

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月 5日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21350053

研究課題名（和文）

非ホスフィン系 N4 配位子を用いるケトン類の触媒的不斉水素化

研究課題名（英文）

Catalytic Asymmetric Hydrogenation of Ketones Using non-Phosphine-Based N4 Ligands

研究代表者

北村 雅人 (Masato Kitamura)

名古屋大学・物質科学国際研究センター・教授

研究者番号：50169885

研究成果の概要（和文）：ケトン類の高エナンチオ選択的水素化の原点は、1987年に本研究者らによって報告された BINAP-Ru 錯体触媒を用いるβ-ケトエステル類の不斉水素化にある。現在では、最も大きなホスフィン系配位子群を形成するに至っている。本研究では、この主流から離れ、非ホスフィン系配位子を有する Ru 錯体の不斉水素化機能の開拓を目指した。1960年の Goodwin-Lions の報告を原点とする「sp²N/sp³NH 混合系四座配位子」に焦点を置き、如何に正八面体錯体形成時の立体選択性を高めるかを念頭に、1,1'-ビナフチル-2,2'-ジアミン(BINAN)骨格の 3,3'位にフェニル基と sp³N 原子上にピリジン-2-イルメチル基を有する Ph-BINAN-H-Py を設計・合成した。この配位子を用いると Ru、Fe、Mn、Cu 等の錯体は溶液中・結晶中を問わず、完璧に cis-α 選択性を示すことが明らかになった。さらに Ru(π-CH₂C(CH₃)CH₂)₂(cod)錯体との混合触媒を用いると、様々な芳香族ケトン類を最高 99:1 以上のエナンチオマー比の対応する光学活性二級アルコールに変換できることも見いだした。窒素系配位子を用いての高効率不斉水素化のはじめての成功例であり、触媒開発に新たな指針を与えることができた。

研究成果の概要（英文）：Homogeneous asymmetric hydrogenation of ketones using chiral diphosphine-Ru(II) complexes has been established as one of the most reliable strategies for the synthesis of optically active secondary alcohols since our Ru(OCOCH₃)₂(binap)/HCl combined catalyst made its debut in 1987. Having apparently started a trend with BINAP-Ru systems, a tremendous number of hydrogenation-active Ru complexes with trivalent phosphorus ligating atoms have been reported. The effectiveness has been examined and compared with the "privileged" BINAP system and its derivatives. In comparison, asymmetric hydrogenation using non-phosphine-based Ru complexes is still in the developmental stage. We have designed and synthesized Ph-BINAN-H-Py (3,3'-Ph,Ph-N₂,N₂'-bis(pyridin-2-ylmethyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diamine) which is characterized by a) inside sp³N/outside sp²N, b) donor-acceptor bifunctional ability, and c) cis-α-selective formation of octahedral metal complexes. The utility of ligands has been demonstrated in asymmetric hydrogenation of aromatic ketones in combination with a Ru-π-allyl precursor. The reaction quantitatively proceeds with the S/C ratio of over 10,000 with up to 99:1 enantioselectivity. The success using non-phosphine ligand has made a new trail to asymmetric hydrogenation chemistry.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	5,500,000	1,650,000	7,150,000
2010年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
2011年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
総計	14,800,000	4,440,000	19,240,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：不斉合成、機構解明

1. 研究開始当初の背景

ケトン類の水素化は最も基本的かつ重要な反応の1つであり、高い官能基・立体選択性を有する高性能触媒の開発研究への注目度は高い。その主流は、1970年のOsborn-Schrockの報告を原点として、 sp^3P 系配位子を有する遷移金属錯体触媒にある。1987年にBINAP-ルテニウムジハロゲン錯体触媒が様々な官能基を有するケトン類を極めて高い不斉収率で定量的に水素化することができるが見いだされたのを契機に、多種多様な光学活性ホスフィン配位子が開発されケトン類等の不斉水素化に応用されてきた。さらにBINAP-ルテニウム-ジアミン錯体触媒が芳香族ケトン類の不斉水素化に有効であることが報告され、光学活性ホスフィンにより一層大きな配位子群を形成するに至っている。水素化法の有機合成的汎用性向上の観点から新触媒系の確立が必須であり、その中核的役割を担う新型配位子の開拓が強く求められている。

2. 研究の目的

本研究では、改めて標的反応の歴史的背景を見直し、 sp^3P 系配位子と時を同じとする窒素系配位子を再検証する。とくに半世紀程前にGoodwin-Lionsによって報告された sp^2N/sp^3NH 混合系の四座配位子およびその関連体に焦点を置き、ケトン類の不斉水素化触媒開拓のための新たな道をつくる。代表標的配位子として1,1'-ビナフチル-2,2'-ジアミン骨格の3,3'位にR置換基と sp^3N 原子上に6-R'-ピリジン-2-イルメチル基を導入したR-BINAN-R'-Pyを取り上げる。この鎖状四座配位子は、a) 3,3'位に導入されたR置換基によって正八面体錯体をcis- α 型に固定し、触媒活性種を単一化する、b) sp^2N/sp^3NH 混合系による金属錯体へのDACat機能を付与することができるという特徴をもつ。すでに、そのルテニウム錯体が芳香族ケトン類の高エナンチオ選択的水素化に有効であることを示している(図1)。この発見を起点として、高反応性、高選択性発現の根源を追求すると

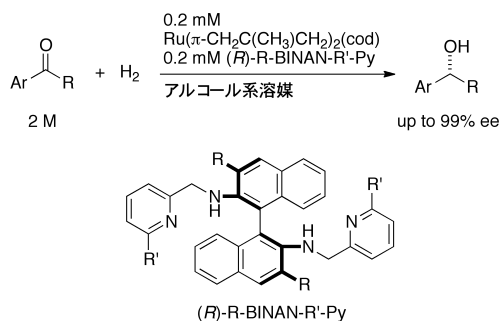


図1. R-BINAN-R'-Py-Ru錯体触媒による芳香族ケトン類の不斉水素化

もに、触媒設計の新たな指針を得ることを目的とする。

3. 研究の方法

目的達成に向けて、(1) R-BINAN-R'-Py配位子の合成経路の確立、(2) 水素化経路の調査、(3) エナンチオ面選択機構の理解の3項目に焦点を置き研究を推進する。(1)に関しては、光学活性2,2'-ジアミノ-1,1'-ビナフチル(BINAN)を出発原料とするオルトリチオ化/ヨウ素化/鈴木-宮浦カップリングにより置換基を導入し、引き続きN-アルキル化プロセスに基づきR-BINAN-R'-Pyライブラリーを充実化する。段階的に置換基を導入することができるので、対称誘導体だけでなく非対称誘導体も合成する。(2)に関しては、標準基質をアセトフェノンとし、Ph-BINAN-H-Py/Ru π アリル混合触媒系による水素化経路を調査する。核磁気共鳴分光実験、速度論実験、速度式解析により、実際系を確認する。(3)に関しては、項目(1)により構築した電子的・立体的環境の異なる一連の配位子ライブラリーを用いて、配位子の構造と反応性・選択性との相関、基質構造と反応性・選択性との相関を精査し、エナンチオ面選択機構を考察する。

4. 研究成果

(1) R-BINAN-R'-Py配位子の合成

ビナフチル骨格の3,3'位への置換基の導入が鍵を握る。まず、3,3'位にフェニル基、ピリジンの置換基が水素であるPh-BINAN-H-Pyを標準配位子に定め、その合成法を検討した(図2)。光学活性体の入手が容易な(R)-BINANを出発原料に、(i)オルトリチオ化、(ii)ヨード化条件を最適化した。アニリンの例を参考に、脱着が容易でオルトリチオ化を促進することが知られている*t*-ブトキシカルボニル

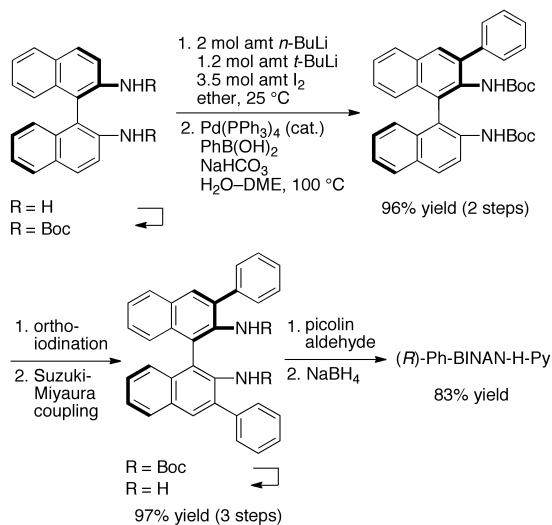


図2. (R)-Ph-BINAN-H-Pyの合成

(Boc)基をメタル化配向基に取り上げ、選択的オルトリチオ化条件を検討した結果、*n*-BuLi/*t*-BuLi を組み合わせることによって、モノリチオ体をほぼ定量的に得られることがわかった。得られたリチオ体を乾燥ヨウ素と反応しモノヨード体へと変換後、鈴木-宮浦カップリング反応により3位にフェニル基を定量的に導入した。この操作を繰り返した後、Boc 基を除去し、Ph-BINAN を BINAN から全収率 93%で合成することができた。この Ph-BINAN をピリジン-2-カルボキシアルデヒドと反応してイミン体へと導き、水素化ホウ素ナトリウムで還元し、目的とする配位子を83%の収率で得た。3,3'位置置換基の自由自在修飾に基づく対称・非対称誘導体へと展開し、R-BINAN-R'-Py 配位子ライブラリーを充実化した。

(2) 水素化経路

図3に触媒サイクルを示す。まず Ph-BINAN-H-Py 配位子と π アリル Ru 前駆体が相互作用して、CODの脱離とともに π アリル部が加水素分解されてヒドリド Ru 種を与える。分極した H-Ru-N-H 部が極性な基質カルボニル基を補足し、プロトンとヒドリドが一挙にカルボニル部に供給され、アルコール体を放出するとともに、Ru アミド体を与える。水素分子の配位、加水素分解を経て、H-Ru-N-H 種を再生し、触媒サイクルが完成

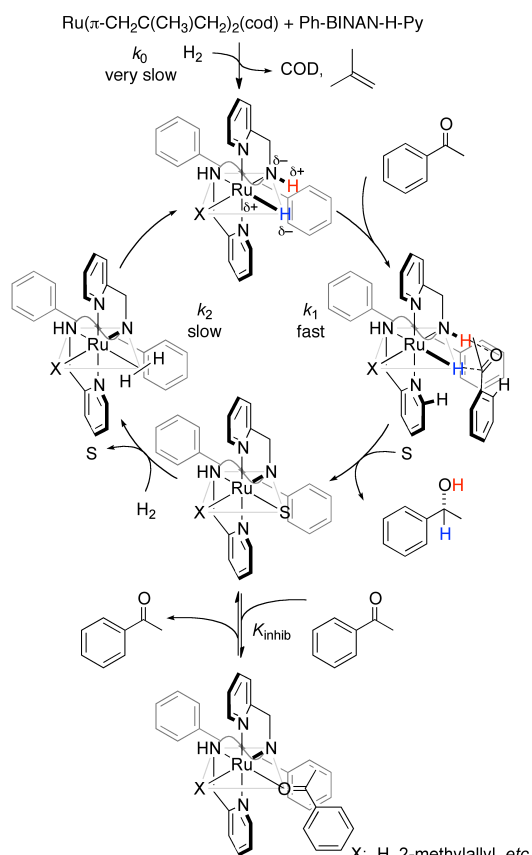


図3. 予想触媒サイクル

する。配位不飽和種に対してはケトン基質が相互作用する平衡が考えられる。

水素化経路を証明するため、実際の反応系で調査可能な NMR 実験、速度論実験を行った。a) 水素化条件でも配位子と触媒前駆体は独立に観測され新たな錯体は観測されないこと、b) 時間-変換率曲線は指数関数的であり、反応の最終段階においても反応速度が低下しないこと、c) 基質の初期濃度を高くするに従って反応速度が低下することを確かめた。すなわち、a) 触媒前平衡が存在すること、b) 活性種の形成は触媒サイクル内の律速段階よりも遅く、反応速度は反応系内の基質濃度に関してゼロ次であり、触媒サイクル内において、ヒドリドプロトン転位段階は速やかに進行し、水素分子が配位する段階あるいは Ru-N 結合が加水素分解する段階が律速となること ($k_0 < k_2 < k_1$)、c) 触媒への基質の配位による平衡があることが分かった。図3の反応スキームを数式化し、その式を用いて、実測値と計算値のカーブフィッティングを行い、 $k_0 \leq 2.2 \times 10^{-4} \text{ h}^{-1}$ ($6.1 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$), $k_2 \geq 9759000 \text{ M}^{-1}\text{h}^{-1}$ ($2711 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$), $K_{\text{inhib}} \approx 20 \text{ M}^{-1}$ と見積もった。Morris らのジホスフィン-ジアミン配位子系に比較して、触媒サイクル内の反応速度は約 630 倍の活性を示す ($4.3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ vs. $2711 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$)。触媒サイクルの定量的考察を深めるためのシミュレーションシステムを構築することができた。

(3) エナンチオ面選択機構

Ph-BINAN-H-Py 配位子が正八面体錯体を形成する際、 Λ -cis- α , Δ -cis- β , trans の異性体の生成が可能となる。ピナフチル骨格 3,3'位にフェニル置換基がないと、これら3種類の立体異性体は比較的自由に生成しようが、3,3'位へ置換基を導入するとピリジルメチル基との立体反発から、cis- α 異性体が優先すると考えられる。錯体の構造的知見を得るために、Ph-BINAN-H-Py および $[\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_6)(\text{CH}_3\text{CN})_3](\text{PF}_6)_2$ からカチオン性 Ru 錯体を別途合成した。nOe の測定により溶液中での構造が cis- α であること、X線結晶構造解析により結晶中でも分子構造は cis- α であることを確認した(図4)。H-Ru-N-H の「ドナー・アクセプター二官能性触媒機能」は極性のケトンカルボニル基質を捕捉して、遷移状態に電荷交替を与

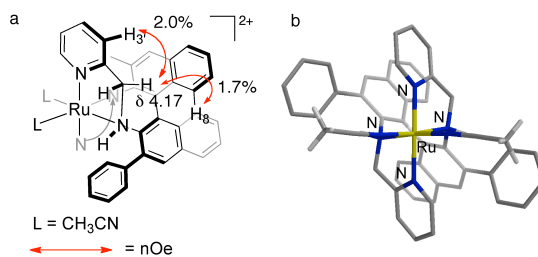


図4. $[\text{Ru}(\text{Ph-BINAN-H-Py})(\text{CH}_3\text{CN})_2](\text{PF}_6)_2$ 錯体のアセトニトリル溶液中での分子構造(a)と結晶中での分子構造(b)

え、活性化エネルギーを低減する。この遷移状態における電子的かつ立体的な調和がCH/ π 相互作用を生じ、1つの基質面選択を優先すると考えられる。互いにトランスの関係にある2つのピリジン部は、1つが芳香面を π ドナーとして、1つが6位CH結合を π アクセプターとして機能する。基質においてはアルキル基が π アクセプターとして、芳香環が π ドナーとして機能し2つの異なるピリジン部とCH/ π 相互作用する。このcis- α 型活性種への単一化に加えて、ヒドリド種形成が容易な π アリルルテニウム前駆体の利用が、本触媒系の高性能発現に重要であると考えている。触媒設計に新たな指針を示すものとして注目される。

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 15 件)

- Asymmetric Dehydrative C-, N-, and O-Allylation Using Naph-diPIM-dioxo-*i*-Pr-CpRu/*p*-TsOH Combined Catalyst, K. Miyata, M. Kitamura, *Synthesis*, **44**, (2012), (DOI: 10.1055/s-0031-1290301), 査読有.
- Reaction of Frustrated Lewis Pairs with Ketones and Esters, B.-H. Xu, R. A. A. Yanez, H. Nakatsuka, M. Kitamura, R. Fröhlich, G. Kehr, G. Erker, *Chem. Asian J.*, (2012), (DOI: 10.1002/asia.201100960), 査読有.
- Double Arylation of Acetylenedicarboxylate with B(C₆F₅)₃, H. Nakatsuka, R. Fröhlich, M. Kitamura, G. Kehr, G. Erker, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1163–1166 (2012), 査読有.
- Enantioselective Synthesis of Pyrrolidine-, Piperidine-, and Azepane-Type *N*-Heterocycles with α -Alkenyl Substitution: The CpRu-Catalyzed Dehydrative Intramolecular *N*-Allylation Approach, T. Seki, S. Tanaka, M. Kitamura, *Org. Lett.*, **14**, 608–611 (2012), 査読有.
- Desymmetric Hydrogenation of a *meso*-Cyclic Acid Anhydride Toward Biotin Synthesis, M. Yoshimura, K. Tsuda, H. Nakatsuka, T. Yamamura, M. Kitamura, *Tetrahedron*, **67**, 10006–10010 (2011), 査読有.
- A Chiral Bidentate sp²-N Ligand, Naph-diPIM: Application to CpRu-Catalyzed Asymmetric Dehydrative C-, N-, and O-Allylation, K. Miyata, H. Kutsuna, S. Kawakami, M. Kitamura, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 4649–4653 (2011), 査読有.
- Catalytic Dehydrative *S*-Allylation of Cysteine-Containing Peptides in Aqueous Media toward Lipopeptide Chemistry, P. Jaisankar, S. Tanaka, M. Kitamura, *J. Org. Chem.*, **76**, 1894–1897 (2011), 査読有.
- Mechanistic Insight into NOYORI Asymmetric Hydrogenations, M. Kitamura, H. Nakatsuka, *Chem. Commun.*, **47**, 842–846 (2011), 査読有.
- Ruthenium(1+), (ζ^5 -2,4-Cyclopentadien-1-yl)(ζ^3 -2-propen-1-yl)(2-quinolinecarboxylato-*N1,O2*)-, Hexafluorophosphate(1-)(1:1), S. Tanaka, M. Kitamura, *E-eros*, (2010), (DOI: 10.1002/047084289X.rm01153), 査読有.
- (9*H*-Fluoren-9-yl)methanesulfonyl (Fms): An Amino Protecting Group Complementary to Fmoc, Y. Ishibashi, K. Miyata, M. Kitamura, *Eur. J. Org. Chem.*, 4201–4204 (2010), 査読有.
- Synthesis of 3,3'-Diaryl-substituted 2,2'-diamino-1,1'-binaphthyl (diAr-BINAN) and Its Derivatives, M. Yoshimura, T. Muraoka, H. Nakatsuka, H. Huang, M. Kitamura, *J. Org. Chem.*, **75**, 4315–4318 (2010), 査読有.
- Highly Efficient Catalytic Dehydrative *S*-Allylation of Thiols and Thioic *S*-Acids, S. Tanaka, P. K. Pradhan, Y. Maegawa, M. Kitamura, *Chem. Commun.*, **46**, 3996–3998 (2010), 査読有.
- Asymmetric Dehydrative Cyclization of ω -Hydroxy Allyl Alcohols Catalyzed by Ruthenium Complexes, S. Tanaka, T. Seki, M. Kitamura, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 8948–8951 (2009), 査読有.
- Solid-phase Synthesis of Protected α -Amino Phosphonic Acid Oligomers, Y. Ishibashi, M. Kitamura, *Chem. Commun.*, 6985–6987 (2009), 査読有.
- A Magnetically Separable Heterogeneous Deallylation Catalyst: [CpRu(η^3 -C₃H₅)(2-pyridinecarboxylato)]PF₆ Complex Supported on a Ferromagnetic Microsize Particle Fe₃O₄@SiO₂, T. Hirakawa, S. Tanaka, N. Usuki, H. Kanzaki, M. Kishimoto, M. Kitamura, *Eur. J. Org. Chem.*, 789–792 (2009), 査読有.

[学会発表] (計 16 件)

- Design and Synthesis of Chiral Picolinic Acid Derivatives and Their Application to CpRu-Catalyzed Asymmetric

- Dehydrative Allylation, M. Kitamura, *International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2011*, Nara, December 4th, 2011.
2. 脱水型不斉アリル化触媒の開発, 北村雅人, 第42回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 長野, 2011年11月5日.
 3. A New sp^2N -Bidentate Ligand, Naph-diPIM, M. Kitamura, *The 15th Korea-Japan Organic Chemistry Symposium*, Gyeongju-si, October 1st, 2011.
 4. Catalytic Dehydrative *S*-Allylation toward Synthetic Biology, M. Kitamura, *The 14th Asian Chemical Congress 2011*, Bangkok, September 7th, 2011.
 5. Donor-Acceptor Bifunctional Catalyst: DACat, M. Kitamura, *Shanghai Institute of Organic Chemistry*, Shanghai, August 16th, 2011.
 6. Metathesis-type Donor-Acceptor Bifunctional Catalyst (DACat) and Redox-type DACat, M. Kitamura, *Lanzhou Institute for Chemical Physics*, Lanzhou, August 12th, 2011.
 7. Donor-Acceptor Bifunctional Catalyst, M. Kitamura, *2nd Annual World Congress of Catalytic Asymmetric Synthesis*, Beijing, August 10th, 2011.
 8. レドックス介在型ドナー・アクセプター二官能性触媒, 北村雅人, 第44回有機金属若手の会, 神戸, 2011年7月11日.
 9. 脱水型触媒の不斉アリル化, 北村雅人, 九州大学大学院「先端有機化学」講演会, 福岡, 2011年7月4日.
 10. Synthesis of α -Amino Phosphonic Acid-Containing Peptides, M. Kitamura, *Japan Korea Symposium*, October 1-3, 2010, Nara.
 11. Donor-Acceptor Bifunctional Catalyst: DACat, M. Kitamura, *The 27th Seminar on Synthetic Organic Chemistry*, September 2-4, 2010, Kobe.
 12. Donor-Acceptor Bifunctional Catalyst: DACat, M. Kitamura, *Inaugural Conference on Molecular & Functional Catalysis (ICMFC-1) Resort Worlds, Sentosa*, July 11-15, 2010, Singapore.
 13. Donor-Acceptor Bifunctional Catalyst (DACat) From DAIB-Zn to Ph-BINAN-H-Py-Ru and CpRuAllQA, M. Kitamura, *International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals*, Seoul, December 13-17, 2009.
 14. ドナー・アクセプター二官能性触媒—環境調和型有機合成法の開拓に向けて—, 北村雅人, 第40回中部化学関係学協会支部連合秋季大会特別討論会「環境負荷低減を指向した有機合成」, November 7-8, 2009, 岐阜.
 15. レドックス介在型ドナー・アクセプター二官能性触媒, 北村雅人, 日本化学会第89春季年会「多元反応場における協奏機能触媒 特別企画講演」, March 27-30, 2009, Tokyo.
 16. Goodwin-Lions 型 sp^2N/sp^3N 混合系配位子 Ph-BINAN-H-Py—ルテニウム錯体の不斉水素化機能—, M. Kitamura, 第四回物質合成シンポジウム「合成化学とナノ科学の接点」, January 23-24, 2009, Nagoya.
- 〔図書〕 (計3件)
1. 化学の要点シリーズ 酸化還元反応, 佐藤一彦, 北村雅人著, 日本化学会編, 共立出版, 2012年, 1-165頁.
 2. レアメタル便覧 第22章化学工業におけるレアメタル, 22.1節触媒, 22.1g項還元反応, 吉村正宏, 北村雅人著, 足立吟也監修, 金田清臣第22章編集幹事, 丸善, 2010年, 46-48頁.
 3. Reduction by Homogenous Catalysis or Biocatalysis, M. Tsukamoto, M. Kitamura, In *Science of Synthesis, Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*; H. Hiemstra, E. Schaumann, Eds.; Thieme: Stuttgart, 2009, Vol. 48, Chapter 48.1.3.6.2, pp 341-357.
6. 研究組織
(1) 研究代表者
北村 雅人 (Masato Kitamura)
名古屋大学・物質科学国際研究センター・教授
研究者番号: 50169885