

平成 30 年 4 月 18 日現在

機関番号：73905

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03808

研究課題名(和文)新規窒素系複合多座配位子の設計と高活性不斉触媒の開発

研究課題名(英文) Development of New Nitrogen-based Ligands for Asymmetric Reactions with Highly Active Catalysts

研究代表者

西山 久雄 (NISHIYAMA, HISAO)

公益財団法人名古屋産業科学研究所・研究部・研究員

研究者番号：40135421

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：新規な窒素系複合多座配位子の創製により、有機合成的に有用な不斉合成法の開発を目標にした。本研究では、光学活性ビスオキサゾリン類およびビナフトール結合フェナントロリン誘導体を設計合成し、種々の不斉反応に利用したところ高収率・高エナンチオ選択性で目的有機化合物の合成に成功した。具体的には、共役還元シリル化による4級炭素を含むシクロヘキセン誘導体合成、オレフィン類のジボリル化を経由する1,2-ジオール合成、2-ヒドロキシオキシインドール誘導体の合成、光学活性ケイ素化合物の合成などが挙げられる。合わせて理論計算によって触媒サイクルにおける遷移状態について明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In organic synthesis, it is important to develop new catalytic reaction providing useful optically active compounds. We have developed new nitrogen-based multidentate ligands for asymmetric catalysis. As N,C,N-type or N,N,O-type ligands, bis(oxazoliny)phenyl or binaphthol-phenanthroline derivatives were examined to show high stereoselectivity and enantioselectivity for asymmetric conjugate silylation of substituted cyclohexadienones, conjugate addition and subsequent alkylation,  $\alpha$ -oxidation of oxindole skeleton etc., in the combination with a variety of metals. Plausible catalytic cycles including intermediate or transition state were examined by theoretical calculation to give the corresponding structures for asymmetric conjugate hydrosilylation.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成 不斉合成 触媒 有機金属化学 光学活性化合物

### 1. 研究開始当初の背景

現代社会において光学活性有機化合物は、医薬品のキラル化や電子材料における液晶材料の需要の高まりとともに、益々望まれる化合物群となっている。これを担う不斉合成は、学術と技術の両面からの革新的な進歩が期待されている。本研究では、新しい安定な不斉遷移金属錯体を合成し、酸化反応あるいは還元反応で起動活性化して触媒サイクルに持ち込み、不斉還元、不斉酸化、不斉炭素-炭素結合形成反応に広く適用し、大量合成に耐えうる実生産への応用可能な光学活性物質の合成法を開発することを目標としている。その重要性ゆえに、そのような高活性な不斉触媒の開発を目指して世界中の研究者や技術者がしのぎを削っている現状である。

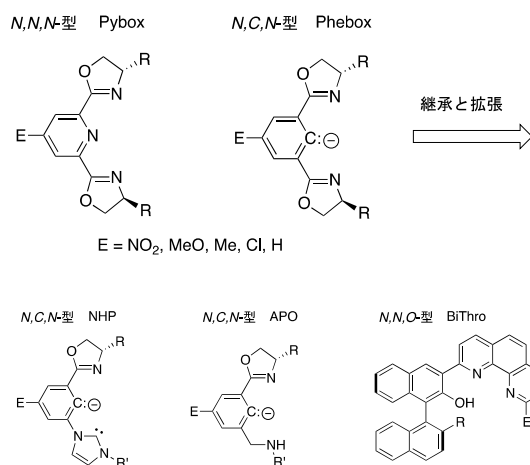
### 2. 研究の目的

有機合成は、分子・原子の結合形成を人工的に行える分子創製科学技術として普遍性を有し、目標として原子効率が高く環境融和かつ省エネルギープロセスであることが望まれている。その解決法の一つに微量触媒の活用があり、廃棄物を出さずに目的物のみ合成できることが期待される。特に本研究で取り組む不斉合成では、近年の医薬品や機能性材料の原料需要に答えるべく、技術革新が求められており、金属触媒を制御し反応性と選択性を司る配位子の設計が重要となる。この要求に答えるべく、新規かつ通常レベルをはるかにしのぐ高性能かつ超効率的な不斉合成触媒反応を創出することに目標を置き、新機能を付与した新規窒素系多座配位子を提案し、問題解決にあたるものである。

### 3. 研究の方法

これまで光学活性窒素系三座配位子であるビス(オキサゾリニル)ピリジン(Pybox)やビス(オキサゾリニル)フェニル(Phebox)を創製し数々の不斉触媒反応の開発に携わってきた(Chem. Commun., Feature Article, 2010)。本研究では、継続して Pybox 誘導体

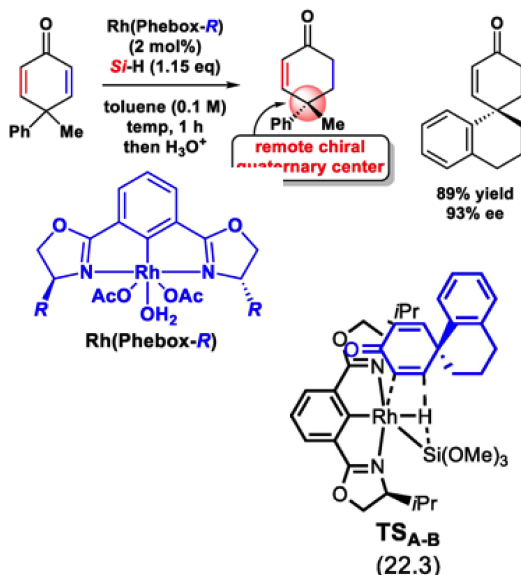
と Phebox 誘導体を利用しつつ、新規な二回回転対称性の *N,N,N*-型のビス(オキサゾリニルフェニル)アミン(Bopa)、非対称性の *N*-ヘテロカルベン-フェニル(NHP)、アミノフェニルオキサゾリン(APO)の誘導体を創製し、錯体合成を試みる。また、光学活性ピナフトールを基盤としたフェナントロリン誘導体(BiThro)を候補三座配位子として新たに計画に入れ拡張を図る。すでに、一部 Bopa と BiThro では鉄や銅錯体の合成にたどり着いている(Chem. Eur. J., 2010, Chem Commun., 2013)。置換基によって触媒活性を電子的制御と立体制御を同時に行う設計である。いずれも残りの空配座に基質を立体選択を発現できる設計となっている。水素分子及び元素種(例えばボロンやシラン)などの付加から起動する不斉共役付加、ヒドロメタル化、アルキル化を基軸に連続的還元カップリング反応により不斉炭素を生成する多成分カップリングを検討する。例えば触媒的還元アルドール反応、共役ボリル化と続くアルドール反応、その他にオレフィンのジヒドロキシ化やその連続反応への展開などを検討する。基質原料には、市販の入手容易なものを選択し、ファインケミカルス合成原料となりうるものを選択する。



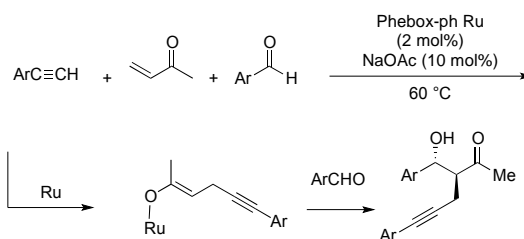
### 4. 研究成果

(1) 従来より継続して実施しているビス(オキサゾリニル)フェニル(Phebox)を配位

子とした錯体を利用した不斉ヒドロシリル化反応の適応範囲を拡大するため、新たな基質としてガンマ位が4級炭素であるシクロヘキサジエン誘導体の不斉共役還元を検討したところ、光学活性シクロヘキサジエン類を最高で93%eeで得ることに成功した。本研究成果は、Synfacts誌に紹介記事が掲載された (Synfacts, 2016, 12, 0820. DOI: 1055/s-0035-1562415)。ジエン部分の非対称化還元を実現した。考えられる面選択の遷移状態の立体科学を提案した。その後、理論計算によって反応機構を明らかにした。特に、初期のRh錯体の活性化についての知見を得ることができ、ヒドロシラン結合が配位した構造の中間体が存在することが得られた。



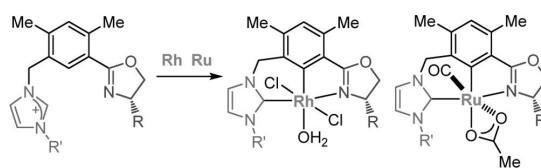
(2) 不斉 Rh(Phebox)アセテート錯体は、アルキン類のC-H結合を活性化し、アルキニル-Rh種を生成することを見出し、連続的な共役付加とそれに続くアルデヒド類への付加反応を推進することが判明した。一つの錯体触媒で、三成分を一挙にカップリングさせることができ、効率的な反応と言える。また、位置選択性、アンチ・シン選択性を反応基質や溶媒によって制御できることも判明した。アセチリド中間錯体を經由する反応機構について考察を加えることができた。



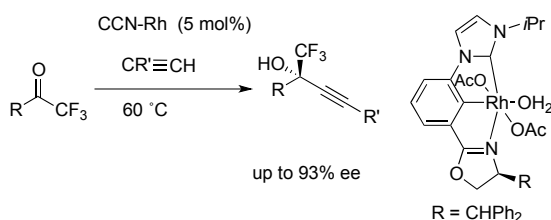
(3) 不斉 Rh(Phebox)アセテート錯体は、ジボランを活性化しオレフィン類をジボリル化する触媒機能を有することを既に発表している (Angew. Chem. Int. Ed, 2013)。今回、基質適応範囲を拡大することに取り組み、N-アシル保護されたアリルアミン類をジボリル化と連続的なジオール化に成功した。生成したジオール類は生理活性物質への応用が期待できるものである。

(4) Rh(Phebox)骨格において、二級アミンの位C-H活性化を經由して還元過程に続く塩化メチレンの付加、さらに炭素-炭素結合形成へと反応が進行することを見出した。光学活性Rh三価錯体の還元過程において、一連の反応で生成する環状骨格に不斉点が選択的に誘起されることを見出した。

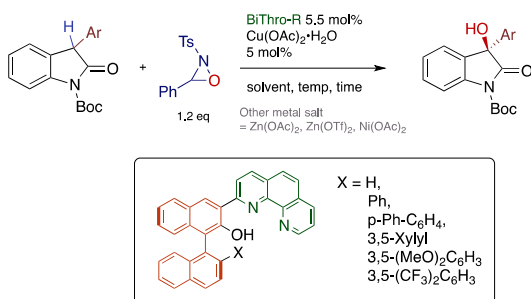
(5) NHC-N,C,C-オキサゾリンピンスー配位子を有するRh及びRu錯体の合成に成功した。得られた錯体は、それぞれヒドロシリル化及び水素化反応に活性を示した。新しくNHCカルベン配位子を有する錯体の結晶解析にも成功した。



NHC-N,C,C-Rh錯体は、5 mol%にて60-24時間で、トリフルオロメチルケトン類の直接的なアルキニレーションに活性を示した。光学収率は93%に達した。反応機構に関する考察にてジアルキニル錯体を提案した。本論文は、Synfacts誌に紹介記事が掲載された (Synfacts, 2017, 13, 0056. DOI: 1055/s-0036-1589728)。



(6)すでに我々が開発している N,N,O 型不斉配位子の適応範囲を拡大する目的で種々の反応を検討してきたところ、Davis 酸化において銅塩との組み合わせにより高収率かつ高エナンチオ選択的にオキシインドール類の 3 位をヒドロキシ化することに成功した。立体的に嵩高い N-Boc 基の立体的効果と分子内配位が選択性の上昇をもたらしたのではないかと考えられる。生成したオキシインドール類は、医薬などの生理活性物質として重要である。本論文は、Synfacts 誌に紹介記事が掲載された (Synfacts, 2015, 11, 1276. DOI: 1055/s-0035-1560933)。

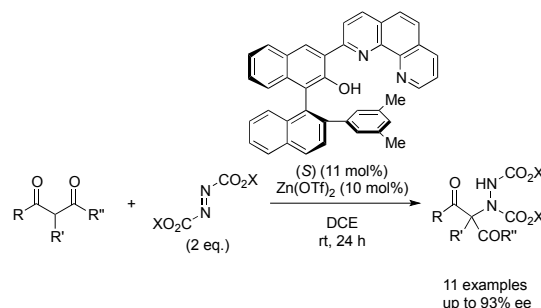


同じ銅触媒の反応系を利用して、 $\alpha$ -ケトエステル類の  $\alpha$ -ヒドロキシ化及びβクロル化を検討したところ 90% を超えるエナンチオ選択性で目的生成物を得ることに成功した。銅触媒形成の配位子との混合比の検討から活性触媒の構造について考察した。加えて不斉誘導の立体化学について説明した。

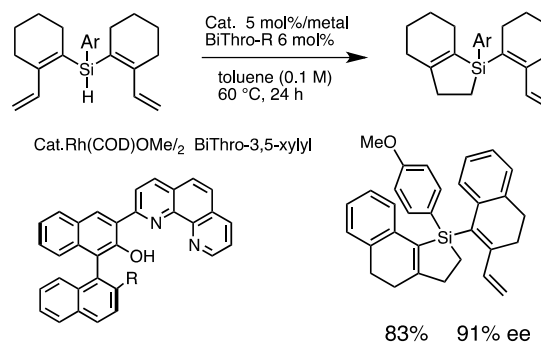
続いて、BiThro 配位子とニッケル塩を組み合わせた触媒系を用いて、オキシインドール類の不斉マイケル付加反応を検討した。メチルビニルケトンを受容体としたところ、87% のエナンチオ選択性にて目的の  $\alpha$ -位四級炭素を有するケトンを得た。

さらに、亜鉛塩との組み合わせでは、 $\alpha$ -ケトエステルとアゾジカルボン酸エステル

とのカップリング反応に適応したところ、最高 93% のエナンチオ選択性を得ることができた。



(7) BiThro 配位子の触媒反応へのさらなる展開を試みた。ロジウム錯体としてキラルケイ素骨格の形成反応へ利用に成功した。分子内ヒドロシリル化によってケイ素上へ不斉点を誘導起した。



BiThro 配位子を Pd 錯体として利用し、不斉アリル置換反応へ展開した。BiThro 配位子の酸素原子がルイス塩基として働いていることを見出した。エナンチオ選択性は 94% に達した。

以上、BiThro 配位子を利用した不斉触媒反応について、Chemical Record 誌に総合論文としてまとめた。

## 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 14件)

K. Toribatake, S. Miyata, Y. Naganawa, H. Nishiyama, Asymmetric synthesis of optically active 3-amino-1,2-diols from N-acyl-protected allylamines via catalytic diboration with Rh[bis(oxazolonyl)phenyl]

catalysts, *Tetrahedron*, 2015, 71, 318-322. (2015, 4, 11)

DOI: 10.1016/j.tet.2015.04.011

Y. Naganawa, T. Namba, M. Kawagishi, H. Nishiyama, Construction of a Chiral Silicon Center by Rhodium-Catalyzed Enantioselective Intramolecular Hydrosilylation, *Chem. Eur. J.*, 2015, 21, 9319-9322. (2015, 5, 28)

DOI: 10.1002/chem.201501568

J. Ito, T. Miyakawa, H. Nishiyama, Asymmetric beta-functionalization of secondary amine with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> on a chiral NCN pincer Rh complex, *J. Organomet. Chem.*, 2015, 794, 318-322. (2015, 7, 23)

DOI: 10.1016/j.jorganchem.2015.07.031

Y. Naganawa, H. Komatsu, H. Nishiyama, Zinc-catalyzed Enantioselective Electrophilic Amination of beta-Ketocarbonyl Compounds with Axially Chiral Phenanthroline Ligands, *Chem. Lett.*, 2015, 44, 1652-1654. (2015, 9, 19)

DOI: 10.1246/cl.150802

Y. Naganawa, T. Aoyama, H. Nishiyama, Cu(II)-catalyzed enantioselective oxygen atom transfer from oxaziridine to oxindole derivatives with chiral phenanthroline, *Org. Biomol. Chem.*, 2015, 13, 11499-11506. (2015, 10, 3) Hot Article

DOI: 10.1039/c5ob01840d

J. Ito, S. Ubukata, S. Muraoka, H. Nishiyama, Enantioselective Direct Alkynylation of Ketones Catalyzed by Chiral CCN Pincer Rh(III) Complexes, *Chem. Eur. J.*, 2016, 22, 16801-16804. (2016, 10, 13)

DOI: 10.1002/chem.201603754

S. Ubukata, J. Ito, R. Oguri, H. Nishiyama, Asymmetric Three-Component Coupling Reaction of Alkyne, Enone, and

Aldehyde Catalyzed by Chiral Phebox Ruthenium Catalysts, *J. Org. Chem.*, 2016, 81, 3347-3355. (2016, 3, 23)

DOI: 10.1021/acs.joc.6b00374

Y. Naganawa, M. Kawagishi, J. Ito, H. Nishiyama, Asymmetric Induction at Remote Quarternary Centers of Cyclohexadienones by Rhodium-Catalyzed Conjugate Hydrosilylation, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55, 6873-6876. (2016, 4, 21)

DOI: 10.1002/anie.201601636

J. Ito, K. Sugino, S. Matsushima, H. Sakaguchi, H. Iwata, T. Ishihara, H. Nishiyama, Synthesis of NHC-Oxazoline Pincer Complexes of Rh and Ru and Their Catalytic Activity for Hydrogenation and Conjugate Reduction, *Organometallics*, 2016, 35, 1885-1894. (2016, 5, 3)

DOI: 10.1021/acs.organomet.6b00239

Y. Naganawa, H. Abe, H. Nishiyama, Nickel(II) Catalyzed Asymmetric Michael Addition of Oxindoles with Modified N,N,O-Tridentate Chiral Phenanthroline Ligands, *Synlett*, 2016, 27, 1973-1978. (2016, 5, 10)

DOI: 10.1055/s-0035-1561630

Y. Naganawa, T. Aoyama, K. Kato, H. Nishiyama, Cu(II) catalyzed Enantioselective alpha-Hydroxylation and alpha-Chlorination of beta-Ketoesters with N,N,O-Tridentate Chiral Phenanthroline Ligand, *ChemistrySelect*, 2016, 1, 1983-1942. (2016, 6, 16)

DOI: 10.1002/slct.201600449

Y. Naganawa, H. Nishiyama, Renovation of Optically Active Phenanthrolines as Powerful Chiral Ligands for Versatile Asymmetric Metal Catalysis, *Chem. Rec.*, 2016, 16, 2573-2584. (2016, 8, 8)

DOI:10.1002/tcr.201600078

Y. Naganawa, J. Ito, M. Kawagishi, H. Nishiyama, Asymmetric Desymetrization of Substituted Cyclohexadienones by Rhodium-Catalyzed Conjugate Hydro-silylation and Theoretical Calculation of Its Mechanistic Aspect, *Synthesis*, 2017, 49, 4448-4460. (2017, 8, 15)

DOI: 10.1055/s-0036-1590873

Y. Naganawa, H. Abe, H. Nishiyama, Design of bifunctional chiral phenanthroline ligand with Lewis basic site for palladium-catalyzed asymmetric substitution, *Chem. Commun.*, 2018, 54, 2674-2677. (2018, 2, 19)

DOI: 10.1039/C8CC00754C

〔学会発表〕(計 8件)

青山智孝、永縄友規、西山久雄、キラルフェナントロリン銅触媒を用いるオキシインドール類の直截的不斉ヒドロキシル化反応の開発、第62回有機金属討論会、P2-62、関西大学、2015, 9, 7-9.

生方紫野、伊藤淳一、西山久雄、オキサゾリン-NHCハイブリッド三座配位子を有するRh触媒によるケトン類の不斉アルキニル化反応の開発、第62回有機金属討論会、P3-31、関西大学、2015, 9, 7-9.

西山久雄、不斉ロジウム錯体を用いるポリル化とシリル化、平成27年度有機合成化学協会東海支部、若手研究者のためのセミナー(招待講演、平成27年7月11日、名古屋工業大学)

西山久雄、光学活性ロジウム錯体の不斉触媒としての多機能性、第46回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、特別討論会、21世紀を拓く有機化学(招待講演、平成27年11月7日、三重大学)

麻奥香菜、田丸雅朝、伊藤淳一、西山久雄、不斉触媒反応におけるPhebox-Rh触媒の置換基効果、日本化学会第96春季年会

(2016年3月24~27日、同志社大学、京田辺キャンパス) 3H7-13

J. Ito, S. Ubukata, S. Muraoka, H. Nishiyama, Enantioselective Alkynylation of Activated Ketones Catalyzed by CCN Pincer Rh Complexes, 20th International Symposium on Homogeneous Catalysis, 2P-111, Kyoto Terrassa, Kyoto-shi, 2016, 6, 10~15.

西山久雄、光学活性オキサゾリン配位錯体による触媒的不斉反応の開発、日本プロセス化学会2016サマーシンポジウム(招待講演、平成28年7月29日、名古屋国際会議場)

J. Ito, S. Muraoka, S. Ubukata, H. Nishiyama, Enantioselective Direct Alkynylation of Ketones Catalyzed by Pincer Rh(III) Complexes, The 19th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis, June 25-29, 2017, ICC Jeju, Korea; PP1-30.

〔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〕

6. 研究組織

(1)研究代表者

西山久雄 (NISHIYAMA HISAO)

公益財団法人名古屋産業科学研究所・研究部・研究員

研究者番号: 40135421

(2)研究分担者

伊藤淳一 (ITO JUN-ICHI)

名古屋大学・工学研究科・講師

研究者番号: 20402480

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

なし