

令和 5 年 5 月 8 日現在

機関番号：32641

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05493

研究課題名(和文) 3d遷移金属触媒用のNキラル配位子の創製

研究課題名(英文) Investigation of N-chiral Ligands for development of 3d transition metal catalysts

研究代表者

岩本 貴寛 (Iwamoto, Takahiro)

中央大学・理工学部・助教

研究者番号：50735355

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、3d遷移金属に適した不斉配位子の新たな設計指針の提唱を目指して、合成化学的制約から発展途上であるP-キラル配位子に着目し、その汎用的合成法の開発と錯体合成を検討した。その結果、多様な配位部位を有する配位子群の高効率合成法の確立に成功し、一部の配位子ではモデル錯体合成を通してその独自の機能を見出した。目的の3d遷移金属錯体の創製には至らなかったが、本目的に資する重要な知見が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

元素戦略的観点から、従来の貴金属を代替する3d遷移金属触媒の開発が求められているが、医農薬品の創製に必要な不斉合成への展開は限定的である。本研究では、「3d遷移金属触媒専用配位子」とでも呼べる独自の配位子を設計し、それらの合成法を確立するとともに、モデル錯体を用いて配位子の特性の一部を明らかにした。本知見を基に有用3d遷移金属触媒の創製を行うことで、持続可能な有用物質供給基盤の構築に繋がると考えている。

研究成果の概要(英文)：Facile synthetic methods for novel P-chiral ligands have been established for development of chiral 3d transition metal catalysts. The newly-developed methods are scalable and allow for introduction of diverse donor sites into P-chiral backbones. Complexation studies using a palladium metal as a model demonstrated that some of the developed P-chiral ligands have unique functions such as ability to generate a N-chirogenic center induced by chiral induction from the inherent P-chirogenic center.

研究分野：有機合成化学、有機金属化学

キーワード：不斉配位子 3d遷移金属触媒 P-キラル配位子

1. 研究開始当初の背景

近年、元素戦略的観点から従来の貴金属に代わる安全・安価な金属触媒の開発が求められている。中でも、鉄を触媒とする反応開発は世界中で行われているが、医薬品などを生み出す上で必要不可欠な不斉反応における進展は限定的である。この要因として、鉄は多様な配位様式や多様な酸化数、さらには多様なスピン状態といった従来の遷移金属触媒にはない特徴を持つため、基礎科学的魅力に溢れる一方で反応開発が困難であることが挙げられる。元素戦略的に優れた鉄触媒の重要性を鑑みると、多様な電子状態制御に適した不斉配位子の設計は学術的および産業的魅力を併せ持つ研究課題と言えるが、Ni 触媒系を除きそのような配位子の開発は進んでいない。

遷移金属触媒化学において最も汎用される不斉配位子としてキラルホスフィン配位子が挙げられるが、その多くは BINAP に代表されるように配位子骨格や置換基上に不斉源を持つ。一方、配位元素上に不斉点を持つ P キラルホスフィン配位子も開発されており、古くは Knowles らが開発した DIPAMP に始まり、近年の例では今本らが開発した一連の P キラル配位子群が知られている。これらは様々な触媒的不斉反応で高選択性を示し、反応によってはその他の配位子群を凌駕する性能を示すが、3d 遷移金属触媒系では必ずしも有効ではない。

本研究では、高い潜在能力を持つもつ P-キラル配位子に着目し、独自の分子設計を施すことで実用的 3d 遷移金属錯体を生み出すことを目指す。

2. 研究の目的

鉄触媒を含めた 3d 遷移金属触媒不斉反応の化学を大きく進めるべく、「3d 遷移金属触媒専用配位子」とでも呼べる独自の配位子設計を基に実用的 3d 遷移金属錯体を生み出すことを目指す。上記目的に適した配位子として、配位部位となるリンおよび窒素上に不斉中心を持つキラル PN 配位子の開発を行う。この際、P キラルイーターから N キラルイーターの不斉誘起が可能な分子設計により、下記特徴(A)-(C)を持つ不斉配位子の創製を目指した。

(A) HSAB 則からハードな窒素配位子は Fe, Co, Ni などのハードな 3d 遷移金属と相性が良い

(B) 誘起 N キラルイーターを利用するため、1 つの不斉点から複数の不斉点を集積化できる

(C) 合成上の制約が少なく窒素上に多様な置換基を導入できるため、触媒の立体的・電子的性質の精密チューニングが可能

3. 研究の方法

いずれの実験においても、グローブボックスまたはシュレンク管を用いてアルゴン下で反応を行った。生成物の構造解析では、NMR または元素分析、質量分析、単結晶 X 線構造解析を用いた。生成物の精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは GPC を用いた。

4. 研究成果

上述の通り、不斉中心を持つリンを配位性ドナーとする P-キラル配位子の有用性は実証されている一方で、これらの合成は未だに困難であるため自由自在な配位子設計はできず、この合成化学的制約が P キラル配位子の発展を妨げてきた。そこで、本研究では初めに配位子の汎用的合成法開発に着手し、その後錯体合成へと展開した。以下に、それぞれの詳細を示す。

(1) 配位子合成手法の確立

合成手法の開発では、P キラルユニットは有用性を鑑みて *t*BuMe に固定し、窒素上に多様な置換基を導入可能であること、入手容易な原料から短工程かつグラムスケールで合成可能であることを満たす合成経路を確立することを目指した。種々の合成経路を検討した結果、市販の 3-アミノピリジンから短段階での配位子合成に成功し、また本合成法が高収率かつサブグラムスケールでの大量合成にも適用可能な手法であることを見出した(図 1)。具体的には、3-アミノピリジンの N-アルキル化を行った後に、置換反応によりキラルリン置換基を導入した。その後、DABCO によりリン上の脱保護を行うことで窒素原子上に多様なアルキル基を持つ配位子の合成に成功した。なお、同様の合成法を用いることで、キノキサリン骨格を持つキラル PN 配位子に

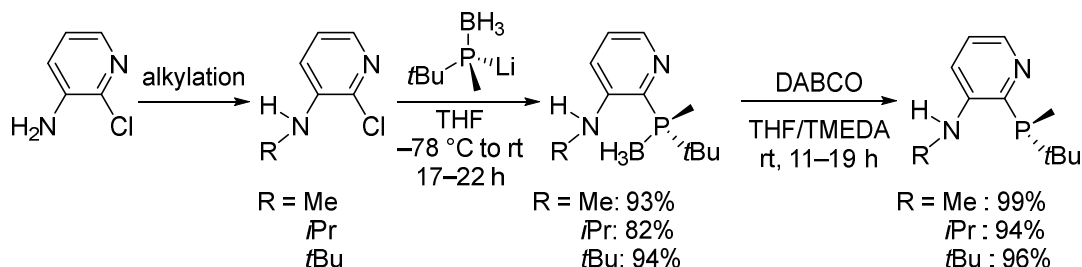
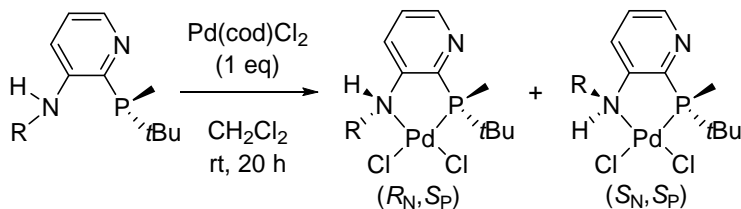


図 1

も適用可能であることを見出した。

(2) モデル錯体を用いた錯形成挙動の評価

本配位子では、P-キラル部位により窒素キラルティーを誘起することで、1つの不斉点から複数の不斉点を集積化することに繋がると期待した。本設計の実験科学的実証を念頭に、錯体の構造解析が比較的容易なパラジウムをモデル金属として錯体合成を検討した(図2)。錯形成は定量的に進行し、得られた錯体のNMRおよび単結晶X線構造解析の結果から、P-キラルティーから窒素キラルティーが誘起されることを明らかにした。



| entry | R | yield (%) | diastereomeric ratio | N-configuration of major isomer |
|-------|-----|-----------|----------------------|---------------------------------|
| 1 | Me | 93 | 98: 2 | R |
| 2 | iPr | 94 | 68:32 | R |
| 3 | tBu | 96 | 80:20 | R |

^aEstimated by ¹H-¹H NOESY and X-ray diffraction analyses.

図2

この際、窒素上置換基の系統的調査により置換基構造とキラルティー誘起に相関があることを見出した。つまり、iPr基やtBu基などのかさ高いアルキル基では窒素キラルティーの誘起は中程度であったのに対して、Me基では選択的に一方の窒素キラルティーを持つ錯体が生成することを見出した。理論計算によってこの置換基効果が、窒素上置換基とリン上のtBu基間に働く分散力に由来する引力を起源とすることも明らかにした(図3)。かさ高いiPr基やtBu基ではリン上置換基との立体障害による斥力が働くことで選択性が低下したと考えられる。

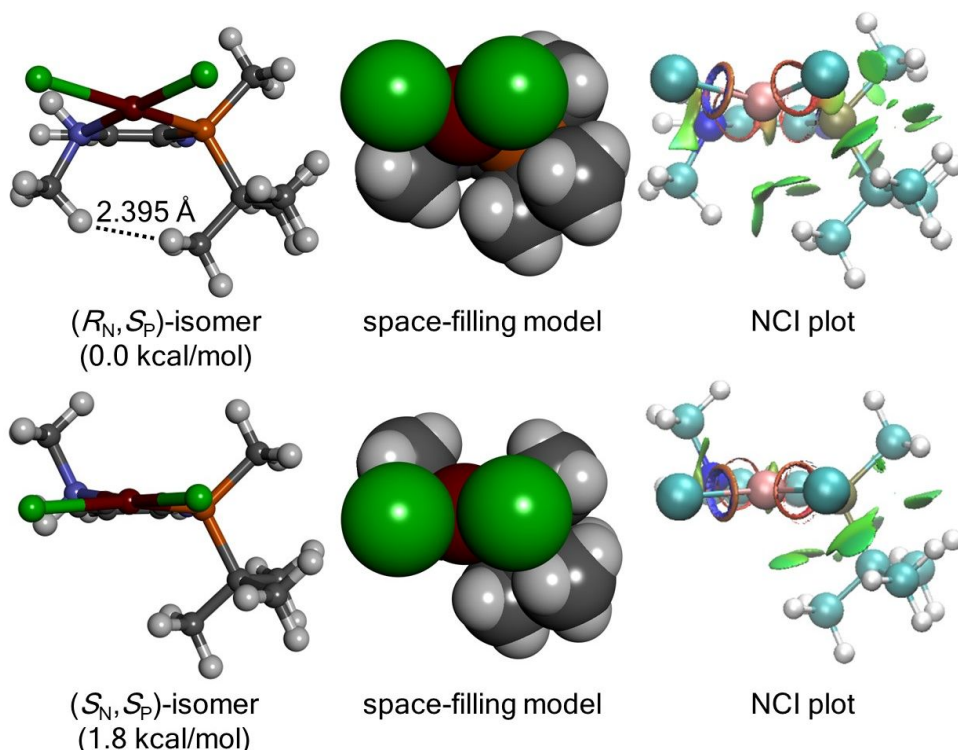


図3

上記モデル錯体の知見を基に鉄錯体の合成を検討した。窒素上置換基および配位子骨格の検

討、鉄前駆体の検討、反応条件の検討を行ったが、多くの場合鉄粉と思われる黒色の沈殿が生じるのみであり、目的の鉄錯体の合成には至らなかった。これはPN配位子の配位力が弱く、系中で鉄中心の解離に端を発する分解が起きていると考えられる。PN配位子を持つ鉄錯体の検討は引き続き検討中であるが、平行して配位力を高めた新たな配位子の開発に着手した。

(3) 堅牢な鉄錯体の合成検討

P-キラル配位子を基本骨格として、炭素(C)というありふれた元素から成るドナー部位を組み込んだPC配位子を設計した。ホスフィン配位子やアミン配位子のように、多くの配位子は非共有電子対を利用して金属と配位結合するが、PC配位子では炭素-金属間は共有結合が形成されるため、堅牢、近位、剛直と三拍子揃った不斉環境を構築できると期待した。つまり、触媒失活の抑制や、共有結合により金属と配位子間の結合距離が短くなるため、より金属中心近傍での剛直な不斉環境の構築が可能であると考えた。

配位子合成の鍵は、P-キラルリチーを利用して炭素キラルリチーをいかに構築するかである。そこで、はじめに立体制御を伴った炭素置換基導入反応の検討を行った(図4a)。種々の検討の結果、リン化合物をリチオ化した後にカルボニル化合物への立体選択的な付加反応によりPおよびC-キラル化合物の合成に成功した。なお、なお、生成物の単結晶X線構造解析からいずれも(S_C , R_P)の絶対構造を持つことが分かっている(図4b)。

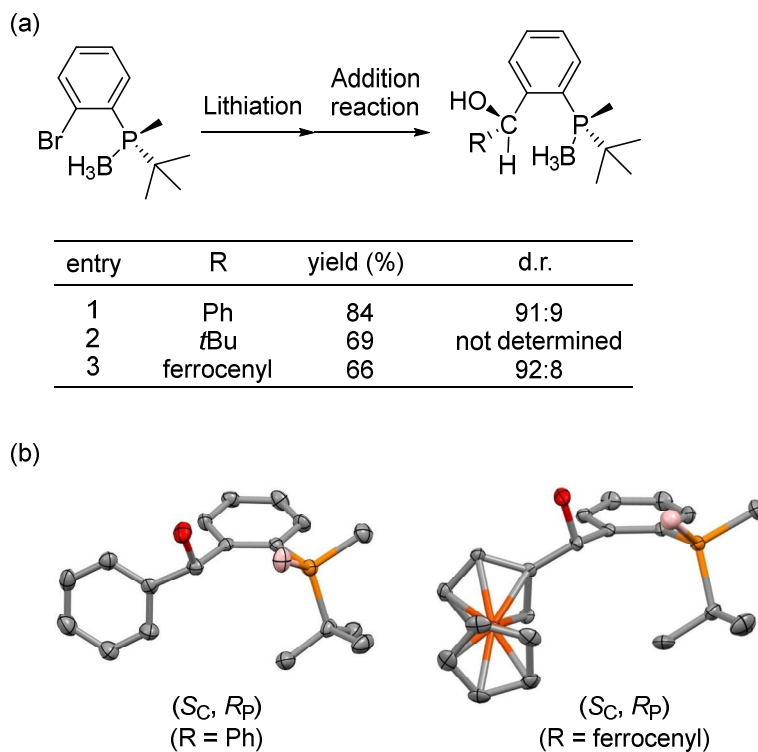


図4

得られた分子はヒドロキシル基の保護およびリン上の脱保護が容易に進行することも明らかにした(図5)。以上の結果から、PC配位子においても高立体選択的付加反応の開発を基にして高効率かつ高選択的な合成法を見出したと言える。今後は、本配位子を用いて鉄錯体の合成を目指す。

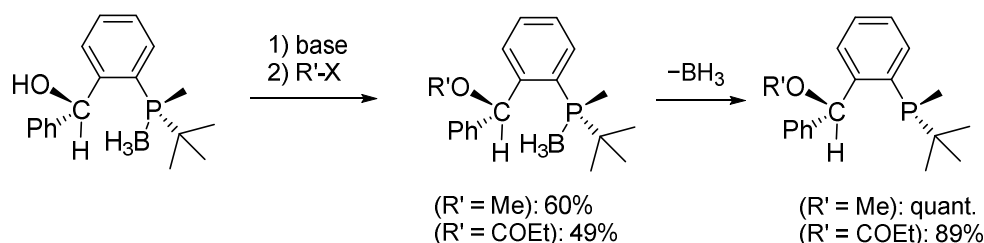


図5

本研究では、実用的キラル 3d 遷移金属触媒の創製を目指して、PN キラル配位子を設計・合成し、それらを用いた錯体合成を検討した。多様な配位部位を有する P キラル配位子の高効率配位子合成手法の確立に成功した。一方、目的の 3d 遷移金属触媒の創製には至らず、これが本配位子の弱い配位力に起因していることが明らかとなった。鉄錯体では配位子の解離が容易に進行することから、この弱い配位力は今後の研究においても大きな問題となることが予想できる。本問題点の改善を目指し、共有結合に由来した堅牢な錯体形成を可能とする PC 配位子を設計し、それらの立体選択的合成法を確立した。今後、PC 配位子の有用性実証を目指す研究を進めていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Takahiro Iwamoto, Yoshiyuki Mizuhata, Norihiro Tokitoh, Masaharu Nakamura | 4. 巻 39 |
| 2. 論文標題 Development of P- and N-Chirogenic Ligands Based on Chiral Induction from a Phosphorus Donor to a Nitrogen Donor in Palladium Complexes | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Organometallics | 6. 最初と最後の頁 1672-1677 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.organomet.0c00154 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Takahiro Iwamoto, Koushi Shibuya, Tomoyuki Takakuwa, Takuya Kuwabara, and Youichi Ishii | 4. 巻 41 |
| 2. 論文標題 Experimental Observation of β -Carbon Elimination from Alkenylrhodium Complexes through Exchange Reactions of the Alkenyl Unit | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Organometallics | 6. 最初と最後の頁 182-186 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.organomet.1c00695 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Takahiro Iwamoto, Kyoka Saito, Takuya Mitsubo, Takuya Kuwabara, and Youichi Ishii | 4. 巻 42 |
| 2. 論文標題 Retro-Vinylidene Rearrangements of P- and S-Substituted Ruthenium Vinylidene Complexes | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Organometallics | 6. 最初と最後の頁 167-173 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.organomet.2c00552 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|