

高活性な面不斉ハーフメタロセン配位子ライブラリーの開発、 および触媒的不斉合成への応用

Development of Highly Active Planar-Chiral Half Metallocene Library and Their Application to Catalytic Asymmetric Reactions

(日本化学会推薦)

代表研究者	神川 憲	Ken Kamikawa	Osaka Prefecture University
協同研究者	大阪府立大学	Ya-Yi Tseng	Osaka Prefecture University
	徳島大学	Masamichi Ogasawara	Tokushima University

Enantioselective reactions catalyzed by optically active transition-metal complexes are very powerful methods to provide various chiral building blocks in modern organic synthesis. The most common method for chiral modification of transition-metal catalysts is an introduction of an appropriate chiral ligand onto a metal center, and thus, design and synthesis of new chiral ligands, which enable to produce high activity and high enantioselectivity for the metal catalysts, has been a central subject in the development of asymmetric reactions. Recently, we developed highly effective chiral phosphine-olefin ligand which was based on the planar-chiral (arene)chromium scaffold. The ligand showed very high enantioselectivity and reactivity in the rhodium-catalyzed asymmetric 1,4-addition reaction of cyclohexenone with phenylboronic acid (99.5% ee, 98%). However, it was realized that the chromium ligand had some drawbacks: (i) instability of the ligands toward air-oxidation especially in a solution state, and (ii) insufficient enantioselectivities and reactivities in the reactions with acyclic enones. Thus, we developed a new family of chiral phosphine-olefin bidentate ligands, whose chirality is based on a planar-chiral (η^5 -cyclopentadienyl)manganese(I) dicarbonyl scaffold. The manganese Ligand shows the better robustness as well as the higher enantioselectivity over homologous (η^6 -arene)chromium(0)-based ligands. Actually the ligand, which is with bis(3,5-dimethylphenyl)phosphino group on the cyclopentadienyl ring, shows very high enantioselectivity in the rhodium-catalyzed asymmetric 1,4-addition reactions of arylboronic acids to various cyclic and acyclic enones to give the corresponding arylation products in up to 99.9% ee.

研究目的

少量の不斉源から大量の光学活性化合物を合成する触媒的不斉合成は最も効率のよい合成法であり、医薬品を始めとする機能性分子の精密合成に欠かすことができない技術となっている。中でも、キラルな遷移金属錯体触媒を活用した不斉反応は、様々な立体選択的な炭素-炭素結合形成反応に欠くことのできない方法論となっている。これらの反応において、高活性・高立体選択性を実現する不斉配位子の設計・合成は不斉触媒反応の進展における中心的な課題であり、活発に研究が展開されている。中でも、遷移金属に強固に配位することが可能なホスフ

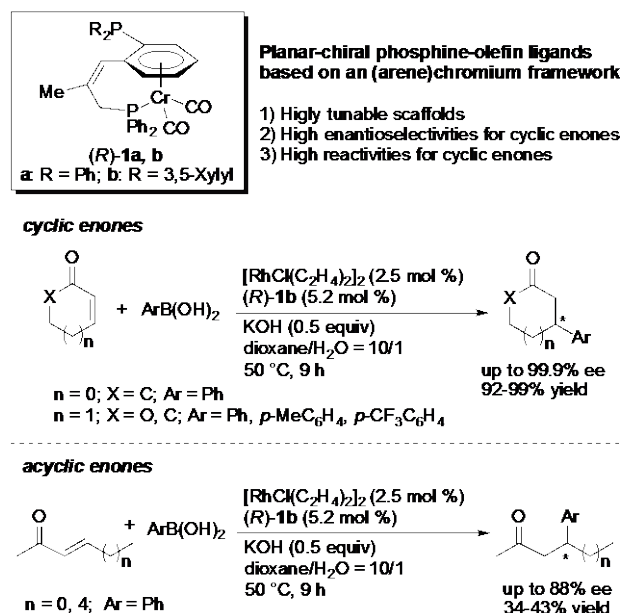
イン配位子の開発は、これまで新しい配位子設計において重要な役割を担ってきた。一方、概念的に新しい配位子として、キラルジエン配位子が開発され、いくつかのRh触媒不斉反応において、キラルジエン配位子がホスフィン配位子よりも反応性・選択性において良い結果を与えることが知られている。しかしながら、ジエン配位子は遷移金属への配位能がホスフィン配位子に比べて弱いという欠点も持ち合わせており、様々なRh不斉触媒反応への展開において障害となっている。そこで、最近、ホスフィン配位子とオレフィン配位子との長所を併せ持つホスフィン-オレフィン配位子が新たな配位子群として注

目を集めている。本研究課題では、我々が独自に開発した面不斉遷移金属錯体を基盤としたホスフィン-オレフィン配位子および配位子ライブラリーを構築し、それらをロジウム触媒不斉反応に活用することを目的としている。

研究経過

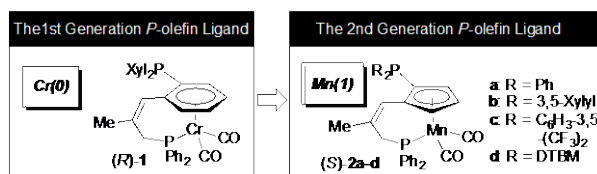
我々は、面不斉アレーンクロム錯体の触媒的合成法における一連の研究の過程で、アレーンクロム錯体を基盤とする面不斉配位子(*R*)-**1**を期せずして開発することに成功した (Scheme 1)。この配位子は、Rh に対してホスフィンとオレフィンとの2座で配位するホスフィン-オレフィン配位子として機能することをX線結晶解析ならびにNMRにおいて確認した。さらに、この配位子(*R*)-**1**は、Rh 触媒不斉1,4-付加反応において、環状エノンに対して、非常に高い反応性、及び立体選択性を示すことがわかった。一方、鎖状エノンに対しては、反応性および立体選択性ともに低く、その基質適用範囲は狭さが問題となっていた。また配位子の堅牢性においても、溶液中で錯体が徐々に分解するなどの問題があった。

Scheme 1. Rhodium-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition Reactions Using Planar-Chiral (Arene)chromium-Based Phosphine-Olefin Ligand (*R*)-1



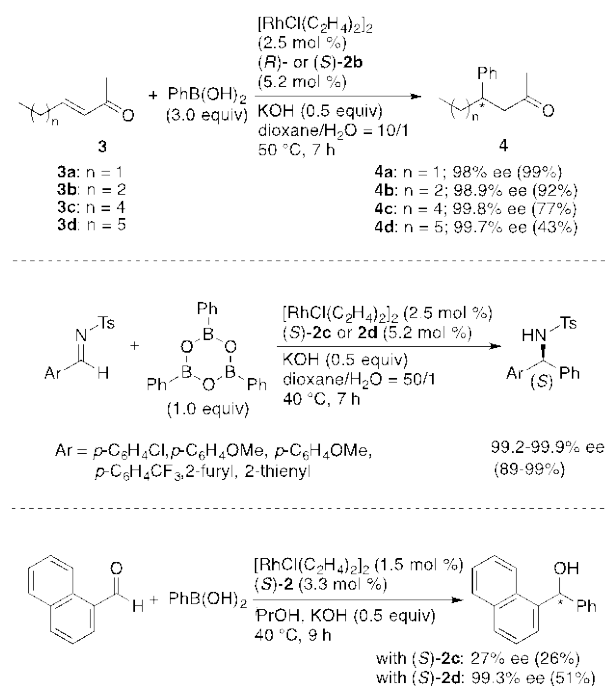
そこで、これらの問題点を解決すべく、さらなる配位子の改善に取り組み、面不斉 Cp マンガン錯体を基盤とする第二世代型ホスフィン-オレフィン配位子(*S*)-**2**の開発を行った(Figure 1, right)。

Figure 1. Design of second-generation phosphine-olefin ligands (*S*)-2 based on the (cyclopentadienyl)manganese(I) framework



この新たな配位子では、アニオン性配位子である Cp とマンガンが共有結合によって構築されるため、中性配位子であるアレーンとクロムとが配位結合で構築される (アレーン) クロム錯体を基盤とする配位子とは異なり、非常に安定な錯体として機能することが期待される。その結果、クロム錯体配位子 **1** と比較して、大幅に配位子の堅牢性が改善されただけでなく、反応性・立体選択性についても大幅に向上することがわかった。まず、堅牢性の比較においては、クロム錯体配位子 **1** とマンガン錯体配位子 **2** とを重クロロホルム溶媒に溶解し、³¹P-NMR の経時変化を観測した。その結果、クロム配位子では、18 時間後には全て分解したのに対して、マンガン配位子は ³¹P-NMR で全く分解が認められなかった。次に、クロム配位子 **1** では、良い成績を与えなかった鎖状エノン類に対する不斉 1,4-付加反応を行った (Scheme 2)。

Scheme 2. Rhodium-Catalyzed Asymmetric 1,2-/1,4-Addition of Phenyl Nucleophile



その結果、反応性、および立体選択性は大きく向上

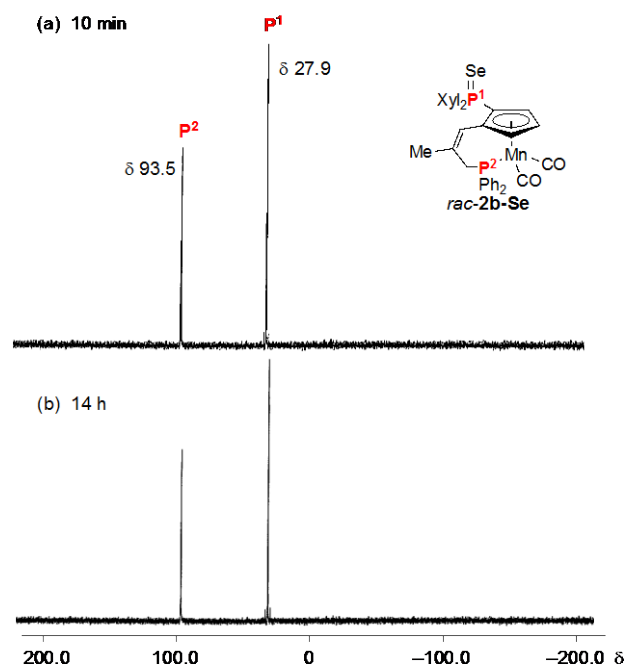
することがわかった。さらに、ロジウム触媒によるアリールアルデヒド *N*-トシルアミンと、フェニルポロキシシンとの不斉 1,2-付加反応について検討を行ったところ、ホスフィン上の置換基として、3,5-ジトリフルオロメチルフェニル基をもつ **2c**、および、3,5-ジメトキシ-2-*tert*-ブチルフェニル (DTBM) 基をもつ **2d** を用いた場合に、収率、選択性共に非常に高い付加体を与えることが明らかとなった。また、ロジウム触媒を用いた不斉付加反応では、高い不斉収率が達成されていなかったアリールアルデヒドとフェニルホウ酸との不斉 1,2-付加反応において、配位子 **2d** を用いることにより 99%以上の非常に高い不斉収率で付加体を与えることが明らかとなった。

考察

面不斉遷移金属錯体配位子における支持金属をクロムからマンガンに替えたことにより、反応性および立体選択性が大きく向上した。この理由について以下で考察する。まず、アレーンクロム錯体を Cp マンガン配位子に替えたことにより、配位子の安定性が飛躍的に向上したことが挙げられる。アレーンクロム錯体における芳香環配位子とクロムとは配位結合により構成される。一般に、配位結合は共有結合ほど強固な結合でないために、配位結合からなるアレーンクロム錯体配位子では、溶液中において錯体の分解を招くことが問題であった。また、クロム錯体が分解することによって高酸化状態のクロム種が発生するため、このことがさらなる配位子の分解と、触媒金属の酸化を促進すれば、触媒活性の失活に繋がることも考えられる。一方、Cp マンガンを基盤とする配位子では、シクロペンタジエニルアニオンと 1 価のマンガンとが共有結合で繋がっているため、より安定な錯体になることが予想された。実際に、CpMn 配位子誘導体 *rac*-**2b**-Se を ^{31}P -NMR にて経時変化を追跡したところ、14 時間後においてもスペクトルに変化は見られず、溶液中で安定に存在していることが確認できた (Figure 2)。ところが、対応するクロム錯体配位子を同様に ^{31}P -NMR にて経時変化を追跡したところ、開始 2 時間後には分解物とみられるシグナルが観測され、さらに 14 時間後には完全に錯体が分解されたことを示す分解物のシグナルのみとなった。これらの結果から明らかのように、新たに開発したマンガン錯体は、クロム錯体よりも遥かに安定であり、溶媒中で配位子が分解することなく、

長寿命の触媒系を構築することができることが確認された。

Figure 2. ^{31}P -NMR trace of *rac*-**2b**-Se solution in CDCl_3 prepared under air: (a) 10 min, and (b) 14 h after the sample preparation.

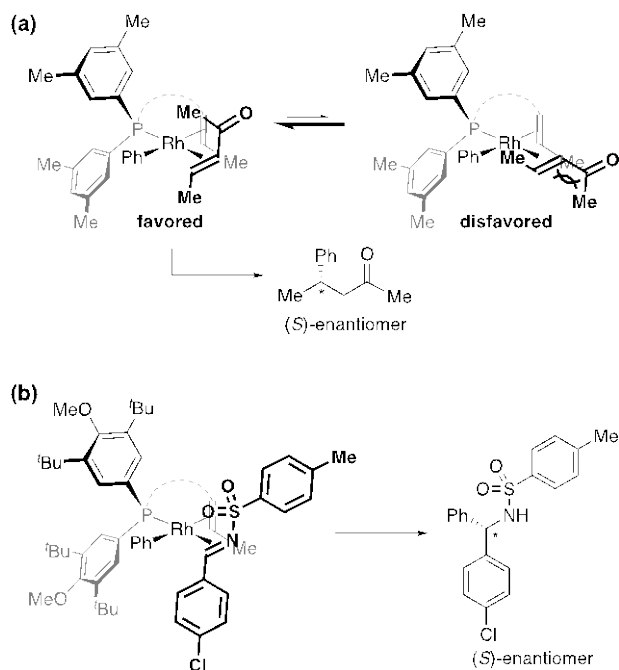


また、クロム錯体とマンガン錯体との構造上の違いを明らかにするために、それぞれの錯体における X 線結晶解析を行った。その結果、全体の構造は両者ともにほぼ同じであるが、中心金属周りの部分的な構造を詳しく比較すると、両者の錯体に違いが観測された。例えば、金属-ホスフィン結合を比較した場合、Cr-P 結合は 2.280 Å であり、Mn-P 結合と比較しておよそ 3%程度長いことがわかった。さらに、クロム錯体 **1b** ではアレーン中心から Cr までの距離は 1.674 Å であるのに対して、マンガン錯体 **1b** における Cp 中心から Mn までの距離は、1.773 Å とマンガン錯体のほうが長い。また、Cp(中心)-Mn-P の角度は 121.88°であり、これは arene(中心)-Cr-P (124.68°)よりも小さいことがわかった。次に、ホスフィン-オレフィン配位子とロジウムとの配位形式を確認するために、X 線結晶解析を行った。クロム錯体とマンガン錯体におけるオレフィン部分の結合距離は、それぞれ 1.45(2) および 1.41(2) Å であり、ロジウムが配位していない配位子のそれと比較して、6%程度長くなっていることが分かった。さらに、マンガン錯体におけるロジウムの隲角は 86.6°であるのに対して、クロム錯体のそれは 84.5(1)°であり、マンガン錯体の方

がより広い鈍角を持つことが分かった。この異なる鈍角が、ホスフィン上のアリール基の配向に影響し、その結果、高い立体選択性の発現に寄与したのではないかと考えている。また、配位子の電子的特性を評価する目的で、IR による **1b**、および **2b** の M-CO の伸縮振動 ν_{CO} を比較した。その結果、**2b** では 1943 および 1873 cm^{-1} に M-CO の伸縮振動が観測されたのに対して、**1b** では 1894 および 1836 cm^{-1} に観測された。従って、このことからマンガン錯体がクロム錯体よりも電子不足であることが明らかとなった。この結果は、より酸化状態の高いマンガン(I)を反映した結果になっている。この電子的不足なホスフィン配位子がアリールホウ酸からロジウム金属へのトランスメタル化を促進したり、あるいはエノンへのロジウムの挿入が促進され反応性が向上したことが予想される。

また 1,4-および 1,2-付加反応により得られた生成物の立体化学は、次のように考えている(Scheme 3)。

Scheme 3. Proposed Stereochemical Pathways for (a) Rh/(*S*)-2b-Catalyzed Enantioselective 1,4-Addition of Phenylboronic Acid to 3-Pentene-2-one and (b) Rh/(*S*)-2d-Catalyzed Enantioselective 1,2-Addition of Phenylboroxine to Arylaldehyde *N*-Tosylimine.



まず、1,4-付加反応における生成物の立体化学が生成する理由として、Scheme 3 (a)に示した。フェニルロジウム種が配位子のオレフィン部位とトランス位に配置され、さらにエノンがロジウムに対して *si*-面か

ら配位し、そして立体反発を最小限に抑えるように *cis*位から付加が進行すると *S*体の立体化学を有する付加体が得られる。また、エノンがロジウムに対して *re*-面から配位するとオレフィン上のメチル基とアシル基との立体反発が生じ、反応が進行しないと考えられる。フェニルボロキシソとアルドイミンとの1,2-付加反応においても、同様に *si*-面から配位し、*cis*位から付加が進行すると *S*体の立体化学を有する付加体が得られる。以上のように我々は、第二世代型面不斉 Cp マンガン錯体を基盤とするホスフィン-オレフィン配位子を開発することに成功した。ロジウム触媒不斉付加反応に対して、本配位子は第一世代型面不斉クロム錯体配位子を圧倒的に凌駕する高い反応性、立体選択性、耐久性を有することが明らかとなった。マンガン錯体の高い反応性、立体選択性の由来は、電子不足で、かつクロム錯体よりも広い鈍角が影響を及ぼしているものと考えられる。この不斉配位子を活用したさらなる触媒的不斉合成反応の開発は、引き続き検討を行っている。

研究の発表

口頭発表

- 面不斉金属錯体を基盤とするホスフィン-オレフィン配位子の合成と不斉触媒反応への応用
大矢 直輝・曾 雅怡・津留崎 陽大・神川 憲,
4H2-11、日本化学会第 98 春季年会(2018)
日本大学船橋キャンパス、2018 年 3 月 20-23 日
- Synthesis, Structures and Application of Non-Centro Chiral Molecules, Ken Kamikawa, Asian Core Program Lectureship Tour in Taiwan, 14-20 January, 2018 (National Taiwan Normal University, Academia Sinica, National Tsing Hua University, National Chung-Hsing University)
- 面不斉ハーフメタロセン配位子を活用した不斉触媒反応
大矢直輝・曾雅怡・津留崎陽大・神川憲、1C10
第 120 回触媒討論会
愛媛大学、2017 年 9 月 12-14 日
- 面不斉シクロペンタジエニルマンガンカルボニル錯体を基盤とした第二世代型 P-オレフィン配位子の開発
神川 憲、チェン ヤーイー、小笠原正道, P2-60,
第 63 回有機金属化学討論会
早稲田大学、2016 年 9 月 14-16 日

ポスター発表

1. Catalytic Asymmetric Synthesis of Planer-Chiral Ferrocenyl Complexes via Rh-Catalyzed Asymmetric Ring-Opening Reaction
ISODA, Takamu; OHYA, Naoki; TSURUSAKI, Akihiro; KAMIKAWA, Ken, Poster, The Forth Joint Symposium of NTUT, NTNU and OPU on Chemistry(2018) National Taiwan Normal Univesity、2018年4月26-27日
2. Catalytic Asymmetric Synthesis of Planer-Chiral Ferrocenyl Complexes via Rh-Catalyzed Asymmetric Ring-Opening Reaction
ISODA, Takamu; OHYA, Naoki; TSURUSAKI, Akihiro; KAMIKAWA, Ken, 2PC-10, 日本化学会第98春季年会(2018) 日本大学船橋キャンパス、2018年3月20-23日

誌上発表

1. Kamikawa, K.; Den, H.; Tsurusaki, A.; Nagata, T.;

Miura, M.

Synthesis of Substituted Helicenes by Ir-Catalyzed Annulative Coupling of Biarylcarboxylic Acid Chlorides with Alkynes

Bull. Chem. Soc. Jpn. **2018**, 91, in press. doi:10.1246/bcsj.20180081

2. Hosokawa, T.; Takahashi, Y.; Matsushima, T.; Watanabe, S.; Kikkawa, S.; Azumaya, I.; Tsurusaki, A.; Kamikawa, K.

Synthehsis, Structures, and Properties of Hexapole Helicenes: Assembling Six [5]Helicene Substructures into Highly Twisted Aromatic Systems
J. Am. Chem. Soc. **2017**, 139, 18512-18521.

3. Kamikawa, K.; Tseng, Y.-Y.; Jisn, J.-H.; Takahashi, T.; Ogasawara, M.

Planar-Chiral Phosphine-Olefin Ligands Exploiting a (Cyclopentadienyl)manganeses (I)

Scaffold to Achieve High Enantioselectivity

J. Am. Chem. Soc. **2017**, 139, 1545–1553