

## 科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金)研究成果報告書

平成25年 6月 4日現在

機関番号: 13901

研究種目: 若手研究(B)

研究期間: 2011~2012

課題番号: 23750108

研究課題名(和文) 立体選択的オクタヘドラル金属錯体形成能を有する鎖状多座配位子の開拓

研究課題名(英文) Design and Synthesis of Octahedral Metal Complexes with Linear Multidentate Ligands

研究代表者

吉村 正宏 (Masahiro Yoshimura)

名古屋大学・教養教育院・講師

研究者番号: 90402453

研究成果の概要(和文): 分子触媒の開発において活性種を単一化する配位子設計が求められている。例えば、一つの活性種が完璧な性能をもっている、複数の活性種が共存すれば全体の効率は低下するからである。代表標的配位子として  $sp^2N/sp^3N$  混合系の四座配位子 Ph-BINAN-H-Py を取り上げ、そのルテニウム錯体が *cis- $\alpha$* 型を優先し、芳香族ケトン類の不斉水素化に有効であることを見出した。さらに、水素化経路およびエナンチオ面選択機構を明らかにした。水素化触媒に限らず、新たな触媒設計指針を示すものとしても注目される。

研究成果の概要(英文): Asymmetric catalysis converts a prochiral substrate into an enantiomerically-enriched chiral product. The enantioselectivity has generally been interpreted as a result of competing diastereomeric catalytic cycles involving a single chiral catalyst. We have designed and synthesized Ph-BINAN-H-Py which is characterized by i) inside  $sp^3N$ /outside  $sp^2N$ , ii) donor-acceptor bifunctional ability, and iii) *cis- $\alpha$* -selective formation of octahedral metal complexes. The utility of ligands has been demonstrated in asymmetric hydrogenation of aromatic ketones in combination with a Ru- $\pi$ -allyl precursor. A series of detailed mechanistic studies should stimulate our ideas for development of asymmetric molecular catalysis.

交付決定額

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,600,000	1,080,000	4,680,000

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

## 1. 研究開始当初の背景

多座配位子は一つの中心金属に複数の配位原子で結合することで、単座配位子よりも安定な錯体を形成する。エントロピー増大に伴い、錯体形成能を向上する原動力となる。様々な配位原子の組み合わせにより、候補配位子の数は級数的に広がる。三座配位子、四座配位子の注目度が高まっている。一方、配位部の増加に伴い、異性体数も増加する。例えば、鎖状の三座配位子がオクタヘドラル錯体を形成する際、六つの配位場の三つが同一としても  $\Lambda$ -fac 型、 $\Delta$ -fac 型、mer 型の三つの異性体が可能となる。四座配位子の場合には、

$\Lambda$ -cis- $\alpha$ 、 $\Delta$ -cis- $\alpha$ 、 $\Lambda$ -cis- $\beta$ 、 $\Delta$ -cis- $\beta$ 、trans の五つの異性体が可能である。これら配座異性体の混在は、触媒反応において大きな問題となる。それぞれの異性体が独自の反応性と選択性を有するので、全体の反応性や選択性はそれらの異性体の貢献度の平均値として現れるからである。活性種を単一化する構造的機能は配位子設計の基本といえるだろう。

## 2. 研究の目的

本研究では、ビナフチル骨格の 3,3'位へ置換基を導入することにより空間配座を固定化し、立体選択的にオクタヘドラル金属錯体

を形成する鎖状多座配位子に注目する。代表的配位子として  $sp^2N/sp^3N$  混合系の四座配位子 Ph-BINAN-H-Py を取り上げ、そのルテニウム錯体が cis- $\alpha$ 型を優先し、芳香族ケトン類の不斉水素化に有効であることを見いだしている(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ともに、触媒設計の新たな指針を得ることを目的とする。

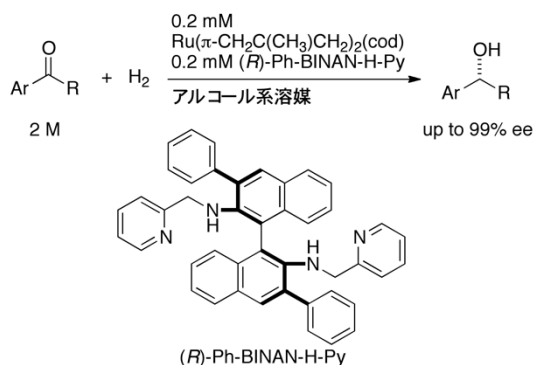


図1. Ph-BINAN-H-Py-Ru錯体触媒による芳香族ケトン類の不斉水素化

### 3. 研究の方法

(1) 芳香族ケトン類の水素化経路の調査、(2) エナンチオ面選択機構の理解、(3) 新型鎖状三座配位子の設計および検証、の三項目に焦点を置き研究を推進する。(1)に関しては、標準基質をアセトフェノンとし、Ph-BINAN-H-Py/Ru  $\pi$ アル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、重水素標識実験、速度論的同位体効果測定実験により、実際系を確認する。(2)に関しては、ルテニウム錯体の X 線結晶構造解析により結晶構造を明らかにするとともに、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。(3)に関しては、新たな PNN 型配位子 Ph-BINAN-Py-PPh<sub>2</sub> を設計・合成し、立体選択的金属錯体形成能の検証および水素化反応に適用する。

### 4. 研究成果

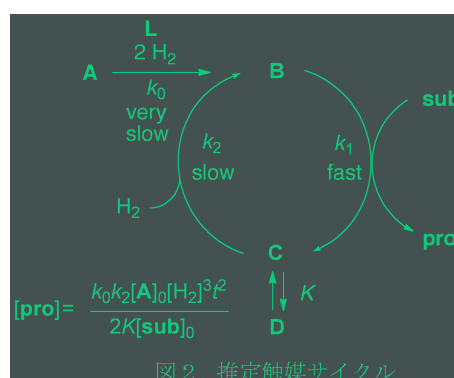
#### (1) 水素化経路

まず、実際系と類似の条件下、触媒前駆体と配位子を混合後、NMR で観測できる量の錯体は形成しないことがわかった。しかし、この混合系は高い触媒活性を示す。反応系を全反射式赤外線吸収スペクトル測定によって、基質濃度の経時変化を追跡した結果、反応初期の速度は非常に遅く、加速度的な反応であることがわかった。生成物濃度を、時間の二乗に対してプロットすると、直線のグラフとなった。触媒活性種の生成とそれが触媒

する水素化反応が同時におこることにより時間の二次関数になったものと理解できる。そこで、 $[\text{pro}] = k_{\text{obs}} \cdot t^2$  と定義し、金属前駆体濃度、配位子濃度、塩基量、水素圧、基質濃度を変化させて  $k_{\text{obs}}$  への影響をみたところ、それぞれの次数が 1, 0, 0, 3, -1 という興味深い結果が得られた。

図2に推定触媒サイクルを示す。非常に遅い触媒前段階が存在し、それは金属前駆体(A)の二度の加水素分解過程を含む。生じた触媒活性種(B)は基質(sub)を素早く捕捉する。生成物(pro)の放出後に生じるアミド錯体(C)は、基質の配位によって強い障害を受けている(D)。一部再生したアミド錯体(C)が水素分子と反応することによりヒドリド種(B)を再生する。この段階が触媒サイクルの律速段階となる。反応はごく少量生じた活性中間体に配位子が作用することによって進行し、配位子(L)を金属前駆体(A)に対して20分の1まで低減しても、反応速度を低下させることなく、高いエナンチオ選択性で反応が進行する。その際の、キラル増幅率は20,000に達する。推定触媒サイクルに従って導出した速度式は、実験値とよく一致することが確認できた。

なお、 $(\text{CH}_3)_2\text{CD}(\text{OH})$ を溶媒として用いて水素化をおこない、得られた生成物に重水素が導入されなかったことから、本触媒反応が水素移動反応ではなく、水素化反応であることを確かめた。また、水素化反応を93%変換率で停止し、回収した基質の<sup>13</sup>C NMRを測定したところ、カルボニル炭素原子のシグナル強度が標準基質と比較して8.4%増加していることがわかった。すなわち、ケトン基質の水素化の素反応はヒドリドのカルボニルへの転位に最も高いエネルギー障壁をもつ遷移状態を経由し、ドナー・アクセプター二官能性触媒機能に矛盾しない結果となった。



#### (2) エナンチオ面選択機構

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- $\alpha$  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3)。*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、一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二つのピリジン部は、一つが芳香面を  $\pi$ ドナーとして、一つが6位 *CH* 結合を  $\pi$ 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  $\pi$ アクセプターとして、芳香環が  $\pi$ ドナーとして機能し二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  $\pi$ 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。

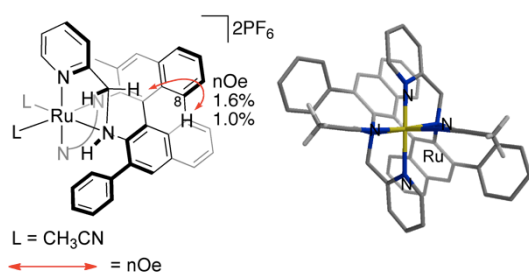


図3.  $[\text{Ru}(\text{Ph-BINAN-H-Py})(\text{CH}_3\text{CN})_2](\text{PF}_6)_3$  錯体のアセトニトリル中での分子構造と結晶中での分子構造

### (3) 鎖状 PNN 型三座配位子

また、これまで当研究室で開発してきた鎖状 PNN 型三座配位子に、オクタヘドラル錯体形成時の *fac* 選択的配位能を賦与することを目的とし、新たな PNN 型配位子 *Ph-BINAN-Py-PPh<sub>2</sub>* を設計し、分子内 *Staudinger* 反応によるアミノ化を鍵反応として、実用的合成法を確立した。構造的に柔軟性の高い直線性の三座配位子は、六配位オクタヘドラル金属錯体を形成する際、*fac*・*mer* 選択性の問題が生じる。触媒反応においては、それぞれの種が異なる反応性・選択性をもつため、種の複雑化は性能低下の原因となりうる。如何に活性種の単一化を図るかが肝要となる。この配位子と  $\text{RuCl}_2(\text{dmsO})_4$  を用いて錯形成をおこなったところ、単一のルテニウム錯体が定量的に得られた。その構造は、溶液中での *nOe* 実験および得られた結晶の X 線結晶構造解析により、ともに *fac* 錯体であることを確認した(図4)。ピナフチル3位の *Ph* 基を水素に置き換えると三種類の異性体が生じることから、3 位置換基が *fac* 選択性の獲得に有効であることが明らかとなった。得られた *fac* 型ルテニウム錯体を用いて触媒的不斉水素化を調査した結果、「[基質] = 1 M、 $\text{H}_2$  = 100 atm、[Ru] = 1 mM (基質/触媒比 1000)、

[*t*-BuOK] = 10 mM、25 °C、24 時間」の条件下、ピナコロンは定量的に水素化され、*S*:*R* 比 98:2 のアルコール体を与えることがわかった。

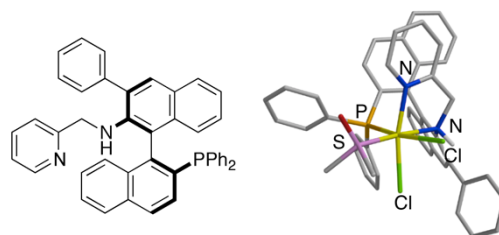


図4. *Ph-BINAN-Py-PPh<sub>2</sub>* 配位子と *fac-RuCl<sub>2</sub>((R)-Ph-BINAN-Py-PPh<sub>2</sub>)(dmsO)<sub>3</sub>* 錯体の結晶中での分子構造

### 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1件)

1. M. Yoshimura, K. Tsuda, H. Nakatsuka, T. Yamamura, and M. Kitamura, Desymmetric Hydrogenation of a *meso*-Cyclic Acid Anhydride toward Biotin Synthesis, *Tetrahedron*, **67**, 10006–10010 (2011), 査読有, DOI:10.1016/j.tet.2011.09.065.

[学会発表] (計12件)

1. 首藤義景・吉村正宏・田中慎二・北村雅人、 $\alpha,\beta$ 不飽和カルボニル化合物の触媒的不斉  $\text{NaBH}_4$  還元法の開発、日本薬学会第133年会、パシフィコ横浜、2013年3月27日
2. 吉村正宏・北村雅人、Design and Synthesis of Linear N4 Chiral Ligands: Its Application to Asymmetric Hydrogenation of Aromatic Ketones, Cambodian Malaysian Chemical Conference (CMCC) 2012, Angkor Century Resort & Spa, Siem Reap, Cambodia, 2012年10月20日
3. 二田由香里・葛西達也・首藤義景・田中慎二・吉村正宏・北村雅人、光学活性  $\text{sp}^2$  窒素系二座配位子 *Naph-diPIM* 金属錯体の合成、第29回有機合成化学セミナー、静岡県コンベンションアーツセンター、2012年9月6日
4. 中塚宏志・首藤義景・山村知也・吉村正宏・北村雅人、*Ph-BINAN-H-Py-Ru* 触媒を用いる芳香族ケトン類の不斉水素化機構、第3回統合物質シンポジウム「新エネルギーと物質創製」、九州大学西新プラザ、2012年6月1日
5. 吉村正宏・山村知也・中塚宏志・北村雅人、ビオチン合成に向けた環状酸無水物の脱水的不斉水素化、第3回統合物質シンポジウム「新エネルギーと物質創製」、九州大学西新プラザ、2012年6月1日
6. 中塚宏志・山村知也・吉村正宏・北村雅人、

- R-BINAN-R'-Py-Ru 触媒を用いる芳香族ケトン類の不斉水素化機構、日本薬学会第132年会、北海道大学、2012年3月30日
7. 中塚宏志・山村知也・吉村正宏・北村雅人、触媒活性種遅延発生型水素化反応の数式表現、日本化学会第92春季年会、慶應義塾大学、2012年3月26日
  8. 吉村正宏・山村知也・中塚宏志・北村雅人、ビオチン合成に向けた環状酸無水物の脱水的な不斉水素化、日本化学会第92春季年会、慶應義塾大学、2012年3月25日
  9. Namdev Vatmurge・二田由香里・首藤義景・吉村正宏・宮田健吾・北村雅人、光学活性 $sp^2$ 窒素系二座配位子 Naph-diPIM の合成、日本化学会第92春季年会、慶應義塾大学、2012年3月25日
  10. 吉村正宏・中塚宏志・山村知也・北村雅人、Desymmetric Hydrogenation of a *meso*-Cyclic Acid Anhydride toward Biotin Synthesis、Nagoya University Global COE International Symposium and 7th and 8th Yoshimasa Hirata Memorial Lectures、名古屋大学、2011年11月29日
  11. 山村知也・吉村正宏・田中慎二・北村雅人、*cis- $\alpha$* および*fac*選択的直鎖型キラル配位子の設計と合成、第46回天然物化学談話会、静岡県熱川ハイツ、2011年7月7日
  12. 中塚宏志・吉村正宏・北村雅人、ルテニウム錯体触媒を用いるケトン類の不斉水素化、第46回天然物化学談話会、静岡県熱川ハイツ、2011年7月7日

[図書] (計1件)

1. 佐藤一彦、北村雅人、吉村正宏、化学の要点シリーズ酸化還元反応コラム 10~16、共立出版、2012年、p1-165

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

吉村 正宏 (Masahiro Yoshimura)

名古屋大学・教養教育院・講師

研究者番号：90402453