

平成 30 年 6 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2016～2017

課題番号：16H06934

研究課題名(和文) 前周期遷移金属錯体の σ -結合メタセシス反応を活かした新規触媒反応の開発

研究課題名(英文) Development of Catalytic Reaction Mediated by Early Transition Metal via Sigma-bond Metathesis Reaction

研究代表者

長江 春樹 (Nagae, Haruki)

大阪大学・基礎工学研究科・助教

研究者番号：40779005

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、炭素-水素結合を直接官能基化する「炭素-水素結合活性化反応」について後周期遷移金属錯体とは異なる反応性を示す、前周期遷移金属錯体を活かした新規触媒反応の開発である。平成28年度は、「ピリジン類のオルト位C-H結合アミノアルキル化反応の不斉反応への展開」において、二座ジアミン配位子のスクリーニングを行い、最も高い活性を示す配位子をN,N'-bis(2,6-diisopropylphenyl)ethane-1,2-diamidoと決定した。さらに中心金属として異なるイオン半径を有する種々の希土類金属のスクリーニングを行い、イットリウムが最も高い活性を示すことを見出した。

研究成果の概要(英文)：The target of this research is development of catalytic C-H bond functionalization mediated by early transition metal complexes which show unique reactivity via σ -bond metathesis reaction. In 2016, I optimized reaction conditions, in which a combination of an trialkyltitanium complex and a bidentate ligand, N,N'-bis(2,6-diisopropylphenyl)ethane-1,2-diamido, showed the highest catalytic activity toward ortho C-H bond aminoalkylation reaction of 2-substituted pyridine derivatives. Based on this result, I am planning to screen chiral bidentate ligands to achieve chiral aminoalkylation reaction.

研究分野：有機金属

キーワード：C-H結合活性化 前周期遷移金属 アミノアルキル化反応 アミド錯体 アルキル錯体

1. 研究開始当初の背景

炭素-水素結合を直接官能基化する反応は、原子効率が高いたけでなく、反応ステップ数を大幅に削減することが可能となることから、環境調和型の触媒反応として大きな注目を集めている。これまでに、遷移金属錯体触媒による炭素-水素結合活性化を鍵反応とする多くの触媒反応が開発されており、貴金属などの後周期遷移金属錯体が触媒として主として用いられている。これら貴金属による触媒的な炭素-炭素結合形成反応は、貴金属の炭素-水素結合への酸化的付加、生成する金属ヒドリド種への不飽和結合の挿入反応、それに続く、還元的脱離が進行することで触媒サイクルが完成することが知られている。一方、前周期遷移金属は、高酸化数状態が安定であることから酸化的付加反応は進行しない。しかしながら、前周期遷移金属は、 σ -結合メタセシス反応(4中心遷移状態を経由)により、基質の炭素-水素結合を活性化できることが知られている。本申請者は、後周期遷移金属錯体触媒と質的に異なる新しい炭素-水素結合活性化反応の開拓を目指して、希土類錯体触媒を用いたピリジン類のオルト位の炭素-水素結合にイミンの炭素-窒素二重結合を挿入させるアミノアルキル化反応を独自に開発しており、ロジウムやコバルトなどの後周期遷移金属錯体を用いた反応と比べて位置選択性が全く異なることを見出している。このような背景から、本研究では、前周期遷移金属錯体による σ -結合メタセシス機構を経由する特徴的な新規触媒反応の開発を目的として研究を実施した。

2. 研究の目的

複雑な構造の有機化合物を、高い原子効率かつ短段階で合成するためには、新規触媒の開発が最も重要であり、革新的な有機合成ルート開発に向けた研究が産学を問わず行われている。本研究では、アトムエコノミーおよびステップエコノミーに優れた C-H 結合活性化反応を促進する触媒として、 σ -結合メタセシス機構により C-H 結合を活性化する前周期遷移金属錯体に着目し、後周期遷移金属錯体では達成できない新たな有機合成ルートの開発を目的として、ピリジン類のオルト位 C-H 結合アミノアルキル化反応の不斉反応への展開について研究を行った。

3. 研究の方法

本申請者が独自に開発した、希土類錯体触媒によるピリジン類のオルト位の炭素-水素結合にイミンの炭素=窒素二重結合を挿入させるアミノアルキル化反応では、触媒として $\text{Ln}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]_3$ を用いていたが、本触媒を用いた場合、反応中間体の単離、および不斉反応への展開が困難であった。そこで具体的な研究内容として「含窒素二座配位子を有する希土類金属錯体の合成」と「反応メカニ

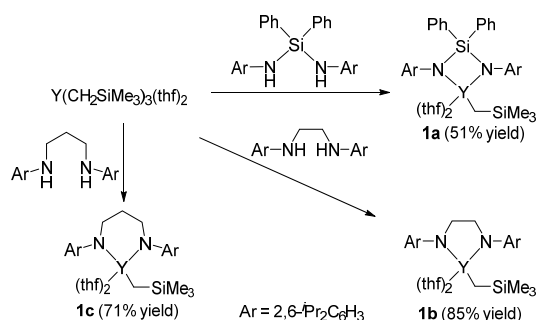
ズムの解明」、「不斉アミノアルキル化反応への展開」に集中し研究を行った。

4. 研究成果

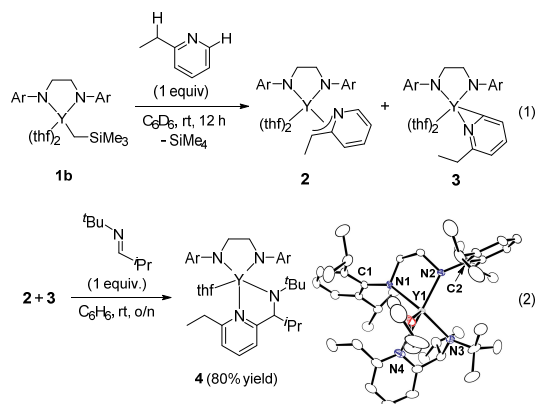
4-1. 含窒素二座配位子を有するイットリウム錯体の合成

ピリジン類のアミノアルキル化反応に触媒活性を示す含窒素二座配位子を有する錯体を合成するために、イットリウムトリアルキル錯体と種々のジアミン配位子を反応させ、4-6 員環メタラサイクル構造を有する錯体 **1a-c** の合成を行った(図1)。

図1. 窒素二座配位子を有するイットリウム錯体の合成



錯体 **1a-c** の中で、エチレンジアミド骨格を有する錯体 **1b** が最も高い触媒活性を示したことから、錯体 **1b** を用いていかに反応中間体の単離を検討した。錯体 **1b** と当量の 2-エチルピリジンを反応させたところ、エチル基の $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 結合もしくはピリジン環オルト位の $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 結合が活性化されることで、錯体 **2** および錯体 **3** が 7:1 の比で混合物として得られた(式1)。錯体 **2** および **3** の間にはイミンやピリジン誘導体などの存在下、平衡が存在することを確認しており、1 当量のイミンを加えたところ、錯体 **3** の金属-炭素結合に $\text{C}=\text{N}$ 二重結合が挿入することで、5 員環ジメタラサイクルを有する錯体 **4** が選択的に得られた(式2)。錯体 **4** の構造は単結晶 X 線構造解析により明らかにした。錯体 **4** と添加剤として用いている 1 当量のアミンを反応させるとアミノアルキル化生成物が遊離することから錯体 **4** は本アミノアルキル化反応の中間体であることが明らかになった。

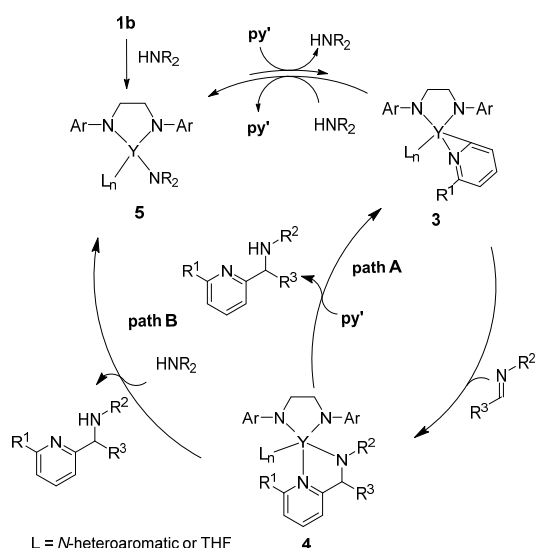


4-2. 反応メカニズムの解明

本反応の反応メカニズムを明らかにするために、錯体 **1b** を用いて速度論解析を行った。触媒、2-フェニルピリジン、ジシクロヘキシルイミンの濃度について反応次数を決定したところ、触媒濃度に対して 1 次、イミン濃度に対して 0 次であることがわかり、2-フェニルピリジン濃度に対しては 2 次であることが明らかになった。また、錯体 **1b** を用いたアイリングプロットの結果、 ΔS^\ddagger が負に大きな値をとったことから、律速段階の遷移状態において 2 分子の 2-フェニルピリジンが関与することの妥当性が示された。また、重水素化された基質 2-フェニルピリジン-*d*₉ を用いて速度論的同位体効果 (KIE) を算出したところ、KIE = 2.65 が観測されたことから炭素-水素結合活性化段階が律速段階もしくは律速段階の前平衡段階であると考えられる。

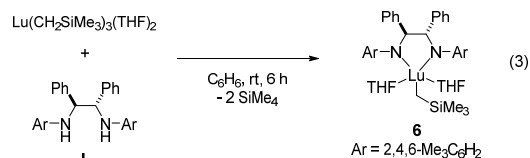
以上の結果から想定される反応機構を図 2 に示す。アルキル錯体 **1b** から誘導されるアミド錯体 **5** にピリジン誘導体が配位し、炭素-水素結合活性化反応を経由することで新たな金属-炭素結合を有する錯体 **3** を与える。錯体 **3** の大部分は系中のアミンによりプロトン化され、アミド錯体 **5** を再生する。一方、錯体 **3** がイミンと反応した場合には金属-炭素結合に炭素=窒素二重結合が挿入することで 5 員環ジアザメタラサイクルを有する錯体 **4** を与える。最終的に、系中のアミンによって錯体 **4** がプロトン化されることで、生成物を与えとともに触媒活性種 **5** を再生する。

図 2. 想定される反応メカニズム



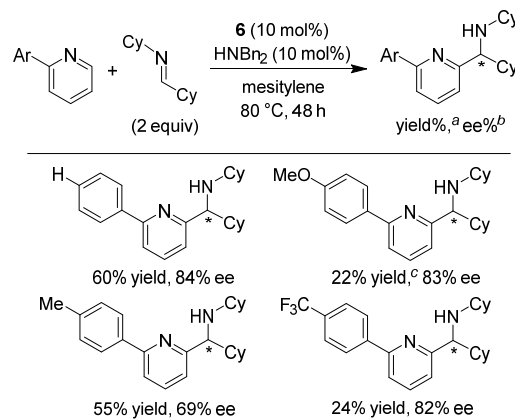
4-3. 不斉アミノアルキル化反応への展開

4-1. で行った検討を基に、種々の不斉ジアミン配位子を用いて不斉アミノアルキル化反応の検討を行ったところ、(1*S*,2*S*)-*N,N'*-dimesityl-1,2-diphenylethane-1,2-diamine 配位子 (**L**) とルテチウムトリアルキル錯体を用いた際に、最も高い不斉収率が得られたことから、ルテチウムトリアルキル錯体と当量の **L** を反応させることで、不斉触媒 **6** を合成した (式 3)。不斉触媒 **6** の構造は、種々の NMR 測定および単結晶 X 線構造解析により同定した。



合成した錯体 **6** を用いて 2-フェニルピリジン誘導体の不斉アミノアルキル化反応の検討を行った (表 1)。その結果、収率にばらつきはあるものの、電子求引性および電子供与性の置換基を有するどちらの化合物においても最大 80% 程度の不斉収率で目的生成物を単離することに成功した。

表 1. ピリジン誘導体の不斉アミノアルキル化反応



^aIsolated yield. ^bDetermined by HPCL analysis. ^cHNCy₂ was used.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 15 件)

- “Direct ortho-C—H Aminoalkylation of 2-Substituted Pyridine Derivatives Catalyzed by Yttrium Complexes with *N,N'*-Diarylethylenediamido Ligands”, Abhinanda Kundu, Mariko Inoue, Haruki Nagae, Hayato Tsurugi, and Kazushi Mashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 7332-7342. (査読有)
- “Silica-Supported Isolated Molybdenum Di-oxo Species: Formation and Activation with Organosilicon Agent for Olefin

- Metathesis”, Keishi Yamamoto, Ka Wing Chan, Victor Mougel, Haruki Nagae, Hayato Tsurugi, Olga V. Safonova, Kazushi Mashima, and Christophe Copéret, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 3989-3992. (査読有)
3. “Lanthanide Complexes Supported by a Trizinc-crown Ether as Catalysts for Alternating Copolymerization of Epoxide and CO₂: Telomerization Controlled by Carboxylate Anions”, Haruki Nagae, Ryota Aoki, Shin-nosuke Akutagawa, Julian Kleemann, Risa Tagawa, Tobias Schindler, Gyeongshin Choi, Thomas P. Spaniol, Hayato Tsurugi, Jun Okuda, and Kazushi Mashima, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 2492-2496. (査読有)
 4. “Tantalacyclopentadiene as A Unique Metal-containing Diene Ligand Coordinated to Nickel for Preparing Tantalum-Nickel Heterobimetallic Complexes”, Payel Laskar, Keishi Yamamoto, Anga Srinivas, Alexis Mifleur, Haruki Nagae, Hayato Tsurugi, and Kazushi Mashima, *Dalton Trans.* **2017**, 46, 13043-13054. (査読有)
 5. “Propargylic C(sp³)-H Bond Activation for Preparing η³-Propargyl/Allenyl Complexes of Yttrium”, Haruki Nagae, Abhinanda Kundu, Hayato Tsurugi, and Kazushi Mashima, *Organometallics* **2017**, 36, 3061-3067. (査読有)
 6. “Tunable Ligand Effects on Ruthenium Catalyst Activity for Selectively Preparing Imines or Amides by Dehydrogenative Coupling Reactions of Alcohols and Amines”, Takafumi Higuchi, Risa Tagawa, Atsuhiko Iimuro, Shoko Akiyama, Haruki Nagae, Kazushi Mashima, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 12795-12804. (査読有)
 7. “Arylimido-bridged Dinuclear Ti(μ-NAr)₂Ti Scaffold for Alkyne Insertion into Ortho-C-H Bond of Arylimido Ligands”, Haruki Nagae, Wataru Hato, Kento Kawakita, Hayato Tsurugi, Kazushi Mashima, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 586-596. (査読有)
 8. “C(sp³)-H Alkenylation Catalyzed by Cationic Alkylhafnium Complexes: Stereoselective Synthesis of Trisubstituted Alkenes from 2,6-Dimethylpyridines and Internal Alkynes”, Michael J. Lopez, Ai Kondo, Haruki Nagae, Koji Yamamoto, Hayato Tsurugi, Kazushi Mashima, *Organometallics* **2016**, 35, 3816-3827. (査読有)
 9. “Iridium-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Tosylamido-Substituted Pyrazines for Constructing Chiral Tetrahydropyrazines with an Amidine Skeleton”, Kosuke Higashida, Haruki Nagae, Kazushi Mashima, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 3949-3954. (査読有)
 10. “Low Temperature Activation of Supported Metathesis Catalysts by Organosilicon Reducing Agents”, Victor Mougel, Ka-Wing Chan, Georges Siddiqi, Kento Kawakita, Haruki Nagae, Hayato Tsurugi, Kazushi Mashima, Olga Safonova, Christophe Coperet, *ACS Cent. Sci.* **2016**, 2, 569-576. (査読有)
- [学会発表](計39件)
1. “Direct Aminomethylation for An Ortho C-H Bond of N-Heteroaromatic Compounds Catalyzed by Triamido Complexes of Group 3 Metals”, Abhinanda Kundu, Haruki Nagae, Hayato Tsurugi, Kazushi Mashima, Third International Symposium on C-H Activation, May (2016)
 2. “Rare-earth Metal Catalyzed Aminoalkylation Reaction of ortho-C-H Bonds in Pyridines”, Haruki Nagae, Abhinanda Kundu, Hayato Tsurugi, Kazushi Mashima, USA-Japan Joint Workshop on C-H Bond Activation, June (2016)
 3. “C-H Bond Functionalization Reaction Mediated by Rare-earth Metal Complexes”, Haruki Nagae, Pre-symposium of Rare Earths 2016, June (2016)
 4. “Reactivity of η³-Allenyl- and Propargylttrium Complexes Toward Insertion Reaction of C=N Double Bonds”, Haruki Nagae, Abhinanda Kundu, Hayato Tsurugi, Kazushi Mashima, Joint Symposium Aachen – Osaka, September (2016)
 5. “Aminoalkylation Reaction of Pyridine Derivatives Mediated by Rare-earth Metal Complexes bearing Bidentate Diamido Ligand”, 長江 春樹, Abhinanda Kundu, 劔 隼人, 真島 和志, 第 63 回有機金属化学討論会, 9 月 (2016)
 6. “希土類金属錯体による炭素 水素結合活性化を経由した ピリジン誘導体のアミノアルキル化反応”, 長江 春樹, Abhinanda Kundu, 劔 隼人, 真島 和志, 第 46 回複素環化学討論会, 9 月 (2016)
 7. “Preparation and Characterization of Highly Active Olefin Metathesis Catalyst Using Well-defined Tungsten Oxo Surface Species with Organosilicon Reductants”, Haruki Nagae, Victor Mougel, Ka-Wing Chan, Georges Siddiqi, Kento Kawakita, Hayato Tsurugi, Olga Safonova, Christophe Coperet, Kazushi Mashima, 日本化学会第 97 回春季年会, 3 月 (2017)
 8. “二座ジアミド配位子を有する希土類金属錯体を触媒としたピリジン誘導体のアミノアルキル化反応と反応メカニズムの解明”, 長江 春樹, Abhinanda Kundu, 劔 隼人, 真島 和志, 第 33 回希土類討論会, 5 月 (2017)

9. “Activation of supported MoO₃ metathesis catalyst by organosilicon reducing agents”, Haruki Nagae, Ka Wing Chan, Victor Mougel, Keishi Yamamoto, Kento Kawakita, Hayato Tsurugi, Kazushi Mashima, Olga Safonova and Christophe Copéret, International Symposium Olefin Metathesis and Related Chemistry, Zurich, Switzerland, July (2017)
10. “マンガン錯体による N,N-ジアルキルアミド化合物の触媒的エステル化反応の検討”, 加藤 大樹, 平井 崇裕, 相馬 秀成, 長江 春樹, 真島 和志, 日本化学会第 98 回春季年会, 3 月 (2018)

〔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〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長江春樹 (Haruki, Nagae)

(大阪大学大学院基礎工学研究科・助教)

研究者番号: 40779005