

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (特設分野研究)

研究期間：2015～2019

課題番号：15KT0066

研究課題名(和文)有機分子触媒による金属担持触媒反応の遷移状態制御

研究課題名(英文)Control of transition state in metal-supported-catalyzed reactions with organo catalysis

研究代表者

桑野 良一 (Kuwano, Ryoichi)

九州大学・理学研究院・教授

研究者番号：20273477

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：光学活性ブレンステッド酸によって基質を活性化し、金属担持触媒で水素分子を活性化し、新しい二元触媒系を着想し、それを利用してキノリンやイミンの触媒的不斉水素化を試みた。様々な光学活性ブレンステッド酸と金属担持触媒を用いて、2-フェニルキノリンの水素化を試みたところ、光学活性ピナフル構造をもつホスホン酸あるいはスルホンイミドを利用した場合に、このキノリンがエナンチオ選択的に水素化できることがわかった。特に、3,5-ジ(*t*-ブチル)フェニル基をもつスルホンアミドが最も高いエナンチオ選択性を示し、低収率ながらも36% eeで目的の水素化生成物を与えることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一般に、触媒的不斉反応は光学活性金属錯体、塩基性窒素化合物、ブレンステッド酸の単一の分子を用いて行われる。また、これらの可溶性分子を2種類組み合わせた触媒システムによる不斉反応もいくつか知られている。一方、金属担持触媒は有機反応の触媒としてしばしば利用されるが、その高度な立体化学的な遷移状態制御が困難であると考えられる。本研究では、金属担持触媒と光学活性ブレンステッド酸による立体化学制御を組み合わせることによって、金属担持触媒反応における立体化学制御の実現を目指すものであり、本研究結果によってその実現可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：We have designed a new catalyst system constituted of optically active Brønsted acid and metal-supported catalyst, in which each catalyst activates the substrate and molecular hydrogen. Furthermore, the catalyst system has been applied to the asymmetric hydrogenation of quinolines and imines.

The hydrogenation of 2-phenylquinoline was attempted with various combinations of the Brønsted acid and metal-supported catalyst. We found that chiral BINOL-based phosphoric acid or sulfonimide allows the hydrogenation to proceed with a moderate enantioselectivity. In particular, the chiral binaphthyl-based sulfonimide bearing 3,5-di(*tert*-butyl)phenyl groups at its 3,3'-positions exhibited the highest enantioselectivity, giving the desired product with 36% ee.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉合成 金属担持触媒 有機触媒 水素化 キノリン イミン 光学活性アミン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

これまでに不斉触媒反応は活発に研究され、現在では光学活性化合物の有力な合成法として認識されている。一般的な不斉触媒反応では、光学活性な金属錯体、有機塩基、あるいはプレンステッド酸といった可溶性の光学活性分子が不斉触媒として利用されている。また、これらを複数組み合わせた不斉触媒システムも報告されている。

一方、金属担持触媒は有機合成だけでなく、石油化学産業や排ガス処理など様々な局面で広く利用されている。しかし、触媒機能を示す金属微粒子上を精密に分子設計し、この反応の遷移状態を高度に制御することは極めて困難であるため、精密な反応制御が要求されるエナンチオ選択的な反応の開発に利用されることは少なかった。例として、シンコニジンアルカロイドで修飾した白金担持触媒を用いた 2-オキシ-4-フェニルブチル酸エステルの不斉水素化などが知られている。これらの不斉反応では、光学活性ルイス塩基の配位により金属微粒子を修飾し、触媒上に不斉反応場が構築されている。

ところで、これまでに本研究者は光学活性金属錯体を不斉触媒とする芳香族複素環の不斉水素化について研究し、様々な芳香族複素環の高エナンチオ選択的な水素化を開発してきた。これらの研究成果を発展させ、ベンゼン環のような芳香族炭素環の水素化の開発に着手したが、この反応に有用な金属錯体触媒はほとんど知られておらず、金属担持触媒の利用が不可避となる。しかし、従来法のようにルイス塩基によって金属担持触媒を修飾すると触媒活性が著しく低下してしまい、芳香環の水素化はほとんど進行しなかった。

そこで、金属微粒子と相互作用しにくいルイス酸やプレンステッド酸を用いて基質を選択的に活性化し、これを水素化できれば、金属担持触媒の活性をほとんど低下させることなく、高度な遷移状態制御が可能になると考えた。

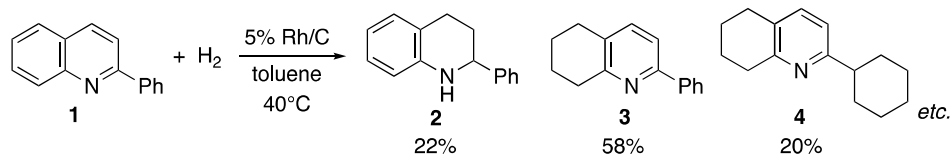
2. 研究の目的

上記の着想に基づいて、光学活性酸触媒による基質の活性化、反応制御を利用して、金属担持触媒反応における高度な遷移状態制御を実現し、新しいタイプの不斉触媒システムの開発を目的とした。具体的には、キノリンあるいはイミンのような塩基性有機化合物の水素化をモデル反応として選択し、光学活性なルイス酸あるいはプレンステッド酸によって基質を、金属担持触媒によって水素分子を活性化し、互いを反応させる触媒システムの構築を目指した。

3. 研究の方法

(1) キノリンの触媒的不斉水素化

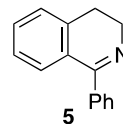
上記の新規不斉触媒システムを開発するためには、光学活性酸触媒の関与なしに金属担持触媒のみで進行する反応の有無も評価する必要がある。そこで、酸触媒の関与の有無を評価するために、2-フェニルキノリン **1** を基質として選択した。**1** を金属担持触媒のみで水素化した場合、目的とするピリジン環水素化体 **2** よりも、ベンゼン環水素化体 **3** やフェニル置換基の水素化まで進行した **4** が多量に生成する。しかし、プレンステッド酸やルイス酸によって触媒的にピリジン環が活性化できれば、反応性が向上したピリジン環だけが水素化され、**2** が選択的に得られるはずである。



そこで、**2** の水素化を様々な金属塩(ルイス酸)やカルボン酸、リン酸、スルホン酸などの酸を添加して試み、反応制御に適した酸のスクリーニングを実施した。さらに、この結果を基にして各種光学活性酸を合成し、それを添加して、**2** の水素化を実施した。

(2) イミンの触媒的不斉水素化

2 の水素化を検討した結果、ある程度の立体選択性で目的の水素化生成物を得ることができたが、**2** の低い反応性のために反応条件の制約が大きく、それ以上の研究の進展が困難になった。そこで、研究を加速させるために、**2** よりも反応性が高く、合成容易なイミン **5** の水素化をモデル反応として、(1)と同様のプロセスで研究を実施した。

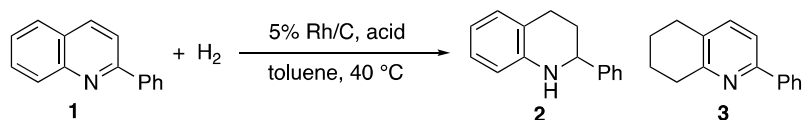


4. 研究成果

(1) キノリンの触媒的不斉水素化

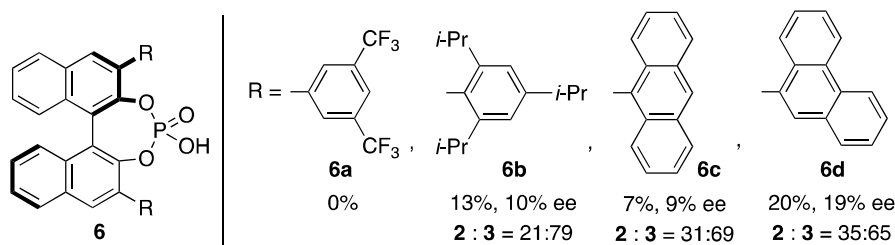
様々なルイス酸あるいはプレンステッド酸の存在下、2-フェニルキノリン **1** の水素化を試みた。まず、金属担持触媒として 5% Rh/C、酸触媒として各種ハロゲン化遷移金属塩(ルイス酸)を用いて水素化を試みたが、すべての場合で反応はほとんど進行しなかった(entry 2)。これはハロゲン化物イオンが金属担持触媒の触媒毒となっていることを示している。また、トリフルオロメタンスルホン酸塩を酸触媒としたところ、水素化は円滑に進行し、目的のピリジン環還元体 **2**

が高収率で得られた(entry 3)。しかし、一般に Rh/C には水が含まれていることから、加水分解によって生成するトリフルオロメタンスルホン酸が実際の触媒となっている可能性があった。また、酢酸を酸触媒とした場合、Rh/C 触媒のみで水素化した場合と同様に **3** が主生成物となった(entry 3)が、比較的酸性度が高いジフェニルリン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸を利用すると、化学選択性が逆転し、**2** が主生成物となった(entries 4 and 5)。

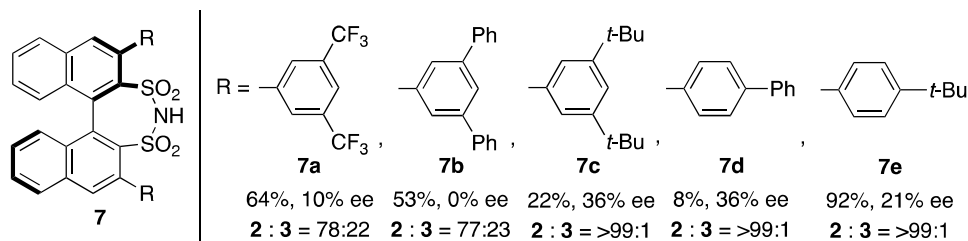


entry	acid	convn, %	yield, % (¹ H NMR)		
			2	3	2 : 3
1	—	100	28	63	31 : 69
2	MX _n (X = Cl, Br)	0	0	0	—
3	Yb(OTf) ₃	100	81	10	89 : 11
4	<i>t</i> -BuCO ₂ H	100	40	52	40 : 60
5	(PhO) ₂ PO ₂ H	91	59	21	73 : 27
6	CF ₃ CO ₂ H	100	73	17	81 : 19
7	CF ₃ SO ₃ H	100	85	14	86 : 14

この結果を元に、様々な光学活性ピアリール構造をもつ市販のホスホン酸 **6** と Ru/C からなる触媒システムを用いて **1** の水素化を試みた。いずれの場合も、目的生成物 **2** よりも炭素環が水素化された **3** が主生成物となってしまったが、わずかではあるものの酸触媒 **6** による不斉誘起が観測された。3,3'位にフェナントレン基をもつ **6d** が最も高い立体選択性を示し、19% ee で 1,2,3,4-テトラヒドロキノリン **2** を与えた。この結果は、当初提案した光学活性プレンステッド酸-金属担持触媒による触媒的不斉水素化が原理的に可能であることを示している。しかし、**3** が多量に生成したことから、酸触媒が関与しない水素化がかなり進行していることがわかった。これは、**6** の酸性度が十分でないためであると考えられた。



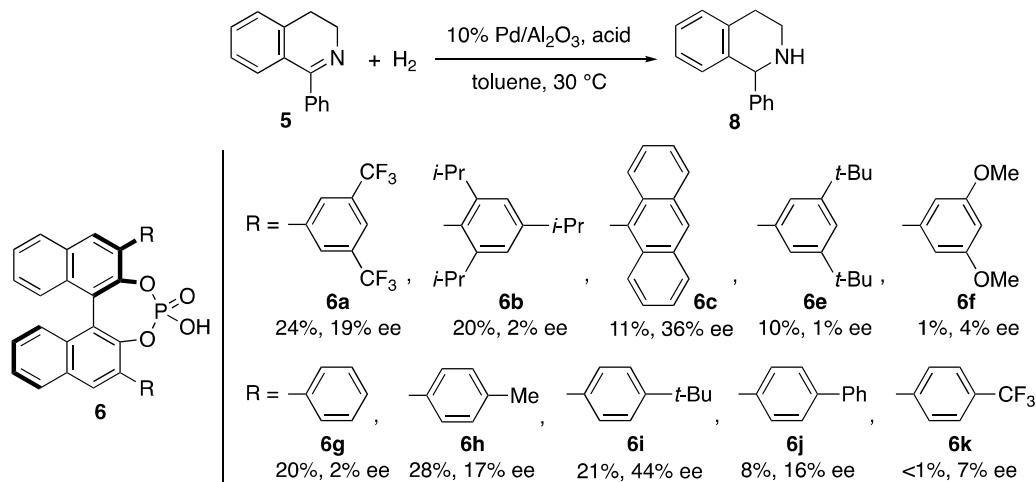
そこで、ホスホン酸 **6** より酸性度が大きな光学活性ビススルホンイミド **7** を用いてキノリン **1** の不斉水素化を試みた。市販されている **7a** を用いたところ、**3** の生成を完全に抑えることはできなかったが、10% ee のピリジン環水素化生成物 **2** を主生成物で得ることができた。さらに、3,3'位に様々なアリール基をもつ **7** を合成し、この水素化に利用したところ、3,5-ジ(*tert*-ブチル)フェニル基をもつ **7c** を用いた場合、低収率ながらも **3** の生成を伴うことなく **2** を得ることができ、最も高いエナンチオ選択性(36% ee)で水素化が進行した。また、4-(*tert*-ブチル)フェニル基をもつ **7e** を酸触媒とした場合、立体選択性は 21% ee まで低下したものの、92%収率で **2** が得られた。



(2) イミンの触媒的不斉水素化

上記の研究で、金属担持触媒として Ru/C、光学活性プレンステッド酸としてビススルホンイミド **7c** あるいは **7e** を用いることによって、このタイプの複合不斉触媒システムによってキノリンの触媒的不斉水素化が可能であることを示した。しかし、キノリンの水素化に対する反応性が低いために、水素化が進行する反応条件の自由度が低く、これ以上の触媒システムの改良の検討が困難となった。そこで、一般にキノリンよりも水素化されやすいと考えられるイミンの水素化を検討した。

モデル基質として、芳香族複素環イソキノリンと類似の構造をもち、比較的合成が容易な環状イミン **5** を選び、その水素化を **6** や **7** を用いて試みた。10% Pd/アルミナを金属担持触媒、上記の反応で最も高い触媒活性を示した光学活性ビスルホンイミド **7e** をプレnstेटド酸触媒として、**5** の水素化を試みたところ、水素化生成物 **8** がほぼ定量的に得られたものの、その光学純度は 4% ee と極めて低かった。そこで、一連の光学活性ホスホン酸 **6** を用いてこの水素化を試みたところ、いくつかの **6** で不斉誘起がみられた。市販されている **6** のなかでは **6c** が最も高いエナンチオ選択性を示し、36% ee の **8** を与えた。さらに、3,3'位に様々なアリール基をもつ **6** を検討したところ、4-(*tert*-ブチル)フェニル基をもつ **6i** を用いることによって立体選択性が 44% ee まで向上し、21%収率で **8** が得られた。



さらに、立体選択性を向上させるために、反応温度を 3 °C まで下げて反応を試みた。水素雰囲気下では、水素化はほとんど進行しなかった。しかし、水素圧を 10 気圧まで向上させることによって反応が僅かに進行し、63% ee で **8** を得ることができた。

以上、本研究では、光学活性プレnstेटド酸と金属担持触媒により構成される不斉触媒システムを用いることにより、キノリンやイミンといった環状含窒素化合物のエナンチオ選択的な水素化が可能であることを示した。しかし、反応速度、立体選択性が未だ十分ではなく、今後、さらなる触媒システムの改良が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kuвано Ryoichi, Yokogi Masashi, Sakai Ken, Masaoka Shigeyuki, Miura Takashi, Won Sungyong	4. 巻 23
2. 論文標題 Room-Temperature Benzylic Alkylation of Benzylic Carbonates: Improvement of Palladium Catalyst and Mechanistic Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Process Research & Development	6. 最初と最後の頁 1568-1579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.oprd.9b00210	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 Jin Yushu, Makida Yusuke, Uchida Tatsuya, Kuвано Ryoichi	4. 巻 83
2. 論文標題 Ruthenium-Catalyzed Chemo- and Enantioselective Hydrogenation of Isoquinoline Carbocycles	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 3829 ~ 3839
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.8b00190	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 Kuвано Ryoichi, Makida Yusuke, Matsumoto Yasutaka	4. 巻 28
2. 論文標題 Palladium-Catalyzed Decarboxylation of Benzyl Fluorobenzoates	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 2573 ~ 2576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0036-1588572	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 Makida Yusuke, Usui Kazumi, Ueno Satoshi, Kuвано Ryoichi	4. 巻 46
2. 論文標題 Palladium-catalyzed Benzylic Substitution of Benzyl Carbonates with Phosphorus Nucleophiles	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1814 ~ 1817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.170901	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ryuhei Ikeda, Ryoichi Kuwano	4. 巻 22
2. 論文標題 Asymmetric Hydrogenation of Isoxazolium Triflates with a Chiral Iridium Catalyst	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Chem, Eur. J.	6. 最初と最後の頁 8610-8618
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201600732	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 Yusuke Makida, Masahiro Saita, Takahiro Kuramoto, Kentaro Ishizuka, Ryoichi Kuwano	4. 巻 55
2. 論文標題 Asymmetric Hydrogenation of Azaindoles: Chemo and Enantioselective Reduction of Fused Aromatic Ring Systems Consisting of Two Heteroarenes	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 11859-11862
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201606083	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22件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 16件)

1. 発表者名 WON Sungyong, JIN Yushu, KUWANO Ryoichi
2. 発表標題 Kinetic Resolution of Axially Chiral 1-Arylnaphthalenes through the Arene Hydrogenation with Chiral Ruthenium Catalyst
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 桑野良一
2. 発表標題 Enantioselective Hydrogenation of Carbocyclic Arenes with Asymmetric Catalysis
3. 学会等名 The 18th Asian Chemical Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 張奥、中山裕棋、榎田祐輔、桑野良一
2. 発表標題 Asymmetric Hydrogenation of Pyridine Ring in Azaindoles by Chiral Iridium Catalyst
3. 学会等名 第124回触媒討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桑野良一
2. 発表標題 Switching Chemoselectivity in Asymmetric Hydrogenation of Azaindoles
3. 学会等名 International Congress on Pure & Applied Chemistry Yangon 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桑野良一
2. 発表標題 Hydrogenation of Heterocyclic and Carbocyclic Arenes with Asymmetric Catalysis
3. 学会等名 The International Symposium on Frontiers in Catalytic Chemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 榎田祐輔、金玉樹、池田龍平、桑野良一
2. 発表標題 Chemo- and Enantioselective Hydrogenation of Quinoline and Isoquinoline Carbocycles
3. 学会等名 28th International Conference on Organometallic Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中山裕棋、榎田祐輔、桑野良一
2. 発表標題 アザインドールの触媒的不斉水素化における化学選択性
3. 学会等名 第65回有機金属化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 榎田祐輔、中山裕棋、桑野良一
2. 発表標題 アザインドールの触媒的不斉水素化における化学選択性
3. 学会等名 第122回触媒討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 榎田祐輔、中山裕棋、桑野良一
2. 発表標題 Switchable Chemoselectivity in Asymmetric Hydrogenation of Azaindoles
3. 学会等名 第14回国際有機化学京都会議（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 桑野良一
2. 発表標題 Control of Chemoselectivity in Enantioselective Hydrogenation of Azaindoles with Chiral Metal Complexes
3. 学会等名 13th The International Symposium on Organic Reactions（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 桑野良一
2. 発表標題 Control of Chemoselectivity in Asymmetric Hydrogenation of Fused Heteroarenes
3. 学会等名 6th Japan-UK Symposium on Asymmetric Catalysis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中山裕棋、横田祐輔、桑野良一
2. 発表標題 Iridium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Pyridine Rings of Azaindoles
3. 学会等名 6th Japan-UK Symposium on Asymmetric Catalysis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中山裕棋、横田祐輔、桑野良一
2. 発表標題 イリジウム触媒によるアザインドールのピリジン環選択的な不斉水素化
3. 学会等名 日本化学会 第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryoichi Kuwano
2. 発表標題 Asymmetric Hydrogenation of Heteroarenes
3. 学会等名 ISPAC 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ryoichi Kuwano
2. 発表標題 Enantioselective Hydrogenation of Nitrogen-Containing Heteroarenes
3. 学会等名 OMCOS 19 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ryoichi Kuwano, Yushu Jin, Ryuhei Ikeda, Kazuki Hirasada, Yusuke Makida
2. 発表標題 Chemoselective and Enantioselective Hydrogenation of Quinoline and Isoquinoline Carbocycles
3. 学会等名 ICCEOCA-12 and ARNCEOCA 3 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ryoichi Kuwano, Yushu Jin, Ryuhei Ikeda, Kazuki Hirasada, Yusuke Makida
2. 発表標題 Enantioselective Hydrogenation of Quinolines and Isoquinoline Carbocycles
3. 学会等名 IRCCS-JST CREST Joint Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryoichi Kuwano
2. 発表標題 Enantioselective Hydrogenation of Heterocyclic Arenes
3. 学会等名 ISPAC 2016 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Ryoichi Kuwano, Masahiro Saita, Yusuke Makida
2. 発表標題 Chemo- and Enantioselective Hydrogenation of Azaindoles
3. 学会等名 C&FC 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Ryoichi Kuwano, Ryuhei Ikeda, Yusuke Makida
2. 発表標題 Enantioselective Hydrogenation of Carbocyclic Arenes
3. 学会等名 IKCOC-13 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Ryoichi Kuwano
2. 発表標題 Catalytic asymmetric hydrogenation of carbocyclic arenes
3. 学会等名 Pacifichem 2015 (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Ryoichi Kuwano
2. 発表標題 Enantioselective Hydrogenation of Heteroarenes and Arenes
3. 学会等名 5th UK-Japanese Symposium on Asymmetric Catalysis (招待講演)
4. 発表年 2016年

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----