

## 科学研究費補助金研究成果報告書

平成24年 5月28日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究 (A)

研究期間：2008～2010

課題番号：20685008

研究課題名 (和文) 遷移金属-希土類金属複核 Schiff 塩基触媒の特性解明と新規触媒的不斉反応への展開

研究課題名 (英文) Studies on the Transition Metal-Rare Earth Metal/Dinuclear Schiff Base Catalysts, Mechanistic Studies and Application to New Asymmetric Reactions

研究代表者

松永 茂樹 (MATSUNAGA SHIGEKI)

東京大学・大学院薬学系研究科・准教授

研究者番号：50334339

研究成果の概要 (和文) : 希土類と遷移金属という二つの異なる金属種を同一錯体内に取り込んだ新規触媒系に関する基礎的性質の解明を行い、その特性を活用した様々な新規触媒的不斉反応への応用を行った。触媒的不斉ニトロマンニッヒ型反応、イソシアネートの  $\alpha$ -付加反応などの開発に成功し、種々の光学活性含窒素ビルディングブロックの構築法を確立することに成功した。これにより医薬品合成における重要な合成素子を提供することが可能となった。

研究成果の概要 (英文) : Characterization of hetero-dinuclear rare earth metal/transition metal Schiff base complexes, as well as their applications to various enantioselective reactions have been investigated. Catalytic asymmetric nitro-Mannich-type reactions, catalytic asymmetric  $\alpha$ -addition of isocyanato esters to aldehydes, and so on have been successfully developed, leading to providing useful synthetic methods for chiral nitrogen-containing building blocks. Thus, the achievement can contribute for the efficient synthesis of pharmaceuticals.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	7,700,000	2,310,000	10,010,000
2009年度	6,300,000	1,890,000	8,190,000
2010年度	5,700,000	1,710,000	7,410,000
年度			
年度			
総計	19,700,000	5,910,000	25,610,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：複合化学、合成化学

キーワード：触媒、不斉合成、不斉触媒、サレン、非天然アミノ酸、医薬品合成

## 1. 研究開始当初の背景

触媒的不斉合成は環境負荷の最小化という点で重要な研究課題であり、機能性材料や医薬品をグローバルに供給する際の廃棄物の軽減に大きく貢献しうる。現在の金属触媒を用いた不斉合成では光学活性配位子を設計、合成し、主に単核金属錯体上の反応様式を制御するものが主流である。しかしながら、

その手法では時間と労力の割には優れた配位子が見つからないケースも多く、また、しばしば最適な配位子の合成に多段階を要するため実用性に乏しい例が多いと言わざるを得ない。

我々は「複数の金属を組み合わせる」ことで単核錯体にはない多様性に富んだキラル反応場を構築することに着目し、迅速に効率よ

く不斉反応の最適化を行うべく研究を行ってきた。さらに複核錯体を活用することで、単核錯体とは異なった不斉場を構築できるのみならず、金属同士の協同機能発現により高い反応性と選択性を実現することも可能となった。これまでの研究で、右図に示す金属を複数組み込んだ不斉複核触媒を開発、応用してきた。これらの複核錯体の「近接効果制御能」を活用することで数多くの新規不斉反応を実現することができた。しかしながら、複核錯体の特性を活かした研究をさらに展開していくにあたり、これまでの戦略では使用できる金属が主に酸素親和性の高いものに限定されており、必然的に近い将来適用可能範囲に限界が生じることが危惧された。

この問題に対する解決策を模索した第一歩としては、従来研究では組み込むことができなかった遷移金属などを組み込んだ複核錯体の創製が望ましい。組み合わせる金属が異なれば、全く異なる多彩な機能発現が期待できるからである。この着想をもとに2核性のシッフ塩基配位子の設計を基盤とし、全く異なる性質をもつ希土類金属と遷移金属を組み合わせ、両者の協同機能発現を実現する触媒系の創製を計画した。

## 2. 研究の目的

本研究では遷移金属と希土類金属という全く性質、機能の異なる金属を同一錯体内に組み込んだ不斉複核金属触媒の調製法の一般化、異種金属間の協奏的機能発現としての不斉合成への応用、反応機構解析を通じた複核協奏触媒機能の解明を目標に研究をおこなった。予備的検討から明らかになっている2核性シッフ塩基配位子を基盤とした系統的な検討を行い、従来の単核 salen 錯体とは一線を画する触媒特性の開拓、異種金属協奏触媒機能の探索を行うことが主たる目的である。実験的手法による研究と並行して、計算化学的手法による構造の予測、触媒と求電子剤（イミン）との相互作用の配向性といった機能面での変化の予測を行い、さらに実験化学的なデータに基づき計算化学的な予測の妥当性を評価し、フィードバックすることで計算化学的予測手法の精度を高めていった。本研究を通じて、従来の単核 salen 型不斉触媒とは異なる複核シッフ塩基不斉触媒のフィールドの基礎を確立することを目標として設定し、研究に着手した。

## 3. 研究の方法

2核性シッフ塩基触媒の化学をさらに発展させ、2種類の異なる金属を組み合わせキラル反応場を創製する手法の確立、一般化を行った。Cu, Ni, Pd, Rh, Ir, Zr, Hf, Co, Cr…などと各種希土類金属を組み合わせた場合の構造変化、反応性と選択性の変化を系統的に調べ、

さらに遷移金属を2つ組み込んだ錯体の調製も検討した。ジアミン部と添加剤のキラルなフェノールの影響も精査し、フェノール性添加剤の有無による構造変化と機能面への影響について精査した。

## 4. 研究成果

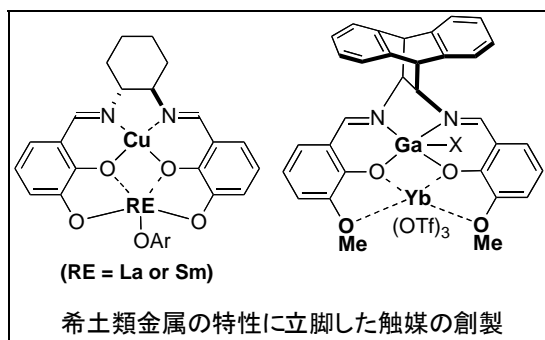
### (1) 初年度の成果：

初年度には、2核性シッフ塩基触媒の2種類の異なる金属を組み合わせ構造変化と機能面への影響について精査し、従来の単核 salen 金属触媒を使用する手法では実現が困難である反応の開発を指標として、調製した各種複核触媒の機能評価を行った。金属の組み合わせにより形成される不斉場が触媒反応に与える影響を精査することを最大の目標とし、特に立体選択性の発現において従来型の触媒では困難であった反応に着目した研究を行った。具体的には①  $\alpha$ -置換ニトロアセテートを求核剤とするイミンとの反応および② ケトエステルを求核剤とするマンニッシュ型反応、③  $\beta$ -ケトリン酸エステルを求核剤とするイミンへの付加反応および④ ケトエステル、ニトロエステルの電子不足アルキンへの共役付加反応、⑤ ニトロオレフィンへの共役付加反応の開発に成功した。また、触媒の反応機構解明、構造解明に関しても系統的な検討を行い、新規に遷移金属を外部配位場に取り込んだ複核シッフ塩基触媒系の基盤を確立した。これにより平成21年度以降のより挑戦的な新規反応開発に向けての基盤を整えることができた。

### (2) 2年目の成果：

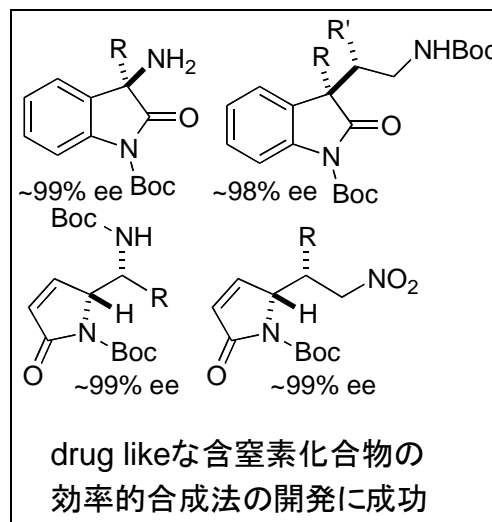
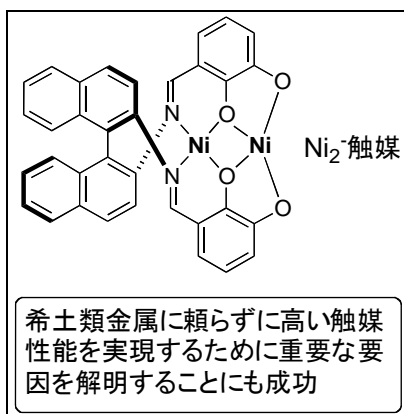
2年目には光学活性合成素子として医薬品において高いニーズがあるにもかかわらず十分に有用な合成法の少ない光学活性含窒素-リン酸化合物の合成手法の確立と非天然型アミノ酸の合成手法の探索を中心に検討を行った。具体的には $\beta$ -ケトリン酸エステルを求核剤とするイミンへの付加反応およびニトロエステルのビニルビスボスホネートへの共役付加反応、 $\alpha$ -ケトアニリドを求核剤とするイミンおよびニトロオレフィンへの付加反応、 $\alpha$ -イソチオシアネートエステルのケトンへの付加反応、マロン酸ハーフチオエステルの脱炭酸付加反応、イソシアネートの $\alpha$ -付加反応、オキシインドールを求核剤とするニトロオレフィンへの共役付加反応などにおいて複核シッフ塩基触媒が非常に有効であることを見いだした。特に20年度に得た知見を活かしつつ研究を柔軟にすすめた結果、内部配位場に配置する金属種として遷移金属以外にも13族金属も適用可能であることを見いだした。また、アミン母核の選択における知見と、遷移金属フェノキシドの特徴を活かすことでエノラート種の求核力の向上を指向した新規配位子の開発にも成功した。また、外部配位場をメトキシ基でキャップした新規配位子を用いるこ

とで、外部配位場にルイス酸性の強いカチオン性の希土類金属源を取り込んだ触媒系の開発にも成功した。



(3) 最終年度の成果：

最終年度（繰り越し分も含む）には、本研究の取りまとめとして研究を進め、希土類を含む Schiff 塩基触媒系の特性を明らかにすることに成功した。その成果を踏まえ、さらなる展開として、稀少元素である希土類を使用しなくとも高い触媒活性を維持するための必須要件を絞り込むことに成功し、新たな遷移金属 Schiff 塩基触媒系の創製にも成功した。これは想定以上の成果である。通常は塩基性が低く触媒活性を持たないニッケルフェノキシド種にレアアースに匹敵する塩基触媒活性を持たせることに成功した鍵は、「複核錯体化することによって母核アミン部の持つ分子歪みが、内部金属の特定の配位様式を経由し外部へ向けて増幅され、その結果、外部配位場のニッケルが通常とは異なる歪んだ配位形式を取らざるを得ない状況となったこと」である。これにより、ニッケルフェノキシド種の金属-0結合の性質が変化し、塩基活性が大きく向上し、異常反応性を示すようになったと考えている。外部金属フェノキシドが反応活性の本体であり、内部金属はその反応場をつくり出すためのアシストをするためのものである。



以上のように本研究を通じて、従来は合成的に活用されてこなかった分子内に2つの金属を有する独自の複核 Schiff 塩基触媒系の構築とその応用展開に成功した。

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18件)

① S. Handa, V. Gnanadesikan, S. Matsunaga and M. Shibasaki, Heterobimetallic Transition Metal/Rare Earth Metal Bifunctional Catalysis: a Cu-Sm-Schiff Base Complex for *syn*-Selective Catalytic Asymmetric Nitro-Mannich Reaction, *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 4925-4934 (2010). 査読あり, DOI: 10.1021/ja100514y

② N. E. Shepherd, H. Tanabe, Y. Xu, S. Matsunaga and M. Shibasaki, Direct Catalytic Asymmetric Vinylogous Mannich-type and Michael Reactions of an  $\alpha,\beta$ -Unsaturated  $\gamma$ -Butyrolactam Under Dinuclear Nickel Catalysis, *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 3666-3667 (2010) 査読あり, DOI: 10.1021/ja1002636.

③ S. Mouri, Z. Chen, H. Mitsunuma, M. Furutachi, S. Matsunaga and M. Shibasaki, Catalytic Asymmetric Synthesis of 3-Aminooxindoles: Enantiofacial Selectivity Switch in Bimetallic vs Monometallic Schiff Base Catalysis, *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 1255-1257 (2010) 査読あり, DOI: 10.1021/ja908906n.

④ T. Yoshino, H. Morimoto, G. Lu, S. Matsunaga and M. Shibasaki, Construction of Contiguous Tetrasubstituted Chiral Carbon Stereocenters via Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction of  $\alpha$ -Isothiocyanato Esters to Ketones, *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 17082-17083 (2009). 査読あり, DOI: 10.1021/ja908571w.

⑤ H. Mihara, Y. Xu, N. E. Shepherd, S. Matsunaga and M. Shibasaki, A Heterobimetallic Ga/Yb-Schiff Base Complex for Catalytic Asymmetric  $\alpha$ -Addition of Isocyanides to Aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 8384-8385 (2009), 査読あり, DOI: 10.1021/ja903158x.

⑥ Y. Kato, M. Furutachi, Z. Chen, H. Mistunuma, S. Matsunaga and M. Shibasaki, A Homodinuclear Mn(III)<sub>2</sub>-Schiff Base Complex for Catalytic Asymmetric 1,4-Additions of Oxindoles to Nitroalkenes, *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 9168-9169 (2009). 査読あり, DOI: 10.1021/ja903566u.

⑦ Z. Chen, M. Furutachi, Y. Kato, S. Matsunaga and M. Shibasaki, A Stable Homodinuclear Biscobalt(III)-Schiff Base Complex for Catalytic Asymmetric 1,4-Additions of  $\beta$ -Keto Esters to Alkynes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **48**, 2218-2220 (2009) 査読あり, DOI: 10.1002/anie.200805967.

[学会発表] (計 8 件)

① S. Matsunaga; Development of multimetallic asymmetric catalysis through chiral ligand design、第 4 回三井化学触媒科学国際シンポジウム 受賞講演、2009 年 3 月 11 日、カズサアカデミアホール (木更津)

② S. Matsunaga; Bimetallic Cooperative Asymmetric Catalysis for C-C Bond Formation; Green Chemistry For Catalytic C-C Bond Formation: USA - Japan Young Chemist Exchange 招待講演、2008 年 7 月 11 日; University of Texas, Austin, USA

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称: 光学活性ジマンガン錯体  
発明者: 柴崎正勝、松永茂樹、加藤祐子、陳志華、古舘 信  
権利者: 日産化学工業株式会社

種類: 特許権

番号: 特願 2009-047245

出願年月日: 2009 年 2 月 27 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等:

[http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~kanai/e\\_index.html](http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~kanai/e_index.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松永 茂樹 (MATSUNAGA SHIGEKI)

東京大学・大学院薬学系研究科・准教授

研究者番号: 50334339

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし