



## キラルNHC配位子の開発と不斉触媒反応への利用

著者	坂口 聡
雑誌名	理工学と技術 : 関西大学理工学会誌 = Engineering & technology
巻	21
ページ	35-39
発行年	2014-11-20
その他のタイトル	Development of Chiral NHC Ligand and Asymmetric Catalytic Reaction
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10112/9471">http://hdl.handle.net/10112/9471</a>

# キラル NHC 配位子の開発と不斉触媒反応への利用

坂口 聡\*

## Development of Chiral NHC Ligand and Asymmetric Catalytic Reaction

Satoshi SAKAGUCHI

### 1. はじめに

新薬や香料、農薬などの有用有機化合物を得る手段として研究開発が進められている触媒の不斉合成において、近年、N-ヘテロサイクリックカルベン (NHC) が従来のホスフィン配位子を凌駕するキラル配位子として作用することが注目されている。NHC の特徴の一つに、NHC 前駆体 (主としてアゾリウム塩) の調製が簡便に行えるため、様々な分子構造を有する NHC を任意に分子デザインできることがあげられる。それゆえ NHC にキラリティーを与える修飾も容易で、最近の10年間でキラル NHC 配位子の開発が急速に発展してきた。本稿では、NHC を用いた不斉触媒反応に関して、出発物質であるキラル化合物からのキラル NHC 配位子の合成法について精査したものを紹介する。特に、触媒反応における不斉収率が70%を超えるものに限って文献を選択し、それらの不斉触媒反応で使われるキラル NHC 配位子の合成について、不斉源に基づいた体系化を行った。

### 2. 天然物を利用したキラル NHC 化合物の合成

アミノ酸は入手容易な化合物であり、天然アミノ酸を不斉源に利用したキラル NHC の開発は、最も活発に行われている研究課題の一つである。図1に示すように、アミノ酸から合成できる NHC 配位子前駆体は、イミダゾリニウム塩、イミダゾリウム塩、トリアゾリウム塩ならびにベンズイミダゾリウム塩に分類できる。本稿では紙面の関係上、これら全てのアゾリウ

ム化合物に関して、その合成経路ならびに不斉触媒反応への利用を記述することは困難であるため、これらの中から、代表的な3つを以下に取り上げ、アミノ酸から合成されるキラル NHC の合成経路と不斉触媒反応について示す。

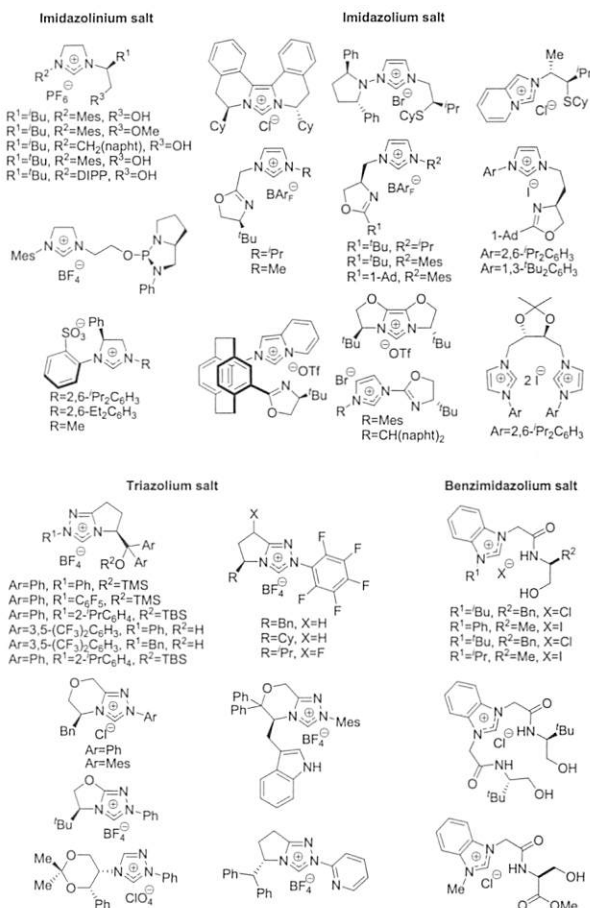


図1 アミノ酸から合成できる NHC 配位子前駆体

原稿受付 平成26年9月4日

\*化学生命工学部 化学・物質工学科 教授

天然アミノ酸であるL-ロイシンを還元すると、β-アミノアルコールが得られる。このキラルβ-アミノアルコールとオキサニル酸誘導体を反応させ、対応するオキサミド体へ変換する。その後、水素化アルミニウムリチウムによるカルボニル基の還元を行う。最後にオルトギ酸トリエチルによって環化、ヘキサフルオロリン酸カリウムにより、カウンターアニオンをヘキサフルオロリン酸イオンにし、目的のキラル NHC 前駆体であるイミダゾリウム塩が調製される。調製されたキラル NHC 配位子は、Cu 触媒と組み合わせた不斉共役付加反応に用いられており、90%程度の不斉収率で光学活性1,4-付加体の合成が行われている(図2)<sup>[1]</sup>。

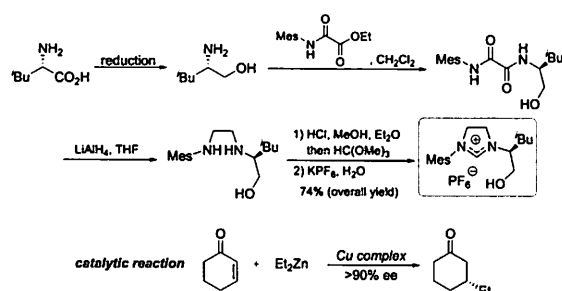


図2 ヒドロキシアシル置換アゾリウム塩

単座配位型 NHC 配位子の例も少ないながら知られている。先の反応と同様に、β-アミノアルコールへの還元を経て、シクロヘキサンカルボアルデヒドとの反応により対応するイミンへ変換後、グリニャール試薬で処理することで1,2-付加体を得る。この反応ではジアステレオマー混合物が生じるため、それを分離して次の反応に使う。続いて、Pd 触媒下での接触水素化を行い、得られたアミン2分子を塩化オキサリル1分子と反応させ、光学活性なオキサミド誘導体を合成する。その後、Zn 触媒と五塩化リンを用いた脱水環化を行い、最後にクロロメチルエチルエーテルと反応させることで、カウンターアニオンが塩化物イオンで

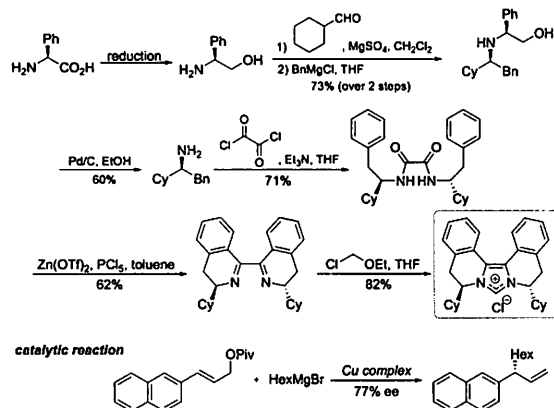


図3 単座配位型キラル NHC 配位子前駆体

あるイミダゾリウム塩が合成されている。この例では、出発物質に用いたアミノ酸は、NHC 骨格に組み込まれることなく、ジアステレオマー法によるキラルアミン合成のために利用されている。この単座配位型キラル NHC 配位子を利用して、Cu 触媒不斉 S<sub>N</sub>2' アルキル化反応が行われており、77%の不斉収率で目的のキラル物質の合成に成功している(図3)<sup>[2]</sup>。

3つ目は多座配位型 NHC 配位子であり、ベンズイミダゾリウム塩をキラル配位子前駆体に用いた数少ない報告例の一つになる。L-tert-ロイシンを還元し、tert-ロイシノールを合成する。続いて、臭化プロモアセチルによりアミノ基を選択的にアシル化した後、ベンズイミダゾールとのカップリングを行い、置換アゾールへ変換する。最後に、α-クロロアセトアミドとのカップリングによって、カウンターアニオンが塩化物イオンであるベンズイミダゾリウム塩が合成される。適当な Cu 塩とキラル NHC 配位子前駆体を組み合わせた触媒系により、高エナンチオ選択的な不斉共役付加反応が達成されている(図4)<sup>[3]</sup>。

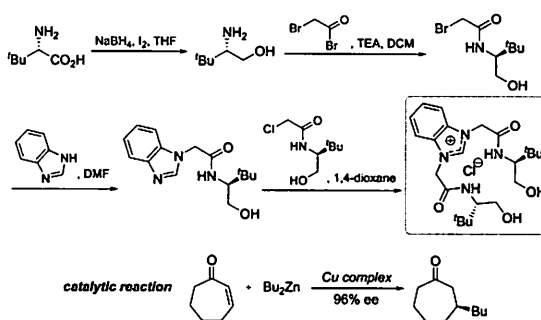


図4 ヒドロキシアミド置換アゾリウム塩

テルペンは入手容易な天然化合物であり、不斉源としての利用が研究されている。上述のα-アミノ酸を用いたキラル NHC 配位子の研究に関する報告に比べると、テルペンを利用した研究報告の論文数は1/10程度である。図5には、テルペン誘導体であるキラル NHC 配位子の化学構造式を示した。

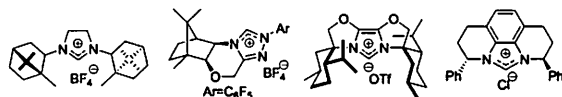


図5 テルペンから誘導される NHC 配位子前駆体

テルペン誘導体の研究の一例として、メントンの利用をあげる。(–)-メントンを、炭酸アンモニウムとシアン酸カリウムを用いたブヘラ・ベルクス反応によって、対応するヒダントイン誘導体に変換する。続いて硫酸で加水分解後、水素化ホウ素ナトリウムによる還



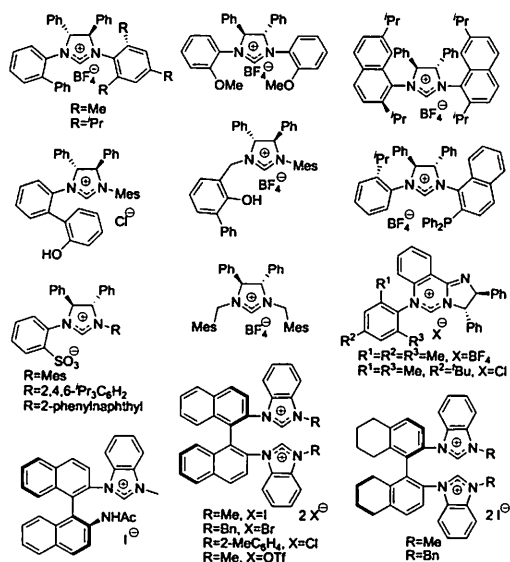


図9 ジアミンからのキラル NHC 誘導体

ミノ化反応を連続して行い、ジアミンのアミノ基にそれぞれ異なるアレーン基が導入されている。最後に、テトラフルオロホウ酸アンモニウム共存のもと、置換アミンとオルトギ酸トリエチルを反応させることで、キラル NHC 前駆体であるイミダゾリニウム塩が調製される。この単座キラル配位子は、ケイ素化合物をアリール化剤とする Cu 触媒不斉共役付加反応に利用されており、97% の高い不斉収率で対応する1,4-付加体が合成されている。

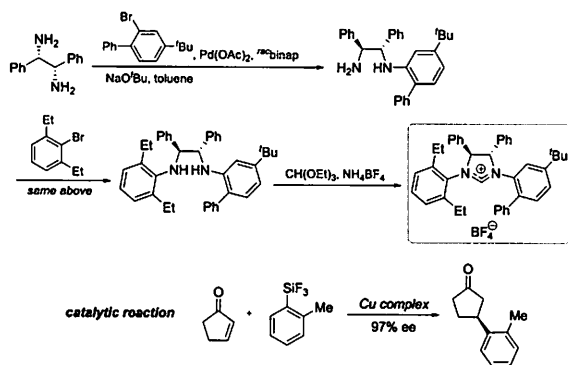


図10 Pd 触媒アミノ化を利用した合成法

最後に、アミノアルコール由来の NHC を図11に示した。これらの化合物もイミダゾリニウム塩、イミダゾリウム塩、トリアゾリウム塩に分類できる。また、これらの NHC 化合物の不斉触媒反応への応用には、有機触媒として利用される例が数多くある。

図12には、キラル NHC が有機触媒として利用された報告例を示した<sup>[7]</sup>。(–)-*cis*-1-アミノ-2-インダノールをクロロ酢酸エチルによりアミド化し、続いて分子内  $S_N2$  反応によって環化生成物を得る。次に、メーヤワイン試薬であるテトラフルオロホウ酸トリメチル

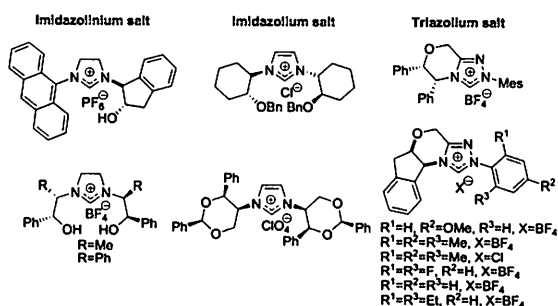


図11 アミノアルコール由来の NHC 配位子前駆体

オキシニウムをアルキル化剤に用い、カルボニル基のメチル化を行う。その後、ヒドラジンとのアインホルン・ブルーナー反応を利用することで、対応するトリアゾール骨格を有するキラル NHC 前駆体が合成される。このようにして得たキラル NHC は、有機触媒としてはたらしき、高エナンチオ選択的な分子内ステッター反応を促進することが報告されている。

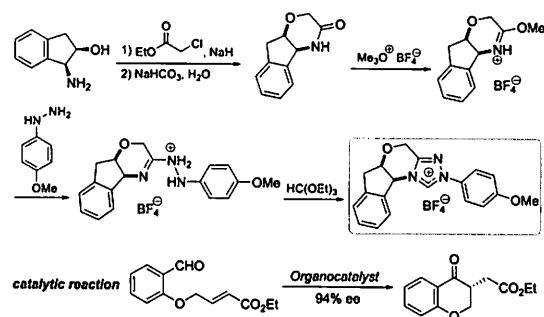


図12 有機触媒による分子内不斉ステッター反応

#### 4. おわりに

以上のように、入手可能なキラル物質からのキラル NHC の合成法、ならびにそれを利用した不斉触媒反応を系統的にまとめた。不斉源として利用されているキラル化合物のほとんどは含窒素化合物である。多くの場合、その窒素原子が NHC 骨格に取り込まれた NHC 化合物の合成に、出発物質であるキラル化合物が用いられている。一方、不斉源を利用して NHC の側鎖上にキラリティーを導入した不斉配位子を用いた不斉触媒反応の成功例はほとんどない。今後、さらに多くの有用な新規キラル NHC 化合物の開発が進むものと思われる。

最後に、本稿の作成にあたりご協力いただきました化学・物質工学科卒業生の川口翔馬君に感謝します。

#### 参考文献

- [1] H. Clavier, L. Coutable, J.-C. Guillemin, M. Mauduit, *Tetrahedron: Asymmetry* 2005, 16, 921.

- [2] H. Seo, D. Hirsch-Weil, K. A. Abboud, S. Hong, *J. Org. Chem.* 2008, *73*, 1983.
- [3] A. Harano, S. Sakaguchi, *J. Organomet. Chem.* 2011, *696*, 61.
- [4] S. Wuertz, C. Lohre, R. Froehlich, K. Bergander, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* 2009, *131*, 8344.
- [5] A. Alexakis, C. L. Winn, F. Guillen, J. Pytkowicz, S. Roland, P. Mangeney, *Adv. Synth. Catal.* 2003, *345*, 345.
- [6] K.-S. Lee, A. H. Hoveyda, *J. Org. Chem.* 2009, *74*, 4455.
- [7] M. S. Kerr, J. R. de Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, *124*, 10298.