

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K13693

研究課題名(和文)新規N4およびPNN配位子の卑金属錯体を用いる触媒的不斉水素化反応の開発

研究課題名(英文)Development of base metal catalyst bearing N4 and PNN ligand toward asymmetric hydrogenation

研究代表者

北村 雅人 (Kitamura, Masato)

名古屋大学・創薬科学研究科・教授

研究者番号：50169885

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：光学活性化合物の実用的供給における「触媒的不斉水素化法」の有用性は言うまでもない。ルテニウム触媒を用いる野依不斉水素化を起点に、今では完全反応を実現したとしてよい。この流れの中で、貴金属錯体触媒から卑金属錯体触媒への転換が一つの課題となっている。本研究では、ジホスフィン配位子からの脱却を鍵として、その解決を目指す。独自に開発した窒素系配位子Ph-BINAN-H-PyおよびR-BINAN-Ph-PPh<sub>2</sub>のルテニウム錯体がケトン類の不斉水素化に高い機能を示すことを起点として、これら配位子をもつ各種卑金属錯体の合成、構造解析をおこない、触媒反応探索の物質基盤を確立した。

研究成果の概要(英文)：Asymmetric hydrogenation is one of the reliable and practical tools to provide chiral materials. Starting from development of Noyori hydrogenation using Ru complex, this chemistry has been highly sophisticated to be nearly perfect reaction up to now. Under this stream, replacement of rare metals with base metals is an important subject from the view points of resources, cost, and safety. We have aimed to solve this problem on the basis of non-phosphine-type complex catalyst. We have developed two representative ligands, Ph-BINAN-H-Py and R-BINAN-Ph-PPh<sub>2</sub>, the Ru complexes of which show high performance in asymmetric hydrogenation of ketones. In this study, a series of base metal complexes of these ligands have been synthesized and their structures have been elucidated, establishing a basis for the future screening of base complexes.

研究分野：有機合成化学

キーワード：卑金属触媒

### 1. 研究開始当初の背景

Wilkinson 錯体と Crabtree 錯体の水素化触媒機能の発見を原点として、キレート性オレフィン類、キレート性ケトン類、非キレート性ケトン類、非キレート性オレフィン類の基質において、高性能な不斉ロジウム・ルテニウム・イリジウム錯体触媒が開発されてきた。これらの画期的な展開を経て、高性能不斉触媒が実用化され、様々な重要光学活性物質の工業的生産が可能となった。

この流れの中で最近申請者らは、「ピリジルメチルアミノ基 (PyCH<sub>2</sub>NH-)」をピナフチル骨格に組み入れた、N4 型配位子 Ph-BINAN-H-Py および PNN 型配位子 R-BINAN-Py-PPh<sub>2</sub> を設計・合成し、高い触媒敵不斉水素機能を見出した (図 1)。これらの配位子は、cis- $\alpha$  および fac 選択的にルテニウム錯体を形成することができる。例えば、N4 配位子においては、図 2 に示したように、正八面体錯体の cis- $\beta$  異性体と trans 異性体はそれぞれ cis- $\alpha$  異性体の僅か 1 兆分の 1 および 100 兆分の 1 しか存在しない。ピリジルメチルアミノ基とピナフチル骨格の 3 位フェニル基との立体反発が cis- $\alpha$  選択性発現の要因であり、フェニル基のないと選択性は著しく低下する。この特性は触媒活性種の単一化に有利に働くことが強く期待されるが、実際に対応するルテニウム錯体が芳香族ケトン類やキレート性・非キレート性を問わず立体的に高いケトン類を効率的に不斉水素化することにはじめて成功した。このように貴金属錯体の不斉触媒化学への貢献度は絶大であ

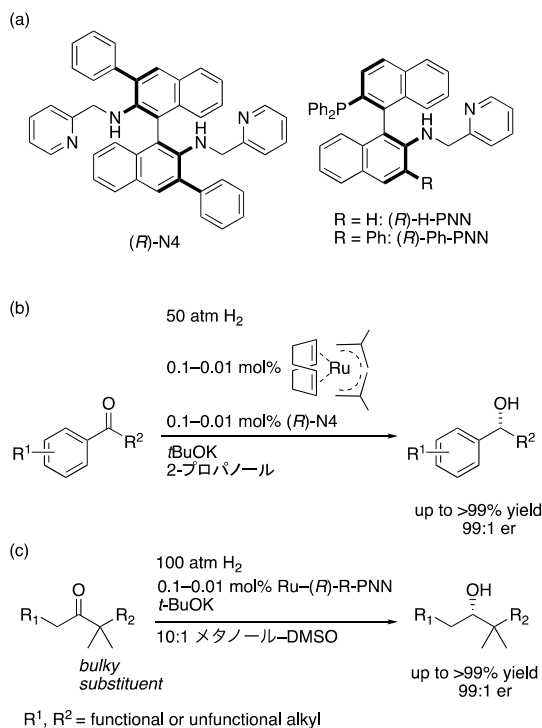


図 1. N4 配位子および PNN 配位子をもつ Ru 錯体触媒を用いるケトン類の不斉水素化反応。

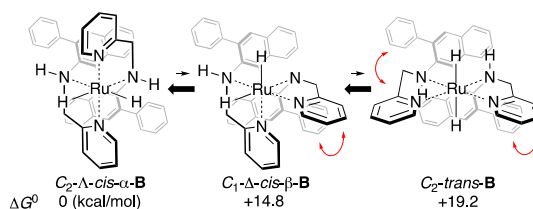


図 2. N4 配位子の正八面体錯体における立体制御特性。

るが、「環境・健康・安全 (EHS)」の管理が重要視される現在、貴金属錯体触媒から卑金属錯体触媒への転換は必須課題である。さらに、不斉水素化はその実用性が高いだけに、EHS に「費用対効果 (C)」も考慮すべき重要項目となる。このような状況下、近年、卑金属錯体を用いる不斉水素化が報告され始めている。独自の設計コンセプトをもつ上記「光学活性窒素系配位子」は不斉水素化における配位子の未開拓領域であり、卑金属触媒法への展開に興味もたれる。

### 2. 研究の目的

本研究では、cis- $\alpha$  選択的ないし fac 選択的に正八面体錯体を形成することができる「新型の光学活性 N4 および PNN 配位子」の卑金属錯体のライブラリーを構築し、「ドナー・アクセプター 2 官能性触媒 (DACat)」の論理を基盤に、行列的に錯体の不斉水素化触媒機能を探索する。

### 3. 研究の方法

EHS と C の観点から、貴金属触媒系の卑金属化に対する注目度は極めて高い。しかし、酸化数の多様性やクラスター化しやすいことから、活性種の複雑化が問題となる。とくに水素化のように、中心金属の酸化還元に関わる反応の効率は低く、多量の触媒を必要とする。さらに、多くの場合、卑金属が常磁性であることから、核磁気共鳴法を用いることができず、簡便に構造化学的情報を得ることができないことも、高性能化の論理的アプローチを阻む要因となっている。本研究では、中心卑金属 (M) に「マンガン、鉄、コバルト、ニッケル、銅、亜鉛」を取り上げ、各種金属錯体を合成し、それらの結晶中での分子構造を X 線結晶構造解析により決定し錯体化学的情報を得る。

### 4. 研究成果

N4 配位子の金属錯体合成を試みた結果、マンガン、鉄、銅において対応する錯体を得ることができた。それぞれ、M(OTf)<sub>2</sub> (M = Mn, Fe, Cu) に対して N4 配位子を添加することによって定量的に錯体を形成する。これらの単結晶中での構造解析によって得られた立体構造を図 3 に示す。全てにおいて、想定した cis- $\alpha$  錯体を形成している。当配位子が高い金属補足力と、高い  $\Lambda$ -cis- $\alpha$  選択性を有することが示された。これらの構造は、ケトン類の

不斉水素化に有効なルテニウム錯体の推定構造および関連錯体構造に一致する。

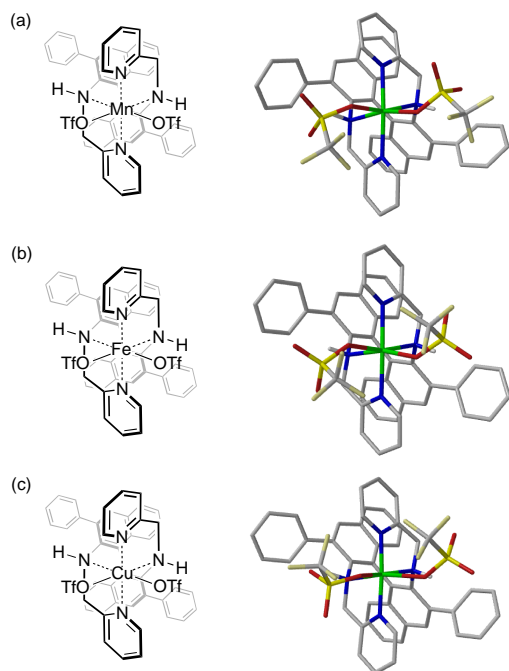


図3 N4配位子をもつ(a)マンガン、(b)鉄、(c)銅錯体の結晶中における分子構造。

R-PNN 配位子を有する金属錯体の合成を試み、単結晶が得られたものに関してその構造を解析した。FeCl<sub>2</sub>, FeBr<sub>2</sub>, CoCl<sub>2</sub>, NiCl<sub>2</sub>, CuCl の H-PNN 錯体と FeCl<sub>2</sub> と FeBr<sub>2</sub> の Ph-PNN 錯体を得、その分子構造を明らかとした。中心金属の種類や配位子の C(3)フェニル基の有無によって、三角錐、四角錐、三角両錐構造を形成する。詳細を以下に示す。

図4に示すように、FeX<sub>2</sub> (X = Cl, Br) 前駆体と配位子 R-PNN から、4種類の5配位錯体 FeX<sub>2</sub>(R-PNN) を得た。FeCl<sub>2</sub>(H-PNN) は、sp<sup>3</sup>P, sp<sup>3</sup>N, sp<sup>2</sup>N, Cl(basal)を四角面の頂点とし、Cl(axial)を頂点とする四角錐構造をとる(a)。FeBr<sub>2</sub>(H-PNN)錯体も同様な四角錐構造をとる(b)。配位子の3位にフェニル基を有する Ph-PNN を用いると、FeCl<sub>2</sub> 錯体の立体構造が変化し、四角錐と三角両錐の中間の配位構造をとることがわかった(c)。FeBr<sub>2</sub>(Ph-PNN) 錯体においても Cl 錯体と同様の傾向が見られた(d)。C(3)位の Ph 基と C(2)位の PyCH<sub>2</sub>NH 基との立体反発をできる限り避けるべく Fe 金属の立体配置が微妙に変化するのであろう。

CoCl<sub>2</sub>(H-PNN)の結晶は、Co(II)Cl<sub>2</sub> と H-PNN から得られた。NiCl<sub>2</sub>(H-PNN)の結晶は、NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O と H-PNN 合成し、再結晶により得た。これらの分子構造を図5a及びbに示す。いずれの場合も FeCl<sub>2</sub>(H-PNN) と同様に三角両錐型の錯体構造をとっていることがわかる。CuCl と H-PNN 配位子から得られる CuCl(H-PNN)は、Cu 原子を含む

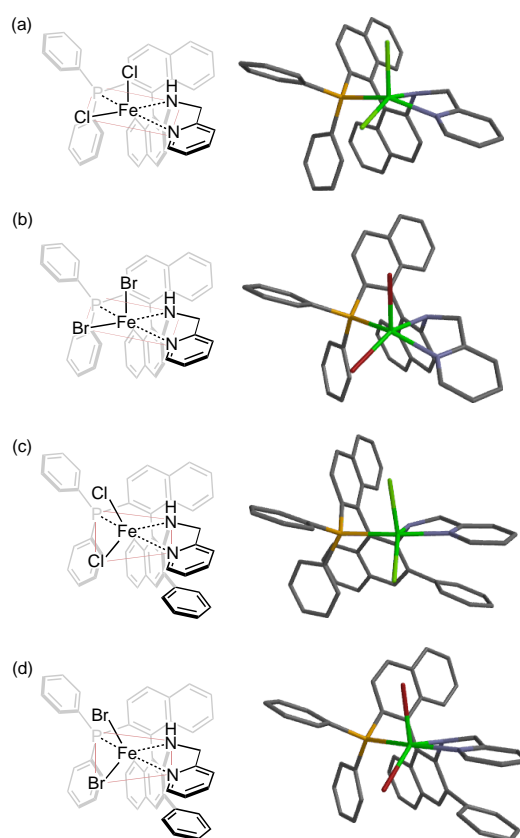


図4 R-PNN-Fe 錯体の結晶中での分子構造。

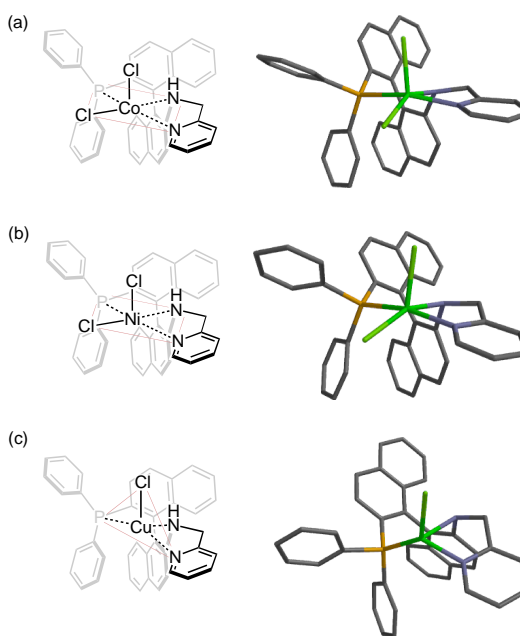


図5 H-PNN 配位子をもつコバルト(a)、ニッケル(b)、銅(c)錯体の結晶中での分子構造。

sp<sup>3</sup>P, sp<sup>2</sup>N, Cl を底面とした、sp<sup>3</sup>N を頂点とする三角錐構造を取る(図5c)。

以上、新コンセプトに基づく二種類の光学活性配位子を用いて、卑金属錯体を合成し、その構造解析を行った。これらの結果は、新しい不斉水素化触媒開発における重要な物質基盤となると考えている。現在、これら触

媒ライブラリーによる反応探索を進めている。

#### 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11件)

- 1 鈴木 悠介、Namdev Vatmurge、田中 慎二、北村 雅人、Enantio- and Diastereoselective Dehydrative “One-Step” Construction of Spirocarbocycles via a Ru/H<sup>+</sup>-Catalyzed Tsuji-Trost Approach、Chemistry — An Asian Journal、査読有、12 巻、2017、633-637 DOI: 10.1002/asia.201700013
- 2 道木 和也、小野 裕之、谷口 透、下川 淳、北村 雅人、福山 透、Enantioselective Total Synthesis of (+)-Hinckdentine A via a Catalytic Dearomatization Approach、Journal of The American Chemical Society、査読有、138 巻、2016、14578-14581 DOI: 10.1021/jacs.6b10237
- 3 海原 浩辰、吉野 友美、下川 淳、北村 雅人、福山 透、Development of a Divergent Synthetic Route to the Erythrina Alkaloids: Asymmetric Syntheses of 8-Oxo-erythrinine, Crystamidine, 8-Oxo-erythraline, and Erythraline、Angewandte Chemie International Edition、査読有、55 巻、2016、6915-6918 DOI: 10.1002/anie.201602650
- 4 山村 知也、中根 智志、野村 優子、田中 慎二、北村 雅人、福山 透、Development of an axially chiral sp<sup>3</sup>P/sp<sup>3</sup>NH/sp<sup>2</sup>N-combined linear tridentate ligand—*fac*-Selective formation of Ru(II) complexes and application to ketone hydrogenation、Tetrahedron、査読有、72 巻、2016、3781-3789 DOI: 10.1016/j.tet.2016.02.007
- 5 北村 雅人、田中 慎二、吉村 正宏、Catalyst: Its Development, Application, and Analysis、Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan、査読有、73 巻、2015、690-700 DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.73.690
- 6 首藤 義景、山村 知也、田中 慎二、吉村 正宏、北村 雅人、Asymmetric NaBH<sub>4</sub> 1,4-Reduction of C(3)-Disubstituted 2-Propenoates Catalyzed by a Diamidine Cobalt Complex、ChemCatChem、査読有、7 巻、2015、1547-1550 DOI: 10.1002/cctc.201500260
- 7 田中 慎二、鈴木 悠介、佐分 元、北村 雅人、Soft Ruthenium and Hard Brønsted Acid Combined Catalyst for Efficient Cleavage of Allyloxy Bonds. Application to Protecting Group Chemistry、Tetrahedron、査読有、71 巻、2015、6559-6568 DOI: 10.1016/j.tet.2015.04.088
- 8 中塚 宏志、山村 知也、首藤 義景、田中 慎二、吉村 正宏、北村 雅人、Mechanism of Asymmetric Hydrogenation of Aromatic

Ketones Catalyzed by a Combined System of Ru( $\pi$ -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(cod) and the Chiral sp<sup>2</sup>N/sp<sup>3</sup>NH Hybrid Linear N4 Ligand Ph-BINAN-H-Py、Journal of the American Chemical Society、査読有、137 巻、2015、8138-8149 DOI: 10.1021/jacs.5b02350

- 9 田中 慎二、山村 知也、中根 智志、北村 雅人、Catalytic Dehydrogenative *N*-((Triisopropylsilyl)oxy)carbonyl (Tsoc) Protection of Amines Using *i*Pr<sub>3</sub>SiH and CO<sub>2</sub>、Chemical Communications、査読有、51 巻、2015、13110-13112 DOI: 10.1039/c5cc04594k
- 10 鈴木 悠介、関 知昭、田中 慎二、北村 雅人、Intramolecular Tsuji-Trost-type Allylation of Carboxylic Acids: Asymmetric Synthesis of Highly  $\pi$ -Allyl Donative Lactones、Journal of the American Chemical Society、査読有、137 巻、2015、9539-9542 DOI: 10.1021/jacs.5b05786
- 11 鈴木 悠介、田中 慎二、松下 雅晴、北村 雅人、Stereochemical Stability Differences between Axially Chiral 6-Aryl-substituted Picolinic Esters and Their Benzoic Ester Derivatives: sp<sup>2</sup>N: vs sp<sup>2</sup>CH in CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, and CH<sub>3</sub>O ortho-Substitution Effect、Bulletin of the Chemical Society of Japan、査読有、88 巻、2015、1726-1734 DOI: 10.1246/bcsj.20150262

[学会発表](計14件)

- 1 北村 雅人、ビスアミジン型 sp<sup>2</sup>N 系二座配位子の開発、講演会、東京工業大学、12 月 20 日
- 2 北村 雅人、アリル化・脱アリル化、有機金属化学の大潮流、分子科学研究所、9 月 2 日
- 3 北村 雅人、有機合成の高度化・進化、講演会、京都大学、6 月
- 4 北村 雅人、Ruthenium/Brønsted Acid Combined Catalyst、講演会、ETH、5 月
- 5 北村 雅人、Deallylation and Allylation、講演会、Westfälische Wilhelms-Universität、5 月
- 6 中根智志・山村知也・田中慎二・北村 雅人、BINAN-Py-PPh<sub>2</sub>-Ru 錯体の不斉水素化反応条件下における溶液中での動的挙動、日本薬学会 137 年会、東北大学、3 月 26 日
- 7 東田 和之・Thien Le Phuc・吉村 正宏・田中 慎二・北村 雅人、Cu(II)-Naph-diPIM-dioxo-*i*Pr を用いたトリフロロピルビン酸エステルとヘテロ芳香環化合物との触媒的不斉 Friedel-Crafts 反応、日本薬学会 137 年会、東北大学、3 月 25 日
- 8 跡見友理・青山悟・鈴木悠介・田中慎二・北村 雅人、メソ型ジヒドロキシジアリルアルコールの脱水型アリル化に基づく非対称化による立体選択的ピステラ

- ヒドロフラン環構築法の開発、日本薬学会 137 年会、東北大学、3 月 26 日
- 9 道木和也・小野裕之・谷口透・下川淳・福山透・北村雅人、Enantioselective Total Synthesis of (+)-Hinckdentine A、日本化学会 第 97 春季年会、慶應大学、3 月 16 日
  - 10 道木和也・小野裕之・下川淳・福山透・北村雅人、ヒンクデンチン A の不斉全合成、第 58 回天然有機化合物討論会、東北大学、9 月 15 日
  - 11 道木和也・小野裕之・下川淳・福山透・北村雅人、ヒンクデンチン A の不斉全合成、第 14 回次世代を担う有機化学シンポジウム、東京、5 月 27 日
  - 12 下川 淳・道木和也・小野裕之・福山 透・北村雅人、ヒンクデンチン A の不斉全合成、第 62 回日本薬学会東海支部総会・大会、愛知学院大学、7 月 9 日

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

北村 雅人 (KITAMURA, Masato)  
名古屋大学大学院創薬科学研究科・教授  
研究者番号：5 0 1 6 9 8 8 5