

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19590003

研究課題名（和文） 均一系ニッケル錯体を用いた不斉水素化反応の開発

研究課題名（英文） Development of asymmetric hydrogenation using homogeneous nickel complex

研究代表者

牧野 一石 (MAKINO KAZUISHI)

千葉大学・大学院薬学研究院・准教授

研究者番号：20302573

研究成果の概要：現代の医薬品製造において触媒的不斉水素化反応は欠くことのできない技術へと発展した。しかしながら本方法論は希少元素である Ru や Rh, Ir 錯体を用いるために、コスト面や省資源の観点から大きな問題を抱えている。私は地球上での埋蔵量が比較的豊富な Ni に注目し、Ni-フェロセン系錯体が水素化反応を促進する触媒として機能することを見出すとともに、高い立体選択性で反応を進行させることに成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：触媒的不斉水素化反応，動的速度論分割，ニッケル，均一系分子触媒，水素ガス，アンチ選択的，アミノ酸

1. 研究開始当初の背景

従来の均一系触媒的不斉水素化反応は Rh, Ru, Ir を中心金属とした様々な有機金属錯体を中心に研究が行われ、工業的プロセスにも適用可能な優れた反応系が開発されてきた。しかしながらこれら 3 種の遷移金属はいずれも地球上の埋蔵量が極めて小さく、資源として貴重であるとともに、非常に高価なことから、将来的にはこれらに置き換わるさらに経済性の高い水素化反応の開発が求められてい

た。

2. 研究の目的

上記の観点から私は安価で入手容易なニッケルを中心金属として組み込んだ均一系不斉水素化触媒の開発を行うことを本研究の目的とした。

ニッケルを用いた不斉水素化反応は不均一系触媒に関する研究が専ら行われてきたが

(例えば田井らの研究：有機合成化学協会誌, 2000, 58, 568), 反応基質に対して当量以上の触媒を必要とすることや利用可能な不斉源が酒石酸やシンコニンなどの天然より大量に入手可能なものに限定されること, また触媒構造の解析に未知な部分が多く理論的・体系的な分子設計が難しいなどの問題を残している。一方, 水素ガスを用いた均一系のニッケル触媒に関しては今までにほとんど報告例がなく, とりわけ触媒的不斉反応に関しては全く知られていない。したがって, その可能性の有無を含めて全くの未知な研究領域であり, 工業的な応用面だけではなく学術的な基礎分野においても極めて大きなインパクトをもたらすことが期待される。

3. 研究の方法

(1) 均一系ニッケル錯体の探索

過去においてニッケル錯体を用いた触媒的不斉水素化の例は知られていない。したがって分子触媒の中心金属として用いられるニッケル種ならびに適切な配位子, 錯体調製法について検討する。

またあわせて, 高い収率と立体選択性, さらに高触媒回転能を実現するために, 反応溶媒・添加剤・水素圧・温度についての検討を行う。

(2) 反応基質に関する一般性の検討

上記の最適化された条件のもと, 様々な反応基質に対して水素化反応を行ない, 基質の一般性を検討する。

4. 研究成果

(1) 均一系ニッケル錯体の探索

我々は α -アミノ- β -ケトエステルの動的速度論分割を伴う触媒的不斉水素化反応の開発において, 従来の野依らにより行われたシン選択的水素化反応とは対照的に, α 位アミノ基に保護基をもたない塩酸塩においてアンチ選択的水素化反応が進行することを初めて見出し, エリスロ型 β -ヒドロキシ- α -アミノ酸の一般的合成法の開発に成功した。本反応は通常の Ru 錯体のほかに, Rh や Ir 錯体も動的速度論分割を伴う触媒的不斉水素化反応を高収率かつ高立体選択的に進行することから, 本系が水素化反応をスクリーニングするうえで適切な系であると考え, ニッケル錯体の探索を行った。

最初に用いるニッケルならびにリン配位子について触媒的不斉水素化反応に関する検討をおこなった(Scheme 1)。その結果, 酢酸ニッケル 4 水和物とフェロセン骨格をもつ Josiphos 型の配位子との組み合わせが有効であることが明らかになった。とりわけ注意が必要なことは, 反応系中に残存する酸素と

水の影響であり, ガラス製の反応容器をオートクレーブ内に移す際に, アルゴンを充填させたグローブバック内で行うことが必要であるとともに, 粉末にしたモレキュラーシーブ 3A を系中に共存させることが, 再現性よく水素化反応を行ううえで重要である。このような実験操作のもとに, 溶媒と配位子の検討を行った(Table 1)。



Scheme 1 Homogeneous Ni-catalyzed asymmetric hydrogenation.

Table 1 Effects of solvent and ligands

(*R,S*)-**3a**: R¹ = Ph, R² = Cy (*R,S*)-**3b**: R¹ = Ph, R² = *t*-Bu
(*R,S*)-**3c**: R¹ = Ph, R² = 3,5-diMePh (*R,S*)-**3d**: R¹ = Cy, R² = Cy
(*R,S*)-**3e**: R¹ = *t*-Bu, R² = Cy (*R,S*)-**3f**: R¹ = 3,5-diCF₃Ph, R² = Cy
(*R,S*)-**3g**: R¹ = 3,5-diMe-4-MeOPh, R² = Cy

Entry	Solvent	Ligand	t/h	Yield (%)	anti/syn ^a	ee ^b (%)
1	PhCH ₃	3a	12	NR	—	—
2	TFE	3a	12	NR	—	—
3	AcOH	3a	12	65	>99/1	82
4	EtOH/AcOH (1/4)	3a	12	NR	—	—
5	TFE/AcOH (4/1)	3a	12	71	>99/1	71
6	TFE/AcOH (1/1)	3a	12	100	>99/1	81
7	TFE/AcOH (1/4)	3a	12	87	>99/1	84
8	TFE/AcOH (1/4)	3b	6	Trace	—	—
9	TFE/AcOH (1/4)	3c	24	NR	—	—
10	TFE/AcOH (1/4)	3d	48	48	96/4	9
11	TFE/AcOH (1/4)	3e	24	NR	—	—
12	TFE/AcOH (1/4)	3f	26	NR	—	—
13	TFE/AcOH (1/4)	3g	24	100	>99/1	92

^a Estimated by ¹H NMR spectra. ^b Determined after *N*-benzoylation.

溶媒に関してはトルエンやトリフルオロエタノール(TFE)を用いたときには, 全く反応が進行しなかったが, 酢酸を用いた場合には中程度の収率(65%)ではあるが, 高いアンチ選択性と良好なエナンチオ選択性(anti / syn = > 99 / 1, 82% ee)で水素化反応が進行した。興味深いことに, 溶媒として酢酸に TFE を混合すると収率とエナンチオ選択性の向上が見られ, TFE / AcOH = 1 / 4 のときに収率 87%, anti / syn = > 99 : 1, 84% ee を示した。さらに TFE の混合比を上げると, エナンチオ選択性が低下する傾向がみられた。次にリン配位子の検討を行った。リン配位子はフェロセン骨格をもつ Josiphos 型の配位子のみが有効であり, それ以外の代表的なリン配位子 (BINAP, DIOP, MOP など) では全く水素化反応が進行しなかった。さらに Josiphos 型配位子においても, 2つのリン原子上の置換基が極めて重要であり, フェロセンに直接結合したリン原子は電子供与基をもつ芳香環をもつものがよい。この効果は非常に極端であり, トリフルオロメチル基などの電子吸引基が導入されたものでは, 全

く水素化反応が進行しなくなる。もう一方のリン原子上の置換基に関しては、シクロヘキシル基のものが最良であり、*tert*-ブチル基では大幅な収率の低下が見られる。このようにニッケルを中心金属とした触媒的不斉水素化反応では、リン配位子の効果が極めて大きく、ニッケルに配位する2つのリン原子の空間的な位置関係とともに、両者の電子密度が重要であることが明らかとなった。

リン配位子の最適化ができたので、錯体調製に用いるニッケル種について検討を行った。(Table 2)

Table 2 Nickel precursors

Ni precursor (5 mol%), (R,S)-3a (6 mol%) H ₂ (100 atm), NaOAc (1.0 eq), MS3A				
1		2		
TFE/AcOH (1/4), rt, 12 h				
Entry	Ni precursor	Yield ^a (%)	anti/syn ^a	ee ^a (%)
1	Ni(OAc) ₂ ·4H ₂ O	84	>99/1	85
2	Ni(acac) ₂ ·2H ₂ O	62	>99/1	86
3	NiCl ₂	80	>99/1	85
4	NiCl ₂ ·6H ₂ O	87	>99/1	86
5	NiCl ₂ (PPh ₃) ₂	50	>99/1	84
6	NiBr ₂	84	>99/1	85
7	Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	86	>99/1	85
8	[Ni(cod) ₂]	17	87/13	82

^a Determined after *N*-benzoylation.

その結果、いずれの2価のニッケルを用いた場合には収率のばらつきは見られるものの、同程度のエナンチオ選択性が得られている。

一方、0価のニッケル Ni(cod)₂を用いたときには収率とともにジアステレオ選択性の大幅な低下が見られた。

最後に上記の条件をもとに、様々な反応基質に対して本反応を適用した(Table 3)。芳香環が C3 位に結合した基質に対しては、良好な収率ならびに立体選択性で不斉水素化反応が進行する。ベンゼン環上の置換基効果については、*p*位、*m*位のものに対しては高収率かつ高エナンチオ選択性でアンチ体を与える。立体障害の大きな *o*位置換型のものについても水素化反応は進行するものの、反応速度の低下とともにエナンチオ選択性の若干の低下が見られる。我々が従来行ってきた Rh や Ir 錯体を用いた本系での不斉水素化反応では、ベンゼン環上に電子吸引基をもつものでは大幅なエナンチオ選択性が低下するという問題点を抱えていたが、ニッケル錯体を用いた場合では、電子吸引性および供与性基のいずれの置換基が導入された基質においても良好なエナンチオ選択性を示す。反応性については電子供与性基をもつ場合には低下するが、反応時間を延長することで高い収率で生成物を得ることができる。また酸素や硫黄を含む複素環に対しても、ニッケル錯体を用いた水素化反応が進行することを確認しており、フランをもつものでは90% ee、チオフェンをもつものでは最高の95% eeを

示した。

一方 C3 位にアルキルが結合したものは、収率の低下がみられ、エナンチオ選択性も低下することを確認している。

Table 3 Various β-hydroxy-α-amino acid esters

H ₂ (100 atm) Ni(OAc) ₂ ·H ₂ O (5 mol%) (R,S)-3g (5 mol%) NaOAc (1 equiv)						
4		5				
TFE/AcOH (1/4) MS 3A, rt						
Entry	R	R'	Time	Yield ^a	anti/syn	ee ^b (%)
1	<i>o</i> -tolyl		7 d	90	>99/1	81
2		H	24 h	98	>99/1	92
3		Me	24 h	83	>99/1	93
4		F	24 h	88	>99/1	89
5		Cl	24 h	91	>99/1	92
6		Br	24 h	91	>99/1	92
7		Me	24 h	82	>99/1	93
8		<i>t</i> -Bu	24 h	90	>99/1	92
9 ^d		OBn	4 d	94	>99/1	91
10 ^c		NO ₂	24 h	80	>99/1	91
11		CO ₂ Me	48 h	82	>99/1	88
12 ^d			4 d	90	>99/1	89
13	2-Naphthyl		24 h	92	>99/1	90
14 ^d	2-Thienyl		7 d	79	>99/1	95
15	Cyclohexyl		24 h	8 (16) ^e	>99/1	81
16	<i>t</i> -Butyl		24 h	21	>99/1	54

^a Isolated yield after *N*-benzoylation. ^b Determined after *N*-benzoylation.

^c NO₂/NH₂ = ≥ 9/1. ^d 10 Mol% catalyst was used. ^e Yield in AcOH.

以上のように我々は過去に例のない、ニッケルを中心金属とした光学活性分子触媒の開発に成功した。本錯体はα-アミノ-β-ケトエステル塩酸塩を反応基質とした動的速度論分割を伴う触媒的不斉水素化反応において、高い収率・アンチ選択性・エナンチオ選択性を発現することを見出した。また本反応で得られるβ-ヒドロキシ-α-アミノ酸類は医薬品や農薬の重要合成中間体であり、これらの新規合成法を提供することができた。現段階では再現性のよいデータを得るためには触媒量として5 mol%が必要であることが問題ではあるものの、ニッケルは地球上での埋蔵量も比較的多く、また非常に安価であることから、本研究で得た知見は学問的のみならず工業的にも極めて重要なものであると考えている。

今後は錯体構造や反応機構の解明とともに、配位子のチューニングを行うことで立体選択性のさらなる向上および触媒回転能の向上を謀ることを目標にしている。またその他の単純ケトンやエナミン、アルケンといった反応基質に対してもニッケルを用いた水素化反応を適用していく予定である。

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 3 件)

1. Hamada, Y.; Koseki, Y.; Fujii, T.; Maeda, T.; Hibino, T.; Makino, K. *Chem. Commun.* **2008**, 6206-6208. Catalytic asymmetric hydrogenation of α -amino- β -keto ester hydrochlorides using homogeneous chiral nickel-bisphosphine complexes through DKR. (査読有)
2. Makino, K.; Goto, T.; Hiroki, Y. Hamada, Y. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 2816-2828. Direct *anti*-selective asymmetric hydrogenation of α -amino- β -keto esters through dynamic kinetic resolution using Ru-axially chiral phosphine catalysts-stereoselective synthesis of *anti*- β -hydroxy- α -amino acids (査読有)
3. Hara, S.; Nagata, E.; Makino, K., Hamada, Y. *Peptide Science 2007*, **2008**, 27-30. Synthetic Studies on Papuamides, anti-HIV Cyclodepsipeptides from a Marine Sponge. (査読有)

〔学会発表〕 (計 12 件)

1. 第 129 年会日本薬学会 (2009 年 3 月 26-28 日 京都国際会議場, 京都)
ニッケル錯体を用いた α -アミノケトン類の触媒的不斉水素化反応の開発
(千葉大院薬) ○日比野琢哉, 古関優, 牧野一石, 濱田康正
2. 第 129 年会日本薬学会 (2009 年 3 月 26-28 日 京都国際会議場, 京都)
パプアミド含有構造異常アミノ酸 (2*S*,3*S*,4*R*)-3,4-ジメチルグルタミンの合成研究
(千葉大院薬) ○横山諒平, 藤井都, 牧野一石, 濱田康正
3. 第 56 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (2008 年 11 月 29-30 日 新潟大学工学部, 新潟)
Ni 錯体を用いた触媒的不斉水素化反応の開発
(千葉大院薬) 古関優, 藤井武文, ○前田創, 日比野琢哉, 牧野一石, 濱田康正
4. 第 55 回有機金属化学討論会 (2008 年 9

月 28-30 日 大阪府立大学中百舌鳥キャンパス, 大阪)

- 均一系ニッケル触媒を用いた動的速度論分割を伴う不斉水素化反応の開発
(千葉大院薬) ○牧野一石, 古関優, 藤井武文, 濱田康正
5. The 22nd Naito Conference on Chemical Biology [I] (2008 年 9 月 9-12 日 シヤトレーゼガートキングダムホテル, 札幌)
Synthetic Studies on Papuamides, Anti-HIV Cyclodepsipeptides
(Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University)
○ Kazuishi Makino, Yasumasa Hamada
 6. 第 55 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (野田シンポジウム) - 発展する有機化学- (2008 年 5 月 9-10 日 東京理科大学野田キャンパス薬学校舎, 千葉)
Ir 触媒を用いた不斉水素化反応と反応機構の解明
(千葉大院薬) ○前田創, 岩崎正路, 牧野一石, 濱田康正
 7. 日本薬学会第 128 年会 (2008 年 3 月 26-28 日, 横浜)
Ir 錯体を用いた不斉水素化反応の反応機構の解明とその応用
(千葉大院薬) ○前田創, 岩崎正路, 牧野一石, 濱田康正
 8. 第 44 回ペプチド討論会 (2007 年 11 月 7-9 日, 富山)
抗 HIV 活性を有する海洋産環状デプシペプチド・パプアミド類の全合成研究
(千葉大院薬) ○原聡亮, 永田江里, 牧野一石, 濱田康正
 9. 第 54 回有機金属討論会 (2007 年 10 月

27 - 28 日, 広島)

イリジウム触媒による動的速度論分割を伴う不斉水素化反応

(千葉大院薬) ○牧野一石, 前田創, 岩崎正路, 濱田康正

10. 第 49 回天然有機化合物討論会 (2007 年 9 月 19 - 21 日, 札幌)

抗 HIV 活性を有する海洋産環状デブシペプチド・パプアミド類の全合成研究

(千葉大院薬) ○原聡亮, 永田江里, 牧野一石, 濱田康正

11. 第 91 回有機合成シンポジウム (2007 年 6 月 12 - 13 日, 東京)

イリジウム錯体を用いた動的速度論分割を伴う触媒的不斉水素化反応の開発と反応機構の解明

(千葉大院薬) ○牧野一石, 前田創, 岩崎正路, 濱田康正

12. 第 5 回次世代を担う有機合成シンポジウム (2007 年 5 月 25 - 26 日, 東京)

抗 HIV 活性を有する環状デブシペプチド・パプアミド類の全合成研究

(千葉大院薬) ○原聡亮, 牧野一石, 濱田康正

[図書] (計 2 件)

1. 濱田康正, 牧野一石: 天然物化学-海洋生物編- 山村庄亮, 長谷川司, 木越英夫 編集: アイピーシー, 339-353 (2008).
2. 濱田康正, 牧野一石: 月刊ファインケミカル, シーエムシー出版 **37**, 39-45 (2008)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

牧野 一石 (MAKINO KAZUISHI)
千葉大学・大学院薬学研究院・准教授
研究者番号: 20302573

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者