

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 9 日現在

機関番号：14401

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2010～2014

課題番号：22105010

研究課題名(和文)遷移金属クラスター錯体の示す特異性の解明と触媒機能開発

研究課題名(英文)Application of Unique Transition Metal Cluster Complexes for Catalytic Reactions

研究代表者

真島 和志(Mashima, Kazushi)

大阪大学・基礎工学研究科・教授

研究者番号：70159143

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 39,000,000円

研究成果の概要(和文)：遷移金属クラスター触媒の研究開発として塩素架橋複核イリジウム錯体の合成と含窒素複素環の不斉水素化反応を開発した。複素芳香環の不斉水素化反応は、キラルな環状アミンを一段階で合成できるため非常に魅力的な反応である。近年、キノリンをはじめとした含窒素複素芳香環の不斉水素化反応の研究が盛んになされている。われわれは、独自に開発した塩素架橋イリジウム二核錯体を用いることにより、不斉水素化が困難とされてきたピリジン環やイソキノリン環などの不斉水素化反応に、基質の塩酸塩を用いることにより成功した。さらに、特異な反応機構の解明に成功した。

研究成果の概要(英文)：Asymmetric hydrogenation of 1- and 3-substituted and 1,3-disubstituted isoquinolinium chlorides using triply halide-bridged dinuclear iridium complexes  $[\{\text{Ir}(\text{H})(\text{diphosphine})\}_2(\mu\text{-Cl})_3]\text{Cl}$  was achieved by the strategy of the HCl salt formation of isoquinolines to afford the corresponding chiral 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines (THIQs) in high yield and excellent enantioselectivity after simple basic workup. Effects of the salt formation were investigated by time-course experiments, revealing that the addition of such the isoquinolinium chlorides clearly prevented the formation of catalytically inactive dinuclear trihydride complex, which was readily generated in the catalytic reduction of salt-free isoquinoline substrates. Based on mechanistic investigations, the function of the chloride anion of the isoquinolinium chlorides was elucidated, resulting in the new outer-sphere mechanism. The salt formation strategy was also applied for the asymmetric hydrogenation of pyridines.

研究分野：有機金属化学

キーワード：クラスター イリジウム2核錯体 触媒機能 不斉水素化反応 含窒素複素環化合物 光学活性環状アミン 反応機構 塩素架橋複核錯体

### 1. 研究開始当初の背景

不飽和化合物の不斉水素化反応は、キラルな化合物の合成する手法の中でも簡便かつ環境調和性に優れた反応であるため、古くから研究が行われてきた研究分野である。中でも、複素芳香環の不斉水素化反応は、キラルな環状アミンを一段階で合成できるため非常に魅力的な反応である。近年、キノリンをはじめとした含窒素複素芳香環の不斉水素化反応の研究が盛んになされている。われわれは、独自に開発したイリジウム二核錯体がキノリン塩類、キノキサリン類の不斉水素化反応に対して高い活性を示すことを見出してきた。しかし、単純なピリジン環やイソキノリン環などの不斉水素化反応は未だ困難であり、反応機構の解明を通じた触媒の改良が強く求められてきた。

### 2. 研究の目的

高選択的な遷移金属触媒反応の開発において触媒前駆体となる金属錯体の独創的かつ合理的な分子設計が最も重要である。また、その結果はしばしばこれまで用いられてきた合成反応ルートを一変し得ることから、基礎と実用の両面から活発な研究が進んでいる。本研究では、複数の金属からなる金属クラスター錯体を用いることでより高活性な化学種の創出が可能であり、通常の有機合成反応では実現が難しい触媒反応や選択性の発現を実現できる、という作業仮説に基づき、多核化した錯体を触媒前駆体とした新規触媒反応開発として不斉水素化反応の高性能化を目的としている。

### 3. 研究の方法

イリジウム二核錯体による触媒機能開発として様々な含窒素複素芳香族化合物の不斉水素化反応を開発した。特に、イリジウム二核錯体の設計に加えて基質である複素芳香族化合物の活性化手法にも着目し、ハロゲン化水素との反応から得られる複素芳香族化合物の塩を用いた不斉水素化反応を行い、光学純度の高いピリジンやイソキノリンが得られることを見出した。

### 4. 研究成果

(1) キノキサリン類の不斉水素化反応における生成物の正のフィードバック効果

独自に開発したイリジウム二核錯体がキノリン塩類、キノキサリン類の不斉水素化反応に対して高い活性を示すことを報告してきた。本反応の研究過程において、反応の進行に伴って反応速度と鏡像体過剰率(ee)が徐々に向上するという特異な現象を見出した(Figure 1a)。この反応速度と ee の向上は生成物による正のフィードバック効果であると考え、単離した生成物を添加剤として用いる水素化反応を行ったところ、予想通りエナンチオ選択性の向上が見られた(Figure 1b)。

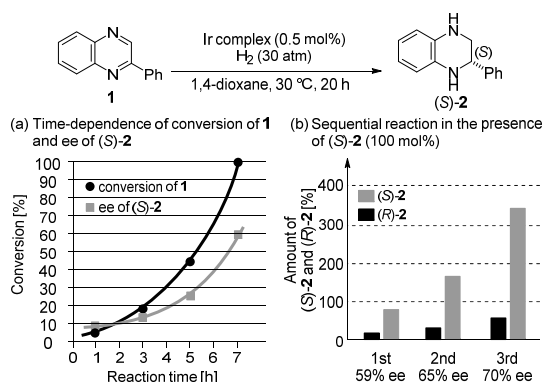


Figure 1. (a) Time-course of the conversion of 1 and enantiomeric excess of (S)-2 in the asymmetric hydrogenation catalyzed by Ir complexes. (b) Enantiomeric excess of (S)-2 (total of added (S)-2 and produced (S)-2) in the sequential asymmetric hydrogenations of 1 in the presence of (S)-2 (100 mol%).

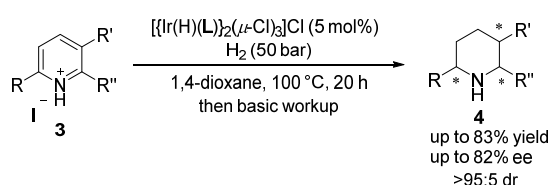
また、正のフィードバック効果が得られた要因が生成物の金属中心への配位にあると考え、生成物と類似の構造を有する *N*-methyl-*p*-anisidine (MPA) を添加することにより、予想通り高エナンチオ選択的に目的の生成物が得られた。このアミンの添加効果は、他の複素芳香環の不斉水素化反応においても効果的であると考えており、さらなる研究を進めている。

### (2) ピリジン誘導体の不斉水素化反応

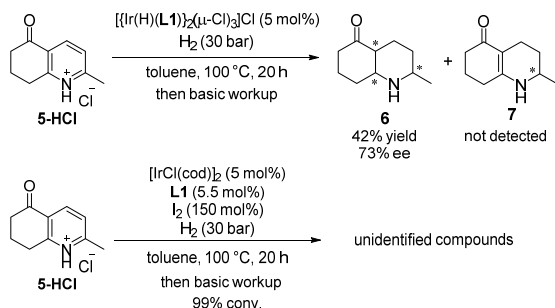
ピリジン類の不斉水素化反応は、原理的に共生成物を生じない原子効率に優れた反応であり、ピペリジンの最も合理的な合成法である。多置換ピリジンを用いると複数の不斉点を一挙に構築することができるという利点があるが、ピリジン類の芳香族性や配位能の高さから、水素化を進行させるのは困難とされてきた。

われわれは、これまでにイソキノリン類の不斉水素化反応において基質を塩酸塩へと誘導することで、収率およびエナンチオ選択性を向上できることを見出している。そこで、この基質の塩形成の効果を利用することでピリジン類の不斉水素化反応を達成できると考え検討を行った。2-methyl-6-phenylpyridine (3a) をモデル基質として検討したところ、塩を形成しない場合全く反応が進行しなかったのに対して、塩へと誘導した基質は 80% の転化率、43% ee で対応するピペリジン誘導体 4a を与えた。このとき得られた生成物は *syn* 体のみであり、*anti* 体はまったく観測できなかった。ピリジン塩の対アニオンは重要であり、ヨウ化水素酸塩を用いた場合に収率、エナンチオ選択性共に向上した。最適化した条件下で基質一般性の検討を行ったところ、種々の 2,6-二置換ピリジン塩が適用可能であり、高ジアステレオ選択的に反応が進行した。また、本触媒系は 2,6-

二置換ピリジン塩のみでなく、2,3-二置換ピリジン塩も適用可能であった。



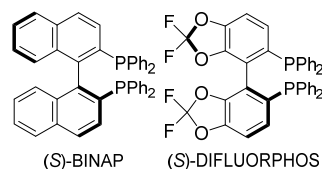
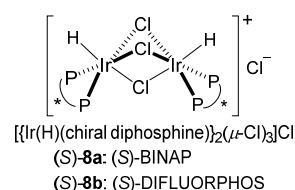
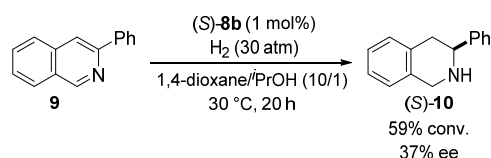
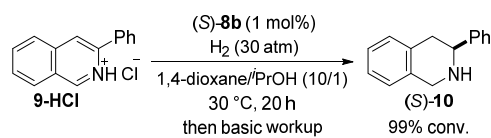
さらに、本系を三置換ピリジン類へと適用することを企図し、7,8-dihydro-2-methylquinoline-5(6H)-one (5)の水素化を行った。ピリジン誘導体5を塩酸塩5-HClへと誘導し不斉水素化を行うことにより、3つの不斉点を有するピペリジン誘導体6が得られた。ピリジン5の不斉水素化反応は既に報告されているものの、一つの二重結合が残存したエナミン7が得られるのみであったことから、基質の塩形成による効果でエナミン7からピペリジン誘導体6への水素化が進行したものと考えられる。そこで、ピリジン5の水素化に用いられているヨウ素を添加した触媒系を用いても、基質を塩へと誘導することで同様の生成物が得られるのか検討を行ったが、ピペリジン誘導体4は得られず構造不明の生成物が複数得られるのみであった。また、イリジウム上のハロゲン配位子が異なるため生成物が異なる可能性を考慮し、ヨウ素架橋イリジウム二核錯体を別途合成し検討を行ったところ、塩素架橋イリジウム錯体と同様にピペリジン6が得られた。以上の結果より、ハロゲン架橋イリジウム二核錯体は、古典的に用いられる $[\text{IrCl}(\text{cod})_2]_2$ とヨウ素から生じる活性種とは異なる反応性を示すと言える。



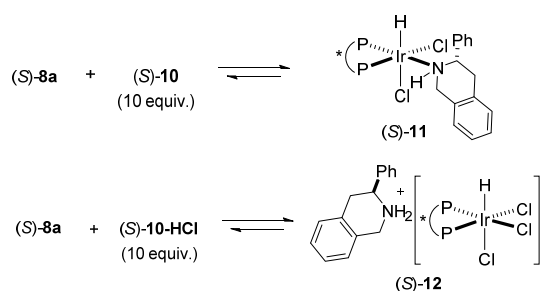
### (3) イソキノリン誘導体を用いたハロゲン化水素塩形成の効果

置換イソキノリン類の不斉水素化において、基質を塩酸塩へと誘導することにより、高収率、高エナンチオ選択的に対応するテトラヒドロイソキノリンを与えることを見出している。このような、複素芳香環化合物を塩酸塩とする効果は一般性があり、置換ピリジン類の不斉水素化においても、対応する光学活性ピペリジンの合成に成功している。このような特異な塩酸塩形成効果を解明するため、分光学的手法を用いた研究を行い、塩

酸塩の塩化物イオンがイリジウム中心に配位することでアニオン性イリジウムヒドリド錯体が形成することや塩化物イオンを介した六員環遷移状態を経てヒドリド攻撃が進行する新たな反応機構を支持する結果を得た。



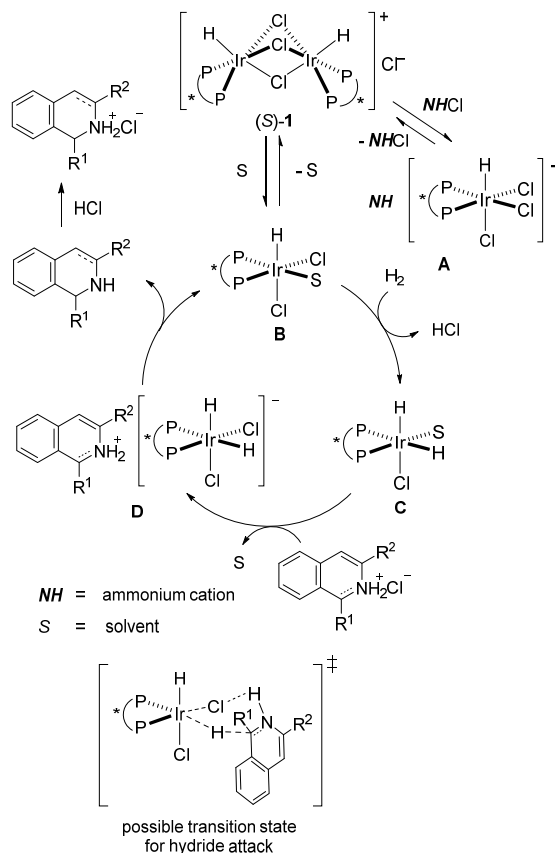
テトラヒドロイソキノリンは、イリジウムに配位し、生成物アミンが配位した単核錯体(S)-11が得られた。一方、テトラヒドロイソキノリン塩酸塩との反応においては、塩酸塩の塩化物イオンがイリジウムに配位したアニオン性錯体(S)-12が生成した。



アニオン性イリジウム錯体は、ヒドリド配位子を有するものの、イソキノリン塩酸塩へのヒドリド攻撃は起こらなかったため、別途合成したジヒドリドイリジウム錯体を用いイソキノリン塩酸塩との反応を行ったところ、水素分子が存在しない条件でヒドリド攻撃が進行し、水素化体を得られた。この結果は、ジヒドリド錯体が触媒活性種であることを支持している。

これらの実験結果から、以下に示す反応機構を推定している。すなわち、イリジウム二核錯体は、アニオン性錯体Aと平衡状態にあ

り、溶媒の配位により中性の単核錯体 **B** を形成し、水素分子との反応によりジヒドリド錯体 **C** となる。基質塩酸塩の配位によりアニオン性ジヒドリド錯体 **D** となり、ヒドリド攻撃が進行することで還元が進行する。基質塩の対アニオンによりエナンチオ選択性が変化する事やアニオン性錯体では塩化物イオンとアンモニウム塩の間の水素結合が可能なことから、ヒドリド攻撃の際、水素結合を介した外圏六員環遷移状態を経る反応機構が最も妥当である。



## 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 61 件)

真島 和志 他 8 名, General Asymmetric Hydrogenation of 2-Alkyl- and 2-Aryl-Substituted Quinoxaline Derivatives Catalyzed by Iridium-Difluorophos: Unusual Halide Effect and Synthetic Application, *J. Org. Chem.* 査読有, 77 巻, 4544-4556 (2012). (DOI: 10.1021/jo300455y)

真島 和志 他 5 名, Additive Effects of Amines on Asymmetric Hydrogenation of Quinoxalines Catalyzed by Chiral Iridium Complexes,

*Chem. Eur. J.* 査読有, 18 巻, 11578-11592 (2012). (DOI: 10.1002/chem.201201366)

真島 和志 他 5 名, Asymmetric Hydrogenation of Isoquinolinium Salts Catalyzed by Chiral Iridium Complexes: Direct Synthesis for Optically Active 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolines, *Angew. Chem. Int. Ed.* 査読有, 52 巻, 2046-2050 (2013). (DOI: 10.1002/anie.201207748)

真島 和志 他 4 名, Additive Effects on Asymmetric Hydrogenation of *N*-Heteroaromatics, *Heterocycles*, 査読有, 88 巻, 103-127 (2014). (DOI: 10.3987/REV-13-SR(S)2)

真島 和志 他 3 名, Iridium-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Pyridinium Salts for Constructing Multiple Stereogenic Centers on Piperidines, *Chem. Lett.* 査読有, 43 巻, 284-286 (2014). (DOI: 10.1246/cl.130943)

真島 和志 他 5 名, Enhanced Effects of Salt Formation on Catalytic Activity and Enantioselectivity for Asymmetric Hydrogenation of Isoquinolinium Salts by Dinuclear Halide-Bridged Iridium Complexes, *Chem. Eur. J.* 査読有, 21 巻, 1915-1927 (2015). (DOI: 10.1002/chem.201405408)

真島 和志 他 4 名, Asymmetric hydrogenation of quinoxalinium salts catalysed by halide-bridged dinuclear iridium complexes bearing chiral diphosphine ligands, *Chem. Commun.* 査読有, 51 巻, 4380-4382 (2015). (DOI: 10.1039/C5CC00258C)

[学会発表](計 120 件)

真島 和志, "Asymmetric hydrogenation of 2-substituted quinoxalines by iridium-chiral

diphosphine catalysts” , International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals , December 4-8, 2011, Nara, Japan

真島 和志 他 3 名 , “Asymmetric Hydrogenation of 2-Substituted Quinoxalines by Iridium-Chiral Diphosphine Catalysts” ,The 11<sup>th</sup> Global COE International Symposium: Bio-Environmental Chemistry December 19-20, 2011, Osaka, Japan

真島 和志 , “Enhanced Positive Feedback in Asymmetric Hydrogenation of 2-substituted Quinoxalines by Chiral Iridium Complexes: Amine-promoted Bifunctional Mechanism” , 18th International Symposium on Homogeneous Catalysis , July, 2012, Toulouse, France

〔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://www.organomet.chem.es.osaka-u.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

真島 和志 (Mashima Kazushi)

大阪大学・大学院基礎工学研究科・教授

研究者番号 : 70159143