

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 4 月 17 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2010～2014

課題番号：22245014

研究課題名(和文)還元起動型触媒的不斉合成の総合的展開

研究課題名(英文)Research of Reductive Catalytic Asymmetric Synthesis

研究代表者

西山 久雄(NISHIYAMA, HISAO)

名古屋大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：40135421

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,800,000円

研究成果の概要(和文)：新しい遷移金属錯体還元種をその場発生させ触媒として、入手容易な基質を用いた還元反応やカップリング等の大量合成に耐えうる実践的な力量ある有機骨格構築法ならびに官能基変換法を開発することを目標に、共役ヒドロシリル化、環化反応、ケトン類のヒドロシリル化、オレフィン類のボリル化反応に成功し、高い収率やエナンチオ選択性を実現することができた。特に、ジボリル化では連続的な酸化反応によって生理活性物質の原料として課報されている光学活性1,2-ジオール誘導体の合成に成功した。また、新規遷移金属錯体として鉄、コバルト錯体の合成に成功し触媒活性を発見した。さらにNNO型の新規光学活性配位子の創製に成功した。

研究成果の概要(英文)：New transition metal complexes were applied to reductive coupling reactions, which can be used for asymmetric conjugate hydrosilylation, hydrosilylative reduction of ketones, borylation of alkenes or unsaturated carbonyl groups. Using bis(oxazolonyl)phenyl rhodium or ruthenium complexes, high enantioselectivities were attained. Especially asymmetric diboration provided useful organic compound, 1,2-diol, as precursor for pharmaceutical materials. Furthermore, new iron or cobalt complexes with bis(oxazolonyl)phenyl ligands were prepared and studied on their stability and catalytic activity. In addition, new NNO type chiral ligand, binaphthyl-phenantrolines, were developed for asymmetric catalysis such as zinc catalyzed alkylation, and intramolecular hydrosilylation providing chiral silicone compounds in high enantioselectivity.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成 不斉触媒 不斉合成 遷移金属錯体

### 1. 研究開始当初の背景

有機合成は、ものつくりの原点であり分子結合生成を人工的に行える科学技術として普遍性を有している。その目標は、反応を起動させる極微量の触媒を用い常温・常圧で100%で進む高原子効率ならびに省エネルギープロセスに到達することである。また生体内反応に似て極力余分な廃棄物を出さずに、目的物を思う量だけ合成できることも要求される。不斉合成では、不斉触媒を用いるシャープレス・ノールス・野依等のノーベル賞受賞で世の脚光を浴びたが、さらに理想的な触媒起動反応へと導くには学術と技術のレベルのさらなる向上と協調が望まれる。近年の電子材料における液晶材料の需要や医薬品におけるキラルシフトは、光学活性物質が益々望まれる化合物群であることは間違いない。この研究背景の要求に答えるべく、通常レベルをはるかに越える高性能かつ超効率的な不斉合成触媒と反応を創出することが求められている。

### 2. 研究の目的

本研究では、新しい遷移金属錯体の還元種を鍵触媒として、市販され入手容易な基質用いたカップリング等の大量合成に耐えうる実践的な力量ある炭素分子骨格構築法ならびに官能基変換法を開発する。特に、オリジナル修飾剤と後周期遷移金属から構築される錯体分子を用いて、基礎的反応性を解明しながらも、効率的触媒的合成反応の開発を目指していく。ここで扱う反応は、電子豊富な還元状態にある金属錯体たとえば低原子価の錯体の反応系中で発生させ、ここから起動させる反応と連続的に起こす炭素-炭素結合生成や官能基変換などの高度かつ新規な反応を研究するものである。したがって通常安定な高原子価錯体を触媒前駆体として利用できる点が極めて有利かつ特徴がある。近年注目され高い評価を受けている触媒的クロスカップリング反応とは、反応の仕組みが異なる概念として新たに学術的重要性を有するものと考えている。水素分子あるいは典型元素水素化物などの還元剤の併用によって生成する金属還元種(金属-ヒドリド種や金属-他元素種)を用いてオレフィン骨格をヒドロメタル化や元素メタル化してはじまる一連の還元あるいはアルキル化反応を機軸に、連続的に炭素骨格を合成する高原子効率な方法の創出を総合的に研究する。すなわち、不斉金属触媒による「還元的炭素結合形成」の新規な方法論を探求する。例えば、触媒的還元アルドール反応、還元的マイケル反応、共役ポリル化、共役シリル化ならびにそれらの分子内反応などへ展開を目指す。また、新規なアセチレンおよびオレフィンへの還元的付加を起点とした、極性官能基への付加反応の展開をする。新規反応を組み合わせた連続的反応から複雑ヘテロ有機分子を一挙に合成する経路の開発を総合的に展開する。原

料基質には、市販の大量に入手できるものを選び、ファインケミカル合成の光学活性原料基質となりうる可能性のあるものとする。

### 3. 研究の方法

光学活性な配位子として、光学活性アミノ酸を原料として不斉オキサゾリン骨格を二つもつN,N,N型およびN,C,N型三座配位子を中心に短工程で合成できるものとする。比較としてすでに報告されているN,N,N型で中心が共有結合(すなわちアミド)である配位子を合成し、種々反応性の違いを検討し触媒設計の指針とする。置換基による多様性を発揮させ、種々の官能基を有する新規で綿密な設計に基づく配位子を設計合成する。候補の遷移金属としてロジウム、コバルト、イリジウム、ニッケル、パラジウム、白金に加え新たに鉄、ルテニウム、亜鉛を選び錯体調製を検討し、新規な分子変換素子とする。本提案の基本は、新規な有用分子触媒を開発する点にあり、金属錯体を自由に設計し目標の反応に適用していく上で、予期せぬ新反応や効果を発見する可能性がある。特に錯体分子の反応性や新しい骨格変換反応の発見がある。さらに付加する機能として、近傍置換基に基質取り込み能力を付加する工夫をするところに新規な展開が期待できる。これらの計画の波及効果は大きく、すぐに類似のものが工夫されることも多くあり競争は激しく、切磋琢磨して合成のレベルを向上させなければならず、有機合成分野への貢献度も大きく学術的意義が大きい。また、有用物質の提供という面からも社会的な意義も大きいと考えられる。

研究実施の流れは、(1)光学活性窒素系配位子の合成、ならびに(2)錯体合成を実施し、構造解析や反応性について有機金属化学的な手法を取り入れ解明し、(3)不斉触媒反応の検討に進み目標を達成する。具体的には、平成22年、23年度において、(1)発展型多様性N,C,NおよびN,N,N型修飾剤の合成と錯体合成: Fe, Co, Ni, Ru, Rh, Irを主に目標として錯体合成を達成する。(2)不斉触媒反応への展開: 還元的連続C-C結合生成反応、イミノ化、共役付加、アルキニル化、ポリル化、シリル化など有用物質合成を念頭に触媒的な新規合成経路を確立する。平成24年、25年度はこの錯体合成・触媒反応の知見をもとに手順を繰り返して新規触媒系を探索する。平成26年度(最終年度)は、研究をまとめ総括する。

### 4. 研究成果

(1)22、23年度においては、光学活性

ビスオキサゾリニルフェニル(Phebox)ルテニウム錯体を用いたケトン類の不斉水素化に成功した。微量のアントラセン等の嵩高い光学活性二級アルコールの添加によってエナンチオ選択性が大幅向上する現象を発見

した。このような現象はめずらしく、論文は Chem. Commun. 誌の Inside Cover に選ばれた。また、CpRu 錯体でルテナシクロペンタジエン構造を経由する変換反応を発見し、触媒的なジンの還元的な環化反応への展開に成功した。また、光学活性 Phebox ロジウム錯体によるケトエステル類へのアセチレン類の付加による不斉アルキニレーションに成功し考察を加えた。さらに、環境調和性を旨としたビスオキサゾリニル鉄錯体の合成に成功し不斉ヒドロシリル化反応に活性があることを示した。

(2) 24年度では、銅触媒による不飽和アルキンに対してアリルボランが反応しアリル化が進行する反応を開発した。また、Phebox イリジウム錯体による、アルカンの CH 活性化に成功し錯体を単離することができた。ルテナシクロペンタトリエンを經由したジンの酸化的環化に成功した。さらに、環境調和性を旨としたビスオキサゾリニル鉄錯体の合成に成功し配位子交換反応に展開した。また、ビスオキサゾリニル錯体では、3,3-ジアリルアクリル酸エステルの不斉共役還元成功し、光学活性プロピオン酸エステルの合成に成功した。ビスオキサゾリニル錯体を利用したオレフィン類の不斉ヒドロシリル化反応では、低温かつ短時間で反応が進行し90%を超える光学収率を得ることに成功した。ビスオキサゾリニルフェニルルテニウム錯体による不飽和カルボニル類の共役アルキニレーションに成功した。

(3) 25年度では、ビスオキサゾリニルフェニルロジウム錯体による不飽和カルボニル類の不斉共役ボリル化反応における基質適用範囲を広げ、アミド類にも展開できた。さらに同ロジウム錯体を用いて末端アルケンの不斉1,2-ジボリル化に成功し酸化反応の後、光学活性1,2-ジオールを99%に達するエナンチオ選択性で合成できた。また、新規ビスオキサゾリニルフェニル骨格をコバルト元素に結合させることに成功した。ケトンのヒドロシリル化反応に対して中程度のエナンチオ選択性であるが触媒活性を示した。

(4) 26年度では、N-アシル-N-アリルアミン類の不斉ジボリル化に成功した。生理活性物質に見られる3,アミノ-1,2-ジオール骨格の誘導体を合成することができた。1,2-二置換アリルアミンのジオール化にも成功した。また、新規ビスオキサゾリニル鉄錯体のシリル化と触媒作用について明らかにした。さらに、新規配位子である BinThro 配位子を有する亜鉛触媒によってアルデヒドの不斉アルキル化の成功した。BinThro 配位子の有効性を示すとともに拡張性の可能性を示した。Chem. Commun. 誌の Inside Back Cover に採用された。

## 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13件)

J. Ito, T. Teshima, H. Nishiyama, Enhancement of Enantioselectivity by Alcohol Additives in Asymmetric Hydrogenation with Bis(oxazolinyl)phenyl Ruthenium Catalysts, Chem. Commun., 48, 2012, 1105–1107

DOI:10.1039/C1CC16057E

K. Yamashita, Y. Nagashima, Y. Yamamoto, H. Nishiyama, Ruthenium-catalyzed Cyclization/Transfer Hydrogenation of 1,6-Diynes: Unprecedented Mode of Alcohol Activation via Metallacyclopentatriene, Chem. Commun., 47, 2011, 11552–11554

DOI: 10.1039/C1CC13744A

T. Ohshima, T. Kawabata, Y. Takeuchi, T. Kakinuma, T. Iwasaki, T. Yonezawa, H. Murakami, H. Nishiyama, K. Mashima, C1-Symmetric Rh-Phebox-Catalyzed Asymmetric Alkynylation of  $\alpha$ -Keto Ester, Angew. Chem. Int. Ed., 50, 2011, 6296–6300

DOI: 10.1002/anie.201100252

Y. Yamamoto, S. Yamada, H. Nishiyama, Copper-Catalyzed Regio- and Stereoselective Conjugate Allylation of Electron-Deficient Alkynes with Allylboronates under Mild Conditions, Chem. Eur. J., 2012, 18, 3153–3156

DOI: 10.1002/chem.201103697

J. Ito, T. Kaneda, H. Nishiyama, Intermolecular C-H Bond Activation of Alkanes and Arenes by NCN Pincer Iridium(III) Acetate Complexes Containing Bis(oxazolinyl)phenyl Ligands, Organometallics, 2012, 31, 4442–4449

DOI: 10.1021/om3002137

K. Yamashita, Y. Yamamoto, H. Nishiyama, Ruthenium-Catalyzed Transfer Oxygenative Cyclization of  $\alpha,\omega$ -Diynes: Unprecedented [2 + 2 + 1] Route to Bicyclic Furans via Ruthenacyclopentatriene, J. Am. Chem. Soc., 2012, 134, 7660–7663

DOI: 10.1021/ja302868s

S. Hosokawa, J. Ito, H. Nishiyama, Change in Coordination of NCN Pincer Iron Complexes Containing Bis(oxazolinyl)phenyl Ligands, Organometallics, 2012, 31, 8283–8290

DOI: 10.1021/om300901k

K. Itoh, A. Tsuruta, J. Ito, Y. Yamamoto, H. Nishiyama, Enantioselective Synthesis of Optically Active 3,3-Diarylpropanoates by Conjugate Hydrosilylation with Chiral

Rh-bis(oxazoliny)phenyl Catalysts, *J. Org. Chem.*, 2012, 77, 10914–10919

DOI: 10.1021/jo302357b

J. Ito, K. Fujii, H. Nishiyama, Direct Conjugate Addition of Alkynes with  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds Catalyzed by NCN Pincer Ru Complexes, *Chem. Eur. J.*, 2013, 19, 601–605

DOI: 10.1002/chem.201203380

K. Toribatake, L. Zhou, A. Tsuruta, H. Nishiyama, Asymmetric  $\beta$ -Boration of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds with Chiral Rh[bis(oxazoliny)phenyl] Catalysts, *Tetrahedron*, 2013, 69, 3551–3560

DOI: 10.1016/j.tet.2013.02.086

S. Hosokawa, J. Ito, H. Nishiyama, NCN-Pincer Cobalt Complexes Containing Bis(oxazoliny)phenyl Ligands, *Organometallics*, 2013, 32, 3980–3985

DOI: 10.1021/om400450n

K. Toribatake, H. Nishiyama, Asymmetric Diboration of Terminal Alkenes with Rhodium Catalyst and Subsequent Oxidation: Enantioselective Synthesis of Optically Active 1,2-Diols, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, 52, 11011–11015

DOI: 10.1002/anie.201305181

Y. Naganawa, T. Namba, T. Aoyama, K. Shoji, H. Nishiyama, Design of Novel Chiral N,N,O-Tridentate Phenanthroline Ligands and its Application to Enantioselective Addition of Organozinc Reagents to Aldehydes, *Chem. Commun.*, 2014, 50, 13224–13227

DOI: 10.1039/C4CC05020G

〔学会発表〕(計7件)

西山久雄、窒素系三座配位子のこだわり：不斉触媒開発、有機化学研究会白鷺セミナー(招待講演)平成23年6月3日、大阪府立大学

西山久雄、光学活性N,C,NおよびN,N,N配位子を有する金属錯体を用いる不斉反応、第42回中部化学関係学協会支部連合秋季大会(招待講演)平成23年11月6日、信州大学

J. Ito, Chiral Bis(oxazoliny)phenyl Ruthenium and Iron Complexes for Asymmetric Catalytic Reactions, *International Symposium on Organometallic Chemistry 2011 (Invited Lecture)*, 2011, Nov. 11, Osaka University

伊藤淳一、光学活性NCNピンサー型配位子を有するRu, Fe錯体の合成と触媒反応、触媒討論会(依頼講演)平成24年9月24日、九州大学

H. Nishiyama, Asymmetric Synthesis of 1,2-Diols from Alkenes with Rhodium

Catalyst via Diboration, *Catalysis & Fine Chemicals 2013 (Invited Lecture)*, 2013, Dec. 1-5, Renmin University of China, Beijing

鳥島賢二、西山久雄、アルケン類の不斉ジボリル化を経由する光学活性1,2-ジオールの合成法、第44回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、平成25年11月2～3日、静岡大学

西山久雄、光学活性オキサゾリン配位子を有するロジウム錯体の分子設計と合成触媒反応、第112回触媒討論会(招待講演)平成25年9月20日、秋田大学

〔図書〕(計2件)

J. Ito, H. Nishiyama, Optically Active Bis(oxazoliny)phenyl Metal Complexes as Multipotent Catalysts, in "Organometallic Pincer Chemistry" Ed. G. van Koten, D. Milstein, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, *Top. Organomet. Chem.*, 2013, 40, 243–270

J. Ito, H. Nishiyama, Bifunctional Phebox Complexes for Asymmetric Catalysis, in "Bifunctional Molecular Catalysis", Eds. T. Ikariya, M. Shibasaki, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, *Top. Organomet. Chem.*, 2011, 37, 185–205

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1)研究代表者

西山久雄 (NISHIYAMA, Hisao)  
名古屋大学・大学院工学研究科・教授  
研究者番号：40135421

(2)研究分担者

伊藤淳一 (ITO, Junichi)  
名古屋大学・大学院工学研究科・講師  
研究者番号：20402480

山本芳彦 (YAMAMOTO, Yoshihiko)  
名古屋大学・大学院創薬科学研究科・教授  
研究者番号：60283412

(3)連携研究者 なし