

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：12608

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K19070

研究課題名（和文）アンモニアを窒素源とする革新的なアミン類合成法の開発

研究課題名（英文）Innovative Synthesis of Amines from Ammonia as Nitrogen Source

研究代表者

桑田 繁樹（Kuwata, Shigeki）

東京工業大学・物質理工学院・准教授

研究者番号：10292781

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、アンモニアからの含窒素有機化合物の触媒的合成を実現するために、アンモニアのN-H結合を効率よく切断し、C-N結合を形成できるような金属-配位子協奏機能触媒の開発に取り組んだ。その結果、ルテニウム、イリジウムのアミド錯体がアンモニアと配位して、分子内のC-F結合がアミノ化されることを見いだした。また、アンモニアの活性化効率向上に向けて、ジヒドロピリジリデン錯体やトリフルオロメチルピラゾール錯体など、配位子上のプロトン応答部位の酸性度が異なる金属錯体を新たに合成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

基幹化成品として入手容易なアンモニアから、医薬品、機能性材料等の原料として幅広く利用されている含窒素化合物、とりわけ第1級アミン類を直接合成する反応は工業プロセス、精密有機合成の両面で大きな意義をもつ。本研究の成果は、その実現のための基礎的な知見を与えるとともに、また、金属-配位子協働作用に分子活性化、変換という方法論の進展につながるものである。

研究成果の概要（英文）：In order to realize the catalytic synthesis of nitrogen-containing organic compounds from ammonia, we focused on metal-ligand bifunctional catalysts, which can cleave the N-H bond of ammonia and form C-N bonds effectively. We found that amido complexes of ruthenium and iridium react with ammonia, leading to intramolecular amination of to a C-F bond. In addition, metal complexes with different Bronsted acidity of the proton-responsive site on the ligand, such as dihydropyridylidene and trifluoromethylpyrazole ruthenium complexes, were newly synthesized to improve the activation efficiency of ammonia. Although these complexes promote the N-H bond cleavage of ammonia, the trifluoromethylpyrazole complex catalyzed isomerization of propargylic alcohols to enones.

研究分野：有機金属化学

キーワード：アンモニア アミン 均一系触媒 金属-配位子協奏機能

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アンモニアを窒素源とする触媒的アミノ化反応は、医農薬、機能性材料等の原料として有用な含窒素有機化合物、とりわけ第1級アミン類を短工程で与える経路として工業プロセス、精密合成の両面で大きな意義をもつ反応であるが、いまだ実用的な合成法として確立されていない。アンモニアのN-H結合を効率よく切断し、C-N結合形成に適した形へと変換することが難しいためである。

研究代表者らは、金属と配位子が協動的に働く「協奏機能触媒」を用いた、アンモニアをはじめとするアミン類の変換に関する以下のような反応を見いだしてきた。(1)ルイス酸性イリジウム中心と、プレnstエッド塩基性架橋イミド(NH)配位子からなる二核金属錯体が、アンモニアのN-H結合を温和な条件下で円滑に切断する(*J. Am. Chem. Soc.* **2011**)、(2)協奏機能イリジウムピラゾラト錯体が、アミノアルケンの分子内環化ヒドロアミノ化反応を高効率かつ高選択的に触媒する(*Chem. Eur. J.* **2010**, *Organometallics* **2012**)。

2. 研究の目的

上記の研究経緯を踏まえ本研究では、アンモニアを窒素源とする触媒的アミノ化反応を実現する革新的な触媒の開発を目指した。具体的には次の項目に取り組んだ。

- (1)協奏機能触媒によってアンモニアのN-H結合を切断する：研究代表者らが独自に開発した、ルイス酸性金属中心とプレnstエッド塩基性配位子をもつ協奏機能触媒(図1)を用いてアンモニアのN-H結合を新しい様式で切断し、NH₂錯体(無置換アミド錯体)を合成する。
- (2)C-N結合を形成する：NH₂錯体と有機化合物の反応による、化学量論的なC-N結合形成反応を開発する。
- (3)第1級アミンを触媒的に合成する：上述の素過程を組み合わせ、協奏機能触媒によるアンモニアと有機化合物からの触媒的な第1級アミン合成を実現する(図2)。

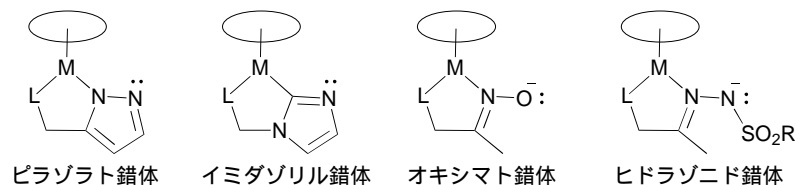


図1. 金属位にプレnstエッド塩基性をもつ単核協奏機能触媒(研究代表者らが合成)

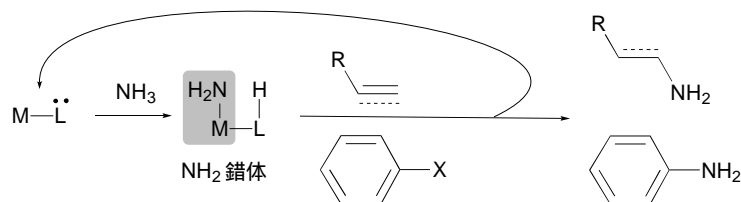


図2. 本研究で目標とした触媒サイクル

3. 研究の方法

アンモニアを窒素源とする触媒反応を実現するためには、そのN-H結合を切断する優れた触媒が必要である。これまでの研究過程で研究代表者らは、NH架橋二核協奏機能触媒が室温でアンモニアのN-H結合を切断できることを明らかにしている。これをもとに本研究では新たに、単核の協奏機能触媒によるアンモニアのN-H結合切断機構を錯体化学的に解明し、引き続くC-N結合形成反応、触媒反応に展開するための知見を得ることとした。具体的には以下の項目について研究をおこなった。

(1)アンモニアのN-H結合切断に資する協奏機能触媒の開発と機能評価

研究代表者らがこれまでに開発した協奏機能触媒(図1)に加え、ルイス酸性金属中心およびプロトン応答性配位子の性質が異なる新たな触媒を設計合成し、そこでのアンモニアの活性化を検討した。

また、一連の協奏機能触媒に含まれる金属中心のルイス酸性、電子密度や、配位子の塩基性を諸測定によって評価し、N-H結合切断の実現に向けた基礎的な情報を集積した。

(2)アンモニア、および関連化合物を窒素源とする化学量論的、触媒的C-N結合形成反応の開発
アンモニアのN-H結合切断が可能な協奏機能触媒を中心に不飽和有機化合物や有機ハロゲン化物との反応を試み、アンモニアを窒素源とする触媒反応を実現するための知見を得た。また、アンモニア類似の化合物を用いる反応について合わせて検討した。

4. 研究成果

(1)単核協奏機能触媒によるアンモニアN-H結合切断、C-N結合形成反応

ペンタフルオロフェニルスルホニル(Fs)基をもつルテニウムおよびイリジウムのアミド錯体がN-H結合切断を伴ってアンモニアと反応し、Fs基の分子内アミノ化反応が円滑に進行するこ

とを見いだした(図3)。フッ素 NMR や速度論実験、DFT 計算によって反応機構を詳しく調べ、金属に対するアンモニアの配位と、金属-配位子協奏機能による N-H 結合切断によって生じる無置換アミド(NH₂)錯体が反応の鍵中間体であることを明らかにした。また得られた多座キレートアミン錯体は、カルボニル化合物に対する水素移動型還元の高い触媒活性、立体選択性を示すことがわかった。

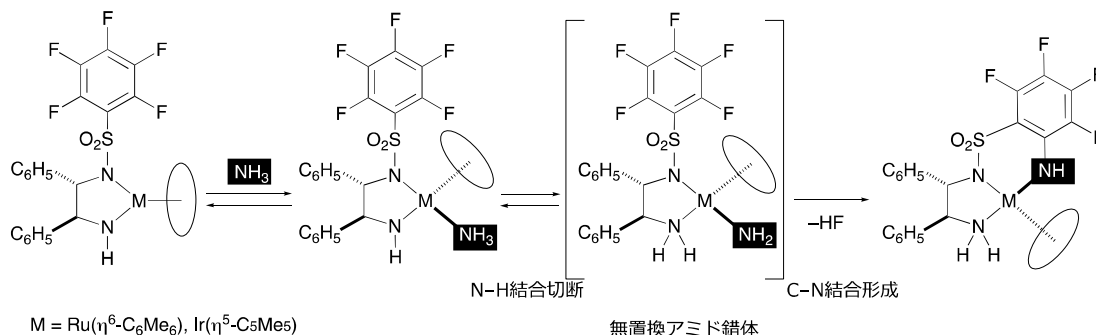


図3. ペンタフェニルスルホニルアミド錯体とアンモニアの反応

(2) アンモニア N-H 結合切断に資する新規協奏機能触媒の開発

アンモニア N-H 結合切断に關与するプロトン応答性配位子として、ピリジンの互変異性体で、強い電子供与性を特徴とするジヒドロピリジリデンをもつルテニウム錯体を新たに合成した(図4)。脱プロトン化実験の結果、本錯体の NH 基のブレンステッド酸性が対応するアミン錯体やピラゾール錯体と比べて低いことが明らかとなり、共役塩基であるイソキノリル錯体がアンモニアの NH プロトン引き抜きに有効であることが示唆された。そこでアンモニアとの反応を種々検討したが、残念ながらその N-H 結合の切断は認められなかった。

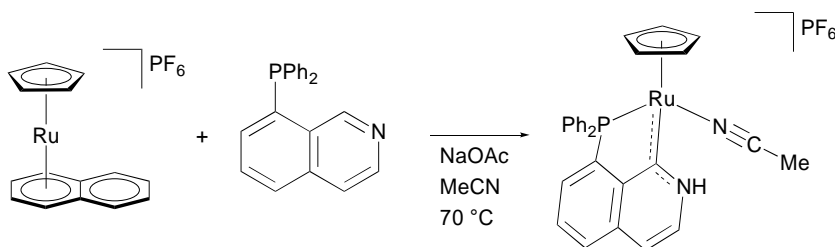


図4. 協奏機能ジヒドロピリジリデン錯体の合成

また逆に、ブレンステッド酸性が高い配位子として、電子求引性のトリフルオロメチル基が置換したピラゾールをもつ協奏機能ルテニウム錯体も合成した。この錯体もアンモニアの N-H 結合切断には活性を示さなかったものの、末端プロパルギルアルコールの Meyer-Schuster 転位反応に対する触媒となることを明らかとした。その他にも、プロトン応答部位を二つもつ新しいタイプの協奏機能触媒としてジメチルグリオキシム錯体や、ビス(ピラゾール)型 N-ヘテロ環カルベン錯体を合成し、段階的な脱プロトン化反応によってそのブレンステッド酸性を評価した。

(3) 協奏機能触媒による、アンモニウム塩を用いた還元的アミノ化

協奏機能触媒によるアンモニアの N-H 結合切断、引き続き分子内でのアミノ化反応を見いだしたものの、分子間反応および触媒反応への展開が依然として困難な課題として残っている。しかし研究過程において、協奏機能触媒を用いるアンモニア関連化合物の反応についていくつかの知見を得ることができた。例えば、図5に示すように、ピコリンアミダト配位子をもつイリジウム錯体が、ギ酸アンモニウムを窒素源とするケトン類の還元的アミノ化による第1級アミン合成反応に対して極めて高い触媒活性(最大の基質/触媒比 20000)を示すことを明らかにした。

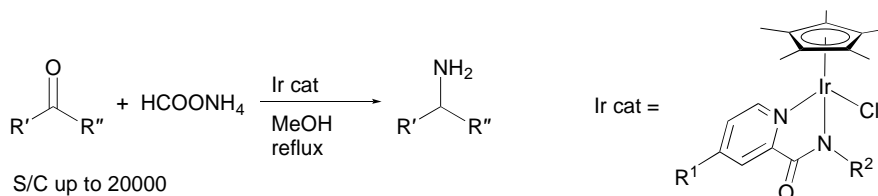


図5. 協奏機能触媒による、ギ酸アンモニウムを窒素源とするケトン類の還元的アミノ化反応

また、同じくアンモニアの直接の反応ではないものの、ピラゾール部位を二つもつピンサー型鉄錯体を触媒とする、ヒドラジンからアンモニア、窒素ガスへの不均化反応の反応機構について、DFT 計算を用いて考察し、二つのピラゾール環が金属中心と協働してアンモニアを生じる反応機構の妥当性を裏付ける結果を得た。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tashima Naoto, Sawazaki Taka, Kayaki Yoshihito, Kuwata Shigeki	4. 巻 48
2. 論文標題 A P-C Chelate, Protic 1,2-Dihydropyridin-2-ylidene Ruthenium Complex: Synthesis, Structure, and Reversible Deprotonation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 787 ~ 790
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.190253	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 Tashima Naoto, Ohta Satomi, Kuwata Shigeki	4. 巻 220
2. 論文標題 Metal-ligand cooperative C-O bond cleavage of propargylic alcohol with protic pyrazole complexes of ruthenium	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Faraday Discussions	6. 最初と最後の頁 364 ~ 375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9FD00040B	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 Tanaka Kouichi, Miki Takashi, Murata Kunihiro, Yamaguchi Ayumi, Kayaki Yoshihito, Kuwata Shigeki, Ikariya Takao, Watanabe Masahito	4. 巻 84
2. 論文標題 Reductive Amination of Ketonic Compounds Catalyzed by Cp*Ir(III) Complexes Bearing a Picolinamidato Ligand	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 10962 ~ 10977
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b01565	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 Takamura Taishin, Harada Takuya, Furuta Tatsuro, Ikariya Takao, Kuwata Shigeki	4. 巻 15
2. 論文標題 Half Sandwich Iridium Complexes Bearing a Diprotic Glyoxime Ligand: Structural Diversity Induced by Reversible Deprotonation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry - An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 72 ~ 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.201901276	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 Tanaka Hiromasa, Hitaoka Seiji, Umehara Kazuki, Yoshizawa Kazunari, Kuwata Shigeki	4. 巻 2020
2. 論文標題 Mechanistic Study on Catalytic Disproportionation of Hydrazine by a Protic Pincer-Type Iron Complex through Proton-Coupled Electron Transfer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Inorganic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1472 ~ 1482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejic.201901135	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 Tatsuro Toda, Satoshi Suzuki, Shigeki Kuwata	4. 巻 55
2. 論文標題 Metallo-Supramolecular Assembly of Protic Pincer-Type Complexes: Encapsulation of Dinitrogen and Carbon Disulfide into Multiproton-Responsive Diruthenium Cage	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 1028-1031
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8cc08384c	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 Pavel A. Dub, Asuka Matsunami, Shigeki Kuwata, and Yoshihito Kayaki	4. 巻 141
2. 論文標題 Cleavage of N-H Bond of Ammonia via Metal-Ligand Cooperation Enables Rational Design of a Conceptually New Noyori-Ikariya Catalyst	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 2661-2677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.8b12961	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 該当する

〔学会発表〕 計22件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Naoto Tashima, Satomi Ohta, Shigeki Kuwata
2. 発表標題 Metal-ligand cooperative C-O bond cleavage of allylic and propargylic alcohols with η^5 -protic pyrazole complexes of ruthenium
3. 学会等名 Mechanistic processes in organometallic chemistry Faraday Discussion (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原田卓弥, 桑田繁樹
2. 発表標題 ベンゾキノンジオキシム配位子をもつルテニウム錯体の合成と反応性
3. 学会等名 錯体化学会第69回討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木智之, 戸田達朗, 桑田繁樹
2. 発表標題 架橋1,3-ジホスフィノベンゼン配位子をもつルテニウム二核錯体の合成と反応性
3. 学会等名 錯体化学会第69回討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原田卓弥, 桑田繁樹
2. 発表標題 ベンゾキノンジオキマト配位子をもつハーフサンドウィッチ型ルテニウム錯体の合成と反応性
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川崎健太郎, 斎藤研人, 榎木啓人, 桑田繁樹
2. 発表標題 プロテックなfacial三座型ビス(ピラゾール)配位子をもつルテニウム錯体の合成と反応
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 高橋尚吾, 鈴木智之, 戸田達朗, 桑田繁樹
2. 発表標題 軸位にアセトニトリル配位子をもつプロティックなピンサー型ピラゾールルテニウム錯体の合成と反応性
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 鈴木智之, 戸田達朗, 桑田繁樹
2. 発表標題 プロティックなキレート配位子をもつジホスフィン架橋ルテニウム二核錯体の合成と反応性
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 原田卓弥, 桑田繁樹
2. 発表標題 ベンゾキノンジオキシム配位子をもつ6配位ルテニウム錯体の合成と反応性
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 Shigeki Kuwata
2. 発表標題 Synthesis, Structures, and Reactions of Protic Pincer-Type and Related Complexes of Ruthenium, Iridium, and Iron
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 倉島健汰、榎木啓人、桑田繁樹
2. 発表標題 プロティックなビス(ジヒドロピリジリデン)配位子をもつルテニウム錯体の合成と反応
3. 学会等名 錯体化学会第68回討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 津田悠人、榎木啓人、桑田繁樹
2. 発表標題 プロティックなフェニルピラゾールのシクロメタル化によるカチオン性C-Nキレートロジウム錯体の合成と性質
3. 学会等名 錯体化学会第68回討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shigeki Kuwata
2. 発表標題 Synthesis and Catalysis of Protic Pincer-Type Complexes of Ruthenium and Iron
3. 学会等名 43th International Conference on Coordination Chemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木智之、戸田達朗、桑田繁樹
2. 発表標題 非キレート型ジホスフィン配位子で架橋されたーフサンドイッチ型二核錯体の合成と反応性
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 鈴木智之、戸田達朗、桑田繁樹
2. 発表標題 非キレート型ジホスフィン配位子で架橋されたハーフサンドイッチ型二核錯体の合成
3. 学会等名 第8回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田実祈、中村仁美、松並明日香、桑田繁樹、榎木啓人
2. 発表標題 テザー型イリジウム協奏機能触媒による高効率なギ酸脱水素化反応
3. 学会等名 第8回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 津田悠人、榎木啓人、桑田繁樹
2. 発表標題 金属 位にプロトン応答部位をもつC-NキレートRh錯体の合成研究
3. 学会等名 第8回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 津田悠人、榎木啓人、桑田繁樹
2. 発表標題 金属 位にプロトン応答部位をもつイリジウム錯体による不飽和アミンの環化カルボキシル化反応
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 高村泰心、原田卓弥、桑田繁樹
2. 発表標題 ベンゾキノンジオキシム配位子をもつハーフサンドイッチ型イリジウム錯体の合成と反応性
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 吉田実祈、桑田繁樹、榎木啓人
2. 発表標題 N-スルホニルジアミンとCp*配位子を連結したN-テザー型イリジウム錯体の合成
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 倉島健汰、榎木啓人、桑田繁樹
2. 発表標題 ピス(プロティックジヒドロピリジリデン)ルテニウム錯体における二座キレート配位子の挙動
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 田島直登、桑田繁樹
2. 発表標題 -プロティックなルテニウム錯体を用いた不飽和アルコール類のC-O結合切断反応
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 鈴木智之、戸田達朗、桑田繁樹
2. 発表標題 非キレート型ジホスフィン配位子によるルテニウム錯体の集積とその機能
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 銅錯体、及び二酸化炭素の水素化触媒	発明者 巨理龍、榎木啓人、 桑田繁樹	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-025280	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

桑田研究室ホームページ http://www.apc.titech.ac.jp/~skuwata/index.html
--

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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------