

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5月15日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21550096

研究課題名（和文） 高極性官能基の不斉水素化によるキラル化合物の効率的創出

研究課題名（英文） An Efficient Access to Chiral Compounds via Asymmetric Hydrogenation of Polar Functional Groups

研究代表者

伊藤 正人 (ITO MASATO)

九州大学・先導物質化学研究所・准教授

研究者番号：20293037

研究成果の概要（和文）：長年，高温高压下でのみ進行することが知られていた様々なカルボン酸誘導体の直接水素化反応を，極めて穏和な条件下に進行させうる新たな触媒を開発した．さらにこの触媒が分子性である利点を生かし，高度なキラル修飾を通じて新規な不斉水素化反応を実現した．その結果，他法では得難いキラル化合物の効率的創出が可能となった．また本水素化反応の触媒活性が，反応系に共存する塩基の効果によって劇的に向上することについて詳しく調べた．

研究成果の概要（英文）：Novel molecular catalysts have been developed for the straightforward hydrogenation of a range of carboxylic acid derivatives under mild conditions. Modular design of chiral molecular catalysts could provide direct access to stereochemically well-defined molecules, which might otherwise have required a detour to reach. Another important finding in this study is that the coexistence of inorganic base has led to dramatic improvement in their catalytic activity.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

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：触媒設計・反応，不斉合成反応

1. 研究開始当初の背景

カルボン酸誘導体を分子状水素で直接還元してアルコール類を導く方法は，20世紀前半に Adkins 触媒を用いて行う方法が開発されたが，効率よくアルコール類を得るには高温高压を必要とするために一般的に用いられることは少なく，同等な変換を行うためには，ホウ素，アルミニウム，ケイ素などの代

用元素のヒドリド試薬を用いる間接的手法が長年多用されてきた．しかしながらこれらの代用元素より生じる不用物は，しばしば標的化合物の分離を困難にし，また再利用には多段階のエネルギー消費型プロセスを必要とするため，分子状水素のみを用いて直接還元する手法の開発が望まれていた．

これに対して申請者は，以前にプロテック

クアミンを配位子とする新たなルテニウム錯体がケトンやエポキシド類の直接水素化反応の触媒となることを発見し、この結果をもとにカルボン酸誘導体の直接水素化反応の開発を目指した研究を開始していた。その結果、分子状水素のヘテロリティック切断により生じるプロトンとヒドリドの反応性が錯体分子の電子状態により変化することを見つけ、適切な分子設計を施したルテニウム錯体がカルボン酸誘導体の直接水素化反応の触媒として機能することを予備的に見いだしていた。

2. 研究の目的

カルボン酸誘導体の直接水素化反応の触媒として有効なルテニウム錯体に対してキラル修飾を施すことにより、新たな触媒的不斉水素化プロセスを実現してキラル化合物の効率的供給法を確立することを、本研究の目的とした。

3. 研究の方法

まず入手容易なキラル-2-オキサゾリジノン類から新たに開発した手法によりキラル-1,2-アミノホスフィン類を導き、さらにこれを組み込んだルテニウム錯体のライブラリを調製して構造的特徴を明らかにする。次にこれらを触媒として用いてカルボン酸誘導体の水素化反応を実施し、錯体の立体構造と生成物のエナンチオ選択性との関係を精査することを計画した。

4. 研究成果

(1) ピロリジンやピペリジン骨格をもつキラル-1,2-アミノホスフィン類(PN配位子)を配位子とするルテニウム錯体が、対称構造をもつ双環性イミド類の不斉水素化反応の触媒として有効であり、複数の立体中心をもつキラル環状化合物が高エナンチオ選択的に得られることが分かった。またこの研究のなかで、反応系に共存する塩基が触媒活性を劇的に向上させることを見だし、これを利用してラセミ体エステル of 動的速度論的分割を伴う不斉水素化反応が実現することを原理的に実証した。

(2) PN配位子に代えてSN配位子やテザー型配位子を導入したルテニウム錯体を新たに合成して構造的特徴と触媒活性を調べた結果、ケトン類の水素移動型あるいは水素化反応に有効であることが分かった。特にSN配位子をもつルテニウム錯体については複核構造から触媒活性種が生じるメカニズムを解明するとともに、不斉水素移動型還元反応の触媒として有効なキラルルテニウム錯体の開発に成功した。

(3) カルボン酸誘導体の直接水素化反応のメカニズムに関連し、逆反応である一級アルコール類の脱水素化反応を取り上げてアセタール中間体の役割を明らかにした。これに基づいて非対称ジオール類の位置選択的ラクトン化反応を開発し、リグナン類の合成プロセスの鍵反応として利用可能であることを示した。

以上の研究成果は次項目にあげる論文 10本にて順次発表したが、その引用状況から発表直後から国内外の様々な研究チームの関心を集めていることが伺える。

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11件)

Masato Ito, Takashi Otsuka, Ryo Watari Akira Shiibashi, Akio Himizu, Takao Ikariya, Catalytic Hydrogenation of Carboxamides and Esters by Well-Defined Cp*Ru Complexes Bearing a Protic Amine Ligand, *Journal of the American Chemical Society* 2011, 133, 4240-4242 (査読有)

Masato Ito, Akira Shiibashi, Takao Ikariya, Regioselective Lactonization of Unsymmetrical 1,4-Diols: An Efficient Access to Lactone Lignans, *Chemical Communications* 2011, 47, 2134-2136 (査読有)

Masato Ito, Akira Watanabe, Yuji Shibata, Takao Ikariya, Synthesis and Reactivity of 2-Aminoethanethiolato-bridged Dinuclear Ru(hmb) Complexes (hmb= η^6 -hexamethylbenzene): Mechanistic Consideration on Transfer Hydrogenation with Bifunctional [RuCl₂(hmb)]₂/2-Aminoethanethiol Catalyst System, *Organometallics* 2010, 29, 4584-4592 (査読有)

Masato Ito, Chika Kobayashi, Akio Himizu, Takao Ikariya, Highly Enantioselective Hydrogenative Desymmetrization of Bicyclic Imides Leading to Multiply Functionalized Chiral Cyclic Compounds, *Journal of the American Chemical Society* 2010, 132, 11414-11415 (査読有)

Masato Ito, Yoshinori Endo, Noriko Tejima, Takao Ikariya, Bifunctional Triflylamide-Tethered Cp Rh and Cp Ir Complexes: A New Entry for Asymmetric Hydrogenation Catalysts,

Organometallics **2010**, *29*, 2397-2399
(査読有)

Masato Ito, Noriko Tejima, Masahiro Yamamura, Yoshinori Endo, Takao Ikariya, Synthesis and Structure of Protic Amine Tethered Rhodium(III) Peralkylcyclopentadienyl Complexes, *Organometallics* **2010**, *29*, 1886-1889
(査読有)

Masato Ito, Yuji Shibata, Akira Watanabe, Takao Ikariya, (η^6 -arene)Ru^{II}/Chiral SN Ligand: A Novel Bifunctional Catalyst System for Asymmetric Transfer Hydrogenation of Aromatic Ketones, *Synlett* **2009**, 1621-1626 (査読有)

Masato Ito, Akihide Osaku, Chika Kobayashi, Akira Shiibashi, Takao Ikariya, A Convenient Method for the Synthesis of Protic 2-(Tertiary phosphino)-1-amines and Their Cp*RuCl Complexes, *Organometallics* **2009**, *28*, 390-393 (査読有)

Masato Ito, Lee Wei Koo, Akio Himizu, Chika Kobayashi, Ayaka Sakaguchi, Takao Ikariya, Hydrogenation of *N*-Acylcarbamates and *N*-Acylsulfonamides Catalyzed by a Bifunctional [Cp*Ru(PN)] Complex, *Angewandte Chemie-International Edition* **2009**, *48*, 1324-1327 (査読有)

Masato Ito, Hiroko Komatsu, Yoshinori Endo, Takao Ikariya, Synthesis and Structure of Novel (η^1 : η^6 -Aminoalkylarene)Ru^{II} Complexes, *Chemistry Letters* **2009**, *38*, 98-99 (査読有)

[学会発表](計20件)

伊藤正人, 新型キラル分子触媒の高度設計, 有機合成秋季講演会, 2011年12月8日, 鹿児島大学

坂本直紀, 遠藤慶徳, 伊藤正人, 碓屋隆雄, 新規トリフリルアミドテザー型 Cp Ru 錯体の合成と反応性, 錯体化学会第61回討論会, 2011年9月17日, 岡山理科大学

亘理龍, 大塚隆史, 伊藤正人, 碓屋隆雄, プロティックアミンキレート配位子を有する Cp*Ru 錯体を用いた *N*-アリーールカルボン酸アミドの水素化反応, 日本化学会第5回関東支部大会, 2011年8月30日, 東京農工大学小金井キャンパス

Ryo Watari, Takashi Ootsuka, Akira Shiibashi, Akio Himizu, Masato Ito, Takao Ikariya, Hydrogenation of Esters and Carboxamides Promoted by

Bifunctional Cp*Ru Catalysts, 16th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis, 2011年7月24日, Shanghai, China.

Masato Ito, Catalytic Hydrogenation of Carboxylic Acid Derivatives, G-COE Symposium on Organic Chemistry in Fukuoka, 2011年2月26日, Fukuoka, Japan.

伊藤正人, デザイン型錯体分子触媒の開発, 近未来新素材研究会第10回講演会, 2010年10月19日, 九州大学

Masato Ito, Molecular Catalysts for Straightforward Hydrogenation of Polarized Bonds, Asian Core Program, 2010年1月23日, National Taiwan University, Taiwan

Masato Ito, Molecular Catalysts for Straightforward Hydrogenation of Polarized Bonds, Asian Core Program, 2010年1月22日, National Taiwan Normal University, Taiwan

Masato Ito, Molecular Catalysts for Straightforward Hydrogenation of Polarized Bonds, Asian Core Program, 2010年1月21日, National Tsing Hua University, Taiwan

Masato Ito, Molecular Design of Bifunctional Cp*Ru Catalysts for Asymmetric Synthesis, The 11th International KYOTO conference on New Aspects of Organic Chemistry, 2009年11月12日, Kyoto, Japan.

伊藤正人, 遠藤慶徳, 手島典子, 碓屋隆雄, 機能性アミノテザーを有する Ru, Rh, Ir 錯体の構造とその触媒機能, 2009年9月30日, 第104回触媒討論会, 宮崎大学工学部

伊藤正人, 大澤康子, 椎橋彬, 碓屋隆雄, Cp*Ru(PN)触媒を用いたトリオール類の高選択的ラクトン化反応, 2009年9月30日, 第104回触媒討論会, 宮崎大学工学部

伊藤正人, 渡邊章, 柴田祐二, 碓屋隆雄, SNキレート配位子を有する非対称二核錯体の生成機構, 錯体化学会第59回討論会, 2009年9月26日, 長崎大学

Masato Ito, Akio Himizu, Chika Kobayashi, Takao Ikariya, Asymmetric Hydrogenation of Imides Catalyzed by Novel Cp*Ru(PN) Complex, 第56回有機金属化学討論会, 2009年9月11日, 同志社大学

[産業財産権]

取得状況(計2件)

名称：Practical Method for Reducing Amides and Lactams

発明者：碓屋隆雄，伊藤正人，大塚隆史

権利者：東京工業大学・セントラル硝子

種類：A1

番号：W02010/073974

取得年月日：2010年7月1日

国内外の別：国外

名称：Practical Method for Reducing Esters and Lactones

発明者：碓屋隆雄，伊藤正人，椎橋彬，大塚隆史

権利者：東京工業大学・セントラル硝子

種類：A1

番号：W02010/004883

取得年月日：2010年1月14日

国内外の別：国外

〔その他〕

ホームページ

<http://www.researcherid.com/rid/G-3690-2010>

6．研究組織

(1)研究代表者

伊藤 正人 (ITO MASATO)

九州大学・先導物質化学研究所・准教授

研究者番号：20293037