

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4747298号  
(P4747298)

(45) 発行日 平成23年8月17日(2011.8.17)

(24) 登録日 平成23年5月27日(2011.5.27)

(51) Int.Cl.

F I

<b>C O 7 D 233/24</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 233/24	
<b>B O 1 J 31/22</b>	<b>(2006.01)</b>	B O 1 J 31/22	Z
C O 7 C 67/347	(2006.01)	C O 7 C 67/347	
C O 7 C 69/753	(2006.01)	C O 7 C 69/753	A
C O 7 B 53/00	(2006.01)	C O 7 B 53/00	B

請求項の数 3 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2005-294597 (P2005-294597)  
 (22) 出願日 平成17年10月7日(2005.10.7)  
 (65) 公開番号 特開2007-99730 (P2007-99730A)  
 (43) 公開日 平成19年4月19日(2007.4.19)  
 審査請求日 平成19年3月12日(2007.3.12)

特許法第30条第1項適用 2005年10月5日 インターネットアドレス (<http://www.thieme-connect.com/ejournals/pdf/synlett/doi/10.1055/s-2005-917101.pdf>) にて発表

前置審査

(73) 特許権者 304021831  
 国立大学法人 千葉大学  
 千葉県千葉市稲毛区弥生町1番33号  
 (72) 発明者 荒井 孝義  
 千葉県千葉市稲毛区弥生町1番33号 国立大学法人千葉大学理学部内  
 (72) 発明者 柳澤 章  
 千葉県千葉市稲毛区弥生町1番33号 国立大学法人千葉大学 理学部内  
 (72) 発明者 水上 友絵  
 千葉県千葉市稲毛区弥生町1番33号 国立大学法人千葉大学 理学部内

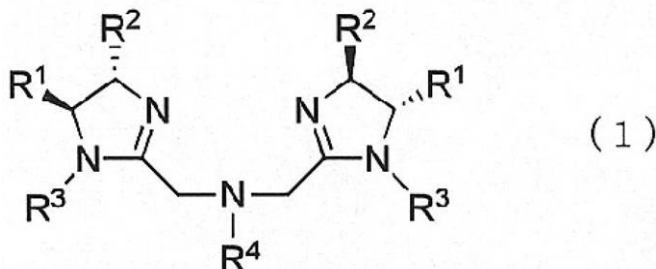
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ビスイミダゾリン配位子及びそれを用いた触媒

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(1)で示される配位子。

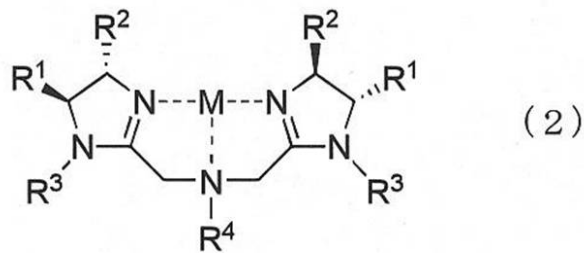


(ただし、 $R^1$ 、 $R^2$ は $CH_3$ 、 $C_2H_5$ 、Phのいずれかであり、 $R^3$ は $C_6H_5SO_2$ であり、 $R^4$ は $CH_2Ph$ である。ここで、Phは芳香環を示す。)

【請求項2】

下記化学式(2)にて示される触媒。

## 【化2】



(ただし、 $R^1$ 、 $R^2$ は $CH_3$ 、 $C_2H_5$ 、 $Ph$ のいずれかであり、 $R^3$ は $C_6H_5SO_2$ であり、 $R^4$ は $CH_2Ph$ である。ここで、 $Ph$ は芳香環を示す。)

## 【請求項3】

シクロプロパン化反応に用いられることを特徴とする請求項2記載の触媒。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、ビスイミダゾリン配位子及びそれを用いた触媒に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

光学活性なアミノ酸や糖を基本構成単位とする生体高分子は高度な不斉空間を構築している。そのため、生体高分子を受容体とする医薬品も光学活性体として供給される必要がある。光学活性体を合成するための不斉合成法のなかでも、少量の不斉源から理論的には無限の光学活性体を合成可能な触媒的不斉合成法の開発は光学活性な医薬品を合成する上で理想的であり、重要な研究テーマの一つとなっている。様々な有機変換反応は金属触媒によって達成されており、そのような反応を立体選択的に目的物を与える不斉反応として実現するためには、緻密に設計された配位子を用い、高度に立体選択的な反応場を構築しなければならない。現在、環境問題を含め真に実用的な反応と認められる触媒的不斉合成法は、実際の医農薬の合成に用いられている他、触媒自体も高い付加価値をもって市販されるようになってきている。

## 【0003】

有用な触媒的不斉反応を実現する不斉配位子として、これまでに光学活性オキサゾリンを用いる配位子の開発が多数報告されている。しかしながら、本オキサゾリンにおいては、金属に配位する窒素原子の電子密度を制御することは困難であった。これに対し、イミダゾリンは、イミダゾリン環を構成する二つの窒素原子のうち一方を配位元素に、他方の窒素は種々の置換基を導入することにより、イミダゾリン環自体の電子密度を任意に変化させることができると期待される。これは、目的の反応に対し開発する錯体触媒の活性制御に直結しており、窒素系不斉配位子の開発において新局面をもたらす事ができる。尚、イミダゾリン環を有する不斉配位子の開発研究は、その分子構造中にイミダゾリンよりも強固に金属に配位できる官能基を有する化合物の報告がいくつかなされているのみであり、イミダゾリン環の配位能力に焦点を絞って開発されたビスイミダゾリン配位子の開発は次項に示す一例のみである。

## 【0004】

ビスイミダゾリン配位子を有する配位子及びそれを用いた触媒に関する従来の技術としては、例えば下記非特許文献1に記載の技術がある。この技術では、ビスイミダゾリン配位子の間にピリジン環を配置した構造の配位子及びこれを $Ru$ に配位させたオレフィンのエポキシ化用触媒が開示されている。ビスイミダゾリン配位子の間にピリジン環を配置した配位子は、光学活性ジアミンと2,6-ジシアノピリジンとの縮合反応によって合成され、イミダゾリンとピリジン環が直結した構造を有している。触媒反応への応用では、スチレ

10

20

30

40

50

ン等のオレフィン化合物のエポキシ化反応において最高74%不斉収率が達成されている。

【非特許文献1】Santosh Bhorra, "Synthesis of a New Chiral N,N,N-Tridentate Pyridinebisimidazoline Ligand Library and Its Application in Ru-Catalyzed Asymmetric Epoxidation", American Chemical Society, 2005年、Vol. 7, No. 16, 3393-3396頁

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0005】

しかしながら、2分子のイミダゾリン環を連結するために、ピリジン骨格が不可欠であり、多彩な架橋様式によるビスイミダゾリン配位子の合成は不可能であるという点において課題を残している。また、2分子のイミダゾリン環はピリジン骨格によって連結されているため、配位空間に自由度の小さい剛直な構造であるため、様々な有機反応への適用を考えると制約が多いという問題点もある。実際、応用例としてエポキシ化反応が検討されているのみである。

【0006】

そこで、本発明は、上記課題を鑑み、配位子としての多様性を指向し、汎用性あるビスイミダゾリン配位子の設計と合成を目標とする。特にその分子設計においては、自由度の

20

【課題を解決するための手段】

【0007】

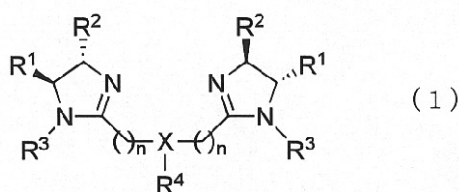
本発明者らは、上記課題について鋭意検討を行ったところ、縮合反応ではなく置換反応を機軸とする短工程の合成戦略に想到し、本発明の完成に至った。すなわち、2分子のイミダゾリン分子とそれを連結する分子を一挙に反応させて標的化合物を得ようとするものである。

【0008】

即ち、本発明に係る配位子は、下記化学式(1)にて示されることを特徴とする。

【化1】

30



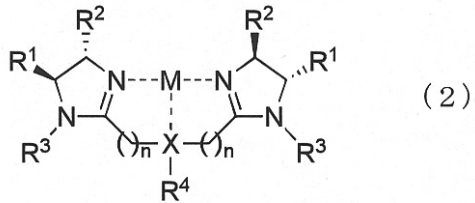
(ただし、X=N, C, S, Pのいずれかであり、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>はCH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Phであり、R<sup>3</sup>はH, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CO, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, Phであり、R<sup>4</sup>はH, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, Ph, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CO, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COである。ここで、Phは芳香環をしめす。)

40

【0009】

また、本発明に係る触媒は、下記化学式(2)にて示されることを特徴とする。

## 【化2】



(ただし、X=N, C, S, Pのいずれかであり、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>はCH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Phであり、R<sup>3</sup>はH, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CO, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, Phであり、R<sup>4</sup>はH, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, Ph, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CO, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COである。ここで、Phは芳香環をしめす。)

10

## 【0010】

また、本発明に係る触媒は、シクロプロパン化反応に好適に用いることができる。

## 【発明の効果】

## 【0011】

以上、本発明によると、多様性を指向し、汎用性あるビスイミダゾリン配位子の設計と合成であるため、自由度の高い配位子及びこれを用いた触媒を提供することができる。また、オキサゾリン環を主軸とする従前の窒素系配位子の問題点を克服し、配位能力や酸化還元電位などを変化させるイミダゾリン配位子を開発することにより、その触媒活性を自在に制御できる。

20

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0012】

以下、本発明の実施の形態について化学式及び表を参照しつつ説明する。但し、本発明は多くの異なる態様で実施することが可能であり、以下に示す実施形態に限定されるものではない。

## 【0013】

## (実施形態)

本実施形態に係る配位子は、上記化学式(1)で示されることを特徴とする。光学活性ジアミンを構成単位としてもつ2分子のイミダゾリン骨格は、2位の炭素上より任意の長さのアルキル鎖を介して連結される。この時N, C, S, P等の元素を新たな配位元素として含有する構造を得ることができる。また、イミダゾリン環上のNH基をCH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CO, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, Ph等で置換することにより、イミダゾリン環の電子密度を任意に変化させることができる。ここで、Phは芳香環をしめす。

30

## 【0014】

配位子は、空气中室温で安定な固体であり、冷暗所にて1ヶ月以上保存することができる。また、多くの有機溶媒(メタノール、エタノール、2-プロパノール、アセトン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルフォキシド)に可溶であり、これらを溶媒を用いる錯体形成ならびに触媒的不斉反応に用いることができる。

40

## 【0015】

本配位子におけるXとしてN, C, S, Pなどを利用することができ、またR<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>にはCH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Phを、R<sup>3</sup>にはH, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CO, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO,

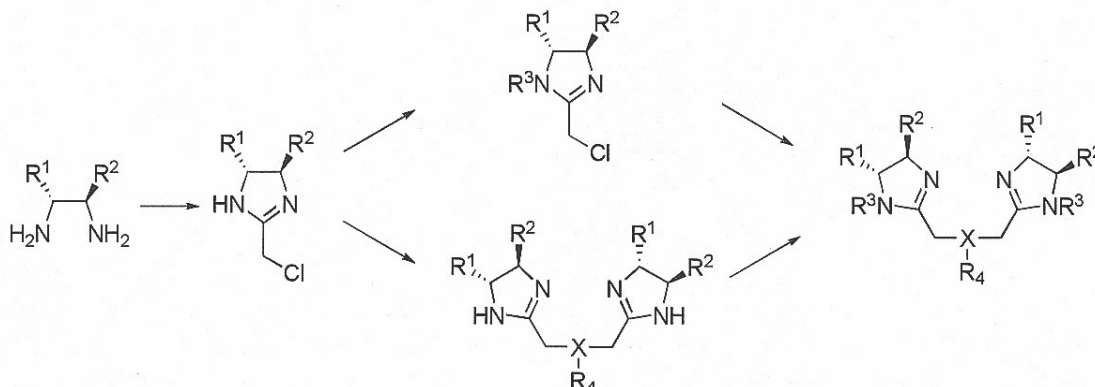
50

CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, Phを、R<sup>4</sup>にはH, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,  
CH<sub>2</sub>Ph, Ph, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>,  
C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CO, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COを用いることができる。ここで、Phは芳香環をしめす。

【0016】

また、本実施形態に係る配位子は、以下の方法により作成できる。

【化3】



10

【0017】

即ち、光学活性ジアミンを出発とし、ハロアルキル基を2位に有するイミダゾリンを合成する。その後、化合物の安定性や取り扱いの容易さにより、1)先にイミダゾリン環上に置換基R<sup>3</sup>を導入し、その後の求核置換反応により2分子のイミダゾリンを連結する合成ルートと、2)直接2分子のイミダゾリン化合物を連結した後に置換基R<sup>3</sup>を導入するルートのいずれかにより合成できる。

20

【0018】

また、本実施形態に係る配位子は、金属に配位することで触媒として用いることができ、特に、シクロプロパン化反応に好適に用いることができる。ここで、金属としては、銅塩を好適に用いることができる。

【0019】

また、本実施形態に係る配位子を金属に配位させる方法としては、目的の金属塩に対し、等量の配位子を可溶性有機溶媒中で反応させる方法が考えられる。

30

【0020】

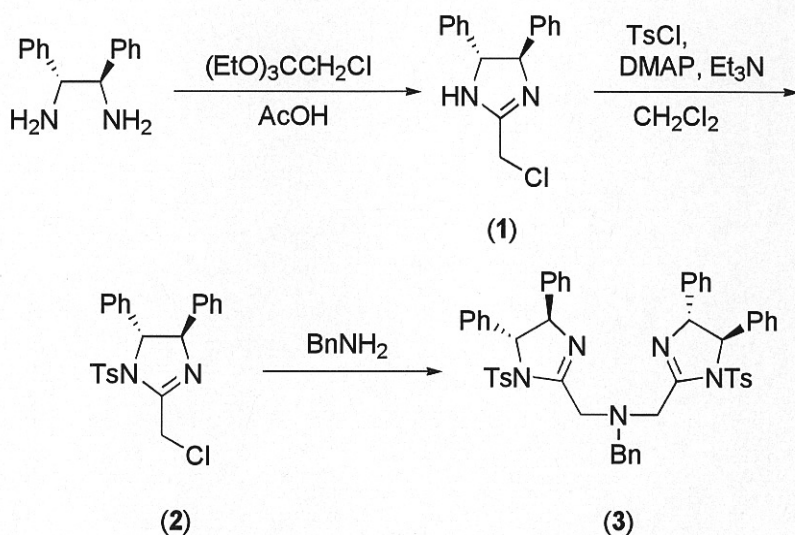
以上、本発明によると、多様性をと汎用性のあるビスイミダゾリン配位子の設計と合成が達成でき、自由度の高い配位子及びこれを用いた触媒を提供することができる。

【0021】

(実施例1)

上記実施形態に係る1例として、N-tethered bis(imidazoline) (3)を合成した。以下説明する。

## 【化4】



10

## 【0022】

(実験項1)

[ (4R,5R)-2-(chloromethyl)-4,5-dihydro-4,5-diphenyl-1H-imidazole ] (1) の合成：  
 (1R,2R)-1,2-diphenylethane-1,2-diamine(1g, 4.71 mmol)を酢酸(23.5ml)に溶解し、これに2-Chloromethyl-1,1,1-triethoxyethane(1.17ml, 6.12mmol)を加えた。室温にて15時間攪拌後、減圧下濃縮し、クロロホルムで希釈後、2N水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和した。クロロホルムを用いて抽出した有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥し、減圧濃縮。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒1:1 酢酸エチル/n-ヘキサン)により精製することで1.01g(80%)の目的化合物1を白色粘性物質として得た。  
 1の機器データ：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.38 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.24-7.38 (m, 10H, aromatic).

20

30

## 【0023】

(実験項2)

[ (4R,5R)-2-(chloromethyl)-4,5-dihydro-4,5-diphenyl-1-tosyl-1H-imidazole ] (2) の合成：  
 アルゴン雰囲気下、クロロメチルイミダゾリン(1) (255.1 mg, 0.94 mmol)、トリエチルアミン(172ml, 1.22ml)、ジメチルアミノピリジン(DMAP) (48.9 mg, 0.4 mmol)を無水塩化メチレン(4.7 ml)に溶解し、氷冷下パラトルエンスルホン酸クロリド(215.5mg, 1.13mmol)加えた。室温にて24時間攪拌し、飽和重曹水を加えた後、クロロホルムを用いて抽出した。得られた有機層を芒硝乾燥後、減圧乾燥し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒1:5 酢酸エチル/n-ヘキサン)により226.1mg(57%)の2を白色固体として得た。  
 2の機器データ：TLC Rf0.3 (1:5 ethyl acetate/hexane); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 2.32 (s, 3H, Ts-CH<sub>3</sub>), 4.69 (d, 1H, J=12.5, CH<sub>2</sub>Cl), 4.92-4.99 (m, 3H), 6.88-7.50 (m, 14H, aromatic); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 21.3, 38.6, 71.9, 77.7, 126.0, 126.3, 127.5, 127.7, 128.1, 128.6, 128.8, 129.4, 134.9, 140.5, 140.5, 144.6, 155.7; m/z 425 ([M+H]<sup>+</sup>).

40

## 【0024】

50

## ( 実験頂 3 )

[ N-benzyl((4R,5R)-4,5-dihydro-4,5-diphenyl-1-tosyl-1H-imidazol-2-yl)-N-(((4R,5R)-4,5-dihydro-4,5-diphenyl-1-tosyl-1H-imidazol-2-yl)methyl)methanamine ] (3) の合成 :

トシル体(2)(229 mg, 0.54 mmol)をDMF(4 ml)に溶解し、これにトリエチルアミン(113 ml, 0.81 mmol)、ヨウ化ナトリウム(121 mg, 0.81 mmol) を室温に加え、さらにベンジルアミン(29ml, 0.27 mmol)を加えた。室温にて8時間攪拌して反応させた後、飽和重曹水を加え、ジエチルエーテル(20 ml x 4)を用いて分液抽出した。有機層を芒硝により乾燥後、減圧濃縮。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒1:2 酢酸エチル/n-ヘキサン)により精製することで433 mg (41%)の3を白色粘性物質として得た。

10

2の機器データ:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

d 2.32 (s, 6H), 4.29 (s,

2H), 4.31-4.36 (dd,  $J = 1.7, 17.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.39-4.43 (d,

$J = 17.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.83 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2H, CH),

4.98 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2H, CH), 6.90 (dd,  $J = 1.7, 8.0$  Hz, 4H,

aromatic), 6.98 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4H, aromatic), 7.18-7.40 (m, 25H,

aromatic);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 21.5, 51.2, 57.0, 71.5,

78.0, 126.2, 126.5, 127.2, 127.4, 127.5, 128.0, 128.3, 128.6, 128.9, 129.4, 1

29.6, 135.6, 138.7, 141.5, 141.6, 144.1, 157.0; HRMS (FAB+) calcd for  $\text{C}_{53}\text{H}_{50}$

20

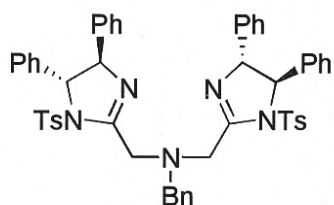
$\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$

( $\text{M}^+\text{H}$ ) 884.3304: found 884.3252.

【 0 0 2 5 】

以上により、下記構造式(3)で示される配位子を得ることができた。

【 化 5 】



(3)

30

【 0 0 2 6 】

( 実施例 2 )

次に、本実施例において得られた配位子を2価の銅塩に配位させ、触媒とした。そしてこの触媒としての効果を確認した。具体的には、実施例1にて得たN-tethered bis(imidazoline) (3)を用いる銅錯体の調製を行い、触媒的不斉反応への応用シクロプロパン化を検討した。

40

【 0 0 2 7 】

( N-tethered

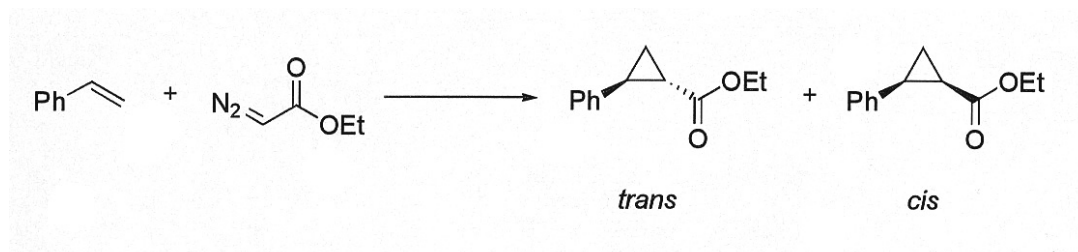
bis(imidazoline) (3)を用いる銅錯体の調製)

アルゴン雰囲気下、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (7.2 mg, 0.02 mmol)とビスイミダゾリン(3)(23.0 mg, 0.026 mmol)を無水塩化メチレン1 mlに溶解し、室温にて一晩攪拌後、減圧濃縮をして固体の錯体を得た。目的の錯体の形成は、FAB-MASによる質量分析により、 $[\text{3}+\text{Cu}(\text{OTf})]^+$ のピークを1095に観測したことで確認した。

【 0 0 2 8 】

( 3-Cu(OTf)<sub>2</sub>錯体を用いるシクロプロパン化反応の確認 )

## 【化6】



## 【0029】

銅錯体を無水塩化メチレン1 mlに溶解し、スチレン(230ml, 2mmol)を加え、0.4 Mのジアゾ酢酸エチルエステルの塩化メチレン溶液1 mlを4時間かけて滴下した。さらに3時間攪拌後、蒸留水を加えて反応を停止し、クロロホルムで分液抽出、得られた有機層を芒硝で乾燥し、減圧乾燥した。中性シリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(アセトン:n-ヘキサン = 1:20)により61.4mg(81%)の*trans*体と11.7mg(15%)の*cis*体を得た。得られたシクロプロパン体の光学純度は、*trans*体が75 %ee、*cis*体が35 %eeであった。(分析条件: DAICEL CHIRALCEL OJ-H, flow rate = 0.5 ml/min, hexane:2-propanol = 9:1)

10

## 【0030】

以上により、本実施例により本触媒の効果を確認することができ、汎用性が高く自由度の大きな新規ビスイミダゾリン配位子及びそれを用いる触媒を得ることが確認できた。

20



---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
C 0 7 B 61/00 (2006.01) C 0 7 B 61/00 3 0 0  
C 0 7 F 1/08 (2006.01) C 0 7 F 1/08 C

(72)発明者 横山 直太  
千葉県千葉市稲毛区弥生町1番33号 国立大学法人千葉大学 大学院自然科学研究科内

審査官 植原 克典

(56)参考文献 米国特許第06476233(US, B1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C 0 7 D 2 3 3 / 2 4  
CA/REGISTRY(STN)