銅触媒反応 金属錯体 錯体触媒 立体反転 アート  
錯体

### 1. 研究開始当初の背景

アニオン性官能基をもつキラルなカルベン(NHC)配位子は多座配位型となり、配位子上の立体配向性置換基が中心金属近傍に位置することで、配位子のキラリティーを効果的に活用できると期待される。このような観点から 2004 年 Arnold らによりアルコキシ/NHC 配位子、Hoveyda らによりアリールオキシ/NHC 配位子がそれぞれ開発され、不斉触媒反応への応用が報告された。現在では国内外合わせて 6 つほどの研究グループが、アニオン性官能基を有する NHC 配位子を用いた不斉触媒反応の開発を行っているが、その成功例は少なく開発途上の段階にある。2007 年より報告者は入手容易な光学活性アミノ酸を用い、NHC 配位子前駆体であるヒドロキシアミド官能基化されたアゾリウム塩を創生した。それを利用したアニオン性アミダト/NHC-Pd 錯体の合成に成功し、従来困難とされてきた鎖状アルケンとアリールボロン酸の触媒的不斉 Boron-Heck 反応を達成した。

この Pd 触媒反応に高活性であったヒドロキシアミド官能基化されたアゾリウム塩を利用し、Cu 触媒による不斉共役付加反応を試みたところ、興味深いことに  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  を触媒前駆体に用いた場合は、*S* 体の共役付加生成体が高選択的に生成し、一方、同じ不斉配位子と  $\text{Cu}(\text{acac})_2$  を組み合わせた触媒系では、*R* 体の付加体が良好な選択性で得られることを発見した。このキラル NHC 配位子は、アゾリウム環とヒドロキシアミド基がメチレン(- $\text{CH}_2$ -)基で連結されているが、さらなる配位子のデザインとして、メチレン(- $\text{CH}_2$ -)基の代わりにエチレン(-( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>-)基で連結させた第 2 世代型配位子の開発も行い、Cu 触媒不斉共役付加反応が先と同様に効率良く進行することを見出し報告してきた。

### 2. 研究の目的

上述した一連の触媒反応研究の過程で、ごく最近ヒドロキシアミド基をエチレン(-( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>-)基で連結させた第 2 世代型 NHC 配位子を利用する Cu 触媒不斉共役付加反応において、同じ NHC 配位子ならびに Cu 触媒前駆体の使用にもかかわらず、反応試薬の仕込み順序を単に変えることによって、両鏡像体生成物をつくりわけできることを発見した。従来の不斉触媒反応において、このような反応仕込み順の違いによる立体反転の例は知られていない。そこで、本研究ではこの現象を詳細に検討し、天然アミノ酸から誘導したキラルな NHC 配位子を用いる触媒反応において、反応試薬の仕込み順序の違いによって、両鏡像体生成物を高立体選択的につくりわけける手法を確立することを目指し、次の 3 点に関して研究を行った。

(1) リンカー部位としてエチレン(-( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>-)基を有する NHC 配位子前駆体であるヒドロキシアミド官能基化されたアゾリウム塩は、潮

解性があるためその取り扱いに特別な注意を要することが予備的な検討からわかっている。そこでこの問題点を解決するために、様々な置換基をもつ一連のアゾリウム塩を調製後、 $\text{Ag}_2\text{O}$  と反応させることで、NHC-Ag 錯体へ変換する手法を確立する。

(2) 合成した NHC-Ag 錯体を利用し、Cu 触媒存在下、エノンとジアルキル亜鉛の反応において、試薬仕込み順序を変えることにより立体反転した共役付加生成物をそれぞれ任意に合成するための新触媒システムの開発を行う。触媒反応条件の最適化や、配位子上の置換基が不斉触媒反応に与える影響ならびに、様々な環状エノンへの本触媒系の適用などに関して系統的な検討を行う。

(3) (2)で検討した触媒反応のメカニズムに関する知見を得る目的で、エチレン(-( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>-)基架橋型 NHC 配位子を有する金属錯体を合成し、分光学的手法によってその錯体の構造解析を行い、錯体化学で得られた知見をもとに触媒活性種の解明を行う。

### 3. 研究の方法

(1) 本研究で使用したエチレン(-( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>-)基架橋型アゾリウム塩は、3段階を経てベンズイミダゾールから誘導した。アゾリウム塩から NHC-Ag 錯体への変換は酸化銀法を採用した。すなわち、合成した一連のアゾリウム塩と  $\text{Ag}_2\text{O}$  の反応を、ジクロロメタン中室温で行うことで、NHC-Ag 錯体が空気中で安定な白色固体として得られた。

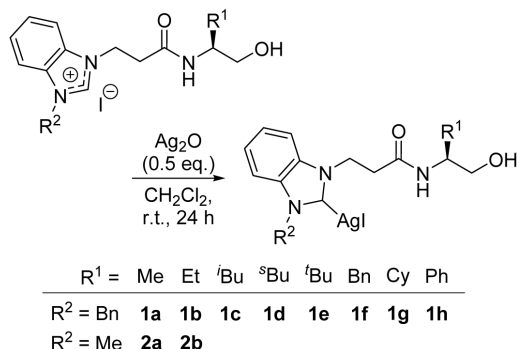
(2) 不斉共役付加反応は、所定量のエノンとジアルキル亜鉛を、触媒量の Cu 塩およびアゾリウム塩存在下、THF 中室温で 3 時間攪拌させることによって行った。1 価の  $\text{CuOTf}$  と NHC-Ag 錯体を含む THF 溶液にエノンを加え、その後  $\text{Et}_2\text{Zn}$  を加える方法によって、1,4-付加体が得られた(以下 Method A と表記)。一方、Method B として、NHC 前駆体、Cu 前駆体を含む THF 溶液に  $\text{Et}_2\text{Zn}$  を加え、その後エノンを加える方法では、Method A とは異なる絶対配置をもつ 1,4-付加体が主生成物となった。

(3) Cu 前駆体と NHC 配位子を THF 中で攪拌して生じる沈殿を含む溶液から、触媒活性を示さない固体ならびに、触媒活性を示す液 **Z** が得られた。ろ液 **Z** を乾固した物質 **Z'** は空気中で安定であった。この **Z'** は、不斉共役付加反応を促進し、それぞれの Method における反応で、立体反転した生成物が生成した。

### 4. 研究成果

(1) 本研究は、まず、NHC-Ag 錯体の合成から開始した。エチレン(-( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>-)基架橋型アゾリウム塩と  $\text{Ag}_2\text{O}$  の反応は、ジクロロメタン中室温で進行し、NHC-Ag 錯体が得られた(Scheme 1)。アゾリウム塩は、潮解性が高いために精密な取扱いが困難であったが、幸運にも、NHC-Ag

錯体に変換することによって、空气中に安定な固体として錯体を得ることができた。NHC-Ag 錯体の  $^1\text{H-NMR}$  において、その前駆体であるアゾリウム塩で観測された C2 位水素のシグナルが消失した。また、NHC-Ag 錯体の  $^{13}\text{C-NMR}$  では、191 ppm にシグナルが新たに観測されたことから C-Ag 結合の形成が示唆された。さらに、NMR におけるアミド基とヒドロキシ基のシグナルの解析から、単座の錯体であると推測された。なお、元素分析を行った結果も想定構造を支持するものであった。本法により、様々な置換基を有する一連の NHC-Ag 錯体を調製した (Scheme 1)。



**Scheme 1**

(2) Cu 触媒共役付加反応において、同一のキラル配位子、Cu 触媒前駆体ならびに反応溶媒を用いた条件下で、反応基質の仕込み手順の違いによって、生成物の立体化学が反転することを見出した。試薬の仕込み方法として、エチレン(- $(\text{CH}_2)_2$ -)基架橋型のキラル NHC-Ag 錯体および CuOTf を含む THF 溶液に、エノンを加え、その後  $\text{Et}_2\text{Zn}$  を加える方法 (Method A)、そして、この触媒を含む THF 溶液に  $\text{Et}_2\text{Zn}$  を加え、その後エノンを加える方法 (Method B) を採用した。2-シクロヘキセン-1-オン(3) と  $\text{Et}_2\text{Zn}$  の反応において、Method A では R 体の付加体((R)-4)、Method B では S 体の付加体((S)-4)がそれぞれ得られた。本反応系において鍵となるキラル配位子である NHC-Ag 錯体上の置換基  $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  が触媒反応に与える影響について調査した (Table 1)。

Method A において、立体配向性置換基  $\text{R}^1$  基としては、 $^s\text{Bu}$  基や  $^t\text{Bu}$  基が有効であったが、そのかさ高さは重要ではなく、Et 基でも 70% を超える不斉収率となった。また、 $\text{R}^2$  基が Me 基のときと比較して、Bn 基の場合のほうが 10% 程度高いエナンチオ過剰率となった。Method A による反応とは対照的に、Method B では  $\text{R}^1$  基の影響が大きく現れ、 $\text{R}^1$  基中の不斉炭素に隣接する基がメチル基およびメチレン基の場合に良好な結果が得られた。一方、メチン基では中程度の立体選択性であった。さらに  $^i\text{Bu}$  基の場合では、生成物の立体化学の反転は観察されなかった。

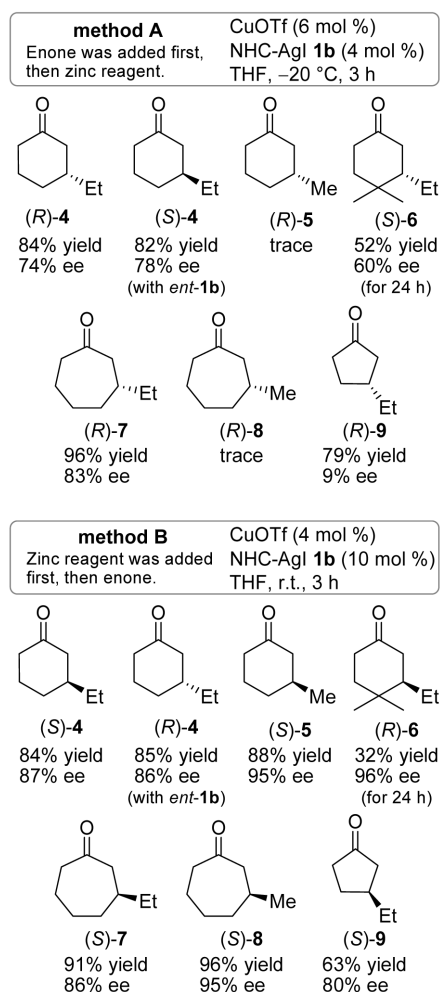
Scheme 2 には、Method A および Method B を用いて、いくつかの環状エノンの不斉共役付加反応について検討した結果を示した。

**Table 1**

Entry	NHC-AgI ( $\text{R}^1$ )	Method A <sup>a</sup>		Method B <sup>b</sup>	
		Product: (R)-4	Yield [%]	Product: (S)-4	Yield [%]
1	<b>1a</b> (Me)	68	99	75	92
2	<b>1b</b> (Et)	74	84	87	84
3	<b>1c</b> ( $^i\text{Bu}$ )	72	87	88	75
4	<b>1d</b> ( $^s\text{Bu}$ )	76	86	44	31
5	<b>1e</b> ( $^t\text{Bu}$ )	77	99	-2	9
6	<b>1f</b> (Bn)	67	90	63	67
7	<b>1g</b> (Cy)	73	91	66	56
8	<b>1h</b> (Ph)	47	99	54	91
9	<b>2a</b> (Me)	60	86	83	62
10	<b>2b</b> (Et)	60	86	90	76

<sup>a</sup> To a solution of  $\text{CuOTf} \cdot 1/2\text{C}_6\text{H}_6$  (0.06 mmol), NHC-AgX (0.04 mmol) and **3** (1 mmol) in THF (9 mL),  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (3 mmol) in hexanes (3 mL) was added dropwise at  $-20^\circ\text{C}$ . Then the reaction mixture was stirred at  $-20^\circ\text{C}$  for 3 h under Ar. <sup>b</sup> To a solution of  $\text{CuOTf} \cdot 1/2\text{C}_6\text{H}_6$  (0.04 mmol), NHC-AgX (0.10 mmol) and  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (3 mmol) in THF/hexanes (5.5/3 mL), **3** (1 mmol) in THF (1.5 mL) was added at  $0^\circ\text{C}$ . Then the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h under Air.

五員環エノンでは、六員環とは異なった結果を与えた。一方、七員環の基質の場合、効率よく反応が進行し、立体反転が観測され、シクロヘプテノンでは、Method A および Method B の方法で 83% ee および 86% ee という結果を得た。全般的に、Method B では良好なエナンチオ選択性を得ることができた。



**Scheme 2**

Figure 1 には、キラル配位子の鏡像異性体 **1b** および *ent-1b* それぞれを利用して、配位子の Ee と共役付加体の Ee の関係を調査した結果をグラフ化して示した。NHC-Ag 錯体を用いる本触媒系において、Method A および Method B の両手法ともに明確な不斉増幅現象が観測された。

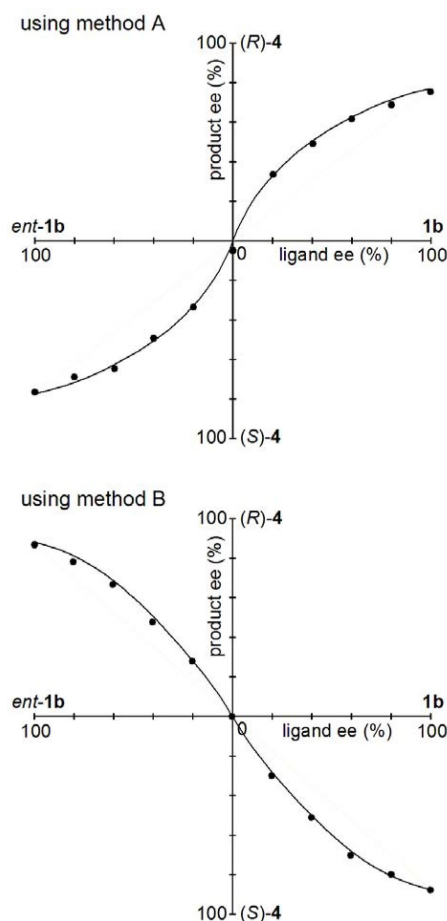


Figure 1

(3) 上述の触媒反応のメカニズムに関する知見を得る目的で様々なコントロール実験を行い、以下のような知見を得た。すなわち、本キラル配位子の分子設計として不斉炭素原子を窒素原子に隣接させていたが、その不斉炭素原子を一つずらした化合物を合成して検討した結果、Method A および Method B 条件下では、立体反転は観測されなかった。さらに、イミダゾリニデン誘導体を用いたところ、Method A では 22% ee で (R)-4 が生成する一方、Method B では高い不斉収率(88%)で (S)-4 が生成した。結果的に、立体反転を導くには、キラル配位子として NHC-Ag 錯体 **1b** が最適であることがわかった。

また、触媒系の詳細な検討から、Method A および Method B ともに Cu と NHC が 1:1 の割合で反応した Cu 種の形成が示唆された。特に、Method B において、Cu 1 に対し、NHC が 1、加えてハロゲン化物イオンが 2 存在している必要があるという結果を得た。

そこで、CuOTf と NHC-Ag 錯体 **1b** から形成される Cu 触媒種に関する知見を得る目的

で以下のような検討を行った。CuOTf と当量の **1b** を THF 中で 1 時間攪拌すると、沈殿 Y を含む溶液が得られた。これをろ別し、沈殿 Y とろ液 Z それぞれについて、Method A および Method B の反応条件下での触媒活性を調査した。その結果、沈殿 Y を利用した際には、両手法とも目的とする共役付加体はほとんど生成しなかった。それに対し、ろ液 Z を利用して、エノン 3 と Et<sub>2</sub>Zn の反応を Method A で行うと、1,4-付加体である (R)-4 が得られ、一方 Method B では、(S)-4 が 80% を超えるエナンチオ過剰率で合成できることがわかった。さらに、ろ液 Z から乾固して得られた固体 Z' も、それぞれの Method で Z の場合と同程度の触媒活性を示した。このことより、CuOTf と **1b** から生成した Z' は、空气中で安定に存在し、Cu を含む触媒前駆体であることが明らかになった。

この Cu 種 Z' の構造情報を得る目的で、Z' を DMSO-d<sub>6</sub> に溶解し NMR 測定を行ったところ、NHC-Ag 錯体 **1b** ではみられなかった新たなシグナルが観測された。すなわち、Z' の <sup>1</sup>H-NMR では 10 ppm 付近に活性プロトンが現れ、また <sup>13</sup>C-NMR において、NHC-Ag 錯体 **1b** 観測されていたカルベンに由来する 192 ppm のシグナルが、Z' では 164 ppm にシフトすることを見出した。この結果より、Cu 種を含むアゾリウム誘導体の形成が示唆された。Z' が触媒活性を示したことから、Z' の構造は、アゾリウムをカウンターカチオンとするクプラート種であると推定される。

## 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 6 件)

Y. Nakano, S. Sakaguchi, Inversions in asymmetric conjugate addition reaction of cyclic enones catalyzed by the Cu/NHC-AgX system: Factors affecting the stereoselective formation of both enantiomers, *J. Organomet. Chem.*, 876, 407–416 (2017). DOI: 10.1016/j.jorganchem.2017.07.028 査読有

Y. Manabe, K. Shinohara, H. Nakamura, H. Teramoto, S. Sakaguchi, Chiral N-heterocyclic carbene iridium catalyst for the enantioselective hydrosilane reduction of ketones, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, 421, 138–145 (2016). DOI: 10.1016/j.molcata.2016.05.020 査読有

K. Matsumoto, Y. Nakano, N. Shibata, S. Sakaguchi, Enantioselectivity switch in copper-catalyzed conjugate

addition reactions under the influence of a chiral N-heterocyclic carbene-silver complex, *RCS Adv.*, 6, 7755–7759 (2016). DOI: 10.1039/C5RA25926F 査読有

S. Kamihigashi, N. Shibata, S. Sakaguchi, Cu-catalyzed asymmetric conjugate addition of dialkylzincs to enones using ( $\pm$ )-trans-1,2-cyclohexanediamine-based bis(NHC) derived from L-leucinol, *Synlett*, 25, 2933–2937 (2014). DOI: 10.1055/s-0034-1378916 査読有

J. Kondo, A. Harano, K. Dohi, S. Sakaguchi,  $C_2$ -symmetric functionalized azolium salt from serine ester for Cu-catalyzed asymmetric conjugate addition reaction, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, 395, 66–71 (2014). DOI: 10.1016/j.molcata.2014.08.006 査読有

K. Shinohara, S. Kawabata, H. Nakamura, Y. Manabe, S. Sakaguchi, Enantioselective Hydrosilylation of Ketones Catalyzed by a Readily Accessible N-Heterocyclic Carbene-Ir Complex at Room Temperature, *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, 5532–5539 (2014). DOI: 10.1002/ejoc.201402279 査読有

〔学会発表〕(計 33 件)

清水誠生, 中野佑紀, 坂口 聡, ヒドロキシアミド置換 NHC 前駆体を用いる Cu 触媒共役付加反応: 立体選択性反転のコントロール因子, 日本化学会第 98 春季年会, 2018, 日本大学

Y. Nakano, S. Sakaguchi, Cu-Catalyzed Conjugate Addition Reaction with NHC-Ag Complex Allowing Access to Either Enantiomer at will, International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2016 (C&FC 2016), 2016, Taipei

中野佑紀, 坂口 聡, NHC-Ag 錯体を用いたエナンチオ選択性を制御する銅共役付加反応, 第 63 回有機金属化学討論会, 2016, 早稲田大学

中野佑紀, 坂口 聡, N-ヘテロサイクリックカルベン-銅触媒共役付加反応における立体選択性の反転, 日本化学会第 96 春季年会, 2016, 同志社大学

Y. Nakano, K. Matsumoto, S. Sakaguchi, Switching of Enantioselectivity in

Cu-Catalyzed 1,4-Addition Reaction Under Influence of Chiral NHC-Ag Complex, 13th International KYOTO conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-13), 2015, Kyoto

中野佑紀, 坂口 聡, キラルな NHC-Ag 錯体の調製: 触媒的不斉共役付加反応における立体選択性の反転, 第 62 回有機金属化学討論会, 2015, 関西大学

松本桂太郎, 坂口 聡, Cu 触媒 1,4-付加反応における反応試薬の仕込み手順の違いによる立体選択性の逆転, 日本化学会第 95 春季年会, 2015, 日本大学

松本桂太郎, 坂口 聡, 官能基化されたアゾリウム塩存在下 Cu 触媒不斉共役付加反応における立体選択性のスイッチング, 第 61 回有機金属化学討論会, 2014, 九州大学

K. Matsumoto, S. Sakaguchi, Reversal of Enantioselectivity on Cu-catalyzed Asymmetric Conjugate Addition Using Ethylene-bridged, Hydroxy-amide Functionalized Azolium Salt, XXVI International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC2014) (C&FC 2016), 2014, Sapporo

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://orgchem.chemmater.kansai-u.ac.jp/index.html>

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・教授

研究者番号: 50278602

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし