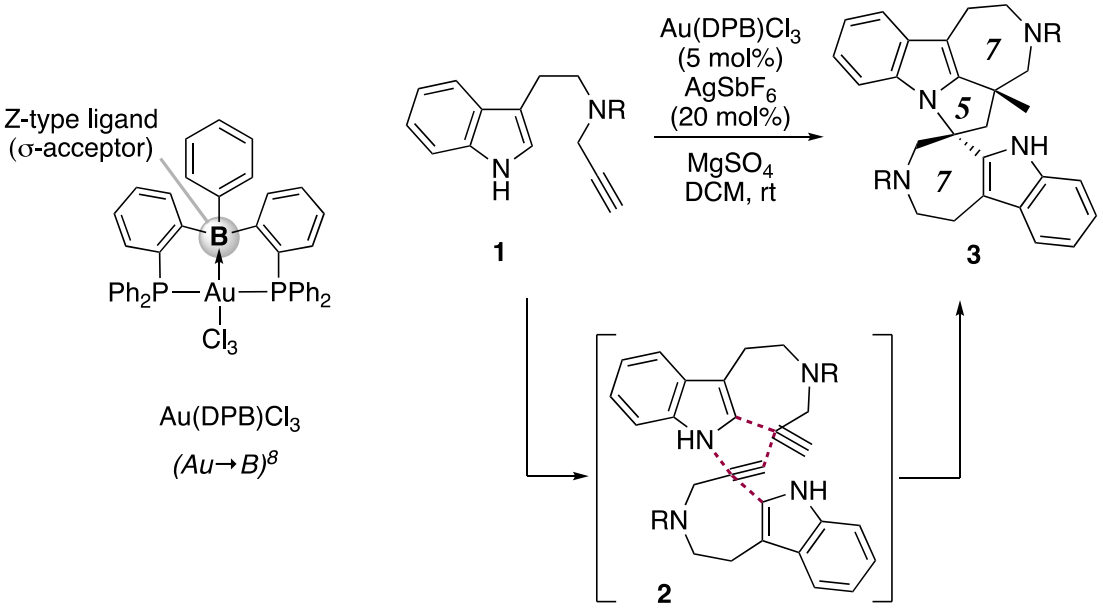
100　Z型配位子含有金属触媒による新規中員環構築法の開発	稲垣　冬彦

【目的】配位子の精密な設計は、その触媒の反応性に大きく寄与するため、遷移金属触媒反応において重要である。触媒反応に用いられる遷移金属錯体には、一般的に電子供与性の L 型配位子や共有結合性を有する X 型配位子が用いられている。一方で、電子受容性を有する Z 型配位子を利用した遷移金属錯体を用いた触媒反応はほとんど知られていない。以上の背景下、我々は新規反応性創出を目的とし、Z 型配位子を持つ金属錯体による触媒反応の開発に着目している。これまでに、種々の触媒的環化反応において、Z 型配位子を有する金錯体 Au(DPB)Cl（DPB＝diphosphine-borane）が従来の金触媒よりも高い触媒活性を示すことを見出している。これは、Z 型配位子の電子受容性が従来の金触媒よりも金中心の電子密度を低減することで、金のルイス酸性が高まるためであると考えている。今回我々は、さらなる触媒活性の向上を目的とし、新たに *(Au→B)*[8]型の電子配置を有する金錯体の合成とその触媒反応を検証した。

【方法】すでに合成している Z 型配位子含有金錯体 Au(DPB)Cl に、酸化剤である $PhICl_2$ を添加して $Au(DPB)Cl_3$ を合成し、本錯体を用いた触媒反応を検討した。

【結果】上記方法に従い、新たに *(Au→B)*[8]型の電子配置を有する $Au(DPB)Cl_3$ を合成した。この金錯体と $AgSbF_6$ から調製した $Au(DPB)(SbF_6)_3$ 触媒をイン-インドール基質 1 との環化反応に適用したところ、スピロ構造を含む 7/5/7 員環の 3 環式構造を有する生成物 3 が得られることを見出した。これは、2 に示したように非等価な二量化と四つの C-C 結合形成、二つの 4 級炭素構築を伴いながら高ジアステレオ選択的に進行する興味深い反応である。反応機構として、二つの分子内 7-exo 環化反応と、非等価な分子間［3＋2］環化付加反応による二量化が進行し、生成物を形成していると考えている。なお、従来の金触媒では生成物 4 は得られなかった。このことから、*(Au→B)*[8]型の電子配置を有することで従来の金触媒よりも高いルイス酸性獲得に成功した結果、新規反応性を創出できたと考えている。

Au（DPB）Cl_3 を用いた新規中員環構築法



100. Z 型配位子含有金属触媒による新規中員環構築法の開発

稲垣　冬彦

神戸学院大学 薬学部 分子薬学部門

Key words : Z 型配位子，金，環化反応，アルキン，触媒

緒　言

Green によって定義された遷移金属錯体の配位子のタイプに基づくと［1］、金属触媒反応のほとんどすべての配位子は、L 型（2e⁻ドナー）および/または X 型（1e⁻ドナー）配位子として分類される。一方、σ-アクセプターである Z 型配位子を使用した触媒反応は報告例が少なく、触媒反応に及ぼす Z 型配位子の影響は未だ不明なままである。最近の我々の取り組みとして、Z 配位子としてホウ素原子を金錯体に導入することによって触媒活性向上を達成することに焦点を当てている。具体的には、Bourissou らの Z 型配位子含有金錯体 Au(DPB)Cl［2］に着想を得て、新規 Z 型配位子含有金錯体 Au(DPB)LX（DPB＝diphosphine-borane、L_2/Z-配位子）を設計し（図 1）、アルキンとのいくつかの反応を検討した［3〜7］。その結果、［2＋2］環化付加、7-exo 環化、カルボキシル化、および［4＋2］環化付加反応において、Z 型配位子を含まない触媒に比べ、高い触媒活性を示すことが明らかとなった。これらの結果は、Au（I）→B 相互作用の電子効果が金属のルイス酸性度を増加させ、反応性が向上することを示唆している。なお Perkin らは、Z 型配位子が隣接金属の d 電子に与える電子的影響を考慮すべきであることを提唱している［8］、彼らの説に従った場合、Au(DPB)Cl や Au(DPB)LX では、中心金属である金原子の電子配置は *(Au→B)*[10]と定義される。

以上の背景から、著者らは新たに Au（Ⅲ）と Z 型配位子（ホウ素原子）を組み合わせた錯体 $Au(DPB)Cl_3$ を合成すれば、中心金属である金原子の電子配置は *(Au→B)*[8]となり、より高いルイス酸性の発現による新規触媒反応の創出が可能になるのではないかと考えた。

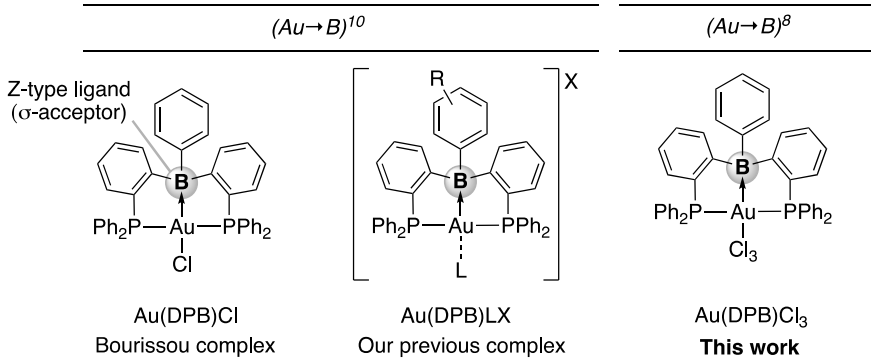


図 1. Z 型配位子（ホウ素原子）を有する金錯体
従来は Z 型配位子に Au（I）を組み合わせていたが、今回、新たに Z 型配位子に Au（Ⅲ）を組み合わせた新規錯体 $Au(DPB)Cl_3$ を合成した。

方法および結果

まず、Au(DPB)Cl と $PhICl_2$から Au(DPB)Cl_3を合成した。2006 年、Echavarren らは金触媒の形式酸化数の変化によって、環化反応の結果が異なることを報告している（図 2）[9, 10]。イン-インドール体 1 に触媒量の Au（I）を添加すると 7-exo 型の環化反応が進行し、対応するアゼピン骨格 2 が主に生成する。一方、Au（Ⅲ）を添加すると 8-endo 型の環化反応により、ヒドロアゾシン骨格 3 が主成する。我々は、同じイン-インドール体 1 に、5 mol%の Au(DPB)Cl_3と 20 mol%の $AgSbF_6$を加え、ジクロロメタン中、硫酸マグネシウム共存下、室温で撹拌したところ、前例とは異なり、非等価な二量化と 3 つの環化が同時に進行した 7／5／7 員環を有する生成物 4 がジアステレオ選択的に得られることを見出した。これは、4'に示したように、4 つの C-C 結合形成、2 度の分子内＋1 度の分子間反応、2 つの 4 級炭素構築を伴っている興味深い環化形式となっている。

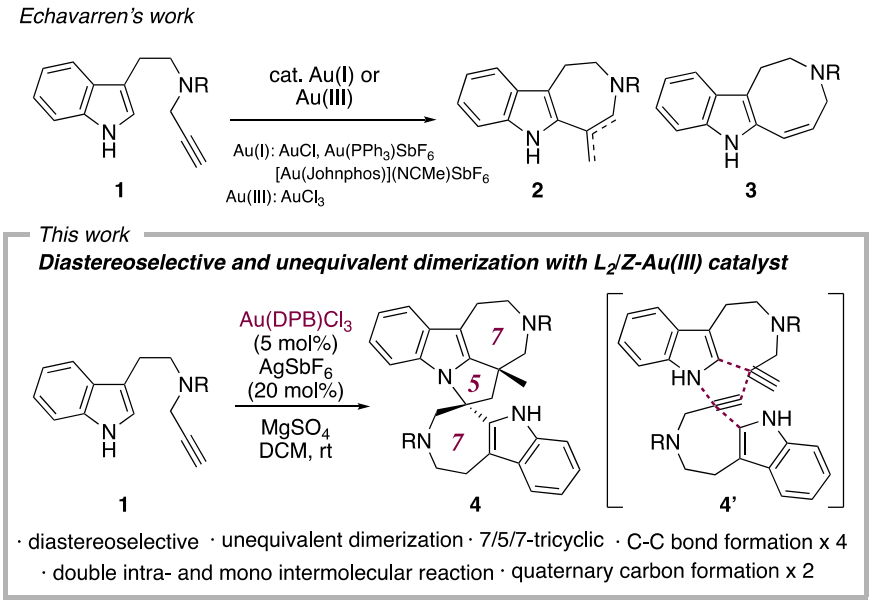
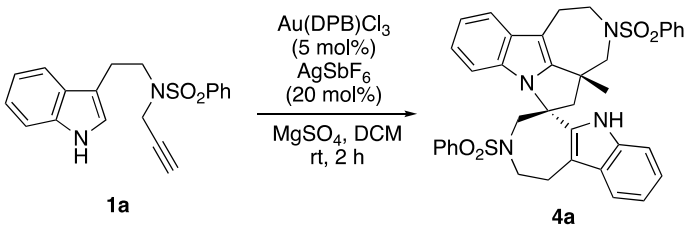


図 2. 金触媒によるイン-インドール 1 の環化反応
今回合成した新規触媒 Au(DPB)Cl_3を用いると、従来の金触媒とは異なる反応性を示した。

基質 1a から環化体 4a への変換反応について、いくつか行った条件検討を図 3 に示した。上述の条件にて反応を行ったところ、目的の生成物の NMR 収率は 60%であった（entry 1）。続いて、Au(DPB)Cl_3を添加しない条件や、$AuCl_3$を Au(DPB)Cl_3の代わりに用いた条件では、目的の生成物は得られなかった（entries 2、3）。そのため、本反応は Z 型配位子含有の Au(DPB)Cl_3の添加が必要である。次に、$AgSbF_6$を添加しない条件や、その他の銀塩を用いた検討を行ったところ、いずれも反応が進行しないか収率が低下する結果となった（entries 4～7）。硫酸マグネシウムを添加しない条件では収率が 42%に低下し、硫酸マグネシウムの代わりに硫酸ナトリウムを添加したところ、収率は若干低下するものの 53%に留まった（entries 8、9）。またモレキュラーシーブ 3Åや 4Åを硫酸マグネシウムの代わりに用いたが、この場合には目的の生成物が得られなかった（entries 10、11）。溶媒をジクロロメタンからトルエンや THF に変更したところ、収率は著しく低下した（entries 12、13）。最後に、基質を反応溶液に徐々に滴下する条件で検討したところ、NMR 収率は 81%まで向上し、単離収率では 76%になった（entry 14）。



1a **4a**

entry	Chage from standard conditions	NMR Yield of **4a** (%)[a]
1	none	60
2	without $Au(DPB)Cl_3$	<1
3	$AuCl_3$ instead of $Au(DPB)Cl_3$	<1
4	without $AgSbF_6$	<1
5	$AgBF_4$ instead of $AgSbF_6$	<1
6	$AgPF_6$ instead of $AgSbF_6$	<1
7	$AgNTf_2$ instead of $AgSbF_6$	30
8	without $MgSO_4$	42
9	Na_2SO_4 instead of $MgSO_4$	53
10	MS 3Å instead of $MgSO_4$	<1
11	MS 4Å instead of $MgSO_4$	<1
12	toluene instead of DCM	5
13	THF instead of DCM	10
14	none[b]	81(76)[c]

[a] Crude yield was determined by ^{1}H NMR with 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.
[b] Substrate was slowly added to the mixture of catalysts and $MgSO_4$ in DCM. [c] Isolated yield.

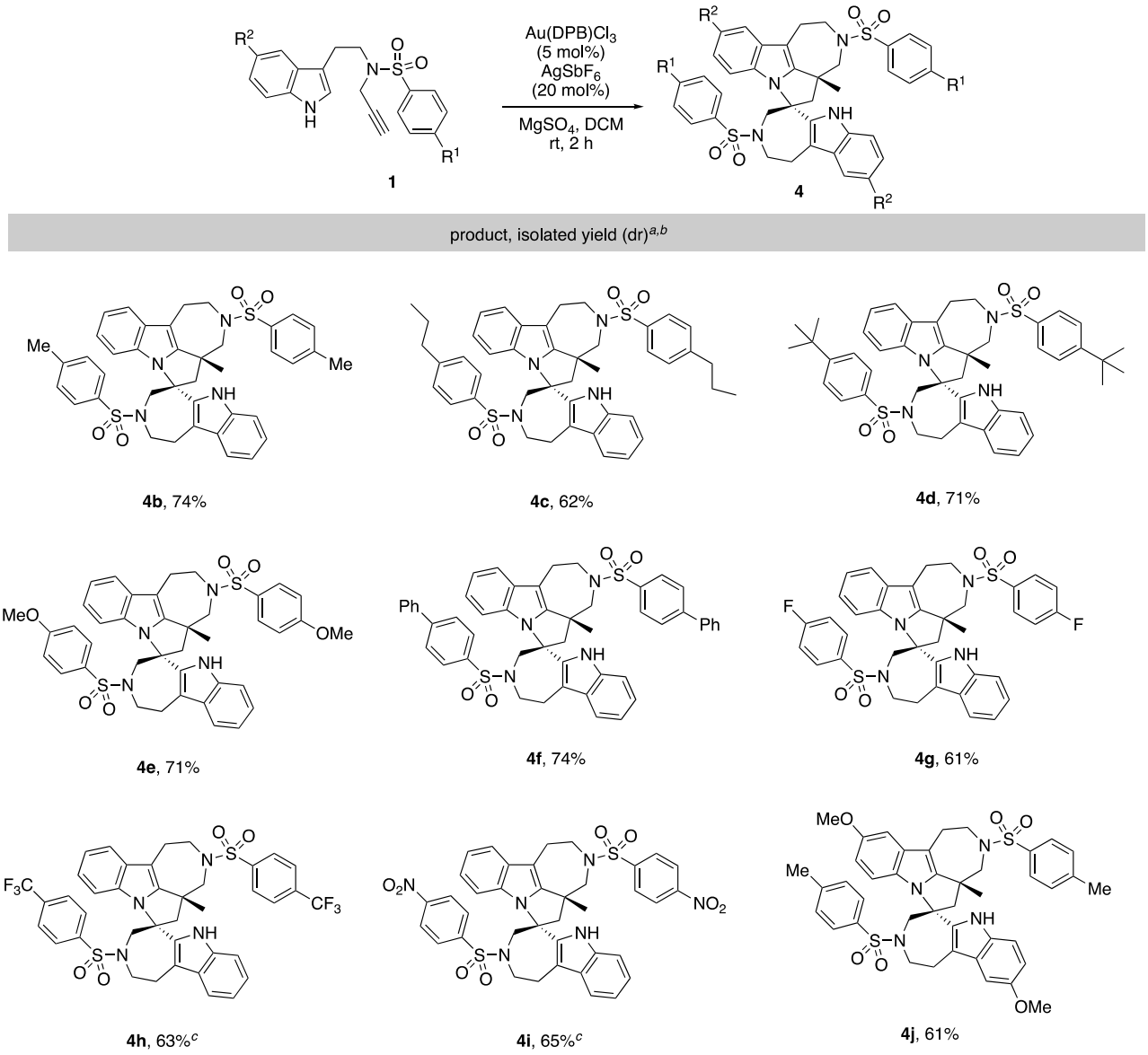
図 3. 触媒条件の最適化

種々条件を検討したところ、entry 1 およびその改良法である entry 14 が好結果を示した。

以上の検討から、図 3 の entry 14 あるいは 1 の条件を用いて、基質適用範囲について検討を行った（図 4）。基質 1 のスルホンアミド部ベンゼン環上の置換基 R^1 にメチル基や n-プロピル基, t-ブチル基を有する基質では、いずれも目的の生成物 4b～4d が得られ、収率はそれぞれ 74、62、71%となった。置換基 R^1 にヘテロ原子を持つメトキシ基や sp^2 混成軌道を有するフェニル基を用いた場合にも反応は進行し、それぞれ対応する環化体 4e、4f がそれぞれ 71、74%で生成した。次に、置換基 R^1 に電子求引性基であるフッ素基やトリフルオロメチル基、ニトロ基を持つものを検討したところ、これらの場合にも目的の環化が進行し、対応する生成物 4g～4i をそれぞれ 61、63、65%で与えた。なお、置換基 R^1 にニトロ基を有する環化体 4i の X 線結晶構造解析により、生成物の構造が確かなものであることを確認している（図 5）。インドール上に置換基を導入することも可能であり、R^1 にメチル基、インドール上置換基 R^2 にメトキシ基を導入した基質 1j から目的の環化体 4j を 61%収率で得た。一方で、インドール上にクロロ基を有する基質 1k やスルホニル基の代わりにベンジル基をもつ基質 1l、スルホンアミドの代わりにマロン酸ジメチルを導入した基質 1m では、目的の環化体は得られなかった（図 6）。

考　察

結論として、今回我々は、L_2/Z 配位子と Au（Ⅲ）を組み合わせた新規金錯体 $Au(DPB)Cl_3$ を合成し、この金錯体と $AgSbF_6$ から調製した $Au(DPB)(SbF_6)_3$ 触媒をイン-インドール基質 1 との環化反応に適用したところ、スピロ構造を含む 7／5／7 員環の 3 環式構造を有する生成物 4 が得られることを見出した。これは、非等価な二量化と 4 つの C-C 結合形成、2 つの 4 級炭素構築を伴いながら高ジアステレオ選択的に進行する興味深い反応である。反応機構として、2 つの分子内 7-exo 環化反応と、非等価な分子間[3＋2]環化付加反応による二量化が進行し、生成物を形成していると考えている。なお、従来の金触媒では生成物 4 は得られなかった。このことから、*(Au→B)* [8]型の電子配置を有することで従来の金触媒よりも高いルイス酸性獲得に成功した結果、新規反応性を創出できたと考えている。



[a] Substrate was slowly added to the mixture of catalysts and $MgSO_4$ in DCM. [b] Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR unsing mixture of diastereomers. [c] Without slow addition.

図 4. イン-インドール体 1 の基質適用範囲

スルホニル基 R^1 やインドール部分 R^2 に種々の感応機を導入して反応性を検討した。

いずれも目的の生成物が得られた。

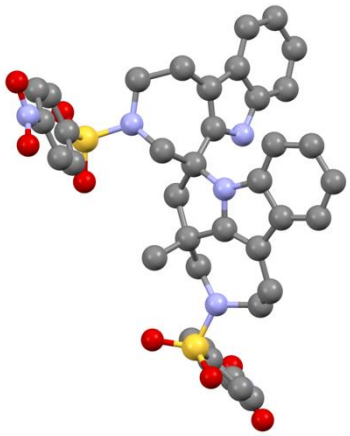
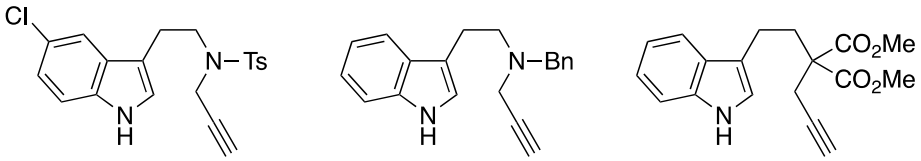


図 5. 環化体 4i の ORTEP 図（H_2O、CH_2Cl_2は非表示）
二量化による生成物の構造や相対立体配置は、X線構造解析により確実なものとなった。



1k　　1l　　1m

図 6. 本環化反応の不活性種
本反応に不活性であった基質を列挙した。

文　献

1) Green M L H. A new approach to the formal classification of covalent compounds of the elements, J. Organomet. Chem. 1995, 500, 127-148. DOI: 10.1016/0022-328X(95)00508-N

2) Sircoglou M, Bontemps S, Mercy M, Saffon N, Takahashi M, Bouhadir G, Maron L, Bourissou D. Transition-Metal Complexes Featuring Z-Type Ligands: Agreement or Discrepancy between Geometry and d^n Configuration? Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 8583-8586. PMID: 17924390, DOI: 10.1002/anie.200703518

3) Inagaki F, Matsumoto C, Okada Y, Maruyama N, Mukai C. Air-Stable Cationic Gold(I) Catalyst Featuring a Z-Type Ligand: Promoting Enyne Cyclizations, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 818-822. PMID: 25470134, DOI: 10.1002/anie.201408037

4) Inagaki F, Nakazawa K, Maeda K, Koseki T, Mukai C. Substituent Effects in the Cyclization of Yne-Diols Catalyzed by Gold Complexes Featuring L_2/Z-Type Diphosphinoborane Ligands, Organometallics 2017, 36, 3005-3008. DOI: 10.1021/acs.organomet.7b00369

5) Inagaki F, Maeda K, Nakazawa K, Mukai C. Construction of the Oxazolidinone Framework from Propargylamine and CO_2 in Air at Ambient Temperature: Catalytic Effect of a Gold Complex Featuring an L_2/Z - Type Ligand, Eur. J. Org. Chem. 2018, 2972-2976. DOI: 10.1002/ejoc.201800228

6) Matsumoto C, Yamada M, Dong X, Mukai C, Inagaki F. The Gold-catalyzed Formal Hydration, Decarboxylation, and [4+2] Cycloaddition of Alkyne Derivatives Featuring L_2/Z-type Diphosphinoborane Ligands, Chem. Lett. 2018, 47, 1321-1323. DOI: 10.1246/cl.180610

7) Murakami R, Inagaki F. Recent topics of gold catalyst featuring Z-type ligands, Tetrahedron Lett. 2019, 60, 151231. DOI: 10.1016/j.tetlet.2019.151231

8) Parkin, G. A. Simple Description of the Bonding in Transition-Metal Borane Complexes, Organometallics, 2006, 25, 4744 – 4747. DOI: 10.1021/om060580u
9) Ferrer C, Echavarren A M. Gold - Catalyzed Intramolecular Reaction of Indoles with Alkynes: Facile Formation of Eight - Membered Rings and an Unexpected Allenylation, Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 1105-1109. PMID: 16389610, DOI: 10.1002/anie.200503484
10) Ferrer C, Amijs C H M, Echavarren A M. Intra - and Intermolecular Reactions of Indoles with Alkynes Catalyzed by Gold, Chem. Eur. J. 2007, 13, 1358-1373. PMID: 17206736, DOI: 10.1002/chem.200601324