

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	プロテックアミン部位をもつC - Nキレートイリジウムおよびロジウム錯体の合成と水素移動触媒系の開発
Title(English)	
著者(和文)	佐藤康博
Author(English)	Yasuhiro Satou
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10452号, 授与年月日:2017年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:桑田 繁樹,田中 健,三上 幸一,村橋 哲郎,高尾 俊郎
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10452号, Conferred date:2017/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	要約
Type(English)	Outline

平成 28 年度 学位論文

プロテックアミン部位をもつ C-N キレートイリジウム
およびロジウム錯体の合成と水素移動触媒系の開発

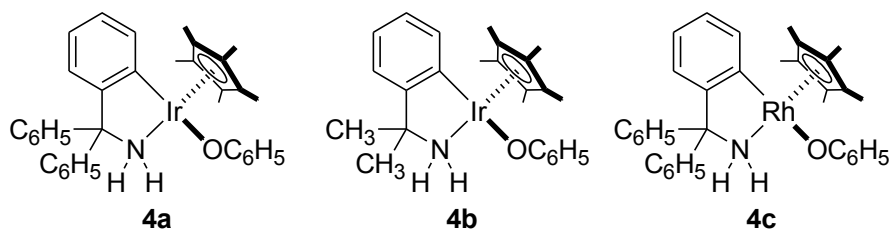
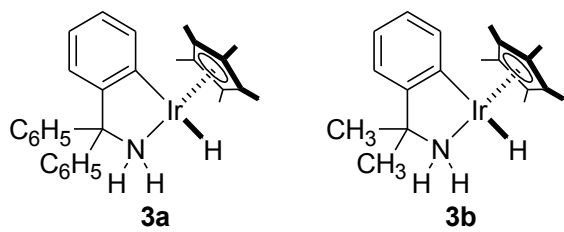
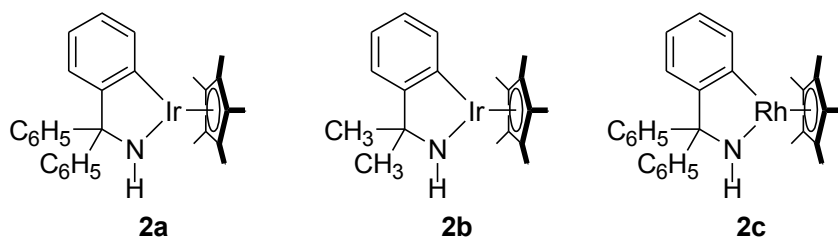
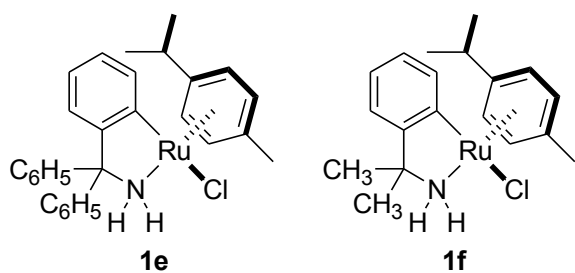
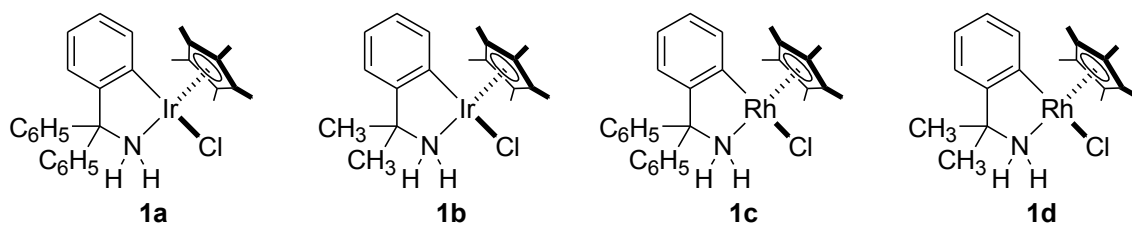
東京工業大学
大学院理工学研究科
応用化学専攻
桑田研究室
佐藤康博

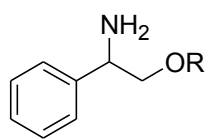
目次

第1章 序論	1
第1節 緒言	3
第2節 金属-NH 部位の構造変化に基づく協奏機能触媒	5
第3節 高い還元能力をもつ遷移金属錯体	11
第4節 C-N キレート配位子を有する錯体の合成と反応性	14
第5節 本研究の目的と位置づけ	21
第2章 水素移動触媒と酵素の複合触媒系による第2級アルコールの動的速度論的光学分割	27
第1節 緒言	29
第2節 C-N キレート錯体を用いた光学活性第2級アルコールのラセミ化反応	39
第3節 C-N キレートイリジウム錯体と固定化リパーゼを用いる動的速度論的光学分割による光学活性エステル合成	41
第4節 複合触媒系における C-N キレートアミド錯体の挙動	48
第5節 まとめ	55
第3章 光学活性 C-N キレートイリジウム錯体によるケトンの不斉還元反応におけるエンチオ選択性の制御	59
第1節 緒言	61
第2節 ベンジル位に不斉中心をもつ光学活性ベンジルアミン類のシクロメタル化反応	64
第3節 光学活性 C-N キレートアミドイリジウム錯体の合成とその性質	69
第4節 光学活性 C-N キレートイリジウム錯体によるケトン類の不斉水素移動型還元反応	73
第5節 光学活性ヒドリド (アミン) イリジウム錯体の合成とその立体配置	78
第6節 光学活性なベンジリックジアミンのダブルシクロメタル化を利用する C-N キレートイリジウム錯体の二核集積化と不斉水素移動反応への適用	82
第7節 まとめ	104
第4章 カチオン性 C-N キレートイリジウム・ロジウム錯体の水素化触媒機能	109
第1節 緒言	111
第2節 カチオン性 C-N キレートイリジウム・ロジウム錯体の合成とその性質	116
第3節 C-N キレート錯体による水素分子の活性化	120
第4節 カチオン性 C-N キレートイリジウム触媒の水素化還元能力	122
第5節 カチオン性 C-N キレートロジウム錯体を用いるニトリルの水素化反応	123
第6節 まとめ	132

第5章	プロティックアミン C-N キレートイリジウム錯体を用いる二酸化炭素の水素移動型還元反応	135
第1節	緒言	137
第2節	2-プロパノールを水素源として KO t Bu を用いる二酸化炭素の水素移動型還元反応	142
第3節	2-プロパノール/水混合溶媒系での二酸化炭素の水素移動型還元反応	145
第4節	炭酸水素イオンの水素移動型還元反応	147
第5節	まとめ	152
第6章	総括	157
補章	芳香族アミン類のシクロメタル化反応による新規 C-N キレートイリジウム錯体の合成	169
第1節	緒言	171
第2節	ナフチルアミン類およびフェニルアニリン類のシクロメタル化反応の試み	175
第3節	メチルアニリン類のシクロメタル化反応によるアザメタラメタロセン型錯体の合成	178
第4節	まとめ	186
実験項		189

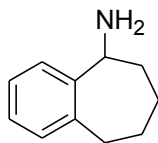
論文中に用いた代表的な化合物の構造とその略記号



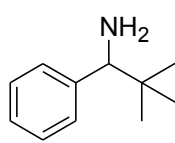


5a: R=TBDMS

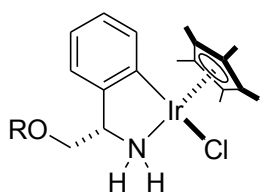
5a': R=TIPS



5b

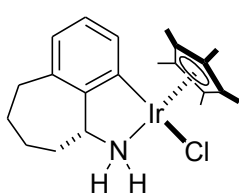


5c

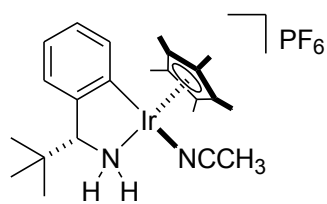


6a: R=TBDMS

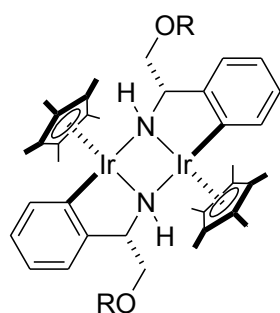
6a': R=TIPS



6b

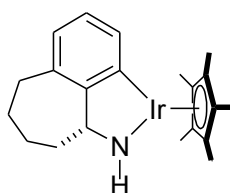


6c

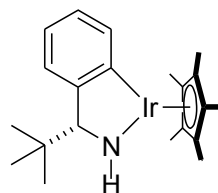


7a: R=TBDMS

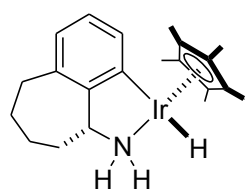
7a': R=TIPS



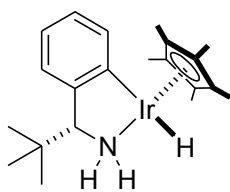
7b



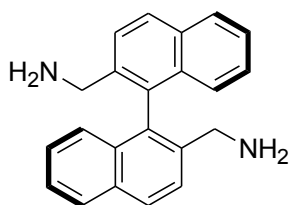
7c



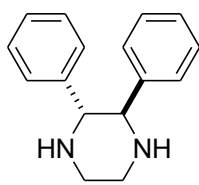
8b



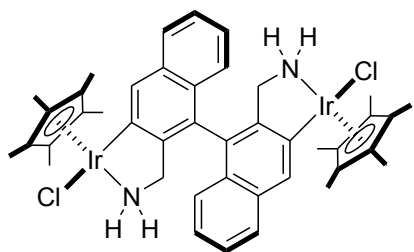
8c



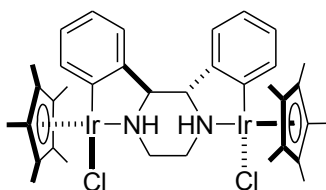
9a



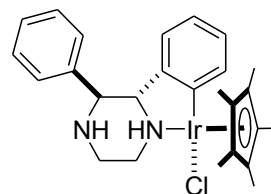
9b



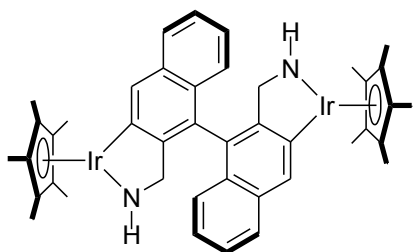
10a



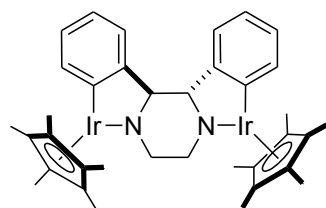
10b



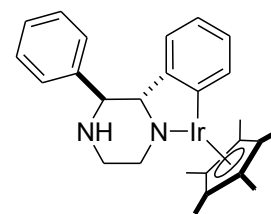
10b'



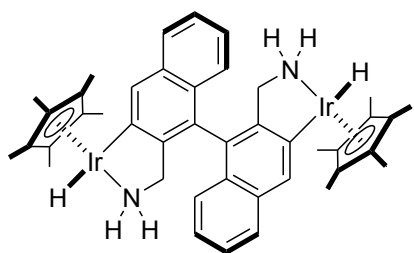
11a



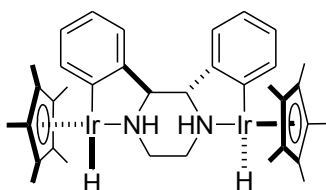
11b



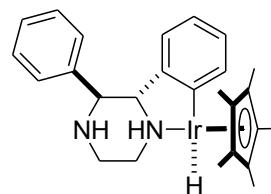
11b'



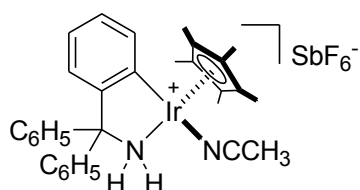
12a



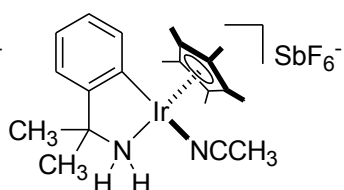
12b



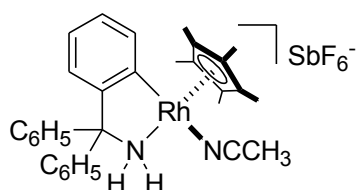
12b'



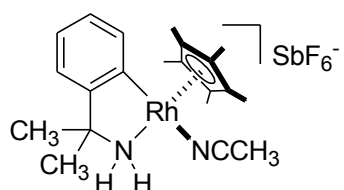
13a



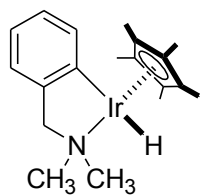
13b



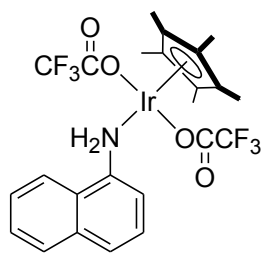
13c



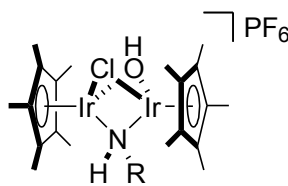
13d



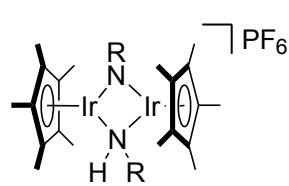
14



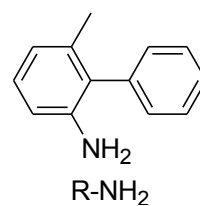
15



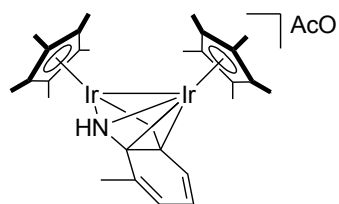
16



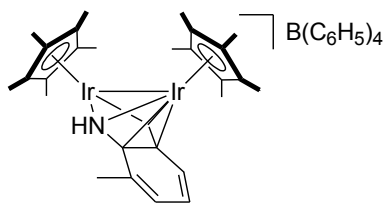
17



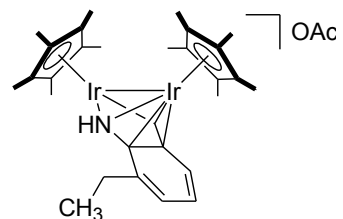
R-NH₂



18a



18a'



18b

Ts : *p*-トルエンシルホニル

CYDN : 1,2-ジアミノシクロヘキサン

DPEN : 1,2-ジフェニルエタンジアミン

Cp* : η⁵-ペンタメチルシクロペンタジエニル

p-cymene : η⁶-*p*-シメン

BAr^F : tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate

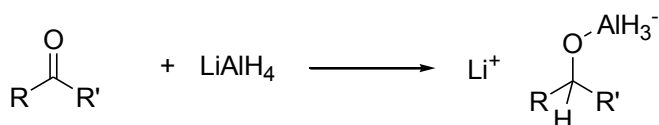
第 1 章

序論

第1節 緒言

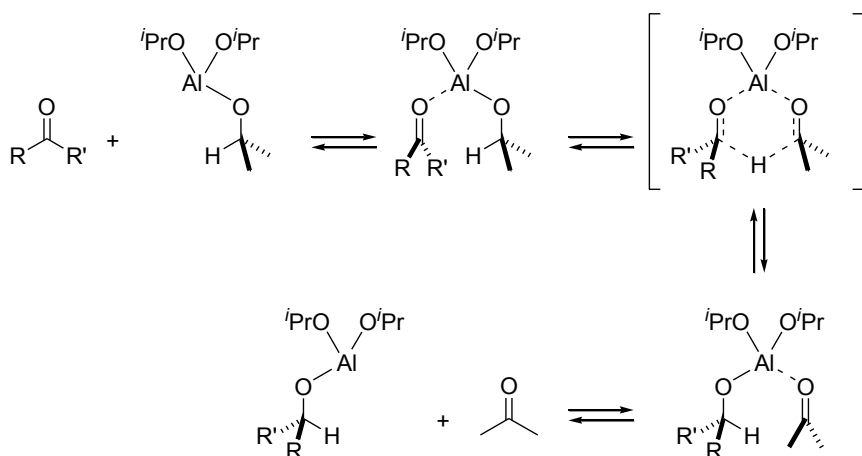
水素のイオンには、プロトン（水素イオン）のほかに負電荷を帯びたヒドリド（水素化物イオン）がある。ヒドリドは塩基性や求核性を示す最も基本的な化学種の一つであるが、遊離の状態を取り扱うよりもむしろ、化合物中の構成要素として理解されることが多い。すなわち、水素原子が水素よりも電気陰性度が小さい原子、特に金属と結合を形成する場合、水素原子が負電荷を帯びる方向に電荷分布が片寄り、水素原子はヒドリドとしてふるまう。

水素化ナトリウムなどの金属塩などの金属水素化物は、塩基としての性質を強く反映し、プロトンを受容して水素を発生する。一方、アルミニウムやホウ素などと結合した水素化物のヒドリドは求核性を示し、還元剤として作用する。例えば、Scheme 1-1 に示すようなケトンと水素化アルミニウムリチウムの反応では、カルボニル炭素は求電子的であり、アルミニウムに結合したヒドリドが求核剤としてカルボニル炭素に求核攻撃する。



Scheme 1-1. ケトンと水素化アルミニウムリチウムの反応

金属ヒドリドが関与しないヒドリド還元として、Meerwein-Ponndorf-Verley 反応が知られている¹。1920年代に、Meerwein、Ponndorf、Verley らによってそれぞれ独自に見いだされた反応であり、Scheme 1-2 に示すように、金属アルコキシドからの直接的なヒドリド転位により、ケトンの還元が進行する。すなわち、まず Lewis 酸性をもつアルミニウムイソプロポキシドに対して、基質であるカルボニル化合物が配位する。その後、六員環遷移状態を経由して、イソプロポキシドから配位したカルボニル化合物へヒドリドが転位する。この一連の過程は可逆的な反応であり、同様の機構でアルコールからカルボニル化合物へと酸化する反応は Oppenauer 酸化として知られている。

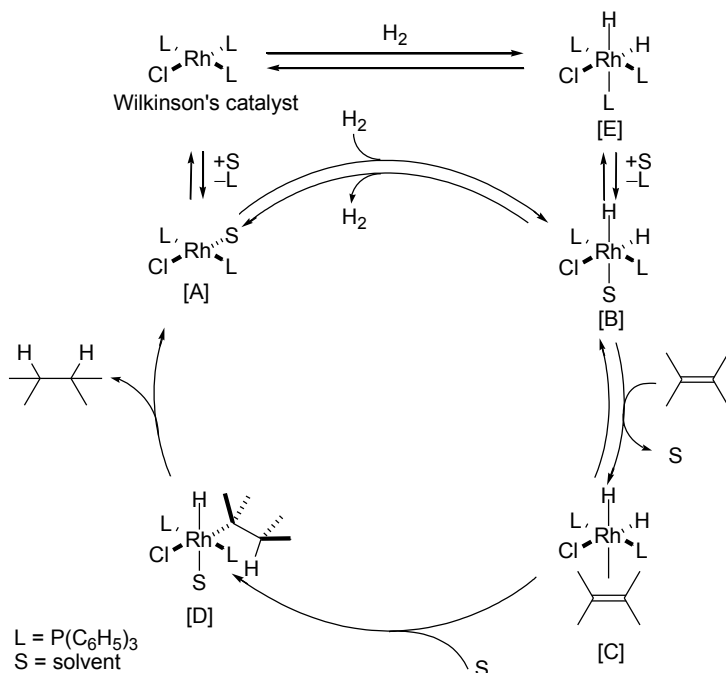


Scheme 1-2. Meerwein - Ponndorf - Verley 反応

遷移金属のヒドリド種による還元反応は、必ずしも電荷支配でヒドリドが求電子性官能基を攻撃するものばかりではない。有機遷移金属化合物の主要な素反応過程の一つである、金属-ヒドリド結合への挿入反応によって、アルケンなどの不飽和化合物に対する還元が進行する。さらに、遷移金属化合物は水素から直接ヒドリド種を生成し、これを触媒的に反応させることが可能である。遷移金属錯体による触媒的水素化反応の初めての例として、Wilkinson らによるロジウム錯体触媒の例が知られている²。

1965年、Wilkinson らはオレフィンの水素化触媒として、 $\text{RhCl}[(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_3]$ (Wilkinson 錯体) を報告した。² そのメカニズムは、Scheme 1-3 に示すような触媒サイクルとして理解されている。Wilkinson 錯体は溶液中で一分子のホスフィン配位子 ($\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$) を解離し、溶媒分子 (S) が配位した錯体[A]となる。この錯体[A]に、水素分子が酸化的付加すると、ジヒドリド錯体[B]が生成する。錯体[B]は、Wilkinson 錯体に水素分子が直接酸化的付加して、[E]を経由するルートによっても生じるが、錯体[A]を経由するルートの方が早く進行する。オレフィンが錯体[B]上の溶媒分子 (S) と置換して配位すると、6配位錯体[C]となり、その Rh-H 結合にオレフィンが 1,2-挿入して、ヒドリドアルキル錯体[D]となる。その後、錯体[D]から還元的脱離によりアルカンが生成し、[A]が再生する。これらの素反応の組み合わせで触媒サイクルが構成されている。

このように、遷移金属錯体を用いる均一系触媒反応は、錯体化学的に反応機構を詳細に理解することによって、中心金属、添加する配位子、反応溶媒などを適切に選択し、触媒活性と選択性を緻密に制御できる。網羅的な反応条件探索に頼らず、合理的な触媒設計が可能になり、分子触媒系の開発はこの半世紀の間に大きく進展した。特に、ヒドリド錯体が関与する触媒的還元法は触媒効率の向上だけでなく、オレフィン以外の不飽和官能基への拡張や不斉誘起を伴うエナンチオ選択的合成への応用を可能にする触媒系が実用化されている。



Scheme 1-3. Wilkinson 錯体によるオレフィンの触媒的水素化反応の機構

第2節 金属-NH部位の構造変化に基づく協奏機能触媒

光学活性な遷移金属分子触媒を用いた不斉水素化法は、アルケンやカルボニル化合物などの不飽和結合を水素ガスで還元し、キラルなアルカンやアルコールを合成する方法として有用である。Wilkinson 錯体の登場後、比較的早い段階からオレフィン類の不斉水素化触媒の研究が展開され、Knowles³やKagan⁴らは不斉増殖をもたらす光学活性ホスフィン配位子を1970年前後に相次いで開発した。Knowlesらは、Wilkinson 触媒のPPh₃配位子を「リン原子上に不斉中心を有する単座のホスフィン配位子」へと置換し、キラルRh錯体を用いた不斉水素化反応へと展開した。さらに、Kaganらは酒石酸から誘導した二座キレートホスフィン配位子(DIOP)を用いた触媒系を開発した。これらの研究に続き、膨大な種類の光学活性ジホスフィン配位子が設計・合成され、オレフィン類の不斉水素化反応に有効な触媒として用いられている^{5,6}。代表的な二座キレートホスフィン配位子をFigure 1-1に示す。

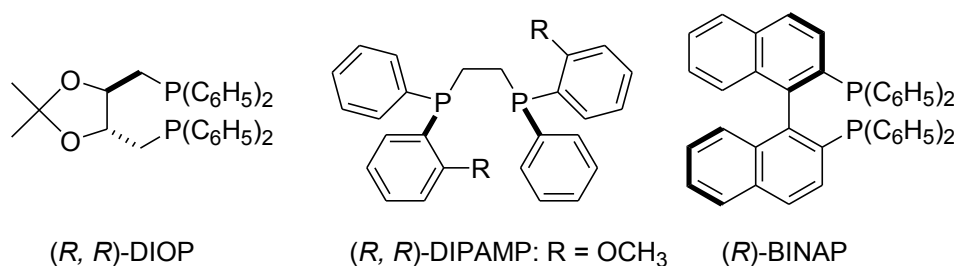
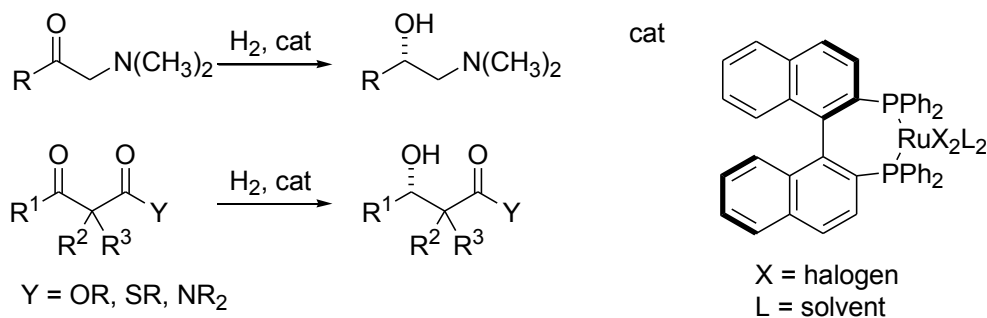


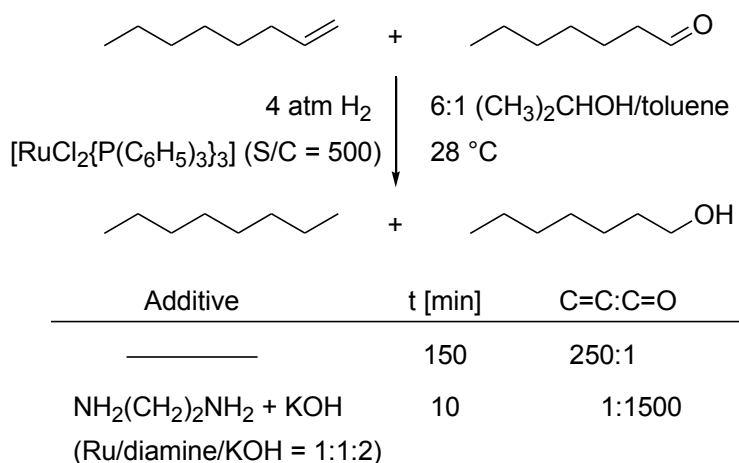
Figure 1-1. 光学活性ジホスフィン配位子の例

一方、分極した不飽和結合であるカルボニル基をもつケトン類の水素化反応の進展は遅れていた。野依らは、中心金属と相互作用可能な配向基をもつケトンの不斉水素化反応において、軸性不斉をもつRu-BINAP錯体が触媒として機能することを明らかにしている⁷。Scheme 1-4に示すように、 α -ヒドロキシケトンや β -ケトエステルなどの反応点であるケトンの近傍に中心金属と相互作用が可能な官能基を有する基質から、合成化学的に有用なキラルアルコールが効率よく得られる。しかし、隣接基をもたない単純ケトンの不斉水素化反応にRu-BINAP触媒を適用することはできない。

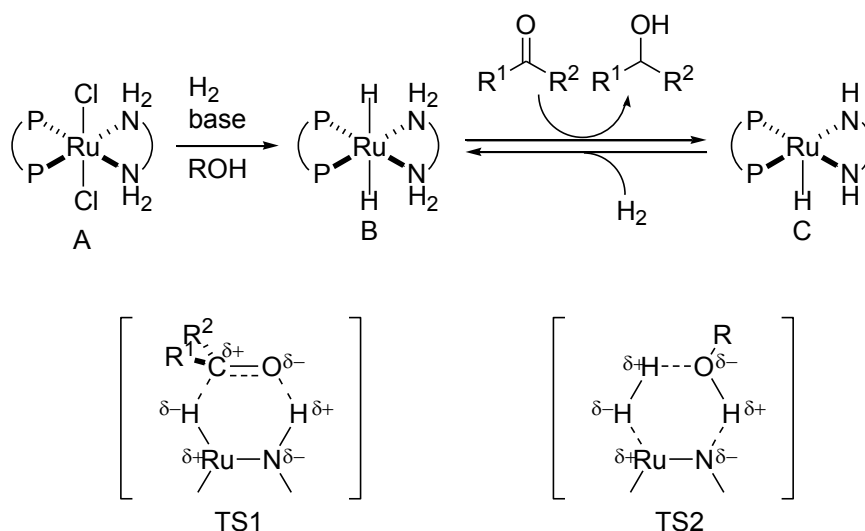


Scheme 1-4. Ru-BINAP 触媒による配向基をもつケトンの不斉水素化反応

その後 1995 年に、大熊・碓屋・野依らは、単純アルデヒド類の水素化反応に関して、典型的なオレフィンの水素化触媒である Ru(II)-Phosphine 錯体に対しエチレンジアミン配位子 (NH₂(CH₂)₂NH₂) および水酸化カリウムを添加すると、その活性が飛躍的に向上することを見いだした⁸。Scheme 1-5 に示すように、アルデヒド:オレフィン:ルテニウム触媒 = 500:500:1、28 °C、水素圧 4 atm の条件下で、オレフィンがアルデヒドよりも優先して 250 倍早く水素化反応が進行するのに対して、エチレンジアミン配位子と塩基を添加した系では、同一条件下において、アルデヒドの方がオレフィンよりも 1500 倍早く還元される。この反応の触媒活性種として *trans*-RuH₂(diphosphine)(diamine)錯体が単離され⁹、理論計算による解析結果をもとに反応機構が詳細に議論されている¹⁰。現在ではカルボニル基をもつ基質が金属に配位することなく、Scheme 1-6 に示すような金属を含む複数の Lewis 酸・ブレンステッド塩基部位により協奏的に活性化される機構で反応が進行すると考えられている。



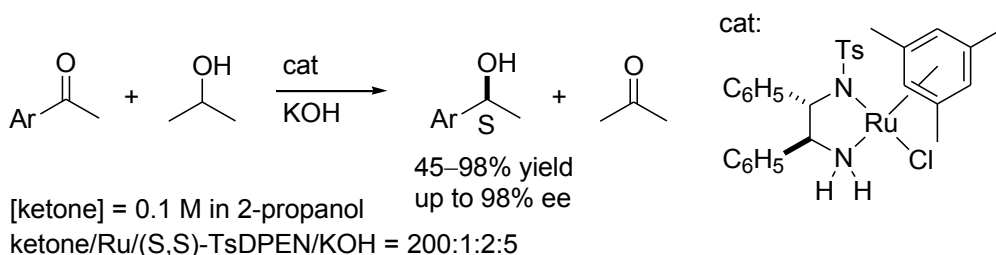
Scheme 1-5. Ru(II)-Phosphine 錯体のエチレンジアミン配位子の添加効果



Scheme 1-6. Ru(diphosphine)(diamine)錯体によるケトンの水素化の想定される反応機構

すなわち、触媒前駆体であるジクロリドルテニウム錯体 (A) は、2 当量の塩基存在下、水素と反応し、2 当量の HCl の解離を伴ってジヒドリド錯体 (B) を与える。錯体 B は配位的に飽和な 18 電子錯体であるため、TS1 に示すようにカルボニル基は金属中心に直接配位することなく、アミンプロトンによる水素結合を介したカルボニル基の酸素原子の活性化および、カルボニル基の炭素原子への金属上のヒドリド配位子の移動が協奏的に進行し、配位不飽和なモノヒドリド (アミド) 錯体 (C) とアルコール生成物を与える。錯体 (C) は水素によって再びジヒドリド錯体 (B) を再生するが、その過程で金属/NH による酸塩基複合効果により、水素分子の不均等開裂が容易に進行する。その遷移状態として、TS2 に示すようなアルコールを介した六員環構造を経ると考えられている。

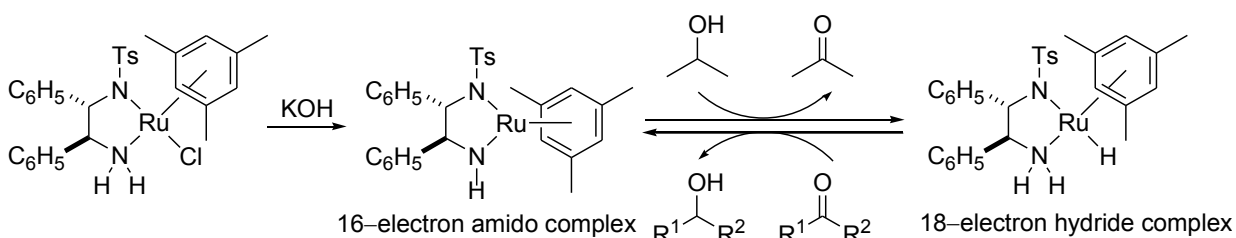
さらに、橋口、碓屋、野依らは Scheme 1-7 に示すホスフィン配位子を持たないハーフサンドイッチ型アミン錯体においても、同様のプロテックな NH 部位に起因する酸塩基複合効果が重要な役割を果たし、アルコールを水素源とするケトンの水素移動型還元が進行することを見いだした¹¹。水素移動型還元反応においてヒドリド (アミン) 錯体やアミド錯体が触媒活性種として含まれる点は、水素化反応と共通している。実際、この触媒系では触媒活性種として *N*-スルホニルジアミン配位子をもつヒドリド錯体や配位不飽和な 16 電子アミド錯体の合成・単離にも成功している。



Scheme 1-7. *N*-スルホニルジアミン配位子をもつルテニウム錯体によるケトンの水素移動型還元反応

Scheme 1-7 に示した水素移動型還元反応は、Scheme 1-8 に示す機構で進行する。まず、触媒前駆体であるクロリド錯体が水酸化カリウムと反応し、配位不飽和な 16 電子アミド錯体が生成する。このアミド錯体は 2-プロパノールと反応して、18 電子ヒドリド (アミン) 錯体に変換される。また、ヒドリド (アミン) 錯体はケトンへの逆向きの水素移動反応により、アミド錯体に戻る。このとき、ヒドリド (アミン) 錯体のアミンプロトンがブレンステッド酸としてカルボニル化合物に作用することで、ヒドリド配位子の求核攻撃を促し、アルコールを生成する。ヒドリド (アミン) 錯体による還元過程は、従来の Wilkinson 触媒にみられるように、基質分子が金属中心に直接配位して活性化されるのではなく、Figure 1-2 に示す六員環遷移状態を経る機構 (A) が計算化学的検証や同位体効果を含む速度論実験から推定されている¹²。しかし、最近、より詳細な計算結果からヒドリド移動とプロトン移動が逐次的であり、Figure 1-2(B) に示すイオン対中間体の存在が提唱されている¹³。

2-プロパノールを水素源とした水素移動型還元反応は可逆的であり、アミド錯体-ヒドリド(アミン)錯体の相互変換を駆動力として反応が進行することが実証されている。通常の触媒では、アルコールからの脱水素(酸化)能力と水素化(還元)能力は相反し、両立できないと考えられるが、前者をアミド錯体が、後者をアミン錯体が担うことで、機能分化した錯体触媒に特徴的な水素移動反応を可能にしている。



Scheme 1-8. *N*-スルホニルジアミン配位子をもつルテニウム錯体による水素移動型還元反応の推定される反応機構

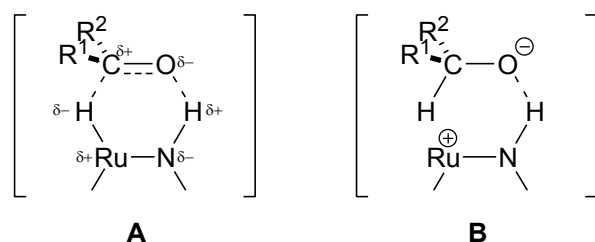
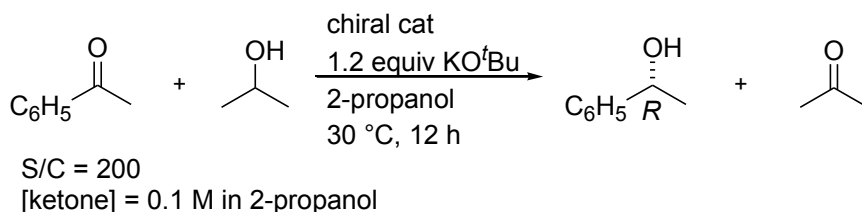


Figure 1-2. ヒドリド(アミン)錯体からの水素移動メカニズム

における六員環遷移状態(A)とイオン対中間体(B)

水素移動型還元反応の触媒として用いる *N*-スルホニルジアミン配位子の有効性はアレーンルテニウム錯体と等電子構造の Cp^* イリジウムおよびロジウム錯体においても明らかにされており、その活性種としてアミド錯体、ヒドリド(アミン)錯体の合成・単離にも成功している¹⁴。さらに、碓屋研究室の村田は、*N*-(*p*-トルエンスルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン(TsDPEN)に加え、*N*-(*p*-トルエンスルホニル)-1,2-シクロヘキサレンジアミン(TsCYDN)を配位子とする Cp^* イリジウムおよびロジウム錯体を合成し、アセトフェノンの不斉水素移動型還元反応における触媒能を比較した^{14c}。その結果、Table 1-1に示すように、ルテニウムを中心金属とした触媒が最も高い活性を示すことがわかっている。また、ロジウムおよびイリジウム錯体の比較では、(*R,R*)-TsDPEN配位子から(*R,R*)-TsCYDN配位子に変えると、触媒活性と選択性が向上し、ジアミン配位子の骨格構造が触媒能に与える影響が大きいことがわかっている。

Table 1-1. 水素移動型還元反応におけるジアミン配位子およびルテニウム、ロジウム、イリジウム錯体間の活性の比較



chiral cat	yield, %	ee, %
Cp*RhCl[(<i>R,R</i>)-TscydN]	85	97
Cp*RhCl[(<i>R,R</i>)-Tsdpen]	14	90
Cp*IrCl[(<i>R,R</i>)-TscydN]	36	96
Cp*IrCl[(<i>R,R</i>)-Tsdpen]	7	85
RuCl[(<i>R,R</i>)-Tsdpen](<i>p</i> -cymene)	92	94

1級アミン配位子の効果は、*N*-スルホニルジアミン配位子だけでなく他のキレートアミン配位子においても見いだされ、新規触媒系の開発が積極的に行われてきた¹⁵。例えば、アミノアルコール¹⁶や α -アミノ酸¹⁷由来のキレートアミン錯体（O-Nキレート錯体）が合成され、その触媒能が明らかにされてきた。O-Nキレート錯体は*N*-スルホニルジアミン配位子を有する錯体（N-Nキレート錯体）と同様に2-プロパノールを水素源とした水素移動型還元反応の触媒となる。O-Nキレート錯体の系ではヒドリド（アミン）錯体およびアミド錯体の単離には至っていないが、N-Nキレート錯体と同様にアミンおよびアミド錯体が触媒活性種として機能していると考えられる。

一方、碓屋桑田研究室では、Figure 1-3 に示すように、アレーンルテニウムフラグメントを Cp*ルテニウムに置き換えた1級アミン-3級アミンキレート（N-Nキレート）錯体や1級あるいは2級アミン-3級ホスフィンキレート（P-Nキレート）錯体を用いた触媒系を開発している¹⁸。これらの錯体は分子状水素を活性化し、様々な極性官能基をもつ基質に適用可能な水素化触媒としてユニークな性質をもつことが明らかになっている。例えば、N-Nキレート錯体はケトンの水素化活性を有し^{18b}、P-Nキレート錯体はケトンよりも水素化を受けにくいエポキシド^{18c}やイミド^{18i,j}、*N,O*-アセタール^{18g}などに対しても高い水素化活性を示す。さらに、P-Nキレート錯体は水素化活性とともにアルコール/ケトン間の水素移動能が高く、例えば、光学活性2級アルコールのラセミ化反応^{18d}、アリルアルコールの異性化による飽和ケトンへの変換反応^{18e}、ケトンを受容体として用いるジオールの酸化的ラクトン化反応^{18g}に応用されている。

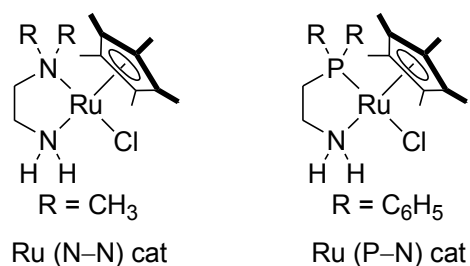


Figure 1-3. Cp*ルテニウム錯体

これらのCp*Ru部位をもつN-Nキレート錯体やP-Nキレート錯体に関しては、触媒活性種として推定されるアミド錯体やヒドリド（アミン）錯体は単離されていないが、上記の触媒反応はTsDPEN錯体などと同様に、アミド錯体とヒドリド（アミン）錯体の相互変換により反応が進行していると考えられる。キレート配位子の配位元素によって反応性の制御が可能であり、基質適用範囲の拡大や新たな反応開発に展開されている。

キレートアミン配位子の配位元素がもたらす電子的効果を明らかにする目的で、N-NおよびP-Nキレート配位子を有するカチオン性ルテニウムカルボニル錯体の赤外吸収スペクトルの比較をもとに、中心金属上の電子状態の評価が試みられている^{18a}。Figure 1-4に示すように、P-Nキレート錯体はN-Nキレート錯体よりもカルボニル配位子のCO伸縮振動による吸収が高波数側に観測される。三級ホスフィノ基はジメチルアミノ基とは異なり、 π 受容性を有しており、P-Nキレート錯体の方が金属上の電子密度が低く、金属からカルボニル配位子への逆供与が弱いことが赤外吸収スペクトルの結果に反映されている。このようなP-Nキレートアミン錯体のNH部位の高い酸性度は触媒機能と密接に関連している。

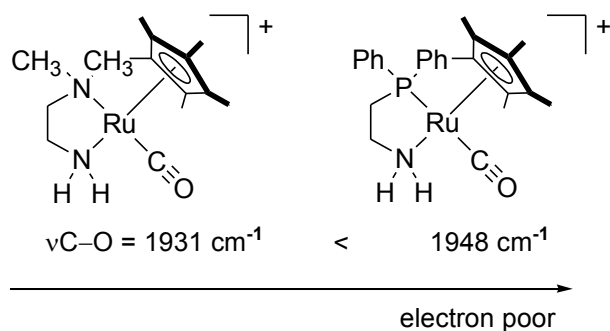
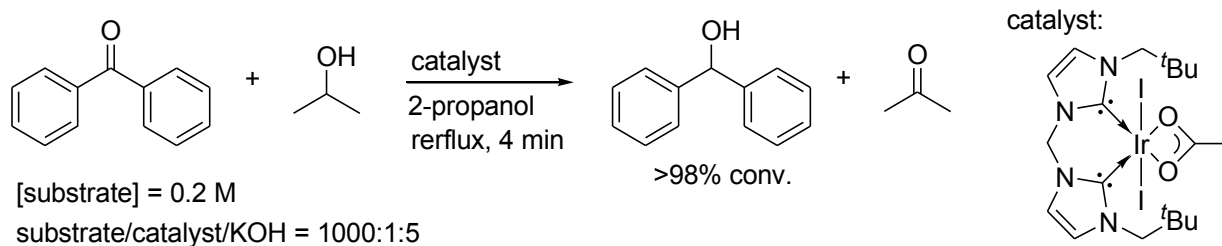


Figure 1-4. カルボニル錯体による中心金属上の電子密度の評価

第3節 高い還元能力をもつ遷移金属錯体

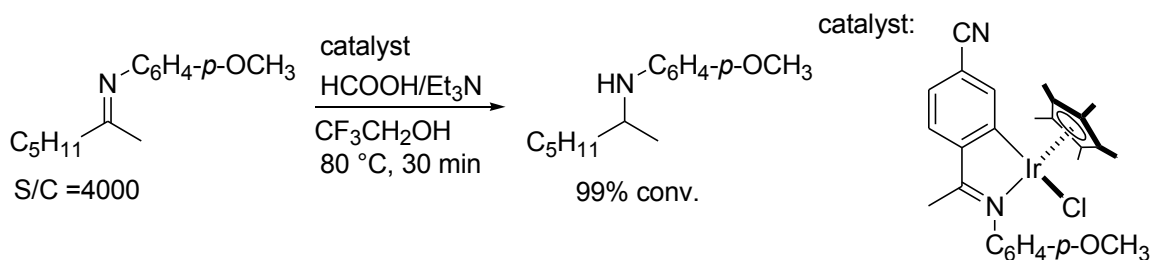
配位子が金属錯体に与える効果は、金属上の電子密度に影響を及ぼす電子的効果と金属上の反応場の空間的構造を変化させる立体的効果の二つに大別できる。遷移金属錯体では配位子の配位元素や置換基の種類によってその電子的および立体的効果を細かく調節できる特徴を有する。その一例として、第2節では、Cp*RuN-Nキレート錯体とP-Nキレート錯体の間では、中心金属の電子状態が変化し、反応性が大きく変化することを示した。このことは、配位子の配位元素を変えて金属上を電子豊富にする仕組みを施せば、還元能力を高めることができる可能性を示している。以下に、還元反応において高い触媒効率を実現した触媒系を示す。

Crabtreeらはビスカルベン配位子を有するイリジウム錯体を合成し、2-プロパノールを水素源とするベンゾフェノン水素移動型還元反応において高い活性を示すことを報告している¹⁹。Scheme 1-9に示すように、ネオペンチル基をN上にもつ錯体を用いた場合には、基質/触媒比=1000の条件であっても4分ではほぼ反応が完結する。N-ヘテロ環状カルベン配位子は強い電子供与性の効果を持ち、ホスフィンよりも強い配位力と電子供与能を示す結果、還元反応において高活性を示したと考えられる。

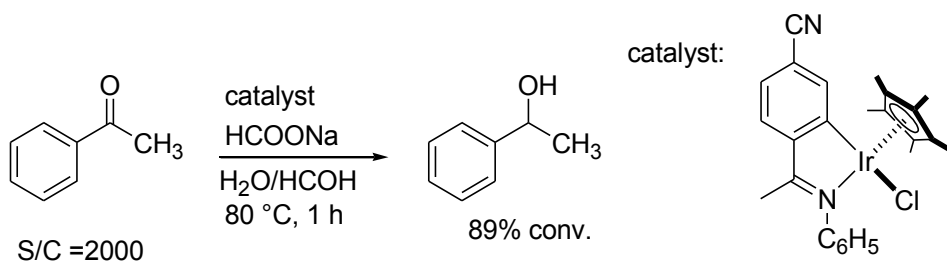


Scheme 1-9. ビスカルベン配位子を有するイリジウム錯体による水素移動反応

Xiaoらは、イミンのシクロメタル化により生成するC-Nキレートイミン錯体を用いた高効率な水素移動型還元触媒系を開発している。これらの錯体では、ギ酸/トリエチルアミンの共沸混合物を水素源としたイミンの還元反応^{20a} (Scheme 1-10) やギ酸ナトリウムを用いる水系でのケトンの還元反応^{20b} (Scheme 1-11) に適用されている。

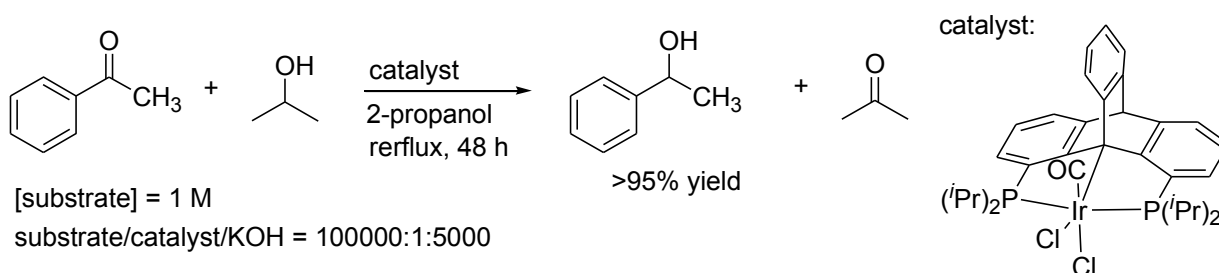


Scheme 1-10. C-Nキレートイミン錯体を用いたイミンの還元



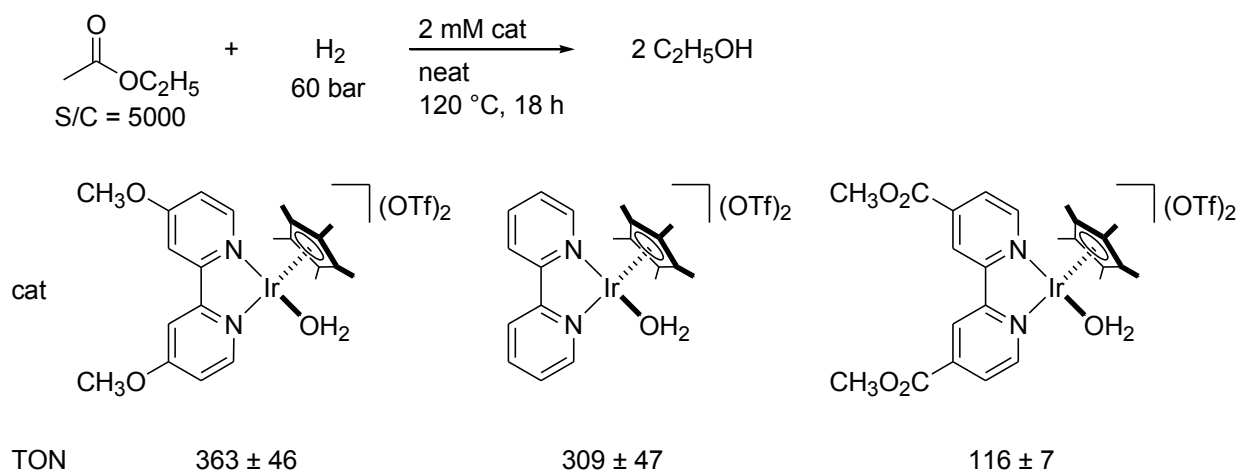
Scheme 1-11. C-N キレートイミン錯体を用いたケトンの還元

sp^3 炭素配位子は sp^2 炭素配位子よりもトランス影響が強く、高い求核性が期待できることから、金属- sp^3 炭素をもつ錯体触媒は還元触媒として活性の向上をもたらすと考えられる。実際、Gelman らは Scheme 1-12 に示すような sp^3 炭素を配位子としてもつ錯体を合成し、ケトンの水素移動型還元反応を報告しているが、基質/触媒比=100000 の条件であっても良好に反応が進行していることを示している²¹。



Scheme 1-12. Gelman らによる sp^3 炭素を配位子としてもつ錯体を用いたケトンの水素移動型還元反応

最近、Goldberg らは、ハーフサンドイッチ型ビピリジンイリジウム錯体を触媒とした中性条件におけるカルボン酸^{22a} やエステル類^{22b} の水素化反応を報告している。この触媒系では、Scheme 1-13 に示すように、ビピリジン上の置換基を変えた錯体による触媒効率の比較を行っている。ビピリジン上の置換基の電子供与性の効果が高いほど、触媒効率は向上する傾向にあり、メトキシ基をもつ錯体が最も高い還元能力を示した。



Scheme 1-13. ビピリジンイリジウム錯体を触媒としたエステル類の水素化反応

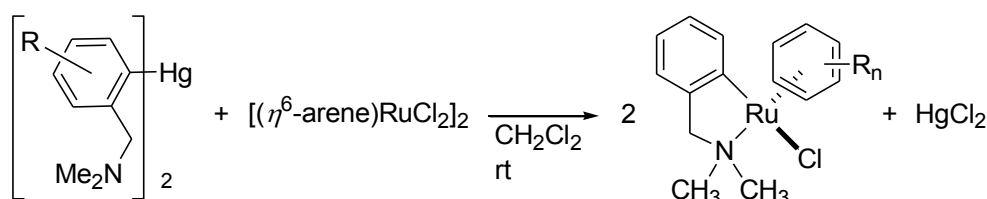
以上に示してきたように、電子供与性の置換基をもつ配位子、カルベン配位子や σ 供与性の sp^2 炭素-、あるいは sp^3 炭素-金属結合をもつ錯体では、高い還元能力を有する触媒系が多い。これは配位子によって、金属上の電子密度が向上し、ヒドリド錯体の求核性が向上するためと考えられる。

第4節 C-Nキレート配位子を有する錯体の合成と反応性

前節までで述べたとおり、キレート配位子の配位元素の違いは、錯体の反応性に大きな影響を与え得る。特に、電子供与性が強い炭素原子をもつキレートアミン錯体の構築が可能であれば、極めて高効率な極性不飽和結合の還元触媒系を実現できると考えられる。

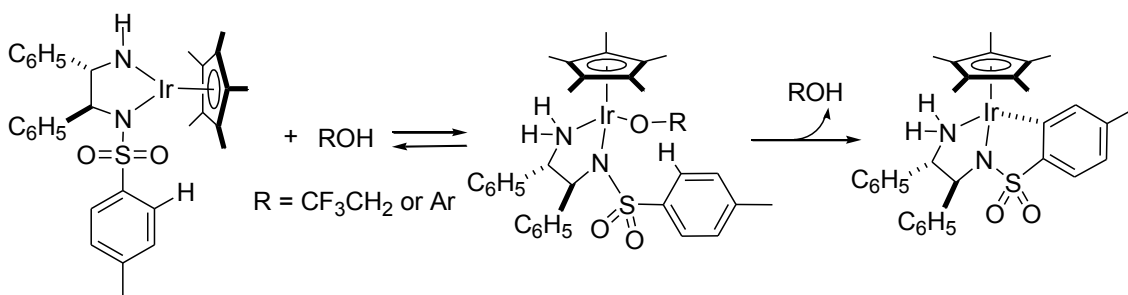
一方、遷移金属錯体における金属-炭素 σ 結合の構築は有機金属化学において最も重要な研究課題の一つである。これまで数多くのC-Nキレート錯体の合成が試みられている²³。その方法としては、酸化的付加²⁴、トランスメタル化²⁵やシクロメタル化²⁶を用いる方法が知られている。

パラジウム、白金などの10族遷移金属錯体では、上記の方法によって、多くのC-Nキレート錯体が合成されている。一方、8族・9族遷移金属を中心金属としたハーフサンドイッチ型錯体に関しても、トランスメタル化、シクロメタル化を用いたC-Nキレート錯体の合成例が既に報告されている。例えば、PfefferらはScheme 1-14に示すようにアレーン(ジクロリド)ルテニウムダイマー錯体に対する有機金属水銀試薬のトランスメタル化反応を経てC-Nキレート錯体を合成することに成功している^{19b}。しかし、この合成法は有機水銀を使用しているため毒性の問題がある。また、この有機水銀試薬を合成する際には強塩基を用いて炭素-水素結合を切断するため、アミンプロトンをもつC-Nキレート錯体への適用が困難である。



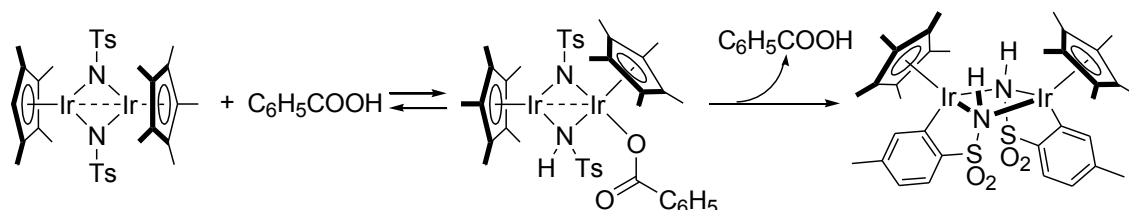
Scheme 1-14. トランスメタル化反応によるC-Nキレート錯体の合成

一方、碓屋桑田研究室ではスルホニルアミド配位子のシクロメタル化反応によって、金属-炭素結合が形成しC-Nキレート骨格を与えることを報告している。例えば、小池はScheme 1-15に示すように、スルホニルジアミン配位子を有するイリジウム錯体 $\text{Cp}^*\text{Ir}[\kappa^2(\text{N},\text{N})\text{-Tsdpen}]$ がアルコールやフェノール類の存在下でシクロメタル化し、金属-炭素結合が生成することを見いだしている²⁷。この錯体は原料のアミド錯体とは異なり、2-プロパノールを水素源としたケトンの水素移動型還元反応に対して不活性であり、系中で一度生成したメタラサイクル構造は安定である。さらに、このシクロメタル化反応はアルコキシ(アミン)錯体の生成を経て、非可逆的に進行していることが分かっている。



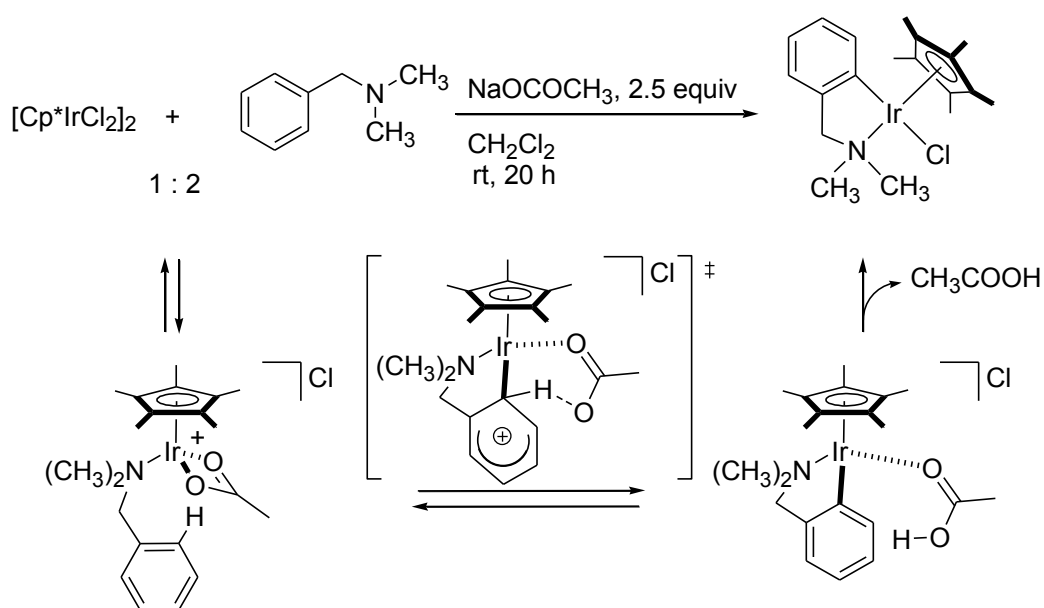
Scheme 1-15. アルコキソ（アミン）錯体を経由したシクロメタル化反応

また、スルホニルアミド配位子を有する Cp*イリジウム錯体のシクロメタル化反応は、単核錯体だけでなく二核錯体でも報告されている²⁸。Scheme 1-16 に示すように、碓屋桑田研究室の石渡は二核イリジウムイミド錯体に対し、安息香酸を作用させることで、二核 C-N キレート錯体を合成している。



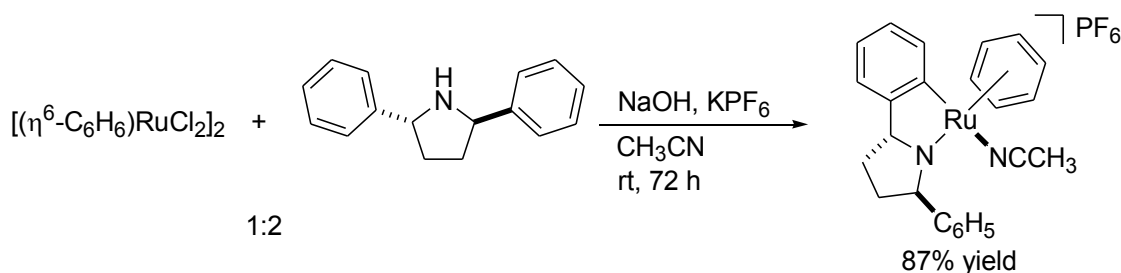
Scheme 1-16. 二核イリジウムイミド錯体と安息香酸の反応によるシクロメタル化反応

碓屋桑田研究室による報告以外にも、シクロメタル化反応によるハーフサンドイッチ型 C-N キレート錯体の合成例が存在する。Davies らは[Cp*IrCl₂]₂ に対し *N,N*-ジメチルベンジルアミンを酢酸ナトリウム存在下で反応させることにより、3級アミン配位子を有する C-N キレート錯体を合成した²⁹。酢酸ナトリウムの添加効果は計算化学を用いた研究によって説明されている^{29b}。Scheme 1-17 に示すように、シクロメタル化反応はクロリド錯体の配位子交換反応により生じるアセタト錯体を経由し、芳香環の求電子的な炭素-水素結合切断によるものと推定される。

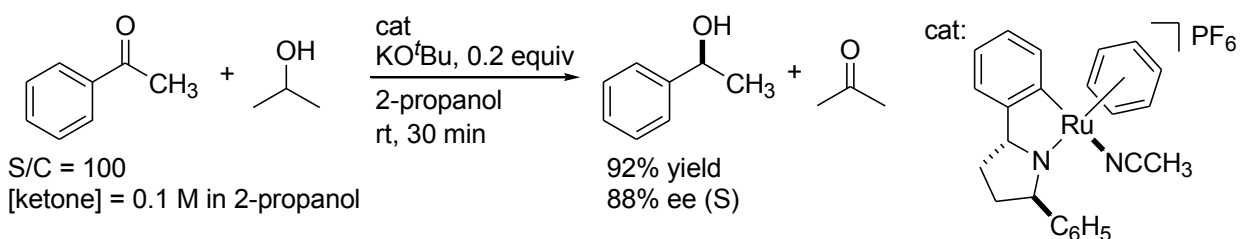


Scheme 1-17. Davies らによる酢酸ナトリウム存在下における *N,N*-ジメチルベンジルアミンのシクロメタル化反応

一方、プロテックなアミノ基を有する C-N キレート錯体は Pfeffer らにより報告されている。Scheme 1-18 に示すように、アレーン（ジクロリド）ルテニウムダイマー錯体に対し、アセトニトリル中、NaOH および KPF₆ 存在下で、ベンジルアミン類を作用させるとカチオン性 C-N キレート型ルテニウム錯体が得られる³⁰。さらに、このルテニウム錯体はケトン類の水素移動型還元反応に対して活性を示すことが明らかにされている³¹。Scheme 1-19 に示すように、この還元反応は極めて高速であり、基質/触媒比=100、30 分間の反応条件で、(S)-1-フェニルエタノールを 92% の収率で与え、そのエナンチオ選択性は 88% ee に達する。

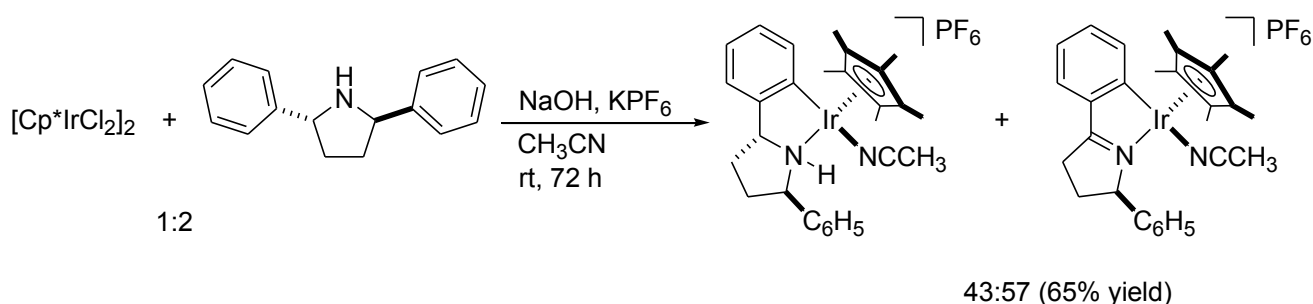


Scheme 1-18. カチオン性 C-N キレート型ルテニウム錯体の合成



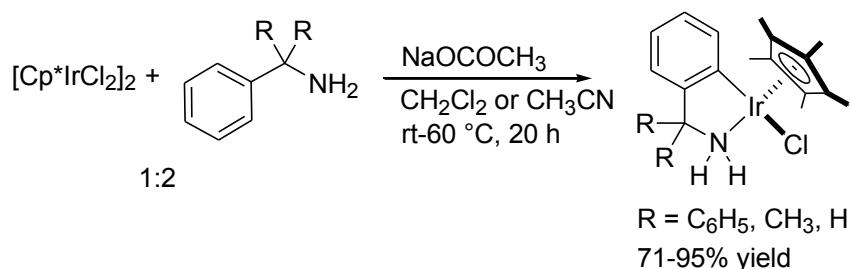
Scheme 1-19. カチオン性 C-N キレートルテニウム錯体によるケトンの水素移動型還元反応

また、カチオン性 C-N キレートルテニウム錯体の合成と同様の方法で、イリジウムおよびロジウム錯体のシクロメタル化反応を行うと、Scheme 1-20 に示すように、目的とする C-N キレートアミン錯体と配位子の脱水素反応により生じる C-N キレートイミン錯体との混合物が得られる³²。



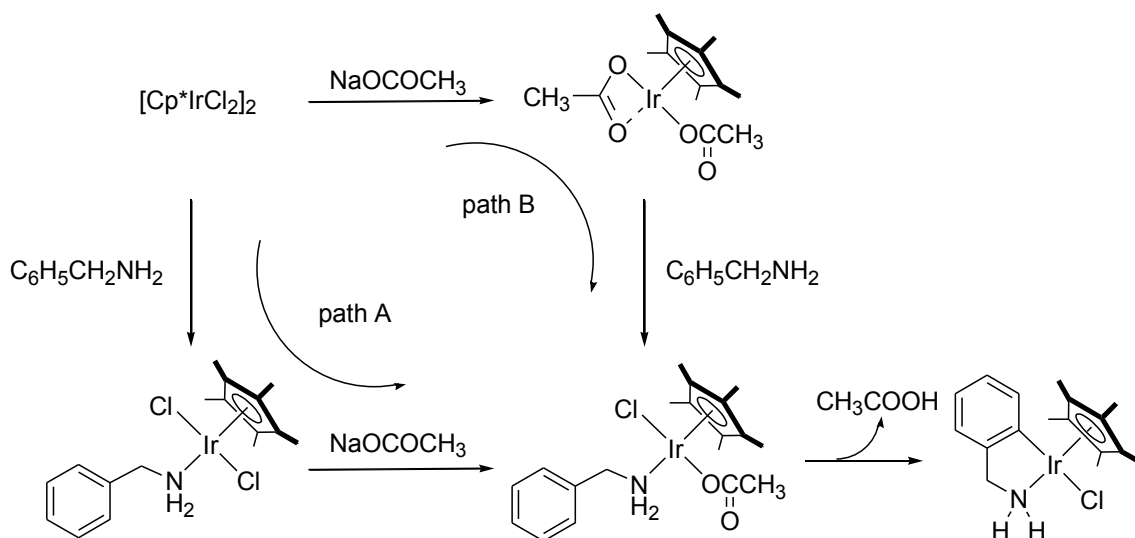
Scheme 1-20. カチオン性 C-N キレート型イリジウム錯体の合成の試み

碓屋桑田研究室の有田は酢酸ナトリウムを用いたプロテックなベンジルアミン類のシクロメタル化反応による C-N キレートイリジウム錯体の合成法を開発し、前駆体となるクロリド (アミン) 錯体からアミド錯体・ヒドリド (アミン) 錯体への変換にも成功している³³。Scheme 1-21 に示すようにジクロロメタンあるいはアセトニトリル溶媒中、酢酸ナトリウム存在下、 $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ に対して、2 当量のベンジルアミン類を反応させることにより、対応する C-N キレートイリジウム錯体が収率よく得られる。これは第 1 級アミン配位子を有する C-N キレート Cp^* イリジウム錯体を単離した初めての例である。またこれと同様の方法で、C-N キレート配位子を有する Cp^* ロジウム錯体およびアレーンルテニウム錯体も合成可能である。酢酸ナトリウムを用いた C-N キレート錯体の合成では、Scheme 1-20 に示したイミン錯体の生成は観測されていない。後に、Pfeffer とも酢酸ナトリウムを用いることで、イミン錯体の生成を抑え、選択的な C-N キレートアミン錯体の合成に成功している³⁴。



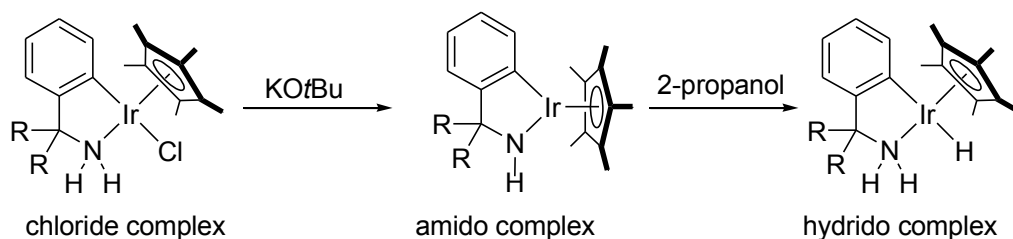
Scheme 1-21. 酢酸ナトリウムを用いた第 1 級ベンジルアミン類のシクロメタル化反応による C-N キレートイリジウム錯体の合成法

さらに、有田は、C-N キレート錯体を形成するシクロメタル化の反応経路についても検証している³⁵。まず、酢酸ナトリウムを加えずに、 $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ に対し、2 当量のベンジルアミンを反応させると、ベンジルアミンが窒素原子で単座配位した錯体得られる。一方、 $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ と酢酸ナトリウムとの反応で得られるジアセタト錯体 $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{OCOCH}_3)_2]$ ³⁶ に対し、ベンジルアミン類を作用させると、アセタト配位子を有する C-N キレート錯体を与える。これらの結果から、C-N キレート錯体のシクロメタル化では Scheme 1-22 に示すように、 $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ に対しベンジルアミン配位子が先に配位する経路 (path A) か、クロリド配位子とアセタト配位子の置換 (path B) を経て、ベンジルアミンが単座で配位した単核アセタト錯体を与え、この求電子的炭素-水素結合活性化により C-N キレート錯体が生成していることが示唆される。



Scheme 1-22. C-N キレート錯体を形成するシクロメタル化の反応経路

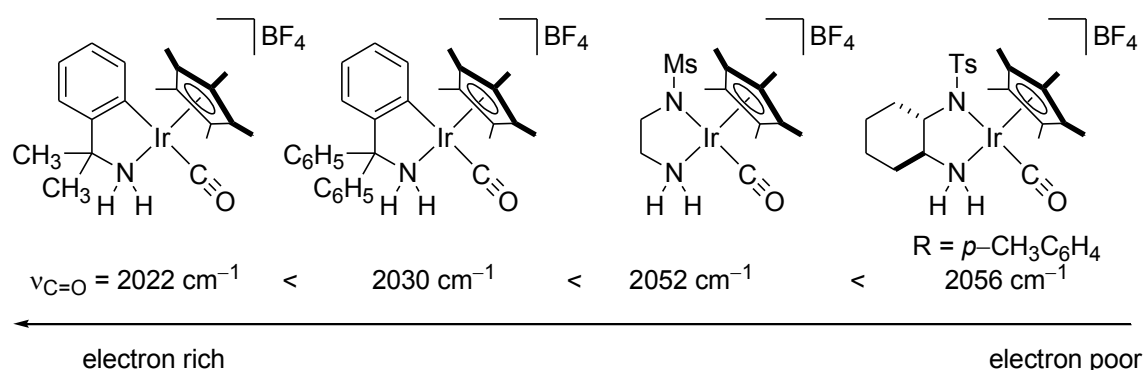
C-N キレートイリジウム錯体では、水素移動反応の活性種と考えられるアミド錯体およびヒドリド (アミン) 錯体も単離されている³²。Scheme 1-23 に示すように、C-N キレート性クロロドイリジウム錯体に対し、ジクロロメタン溶媒中、室温で塩基として $\text{KO}t\text{Bu}$ を作用させることにより、16 電子アミド錯体に特徴的な濃い紫色の C-N キレート性アミドイリジウム錯体が生成する。さらに、このアミド錯体を 2-プロパノール中で攪拌することで、C-N キレート性ヒドリド (アミン) イリジウム錯体に変換される。水素移動型還元反応の触媒活性種と考えられるアミド錯体、ヒドリド (アミン) 錯体の両者を単離できたのは、N-スルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミンから誘導される N-N キレート錯体^{11b} 以外では初めての例である。



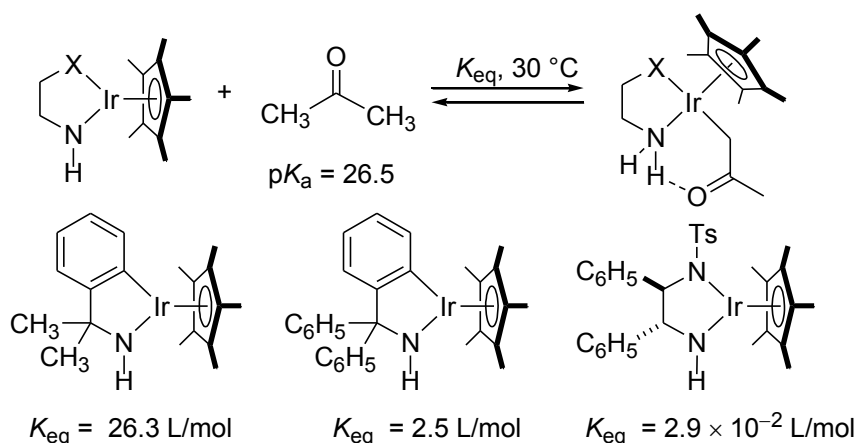
Scheme 1-23. C-N キレートイリジウム錯体での水素移動反応の活性種であるアミド錯体およびヒドリド (アミン) 錯体への変換反応

C-N キレート配位子の炭素原子がもたらす電子的効果は、C-N および N-N キレート配位子を有するカチオン性 (カルボニル) イリジウム錯体の赤外吸収スペクトルの比較から明らかになっている (Figure 1-5)。すなわち、C-N キレート錯体は N-N キレート錯体よりもカルボニル配位子の CO 伸縮振動による吸収が低波数側に観測されており、金属からカルボニル配位子への逆供与が強く、金属中心が電子的に豊富であることがわかる。

Figure 1-5. カチオン性カルボニル錯体の赤外吸収スペクトルの比較による金属上の電子状態の評価



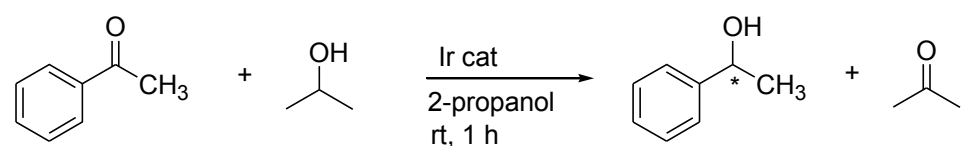
この結果から、16 電子 C-N キレート性イリジウムアミド錯体の塩基性は N-N キレート錯体と比べて高いことが期待される。実際、アミド錯体は比較的酸性度の低いアセトン (pKa = 26.5, DMSO 中) とも反応し、カルボニル基の α 位の脱プロトン化に伴い、アセトニル (アミン) 錯体を与える。この反応は Scheme 1-24 に示すように可逆的であり、溶液中で平衡が観測される。類似の N-N キレート錯体でもアミド錯体-アセトニル (アミン) 錯体間の平衡は存在するが、その平衡定数は C-N キレート錯体の場合よりも著しく小さい値であり、N-N キレート錯体ではアミド錯体側に平衡が偏っている。このことから、C-N キレートアミド錯体は N-N キレートアミド錯体よりも塩基性が高いことが裏付けられる。



Scheme 1-24. イリジウムアミド錯体とアセトンの反応による塩基性度の評価

C-N キレート配位子の σ 供与性による中心金属の電子密度の上昇は、18 電子ヒドリド (アミン) 錯体におけるヒドリド配位子の求核性の向上をもたらすことが期待される。実際に、C-N キレート錯体は 2-プロパノールを水素源としたケトンの水素移動型還元反応に対して高い活性を示す。

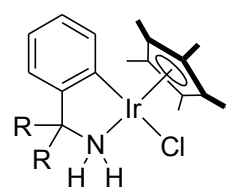
様々なプロトン性アミン配位子をもつ錯体を触媒として用い、2-プロパノール中、室温下、基質／触媒比 = 100、基質濃度 0.1 M の条件で、アセトフェノンの水素移動型還元反応を行った結果を Scheme 1-25 に示す。その結果、いずれの C-N キレート錯体も 1 時間の反応で 1-フェニルエタノールを良好な収率で与えた。ヒドリド (アミン) 錯体 **3a,3b** だけでなく、アミド錯体 **2a,2b** や、クロリド錯体 **1a-1f** に対して塩基を加えた系でも反応はほぼ同様に進行し、イリジウム、ロジウムおよびルテニウムいずれの錯体も活性を示した。また、C-N キレート錯体の触媒活性は既存の N-N キレート錯体よりも高いことがわかった。これは、C-N キレート錯体のヒドリド配位子の求核性が N-N キレート錯体よりも高いことを反映した結果と考えている。



S/C = 100

[ketone] = 0.1 M in 2-propanol

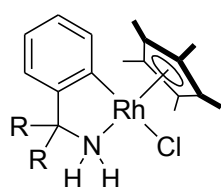
a, c, e: R = C₆H₅
b, d, f: R = CH₃



+ KO^tBu, 1.2 equiv

1a: 94% yield

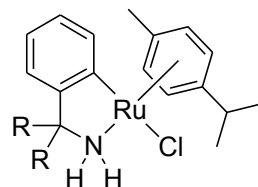
1b: 80% yield



+ KO^tBu, 1.2 equiv

1c: 84% yield

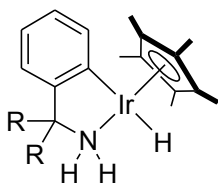
1d: 88% yield



+ KO^tBu, 1.2 equiv

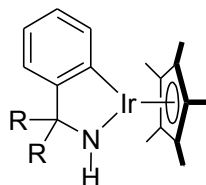
1e: 86% yield

1f: 94% yield



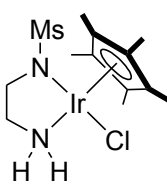
3a: 98% yield

3b: 88% yield



2a: 96% yield

2b: 95% yield



+ KO^tBu, 1.2 equiv

2% yield

Scheme 1-25. C-N キレート錯体によるアセトフェノンの水素移動型還元反応

第5節 本研究の目的と位置づけ

上述のように、ベンジルアミン骨格を基にした C-N キレート配位子は、中心金属上の電子密度を高め、触媒活性種であるアミド錯体の塩基性やヒドリド (アミン) 錯体の求核性の向上に寄与する。この性質が、C-N キレート錯体が水素移動触媒として高い活性を示すことと関連することから、本研究では C-N キレート錯体の特徴を利用した、新たな触媒系の開発を目指している。また、光学活性な C-N キレート錯体を設計し、不斉触媒反応への展開を図った。

本論文は6章と実験項および補章から構成されている。

第1章では序論として本研究の目的を述べた。

第2章「水素移動触媒と酵素の複合触媒系による第2級アルコールの動的速度論的光学分割」では、C-N キレート錯体の水素移動能を第2級アルコールのラセミ化反応によって評価するとともに、酵素による立体選択的エステル化を組み合わせた動的速度論的光学分割への適用を試みた。

第3章「光学活性 C-N キレートイリジウム錯体によるケトンの不斉還元反応におけるエナンチオ選択性の制御」では、光学活性 C-N キレート錯体を新たに合成し、ケトンの不斉水素移動型還元反応における水素移動活性およびエナンチオ選択性を精査した。さらに、C-N キレート錯体の構造とエナンチオ選択性の相関について考察した。

第4章「カチオン性 C-N キレートイリジウム・ロジウム錯体の水素化触媒機能」では、触媒的水素化反応への適用を目指すことを目的として、C-N キレート錯体による分子状水素の活性化法について追求した。さらに、得られた知見をもとに、イミンや難還元性のニトリル類の水素化反応への展開を図った。

第5章「プロティックアミン C-N キレートイリジウム錯体を用いる二酸化炭素の水素移動型還元反応」では、C-N キレート錯体の高い水素移動活性を活かした反応として、二酸化炭素のアルコールを水素源とする還元反応を開発した。

第6章では本研究成果を総括した。

補章「芳香族アミン類のシクロメタル化反応による新規 C-N キレートイリジウム錯体の合成」では、プロトン性の高い芳香族アミン類のシクロメタル化反応による新規なアザメタラサイクルの合成について研究した。

References

1. de Graauw, C. F.; Peters, J. A.; van Bekkum, H.; Huskens, J. *Synthesis* **1994**, 1007-1017.
2. (a) Young, J. F.; Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Wilkinson, G. *Chem. Commun.* **1965**, 131-132.
(b) Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711.
3. (a) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *Chem. Commun.* **1968**, 1445-1446.
(b) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 10-11.
4. Dang, T. P.; Kagan, H. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481.
5. (a) Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L. Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *99*, 5946-5952.
(b) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7934.
6. (a) Knowles, W. S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106-112.
(b) Knowles, W. S. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 3-13.
7. Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Inoue, S.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 629-631.
8. (a) Ohkuma, T.; Ooka, H.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2675-2676.
(b) Ohkuma, T.; Ooka, H.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10417-10418.
9. (a) Abdur-Rashid, K.; Faatz, M.; Lough, A. J.; Morris, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7473-7474.
(b) Ohkuma, T.; Koizumi, M.; Muñiz, K.; Hilt, G.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6508-6509.
10. (a) Hartmann, R.; Chen, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *41*, 3581-3585.
(b) Hartmann, R.; Chen, P. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1353-1359.
(c) Abdur-Rashid, K.; Clapham, S. E.; Hadzovic, A.; Harvey, J. N.; Lough, A. J.; Morris, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15104-15118.
(d) Sandoval, C. A.; Ohkuma, T.; Muñiz, K.; Hilt, G.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13490-13503.
(e) Hamilton, R. J.; Leong, C. G.; Bigam, G.; Miskolzie, M.; Bergens, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4152-4153.
(f) Hamilton, R. J.; Bergens, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13700-13701.
(g) Hamilton, R. J.; Bergens, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11979-11987.
(h) Luliis, M. Z. -D.; Morris, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11263-11269.
11. (a) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562-7563.
(b) Haack, K. -J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 285-288.
(c) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97-102.
(d) Sandoval, C. A.; Ohkuma, T.; Muniz, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13490-13503.
12. (a) Yamakawa, M.; Ito, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1466-1478.
(b) Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashiguchi, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931-7944.
(c) Casey, C. P.; Johnson, J. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1998-2001.
(d) Alonso, D. A.; Bradt, P.; Nordin, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9580.
13. Dub, P. A.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2604-2619.

14. (a) Mashima, K.; Abe, T.; Tani, K. *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 1199-1200.
(b) Mashima, K.; Abe, T.; Tani, K. *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 1201-1202.
(c) Murata, K.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2186-2187.
(d) Hamada, K.; Torii, T.; Izawa, K.; Ikariya, T. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7411-7417.
15. (a) Ikariya, T.; Blacker, A. J. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1300-1308.
(b) Ikariya, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2011**, *84*, 1-16.
16. (a) Yamada, I.; Noyori, R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3425-3427.
(b) Takehara, J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Inoue, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Chem. Commun.* **1996**, 233-237.
(c) Suzuki, T.; Morita, K.; Tsuchida, M.; Hiroi, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1601-1602.
(d) Suzuki, T.; Morita, K.; Tsuchida, M.; Hiroi, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2361-2363.
(e) Suzuki, T.; Morita, K.; Matsuo, Y.; Hiroi, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2003-2006.
17. Ohta, T.; Nakahara, J.; Shigemura, Y.; Hiroi, K.; Fukukawa, I. *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 491-492.
18. (a) Ito, M.; Ikariya, T. *Chem. Commun.* **2007**, 5134-5142.
(b) Ito, M.; Hirakawa, M.; Murata, K.; Ikariya, T. *Organometallics* **2001**, *20*, 379-381.
(c) Ito, M.; Hirakawa, M.; Osaku, A.; Ikariya, T. *Organometallics* **2003**, *22*, 4190-4192.
(d) Ito, M.; Osaku, A.; Kitahara, S.; Hirakawa, M.; Ikariya, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7521-7523.
(e) Ito, M.; Kitahara, S.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6172-6173.
(f) Ito, M.; Sakaguchi, A.; Kobayashi, C.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 290-291.
(g) Ito, M.; Osaku, A.; Shiibashi, A.; Ikariya, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1821-1824.
(h) Ito, M.; Koo, L. W.; Himizu, A.; Kobayashi, C.; Sakaguchi, A.; Ikariya, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1324-1327.
(i) Ito, M.; Kobayashi, C.; Himizu, A.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11414-11415.
(j) Ito, M.; Ootsuka, T.; Watari, R.; Shiibashi, A.; Himizu, A.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4240-4242.
19. Albrecht, M.; Miecznikowski, J. R.; Samuel, A.; Faller, J. W.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **2002**, *21*, 3596-3604.
20. (a) Wang, C.; Pettman, A.; Bacsá, J.; Xiao J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 7548-7552.
(b) Wei, Y.; Xue, D.; Lei, Q.; Wang C.; Xiao J. *Green Chem.* **2013**, *15*, 629-634.
21. Azerraf, C.; Gelman, D. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10364-10368.
22. (a) Brewster, T. P.; Miller, A. J. M.; Heinekey, D. M.; Goldberg, K. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16022-16025.
(b) Brewster, T. P.; Rezayee, N. M.; Culakova, Z.; Sanford, M. S.; Goldberg, K. I. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3113-3117.
23. (a) Albrecht, M.; van Koten, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3750-3781.
(b) Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527-2571.
(c) Han, Y.-F.; Jin, G.-X. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2799-2823.
24. (a) Grove, D. M.; van Koten, G.; Ubbels, H. J. C.; Zoet, R.; Spek, A. L. *Organometallics* **1984**, *3*, 1003-1009.

- (b) van Beek, J. A. M., van Koten, G.; Ramp, M. J.; Coenjaarts, N. C.; Grove, D. M.; Goubnitz, K.; Zoutberg, M. C.; Stam, C. H.; Smeets, W. J. J.; Spek, A. L. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 3059-3068.
- (c) van de Kuil, L. A.; Luitjes, H. Grove, D. M.; Zwicker, J. W.; van der Linden, J. G. M.; Roelofsen, A. M.; Jenneskens, L. W.; Drenth, W.; van Koten, G. *Organometallics* **1994**, *13*, 468-477.
- (d) Canty, A. J.; Patel, J.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *599*, 195-199.
- (e) Rodríguez, G.; Albrecht, M.; Schoenmaker, J.; Ford, A.; Lutz, M.; Spek, A. L.; van Koten, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5127-5138.
25. (a) Grove, D. M.; van Koten, G.; Louwen, J. N.; Noltes, J. G.; Spek, A. L.; Ubbels, H. J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6609-6616.
- (b) Pfeffer, M.; Sutter, J. P.; Urrlolabietia, E. P. *Inorg. Chem. Acta.* **1996**, *249*, 63-67.
- (c) Atter, S.; Nelson, J. H.; de Cian, A.; Sutter, J. P.; Pfeffer, M. *Organometallics* **1995**, *14*, 4559-4569.
- (d) Steenwinkel, P.; James, S. T.; Grove, D. M.; Veldman, N.; Spek, A. L.; van Koten, G. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1440-1445.
- (e) Donkervoort, J. G.; Vicario, J. L.; Rijnberg, E.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; van Koten, G. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *550*, 463-467.
- (f) Albrecht, M.; Kocks, B. M.; Spek, A. L.; van Koten, G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 271-286.
26. (a) Ryabov, A. D. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 403-424.
- (b) Trofimenko, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1808-1809.
- (c) Trofimenko, S. *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 1215-1221.
- (d) Vila, J. M.; Gayoso, M.; Pereira, M. T.; Torres, M. L.; Fernández, A.; Ortigueira, J. M. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *532*, 171-180.
- (e) Rüttimann, S.; Bernardinelli, G.; Williams, A. F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 392-394.
- (f) Gayathri, V.; Leelamani, E. G.; Gowda, N. M. N.; Reddy, G. K. N. *Polyhedron* **1999**, *18*, 2351-2360.
- (g) Beley, M.; Collin, J. -P.; Sauvage, J. -P. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 4539-4543.
- (h) van der Zeijden, A. A. H.; van Koten, G.; Luijk, R.; Vrieze, K.; Slob, C.; Krabbendam, H.; Spek, A. L. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 1014-1019.
- (i) Steenwinkel, P.; Gossage, R. A.; van Koten, G. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 759-762.
- (j) Steenwinkel, P.; Gossage, R. A.; Grove, D. M.; van Koten, G. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 763-768.
- (k) Canty, A. J.; Minchin, N. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1987**, 1477-1483.
- (l) Hartshorn, C. M.; Steel, P. J. *Organometallics* **1998**, *17*, 3487-3496.
- (m) Cárdenas, D.; Echararren, A. M. *Organometallics* **1999**, *18*, 3337-3341.
27. Koike, T.; Ikariya, T. *Organometallics* **2005**, *24*, 724-730.
28. Ishiwata, K.; Kuwata, S.; Ikariya, T. *Organometallics* **2006**, *25*, 5173-5175.
29. (a) Davies, D. L.; Al-Duaij, O.; Fawcett, J.; Giardiello, M.; Hilton, S. T.; Russell, D. R. *Dalton Trans.* **2003**, 4132-4138.
- (b) Davies, D. L.; Donald, S. M. A.; Al-Duaij, O.; Macgregor, S. A.; Pölleth, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4210-4211.
30. (a) Fernandez, S.; Pfeffer, M.; Ritleng, V.; Sirlin, C. *Organometallics* **1999**, *18*, 2390-2394.

- (b) Ritleng, V.; Bertani, P.; Pfeffer, M.; Sirlin, C.; Hirschinger, J. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 5117-5122.
- (c) Sortais, J. -B.; Pannetier, N.; Clément, N.; Barloy, L.; Sirlin, C.; Pfeffer, M.; Kyritsakas, N. *Organometallics* **2007**, *26*, 1868-1874.
31. (a) Sortais, J. -B.; Ritleng, V.; Voelklin, A.; Houigue, A.; Smail, H.; Barloy, L.; Sirlin, C.; Verzijl, G. K. M.; Boogers, J. A. F.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Pfeffer, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1247-1250.
- (b) Pannetier, N.; Sortais, J.-B.; Dieng, P. S.; Barloy, L.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Organometallics* **2008**, *27*, 5852-5859.
- (c) Jerphagnon, T.; Haak, R.; Berthiol, F.; Gayet, A. J. A.; Ritleng, V.; Holuigue, A.; Pannetier, N.; Pfeffer, M.; Voelklin, A.; Lefort, L.; Verzijl, G.; Tarabiono, C.; Janssen, D. B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; de Vries, J. G. *Top. Catal.* **2010**, *53*, 1002-1008.
- (d) Pannetier, N.; Sortais, J.-B.; Issenhuth, J.-T.; Barloy, L.; Sirlin, C.; Holuigue, A.; Lefort, L.; Panella, L.; de Vries, J. G.; Pfeffer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2844-2852.
32. (a) Sortais, J. -B.; Pannetier, N.; Holuigue, A.; Barloy, L.; Sirlin, C.; Pfeffer, M.; Kyritsakas, N. *Organometallics* **2007**, *26*, 1856-1867.
- (b) Barloy, L.; Issenhuth, J.-T.; Weaver, M. G.; Pannetier, N.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Organometallics* **2011**, *30*, 1168-1174.
33. Arita, S.; Koike, T.; Kayaki, Y.; Ikariya, T. *Organometallics* **2008**, *27*, 2795-2802.
34. Féghali, E.; Barloy, L.; Issenhuth, J.-T.; Karmazin-Brelot, L.; Bailly, C.; Pfeffer, M. *Organometallics* **2013**, *32*, 6186-6194.
35. Arita, S. *Master Thesis at Tokyo Institute of Technology* **2008**.
36. Kang, J. W.; Maitlis, P. M. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *30*, 127-133.

第 2 章

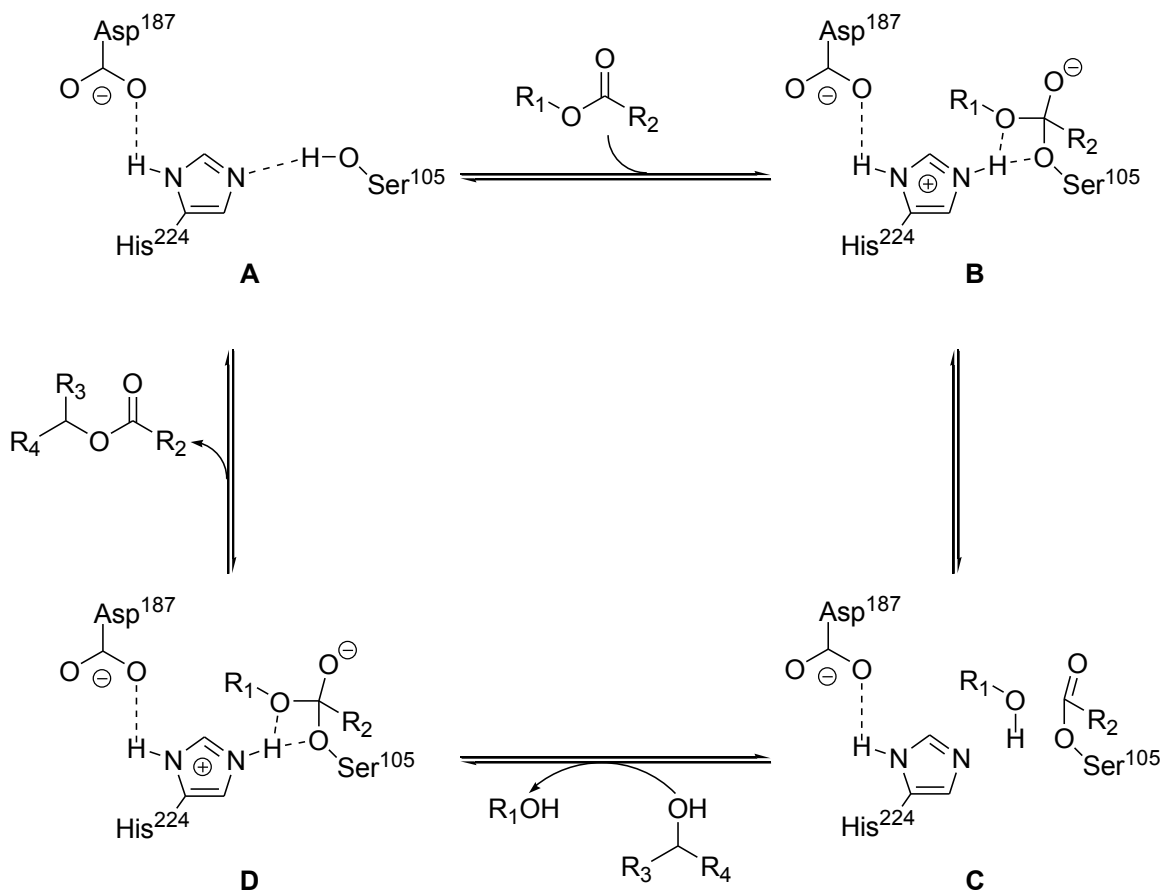
水素移動触媒と酵素の複合触媒系による
第 2 級アルコールの動的速度論的光学分割

第1節 緒言

有機合成化学において、光学活性な第2級アルコールは最も基本的なキラルビルディングブロックの1つである。その高選択的な合成法の一例として、加水分解酵素であるリパーゼによる立体特異的なエステル化を用いたラセミ体の第2級アルコールの速度論的光学分割が知られている。この方法は官能基許容性が高く、実用的なレベルに達しており非常に有用である¹。

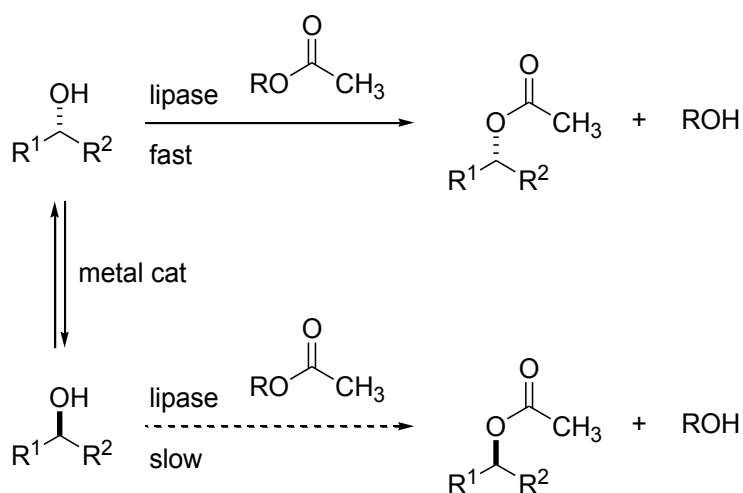
リパーゼの構造は1990年にX線構造解析によって解明され、反応機構が推定されている²。リパーゼの活性化中心はセリン、ヒスチジン、アスパラギン酸の3つの残基で構成されており、Scheme 2-1 に示す機構で、カルボン酸エステルの加水分解やその逆反応であるアルコールのエステル化反応を促進する³。エステル化反応ではまず、3つのアミノ酸の水素結合を介してセリン残基のヒドロキシル基の求核性が高まり、アシル化剤のカルボニル基に攻撃する(A→B)。その結果、酵素がアシル化された中間体Cが生じる。その後、基質のアルコールが中間体のアシル部位に求核攻撃することで、エステルが生成する。

一般には、リパーゼによる基質分子のキラリティーの認識は、Kazlauskasの法則に従うことが知られている⁴。大きな置換基と中程度あるいは小さい置換基をもつアルコール基質があるとき、リパーゼの2か所の空隙に置換基の大きさを合わせるように基質が収まることでエナンチオ識別が行われ、R体の生成物が高効率・高選択的に得られる。



Scheme 2-1. CALB のエステル交換反応の機構

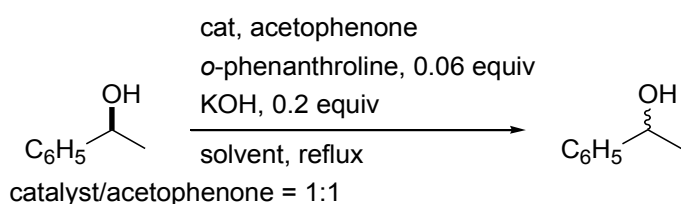
しかし、この方法では、ラセミ体のアルコールの一方のみが特異的に反応するため、エステル化体の収率は最大でも 50% であり、未反応のアルコール基質が光学活性体として残る。ここでリパーゼに適合しないアルコールをラセミ化させることができれば、アルコールを定量的に光学活性なエステルへと変換することが可能になる。このようなエナンチオマーのラセミ化反応を組み合わせた Scheme 2-2 に示す動的速度論的光学分割 (Dynamic Kinetic Resolution; DKR) がこれまでに研究されている⁵。



Scheme 2-2. 金属触媒によるラセミ化反応と酵素によるエステル交換反応の複合触媒系による第 2 級アルコールの動的速度論的光学分割 (DKR)

遷移金属錯体による第 2 級アルコールのラセミ化反応と酵素によるエステル化反応を組み合わせた動的速度論的光学分割 (DKR) は、1996 年に初めて Williams らにより報告されている。Williams らは第 2 級アルコールのラセミ化反応に有効な触媒探索結果 (Table 2-1) をもとに、酵素共存下で酢酸ビニルをアセチル化剤とするラセミ体 1-フェニルエタノールの動的速度論的光学分割 (DKR) を初めて報告した。

Table 2-2 に示すように、アルミニウム触媒およびロジウム触媒の存在下、光学活性エステルが 50% 以上の収率で得られており、DKR が進行していることがわかる。しかし、アルミニウム触媒 $\text{Al}(\text{O}i\text{Pr})_3$ を用いた時には、 80°C の高温条件が必要であり、生成物のエナンチオ選択性も 20% ee にとどまっている。ロジウム触媒 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ を用いた場合には、98% ee と高いエナンチオ選択性を示したが、ラセミ化触媒の活性が十分ではなく、72 時間の反応時間でも 60% の転化率にとどまっている。

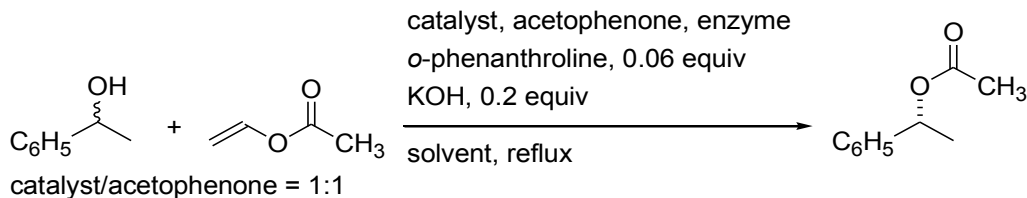
Table 2-1. Williams らにより報告された遷移金属錯体による第2級アルコールのラセミ化反応

catalyst	S/C	time, h	solvent ^a	% yield	% ee
[IrCl(coe)] ₂	33	24	CH ₂ Cl ₂	70	8
Al(O <i>i</i> Pr) ₃ ^b	5	72	C ₆ H ₁₂	80	0
RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	33	48	CH ₂ Cl ₂	71	51
[RhCl(cod)] ₂	33	72	CH ₂ Cl ₂	69	39
Rh ₂ (OAc) ₄ ^c	33	72	CH ₂ Cl ₂	69	39

^a The reaction were conducted under reflux condition.

^b In this case no potassium hydroxide or *o*-phenanthroline were added.

^c catalyst/acetophenone = 1:0.35

Table 2-2. Williams らにより報告された遷移金属錯体による第2級アルコールの動的速度論的光学分割

catalyst	S/C	enzyme	time, h	temp., °C	% conv.	% ee
[IrCl(coe)] ₂ ^a	33	PSL ^d	96	60 ^f	91	2
Al(O <i>i</i> Pr) ₃ ^b	5	PFL ^e	72	80 ^f	86	20
[RhCl(cod)] ₂	33	PFL ^e	144	50 ^g	76	80
Rh ₂ (OAc) ₄ ^c	50	PFL ^e	72	20 ^f	20	98

^a Base activated Amberlite was used in place to KOH.

^b No added KOH or *o*-phenanthroline.

^c No added KOH.

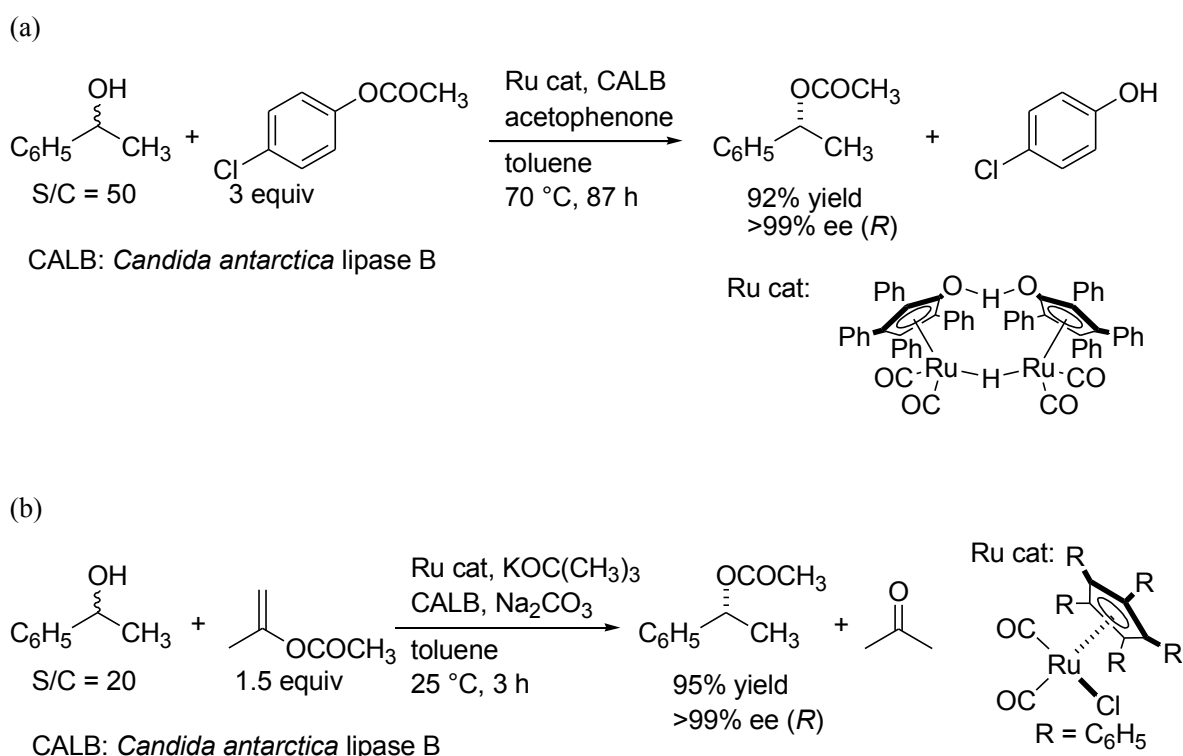
^d *Pseudomonas species* Lipase.

^e *Pseudomonas fluorescenes* Lipase.

^f Conducted in vinyl acetate/cyclohexane (2:1).

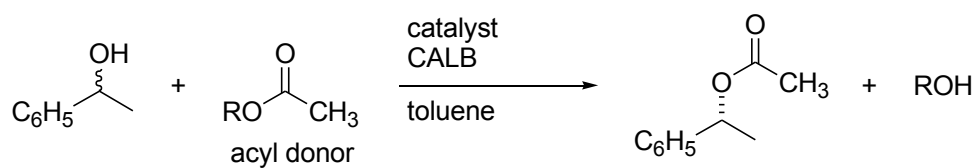
^g Conducted in vinyl acetate/CH₂Cl₂ (3:1).

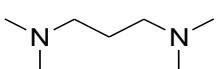
その後、Bäckvall⁷、Park⁸や他のグループによって、Shvo 錯体や他の関連するルテニウム錯体⁹が第2級アルコールの動的速度論的光学分割に有効であることが明らかになっている。以下では、それらのうち代表的な例を2つ取り上げて、その詳細について述べる。Scheme 2-3(a)に示した例は、触媒活性種を発生させるためにアセトフェノンの添加と比較的高い反応温度が必要である^{7b}。Scheme 2-3(b)に示す例では、室温下、速やかに反応が進行しているが、触媒前駆体から触媒活性種を発生させるために塩基の添加が必要である^{7k}。この他の第2級アルコールの動的速度論的光学分割の報告例を Table 2-3 にまとめる。これらの動的速度論的光学分割ではいずれも、ラセミ化反応に高温条件あるいは塩基の添加が必要であり、改善の余地がある。



Scheme 2-3. Bäckvall らにより報告された第2級アルコールの動的速度論的光学分割

Table 2-3. 遷移金属触媒による第2級アルコールの動的速度論的光学分割の研究例



entry	catalyst	S/C	acyl donor	temp, °C	additives	time, h	% yield	% ee
1 ^{7b}	A	50	PCPA	70	acetophenone, 1 equiv	87	92	>99
2 ^{8a}	B	20	PCPA	60	O ₂ , 1.5 mol%, NEt ₃ , 1.0 equiv	43	96	>99
3 ^{8c}	C	33	TFEA	80	NEt ₃ , 1.0 equiv	45	80	>99
4 ^{9a}	C	33	PCPA	80	 , 30 mol % acetophenone, 50 mol%	45	80	>99
5 ^{8b}	D	25	IPA	25	KOtBu, 5 mol% Na ₂ CO ₃ , 1.0 equiv	30	97	>99
6 ^{7k}	E	20	IPA	25	KOtBu 5 mol% Na ₂ CO ₃ 1.0 equiv	3	98	>99
7 ^{9d}	F	25	IPA	25	KOtBu 5 mol% Na ₂ CO ₃ 3.0 equiv	24	94	>99
8 ^{8g}	G	25	IPA	25	Ag ₂ O 1.0 equiv	6	98	>99
9 ^{9c}	H	20	IPA	25	K ₃ PO ₄ 1.0 equiv molecular sieves	10	97	>99
10 ^{8e}	I	25	IPA	25	K ₃ PO ₄ 1.0 equiv	20	99	>99
11 ^{8g}	J	25	IPA	25	K ₃ PO ₄ 1.0 equiv	20	99	>99

Entry 2 PCL (*Pseudomonas cepacia* lipase) as enzyme and CH₂Cl₂ as solvent were used.

Entry 3 LPS-TN as enzyme and [BMIm]PF₆ as solvent were used.

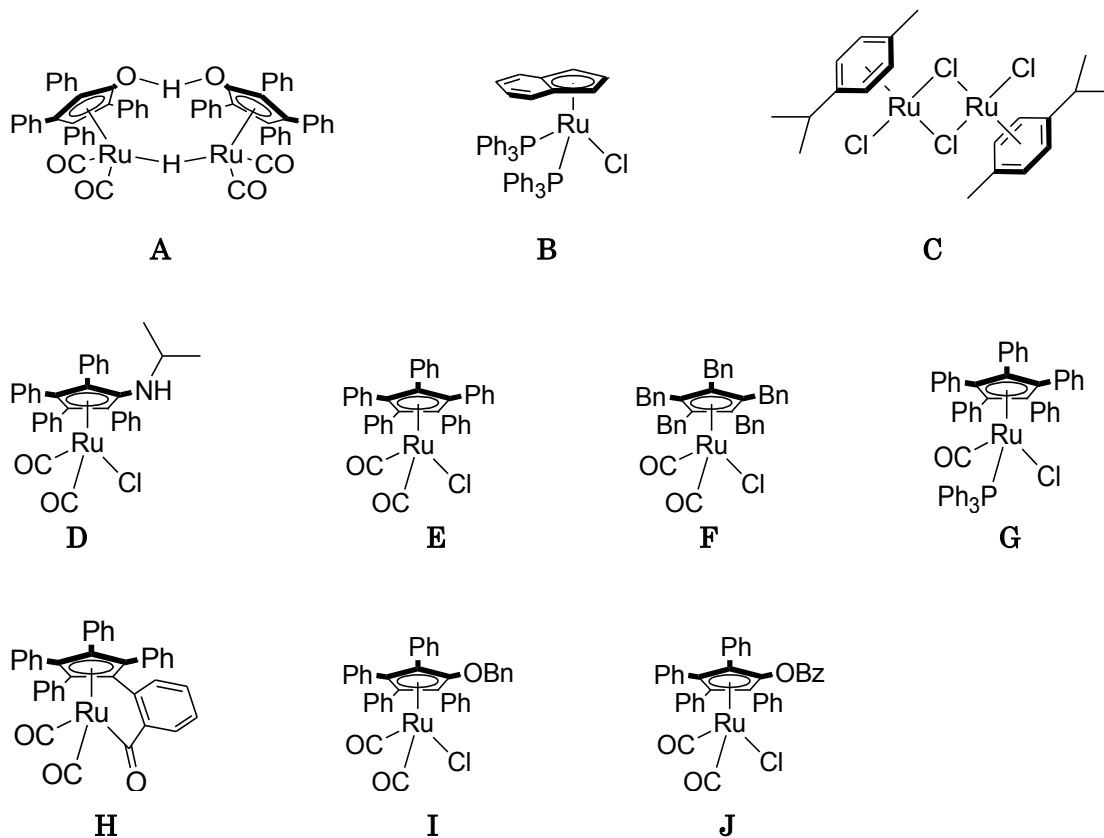


Figure 2-1. Table 2-3 の錯体

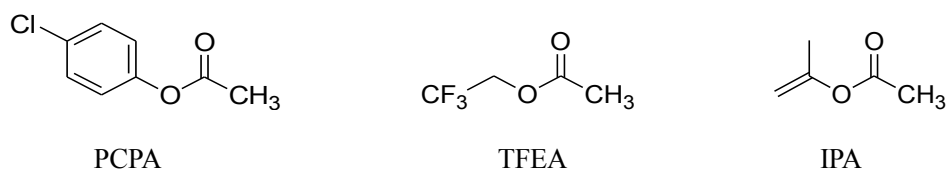
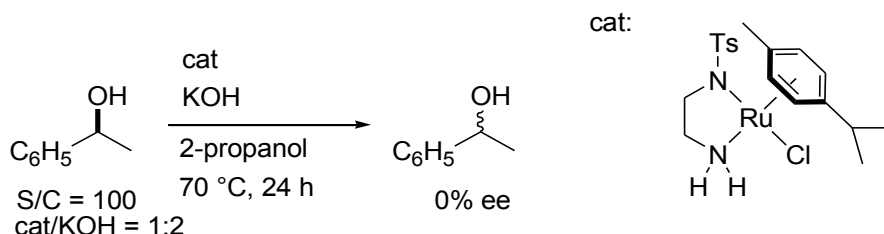


Figure 2-2. Table 2-3 のアシル化剤

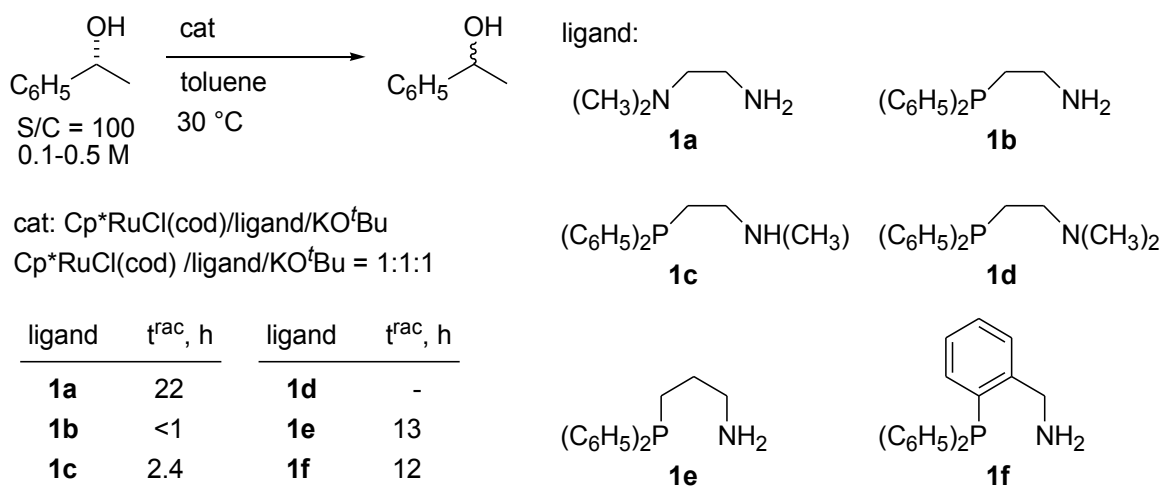
Figure 2-1 に挙げたルテニウム錯体の他にも様々な遷移金属錯体が第 2 級アルコールのラセミ化触媒として機能する¹⁰。特に、ルテニウム触媒以外にもイリジウム錯体、バナジウム錯体に関して、ラセミ化とエステル化反応を組み合わせた第 2 級アルコールの動的速度論的光学分割が報告されている¹¹。しかし、金属錯体単独でラセミ化能力を有していても、酵素やアシル化剤存在下では、金属錯体や酵素の失活の可能性もあるため、動的速度論的光学分割に適用できるとは限らない。

一方、アルコール/ケトン間の水素移動反応に有効なアミン配位子を有する協奏機能触媒もキラルアルコールのラセミ化能力を示すことが知られている^{12,13}。例えば、Sheldon らは Scheme 2-4 に示すように、アキラルな *N*-スルホニルジアミン配位子を有するアレールルテニウム錯体を用いて、(*S*)-1-フェニルエタノールのラセミ化反応を行っている^{12a}。この反応では 70 °C という加熱条件が必要ではあるが、24 時間以内にラセミ化反応が完結している。

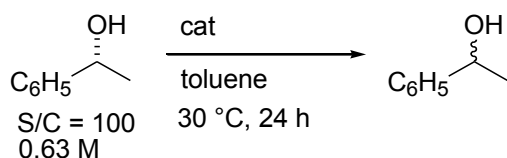


Scheme 2-4. Sheldon らにより報告された第 2 級アルコールのラセミ化反応

また、碓屋桑田研究室でも協奏機能ルテニウム触媒による光学活性な第 2 級アルコールのラセミ化反応に有効なキレートアミン配位子の探索がされている^{12b,c}。Scheme 2-5 や Scheme 2-6 に示すように、金属錯体、配位子、塩基から系中で触媒活性種を生成させる三元系触媒の比較では、アミノホスフィン配位子と Cp*ルテニウム錯体を組み合わせた触媒系が 30 °C の温和な条件でも活性を示し、1 時間以内にラセミ化反応が完結することが報告されている。



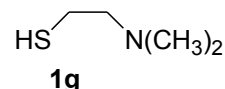
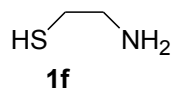
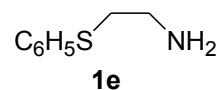
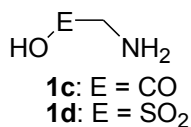
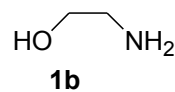
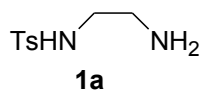
Scheme 2-5. ジアミン配位子やアミノホスフィン配位子を用いた第 2 級アルコールのラセミ化反応



cat: $[\text{RuCl}_2(\text{hmb})_2]/\text{ligand}/\text{KO}^t\text{Bu}$
 Ru/ligand/ KO^tBu = 1:1:2

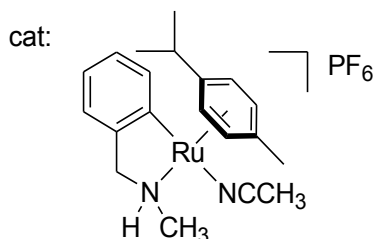
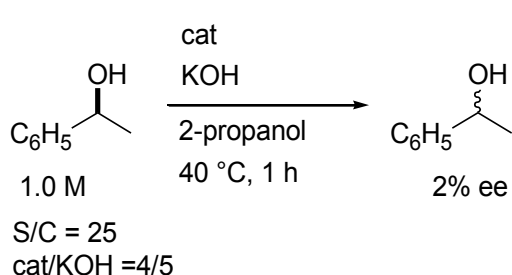
ligand	% ee	ligand	% ee
1a	76	1e	91
1b	14	1f	7
1c	58	1g	>99
1d	86		

ligand:



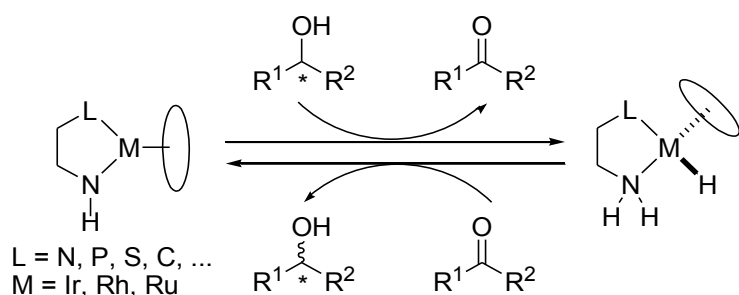
Scheme 2-6. アミノチオール配位子などの XL 型配位子を用いた第 2 級アルコールのラセミ化反応

さらに、Pfeffer らは Scheme 2-7 に示す *N*-メチルベンジルアミンから誘導される C-N キレートルテニウム錯体を用いる (*S*)-1-フェニルエタノールのラセミ化反応を報告している^{13b,c}。この反応では、室温で速やかに反応が進行し、1 時間でほぼラセミ体混合物が得られている。



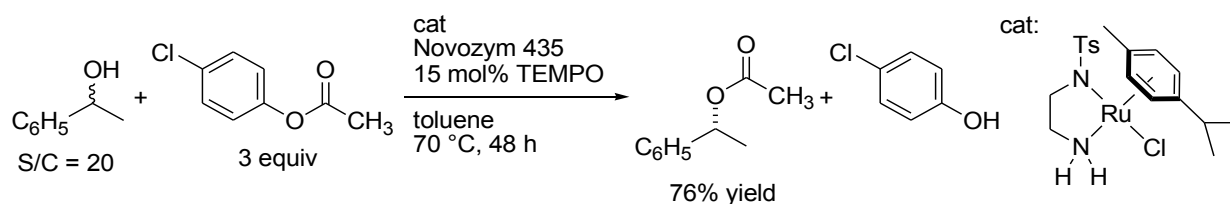
Scheme 2-7. C-N キレートルテニウム錯体による第 2 級アルコールのラセミ化反応

アミン配位子を有する遷移金属錯体による第 2 級アルコールのラセミ化反応は Scheme 2-8 に示されるメカニズムによって進行すると考えられる。まず、16 電子アミド錯体がキラルアルコールを脱水素酸化することで、ケトンが生じ、18 電子ヒドリドアミン錯体へと変換される。この過程で、第 2 級アルコールの立体配置の情報が失われる。アキラルなアミン配位子を持つヒドリド錯体は、プロキラルなケトンに対しては面選択性を示さない。そのため、ヒドリド (アミン) 錯体による還元で生じるアルコールはラセミ体となる。



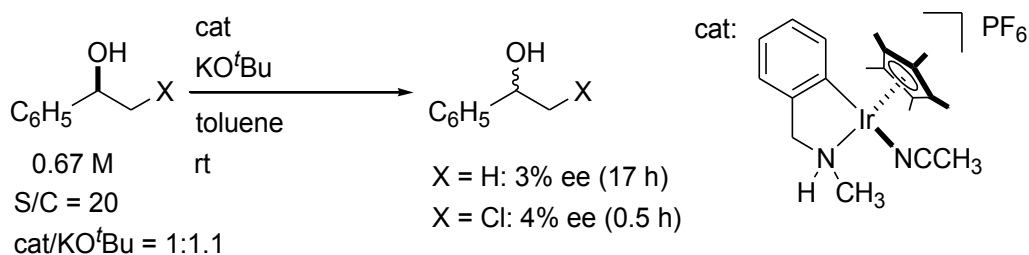
Scheme 2-8. アミン／アミドの相互変換に基づく第2級アルコールのラセミ化反応

アミン／アミドの相互変換が可能な協奏機能触媒を用いたラセミ化反応は、Scheme 2-9 に示すように、立体選択的エステル化が可能な酵素を共存させた第2級アルコールの動的速度論的光学分割にも応用されている^{12a}。Scheme 2-4 で示したモノスルホニルジアミンから誘導されるルテニウム錯体を用いられているが、通常のケトンの水素移動還元反応が実施される温度より高温の70°Cで反応が行われ、48時間後のキラルエステルの収率は76%にとどまっている。

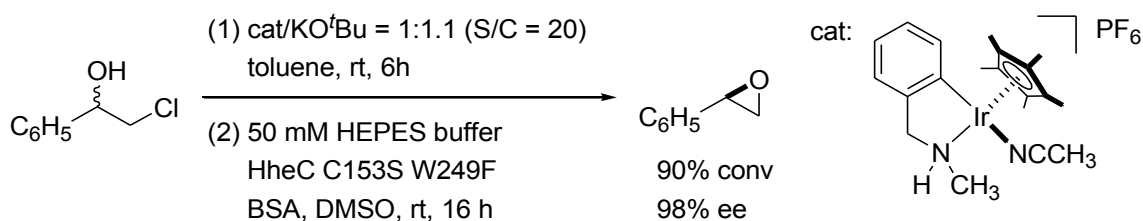


Scheme 2-9. Sheldon らにより報告された第2級アルコールの動的速度論的光学分割

Pfeffer らは協奏機能によるβ-ハロアルコールのラセミ化反応をエステル化反応以外の酵素反応と組み合わせた動的速度論的光学分割を報告している¹³。Scheme 2-10 に示すように、カチオン性C-Nキレートイリジウム錯体は、β-ハロアルコールのラセミ化反応に有効であり、1-フェニルエタノールを基質とする場合よりも高い活性を示す。さらに、Scheme 2-11 に示すように、改良型ハロヒドリンエポキシダーゼ (HheC C153S W249F) を用いて、β-ハロアルコールから光学活性なエポキシドへの動的速度論的光学分割が報告されている。



Scheme 2-10. Pfeffer らにより報告された C-N キレートイリジウム錯体による第 2 級アルコールのラセミ化反応



Scheme 2-11. Pfeffer らにより報告された C-N キレートイリジウム錯体によるβ-ハロアルコールから光学活性なエポキシドへの動的速度論的光学分割

このように遷移金属錯体による光学活性第 2 級アルコールのラセミ化反応と酵素によるエステル化反応を組み合わせた触媒系による第 2 級アルコールの動的速度論的光学分割が数多く試みられているが、金属錯体の活性が低いことや加熱条件、塩基条件、過剰なエステル化試薬が必要であることなどの多くの課題があり、室温、中性条件下で高い活性を示す複合触媒系の開発には至っていない。塩基性条件は生成するエステルの分解や酵素の活性および選択性を低下させる要因となり得るが、ほとんどのラセミ化触媒は活性種を系中で生成させるために塩基が必須となっている。

第 1 章で示したように、ベンジルアミン由来の C-N キレートイリジウムおよびロジウム錯体は、アミド錯体とヒドリド (アミン) 錯体間の相互変換反応を駆動力として、アルコール-ケトン間の水素移動反応に関して、高い活性を示すことが分かっている。また、これらの水素授受反応の活性種であるイリジウム錯体の単離も可能である。

このような研究背景を踏まえ、本章ではケトン類の還元に関して、高い水素移動活性を有するアキラルな C-N キレートイリジウムおよびロジウム錯体を用い、光学活性第 2 級アルコールのラセミ化能力を評価した。さらに、ラセミ化反応と加水分解酵素 (リパーゼ) によるエナンチオ選択的エステル化反応を組み合わせた動的速度論的光学分割を検討した。

第2節 C-Nキレートアミド錯体を用いた光学活性第2級アルコールのラセミ化反応

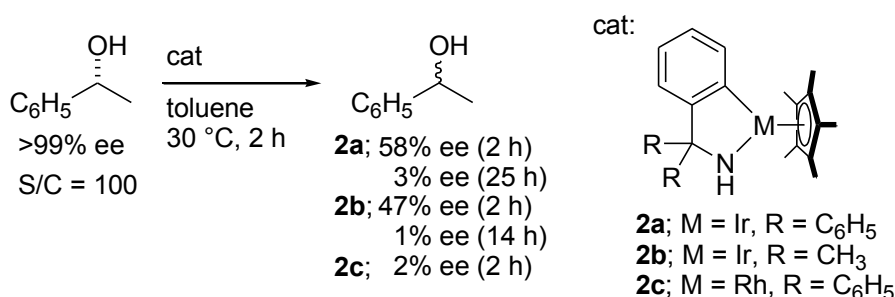
第1章で述べたとおり、C-Nキレート錯体はN-Nキレート錯体よりもケトンの水素移動型還元反応の触媒として高い活性を示すことが明らかになっている。このC-Nキレート錯体の高い水素移動能力に着目し、Cp*アミドイリジウムおよびロジウム錯体を用いて、(R)-1-フェニルエタノールのラセミ化反応を試みた。

アキラルなC-Nキレートアミドイリジウム錯体 **2a** および **2b** は、既に合成法が確立されているため、その手法に従い合成・単離を行い、触媒反応に用いた。

新規化合物であるアミドロジウム錯体 **2c** は、イリジウム錯体と同様に合成を試みた。前駆体である既知のアミンクロロドロジウム錯体 **1c** に対して、塩化メチレン溶媒中、塩基としてKO^tBuを室温で作用させたところ、溶液の色がオレンジ色から、16電子アミド錯体に特徴的な濃い紫色へと速やかに変化した。反応混合物を減圧下で乾固した後、ジエチルエーテルに溶解させ、ろ過により、塩を除去した。その後、溶媒を減圧下で留去すると、紫色の固体が得られたが、酸素や水に対して不安定であり、再結晶操作による精製はできなかった。そのため、以下の反応ではこの紫色粉末をアミドロジウム錯体として使用した。

アミンα位に2つのメチル置換基を有するC-Nキレートアミドロジウム錯体(M=Rh, R=CH₃) に関しても同様の方法で合成を試みたが、錯体 **2c** よりもさらに錯体の安定性が低く、減圧下乾固およびジエチルエーテル抽出の操作の段階で、錯体の色の変化し、アミド錯体と思われる紫色の固体を得ることができなかった。

Scheme 2-12 に示すようなアキラルなC-Nキレートアミド錯体を用いて、基質/触媒比=100、トルエン中、基質濃度0.5M、30°Cの条件で(R)-1-フェニルエタノール(>99% ee)を加え反応を追跡した。キラルカラムを装着した高速液体クロマトグラフにより、反応溶液を分析し、アルコールの光学純度の経時変化を調べた。その結果をFigure 2-3に示す。



Scheme 2-12. アキラルなC-Nキレートアミド錯体を触媒とする(R)-1-フェニルエタノールのラセミ化反応

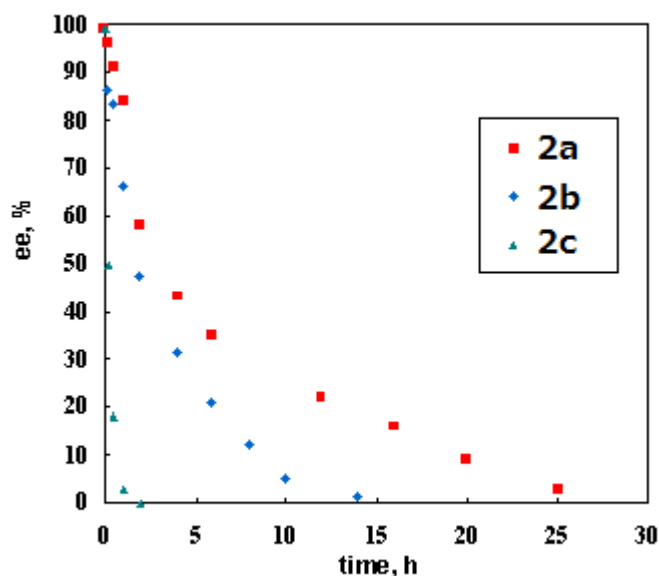


Figure 2-3. (*R*)-1-フェニルエタノールのラセミ化反応における触媒活性の比較

アミドイリジウム錯体の触媒活性を比較するために、反応時間 2 時間の光学純度を比較した結果、ジメチル置換基をもつ錯体 **2b** の方がラセミ化反応が速く進行し、47% ee まで低下したのに対し、ジフェニル置換基をもつ錯体 **2a** では 58% ee にとどまった。錯体 **2b** の反応では、14 時間後に 1% ee に到達した。

一方、アミドロジウム錯体 **2c** のラセミ化活性はアミドイリジウム錯体 **2a** および **2b** よりも高く、反応時間 2 時間以内に 1-フェニルエタノールのラセミ化反応が完結していた。

この実験結果は配位不飽和な C-N キレートアミド錯体が塩基を用いない中性条件であっても光学活性な第 2 級アルコールを速やかにラセミ化できることを示している。塩基を用いた反応としては類似の構造を有するカチオン性 C-N キレートアミン Ru や Ir 錯体による例が報告されている¹³。Scheme 2-10 に示した第 2 級アミン由来のカチオン性 C-N キレートイリジウム錯体と錯体 **2b** のラセミ化反応の触媒効率を比較すると、錯体 **2b** の方がより低濃度かつ高い基質/触媒比において速やかに反応が完結しており、高活性であるといえる。

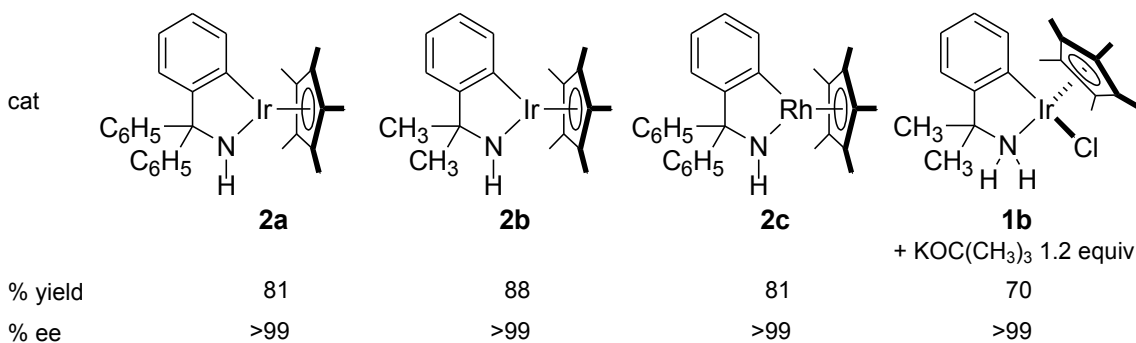
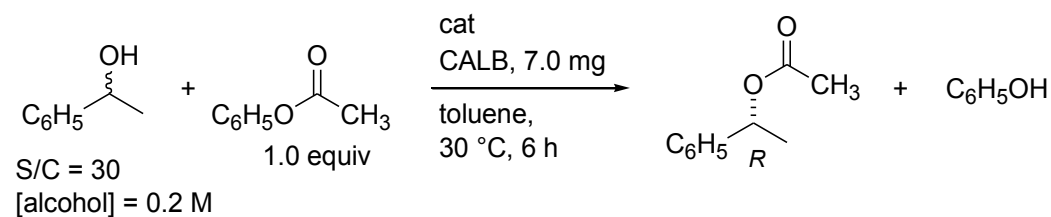
第3節 C-Nキレートイリジウム錯体と固定化リパーゼを用いる動的速度論的光学分割による光学活性エステル合成

前節では、C-Nキレートアミドイリジウムおよびアミドロジウム錯体が、中性条件において、アミン/アミド相互変換に基づく第2級アルコールのラセミ化触媒として活性を示すことを明らかにした。そこで次に、金属触媒反応（C-Nキレートアミド錯体による第2級アルコールのラセミ化反応）と酵素反応（リパーゼによるエステル交換反応）を組み合わせ、ラセミ体の1-フェニルエタノールの動的速度論的光学分割による光学活性エステルの合成を試みた。エステルの生成効率の向上を図る目的で、ラセミ化触媒、加水分解酵素（リパーゼ）とアシル化剤の種類やアルコールの濃度について適切な条件を探索した。

このような Chemoenzymatic な触媒系では、トルエン、シクロヘキサン、オクタンなどの非極性溶媒で反応を行うことが多い。また、ハロゲン化溶媒、エーテル類などでも適用可能である。DMF やピリジンなどの極性溶媒でも反応例は報告されているが、担持した酵素に限られるなどあまり一般的ではない¹⁴。非極性溶媒の中で比較の様々な基質を溶解することができ、工業的な応用にも適すると考えられるトルエンを本研究では反応溶媒として選択した。

第2級アルコールのエステル化で汎用されている *Candida antarctica* lipase B (CALB) をアクリル系樹脂に固定化した市販品 (Novozyme 435) 用い、ラセミ化触媒を比較した結果を Scheme 2-13 に示す。触媒系として C-Nキレートアミド錯体と CALB の組み合わせの条件で、基質/触媒比=30、固定化酵素 (CALB) を基質 1 mmol あたり 7 mg 加え、トルエン溶媒中、1-フェニルエタノールと酢酸フェニル (アシル化剤) の濃度をそれぞれ 0.2 M として、30 °C において、6 時間反応を行った。反応溶液のガスクロマトグラフと光学活性カラムを使用した高速液体クロマトグラフによる分析結果から、生成するエステルの収率とエナンチオ選択性を調べた。

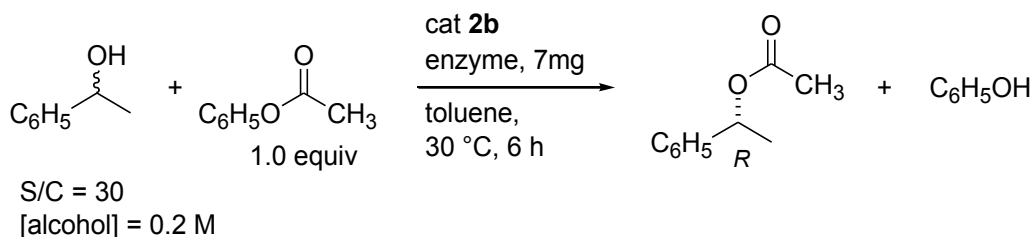
その結果、いずれのアミド錯体も、99% ee 以上のほぼ完全な立体選択性で、R 体のエステル化生成物を 50% 以上の収率で与えた。前節で、光学活性第2級アルコールのラセミ化能力の比較の際に最も高い活性を示したアミドロジウム錯体 **2c** を用いるとエステル化体の収率は 81% であったが、メチル基を有するアミドイリジウム錯体 **2b** の方が最も高い収率 (88%) で目的生成物である (R)-酢酸-1-フェニルエチルエステルを与えた。また、アミド錯体の前駆体であるクロリド錯体 **1b** と 1.2 当量の KO^tBu を触媒として用いた場合には、エステル化体の収率は 70% であり、錯体 **2b** よりも触媒活性が低下した。これは塩基を加えずに直接アミド錯体を用いる本触媒系の優位性を示している。



Scheme 2-13. C—N キレートアミド錯体による第 2 級アルコールの動的速度論的光学分割

最も活性が高かったアミドイリジウム錯体 **2b** と、市販品として入手できる種々のエステル加水分解酵素を用いて、固定化酵素の検討を行った。担持酵素の重量あたりの酵素の活性(U/g)は異なるが、反応は同一重量の酵素を用いて行った。その結果、entry 1 に示すように、酵素活性が最も高い acrylic resin に担持した *Candida antarctica* 由来の酵素 (CALB) が最も高い収率で生成物を与えた。その他の酵素を用いた場合には、生成するエステルのエナンチオ選択性はほぼ完璧であるものの、酵素活性(U/g)に従って、エステルの生成効率が低下した。以下の検討では、acrylic resin に担持した *Candida antarctica* 由来の酵素を基質あたり 7 mg 用いて反応を行うが、用いる酵素の量は動的速度論的光学分割で反応を完結させるのに十分な量と考えられる。また、上述のとおり、本反応は完全な立体選択性を示し、マイナー生成物である *S* 体のエステルは HPLC 分析で検出することができなかった。

Table 2-4. 固定化酵素の種類と担体の検討

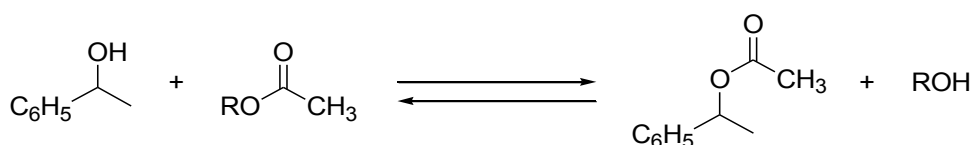


entry	lipase	support	U/g	yield ^a (%)	ee ^a (%)
1	Candida antarctica lipase B	acrylic resin	11200	82	>99, <i>R</i>
2	Amano lipase PS-D1	diatomite	848	39	>99, <i>R</i>
3	Amano lipase PS-C1	ceramic	1387	46	>99, <i>R</i>
4	Lipase from Pseudomonas cepacia	Sol-Gel-AK	47.4	2	>99, <i>R</i>
5	Candida antarctica lipase B	Sol-Gel-AK	2.2	<1	————

a) Determined by GC analysis.

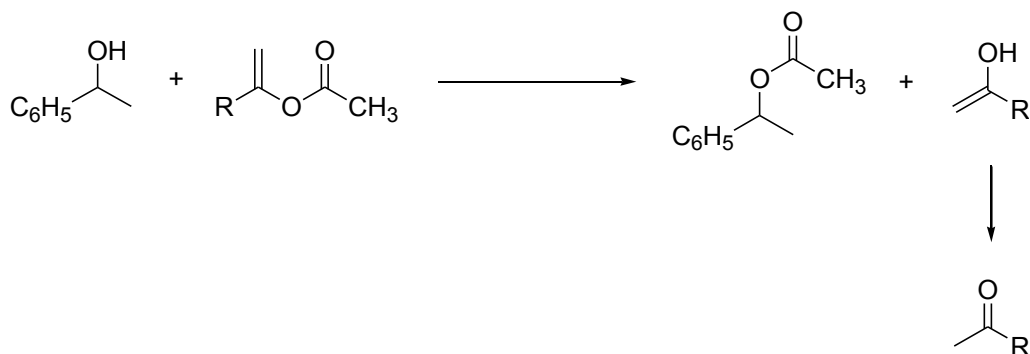
b) Determined by HPLC.

次に、アシル化剤の種類を変えて検討した。Scheme 2-14 に示すように、1-フェニルエタノールとアシル化剤とのエステル交換反応は基本的に可逆反応であり、アシル供与体由来の脱離基が反応を阻害する可能性があるため、アシル供与体の選択は非常に重要である。



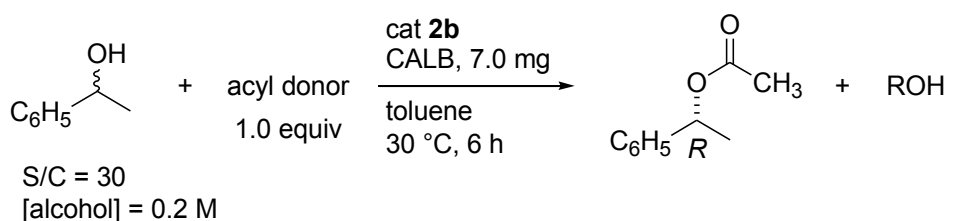
Scheme 2-14. 1-フェニルエタノールとアシル化剤とのエステル交換反応

第2級アルコールの動的速度論的光学分割では、脱離能の高い置換基をもつエステルや、Scheme 2-15 に示すような非可逆的なエステル交換反応が進行するエノールエステル類が、優れたアシル供与体として知られている。前者に該当するアシル供与体として酢酸フェニル類、後者として酢酸イソプロペニルや酢酸エトキシビニルをアシル化剤として検討した。酢酸イソプロペニルからはアセトン、酢酸エトキシビニルからは酢酸エチルが非可逆的に副生する。



Scheme 2-15. 1-フェニルエタノールとエノールエステルとの非可逆的なエステル交換反応

ラセミ化触媒としてイリジウムアミド錯体 **2b** を用い、基質/触媒比=30、トルエン中、基質濃度 0.2 M、30 °C の条件下で、動的速度論的光学分割を行った結果を Scheme 2-16 に示す。



acyl donor			
% yield	89	82	68
% ee	>99	>99	>99
acyl donor			
% yield	52	50	25
% ee	>99	>99	>99

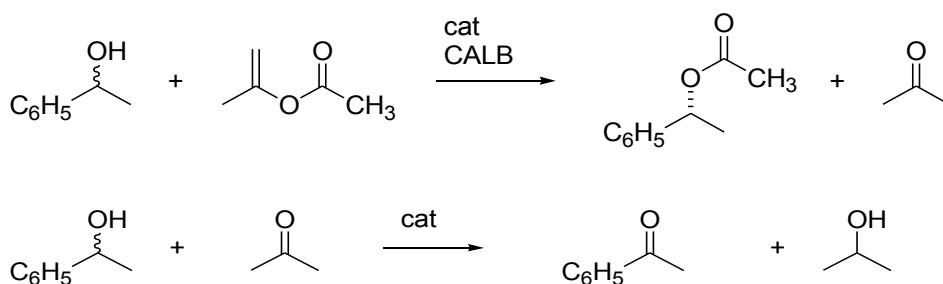
Scheme 2-16. アシル化剤の検討

酢酸フェニル、酢酸 2-クロロフェニルや 1,2-ジアセトキシベンゼンをアシル供与体として用いた場合には、光学的に純粋なエステルがそれぞれ 89%、82%、68%収率で得られ、動的速度論的光学分割が可能であることがわかった。

酢酸 2-ピリジルを用いた場合には、目的とするエステルの収率は 52%であった。このとき、生成物の光学純度は 99% ee 以上の選択性で *R* 体のエステルが得られたのに対し、未反応のアルコールはほぼ完全に *S* 体であった。このことは、酢酸 2-ピリジルあるいは副生する 2-ヒドロキシピ

リジンがアミド錯体によるラセミ化反応を阻害し、リパーゼしか機能していないことを示している。

酢酸イソプロペニルをアシル化剤として用いた場合には、目的とする光学活性エステルの収率は50%にとどまった。酢酸イソプロペニルをアシル化剤として用いた触媒系ではケト-エノール互変異性化により副生成物としてアセトンが生成する。生成したアセトンはエステル交換反応に関与することなく、非可逆的に光学活性エステルを与えることが期待される。実際に、Bäckvallらが報告した触媒系では、酢酸イソプロペニルをアシル化剤として用いた条件で、目的とする光学活性エステルを良好な収率で与えている^{7k}。しかし、本触媒系では、生成物の収率が50%という結果であった。反応溶液のガスクロマトグラフによる分析結果から、目的生成物のキラルエステルと原料の1-フェニルエタノールの他に、アセトフェノンが含まれていた。Scheme 2-17 に示すように、本触媒系ではC-Nキレートイリジウム錯体の高い水素移動能力により、副生するアセトンが水素受容体として働き、1-フェニルエタノールを脱水素酸化し、アセトフェノンを与えるプロセスが競合した結果、反応収率が伸びなかったと考えられる。



Scheme 2-17. 酢酸イソプロペニルをアシル化剤として用いた場合のアセトフェノンが生成する過程

酢酸エトキシビニルとのエステル交換反応は、生じるケテンアセタールが異性化し、酢酸エチルを与える。エステルはケトンとは異なり、C-Nキレートアミド錯体による水素移動反応には関与しないため、1-フェニルエタノールの脱水素酸化によるアセトフェノンの生成を抑制できると期待される。しかし、実際には、目的とする光学活性エステルの収率は25%となり、アシル化剤の選択によっては酵素によるエステル交換反応も阻害されることが示唆された。

以上の比較結果から、C-Nキレートアミドイリジウム錯体を用いる本触媒系では、酢酸フェニルがアシル化剤として最も適切であることがわかった。以後の2級アルコールの動的速度論的光学分割では、ラセミ化触媒としてベンジル位にメチル置換基を有するCp*アミドイリジウム錯体**2b**、エステル交換反応を促進する酵素としてacrylic resinに担持した*Candida antarctica* lipase B (CALB)、アシル化剤として酢酸フェニルを用いる反応を最適条件として検討した。

次に、これまで基質/触媒比=30 の条件からさらに金属錯体触媒の量の低減を図った。基質濃度を 1 M とし、基質/触媒比を増やした結果を Table 2-5 に示す。基質/触媒比=50 においても収率 87% で光学活性エステルが得られ、反応時間を 12 時間に延ばすと基質/触媒比=100 でも収率は 98% に達した。しかし、entries 3,4 のように、基質/触媒比を 150、200 と上昇させるにつれて、生成物の収率は低下した。本反応条件で生成する光学活性エステルのエナンチオ選択性はすべて 99% ee 以上を維持していた。

Table 2-5. 高濃度条件における触媒活性向上の試み

entry	S/C	time, h	yield (%)	ee (%)
1	50	6	87	>99, <i>R</i>
2	100	12	98	>99, <i>R</i>
3	150	12	77	>99, <i>R</i>
4	200	12	61	>99, <i>R</i>

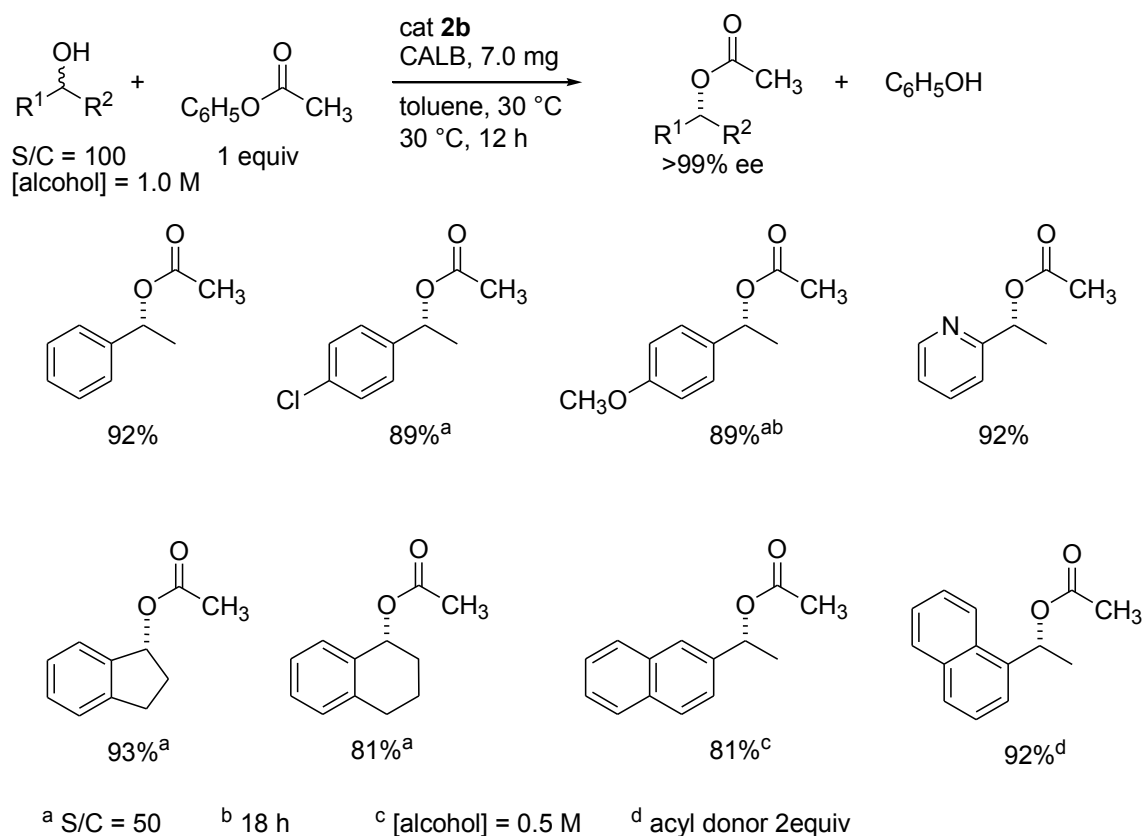
第 2 級アルコールの動的速度論的光学分割の基質適用範囲を明らかにするために、1-アリールエタノール骨格を有する様々な第 2 級アルコール基質を用いて、動的速度論的光学分割を試みた。その結果を Scheme 2-18 に示す。基質/触媒比を 50 あるいは 100 の条件でアミドイリジウム錯体 **2b** と CALB の複合触媒系を用い、他の第 2 級アルコールの動的速度論的光学分割をトルエン中、基質濃度を 1 M、反応温度 30 °C の条件で行った。いずれのラセミ体 2 級アルコールを用いた場合にも温和な条件で反応が進行し、目的とするエステルが得られた。すべてのエステル生成物は HPLC 分析により、絶対立体配置と立体選択性を決定した。得られた生成物はすべて *R* 体であり、99% ee 以上の光学純度で得られていることを確認した。

芳香環上に電子供与性と電子求引性のどちらの置換基を導入した基質を用いても良好に反応は進行し、フェニル基上に Cl や OCH₃ 置換基をもつ 1-フェニルエタノール誘導体は高い収率で対応する光学活性エステルを与えた。しかし、メトキシ基をもつ基質では 18 時間という長い反応時間が必要であった。電子供与性置換基の導入は、基質から触媒への水素供与を促進するものの、その逆反応である水素受容が遅くなるために、ラセミ化反応の速度が遅くなったと考えている。

1-インダノールや 1-テトラロールなどの多環式アルコールも、良好に反応が進行し、対応する目的の光学活性エステルが得られた。また、1-(2-ナフチル)エタノールや 1-(1-ナフチル)エタノールも反応条件を適切に調整すれば、同等に反応する。前者は溶解性が低かったため、基質濃度を 0.5 M に薄めると、81% の収率で光学活性エステルが得られた。後者は通常の条件でもイリジウム触媒によるラセミ化反応は十分に進行していたが、酵素との複合触媒系では基質に対して 2 当量

の酢酸フェニルが必要だった。通常の条件でも 1-(1-ナフチル)エタノールのことから、酵素によるエステル化反応が進行しにくい基質であったと考えられる。

先の Scheme 2-16 で示したように、アシル供与体として酢酸 2-ピリジルを用いたときにはラセミ化反応が阻害されたが、アルコール基質にピリジル基を導入しても反応が進行し、1-フェニルエタノールと同等の結果が得られた。

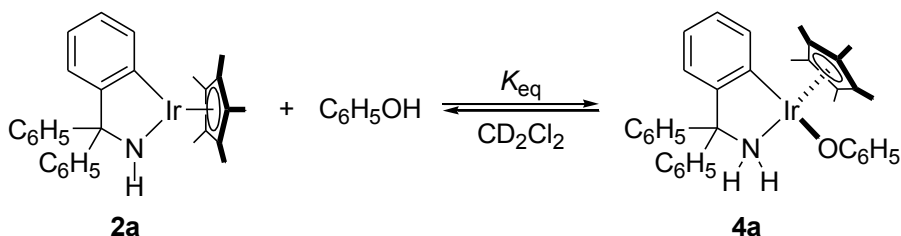


Scheme 2-18. 中性条件下におけるアミド錯体と CALB の複合触媒系でのラセミ体の第 2 級アルコールの動的速度論的光学分割 (単離収率)

第4節 複合触媒系におけるC-Nキレートアミド錯体の挙動

前節までの第2級アルコールの動的速度論的光学分割では、アシル化剤として酢酸フェニルが適切であったが、この場合、エステル化生成物の他に、脱離基由来の副生成物としてフェノールが生じる。ラセミ化触媒として用いるアミド錯体はブレンステッド塩基として働くため、酸性のフェノールと反応する可能性がある。そこで、本節では、フェノール存在下におけるアミド錯体の挙動を調べ、動的速度論的光学分割に及ぼす影響を明らかにした。

まず、Scheme 2-19 に示すアミドイリジウム錯体と化学量論量のフェノールとの反応を試みた。重ジクロロメタン中、ジフェニル置換基をもつアミドイリジウム錯体 **2a** に対し、1 当量のフェノールを加え、温度可変 $^1\text{H NMR}$ スペクトルを測定した結果を Figure 2-4 に示す。室温 (Figure 2-4 上部) では、幅広なシグナルがあらわれ、フェノールを添加する前と比べて、スペクトルは大きく変化していた。測定温度を低下させると、これらのシグナルは鋭くなり、2 種類の錯体の混合物のスペクトルであること、その一方は原料のアミド錯体のスペクトルと一致することがわかった。新たに生成した化学種のアミンプロトンに帰属されるシグナルが 5.0 ppm と 6.0 ppm 付近に 1 プロトン分ずつ非等価にあらわれたことから、フェノールとの反応により生じたフェノキソ (アミン) 錯体 **4a** であると考えられる。 $-50\text{ }^\circ\text{C}$ では、アミド錯体とフェノキソ (アミン) 錯体の Cp^* 配位子のメチル基に帰属できるシグナルがそれぞれ 1.93 ppm と 1.35 ppm に観測された。測定温度によって、生成比が可逆的に変化したことから、これらの錯体間に平衡が存在することが示唆される。



Scheme 2-19. アミド錯体 **2a** とフェノールの反応

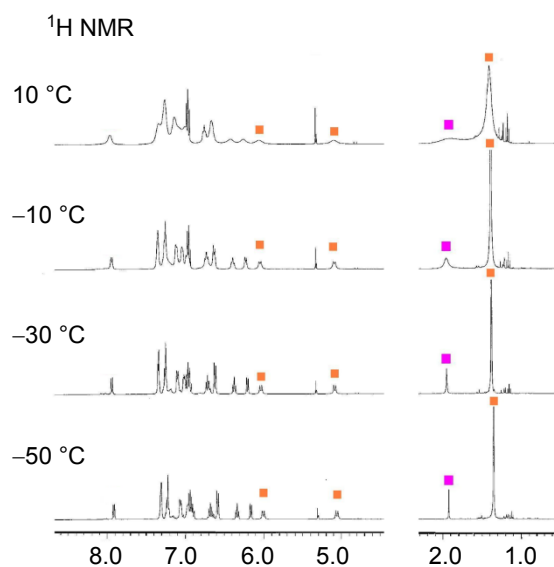


Figure 2-4. アミド錯体 **2a** とフェノールの反応における温度可変 NMR スペクトル

また、ジメチル置換基をもつアミドイリジウム錯体 **2b** とフェノールの反応でも同様の現象が観測された。両者の系について $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ から $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ におけるアミド錯体とフェノキソ（アミン）錯体の Cp^* のメチル基に帰属されるシグナルの積分比からそれぞれの濃度を決定し、 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ における平衡定数と熱力学パラメーターを算出した。アミド錯体とフェノールの反応による van't Hoff プロットを Figure 2-5 に示し、熱力学パラメーターと $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ における平衡定数を Table 2-6 に示す。この結果から、ラセミ化能力の高いジメチル置換基を有するアミドイリジウム錯体 **2b** の方がフェノキソ（アミン）錯体を生成しやすいことが明らかとなった。

このようにフェノール存在下では、触媒活性種であるアミド錯体から、フェノキソ（アミン）錯体が生成するものの、両者は平衡にあり、酵素を併用するラセミ体アルコールの動的速度論的光学分割においても、 Cp^* アミドイリジウム錯体はラセミ化触媒として機能できたと考えられる。

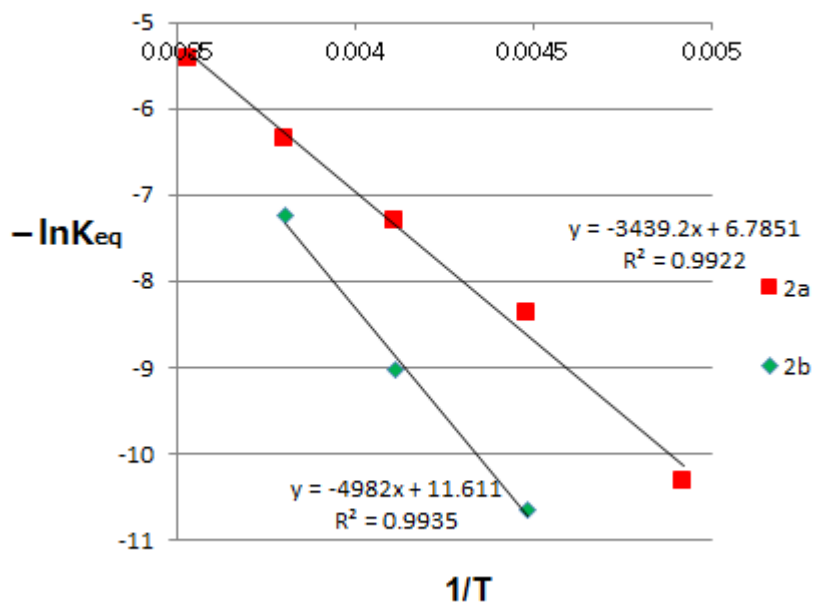
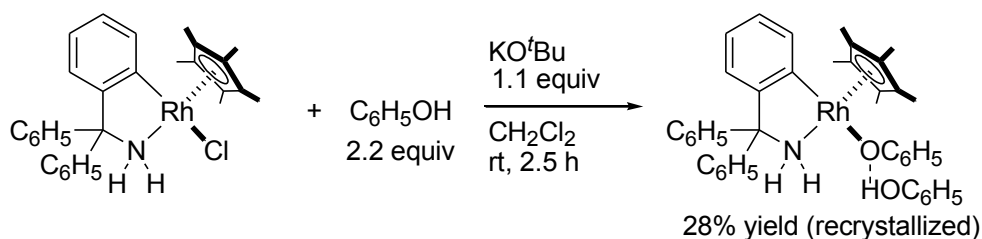


Figure 2-5. フェノールとの平衡を示す van't Hoff プロット

Table 2-6. アミド錯体とフェノキソ（アミン）錯体間の平衡の熱力学パラメーター

	2a	2b
K_{eq} at -30 °C, L/mol	1.48×10^3	8.41×10^3
ΔH° , kJ/mol	-28.6	-41.4
ΔS° , J/K mol	-56.5	-96.4

次に、Scheme 2-20 に示すように、クロリドロジウム錯体 **1c** に対し、ジクロロメタン中、塩基として 1.1 当量の KO^tBu を加え、系中でアミド錯体を発生させた後、2.2 当量のフェノールを作用させたところ、フェノキソ（アミン）ロジウム錯体 **4c**・PhOH が得られた。この錯体は、−20 °C に冷却したジエチルエーテル溶液からの再結晶により精製可能であり、その収率は 28% であった。単結晶 X 線構造解析の結果から、フェノキソ（アミン）ロジウム錯体 **4c**・PhOH は Figure 2-6 に示すように、フェノキソ配位子にさらに一分子のフェノールが水素結合を介して付加していることがわかった。この組成は元素分析の結果とも一致している。また、単離したフェノキソ（アミン）ロジウム錯体 **4c**・PhOH の ¹H NMR スペクトルでは、イリジウム錯体の場合とは異なり、アミド錯体とフェノキソ（アミン）錯体の平衡反応は観測されず、フェノキソ錯体に由来する 1 種類のシグナルのみが観測された。



Scheme 2-20. フェノキソ（アミン）ロジウム錯体 **4c**・PhOH の合成

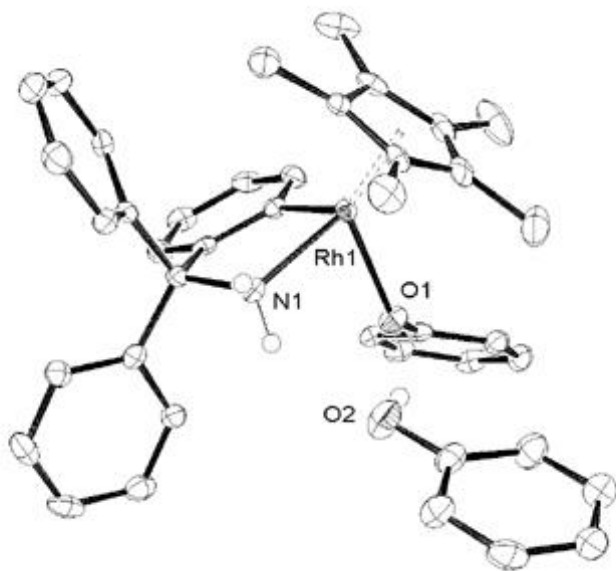


Figure 2-6. フェノキソ（アミン）ロジウム錯体 **4c**・PhOH の ORTEP 図

Figure 2-6 に類似したアルコール、フェノールなどがアルコキソ配位子と水素結合を形成した錯体として、Figure 2-7 に示す例がこれまでに報告されている。¹⁵

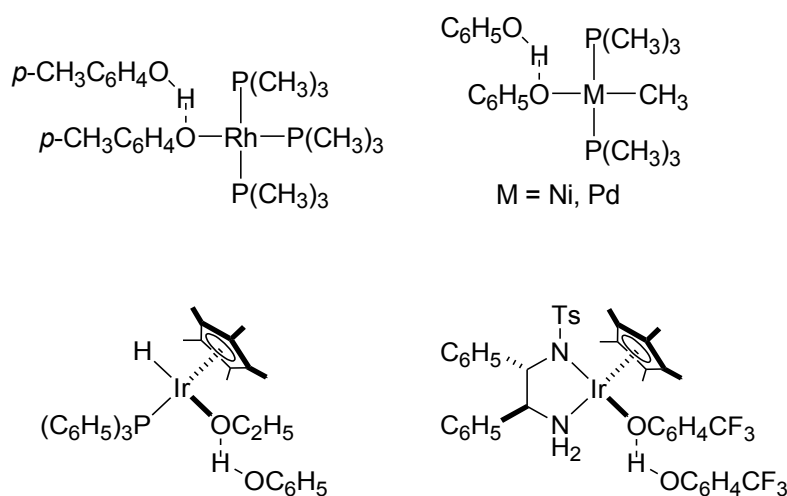
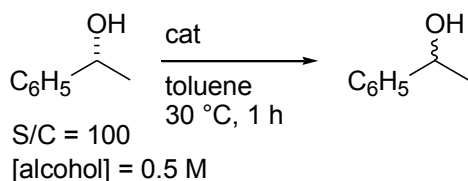


Figure 2-7. 分子間で水素結合を有する錯体の例

フェノキソ (アミン) ロジウム錯体 **4c**・PhOH に関して、フェノール分子が水素結合していない錯体を単離する目的で、クロドリジウム錯体 **1c** に対して、塩基として KO^tBu を加え、1 当量のフェノールとの反応を行い、ジクロロメタン/ジエチルエーテル混合溶媒から再結晶を試みたが、ロジウムとフェノールが 1:1 の錯体は結晶化せず、もう一分子のフェノールが水素結合したフェノキソ (アミン) ロジウム錯体 **4c**・PhOH が優先して結晶化した。しかし、反応混合物の重塩化メチレン中の ¹H NMR スペクトルではフェノキソ (アミン) 錯体のシグナルのみが現われ、他のシグナルは観測されなかった。このことから、ロジウム錯体の場合には、アミド錯体とフェノールの平衡が大きくフェノキソ (アミン) 錯体側に偏っており、酢酸フェニル存在下における動的速度論的光学分割の反応条件では、副生するフェノールの影響でアミドロジウム錯体 **2c** の濃度は著しく低下すると考えられる。

フェノールがアミド錯体によるラセミ化活性に及ぼす影響を調べる目的で、(*R*)-1-フェニルエタノールに対して、1 当量 (触媒に対して 100 当量) のフェノールを添加した条件で再度アミド錯体によるラセミ化反応を試みた。Table 2-7 に示すように、トルエン溶媒中、基質/触媒比=100、30 °C、1 時間の反応条件下、ロジウム錯体 **2c** はフェノール存在下では、そのラセミ化能力は完全には失われていないものの、本来のラセミ化活性を大きく下回った (entries 1, 2)。一方、entries 3-6 に示すように、アミドイリジウム錯体 **2a** および **2b** の場合、フェノール存在下で速やかに 1-フェニルエタノールの光学純度が低下した。第 2 節で示したようにアミドイリジウム錯体 **2a**, **2b** のラセミ化活性は **2a**<**2b** であるが、大過剰のフェノール添加時ではラセミ化活性は **2a**>**2b** に逆転した。そこで、リパーゼを併用する動的速度論的光学分割の条件で、反応の途中経過においてフェノールが **2a**, **2b** のラセミ化触媒としての機能に影響を及ぼしているか調べた。

Table 2-7. フェノール存在下における第2級アルコールのラセミ化反応



entry	cat	phenol, mol %	ee (%)
1	2c	0	3, <i>R</i>
2	2c	100	63, <i>R</i>
3	2a	0	84, <i>R</i>
4	2a	100	3, <i>R</i>
5	2b	0	66, <i>R</i>
6	2b	100	29, <i>R</i>

基質／触媒比=50、基質濃度 1 M、トルエン溶媒中、30 °C の条件でエステル収率の経時変化を追跡した結果を Figure 2-8 に示す。動的速度論的光学分割の反応条件で、リパーゼによるエステル化反応がアミド錯体によるラセミ化反応よりも十分に速ければ、触媒系中におけるラセミ化反応の効率はエステルの収率として反映されると期待される。実際、ジフェニル置換基を有するアミドイリジウム触媒 **2a** とジメチル置換基をもつ錯体 **2b** の比較では、反応開始後 2 時間における収率に有意な差が認められ、エステル化反応はラセミ化反応の効率を反映するのに十分なだけ速いと考えられる。フェノール濃度が高くなるにつれて反応速度に変化がみられ、ラセミ化活性に対するフェノールの影響が示唆されたものの、本反応条件では反応時間によらず一貫して錯体 **2b** の方が **2a** よりも効果的にエステル化体を与えることがわかった。

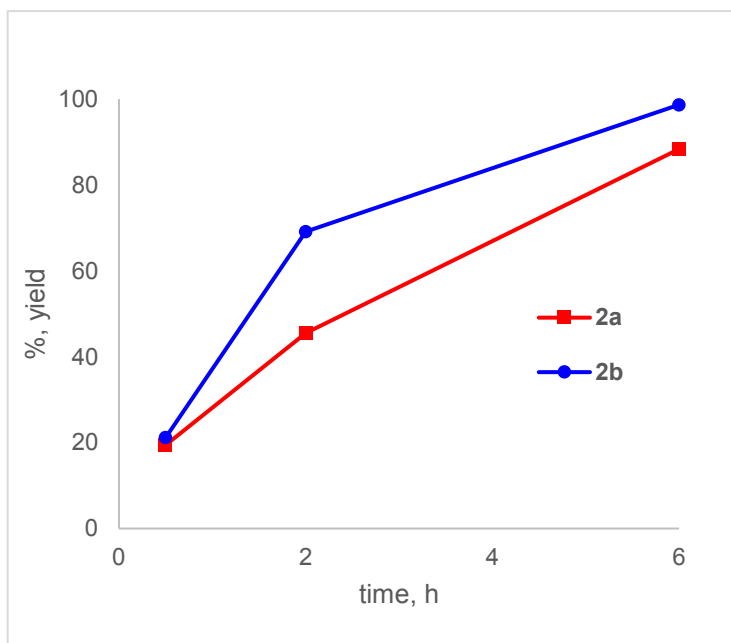


Figure 2-8. 動的速度論的光学分割におけるエステルの収率の経時変化

これらの実験結果をまとめると、アミドイリジウム錯体、ロジウム錯体ともに、フェノール存在下においてフェノキシ (アミン) 錯体との平衡があることがわかった。ラセミ化触媒として最も高い活性を示すアミドロジウム錯体はフェノール存在下におけるフェノキシ (アミン) 錯体との平衡が大きく生成系に偏っているため、複合触媒系の条件ではラセミ化触媒としての機能が大きく低下する。

一方、イリジウム錯体ではフェノキシ (アミン) 錯体は単離できず、アミドイリジウム錯体との平衡混合物を形成するにとどまり、フェノール存在下においてもラセミ化触媒としての機能を保持する。その結果、本触媒系の条件では本来のラセミ化能力に富んでいるメチル置換基を有するアミドイリジウム錯体 **2b** が最も高いエステル化効率を示し、リパーゼとの複合触媒系における適合性が高いことがわかった。

第5節 まとめ

本章では、高い水素移動活性を有する C-N キレート型アミドイリジウムおよびアミドロジウム錯体を光学活性第2級アルコールのラセミ化触媒として用い、リパーゼによるエステル化反応と組み合わせた第2級アルコールの動的速度論的光学分割に応用した。

アキラルな C-N キレートアミド錯体を触媒として、基質/触媒比=100、トルエン中、基質濃度 0.5 M、30°C の条件下で、(R)-1-フェニルエタノールのラセミ化反応を行った結果、いずれの錯体も速やかに光学純度の低下をもたらした。中でも、アミドロジウム錯体 **2c** が極めて高い活性を示すことがわかった。

次に、このラセミ化反応を酵素による立体選択的エステル化反応と組み合わせ、第2級アルコールの動的速度論的光学分割を試みた結果、アシル化剤として酢酸フェニル、酵素として acrylic resin に担持した *Candida antarctica* lipase B (CALB)、ラセミ化触媒としてメチル置換基を有するアミドイリジウム錯体 **2b** を用いると、基質/触媒比=100 の条件で、最高 98% 収率、99% ee で光学活性エステルを得ることに成功した。第2級アルコールのラセミ化触媒として最も活性の高かったアミドロジウム錯体 **2c** のエステル生成効率は、メチル置換基を有するアミドイリジウム錯体 **2b** に比べやや低下することが分かったが、いずれのアミド錯体を用いた場合にも生成するエステルは完璧な光学純度の生成物を与えることがわかった。

ラセミ化触媒として用いているアミド錯体は塩基としても作用するため、本触媒系で副生するフェノールによる影響を検証した。その結果、イリジウム錯体ではアミド錯体とフェノキソ(アミン)錯体との平衡混合物を与える一方、ロジウム錯体ではその平衡はフェノキソ(アミン)錯体側に大きく偏っており、フェノキソ(アミン)錯体として単離することができることを見いだした。このため、C-N キレートアミドロジウム錯体は第2級アルコールのラセミ化反応に関して高い活性を示すにも関わらず、実際の複合触媒系においては第2級アルコールの動的速度論的光学分割によるエステル化効率が低下することがわかった。一方、C-N キレートアミドイリジウム錯体はフェノール存在下においてラセミ化活性を維持し、ジメチル置換基を有するアミドイリジウム錯体 **2b** の適合性が本複合触媒系において最も高いことがわかった。

配位不飽和 C-N キレートアミド錯体は、第2級アルコールのラセミ化触媒として、酵素、アシル化剤との共存が可能であり、ラセミ体のアルコールを光学活性エステルへと変換する動的速度論的光学分割を①中性条件下、②アシル化剤の使用を1当量に抑え、③室温付近の温和な条件で達成することができた。

References

1. Orrenius, C.; Öhrner, N.; Rotticci, D.; Mattson, A.; Hult, K.; Norin, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1217–1220.
2. (a) Holm, C.; Davis, R. C.; Østerlund, T.; Schotz, M. C.; Fredrikson, G. *FEBS Lett.* **1994**, *344*, 234–238.
(b) Luthi-Peng, Q.; Marki, H. P.; Hadvary, P. *FEBS Lett.* **1992**, *299*, 111–115.
(c) Martinez, C.; De Geus, P.; Lauwereys, M.; Matthysens, G.; Cambillau, C. *Nature* **1992**, *356*, 615–618.
(d) Brady, L.; Brzozowski, A. M.; Derewenda, Z. S.; Dodson, E.; Dodson, G.; Tolley, S.; Turkenburg, J. P.; Christiansen, L.; Høge-Jensen, B.; Nørskov, L.; Thim, L.; Menge, U. *Nature* **1990**, *343*, 767–770.
(e) Winkler, F. K.; D'Arcy, A.; Hunziker, N. *Nature* **1990**, *343*, 771–774.
(f) Brzozowski, A. M.; Derewenda, U.; Derewenda, Z. S.; Dodson, G. G.; Lawson, D. M.; Turkenburg, J. P.; Bjorkling, F.; Høge-Jensen, S. A.; Patkar, S. A.; Thim, L. *Nature* **1991**, *351*, 491–494.
(g) Schrag, J. D.; Li, Y.; Wu, S.; Cygler, M. *Nature* **1991**, *351*, 761–764.
(h) van Tilbeurgh, H.; Egloff, M.-P.; Martinez, C.; Rugani, N.; Verger, R.; Cambillau, C. *Nature* **1993**, *362*, 814–820.
(i) Grochulski, P.; Li, Y.; Schrag, J. D.; Cygler, M. *Protein Sci.* **1994**, *3*, 82–91.
3. (a) Chulalaksananukul, W.; Condoret, J. S.; Delorme, P.; Willemot, R. M. *FEBS Lett.* **1990**, *276*, 181–184.
(b) Sehanputri, P. S.; Hill, C. G. *Biotechnol. Bioeng.* **2000**, *69*, 450–456.
4. (a) Kazlauskas, R. J.; Weissfloch, A. N. E.; Rappaport, A. T.; Cuccia, L. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656–2665.
(b) Cygler, M.; Grochulski, P.; Kazlauskas, R. J.; Schrag, J. D.; Bouthillier, F.; Rubin, B.; Serreqi, A. N.; Guptai, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3180–3186.
5. (a) Pàmies, O.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3247–3261.
(b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8291–8327.
(c) Martín-Matute, B.; Bäckvall, J.-E. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, *11*, 226–232.
(d) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1563–1601.
(e) Kamal, A.; Azhar, M. A.; Krishnagi, T.; Malik, M. S.; Azeza, S. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 569–592.
(f) Ahn, Y.; Ko, S.-B.; Kim, M.-J.; Park, J. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 647–658.
(g) Kamaruddin, A. H.; Uzir, M. H.; Aboul-Enein, H. Y.; Halim, H. N. A. *Chirality* **2009**, *21*, 449–467.
(h) Lee, J. H.; Han, K.; Kim, M.-J.; Park, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 999–1015.
(i) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3769–3802.
(j) Conley, B. L.; Pennington-Boggio, M. K.; Boz, E.; Williams, T. J. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2294–2312.
(k) Turner, N. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 115–121.
6. Dinh, P. M.; Howarth, J. A.; Hudnott, A. R.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7623–7626.
7. (a) Larsson, A. L. E.; Persson, B. A.; Bäckvall, J.-E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1211–1212.
(b) Persson, B. A.; Larsson, A. L. E.; Le Ray, M.; Bäckvall, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1645–1650.
(c) Huerta, F. F.; Laxmi, Y. R. S.; Bäckvall, J.-E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1037–1040.
(d) Pàmies, O.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4022–4025.
(e) Huerta, F. F.; Bäckvall, J.-E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1209–1212.

- (f) Pàmies, O.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1261–1265.
- (g) Pàmies, O.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4815–4818.
- (h) Edin, M.; Steinreiber, J. Bäckvall, J.-E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5761–5766.
- (i) Martín-Matute, B.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9191–9195.
- (j) Martín-Matute, B.; Edin, M.; Bogár, K.; Bäckvall, J.-E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6535–6539.
- (k) Martín-Matute, B.; Edin, M.; Bogár, K.; Kaynak, F. B. Bäckvall, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8817–8825.
- (l) Leijondahl, K.; Borén, L.; Braun, R.; Bäckvall, J.-E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2027–2030.
- (m) Träff, A.; Bogár, K.; Warner, M.; Bäckvall, J.-E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4807–4810.
8. (a) Koh, J. H.; Jung, H. M.; Kim, M.-J.; Park, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6281–6284.
- (b) Choi, J. H.; Kim, Y. H.; Nam, S. H.; Shin, S. T.; Kim, M.-J.; Park, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2373–2376.
- (c) Kim, M.-J.; Kim, H. M.; Kim, D.; Ahn, Y.; Park, J. *Green Chem.* **2004**, *6*, 471–474.
- (d) Choi, J. H.; Choi, Y. K.; Kim, Y. H.; Park, E. S.; Kim, E. J.; Kim, M.-J.; Park, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1972–1977.
- (e) Kim, N.; Ko, S.-B.; Kwon, M. S.; Kim, M.-J.; Park, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4523–4526.
- (f) Ko, S.-B.; Baburaj, B.; Kim, M.-J.; Park, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6860–6864.
- (g) Kim, M.-J.; Choi, Y. K.; Kim, S.; Kim, D.; Han, K.; Ko, S.-B.; Park, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1295–1298.
9. (a) Kielbasiński, P.; Rachwalski, M.; Mikołajczyk, M.; Moelands, M. A. H.; Zwanenburg, B.; Rutjes, F. P. J. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2157–2160.
- (b) Riermeier, T. H.; Gross, P.; Monsees, A.; Hoff, M.; Trauthwein, H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3403–3406.
- (c) Chen, Q.; Yuan, C. *Chem. Commun.* **2008**, 5333–5335.
- (d) Mavrynsky, D.; Päiviö, M.; Lundell, K.; Sillanpää, R.; Kanerva, L. T.; Leino, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1317–1320.
- (e) Chen, Q.; Yuan, C. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3707–3716.
- (f) Päiviö, M.; Mavrynsky, D.; Leino, R.; Kanerva, L. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1452–1457.
10. (a) Xi, Q.; Zhang, W.; Zhang, X. *Synlett* **2006**, 945–947.
- (b) Martín-Matute, B.; Åberg, J. B.; Edin, M.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6063–6072.
- (c) Corberán, R.; Peris, E. *Organometallics* **2008**, *27*, 1954–1958.
- (d) Mavrynsky, D.; Sillanpää, R.; Leino, R. *Organometallics* **2009**, *28*, 598–605.
- (e) Bosson, J.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2039–2043.
- (f) Bosson, J.; Poater, A.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13146–13149.
- (g) Nun, P.; Fortman, G. C.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2011**, *30*, 6347–6350.
- (h) Bossi, G.; Putignano, E.; Rigo, P.; Baratta, W. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 8986–8995.
- (i) Verho, O.; Johnston, E. V.; Karlsson, E.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11216–11222.
11. (a) Marr, A. C.; Pollock, C. L.; Saunders, G. C. *Organometallics* **2007**, *26*, 3283–3285.
- (b) Wuyts, S.; Wahlen, J.; Jacobs, P. A.; De Vos, D. E. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1104–1108.

12. (a) Dijkman, A.; Elzinga, J. M.; Li, Y.-X.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 879–884.
- (b) Ito, M.; Osaku, A.; Kitahara, S.; Hirakawa, M.; Ikariya, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7521–7523.
- (c) Ito, M.; Shibata, Y.; Watanabe, A.; Ikariya, T. *Synlett* **2009**, *10*, 1621–1626.
- (d) Ito, M.; Watanabe, A.; Shibata, Y.; Ikariya, T. *Organometallics* **2010**, *29*, 4584–4592.
13. (a) Haak, R. M.; Berthiol, F.; Jerphagnon, T.; Gayet, A. J.; Tarabiono, C.; Postema, C. P.; Ritleng, Vincent, Pfeffer, M.; Janssen, D. B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; de Vries, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13508–13509.
- (b) Jerphagnon, T.; Gayet, A. J. A.; Berthiol, F.; Ritleng, V.; Mršić, N.; Meetsma, A.; Pfeffer, M.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; de Vries, J. G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12780–12790.
- (c) Jerphagnon, T.; Haak, R.; Berthiol, F.; Gayet, A. J. A.; Ritleng, V.; Holuigue, A.; Pannetier, N.; Pfeffer, M.; Voelklin, A.; Lefort, L.; Verzijl, G.; Tarabiono, C.; Janssen, D. B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; de Vries, J. G. *Top. Catal.* **2010**, *53*, 1002–1008.
14. Chen, C.-S.; Sih, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 695–707.
15. (a) Kegley, S. E.; Schaverien, C. J.; Freudenberger, J. H.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6563–6565.
- (b) Kim, Y.-J.; Osakada, K.; Takenaka, A.; Yamamoto, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1096–1104.
- (c) Glueck, D. S.; Winslow, N.; Bergman, R. G. *Organometallics* **1991**, *10*, 1462–1479.
- (d) Koike, T.; Ikariya, T. *Organometallics* **2005**, *24*, 724–730.

第 3 章

光学活性 C-N キレートイリジウム錯体 によるケトンの不斉還元反応における エナンチオ選択性の制御

第1節 緒言

第1章で述べたように、これまで碓屋桑田研究室では、アキラルな第一級ベンジリックアミンのシクロメタル化により得られる C-N キレートイリジウム錯体が、N-スルホニルジアミン由来の N-N キレート錯体と比較して極めて高い水素移動活性を有することを見いだしている。この結果を踏まえ、第2章では、水素移動能力の高い C-N キレート錯体をラセミ化触媒として利用し、リパーゼによるエステル化反応との複合触媒条件で第2級アルコールの動的・速度論的・光学分割に適用した。

一方、キレートアミン骨格にキラリティーを導入することによって、エナンチオ選択的な不斉水素移動還元が実現する可能性がある。光学活性アミン配位子を有する金属錯体による触媒的変換として、例えば、ケトンの不斉還元反応による光学活性2級アルコールの合成が知られている。特に、第1章で述べたように、橋口、碓屋、野依らによるキラルスルホニルジアミン配位子を有するアレーンルテニウム錯体の開発を契機として、類似のプロティックアミン/アミド錯体を基盤とする協奏機能触媒を利用した不斉水素移動反応が活発に研究されている。キレートアミン配位子の構造修飾の試みの一つとして、Pfeffer らは光学活性 C-N キレートルテニウム錯体の合成に成功している¹⁾。配位子スクリーニングの結果、Figure 3-1 に示すようなピロリジン環を含む光学活性2級アミンのシクロメタル化反応によって得られる錯体が2-プロパノールを水素源とするアセトフェノンの不斉水素移動型還元反応において最も高いエナンチオ選択性を示すことが報告されている。

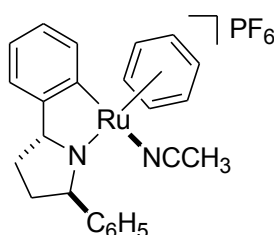
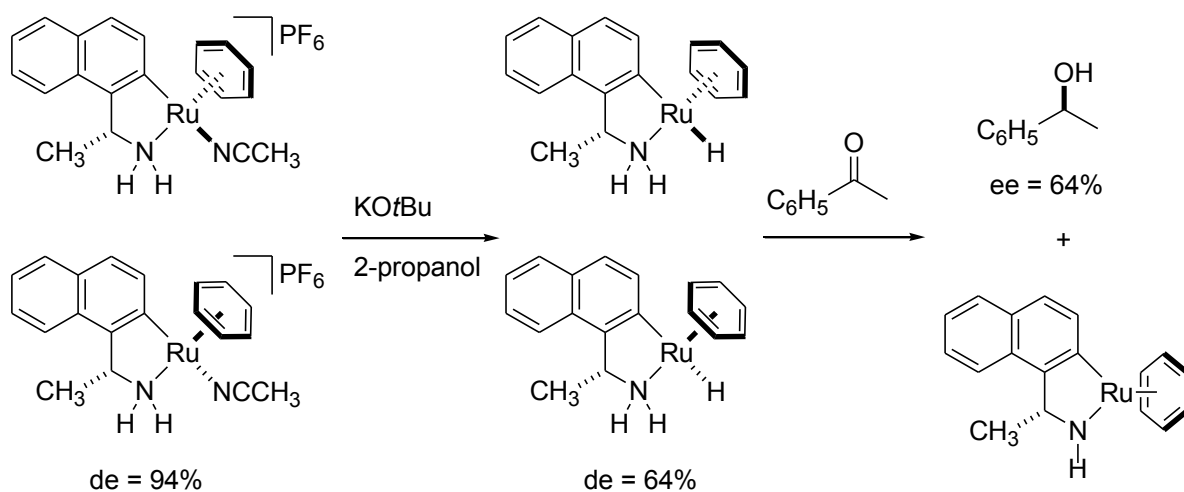


Figure 3-1. Pfeffer らにより合成されたピロリジン環を含む光学活性2級アミンから誘導される C-N キレートルテニウム錯体

さらに、Pfeffer らは、(R)-1-(1-ナフチル)エチルアミンから誘導される (*rac*-ベンゼン) ルテニウム錯体を用いて、触媒活性種に相当するヒドリド(アミン)錯体の性質を明らかにしている^{1d)}。Scheme 3-1 に示すように、触媒活性種の前駆体であるカチオン性 C-N キレートベンゼンルテニウム錯体に対して、2-プロパノール中、KO^tBu を作用させて得られるヒドリド(アミン)ルテニウム錯体は、R 体の C-N キレート配位子に対して、ルテニウム中心の立体配置が異なる2種類のジアステレオマーの混合物であり、¹H NMR スペクトル測定の結果、そのジアステレオマー過剰率は 64% de であった。また、このヒドリド(アミン)ルテニウム錯体に対して化学量論量のアセトフェノンを反応させると、単核アミドルテニウム錯体と(S)-1-フェニルエタノールが生成した。その光学純度は 64% ee であり、ヒドリド錯体のジアステレオマー比と同じであったことから、ヒドリドルテニウム錯体の金属中心の立体配置が、触媒としての不斉誘起能力に直接的に反映されてい

ると提案されている。



Scheme 3-1. Pfeffer らによる光学活性ナフチルエチルアミン由来の C-N キレートルテニウム錯体におけるヒドリド (アミン) 錯体のジアステレオ選択比と 1-フェニルエタノールのエナンチオ選択比の比較

一方、触媒前駆体であるカチオン性 C-N キレートアミンルテニウム錯体に対して、重ジクロロメタン溶媒中、KO^tBu を作用させて脱プロトン化を行った結果、再結晶後に得られる化合物は、第 2 章でアキラルな配位子で単離されている単核アミド錯体ではなく、Figure 3-2 に示すようなアミド配位子が架橋した二核ルテニウム錯体であった。このように、Pfeffer らにより検討されてきた光学活性な C-N キレート配位子をもつルテニウム、ロジウム、イリジウム錯体に関して、触媒活性種と考えられる 16 電子単核アミド錯体が NMR スペクトル上で観測された例はあるものの、これまでその単離、構造決定には至っていない。

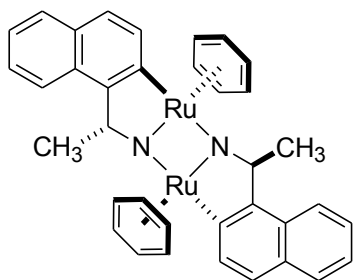


Figure 3-2. Pfeffer らによるアミド配位子が架橋した二核ルテニウム錯体

そこで、本章では、第 2 章において高い水素移動能を示した C-N キレート配位子をもつイリジウム錯体に注目し、C-N キレート骨格上にキラリティーを導入して不斉触媒として活用しようと考えた。キラルアミン源として、ベンジル位に中心性不斉をもつ光学活性なベンジルアミン類を用

い、そのシクロメタル化反応によって光学活性 C-N キレート骨格を構築し、その後の塩基処理により、16 電子アミド錯体の合成および単離を試みた。さらに、単核アミド錯体とアミド架橋二核錯体の構造と反応性について調べ、アセトフェノンの水素移動型不斉還元反応における構造-活性相関を明らかにした。また、単核アミド錯体の不斉誘起能力を上回る分子触媒を設計する目的で、ベンジリックジアミンのダブルシクロメタル化を試み、C-N キレート部位により架橋された新規な二核錯体の合成と触媒利用を検討した。

第 2 節 ベンジル位に不斉中心をもつ光学活性ベンジルアミン類のシクロメタル化反応

ベンジル位に不斉中心を有する光学活性 C-N キレート配位子として、Figure 3-3 に示す光学活性ベンジルアミン類をターゲットとした。配位子 **5a** および **5a'** は、入手容易な光学活性アミノアルコールから誘導した。配位子 **5b** および **5c** については、対応するプロキラルなケトンを出発としてキラル補助基を導入したイミンのジアステレオ選択的還元反応により、合成を試みた。

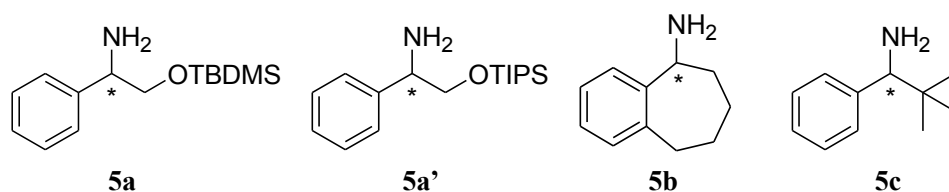
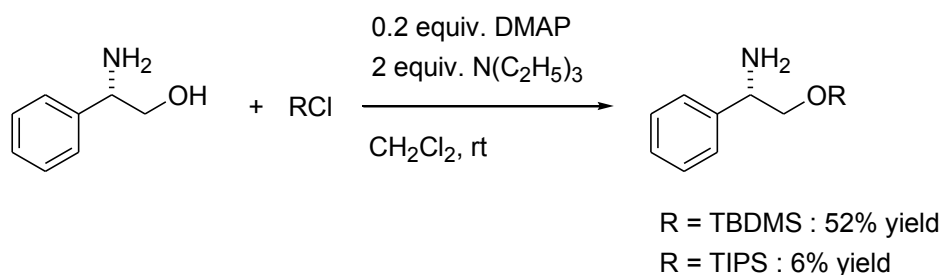


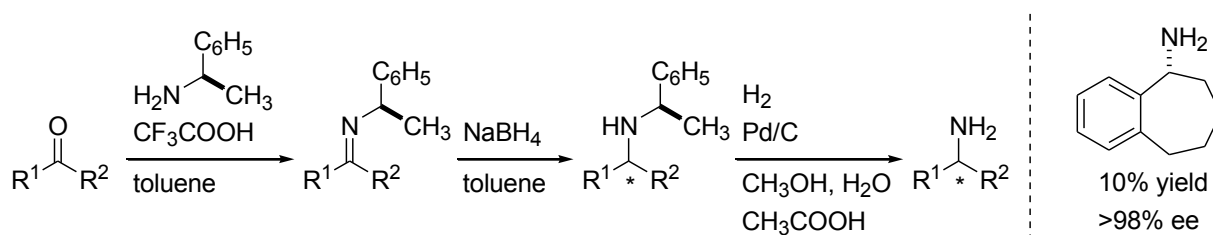
Figure 3-3. ベンジル位に中心性不斉をもつ光学活性 C-N キレート配位子

光学活性 C-N キレート配位子 **5a** は、既報²に従い、Scheme 3-2 に示すように、*S* 体の 2-フェニルグリシノールに対し、水酸基を *t*-ブチルジメチルシリル基で保護することによって合成した。同様の方法で、トリイソプロピルシリル基で保護した光学活性 C-N キレート配位子 **5a'** が収率 6% で得られた。



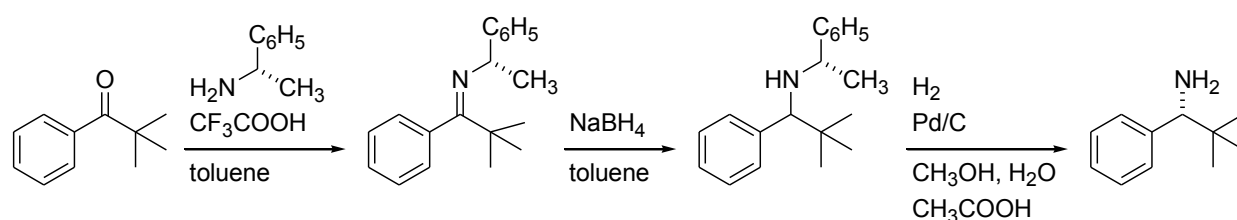
Scheme 3-2. 光学活性 C-N キレート配位子 **5a** および **5a'** の合成

光学活性 C-N キレート配位子 **5b** は、Gutman らにより Scheme 3-3 に示す合成法が報告されている³。まず、プロキラルなケトンを出発として、光学活性な *R* 体の 1-フェニルエチルアミンとの脱水縮合によりイミンに変換した後、水素化ホウ素ナトリウムによるジアステレオ選択的な還元反応により、キラル補助基が置換した第二級アミンをジアステレオマー混合物として得ることができた。このアミン混合物と酒石酸との塩を形成後、エタノールを用いて再結晶により精製し、ジアステレオマーを分割した。続いて、酢酸存在下において活性炭に担持したパラジウム触媒を用いる水素化分解によりキラル補助基を脱離させ、目的とする *R* 体の光学活性アミン **5b** が得られた。



Scheme 3-3. 光学活性 C-N キレート配位子 **5b** の合成

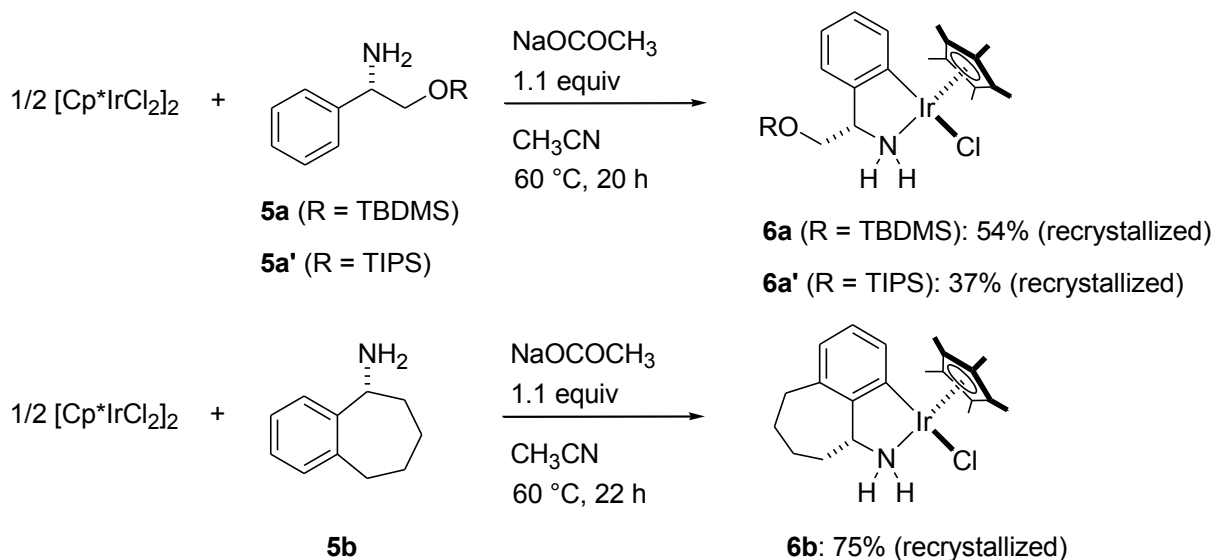
同様に、Scheme 3-3 に示す方法で *R* 体の 1-フェニルエチルアミンを用い、2,2-ジメチルプロピオフェノンから、配位子 **5c** の合成を試みた結果、97% ee の光学純度で *S* 体のアミンが選択的に得られた。シクロメタル化反応や触媒反応に用いる光学活性 C-N キレート配位子の絶対立体配置を統一するために、配位子 **5c** に関しては、Scheme 3-4 に示すように、立体配置が異なる (*S*)-1-フェニルエチルアミンをキラル補助基として使用し、*R* 体の光学活性アミン (*R*)-**5c** も合成した。配位子 (*R*)-**5c** の絶対立体配置は、後に示すシクロメタル化反応および続く塩基処理によるアミン配位子の脱プロトン化反応を経て得られたアミド錯体の単結晶 X 線構造解析の結果から決定した。



Scheme 3-4. 光学活性 C-N キレート配位子 (*R*)-**5c** の合成

これらの合成した光学活性なベンジリックアミンのシクロメタル化反応により、光学活性 C-N キレート錯体の合成を試みた。まず、既に報告されているアキラルな C-N キレートイリジウム錯体の合成と同様の手法⁴に従い、アセタトイリジウム錯体を經由するオルトメタル化反応を検討した。

Scheme 3-5 に示すように、Cp*イリジウム錯体 [Cp*IrCl₂]₂ に対し、1.1 当量の酢酸ナトリウム存在下、光学活性ベンジルアミン誘導体をアセトニトリル溶媒中、60 °C の条件で反応させた。その結果、光学活性 C-N キレート配位子 **5a**、**5a'**、**5b** に関しては、目的とする光学活性 C-N キレートクロリド (アミン) イリジウム錯体が得られた。トルエン/ヘキサンまたはジクロロメタン/ヘキサンからの再結晶による精製の結果、いずれも橙色結晶として、それぞれ 54、37、75% の収率で得られた。



Scheme 3-5. 光学活性 C-N キレートクロリド (アミン) 錯体の合成

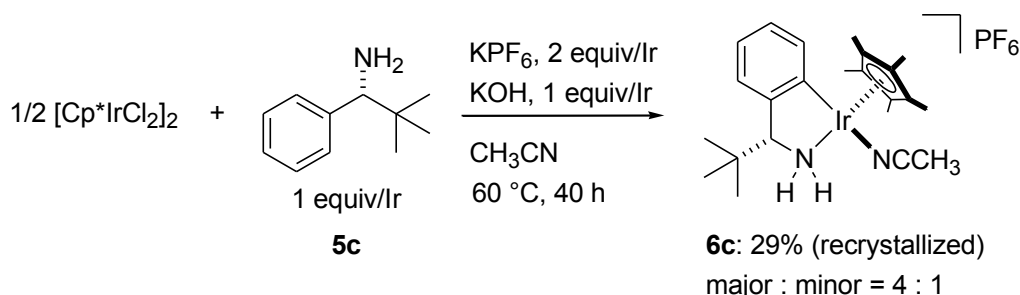
得られたクロリド錯体 **6a**, **6a'** および **6b** の重クロロホルム中における ^1H NMR スペクトル測定の結果、イリジウムに配位したアミンプロトンは錯形成前の遊離のアミンプロトンと比較して低磁場側に観測された。C-N キレートクロリド錯体では、いずれもアミン配位子の五員環キレート構造によって、ジアステレオトピックなアミンプロトンが非等価に観測されている。

また、C-N キレート配位子のベンジル位の不斉点に対して、イリジウム上の相対立体配置が異なるジアステレオマーが存在する。錯体 **6a** および **6a'** の ^1H NMR スペクトルを室温で測定すると、2種類のジアステレオマーに由来するシグナルが明瞭に観測された。それらのジアステレオマー比は、 Cp^* 配位子のメチル基に帰属されるシグナルの比からそれぞれ 13:1 および 10:1 と算出した。

錯体(R)-**6b** の室温下における ^1H NMR スペクトルも同様に、2組のシグナルが観測されているが、ジアステレオマー比算出の根拠となる Cp^* 配位子のメチルプロトンのシグナルは7員環構造のメチレン鎖に由来するシグナルと重なるため、その比を正確に求めることが困難だった。芳香族領域のピークの積分強度比をもとに定量を試みたところ、マイナーなジアステレオマーは4%以下であった。

錯体 **6a**, **6a'** および **6b** に関しては、室温下ではジアステレオマーに帰属される2種類のシグナルはいずれもシャープに観測された。シグナルの形状変化をもたらす動的挙動を示唆する結果は得られなかった。これらのクロリド (アミン) 錯体では、重クロロホルム中、室温下における NMR スペクトル測定の限りではジアステレオマー間の相互変換に由来するシグナル形状変化は観測されなかったが、重メタノール中で測定したところ、室温下ではブロードした1種類のシグナルとして観測された。すなわち、溶媒中でのジアステレオマー間の速やかな異性化過程が存在することがわかる。クロリド (アミン) 錯体のジアステレオマー比はシクロメタル化の際に決まる値ではなく、可換なジアステレオマー間の安定性に支配されていると考えられる。

一方、配位子 **5c** のシクロメタル化反応は先に示した酢酸ナトリウムを用いる条件では進行せず、目的とする光学活性 C-N キレートクロリド錯体を得ることができなかった。そのため、Pfeffer らによって報告された合成法^{1b,c}を参考にして、クロリド配位子が解離したカチオン性錯体を経由するシクロメタル化反応を試みた。Scheme 3-6 に示すように、 $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ に対して、アセトニトリル溶媒中、光学活性配位子(R)-**5c** を 2 当量、ヘキサフルオロリン酸カリウムを 4 当量、水酸化カリウムを 2 当量加え、60 °C の条件で反応を行った。その後、ジクロロメタン溶媒による抽出操作とジクロロメタン/ジエチルエーテル混合溶媒による再結晶により精製すると、目的とする光学活性カチオン性 C-N キレート錯体 **6c** が再結晶収率 29% で黄色結晶として得られた。



Scheme 3-6. 配位子(R)-**5c** のシクロメタル化反応による光学活性カチオン性 C-N キレート錯体 **6c** の合成反応

カチオン性 C-N キレート錯体 **6c** の重クロロホルム溶液について、¹H NMR スペクトルの温度可変測定を行った結果を Figure 3-4 に示す。室温の条件での測定では、光学活性 C-N キレートクロリド錯体の場合に観測された鋭いシグナルとは異なり、幅広なシグナルが得られた。(Figure 3-4 の下側) そこで、-20 °C に測定温度を下げると、シグナルが鋭くなり、クロリド錯体の場合と同様に 2 種類のジアステレオマーの混合物であることがわかった。(Figure 3-4 の上側) これらのジアステレオマーの比は、Cp*配位子上のメチル基や C-N キレート骨格上の *tert*-ブチル基の積分比からおよそ 4:1 の比であることがわかった。これらの結果から、上述のクロリド (アミン) 錯体とは異なり、カチオン性 C-N キレート錯体 **6c** は溶液中において Scheme 3-7 に示すような 2 種類のジアステレオマー間の相互変換が含まれることが示唆された。カチオン性 C-N キレートイリジウム錯体では、アセトニトリル配位子が容易に解離し、金属まわりのキラリティーが失われた配位不飽和な 16 電子平面構造中間体を経て、アセトニトリルが再配位することによって、イリジウム中心の立体配置が速やかに反転すると考えられる。

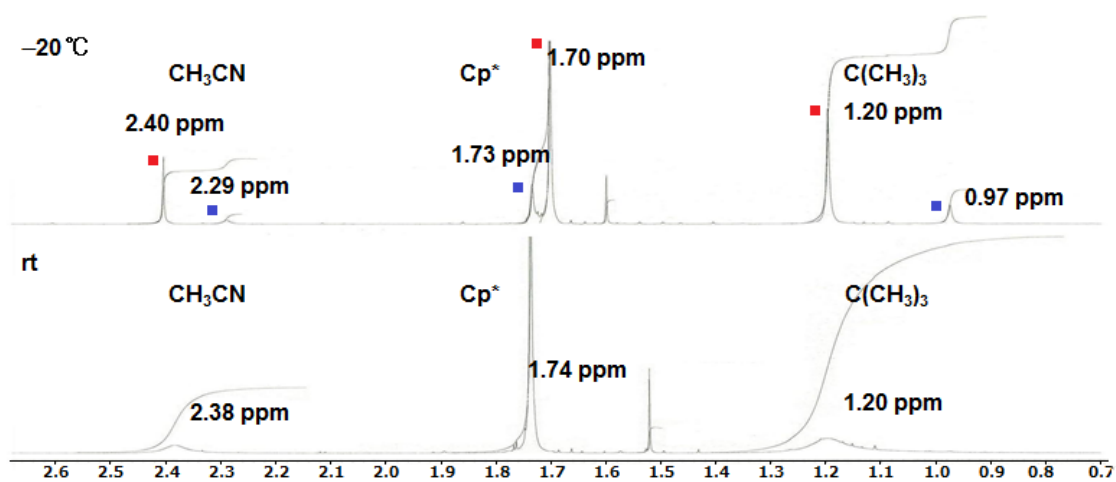
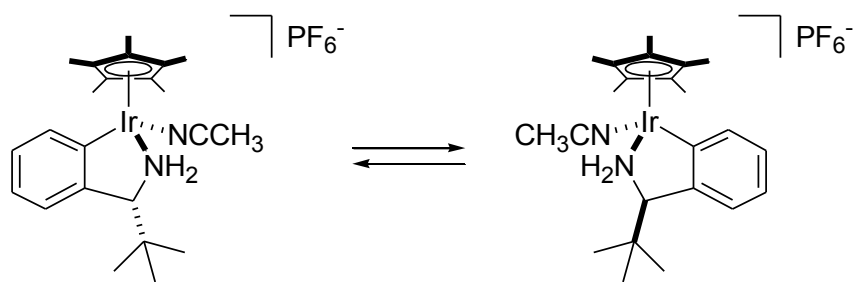


Figure 3-4. カチオン性 C-N キレート錯体 **6c** の温度可変 ^1H NMR スペクトル

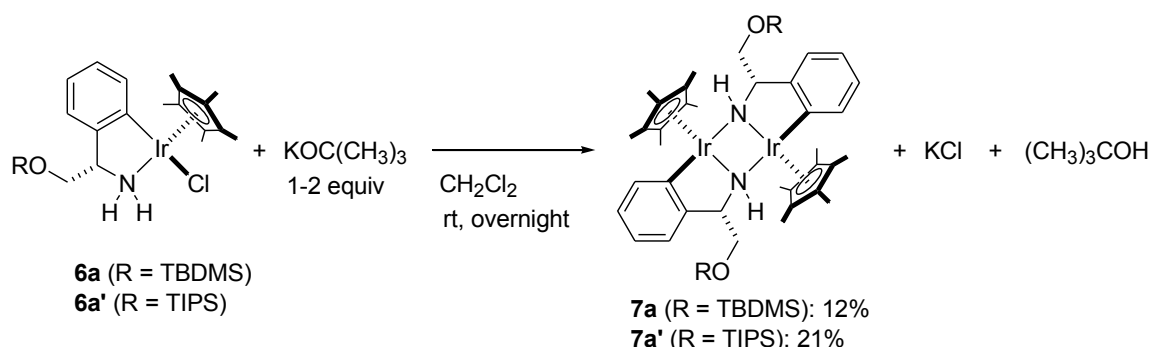


Scheme 3-7. カチオン性 C-N キレート錯体 **6c** の動的挙動

第3節 光学活性C-Nキレートアミドイリジウム錯体の合成とその性質

第1章で述べたように、金属/NH部位を有する錯体のアルコール/ケトン間の水素移動反応に関与する触媒活性種は、アミド錯体およびヒドリド(アミン)錯体である。そこで、本節では、触媒活性種であるアミドイリジウム錯体の合成を目的として、第2節で合成した光学活性C-Nキレートクロリドおよびカチオン性イリジウム錯体に対する塩基処理を試みた。プロテックアミン配位子に対して KOtBu を添加すると、脱プロトン化してアミド錯体に変換できることは先行研究において既に明らかにされている⁴。

Scheme 3-8 に示すように、クロリド錯体 **6a** および **6a'** に対して、ジクロロメタン溶媒中、塩基として KOtBu を室温下で作用させた。室温下、反応溶液の色はオレンジ色から赤色へと速やかに変化した。反応後、溶液を減圧下で乾固させ、ジエチルエーテルによる抽出を行い、その後、 -20°C で再結晶を行うと、アミド錯体 **7a** および **7a'** をそれぞれ 12% および 21% 収率で単離することができた。



Scheme 3-8. クロリド錯体 **6a** および **6a'** からアミド錯体 **7a** および **7a'** への変換

アミドイリジウム錯体 **7a** および **7a'** の ¹H NMR スペクトルにおいて、2.89 ppm および 2.77 ppm にアミドプロトンに帰属されるシグナルが観測された。既に報告されているアキラルな単核 C-Nキレートアミドイリジウム錯体の場合は、8.00 および 8.47 ppm とアミドイリジウム錯体 **7a** および **7a'** の場合に比べ、低磁場領域に観測されている⁴。

Figure 3-5 にアミド錯体 **7a'** の単結晶 X 線構造解析により得られた ORTEP 図を示す。アミド配位子は 2 つのイリジウム間を架橋しており、第1節 Figure 3-2 で述べたアミドルテニウム錯体に類似した単核アミド錯体の 2 量体に相当することがわかった。

アミド錯体 **7a'** の中心部は Ir-N-Ir-N の 4 員環構造を有しているが、やや歪んだ構造になっている。Ir1-N1-Ir2 と Ir1-N2-Ir2 の二つの三角形がなす角は 24.936° であり、二つの Cp* 配位子はこの 4 員環に対して同じ側に位置した *cis* 配置になっている。また、Ir-N-Ir-N の 4 員環骨格に垂直な軸に対して C₂ 対称性をもつ構造となっている。Ir-Ir 間の距離は $3.3079(5) \text{ \AA}$ であり、金属-金属間に結合はないと考えられる。

アミド錯体 **7a'** の Ir-N 結合の長さは 2.127 Å であり、これまでに報告されている C-N キレート単核アミドイリジウム錯体 (1.903(2) Å)⁴ よりも明らかに長い値である。

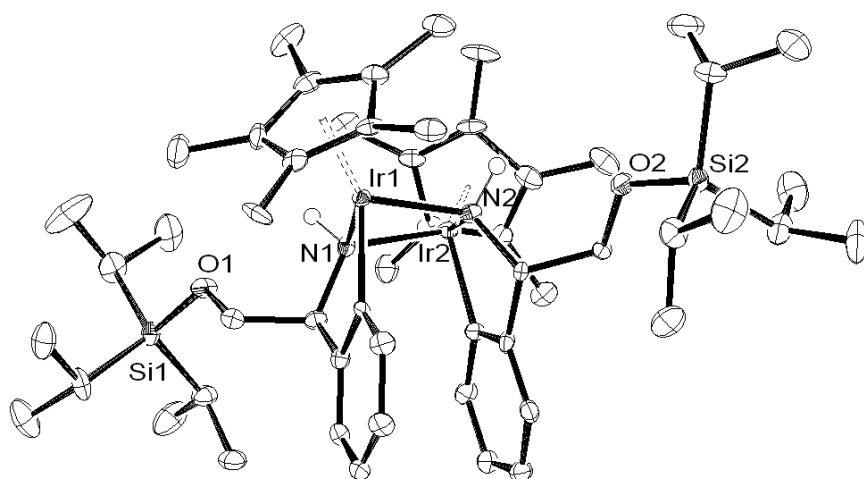


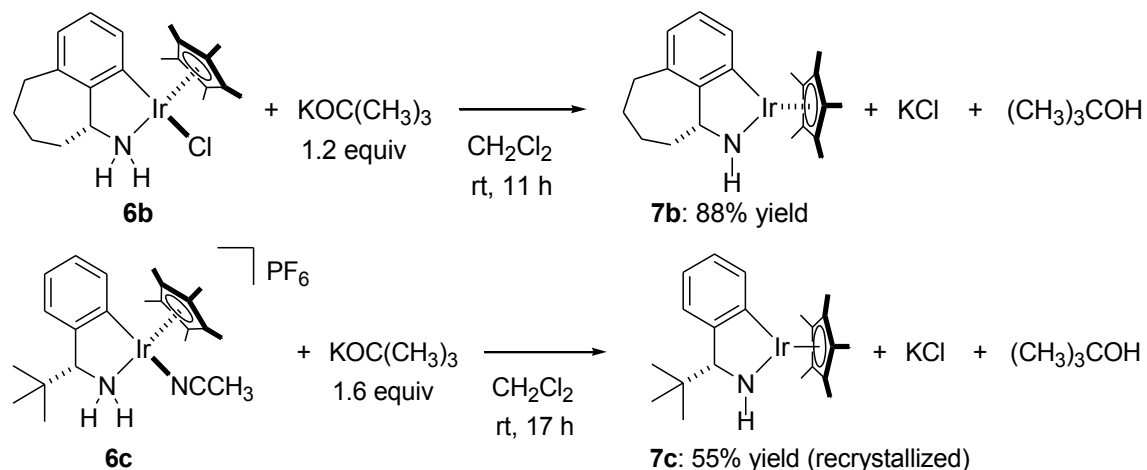
Figure 3-5. アミド錯体 **7a'** の ORTEP 図

X線解析により明らかになった構造から、先の ¹H NMR スペクトルにおけるアミドプロトンの化学シフトの違いについても説明できる。すなわち、単核アミドイリジウム錯体ではアミド窒素原子が sp² 混成を反映した平面構造に有しているのに対して、アミド架橋イリジウム錯体 **7a** および **7a'** ではアミド窒素周りは sp³ 混成を示す構造である。

前者は、アミド窒素上の孤立電子対がイリジウム原子上の空の軌道へと供与され、イリジウム-窒素結合は二重結合性を帯びている。その結果、アミドプロトンが ¹H NMR スペクトルでは低磁場領域に観測される。一方、アミド架橋二核錯体 **7a** および **7a'** の場合には、アミド窒素上の孤立電子対により架橋構造を形成し、イリジウム-窒素結合は二重結合性を帯びていない。そのため、¹H NMR スペクトルでは、アミド架橋二核錯体は配位不飽和な単核アミド錯体に比べ、高磁場領域にアミドプロトンが観測されていると説明することができる。

次に、Scheme 3-9 に示すように、クロリド (アミン) イリジウム錯体 **6b** およびカチオン性アミンイリジウム錯体 **6c** からアミド錯体への変換を試みた。(R)体の配位子前駆体から合成した錯体 **6b** および **6c** に対して、ジクロロメタン溶媒中、塩基として KO^tBu を室温で作用させたところ、溶液の色がオレンジ色から濃い紫色へと速やかに変化した。反応混合物からろ過により塩を除去した後、

-20 °C に冷却したジエチルエーテル溶液から、それぞれ 88% および 55% (再結晶収率) の収率で (*R*)-アミド錯体 **7b** および **7c** を紫色の結晶として単離することができた。これらの生成物は ¹H、¹³C{¹H} NMR スペクトル、および元素分析により同定した。



Scheme 3-9. アミドイリジウム錯体 **7b** および **7c** の合成

重ジクロロメタン中のアミド錯体 **7b** および **7c** の ¹H NMR スペクトルでは、アミドプロトンに帰属されるシグナルはそれぞれ 8.21 ppm と 8.36 ppm に観測された。これらの化学シフトは塩基処理前の **6b** (3.46 ppm と 4.99 ppm) やカチオン性錯体 **6c** (3.90 ppm と 4.36 ppm) のアミンプロトンの化学シフトと比較して大きく低磁場シフトしている。この低磁場シフトは錯体が配位不飽和なアミド錯体へと変換し、窒素原子が sp³ 混成軌道から sp² 混成軌道へと変化したことによるものである。

(*R*)-アミド錯体 **7c** に関しては単結晶 X 線構造解析による構造決定に成功した。その ORTEP 図を Figure 3-6 に示す。第 2 章で用いてきたアキラルなアミドイリジウム錯体と同様に、アミド錯体 **7c** は単核錯体であり、イリジウム中心周りが平面構造の錯体であることがわかった。単核アミド錯体 **7c** の Ir-N 結合の長さは 1.902(4) Å であり、アキラルな C-N キレートクロロドイリジウム錯体 (2.119 Å と 2.137 Å) に比べ非常に短い値である⁴。また、この結晶構造解析によって、Flack パラメーターをもとに配位子の絶対立体配置が (*R*) であることが裏付けられた。アミド錯体 **7b** についても予備的な X 線結晶構造解析や ¹H NMR スペクトルの結果から、単核の (*R*)-アミドイリジウム錯体であることがわかっている。

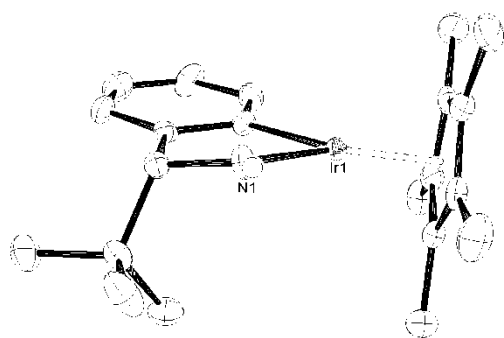


Figure 3-6. アミド錯体(R)-7c の ORTEP 図

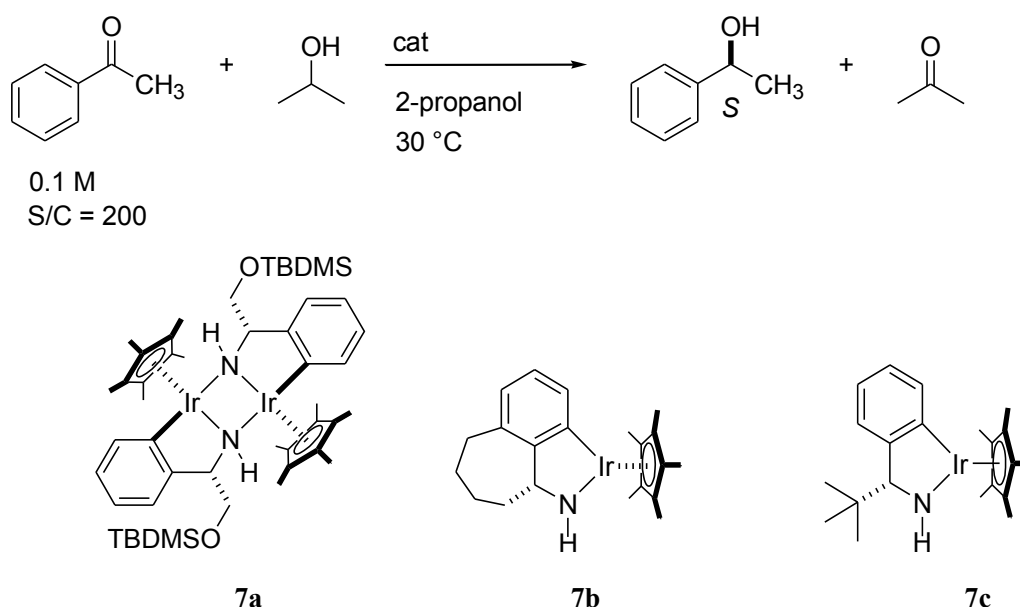
アミン錯体を強塩基で処理し、アミンを脱プロトン化する同じ手法であるにもかかわらず、架橋二核錯体 **7a** および **7a'** と単核アミドイリジウム錯体 **7b** および **7c** が C-N キレート配位子によって特異的に得られることから、C-N キレート骨格上のベンジル位の置換基の違いが重要であり、アミド錯体 **7b** および **7c** やアキラルなアミドイリジウム錯体では、立体的なひずみや置換基の反発によって、二量化によるアミド架橋二核錯体の生成を抑制していると考えられる。

第4節 光学活性C-Nキレートイリジウム錯体によるケトン類の水素移動型不斉還元反応

第1章で述べたように、プロテックアミン配位子をもつ8族および9族錯体は、2-プロパノールを水素源とするケトンの水素移動型不斉還元反応の触媒として機能することが報告されている。そこで、前節までに合成した光学活性C-Nキレートイリジウム錯体を用いて、アセトフェノンの水素移動型還元反応を行い、反応性やエナンチオ選択性を比較した。

Scheme 3-10 に示すように、第3節までに単離した光学活性アミドイリジウム錯体 **7a**、**7b**、**7c** を用いて、基質/触媒比=200、2-プロパノール中、アセトフェノンの初期濃度を 0.1 M に設定し、30 °C の条件で反応を行った。この反応の 1-フェニルエタノールの収率とエナンチオ選択性の経時変化を Figure 3-7 と Figure 3-8 にそれぞれ示す。これらのアミド錯体はいずれも塩基を添加せずに反応が進行し、(*S*)-1-フェニルエタノールを優先的に生成した。Figure 3-7 に示すように、単核アミド錯体 **7b**、**7c** は優れた活性を示し、30 分以内にはほぼ反応が完結していた。これに対し、アミド架橋二核イリジウム錯体 **7a** の活性はやや劣り、さらにアミド架橋二核イリジウム錯体 **7a'** は水素移動活性を示さず、原料のアセトフェノンが回収された。

また、Figure 3-8 に示すように、生成物の(*S*)-1-フェニルエタノールのエナンチオマー過剰率は反応時間の経過とともに低下した。これは、生成した 1-フェニルエタノールがアミド錯体により脱水素酸化を受け、再度還元する過程で、逆のエナンチオマーを与えるためと考えられる。アルコール-ケトン間の水素移動反応における触媒活性が高いほど光学活性アルコールのラセミ化が早く進行するため、アミド錯体 **7c** はアミド錯体 **7b** よりも高い水素移動能を有していると考えられる。



Scheme 3-10. 光学活性 C-N キレートアミドイリジウム錯体による 2-プロパノールを水素源とするアセトフェノンの水素移動型不斉還元反応の経時変化

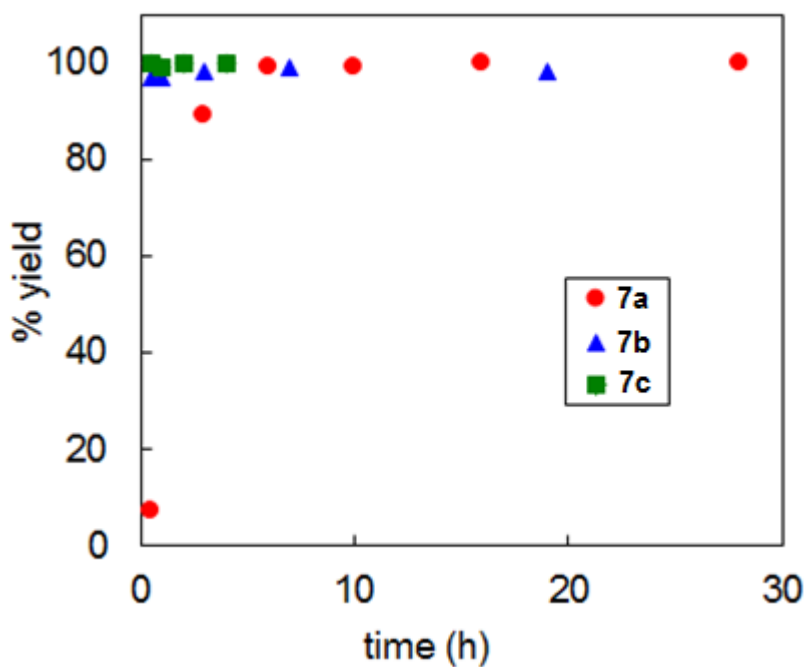


Figure 3-7. アセトフェノンの水素移動型還元反応における収率の経時変化

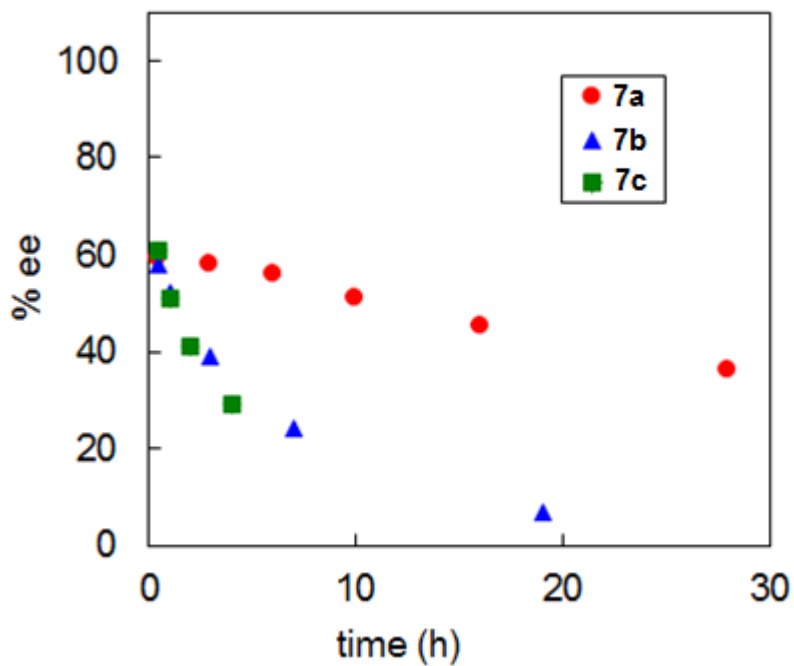
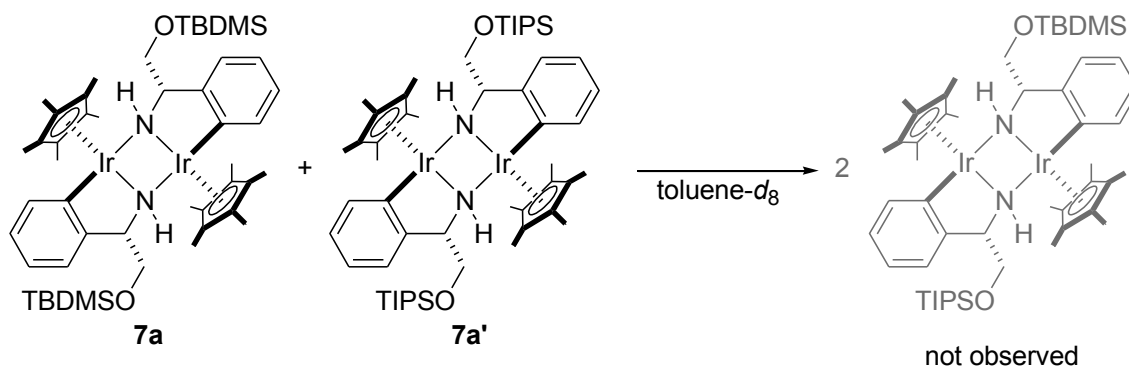


Figure 3-8. アセトフェノンの水素移動型還元反応におけるエナンチオ選択性の経時変化

アセトフェノンの水素移動型還元反応の反応機構はヒドリド（アミン）錯体と単核アミド錯体間の水素授受によって進行することがわかっている。配位的に飽和なアミド架橋二核イリジウム錯体 **7a** も系中で単核アミド錯体に解離し、触媒機能を示したと考えられる。Figure 3-2 で示したアミド架橋二核ルテニウム錯体の報告では、溶液状態で $^1\text{H NMR}$ スペクトルにより単核アミド錯体の存在を確認しているものの、結晶化操作の過程で二核化し、その水素移動触媒機能は議論されていない。

そこで、Scheme 3-11 に示すように、単離した2種類のアミド架橋二核イリジウム錯体 **7a** および **7a'** の当量混合物を用いてクロスオーバー実験を行った。重トルエン中、 $^1\text{H NMR}$ スペクトルにより反応を追跡した結果、 $100\text{ }^\circ\text{C}$ に加熱しても、アミドイリジウム錯体 **7a** および **7a'** に由来するシグナルが観測されるのみで、交差した非対称な二核錯体に由来する新たなシグナルは観測されなかった。2-プロパノールなどの他の極性溶媒を用いた場合にも同様の結果だった。

このことから、水素移動活性を示さないアミド架橋二核錯体 **7a'** は単核錯体に解離できないため、類似の構造をもつ **7a** と混合しても単核アミドユニット交換がおこらなかったと考えられる。水素移動能を有する他のアミド架橋二核錯体を合成できなかったことから、錯体 **7a** と交差した非対称アミド架橋二核錯体を生成させ、実験的に単核錯体の存在を証明するには至らなかった。しかし、単核アミド錯体を生じないアミド架橋二核錯体が水素移動活性を示さないと仮定すると、これらの実験結果を説明できる。

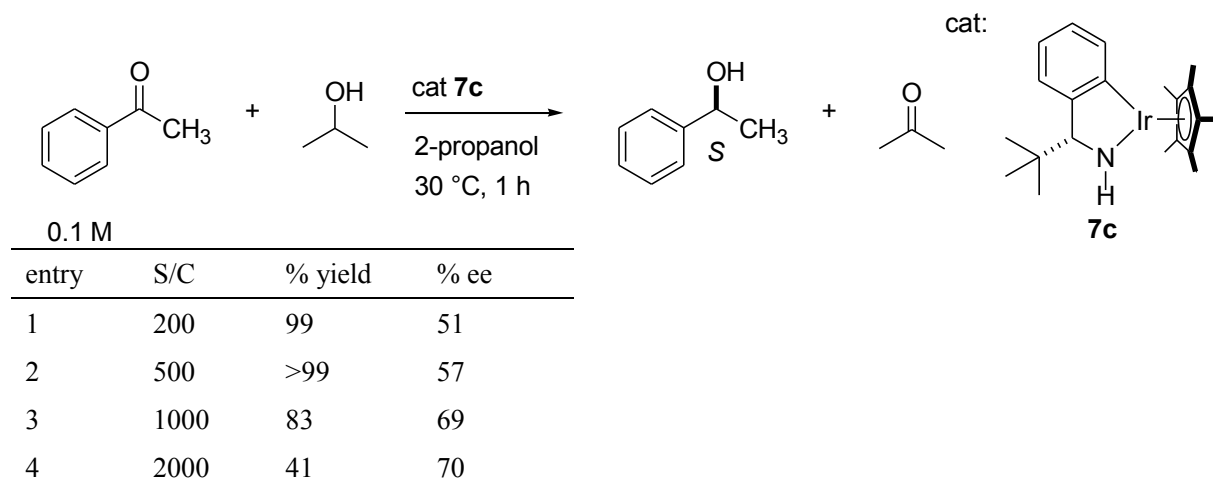


Scheme 3-11. アミドイリジウム錯体 **7a** および **7a'** のクロスオーバー実験

次に、最も水素移動活性の高い単核(*R*)-アミド錯体 **7c** に関して、アセトフェノンの水素移動型還元反応における基質/触媒比や基質濃度の影響を調べた。

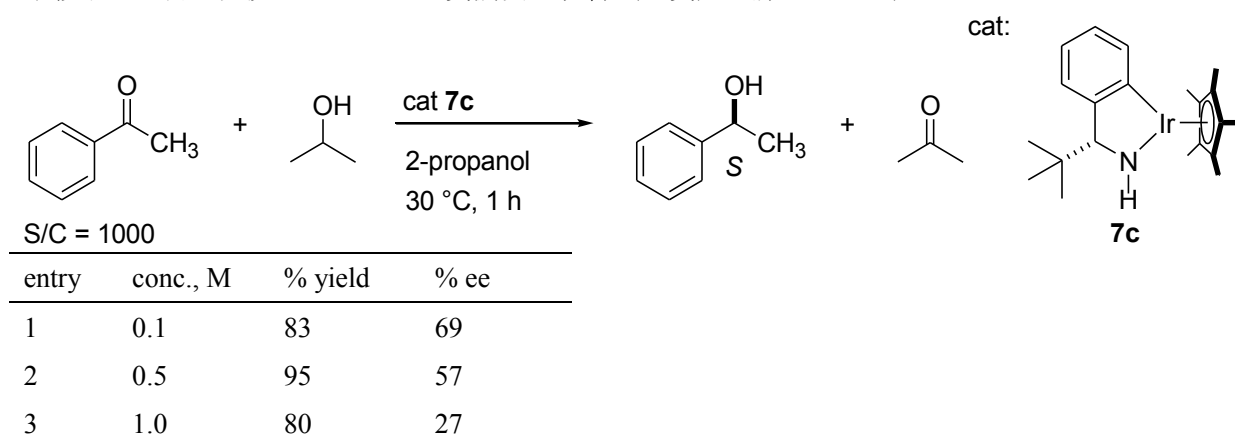
まず、基質濃度 0.5 M 、2-プロパノール中、 $30\text{ }^\circ\text{C}$ 、1時間の反応条件で、基質/触媒比を200から2000まで変化させてアセトフェノンの水素移動型不斉還元反応を行った結果をTable 3-1に示す。基質/触媒比を増やすほど、生成物の収率は低下するものの、エナンチオ選択性は向上し(*S*)-1-フェニルエタノールが最大70% eeで得られた。このことから、触媒濃度を抑えることによって明らかにアルコールのラセミ化反応を抑制できることがわかった。

Table 3-1. アセトフェノン濃度 0.5 M におけるアミドイリジウム錯体 **7c** による 2-プロパノールを水素源とするアセトフェノンの水素移動型不斉還元反応の基質/触媒比の影響



次に、基質/触媒比=1000、2-プロパノール中、30 °C、1 時間の反応条件で、基質濃度を 0.1 M から 1 M まで変化させたときの実験結果を Table 3-2 に示す。0.5 M の基質濃度のときに、最も高い収率で 1-フェニルエタノールが得られたものの、エナンチオ選択性は 57% ee であった。基質濃度が 0.1 M のときには生成物の光学純度が 69% ee であるのに対して、1.0 M まで上昇させると 23% ee まで低下し、基質濃度が高いほど 1-フェニルエタノールのラセミ化反応によるエナンチオ選択性の低下をもたらすことがわかった。これは、2-プロパノールを水素源とする水素移動型不斉還元反応において一般的にみられる傾向である。

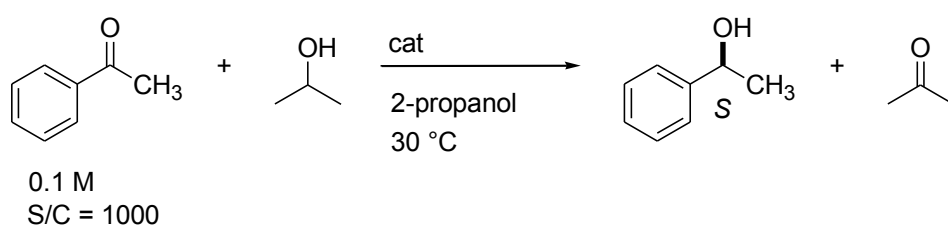
Table 3-2. アミドイリジウム錯体 **7c** による 2-プロパノールを水素源とするアセトフェノンの水素移動型不斉還元反応における基質濃度の影響 (基質/触媒比=1000)



以上の結果から、光学活性 C-N キレートアミドイリジウム錯体を用いた水素移動型還元反応では、基質/触媒比を上げ、基質濃度を低く抑えると、生成物の光学純度が向上することがわかった。

この知見を踏まえ、改めて C-N キレートアミドイリジウム錯体 **7a**、**7b**、**7c** のエナンチオ選択性を評価するために、基質/触媒比=1000、基質濃度 0.1 M、2-プロパノール中、30 °C の反応条件で、アセトフェノンの水素移動型不斉還元反応を行った結果を Table 3-3 に示す。Figure 3-5 で示した結果と同様に、アミド架橋二核イリジウム錯体 **7a** に比べ単核(*R*)-アミドイリジウム錯体 **7b** および **7c** の方が速やかにアセトフェノンの水素移動型還元反応が進行したが、いずれのアミドイリジウム錯体でもエナンチオ選択性は 60 から 70% ee 程度であった。これらの中では、錯体 **7c** が最も高い光学純度 (69% ee) で(*S*)-1-フェニルエタノールを与えた。さらに、錯体 **7c** は、-30 °C の低温条件でも触媒活性を有し、エナンチオ選択性は 81% ee に達した。

Table 3-3. 基質/触媒比=1000、基質濃度 0.1 M における光学活性 C-N キレートアミドイリジウム錯体による 2-プロパノールを水素源とするアセトフェノンの水素移動型不斉還元反応



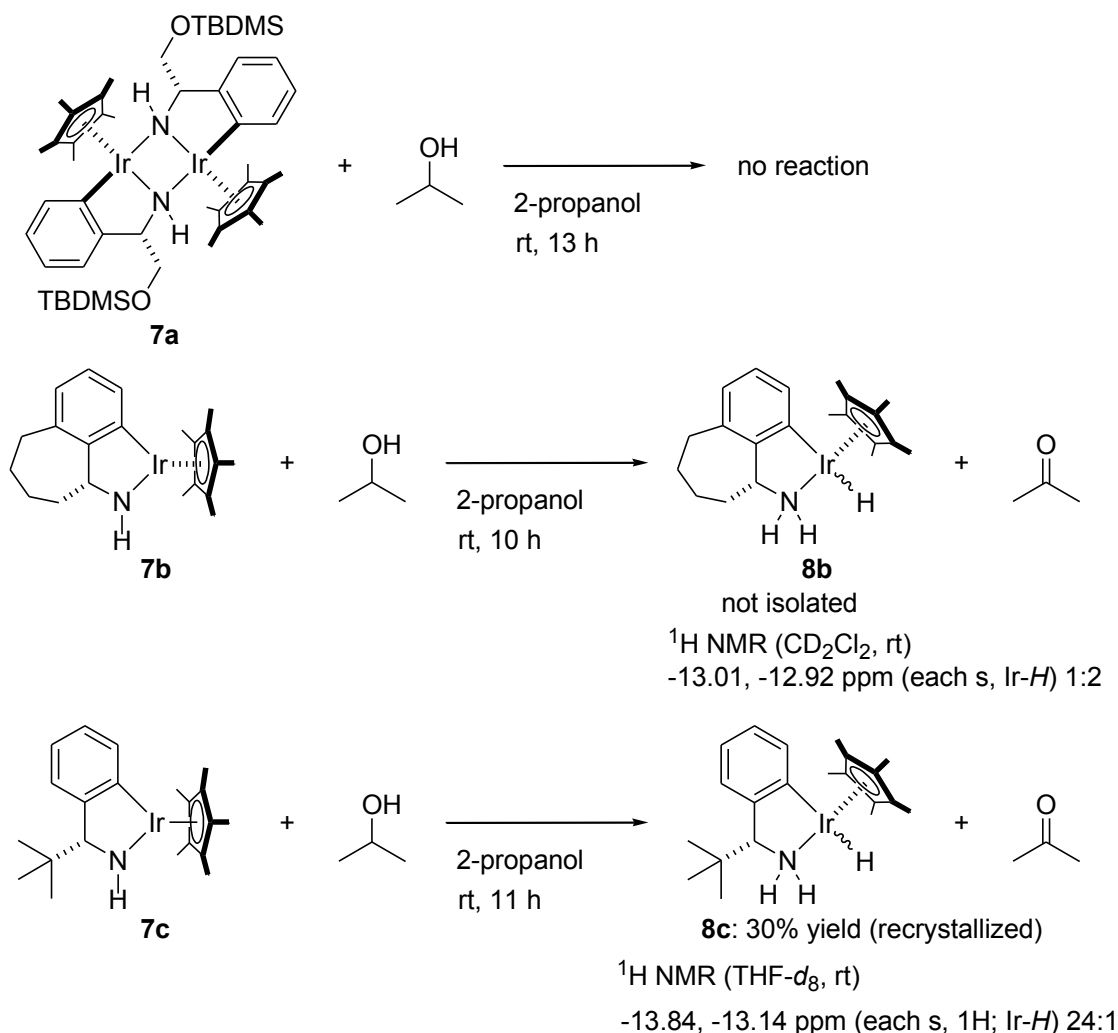
entry	cat	time, h	% yield	% ee
1	7a	27.5	79	61
2	7b	1	88	63
3	7a	1	83	69
4 ^a	7c	4	78	81

a) This reaction was executed at -30 °C.

第5節 光学活性ヒドリド（アミン）イリジウム錯体の合成とその立体配置

前節までに、光学活性 C-N キレート配位子をもつアミド錯体の合成・単離を行い、それらのアセトフェノンの水素移動型還元反応における触媒活性およびエナンチオ選択性を評価したところ、アミド架橋二核イリジウム錯体 **7a'** 以外では、触媒活性が認められた。そこでアキラルな錯体と同じように、アミドイリジウム錯体と 2-プロパノールとの反応により、ヒドリド（アミン）イリジウム錯体の合成を試みた。

反応結果の概要を Scheme 3-12 に示す。優れた水素移動能を有する単核アミドイリジウム錯体 **7b**、**7c** は 2-プロパノールから速やかに水素を受容し、対応するヒドリド（アミン）錯体 **8b**、**8c** を与えた。一方、アミド架橋二核錯体 **7a** は、室温下、2-プロパノール中で攪拌しても反応せず、アミド錯体が回収された。



Scheme 3-12. アミドイリジウム錯体 **7a**、**7b** および **7c** と 2-プロパノールの反応による光学活性 C-N キレートヒドリド（アミン）錯体の合成の試み

重ジクロロメタン中、C-Nキレートクロロドイリジウム錯体 **6b** と 1 当量の KO^tBu から対応する (*R*)-アミド錯体 **7b** を系中で生成させた後、過剰量の 2-プロパノールを添加した結果、¹H NMR スペクトルにおいてヒドリド (アミン) 錯体 **8b** が生成したことを確認した。生成物 **8b** は 2 種類のジアステレオマーとして観測され、ヒドリド配位子のシグナルが -13.03 ppm と -12.96 ppm に 1:2 の積分比であらわれた。しかし、スケールアップして反応後、2-プロパノールを含む溶媒を減圧下留去して得られる生成物の固体に対し、洗浄や再結晶による精製を試みると、ヒドリド (アミン) 錯体 **8b** は容易に分解し、単離することができなかった。

一方、アミド錯体 **7c** に対し、THF-*d*₈ 中、およそ 50 当量の 2-プロパノールを -30 °C の低温条件下で反応させると、2 時間後に 15% の転化率でヒドリド (アミン) 錯体 **8c** が生成したことを ¹H NMR スペクトルによって確認した。そのヒドリド領域のシグナルは -13.97 ppm に 1 種類のみ観測され、単一のジアステレオマーとして生じていることがわかった。-30 °C に保ち 12 時間後に ¹H NMR スペクトルを再測定すると、転化率は 31% に向上し、ヒドリド錯体生成のジアステレオ選択性はほぼ完璧な状態を維持していた。

(*R*)-アミド錯体 **7c** を 2-プロパノール中に溶解し、室温下で攪拌した後、溶媒を減圧下留去すると、ヒドリド (アミン) 錯体 **8c** が淡黄色粉末として得られた。**8c** は -20 °C でジエチルエーテルから再結晶すると 30% の収率で単離可能であり、固体状態では -20 °C、アルゴン雰囲気下で保存することができた。精製後のヒドリド ((*R*)-アミン) 錯体 **8c** は、単結晶 X 線構造解析によって予備的なデータではあるものの、想定通り 3 脚ピアノ椅子型構造であることが裏付けられ、イリジウム中心の絶対立体配置は *S* と決定した。このヒドリド (アミン) 錯体 **8c** の結晶を THF-*d*₈ に溶解し、室温下で ¹H NMR スペクトルを測定すると、サンプル調製直後には、2 種類のジアステレオマーが 24:1 の比で観測された。この溶液を室温下で 13 時間静置すると、さらにエピメリ化が進み、ジアステレオマー比は 1.5:1 まで低下した。

一連の結果は、**8c** は -30 °C 下での合成や結晶状態では単一のジアステレオマーとして得られるものの、溶液中室温条件では金属上の立体配置が反転することを示している。類似のヒドリド (アミン) 錯体におけるエピメリ化反応については、碓屋・桑田研究室の森谷⁸や Rauchfuss⁹ からも報告しているが、その機構は不明である。

第 4 節において、アミド錯体 **7c** を用いた 2-プロパノールを水素源とするアセトフェノンの水素移動型還元反応では、反応温度を 30 °C から -30 °C に下げると生成する (*S*)-1-フェニルエタノールの光学純度が向上することを述べた。-30 °C においてアミド錯体 **7c** からジアステレオ選択的にヒドリド錯体 **8c** が得られるために、金属上の立体配置を高度に規定できる低温条件下では、触媒反応のエナンチオ選択性が向上したと考えられる。

(*R*)-アミドイリジウム錯体 **7c** と (*R*_C,*S*_H)-ヒドリド (アミン) イリジウム錯体 **8c** の ORTEP 図をもとに、アセトフェノンの水素移動型不斉還元反応におけるエナンチオ選択性の発現のメカニズムを類推することができる。すなわち Figure 3-9(a) に示すように、(*R*)-アミド錯体 **7c** と 2-プロパノールの反応では、C-N キレート環上の ^tBu 基により立体的に混み合った面とは逆側から 2-プロパノールがヒドリドとプロトンを供与し、六員環遷移状態を経由して、(*R*_C,*S*_H)-ヒドリド (アミン) 錯体 **8c** を与える。続いて 3-9(b) に示すように、ヒドリド (アミン) 錯体 **8c** はアセトフェノンの *Re* 面側からヒドリドを供与すると、(*S*)-1-フェニルエタノールが生成する。

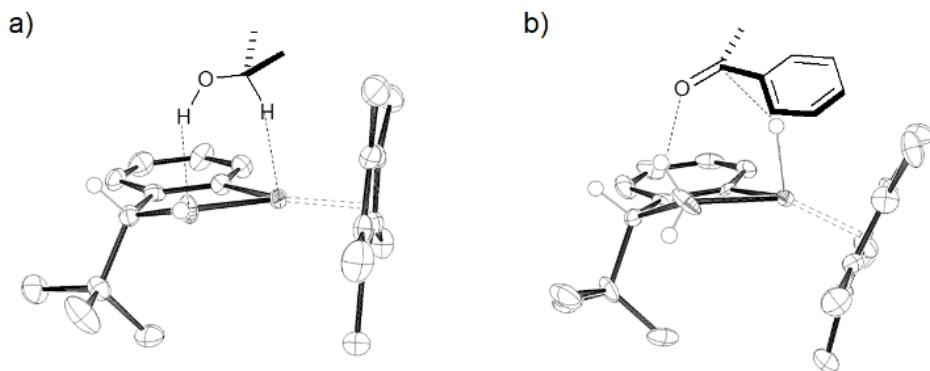


Figure 3-9. アミドイリジウム錯体 ((*R*)-**7c**) とヒドリド (アミン) 錯体 ((*R_C*,*S_{Ir}*)-**8c**) の ORTEP 図に基づいて想定された水素授受の過程

(a) アミドイリジウム錯体 **7c** と 2-プロパノールの反応による(*S_{Ir}*)-ヒドリド (アミン) 錯体 **8c** の生成過程

(b) (*R_C*,*S_{Ir}*)-ヒドリド (アミン) 錯体 **8c** とアセトフェノンの *Re* 面側での反応による(*S*)-1-フェニルエタノールの生成過程

一方、イリジウム上の立体配置が逆の *R_{Ir}* 体のジアステレオマーに関して、アセトフェノン基質に対する水素供与の過程で推定される配向を Figure 3-10 に示す。後述するように、ヒドリド (アミン) 錯体からの水素移動過程では、Cp*配位子上のメチルプロトンと基質の芳香環との間に働く C-H / π 相互作用^{10,11} が支配的であり、*S_{Ir}* 体のジアステレオマーとは異なりアセトフェノンの *Si* 面側から近づくことが想定され *R* 体の 1-フェニルエタノールを与えると考えられる。

このように、ヒドリド錯体において中心金属の絶対立体配置の異なるジアステレオマーでは、ケトン基質の面選択性が逆転する。このため、触媒反応系中において絶対立体配置の異なるヒドリド (アミン) 錯体が存在すると、還元生成物のエナンチオ選択性を低下させる要因になり得ると考えられ、高い立体識別能をもつ不斉触媒を開発する上でヒドリド (アミン) 錯体の生成する際の立体化学を制御することは極めて重要である。

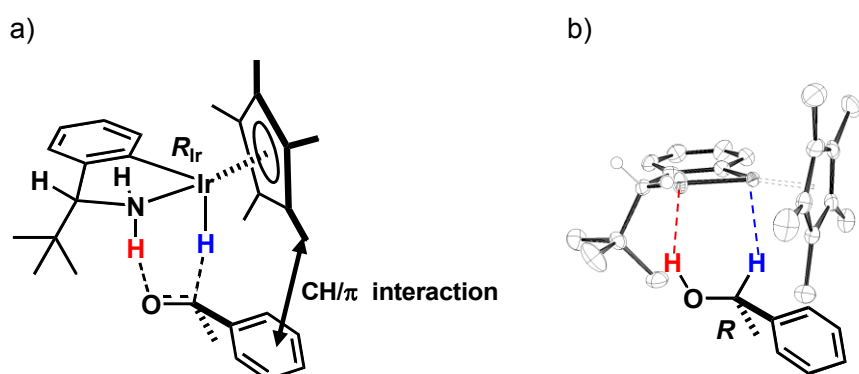


Figure 3-10. (*R_C*,*R_{Ir}*)-**8c** によるアセトフェノンへの水素供与の推定過程

(a) (*R_{Ir}*)-ヒドリド (アミン) 錯体 **8c** とアセトフェノンの *Si* 面の反応過程

(b) アミド錯体 **7c** と (*R*)-1-フェニルエタノールの生成過程

Figure 3-9(b)および Figure 3-10 ではいずれも、ヒドリド (アミン) 錯体と芳香族カルボニル化合物との間に働く C-H/ π 相互作用が、ヒドリド移動の際の配向を決定する重要な因子になっている。このような触媒と基質の間の相互作用は、遷移状態を安定化する効果があり、プロキラル面の識別に密接に関係することは、ベンゼンルテニウム錯体に対する計算化学的研究によって明らかにされている^{10a}。O-Nキレート配位子をもつヒドリド (アミン) ルテニウム錯体とベンズアルデヒドの反応では、ベンズアルデヒドが *Si* 面あるいは *Re* 面から接近する場合の遷移状態が計算されている。Figure 3-11 に示すように、*Si* 面から接近する場合には、ベンゼン配位子上の水素原子とベンズアルデヒドのフェニル基の π 電子系が近接した位置で相互作用する配向が安定配座となる。これに対し、*Re* 面から接近する場合には、ベンズアルデヒドのフェニル基はベンゼン配位子から離れた向きに位置している。その結果、活性化エネルギーは *Si* 面から接近する方が *Re* 面から接近する場合よりも 8.6 kJ/mol 低い。

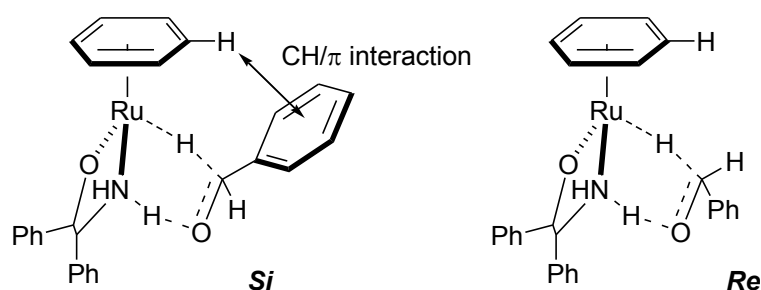


Figure 3-11. ベンゼンルテニウム錯体における遷移状態

さらに Figure 3-12 に示すように、Cp*配位子についても、そのメチル基の水素原子と基質の芳香環との間の C-H/ π 相互作用について議論されている^{11b}。Cp*Rh[(*R,R*)-Tscyd]錯体による水素移動型還元反応では、ヒドリド (アミン) 錯体がアセトフェノンの *Si* 面に接近する場合に C-H/ π 相互作用が認められ、16.3 kJ/mol 安定化される。上述の Figure 3-9(b)および Figure 3-10 の推定メカニズムは、これらの先行研究結果をもとに考察している。

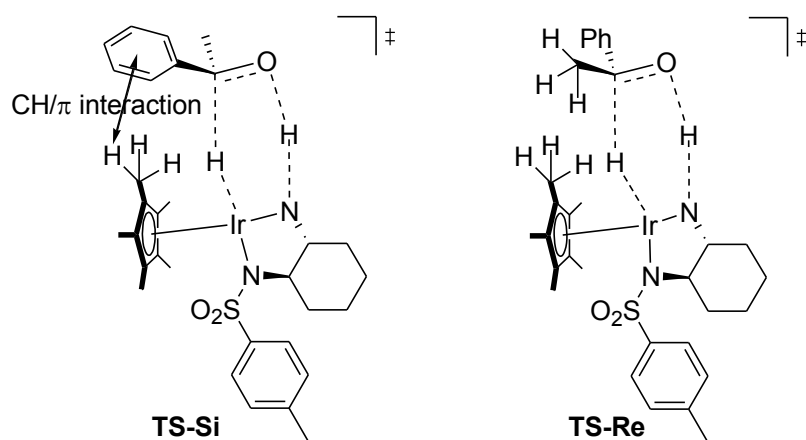


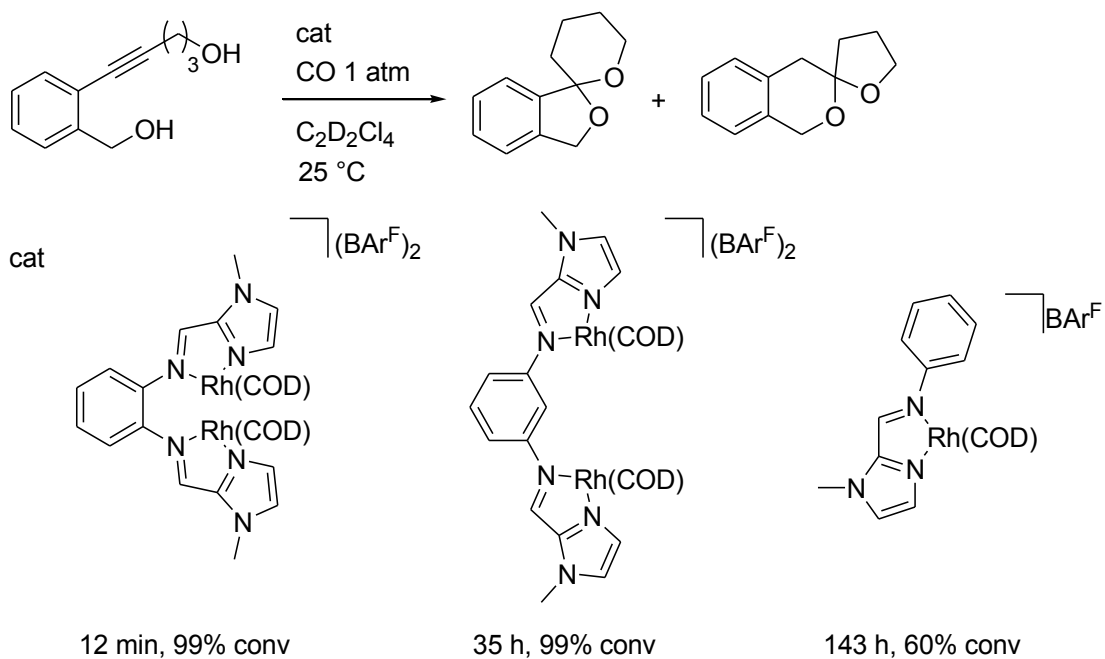
Figure 3-12. Cp*Rh 錯体における C-H/ π 相互作用

第 6 節 光学活性なベンジリックジアミンのダブルシクロメタル化を利用する C-N キレートイリジウム錯体の二核集積化と不斉水素移動反応への適用

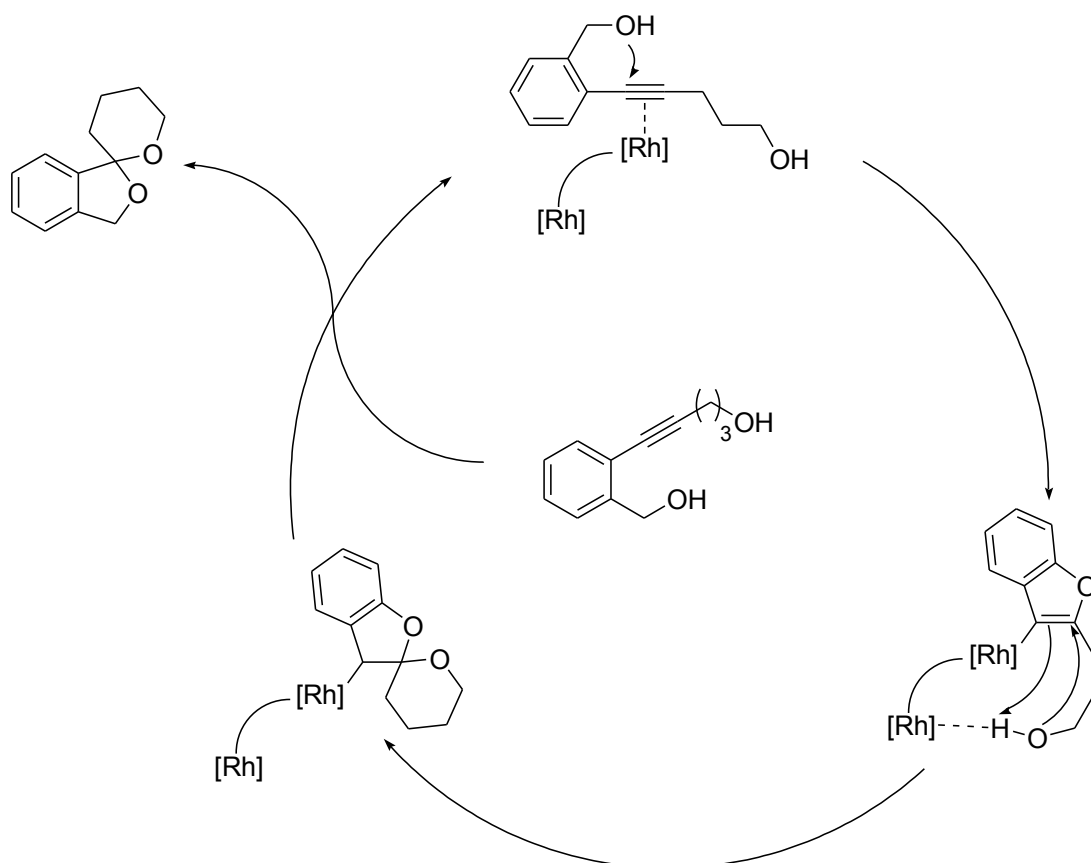
前節において、光学活性なベンジルアミン類のシクロメタル化反応によって合成される単核の C-N キレートイリジウム錯体は、アルコール-ケトン間の水素移動型還元反応において高い活性を示すことを明らかにした。C-N キレート配位子のアミン α 位の置換基が触媒機能に大きく影響を及ぼし、中でも、かさ高い t Bu 基をもつアミドイリジウム錯体 **7c** を用いると、アセトフェノンの不斉水素移動型還元反応が $-30\text{ }^\circ\text{C}$ でも進行し、そのエナンチオ選択性は 81% ee に達した。しかし、この触媒活性種のヒドリド錯体 **8c** は室温条件では溶液中でジアステレオマーの混合物として存在するなど、金属中心の立体配置の制御は不十分であり、エナンチオ選択性に改善の余地があると考えた。そこで、不斉反応場においてより高度な空間的制御が可能な錯体として二核錯体へと研究を展開することを着想した。

近年、架橋配位子によって単核構造を拡張した二核錯体が、単核錯体とは異なる反応性を示す例が知られている¹⁰⁻¹²。その要因として、互いに近傍に位置する金属同士の相互作用による電子状態の変化に加え、共役可能な架橋配位子により特異な電子構造をもたらす可能性や、複数の反応点となる金属がそれぞれ別の役割を担う協同効果が考えられている。触媒反応において多核集積化により反応性やエナンチオ選択性が向上する報告例を以下に示す。

Messerle らはアルキンジオールのジヒドロアルコキシル化反応によるスピロアセタール合成の触媒として、Scheme 3-15 に示すロジウム錯体が有効であることを報告している¹²。この反応ではイミダゾリル-イミン配位子をもつ単核ロジウム錯体よりも、それらをフェニレン架橋によって集積した二核ロジウム錯体がより高活性を示すことを見いだしている。特に、二核錯体の中でもオルト位で架橋された錯体が高い活性を示しており、2つの金属原子が近傍に位置する錯体がより活性が高くなることを明らかにしている。この反応は Scheme 3-16 に示す反応機構で進行すると推定されている。二度目のヒドロアルコキシル化の際、基質と結合を形成していない金属原子が、反応点近傍で水酸基を活性化していると考えられている。

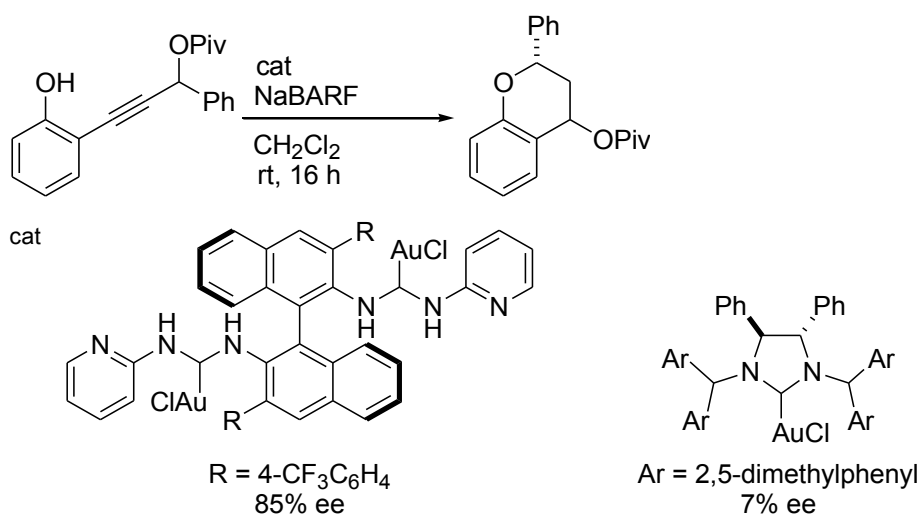


Scheme 3-15 Messerle によるロジウム触媒を用いたアルキンジオールのジヒドロアルコキシル化反応



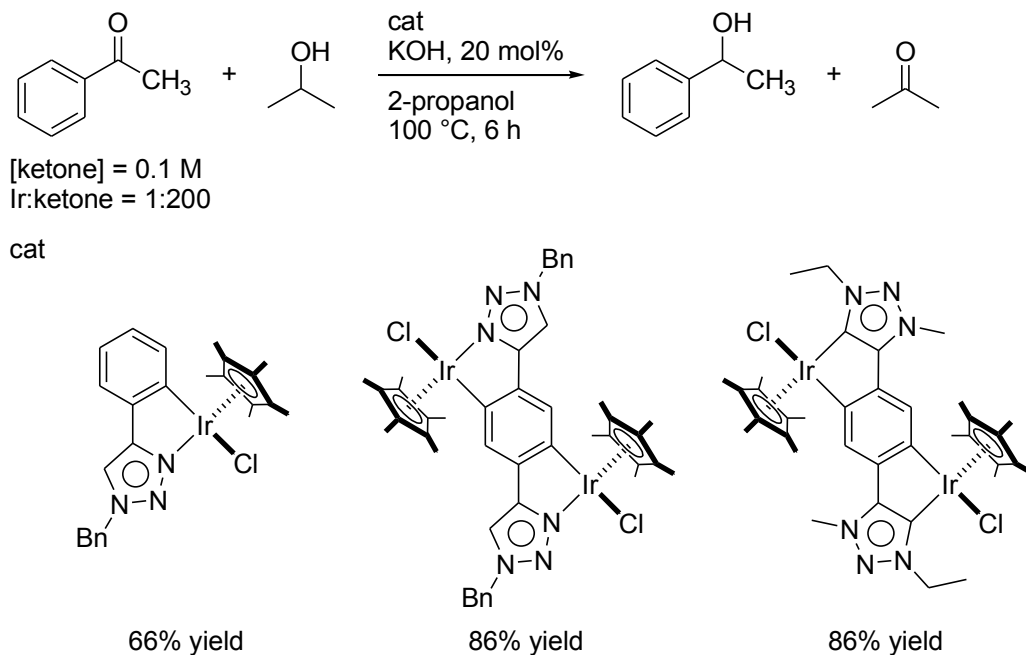
Scheme 3-16. アルキンジオールのジヒドロアルコキシル化反応の反応機構

架橋部位に軸性不斉を導入した多核不斉遷移金属触媒の例も知られている。Toste らは Scheme 3-17 に示すように、金触媒を用いたプロパルギルエステル類の動的速度論的光学分割によるキラルクロメンチルエステル合成を報告している¹³。架橋ビスカルベン配位子をもつ二核錯体の合成を行い、二核錯体が単核錯体よりも高い選択性を示している。



Scheme 3-17. Toste らによるプロパルギルエステル類の動的速度論的光学分割

また、Sarkar らは2つのトリアゾール基で修飾したベンゼンのダブルシクロメタル化反応により *p*-フェニレンジイリジウム錯体を合成している。その部分構造に相当する単核錯体に比べ、二核錯体の方が 2-プロパノールを水素源とするアセトフェノンの水素移動還元反応において高い触媒活性を示すことを明らかにしている(Scheme 3-18)¹⁴。



Scheme 3-18. Sarkar らによるトリアゾール部位を有する錯体を用いた 2-プロパノールを水素源とするアセトフェノンの水素移動還元反応

このように、基質の活性化や不斉源として活用した架橋配位子により多核集積化された錯体が、オリジナルの単核錯体よりも優れた触媒活性や選択性をもたらす例が多い。そこで本節では、光学活性な C-N キレート錯体に関して、C-N キレート配位子の骨格を残したまま二核錯体構造への拡張を図り、アセトフェノンの不斉水素移動型還元反応におけるエナンチオ選択性の向上をめざした。特に、二核錯体上の2つの反応サイトにおける反応性、エナンチオ選択性が等価になるように、同一分子上に2つのベンジルアミン部位を有する対称性の高い錯体に焦点を当てた。このような二核錯体反応場は、光学活性なベンジリックジアミンを架橋ユニットとして2ヶ所でシクロメタル化（ダブルシクロメタル化）することによって、簡便に構築できると考えた。

この条件を満たす架橋ユニットの構造として、 C_2 対称性をもつキラルジアミン化合物が挙げられる。 C_2 対称な配位子に対してイリジウムフラグメントを集積化すると、金属上の2か所の立体配置が同一の C_2 対称性を維持した錯体が優先的に生成し、対称性が崩れたジアステレオマーの生成を抑制できることが見込まれる。金属まわりの立体化学が一部反転した(R_{Ir}, S_{Ir})体の生成が不利になれば、不斉水素移動還元反応のエナンチオ選択性向上をもたらすはずである。また C_2 対称な架橋ユニットを構成要素とする二核ヒドリド錯体が、同じ部分構造をもつ単核ヒドリド錯体のジアステレオマー比 (R_{Ir}/S_{Ir} 比) を反映して(R_{Ir}, R_{Ir})体と(S_{Ir}, S_{Ir})体を形成すると、その比は自乗 ($[R_{Ir}/S_{Ir}]^2$) され、単核錯体よりも高度な立体化学制御が実現できる可能性もある。

そこで、 C_2 対称なベンジリックジアミン配位子を基本骨格として、Figure 3-13 に示す軸性不斉をもつビナフチルを含む、2,2'-ビス(アミノメチル)-1,1'-ビナフタレン **9a** とピペラジン環を修飾した2,3-ジフェニルピペラジン **9b** を設計した。それぞれを架橋配位子前駆体としてダブルシクロメタル化反応を検討した。

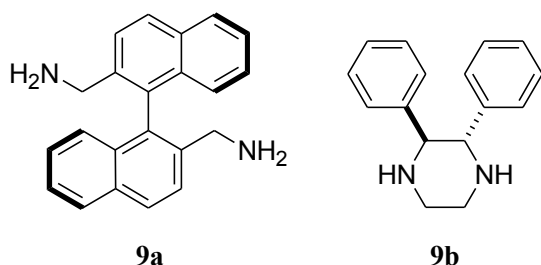


Figure 3-13. ベンジルアミン部位を二か所含む C_2 対称性 C-N キレート配位子の前駆体

2,2'-ビス(アミノメチル)-1,1'-ビナフタレン **9a** 由来の二核錯体では、 Cp^*Ir フラグメントによるかさ高さによっても、金属上の立体配置の異なるジアステレオマーの生成比が改善されることを期待した。例えば Figure 3-14 に示すように、ビナフチル骨格を含む二核 C-N キレートヒドリド錯体では、3種類のジアステレオマーが想定されるものの、一方の Cp^*Ir フラグメントが立体的にかさ高い置換基として作用すると、もう一方の立体配置に影響を及ぼすと考えられる。すなわち、2ヶ所の金属上の中心性不斉が共に S 体である場合には、 Cp^* 配位子が互いにイリジウム中心をはさんで離れた側に位置し、二核錯体が安定な構造となる。一方、2ヶ所の金属の立体配置が異なる構造や共に R 体である場合には、 Cp^*Ir フラグメントが互いに接近した構造となり、不安定化すると考えられる。

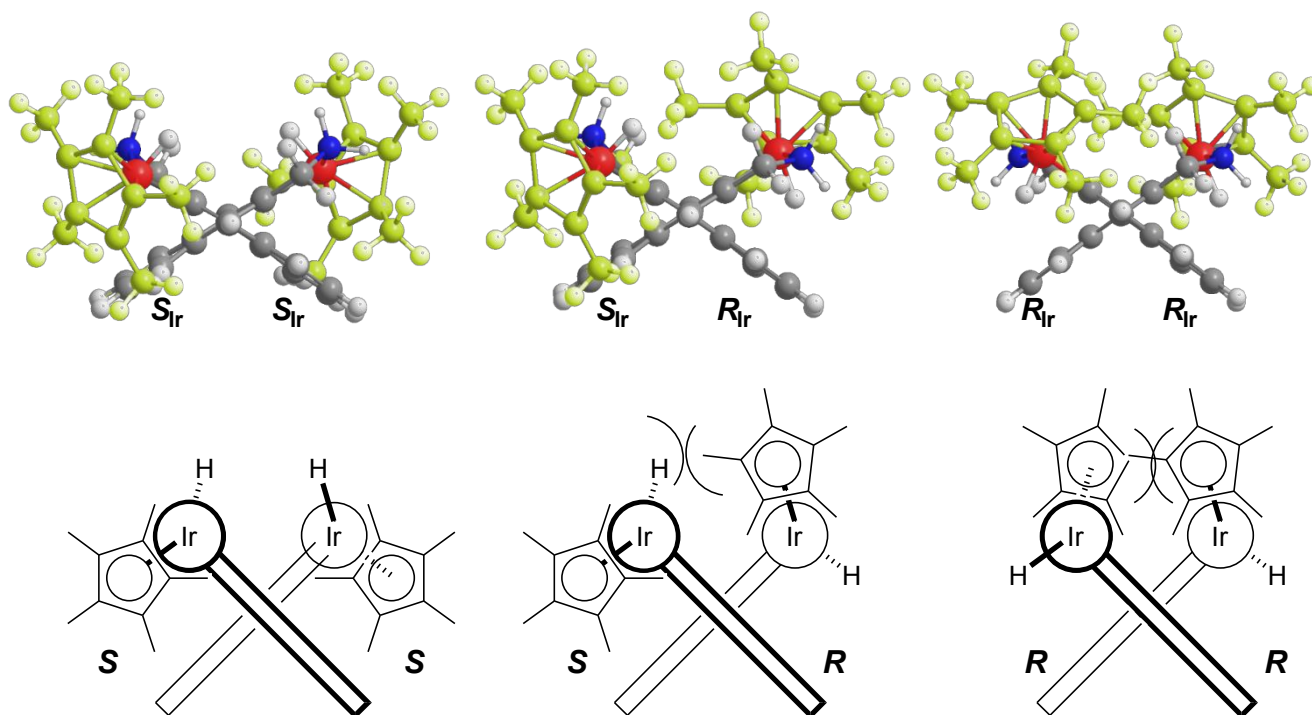
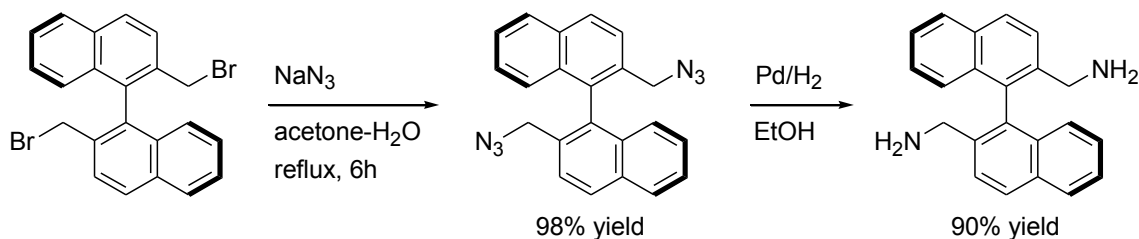


Figure 3-14. **9a** 由来の二核錯体として想定されるジアステレオマー (MM2 計算による最適化構造と模式図)

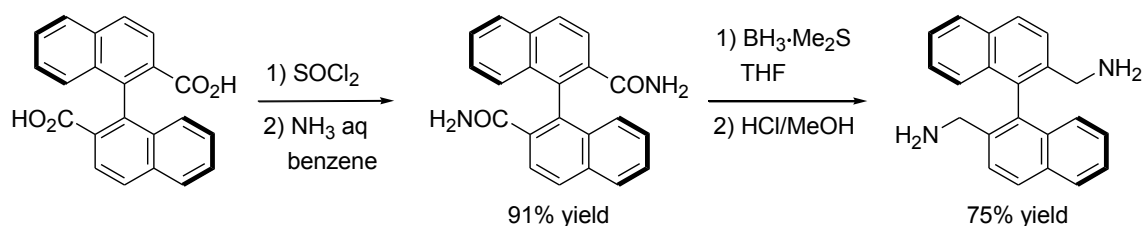
一方、2,3-ジフェニルピペラジン **9b** 由来の錯体では、ピペラジン環の椅子型配座の安定性に基づき、金属上の立体配置が強固に固定され、二核錯体の金属上のキラリティーを制御できる可能性がある。

これらの架橋配位子設計の戦略をもとに金属/配位子協同効果を示す二核錯体を合成し、二核イリジウム上で形成されるヒドリド (アミン) 錯体のジアステレオマー比を調べ、二核錯体における金属上のキラリティー制御が、不斉触媒機能に及ぼす影響について明らかにしようと考えた。

これまで配位子 **9a** の合成法として、Scheme 3-19 および Scheme 3-20 に示す 2 例が報告されている。Shi らによる合成法では、2,2'-ビス (ブromoメチル) -1,1'-ビナフタレンに対して、アジド基を導入した後に水素化還元し、目的とする 2,2'-ビス (アミノメチル) -1,1'-ビナフタレンを収率よく合成している¹⁵。また、富岡らは、1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジカルボン酸を塩化チオニルにより酸塩化物へと変換し、アンモニアを作用させて酸アミドへと変換した後、ボラン還元によって 2,2'-ビス (アミノメチル) -1,1'-ビナフタレンの合成を行っている¹⁶。

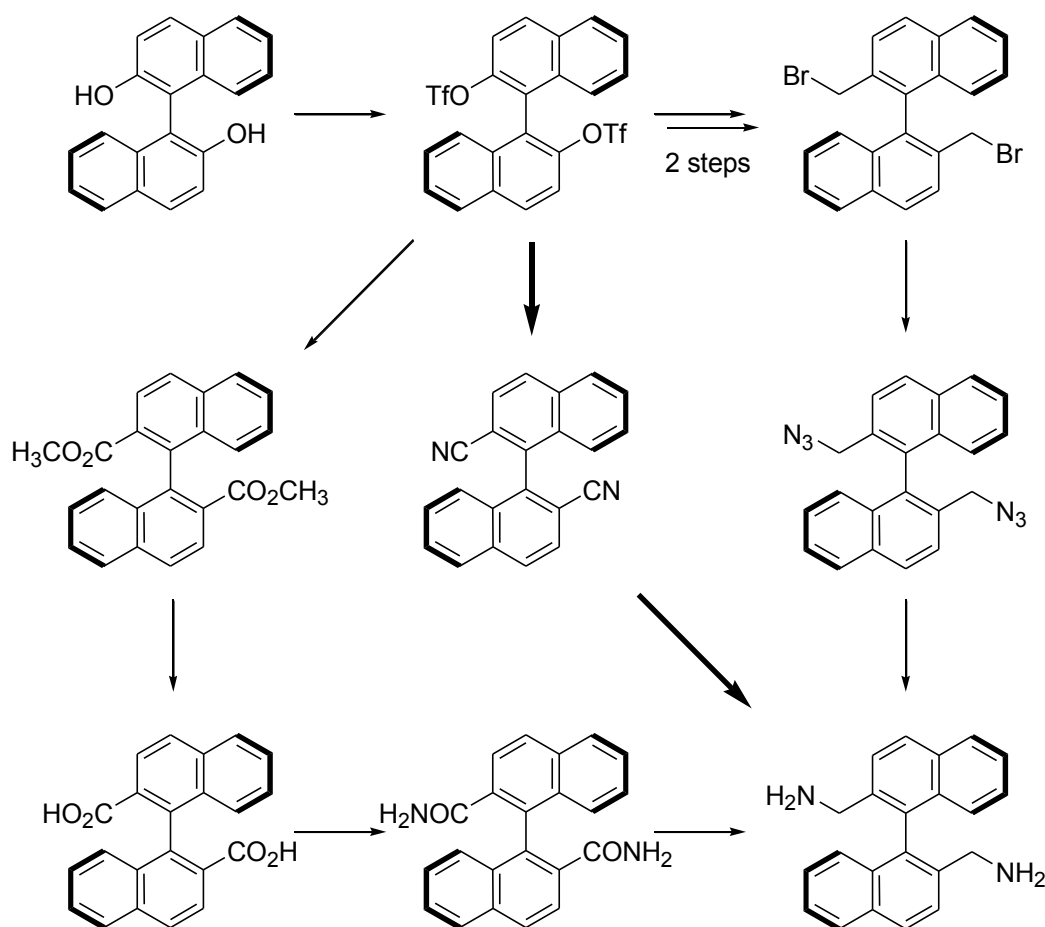


Scheme 3-19. Shi らによる 2,2'-ビス (アミノメチル) -1,1'-ビナフタレン合成法



Scheme 3-20. 富岡らによる 2,2'-ビス (アミノメチル) -1,1'-ビナフタレン合成法

Scheme 3-19 および Scheme 3-20 に示す合成法の出発原料である 2,2'-ビス (プロモメチル) -1,1'-ビナフタレン¹⁷ や 1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジカルボン酸¹⁸ は、光学活性なビナフタレン誘導体として最も入手容易な 1,1'-ビ-2-ナフトール (BINOL) から合成するためにいずれも三工程を要する。そこで Scheme 3-21 に示すように、炭素-炭素結合形成と窒素官能基の導入を同時に行うことが可能なシアノ化反応により生成する 1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジカルボニトリルを経由し、短工程化を図った。



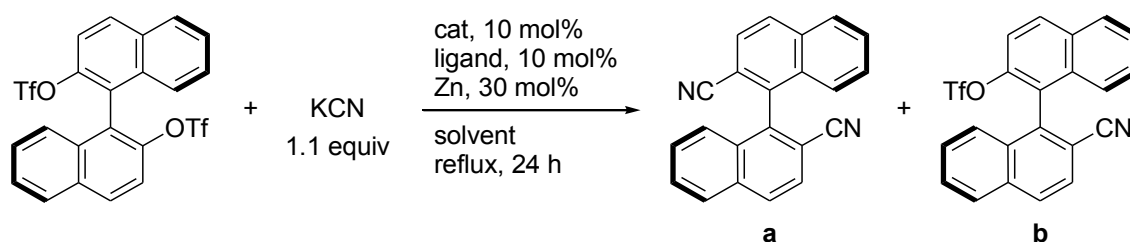
Scheme 3-21. BINOL からの誘導を含めた 2,2'-ビス (アミノメチル) -1,1'-ビナフタレン **9a** の合成法

今回合成中間体として設定した 1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジカルボニトリルを触媒的ジシアノ化により得る反応はこれまでに 2 例報告されているがいずれも効率は低い^{22,23}。そこで、高収率・高選択的に 1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジカルボニトリルを得るため、BINOL 由来のジトリフラーートの触媒的ジシアノ化反応の反応条件を検討した。(Table 3-4)

まず、上述の Anderson らのモノシアノ化の条件に準じて、Pd[P(C₆H₅)₃]₄ とヨウ化銅の 2 元系触媒による、シアン化カリウムをシアノ源としたジシアノ化反応を試みた。entry 1 に示すように、基質／触媒比=10 に設定し、Pd(PPPh₃)₄ に対して 2 当量のヨウ化銅を加え、アセトニトリル還流条件下において行ったが、反応開始 48 時間後においても原料に変化は消費されず、反応は進行しなかった。一方、entry 2 に示すように、反応溶媒をジオキサンとして同様の反応を行ったところ、生成物として目的とする 1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジカルボニトリル **a** が単離収率 10% で得られた。しかし、同時にモノニトリル **b** も収率 10% で副生した。

そこで、高木らによるニッケル／ホスフィン／亜鉛の 3 元系触媒を用いて、ジシアノ化反応を試みた(entries 3-8)。基質／触媒比=10 として、反応時間を 24 時間、還流条件下において、最適な反応溶媒、配位子を探索した。entry 3 に示すように、触媒前駆体として、1,3-ビス(ジフェニルホスフィン)プロパン(DPPP)が配位したジクロロニッケル錯体(NiCl₂(dppp))を用い、さらに 1 当量の DPPP 配位子を加え、20 mol%の亜鉛存在下、シアン化カリウムとの反応をアセトニトリル還流条件下で試みた結果、シアノ化反応が進行し、良好な収率で 1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジカルボニトリル **a** が得られた。しかし、entry 2 と同様に 1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジカルボニトリル **a** とほぼ同量のモノニトリル生成物 **b** も副生した。entry 4 のように、配位子を 1,2-ビス(ジフェニルホスフィン)エタン(DPPE)に変えて同条件下で反応を行うと、1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジカルボニトリル **a** の収率が低下したものの、わずかながらモノニトリル生成物 **b** よりも優先的に得られ、配位子が反応の選択性に影響を与えることがわかった。次に、entry 4 と同様の条件で反応溶媒を変えて還流温度条件を厳しくした。その結果、非プロトン性溶媒として 1,4-ジオキサン(entry 5)を用いると反応が著しく阻害された一方、*N,N*-ジメチルホルムアミド(entry 6)を溶媒とすると触媒効率が著しく向上し、収率 87%で目的とする 1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジカルボニトリル **a** がモノニトリル生成物 **b** を副生することなく得られた。この反応の生成物において、1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジカルボニトリル **a** の光学純度を測定した結果、エナンチオマー過剰率は原料の BINOL ジトリフラーートと同様に 99% ee 以上であることが、キラルカラムを装着した高速液体クロマトグラフ分析により確認できた。また、DPPP や DPPF 配位子を用いた場合(entries 7,8)や PdCl₂(dppe)錯体を触媒前駆体として用いた場合(entry 9)には 1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジカルボニトリル **a** の収率は低下した。

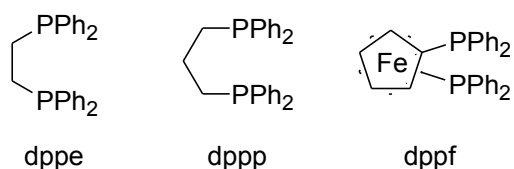
Table 3-4. 触媒的シアノ化反応による1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジカルボニトリルの合成における条件検討



entry	cat	ligand	solvent	% yield ^a	
				a	b
1 ^b	Pd(PPh ₃) ₄	-	CH ₃ CN	-	-
2 ^b	Pd(PPh ₃) ₄	-	dioxane	10	10
3	NiCl ₂ (dppp)	dppp	CH ₃ CN	20	21
4	NiCl ₂ (dppe)	dppe	CH ₃ CN	19	17
5	NiCl ₂ (dppe)	dppe	dioxane	2	-
6	NiCl ₂ (dppe)	dppe	DMF	87	-
7	NiCl ₂ (dppp)	dppp	DMF	57	5
8	NiCl ₂ (dppf)	dppf	DMF	17	-
9	PdCl ₂ (dppp)	dppe	DMF	59	-

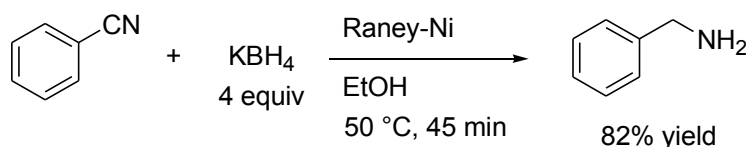
a) Isolated yield.

b) KCN, 2.2 equiv; 48 h; CuI, 20 mol% instead of Zn.



さらに、得られたジニトリルを還元し、ジアミンへの変換を検討した。ニトリル類の還元によるアミンの合成法は、一般に化学量論量の金属水素化物を用いる還元反応²⁴と固体触媒を用いた接触水素化反応²⁵が知られているが、1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジカルボニトリルの還元による2,2'-ビス(アミノメチル)-1,1'-ビナフタレン**9a**の合成報告例はない。Putala²²らは、同じ化合物の還元反応をいくつかの手法によって試みているが、生成物は複雑な混合物となり、目的とするジアミンも痕跡量しか得られなかったと報告している。

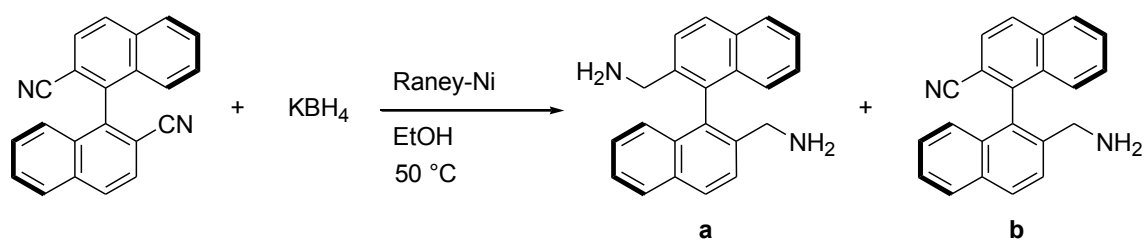
そこで、ラネーニッケル存在下、水素化ホウ素カリウムによる芳香族ニトリルから一級アミンへの変換に関する Yu²⁶らの報告 (Scheme 3-24) を参考に、1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジカルボニトリルの還元反応を試みた。



Scheme 3-24. Yu らによるラネーニッケル触媒を用いた水素化ホウ素カリウムを水素源とする芳香族ニトリルから一級アミンへの還元反応

その結果をTable 3-5に示す。まず、1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジカルボニトリルに対してヒドリド試薬として水素化ホウ素カリウムを4当量、ラネーニッケル²⁷を1当量用い、エタノール中、50 °Cでの反応を20時間行った結果、2,2'-ビス（アミノメチル）-1,1'-ビナフタレン**a**が優先的に36%収率で得られたものの、モノアミン化合物**b**が9%副生した（entry 1）。そこで、ジアミン選択的に反応が完結する反応条件の検討を行った。entry 2に示すように、ヒドリド試薬の量を8当量に増やした結果、転化率は73%に向上したが、目的とするジアミン化合物**a**の選択性は低下し、収率は26%であった。次に、entry 3に示すように、用いるラネーニッケルの量も増加させたところ、反応転化率、ジアミンの選択性ともに向上し、収率67%でジアミンが得られた。entry 4に示すように、同条件下、未反応の原料を消失させる目的で反応時間を6時間まで長くしても収率に大きな変化は見られなかった。そこで、entry 5に示すように、ラネーニッケルの使用量を1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジカルボニトリルに対して4当量に増やしたところ反応は完結し、目的とするジアミン化合物**a**が単離収率83%で得られた。entry 6に示すように、1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジカルボニトリルに対して用いるヒドリド試薬の量を4当量に減らしても、十分な選択性で反応が進行することがわかった。

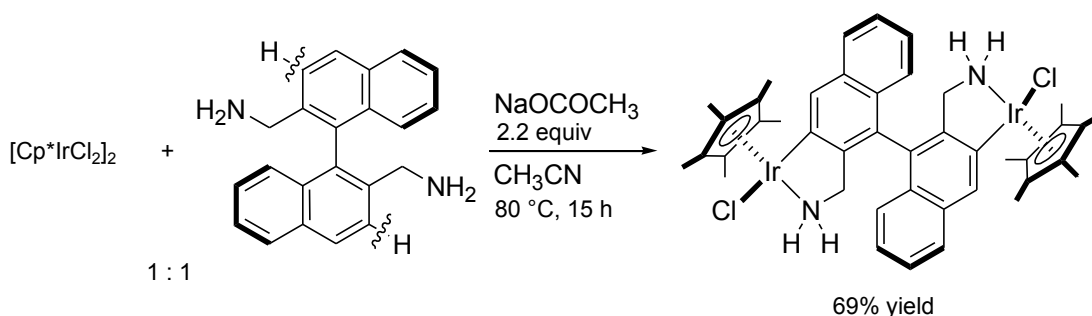
Table 3-5. ラネーニッケル触媒を用いた水素化ホウ素カリウムを水素源とする1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジカルボニトリルの還元反応における条件検討



entry	dinitrile/ KBH_4 /Raney-Ni	time, h	% conv	% yield	
				a	b
1	1:4:1	20	46	36	9
2	1:8:1	3	73	26	9
3	1:8:2	3	85	67	6
4	1:8:2	6	83	55	4
5	1:8:4	3	>99	83 ^a	<1
6	1:4:4	3	>99	75	1

a) Isolated yield

次に、合成した光学活性ジアミン2,2'-ビス(アミノメチル)-1,1'-ビナフタレン **9a** を用いて、イリジウム錯体によるダブルシクロメタル化反応を試みた。アセトニトリル溶媒中、 $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ に対して、1 当量のジアミンと 2.2 当量の酢酸ナトリウムを添加し、80 °C、15 時間の条件下で反応させた。溶媒留去後に反応混合物をジクロロメタンに溶解させ、ろ過により副生する塩を取り除いた結果、3 位および 3' 位の 2 カ所の芳香環 C-H 結合の切断を伴って、シクロメタル化したクロリド(アミン) イリジウム錯体 **10a** が黄色粉末として収率 69% で得られた (Scheme 3-25)。



Scheme 3-25. 2,2'-ビス(アミノメチル)-1,1'-ビナフタレン **9a** のシクロメタル化反応

その $^1\text{H NMR}$ スペクトルでは、ナフタレン環上のプロトンが芳香族領域に 5 種類観測され、 Cp^* のメチル基に帰属されるシグナルも 1.73ppm に一重線として観測された (Figure 3-15)。しかし、各々のシグナルの近傍に、マイナーな化学種の存在を示唆するピークが現れた。特に Cp^* のメチルプロトンの領域には 1.69ppm と 1.71ppm に同程度の強度の一重線が 2 種類表れた。ダブルシクロメタル化されたクロリド(アミン) 錯体ではビナフチル骨格の軸性不斉に加え、2 つのイリジウム上の中心性不斉を有するため、Figure 3-16 に示す 3 種類のジアステレオマーが存在する可能性がある。2 つの金属中心の立体配置が同じである 2 種類の錯体のいずれか (**A** または **B**) が 2 つの Cp^* が等価な主生成物を与え、金属周りの絶対立体配置が異なる C_2 対称性が失われたジアステレオマーの化学種 **C** が、非等価な 2 種類の Cp^* に帰属されるシグナルを与える副生成物と考えられる。

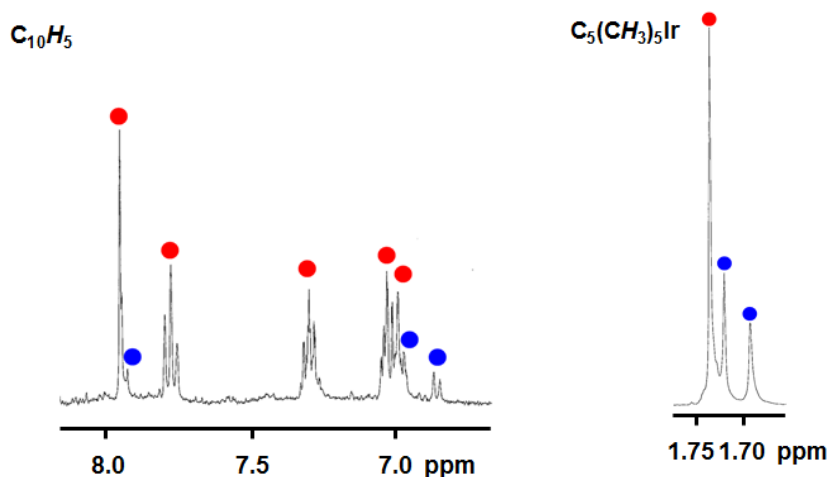


Figure 3-15. 二核クロリドイリジウム錯体 **10a** の ^1H NMR スペクトル

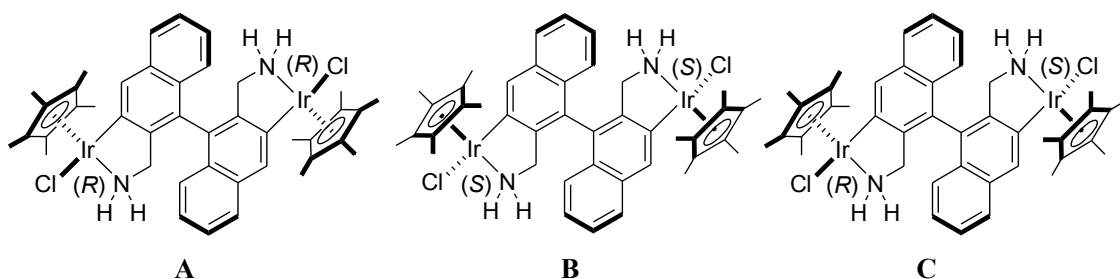
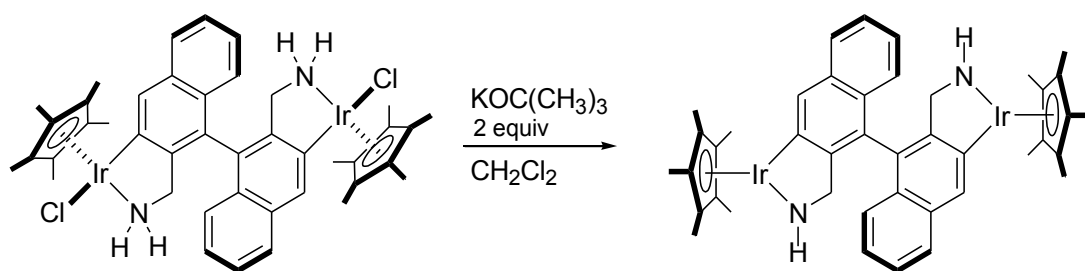


Figure 3-16. 二核イリジウム錯体 **10a** の想定される3種類のジアステレオマー体

続いて、アミン錯体を脱プロトン化し、触媒活性種に相当するアミド錯体へと変換する目的で、ジクロロメタン溶媒中、二核クロリド錯体 **10a** を、イリジウム当たり2当量(錯体に対して4倍量)の KO^tBu で処理したところ、溶液は橙色から濃い赤紫色へと直ちに变化した (Scheme 3-26)。目的とする二核アミド錯体 **11a** が生成したことは、重ジクロロメタン中における ^1H NMR スペクトルによって裏付けられたが、生成物の分解性が高く、単離することはできなかった。Figure 3-17 に示すように、平面構造のアミド錯体では、イリジウムまわりのジアステレオマーが解消されたため、クロリド錯体 **10a** では複数観測された Cp^* のメチル基に帰属されるシグナルは、アミド錯体では一本の一重線に収束した。また、芳香族領域においても同様に5種類のアリールプロトンが明瞭にあらわれ、さらにアミドプロトンに帰属されるシグナルが 8.20 ppm に観測された。この NH プロトンの低磁場シフトは、これまで合成・単離に成功した単核アミド錯体と同様の傾向であり、金属-窒素間が多重結合性を帯びていることを示唆している。



Scheme 3-26. 二核イリジウムアミド錯体 **11a** の合成

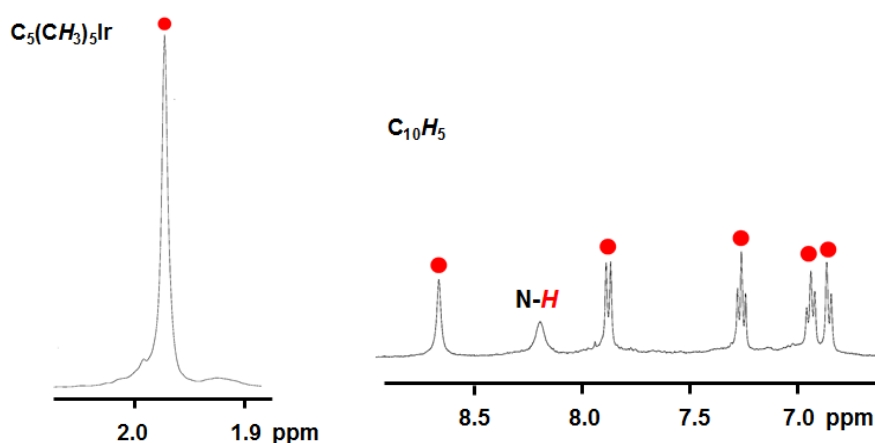
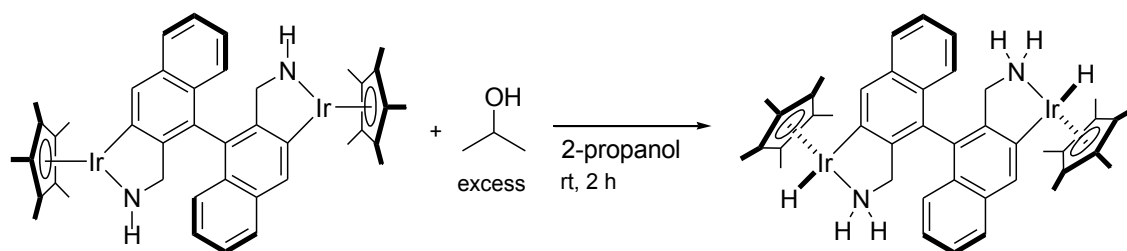


Figure 3-17. 二核アミドイリジウム錯体 **11a** の ^1H NMR スペクトル

さらに、アミド錯体 **11a** からヒドリド (アミン) 錯体 **12a** への変換反応を行った (Scheme 3-27)。アミド錯体 **11a** を室温下、2-プロパノール中で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、ヘキサン洗浄を行った後、重塩化メチレンに溶解させ、 ^1H NMR スペクトル測定を行った。ヒドリド (アミン) 錯体に帰属されるシグナルが、ヒドリド領域に -12.81 ppm、 -12.86 ppm、 -12.88 ppm、 -12.90 ppm に4種類観測された。これらはイリジウム上の立体配置が異なる3種類のジアステレオマーに相当し、積分値は約2:5:4の比であった (Figure 3-18)。また、Cp*配位子のメチル基についても同じように3種類のシグナルが同様の強度比で観測された。これらの結果から、この二核アミド錯体 **11a** に対する、2-プロパノールからの水素移動の過程では、5員環アザイリダサイクルに対する面選択が十分に制御できなかったと考えられる。



Scheme 3-27 二核イリジウムアミド錯体 **11a** のヒドリド (アミン) 錯体 **12a** への変換

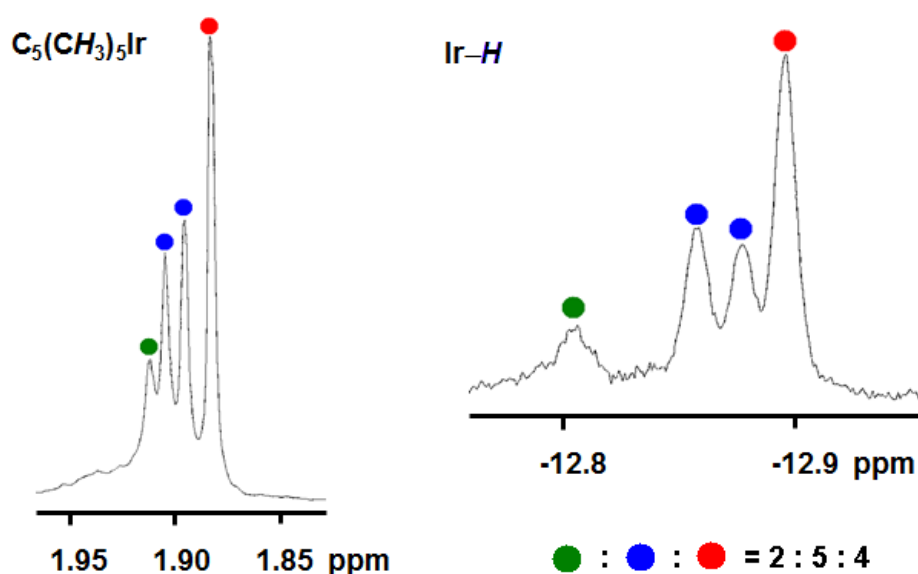
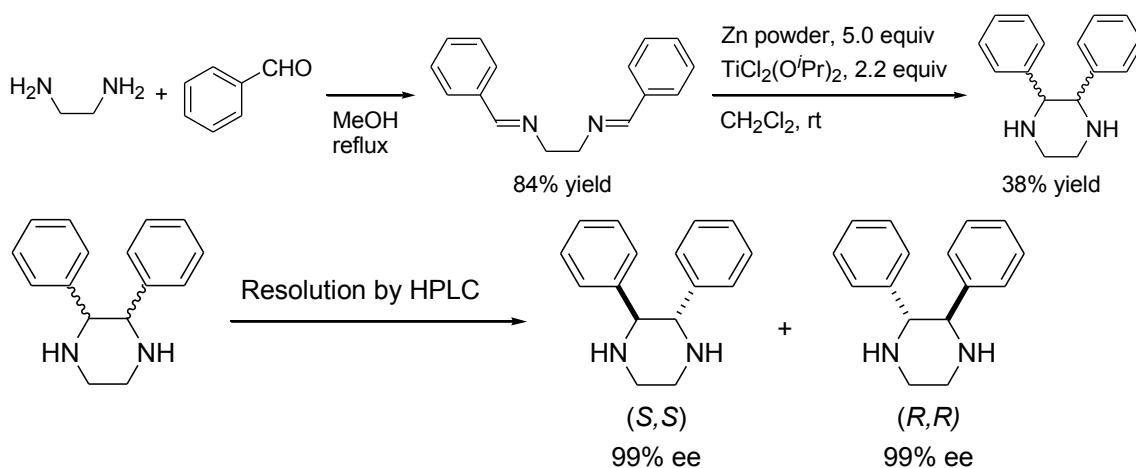


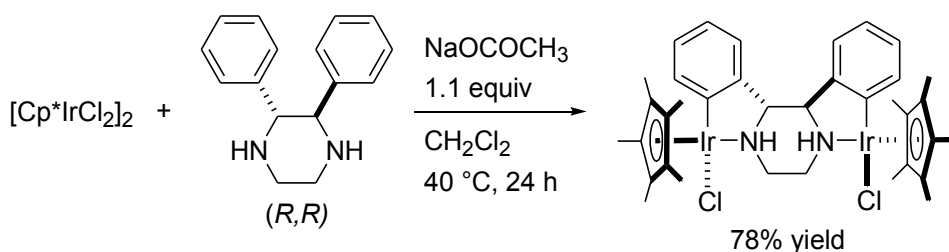
Figure 3-18. 二核ヒドリド (アミン) 錯体 **12a** の ^1H NMR スペクトル

次に、2,3-ジフェニルピペラジン **9b** のダブルシクロメタル化反応による二核錯体合成に関して検討した。まず、既知の方法に従い、Scheme 3-28 に示す経路で2,3-ジフェニルピペラジン **9b** を合成した。エチレンジアミンに対し、2当量のベンズアルデヒドを、メタノール還流条件で反応させ、ジイミンを84%収率で単離した後、亜鉛粉末とチタン試薬 $\text{TiCl}_2(\text{O}^i\text{Pr})_2$ を用いる還元的環化反応をジアステレオ選択的に行い、目的とする2,3-ジフェニルピペラジン **9b** を38%の収率で得ることができた。その後、光学活性カラムを装着した高速液体クロマトグラフィーによって(*R,R*)体および(*S,S*)体のエナンチオマーを分割・分取した。



Scheme 3-28. 2,3-ジフェニルピペラジン **9b** の合成

$[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ に対し、等モルの (*R,R*)-2,3-ジフェニルピペラジン **9b** と、1.1 当量の酢酸ナトリウムを加えた混合物を、ジクロロメタン溶媒中、40 °C の条件で攪拌したところ、目的とするダブルシクロメタル化反応が進行し、二核イリジウム錯体 **10b** が黄色粉末として 78% 収率で得られた。この二核クロリド (アミン) 錯体 **10b** は、上述した軸性不斉をもつジアミン架橋二核錯体 **10a** とは異なり、単一のジアステレオマーとして単離することができた。(Scheme 3-29)



Scheme 3-29. 2,3-ジフェニルピペラジン **9b** のシクロメタル化反応

再結晶により得られた錯体 **10b** の単結晶を X 線構造解析により分析した結果、想定した二核構造を裏付けることができた。得られた ORTEP 図を Figure 3-19 に示す。二核クロリド (アミン) 錯体 **10b** は、架橋部位であるピペラジンの六員環が安定な椅子型構造をとっている。金属中心がエカトリアル方向に位置し、二つのアミンプトン、クロリド配位子がアキシャル方向に配向していることがわかった。この錯体 **10b** の Ir-N、Ir-C、Ir-Cl の結合長を、既報の C-N キレート配位子をもつ単核クロリドイリジウム錯体の結晶構造データ⁴と比較したが、大きな差異は見いだされなかった。二核集積化による歪みや金属間の相互作用はなく、電子構造上は単核錯体と同等と思われる。

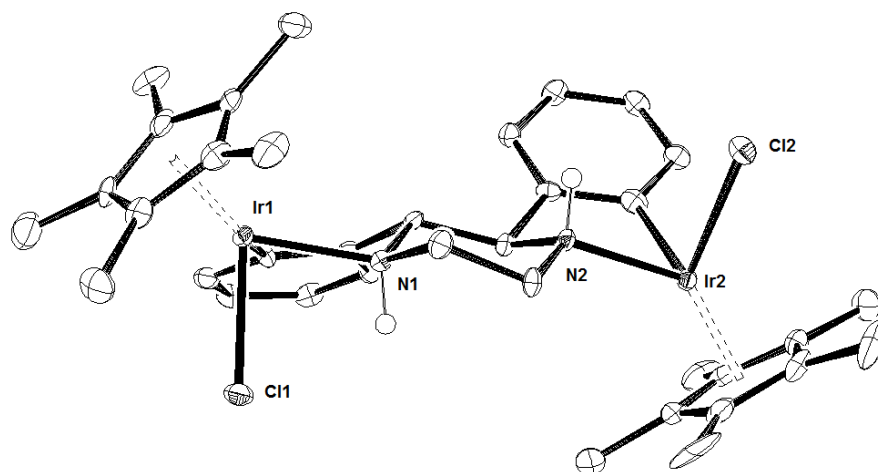
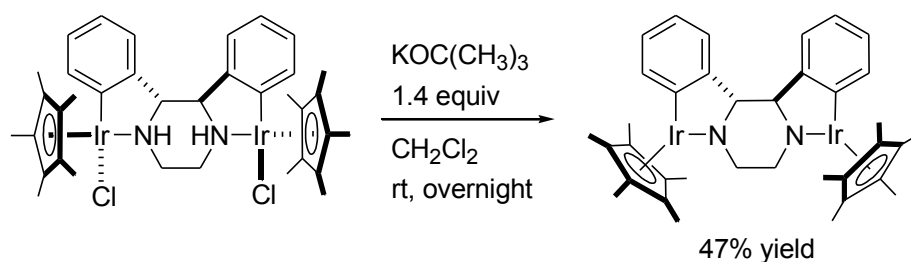


Figure 3-19. 2,3-ジフェニルピペラジン由来の二核クロリドイリジウム錯体 **10b** の ORTEP 図

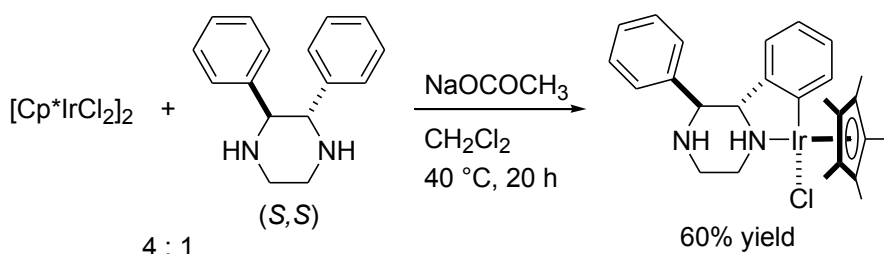
合成・単離に成功した二核クロリド錯体 **10b** の脱プロトン化を試みるために、そのジクロロメタン溶液に対し、イリジウム当たり 1.4 当量の $\text{KO}t\text{Bu}$ を作用させたところ、溶液の色が黄色からアミド錯体に特徴的な濃い紫色に変化した。 $^1\text{H NMR}$ スペクトルにおいて Cp^* のメチル基に帰属されるシグナルがクロリド錯体に比べ低磁場にシフトし、1.67ppm から 1.93ppm に変化した。ピペラジン環上プロトンも 3 種類だけ現れ、対称性の高い二核構造と合致した。アミド錯体 **11b** は比較的安定であり、ジエチルエーテルによる抽出操作により、塩を取り除き、47%収率で単離した。(Scheme 3-30)



Scheme 3-30. 2,3-ジフェニルピペラジン由来の二核アミドイリジウム錯体 **11b** の合成

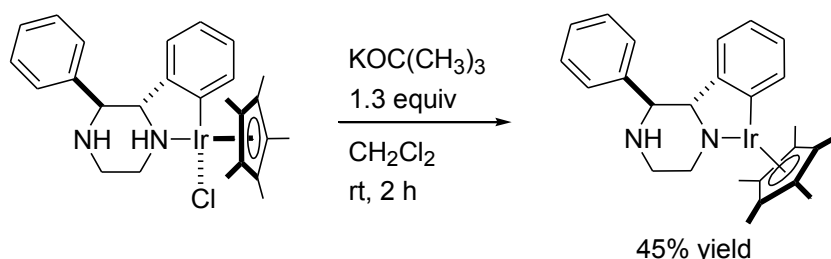
(*R,R*) 体および (*S,S*) 体の配位子前駆体から、対応する二核構造のアミドイリジウム錯体を合成したが、アセトフェノンの不斉水素移動型還元反応の生成物を (*S*) 体に統一するために、以下では、(*S,S*) 体の 2,3-ジフェニルピペラジンの誘導体を用いた。

次に、二核錯体と単核錯体のより直接的な比較を行うために、2,3-ジフェニルピペラジン配位子を有する単核錯体の合成を試みた。ジクロロメタン中、 $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ に対し、4倍モルに相当する(*S,S*)-2,3-ジフェニルピペラジン**9b**を加え、酢酸ナトリウム存在下、40 °Cで20時間攪拌した。その結果、反応混合物の ^1H NMRスペクトルから、先に合成した二核錯体の他に、単核錯体、配位子前駆体がそれぞれの1:6:25の割合で含まれていることがわかった。これらの錯体は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離精製が可能であり、目的の単核クロリド錯体**10b'**が60%の収率で得られた (Scheme 3-31)。単核錯体**10b'**を重ジクロロメタンに溶解し、 ^1H NMRスペクトルを測定した結果、 Cp^* のメチル基に帰属されるシグナルが1.66 ppmと1.69 ppmに2本観測され、その強度比から金属中心の立体配置の異なるジアステレオマーが88 : 12の割合で含まれていることがわかった。その他の芳香族領域のシグナルも、同じように2組ずつあらわれた。



Scheme 3-31. 2,3-ジフェニルピペラジン由来の単核クロリド (アミン) イリジウム錯体 **10b'**の合成

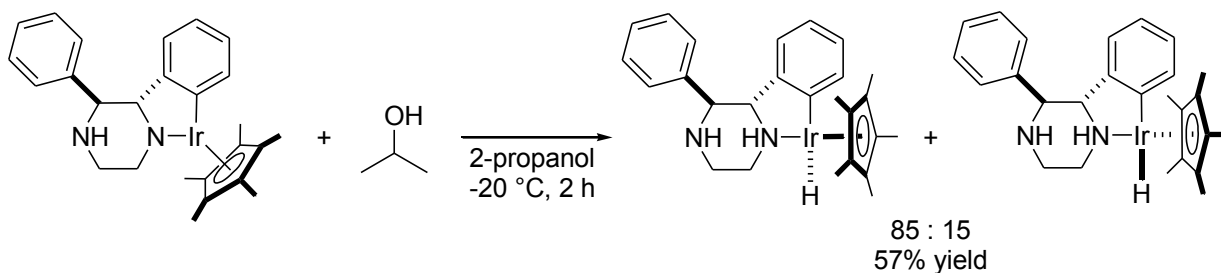
さらに、Scheme 3-32 に示すように、この単核クロリド錯体 **10b'**に対しジクロロメタン中において 1.3 当量の $\text{KO}t\text{Bu}$ を室温で作用させたところ、溶液は橙色から濃い紫色へと直ちに变化し、対応するアミド錯体 **11b'**が収率 45%で得られた。クロリド錯体 **10b'**では二本観測された Cp^* のメチル基に帰属される ^1H NMR スペクトルのシグナルは、アミド錯体 **11b'**では一本の一重線として収束し、1.90 ppm に観測された。



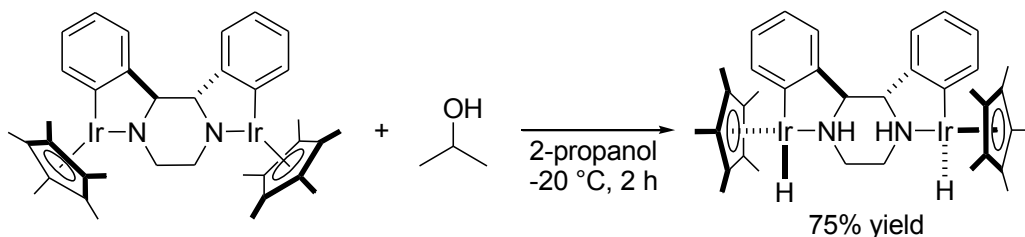
Scheme 3-32. 2,3-ジフェニルピペラジン由来の単核アミドイリジウム錯体 **11b'**の合成

次に、2,3-ジフェニルピペラジン配位子を有する単核錯体 **11b'**および二核錯体 **11b** について、水

素供与体となるヒドリド錯体への変換を試みた。Scheme 3-33 および Scheme 3-34 に示すように、アミド錯体 **11b'** および **11b** に対し、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ の条件で溶媒量の 2-プロパノールを加え 2 時間反応させたところ、いずれの錯体も対応するヒドリド錯体 **12b'** および **12b** を与えた。単核ヒドリド錯体 **12b'** は $^1\text{H NMR}$ スペクトルにおいて、 -13.5 ppm と -13.7 ppm にヒドリド配位に帰属される二種類のシグナルが確認され、その比は 85 : 15 であった。また、 Cp^* 基に帰属されるシグナルも同じ比であり、これらが金属中心の立体配置の異なるジアステレオマーの割合を示している。一方、二核ヒドリド錯体 **12b** は -14.8 ppm にヒドリド配位に帰属される 1 種類の一重線が観測され、単一のジアステレオマーを与えていることが裏付けられた。



Scheme 3-33. 2,3-ジフェニルピペラジン由来の単核ヒドリド (アミン) イリジウム錯体 **12b'** の合成



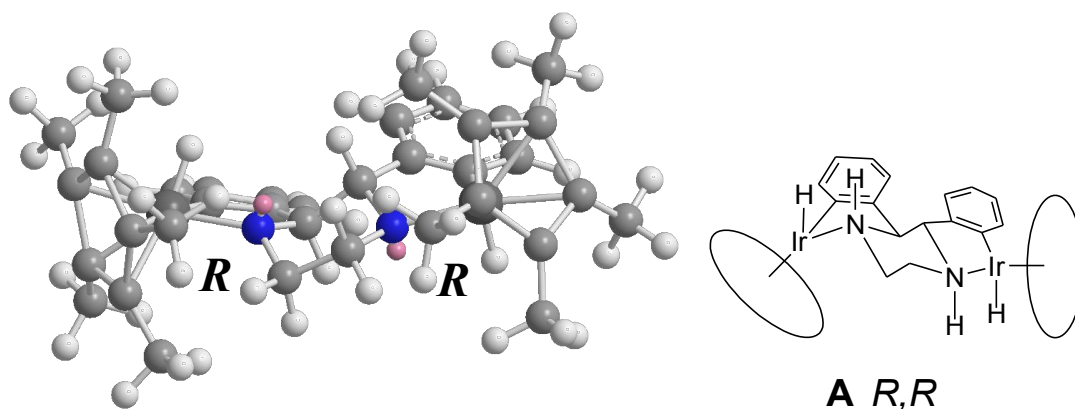
Scheme 3-34. 2,3-ジフェニルピペラジン由来の二核ヒドリド (アミン) イリジウム錯体 **12b** の合成

二核錯体 **12b** と単核ヒドリド錯体 **12b'** は共通する骨格を有しているにもかかわらず、後者には金属中心の立体配置の違いに起因するジアステレオマーが含まれる。この結果は以下のように解釈できる。

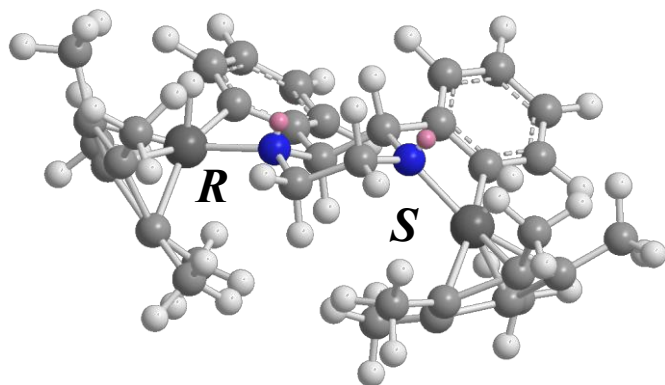
Figure 3-19 で示した二核クロリドイリジウム錯体 **10b** の X 線結晶構造解析の結果から類推すると、二核ヒドリド錯体 **12b** の最も安定な異性体は、2 つのフェニル基がエカトリアル位に位置するように定義されたイス型配座のピペラジン環に対し、イリジウムもエカトリアル位に位置する、2 つの中心金属の絶対立体配置がともに *R* の構造をもつと予想される (Figure 3-20 **A**)。これに対して、アミド錯体への水素移動 (シン付加) がメタラサイクルの反対側から起こるとすると、**B** に示すように、イリジウムが立体的に混み合ったピペラジン環のアキシャル位に位置する不安定な構造が導かれる。このイリジウムの立体配置は *S* である。この立体化学を保ったまま、2 つの Cp* 配位子間の立体反発を緩和するためには、2 つのフェニル基をエカトリアル位に固定しつつ、ピペラジン環のコンフォメーションをフネ型に変形すればよいように思えるが、手前右側のメチレン炭素を下に動かす形で得られる配座異性体 **C** を見ると、Cp* 配位子間の立体配置は幾分軽減されるものの、新たにメチレン炭素との立体反発が生じることがわかる。また、右側のピペラジン窒素を持ち上げて得られる配座異性体 **D** では、フェニル基間の立体反発が大きくなる。このような立体反発は、MM2 計算で最適化した三次元構造モデル (Figure 3-20) から窺うことができる。以上の結果、イリジウムの立体配置がともに *R* である二核ヒドリド錯体 **12b** が選択的に得られたものと考えられる。

一方、Figure 3-21 に示すように、単核ヒドリド錯体 **12b'** でも中心金属が *R* 体の場合にはイス型配座のピペラジン環のエカトリアル位にイリジウムが位置する安定な構造 **E** となるのに対し、*S* 体ではイリジウムがアキシャル位に位置する (**F**) 点には変わりはない。しかし、二核錯体 **12b** とは異なり、単核錯体では嵩高いもう一つの Cp*Ir 基が分子内に存在せず、また、ピペラジン環上のフェニル基の一方は立体反発を避けるように自由回転できるために、二核錯体で見られたような立体反発を受けることなく、**G** のように *S* 体でもピペラジン環がフネ型配座へと変形してイリジウムがエカトリアル位に位置する安定な配座異性体となることができる。したがって、ヒドリド錯体 **12b'** の立体選択性が二核錯体 **12b** と比べて低下したものと理解できる。

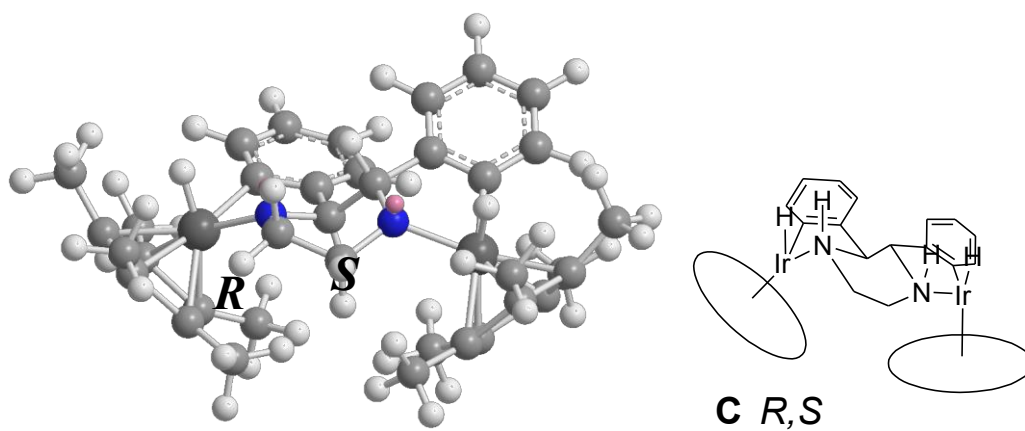
このように、2,3-ジフェニルピペラジンを母核とする錯体において、片方の金属中心の立体化学情報が剛直な環構造をもつリンカー部位によって、他方の金属中心の立体化学に影響を与えることを実験的に裏付ける結果が得られたものと考えられる。すなわち、多核集積化が金属錯体のキラリティー制御に有効であることを明確に示している例といえる。



R,R 体



R,S 体 (イス型)



R,S 体 (フネ型)

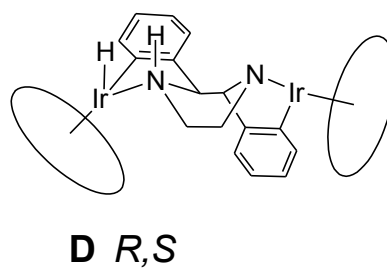
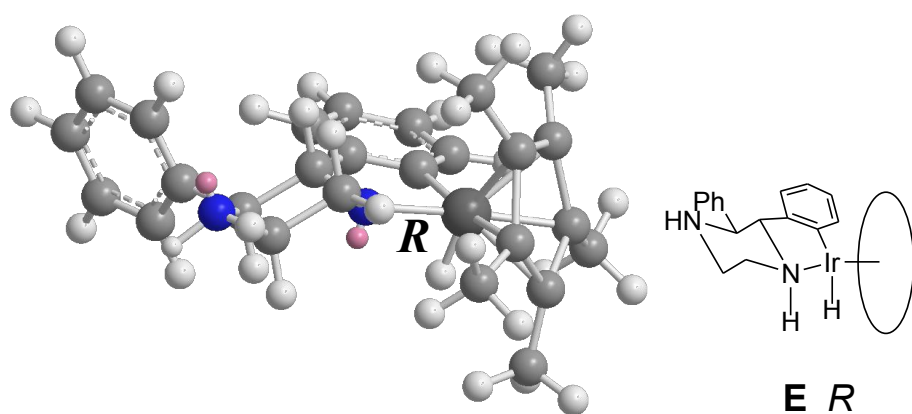
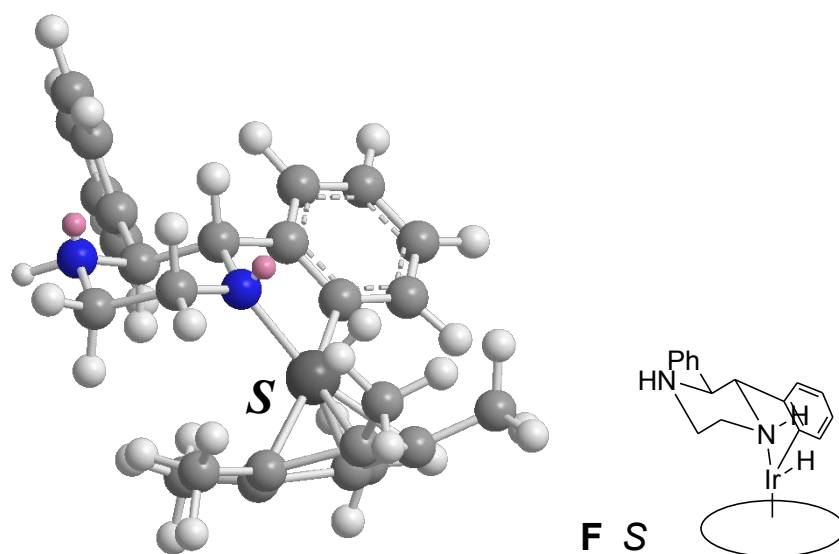


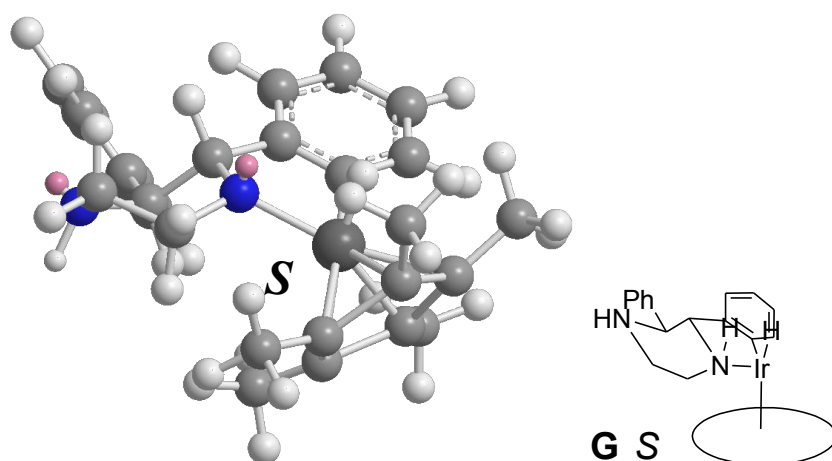
Figure 3-20. 2,3-ジフェニルピペラジン由来の二核ヒドリドイリジウム錯体 **12b** の推定される構造 (MM2 による最適化構造) および平面図



R 体



S 体 (イス型)



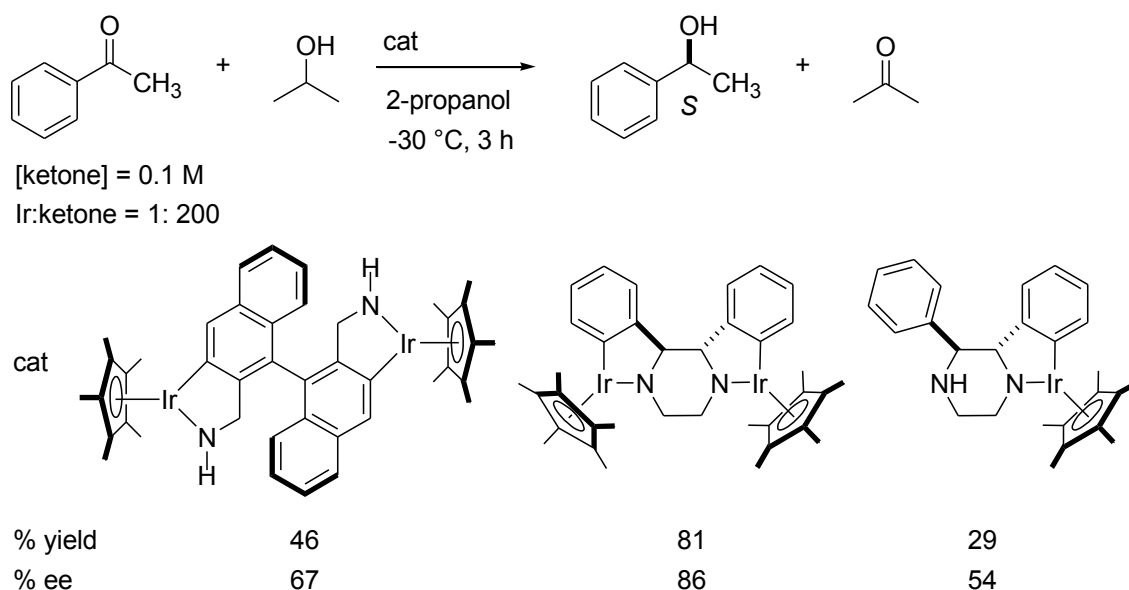
S 体 (フネ型)

Figure 3-21. 2,3-ジフェニルピペラジン由来の単核ヒドリドイリジウム錯体 **12b'** の推定される構造 (MM2 による最適化構造) および平面図

次にアミド錯体 **11a**、**11b**、**11b'**を触媒として用い、2-プロパノール中、基質/イリジウム比=200、-30 °C、3 時間の条件でアセトフェノンの不斉水素移動還元反応を行った (Scheme 3-35)。その結果、ヒドリド (アミン) イリジウム錯体へと変換した際に複数の化学種が観測されるビナフチル骨格を有するアミド錯体 **11a** および単核錯体 **11b'**の不斉誘起能は中程度であり、生成物の(*S*)-1-フェニルエタノールの光学純度は 67% ee、54% eeにとどまった。これらに比べ、単一なジアステレオマーのヒドリド (アミン) 錯体を与える二核アミドイリジウム錯体 **11b** の活性は最も高く、(*S*)-1-フェニルエタノールを 81%収率で与え、エナンチオ選択性は 86% ee に達した。

本章第 1 節で述べたように、Pfefferらは、類似の C-N キレート配位子をもつ単核ヒドリド (アミン) ルテニウム錯体による不斉水素移動還元反応において、中心金属まわりの立体配置の違いに起因する錯体のジアステレオマー比が、触媒反応の二級アルコール生成物のエナンチオ選択性と相関性があることを指摘している^{1d}。C-N キレートイリジウム触媒系であっても、単核ヒドリド錯体 **12b'**は金属周りの立体配置の違いによるジアステレオマーが存在しているために、エナンチオ選択性が低下したと考えられる。また、単核錯体 **11b'**では、非配位のプロティックアミノ部位が、アミン配位子のプロトン授受を機軸とする水素移動反応を阻害し、触媒活性が大きく低下した可能性がある。

一方、第 4 節 Table 3-3 において単核アミド錯体 **7c**は基質/触媒比 = 1000 の条件であっても-30 °C の条件でアセトフェノンの還元反応が速やかに進行し、二核集積化したアミド錯体 **11b** よりも高い活性を有している。単核アミド錯体 **7c** と二核錯体 **11b** との活性の差は、両者の立体的なかさ高さの違いに起因すると考えられる。金属/NH 部位の協働効果に基づく水素移動触媒の活性は、金属およびアミン窒素周りの立体的な影響を大きく受けることから、錯体 **11b** では、二核集積化の影響やアミン窒素上がアルキル置換されているため、反応場への基質のアプローチが制限された可能性が考えられる。



Scheme 3-35. 光学活性 C-N キレートアミドイリジウム錯体 **11a**、**11b**、**11b'**による 2-プロパノールを水素源とするアセトフェノンの水素移動型不斉還元反応

第7節 まとめ

本章では、ベンジル位に中心性不斉を有する光学活性ベンジルアミン類のシクロメタル化反応によって、光学活性 C-N キレート配位子をもつ新規なクロリド (アミン) 錯体およびカチオン性アミン錯体を合成した。さらに、触媒活性種であるアミド錯体やヒドリド (アミン) 錯体への誘導と単離・構造決定に成功し、水素移動触媒系におけるプロティックアミン配位子をもつ金属錯体の有効性を実証するとともに、C-N キレート配位子の設計の合理性を裏付ける結果を得た。

まず光学活性 C-N キレートクロリドイリジウム錯体およびカチオン性錯体に対し、塩基として KO^tBu を作用することにより、単核アミド錯体あるいはアミド架橋二核錯体へと変換し、アミン配位子の α 位の置換基のかさ高さの違いによって、これらの錯体を作り分けることが可能であることがわかった。単核アミドイリジウム錯体は、アセトフェノンの水素移動型還元反応において高い活性を示した。アミド錯体 **7c** を触媒として用いた場合には、基質/触媒比=1000 の条件であっても、 -30°C の低温条件下で速やかに反応が進行し、最大で 81% ee のエナンチオ選択性で 2 級アルコールを収率よく与えた。一方、アミド架橋二核錯体の触媒活性は単核アミド錯体よりも劣り、これは配位飽和な二核錯体にとって、2-プロパノールからの水素受容が容易ではないことに起因すると考えられる。

光学活性な単核アミド錯体 **7b** および **7c** は、2-プロパノール中において室温条件下で速やかに反応し、ヒドリド (アミン) 錯体に変換された。ヒドリド (アミン) 錯体では金属中心の絶対立体配置に基づくジアステレオマーが存在するが、(*R*_C,*S*_{Ir})-ヒドリド (アミン) 錯体 **8c** を主生成物として単離することに成功した。アミド錯体 **7c** と (*R*_C,*S*_{Ir})-ヒドリド (アミン) 錯体 **8c** の単結晶 X 線構造解析の結果から、ケトンの水素移動型還元反応における立体選択性が発現する段階であるケトンの面選択性について、Figure 3-22 のような水素授受の過程における触媒と基質の配向をもとに説明することができた。

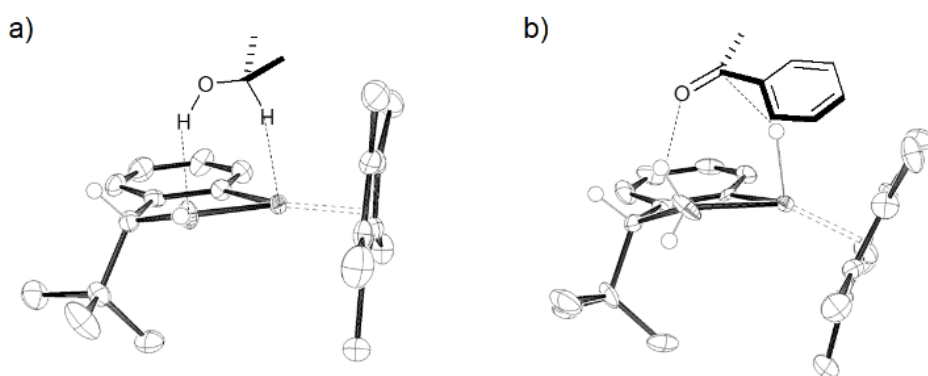
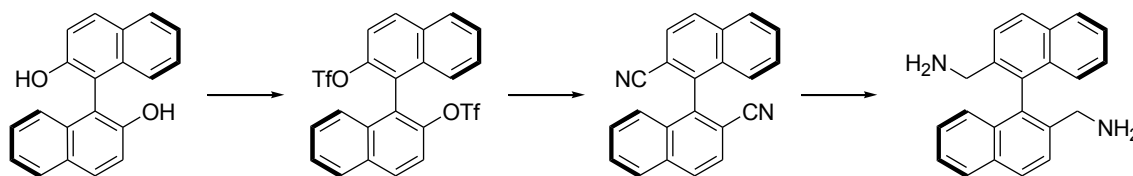


Figure 3-22. アミドイリジウム錯体 ((*R*)-**7c**) とヒドリド (アミン) 錯体 ((*R*)-**8c**) の ORTEP 図に基づいて想定された水素授受の過程

さらに、多核集積化によって、二核 C-N キレートイリジウム錯体の合成を行い、エナンチオ選択性の向上について試みた。錯体合成に先立ち、架橋配位子前駆体の一つとして 2,2'-ビス(アミノメチル)-1,1'-ビナフタレンを BINOL から 3 工程で合成することに成功した (Scheme 3-36)。中間体であるジニトリルはジカルボン酸やジアルデヒドへの変換⁸が知られており、合成化学的にも意義がある。



Scheme 3-36. BINOL からのジシアノ化反応を経由した 2,2'-ビス(アミノメチル)-1,1'-ビナフタレン **9a** の合成法

2,2'-ビス(アミノメチル)-1,1'-ビナフタレンに加え、ベンジルアミン骨格を分子内に二つもつ 2,3-ジフェニルピペラジンを架橋配位子前駆体としてダブルシクロメタル化反応を行い、目的とする新規な二核構造のクロリド(アミン)イリジウム錯体を合成した。単核錯体と同様にこれらの二核錯体でも、クロリド(アミン)錯体からアミド錯体を経てヒドリド(アミン)錯体への変換が可能であった。特に 2,3-ジフェニルピペラジン由来の錯体ではイリジウム上のキラリティーが高度に制御され、ヒドリド(アミン)錯体が単一のジアステレオマー生成物として得られ、単離・構造決定に成功した。

さらに、錯体 **11b** では、アセトフェノンの水素移動型還元反応においてアミド錯体 **7c** の選択性を上回る 86% ee を達成した。一方で、2,2'-ビス(アミノメチル)-1,1'-ビナフタレン由来の錯体 **11a** では、ヒドリド(アミン)錯体のジアステレオマーの制御が不十分であり、触媒反応における選択性も中程度であった。これらの結果は、ヒドリド(アミン)錯体の生成においてジアステレオ選択性を高い水準で発現することが、触媒的不斉還元反応における高いエナンチオ選択性を実現する重要な要素であることを示している。

一方で、2,3-ジフェニルピペラジン由来の錯体では、二核錯体だけでなく、単核錯体の合成にも成功し、両者の構造を比較した。その結果、単核のヒドリド(アミン)錯体は、二核錯体の場合とは異なり、金属中心の立体配置の異なるジアステレオマーの混合物として得られた。また、アセトフェノンの触媒的水素移動型還元反応においても、得られる 1-フェニルエタノールの光学純度は中程度であった。2,3-ジフェニルピペラジン由来の二核錯体では、Figure 3-23 に示すように、六員環のピペラジンユニットに対して、エクソトリアル位に配向したフェニル基を介して 2 つのイリジウム中心がメタラサイクルを形成していた。この安定な椅子形配座により、金属上の立体配置が強固に固定され、触媒分子の多核集積化によるエナンチオ選択性の向上を実現したと考えられる。

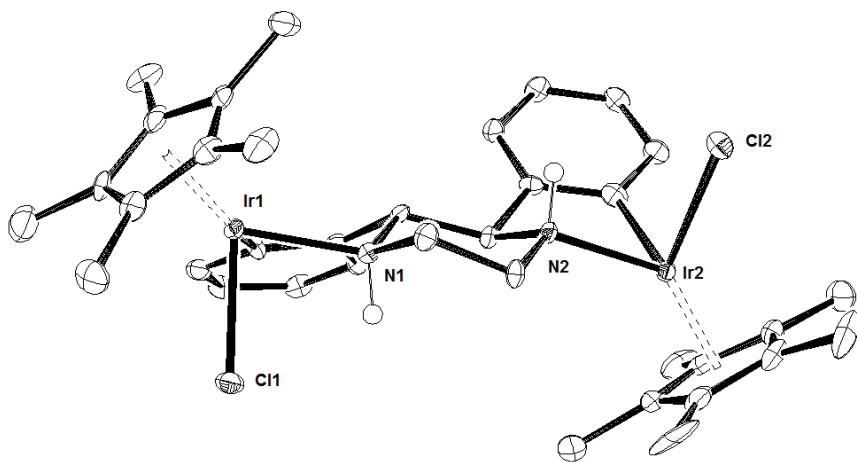


Figure 3-23. 2,3-ジフェニルピペラジン由来の二核クロリドイリジウム錯体 **10b** の側面から見た ORTEP 図

References

- (a) Sortais, J.-B.; Ritleng, V.; Voelklin, A.; Holuigue, A.; Smail, H.; Barloy, L.; Sirlin, C.; Verzijl, G. K. M.; Boogers, J. A. F.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Pfeffer, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1247–1250. doi:10.1021/ol047353d
 - (b) Sortais, J.-B.; Pannetier, N.; Holuigue, A.; Barloy, L.; Sirlin, C.; Pfeffer, M.; Kyritsakas, N. *Organometallics* **2007**, *26*, 1856–1868. doi:10.1021/om060973t
 - (c) Sortais, J.-B.; Pannetier, N.; Clément, N.; Barloy, L.; Sirlin, C.; Pfeffer, M.; Kyritsakas, N. *Organometallics* **2007**, *26*, 1868–1874. doi:10.1021/om060974l
 - (d) Pannetier, N.; Sortais, J.-B.; Dieng, P. S.; Barloy, L.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Organometallics* **2008**, *27*, 5852–5859. doi:10.1021/om800420r
 - (e) Jerphagnon, T.; Haak, R.; Berthiol, F.; Gayet, A. J. A.; Ritleng, V.; Holuigue, A.; Pannetier, N.; Pfeffer, M.; Voelklin, A.; Lefort, L.; Verzijl, G.; Tarabiono, C.; Janssen, D. B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; de Vries, J. G. *Top. Catal.* **2010**, *53*, 1002–1008.
 - (f) Barloy, L.; Issenhuth, J.-T.; Weaver, M. G.; Pannetier, N.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Organometallics* **2011**, *30*, 1168–1174. doi:10.1021/om101148v
 - (g) Pannetier, N.; Sortais, J.-B.; Issenhuth, J.-T.; Barloy, L.; Sirlin, C.; Holuigue, A.; Lefort, L.; Panella, L.; de Vries, J. G.; Pfeffer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2844–2852. doi:10.1002/adsc.201100152
 - (h) Féghali, E.; Barloy, L.; Issenhuth, J.-T.; Karmazin-Brelot, L.; Bailly, C.; Pfeffer, M. *Organometallics* **2013**, *32*, 6186–6194. doi:10.1021/om400626m
- Hose, D. R.; Mahon, M. F.; Molloy, K. C.; Raynham, T.; Wills, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 691–703.
 - Gutman, A. L.; Etinger, M.; Nisnevich, G.; Polyak, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4369–4379.
 - Arita, S.; Koike, T.; Kayaki, Y.; Ikariya, T. *Organometallics* **2008**, *27*, 2795–2802.
 - Mena, I.; Jaseer, E. A.; Casado, M. A.; García-Orduña, P.; Lahoz, F. J.; Oro, L. A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5665–5675.
 - Ishiwata, K.; Kuwata, S.; Ikariya, T. *Organometallics* **2006**, *25*, 5847–5849.
 - Matsuzaka, H.; Ariga, K.; Kase, H.; Kamura, T.; Kondo, M.; Kitagawa, S.; Yamazaki, M. *Organometallics* **1997**, *16*, 4514–4516.
 - Moritani, J. *Master Thesis at Tokyo Institute of Technology* **2014**.
森谷は、(S,S)-DPEN 配位子を有する Cp*イリジウムヒドリド (アミン) 錯体に関して研究を行い、ジアステレオマー間の変換反応を ^1H NMR スペクトル測定により観測した。重塩化メチレン溶媒中、室温下で、ヒドリド (アミン) 錯体の濃度 0.013 M の条件における ^1H NMR スペクトル測定では、 $R_{\text{Ir}}:S_{\text{Ir}} = 50:50$ だった積分比が、10 時間後には、 $R_{\text{Ir}}:S_{\text{Ir}} = 90:10$ まで変化した。この異性化反応の速度は溶媒によって異なり、その序列は $\text{CD}_2\text{Cl}_2 > \text{CD}_3\text{CN} > \text{THF-}d_8 > 2\text{-propanol-}d_8 \approx \text{benzene-}d_6$ であるが、溶媒効果の合理的な説明はできていない。
 - Letko, C. S.; Heiden, Z. M.; Rauchfuss, T. B.; Wilson, S. R. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 5558–5566.
 - (a) Yamakawa, M.; Yamada, I.; Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2818–2821.
 - (b) Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashiguchi, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931–7944.

- (c) Sandoval, C. A.; Ohkuma, T.; Utsumi, N.; Tsutsumi, K.; Murata, K.; Noyori, R. *Chem. Asian. J.* **2006**, *1*, 102-110.
- (d) Václavík, J.; Kuzma, M.; Přeč, J.; Kačer, P. *Organometallics* **2011**, *30*, 4822-4829.
- (e) Dub, P. A.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2604-2619.
- (f) Matsuoka, A.; Sandoval, C. A.; Uchiyama, M.; Noyori, R.; Naka, H. *Chem. Asian. J.* **2015**, *10*, 112-115.
- (g) Dub, P. A.; Gordon, J. C. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 6756-6781.
11. (a) Nordin, M.; Liao, R.-Z.; Ahlford, K.; Adolfsson, H.; Himo, F. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 1095-1104.
- (b) Madrigal, D.; Cooksy, A. L.; Somanathan, R. *Comput. Theor. Chem.* **2012**, *999*, 105-108.
- 12 (a) Ho, J. H. H.; Choy, S. W. S.; Macgregor, S. A.; Messerle, B. A. *Organometallics* **2011**, *30*, 5978-5984.
- (b) Choy, S. W. S.; Page, M. J.; Bhadbhade, M.; Messerle, B. A. *Organometallics* **2013**, *32*, 4726-4729.
13. Wang, Y.; Kuzniewski, C. N.; Rauniyar, V.; Hoong, C.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12972-12975.
14. Maity, R.; Hohloch, A.; Su, C.-Y.; Meer, M.; Sarker, B. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9952-9961.
15. Shi, M.; Itoh, N.; Masaki, Y. *J. Chem. Res. (S)* **1996**, *8*, 352-353.
16. Matsumoto, K.; Tomioka, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 1653-1657.
17. Mecca, T.; Superchi, S.; Giorgio, E.; Rosini, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1225-1233.
18. Ohta, T.; Ito, M.; Inagaki, K.; Takaya, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1615-1616.
19. (a) Takagi, K.; Okamoto, T.; Sakakibara, Y.; Oka, S. *Chem. Lett.* **1973**, 471-474.
- (b) Takagi, K.; Sakakibara, Y. *Chem. Lett.* **1989**, 1957-1958.
- (c) Takagi, K.; Sakai, K.; Sakakibara, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 1118-1121.
20. Anderson, B. A.; Bell, E. C.; Ginah, F. O.; Harn, N. K.; Pagh, L. M.; Wepsiec, J. P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8224-8228.
21. Sakakibara, Y.; Okuda, F.; Shimobayashi, A.; Kirino, K.; Sakai, M.; Uchida, N.; Takagi, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1985-1990.
22. Kasak, P.; Putara, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2000**, *65*, 729-740.
23. Kurz, L.; Lee, G.; Morgans, D.; Waldyke, Jr., M. J.; Ward, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6321-6324.
24. (a) Nyatrom, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2544-2545.
- (b) Meinwald, J.; Tufariello, J. J.; Hurst, J. J. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2914-2919.
- (c) Parham, W. E.; Roosevelt, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 923-926.
- (d) Brown, H. C.; Choi, Y. M.; Narasimhan, S. *Synthesis* **1981**, 605-606.
- (e) Satoh, T.; Suzuki, S.; Suzuki, Y.; Miyaji, Y.; Imai, Z. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4555-4558.
25. (a) Secrist, J. A.; Logue, III, M. W. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 335-336.
- (b) Freifelder, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2386-2389.
26. Wu, B.; Zhang, J.; Yang, M.; Ma, L.-J.; Yu, X.-Q. *ARKIVOC* **2008**, *xii*, 95-102.
27. 文献 26 と同様の方法でラネーニッケルの調製を行った。Ni-Al 合金に関しては重量比で約 50% ずつの試薬を用いた。

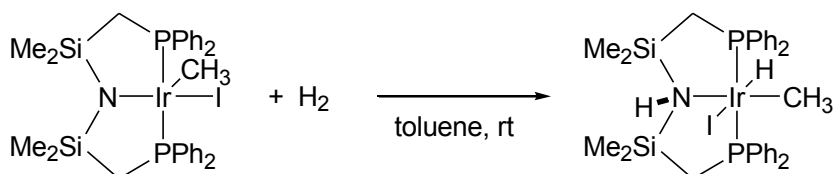
第 4 章

カチオン性 C-N キレートイリジウム
・ロジウム錯体の水素化触媒機能

第1節 緒言

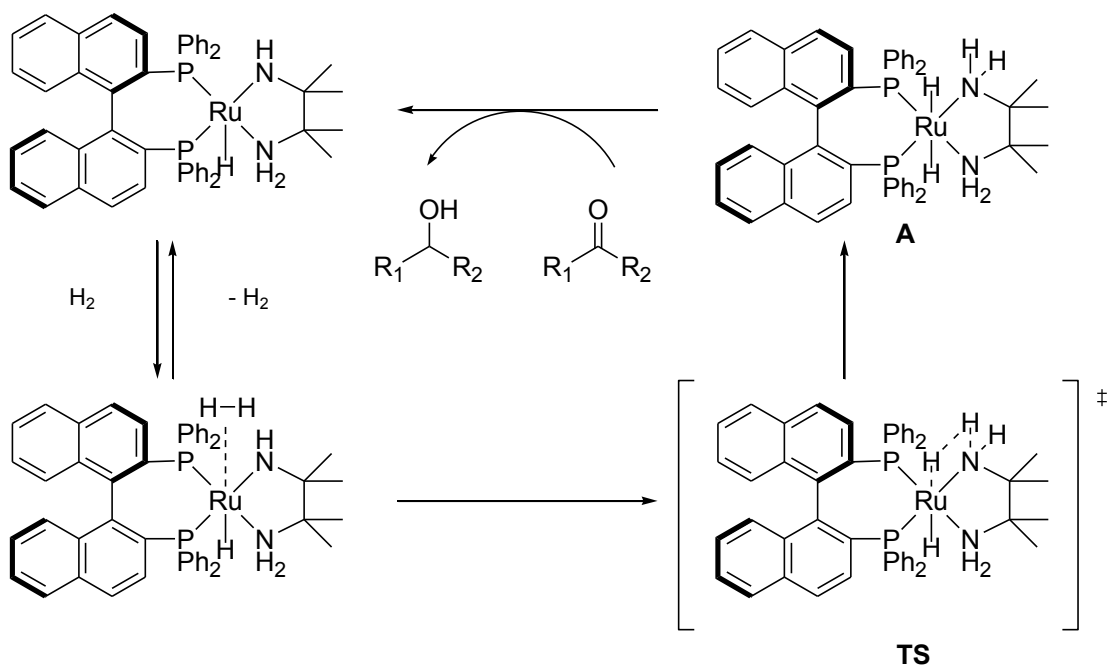
第1章で述べたように、C-N キレートイリジウムおよびロジウム錯体は 16 電子アミド錯体と 18 電子ヒドリド (アミン) 錯体間の相互変換に基づくアルコール-ケトン間の水素移動反応の触媒として機能し、*N*-スルホニルジアミンを支持配位子とする N-N キレート錯体と比較して高い活性を示す。水素移動反応の中間体であるヒドリド (アミン) 錯体と同様のヒドリド錯体が活性種として介在する水素化反応に対しても、C-N キレート錯体を適用することができれば、水素化による難還元性官能基の変換に有効な手法になると考えられる。そのためには、C-N キレート錯体による分子状水素の活性化能力を精査する必要がある。

遷移金属アミド錯体による水素分子の活性化反応は、Fryzuk らによって初めて報告された^{1a,b}。Scheme 4-1 に示すように、アミド配位子をもつ Ir(III)錯体がトルエン溶媒中、室温下、1 気圧の水素と反応することで、速やかに分子状水素が不均等開裂し、ヒドリド (アミン) 錯体へと変換される。このような反応はイリジウム錯体だけでなく、ロジウム^{1c}やルテニウム錯体^{1d}でも報告されている。



Scheme 4-1. Fryzuk により報告された水素分子の活性化

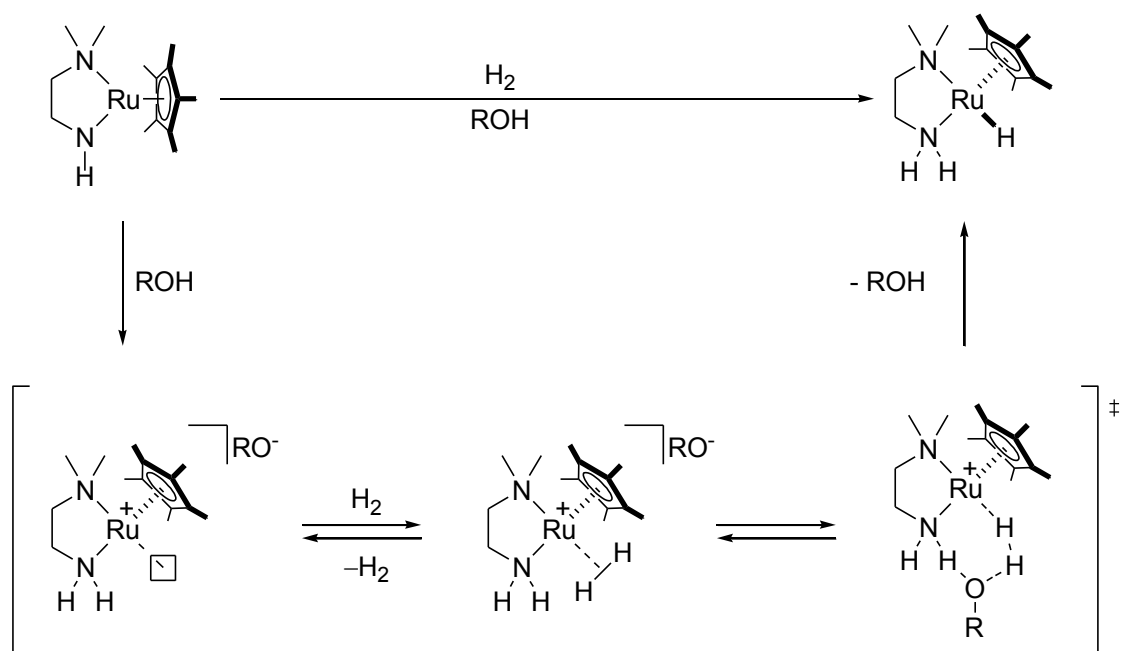
Fryzuk の研究を受け、多くの金属/NH 部位を有する錯体で水素分子の活性化が確認され、金属と配位子が協働する触媒への応用として、水素化反応が報告されてきた²。例えば、Morris らはジホスフィン-ジアミン配位子をもつルテニウム(II)錯体を用いるケトンの水素化反応に関して、Scheme 4-2 に示すような触媒サイクルを提案している^{3a,b}。前駆体となるクロリド (アミン) 錯体に対する塩基処理により、空の配位座をもつ配位不飽和なアミド錯体に対して水素分子が付加し、水素分子が不均等開裂を受けると、*trans*-ジヒドリド錯体 **A** が生成し、これがケトンなどの基質を水素化する。この触媒サイクルの水素の活性化の段階では、水素分子はルテニウム錯体によって直接的に活性化されると考えられ、Scheme 5-2 の **TS** に示すような 4 員環遷移状態を経由していると推測されている。その後の理論化学的な研究により、**TS** の段階でアルコールが関与することで水素分子の不均等開裂が促進されることも報告されている^{3c,d}。



Scheme 4-2. Morris により報告された水素の活性化

また、ハーフサンドイッチ型ルテニウム錯体に関しても水素化反応に有効な触媒系が碓屋桑田研究室において研究され、Cp*ルテニウムフラグメントをもつ第1級アミン-第3級アミンキレート (N-Nキレート) 錯体や第1級あるいは第2級アミン-第3級ホスフィンキレート (P-Nキレート) 錯体が開発されている⁴。例えば、N-Nキレート錯体 (Cp*Ru(II)(diamine)錯体) はケトン^{4b} やエステル^{4g} の水素化活性を有し、P-Nキレート錯体はエポキシド^{4c}、イミド^{4d,4f}、*N,O*-アセタール^{4e}、エステル^{4g} の水素化反応に有効である。

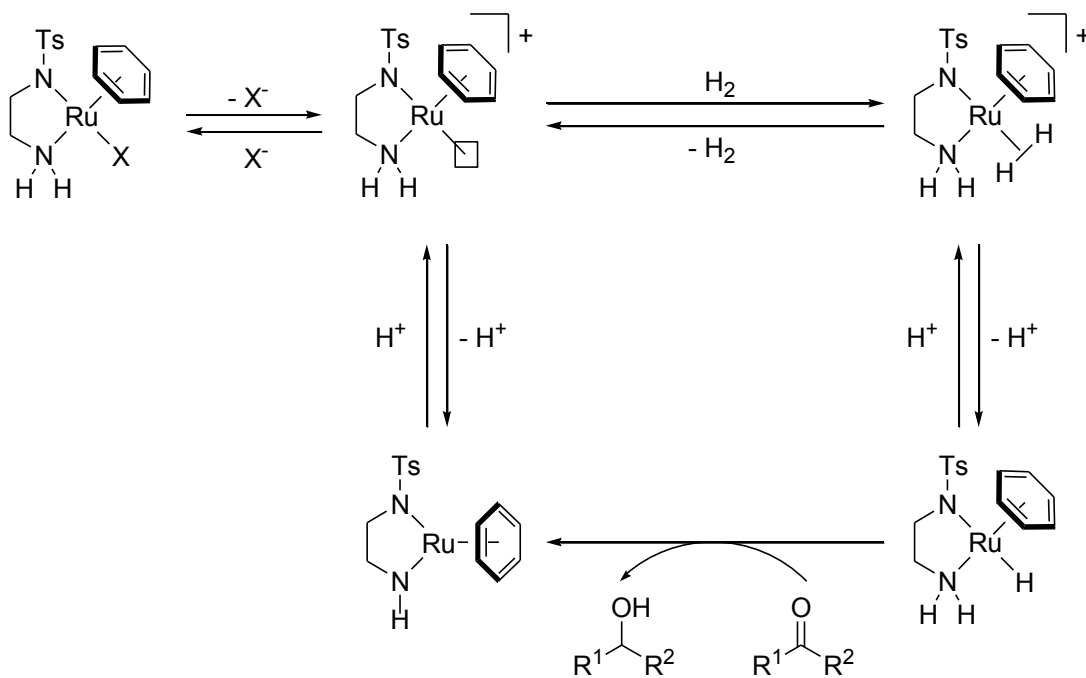
Cp*Ru(II)Cl(diamine)錯体を触媒とする水素化反応では、塩基性条件下において生成するアミド錯体による水素分子の不均等開裂過程がアルコールの存在下で促進されることが明らかにされている。その推定反応機構は、Scheme 4-3 に示すように、まずアミド錯体がアルコールによりプロトン化を受け、アルコキシドを対アニオンにもつカチオン性錯体が生じる。続いて、カチオン性の金属中心に対して、水素分子が配位して分子状水素錯体が生成した後に、アルコキシドが水素-水素結合の不均等開裂に関与する六員環遷移状態を経由して、触媒活性種であるヒドリド (アミン) 錯体が生成する。⁵



Scheme 4-3. Cp*Ru(II)Cl(diamine)錯体による水素分子の活性化の想定反応機構

また、野依らが開発した水素移動還元触媒として知られている *N*-スルホニルジアミン配位子をもつアレーニルテニウム錯体に対しても、16 電子アミド錯体にトリフルオロメタンスルホン酸などの強酸を作用させたり、アルコール溶媒中で反応を行うことにより、直接的な水素化反応が進行する⁶。この水素化反応は、Scheme 4-4 に示すような機構で進行する。

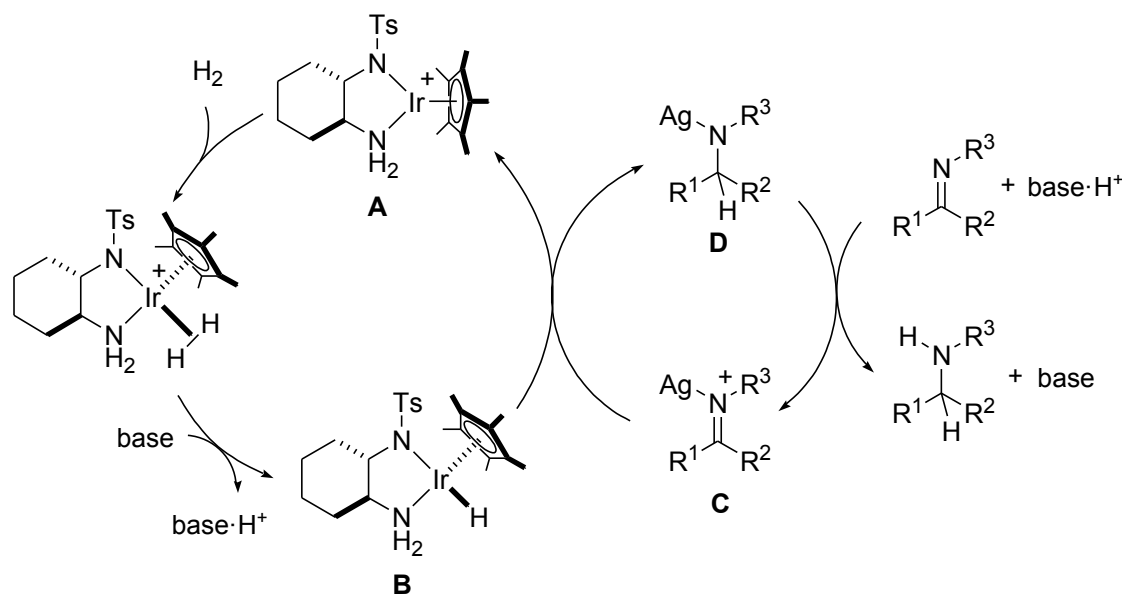
酸性条件ではアミド配位子がプロトン化され、アルコールの脱水素反応によるヒドリド(アミン)錯体の生成が阻害される。しかし、プロトン化反応によりカチオン性錯体が系中で生成し、触媒活性種として機能する。カチオン性錯体に水素分子が配位し、カチオン性 η^2 -H₂錯体が生成する。その後、分子状水素は配位により酸性度が向上し、容易に脱プロトン化反応を受け、ヒドリド(アミン)錯体が生成する。ヒドリド(アミン)錯体は水素移動型還元反応と同様にケトンと反応し、アミド錯体とアルコールが生成するが、アミド錯体は速やかにプロトン化されてカチオン性錯体が再生し、触媒反応が進行する。



Scheme 4-4. 酸性条件下におけるカチオン性錯体による水素の活性化反応

また、Xiao らや碓屋桑田研究室の白井は、類似の *N*-スルホニルジアミン配位子を有する *N*-*N* キレートロジウムおよびイリジウム錯体がイミンの水素化触媒として活性を示すことを見いだしている⁷。これらの触媒系では銀塩の添加が、触媒活性の向上に寄与することがわかっている。触媒前駆体であるクロリド錯体は、銀塩によって配位不飽和なカチオン性錯体が生成し、先に示した Scheme 4-3 や Scheme 4-4 の場合と同様に、水素分子を活性化する。また、ルイス酸として作用する銀塩にイミンが配位することにより、イミンの求電子性が向上し、ヒドリド還元を受けやすくなる。イミンの触媒的水素化反応に関して、Scheme 4-5 に示すような触媒サイクルが提案されている。

まず、16 電子カチオン性錯体 **A** に対して水素が配位し、塩基による脱プロトン化の結果、18 電子ヒドリド (アミン) 錯体 **B** が生成する。つづいて、基質であるイミンが銀イオンに配位して生じるイミニウムカチオン **C** がヒドリド (アミン) 錯体 **B** の攻撃を受け、カチオン性錯体が再生するとともに、銀アミド錯体 **D** が生成する。塩基性の高い銀アミド種 **D** は速やかにプロトン分解を受け、アミンが生成し、遊離した銀イオンはイミンに配位して、銀配位イミニウムカチオンが再生し、触媒反応が進行する。



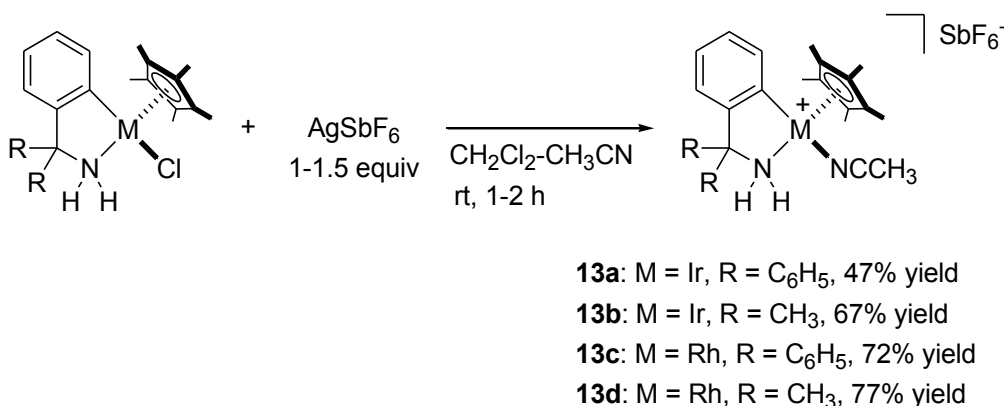
Scheme 4-5. *N*-スルホニルジアミン配位子を有するカチオン性N-Nキレート錯体によるイミンの水素化の反応機構

以上のように、金属/NH 部位を有する金属錯体の多くは、アミド配位子による直接的な水素分子の付加やカチオン性錯体を生じさせることにより水素の不均衡開裂が可能であり、触媒的水素化反応に応用されている。そこで、本章では、アミド錯体の高い塩基性とヒドリド錯体の強い求核性を特徴とする C-N キレート錯体を用いて、分子状水素の活性化によるヒドリド（アミン）錯体の生成とその触媒利用の可能性を追究した。第 1 章で述べたように、C-N キレートアミド錯体は既に合成法⁸が確立しているため、まず、C-N キレートイリジウムおよびロジウムクロリド（アミン）錯体と銀塩の反応により、カチオン性錯体の合成を試みた。次に、アミド錯体およびカチオン性錯体による水素の活性化を試み、ヒドリド錯体生成の条件を明らかにし、不飽和炭素-窒素結合に対する触媒的水素化還元への応用を図った。

第2節 カチオン性C-Nキレートイリジウム・ロジウム錯体の合成とその性質

碓屋桑田研究室の白井は、*N*-スルホニル化されたアミン配位子をもつカチオン性N-Nキレートイリジウム錯体がトリエチルアミン存在下で水素と反応し、ヒドリド(アミン)錯体を生成することを実験的に確かめている^{7b}。

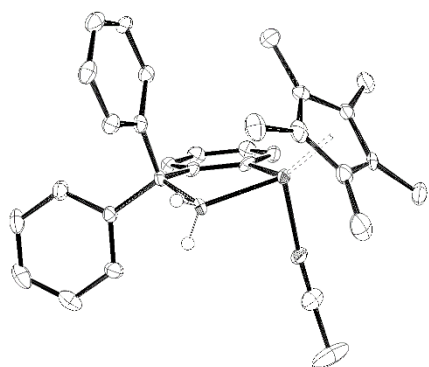
そこで、Scheme 4-6に示すように、クミンアミンおよびトリチルアミン由来のC-Nキレートクロロイリジウムおよびロジウム錯体(1a、1b、1c、1d)に対して、室温下、ジクロロメタンとアセトニトリルの混合溶媒中、銀塩(AgSbF₆)を作用させたところ、対応するカチオン性錯体が良好な収率で得られた。ジクロロメタン/ジエチルエーテル混合溶媒から再結晶により単離したカチオン性錯体(13a、13b、13c、13d)は、¹H NMR および ¹³C NMR スペクトル、IR スペクトル、単結晶X線構造解析、元素分析によって同定した。



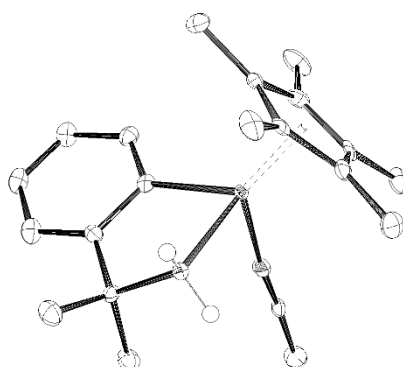
Scheme 4-6. カチオン性C-Nキレートイリジウムおよびロジウム錯体(13a、13b、13c、13d)の合成

これらの単離したカチオン性C-Nキレート錯体に関しては良好な結晶(イリジウム錯体は黄色、ロジウム錯体は橙色)が得られたため、単結晶X線構造解析を行った。カチオン性C-Nキレート錯体のカチオン部分のORTEP図をFigure 4-1に示す。カチオン性C-Nキレート錯体の構造は、中心金属に対してCp*、C-Nキレート骨格、アセトニトリルが配位した歪んだ八面体構造であり、カチオン性N-Nキレート錯体^{7b}と類似の配位飽和な18電子錯体である。また、主な結合長と結合角をTable 4-1にまとめた。金属中心とC-Nキレート配位子との結合長や結合角は、カチオン性C-Nキレート錯体と電氣的に中性なクロロ錯体との間にほとんど違いはなかった。イリジウム錯体の場合、金属中心とアセトニトリルの窒素間の距離は、カチオン性C-Nキレート錯体の方がTscydn配位子を有する錯体(3.079(2) Å)よりもわずかに短かった^{7b}。

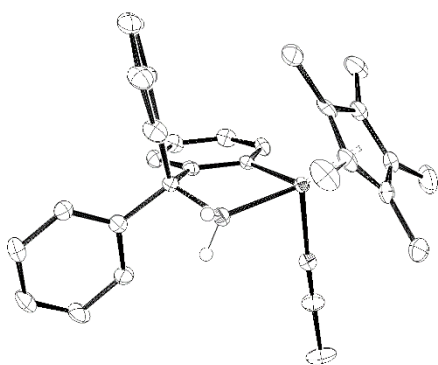
13a



13b



13c



13d

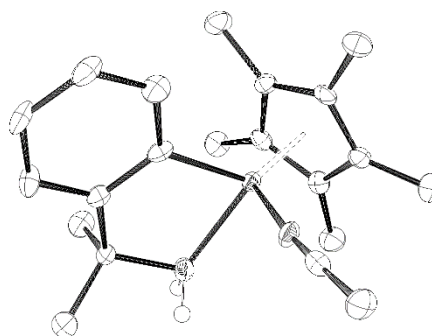


Figure 4-1. カチオン性 C-N キレート錯体の ORTEP 図

Table 4-1. カチオン性 C-N キレート錯体の結合長のまとめ

complex	M-C [Å]	M-N [Å]	M-NCCH ₃ [Å]	N-M-C [°]
13a ^a	2.068	2.135	2.059	77.97
13b	2.056(5)	2.132(4)	2.046(4)	78.27(19)
13c	2.048(5)	2.118(4)	2.081(4)	78.15(15)
13d	2.045(5)	2.126(4)	2.067(5)	78.51(15)

^a mean value

以上のように、得られたカチオン性 C-N キレート錯体は、固体状態では熱的に安定で配位飽和な 18 電子錯体であるが、第 3 章で示したカチオン性イリジウム錯体 **6c** と同様に溶液中では動的挙動を示した。例えば、カチオン性 C-N キレート錯体 **13b** の ^1H NMR スペクトルを室温下、重ジクロロメタン溶媒中で測定すると、配位子上のアミン α 位に置換した 2 つのメチル基やアミンプトンが 1.46 ppm と 4.20 ppm にそれぞれ等価に幅広なシグナルとして観測された。アセトニトリル配位子に帰属される一重線のシグナルは 2.42 ppm に観測された。

一方、Figure 4-2 に示すように、同じサンプルの温度可変 ^1H NMR スペクトルを測定した結果、 $-30\text{ }^\circ\text{C}$ ではアミン α 位のジアステレオトピックなメチル基に帰属されるシグナルが 1.16 ppm と 1.64 ppm に 3H 分ずつ観測された。このことは、低温下では NMR のタイムスケールでイリジウム中心の立体配置の変化を伴う動的挙動が抑えられていることを示唆している。温度を徐々に上げていった結果、これらのシグナルは $15\text{ }^\circ\text{C}$ で融合することがわかった。ベンジル位にジフェニル置換基をもつイリジウム錯体 **13a** やロジウム錯体 **13c** および **13d** の場合にも、温度可変 NMR を測定すると、同様の挙動が見られた。Scheme 4-7 に示すように、カチオン性 C-N キレートイリジウム及びロジウム錯体は、溶液中では配位しているアセトニトリルが容易に解離し、その再配位の過程で金属上の立体配置が反転する動的挙動によって、ジアステレオトピックなベンジル位の置換基が等価に観測されるものと理解される。このことから、配位的に飽和な錯体であっても溶液状態では、水素分子が配位・活性化を受けるサイトとなる空配位座を提供できると期待できる。

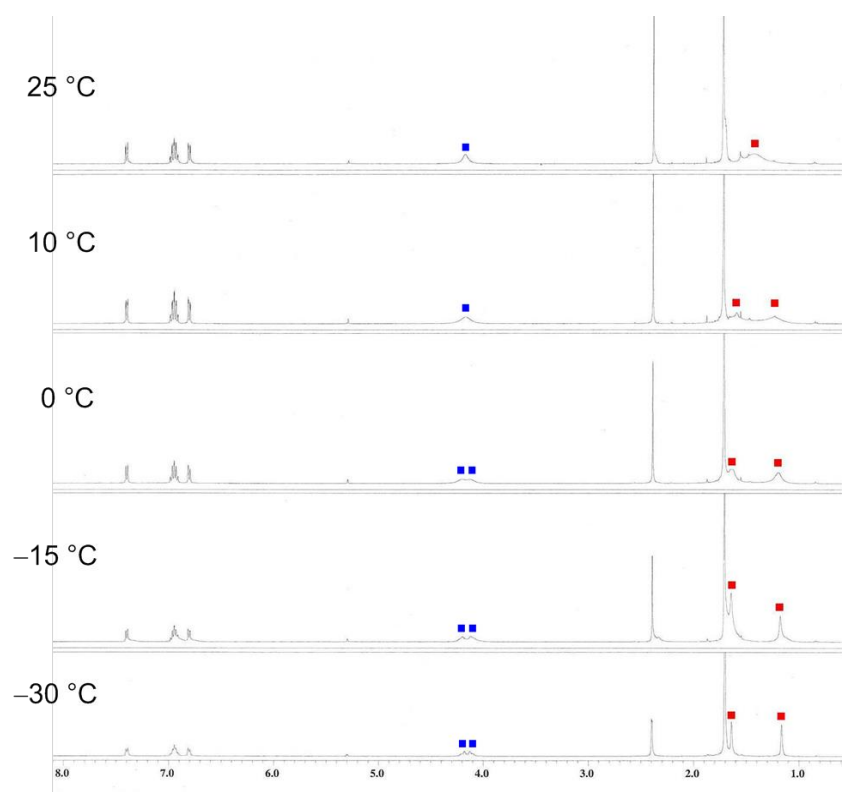
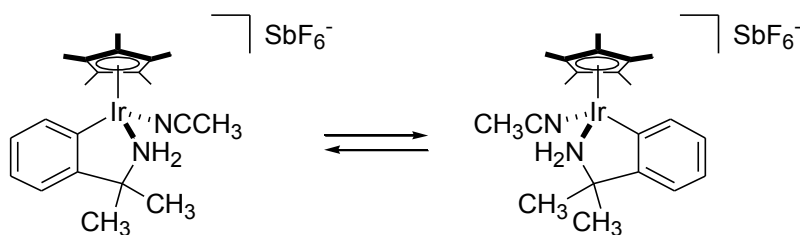


Figure 4-2. CD_2Cl_2 溶媒中におけるカチオン性 C-N キレート錯体 **13b** の温度可変 ^1H NMR スペクトル



Scheme 4-7. カチオン性 C-N キレート錯体 **13b** の動的挙動

この動的挙動に関する熱力学的パラメーターを求めるために、温度可変 NMR スペクトル測定を行った結果について、Table 4-2 にまとめた。十分な低温において融合前のシグナルの化学シフトの差 $\Delta\nu$ および融合温度 T_c に基づいて、融合温度 T_c における速度定数を $\pi/\sqrt{2} \times \Delta\nu$ として近似し、Eyring の式を適用することで、Scheme 4-7 に示す動的挙動の活性化自由エネルギー ΔG^\ddagger の算出を行った。クミルアミン由来のカチオン性 C-N キレート錯体 **13b** および **13d** の方がトリチルアミン由来のカチオン性 C-N キレート錯体 **13a** および **13c** よりも活性化自由エネルギー ΔG^\ddagger は小さく、アセトニトリル配位子は容易に解離しやすいと考えられる。中心金属の違いによる ΔG^\ddagger の差はほとんど見られなかった。

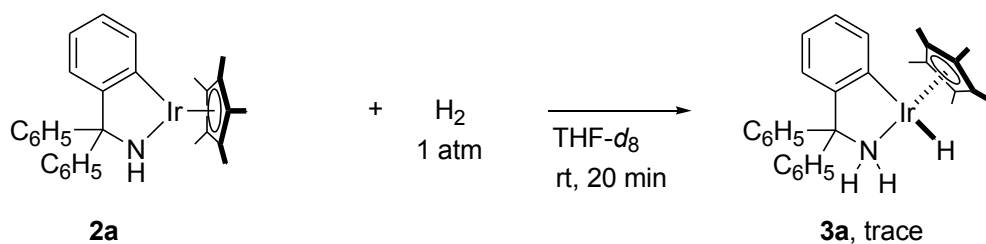
Table 4-2. カチオン性 C-N キレート錯体の温度可変 NMR スペクトル測定データ

錯体	$\Delta\nu$ (Hz)	T_c (K)	ΔG^\ddagger (kJ/mol)
13a	22.6	283	59.8
13b	1953.1	288	50.3
13c	37.9	283	58.6
13d	1388.5	288	51.1

第3節 C-Nキレート錯体による水素分子の活性化

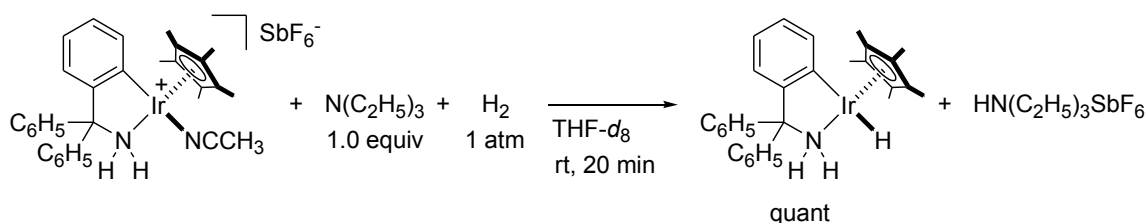
第1節では、金属/NH部位を有する錯体による触媒的水素化反応の鍵段階である水素分子からのヒドリド錯体生成の事例を示した。水素分子の活性化の方法は大きく分けて2つあり、アミド錯体の金属/NH部位による直接的な水素の不均等開裂と、カチオン性アミン錯体に配位した水素分子の脱プロトン化を経るヒドリド(アミン)錯体の生成が知られている。これらは、金属上の酸化数の変化を伴う水素の酸化的付加を経由せず、酸化状態の錯体であっても金属-水素結合を形成することが可能である。そこで、本節ではC-Nキレートアミド錯体とカチオン性アミン錯体を用いて水素との反応を試みた。

まず、Scheme 4-8に示すように、重THF溶媒中、C-Nキレートアミドイリジウム錯体**2a**を室温下で、20分間、水素ガスをバブリングした後、そのまま水素雰囲気下で、¹H NMRスペクトルの測定を行った。この場合にはほとんど反応が進行せず、痕跡量のヒドリド(アミン)錯体が観測されるのみであった。



Scheme 4-8. アミド錯体**2a**による水素の活性化反応の試み

アミド錯体と水素との直接的な反応によるヒドリド（アミン）錯体の生成は困難であったため、次にカチオン性錯体と水素との反応を検討した。重 THF 溶媒中、室温下、水素雰囲気下でカチオン性 C-N キレート錯体 **13a** の ^1H NMR スペクトルを測定したところ、アルゴン雰囲気下と同様のシグナルがあらわれ、 η^2 -水素配位錯体や対応するヒドリド（アミン）錯体は観測されなかった。この混合物に対して、1 当量のトリエチルアミンを加えたところ、 -13.14 ppm にシングレットのシグナルが 1 プロトン分観測された。このシグナルは、16 電子アミド錯体 **2a** と 2-プロパノールとの反応によって生じるヒドリド（アミン）錯体 **3a** のスペクトルと一致しており、カチオン性錯体が定量的にヒドリド（アミン）錯体に変換されることがわかった (Scheme 4-9)。一方、カチオン性 C-N キレートイリジウム錯体を *tert*-ブトキシカリウムで処理すると、対応するアミドイリジウム錯体を与えることから、アミン配位子を脱プロトン化しない程度の塩基性をもつトリエチルアミンは、カチオン性 C-N キレート錯体に配位した水素分子を優先的に脱プロトン化し、ヒドリド（アミン）錯体を与えることがわかった。この知見をもとに、次節からはカチオン性錯体を用いる触媒的水素化反応の検討を行った。



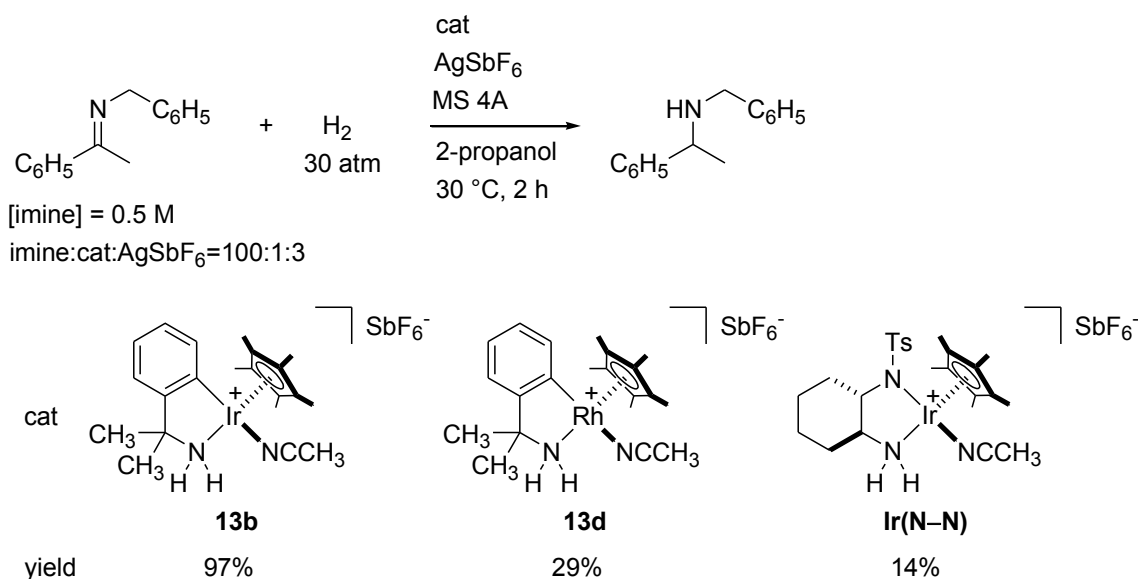
Scheme 4-9. トリエチルアミン存在下におけるカチオン性 C-N キレート錯体 **13a** による水素の活性化反応の試み

第4節 カチオン性C-Nキレートイリジウム触媒の水素化還元能力

前節において、カチオン性C-Nキレートイリジウムおよびロジウム錯体が、塩基性条件下、水素と反応し、ヒドリド（アミン）錯体に変換されることがわかった。そこで、C-Nキレート錯体が水素化触媒として機能することを示すために、そのモデル反応として Scheme 4-10 に示すように、*N*-(1-フェネチリデン)ベンジルアミンの触媒的水素化反応を試みた。

基質/触媒比=100、水素 30 気圧、2-プロパノール中、触媒に対して 3 当量の AgSbF_6 と MS 4A 存在下、30 °C、2 時間の条件に統一して水素化反応を行った結果、クミルアミン由来のカチオン性イリジウム錯体 **13b** を触媒として用いると、対応する第2級アミンである *N*-(1-フェニルエチル)ベンジルアミンが収率 97% で得られた。カチオン性ロジウム錯体 **13d** を用いた場合には収率 29% であり、イリジウム錯体 **13b** よりも触媒の効率が低かった。また、同様の条件で白井により開発された N-Nキレートイリジウム錯体 **Ir(N-N)** で反応を行った場合には収率 14% にとどまり、C-Nキレートイリジウム錯体が最も高い触媒活性を示すことがわかった。

これらの結果から、C-Nキレート錯体が N-Nキレート錯体と同様のメカニズムで、水素を活性化し、触媒的水素化反応に利用できること、C-Nキレート配位子が高いヒドリド還元力をもたらすことが示された。



Scheme 4-10. カチオン性錯体を用いた *N*-(1-フェネチリデン)ベンジルアミンの触媒的水素化反応

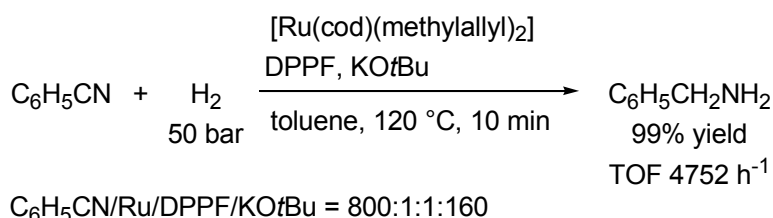
第5節 カチオン性C-Nキレートロジウム錯体を用いるニトリルの水素化反応

ベンジルアミン類を基本骨格とする C-N キレート配位子をもつ錯体では、金属に直接結合した炭素原子の σ 電子供与性により中心金属上の電子密度が高められ、ヒドリド (アミン) 錯体のヒドリド配位子の求核性が向上することが期待される。そこで、これまで困難であった難還元性基質に対する触媒反応への展開として、イミンに比べてより還元が困難なニトリル化合物の水素化反応に焦点を当てた。

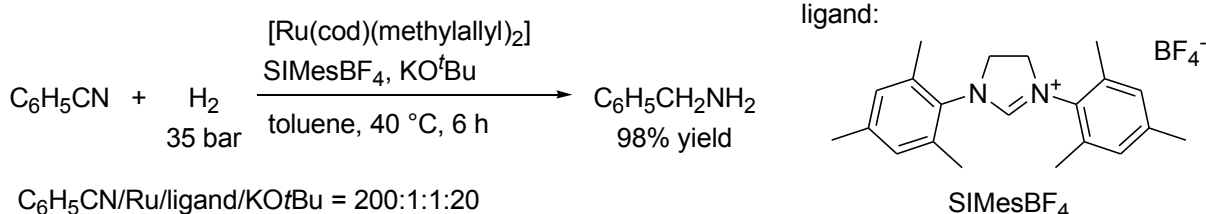
ニトリル類の還元によるアミン合成は、 LiAlH_4 などの金属ヒドリド試薬による化学量論的反応や Pd、Ni、Co などの不均一系触媒を用いた水素化反応がよく知られている⁹。

一方、均一系触媒を用いたニトリルの還元反応は、イミンの還元反応と比較して報告例が限られているものの、 Mo^{10} 、 W^{10} 、 Re^{11} 、 Fe^{12} 、 Ru^{13} 、 Co^{14} 、 Rh^{15} 、 Ir^{16} 、 Ni^{17} 、 Pd^{18} など様々な遷移金属錯体が触媒として適用されている。多くの場合は、ニトリルの低い反応性やアミン生成物による触媒失活を克服するために高い温度や水素圧が必要であり、高温条件の反応では第1級アミンだけでなく、第2級アミンや第3級アミンが生成する場合がある。以下に、温和な条件で第1級アミン選択的なニトリルの水素化反応に成功した報告例を示す。

Beller らは、塩基存在下、 $[\text{Ru}(\text{cod})(\text{methylallyl})_2]$ 錯体に対してホスフィンや *N*-ヘテロサイクリックカルベンを配位子として用い、第1級アミン選択的なニトリルの水素化反応を開発している^{13e-g}。Scheme 4-11 に示すようにジホスフィン配位子を用いた場合^{13e}には比較的高い温度が必要であったが、Scheme 4-12 に示すように電子供与性の高い *N*-ヘテロサイクリックカルベンを配位子として用いる触媒系^{13g}では 40 °C に抑えることが可能である。



Scheme 4-11. ジホスフィン配位子をもつルテニウム錯体によるベンゾニトリルの触媒的水素化反応



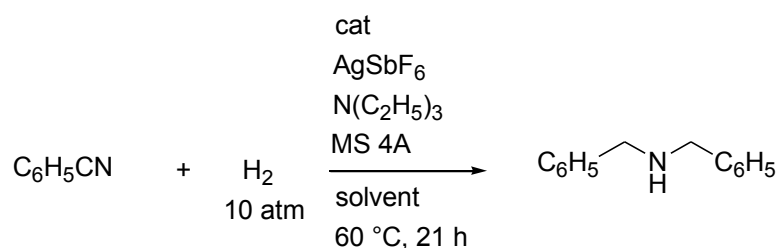
Scheme 4-12. *N*-ヘテロ環状カルベン配位子をもつルテニウム錯体によるベンゾニトリルの触媒的水素化反応

前節では、カチオン性 C-N キレート錯体によるイミンの水素化反応が可能であったことから、本節では、より難還元性のニトリル類の水素化を試みた。この反応では、ベンズニトリルを基質として用いたときに、カチオン性ロジウム錯体と銀塩からなる触媒条件で、第2級アミン生成物であるジベンジルアミンが選択的に得られることを見いだした。

はじめに、一連のカチオン性 C-N キレートイリジウムおよびロジウム錯体の触媒活性の評価を行う目的で、ベンズニトリルをモデル基質とし、THF 溶媒中、基質/触媒比=100 の条件で、触媒に対して5当量のトリエチルアミンを添加し、水素 10 気圧、MS 4A 存在下、60 °C で 21 時間、水素化反応を行った結果を Table 4-3 にまとめた。

entry 1 に示すように、助触媒がない条件では反応が進行せず、原料基質が回収された一方、entry 2 に示すように触媒に対して 1 当量の AgSbF₆ を用いると、31% の収率でジベンジルアミンが得られた。また、entry 2 と entry 3 の結果の比較から、触媒の C-N キレート骨格のベンジル位にジメチル置換基を有する錯体 **13d** よりもジフェニル置換基をもつロジウム錯体 **13c** の方が高い触媒活性を示し、65% の収率でジベンジルアミンを得られた。entry 4,5 に示すように、THF 溶媒の代わりにメタノールや2-プロパノールなどのアルコール性溶媒を用いると触媒活性は低下した。さらに、entry 6 に示すように、トルエン溶媒を用いたときには、銀塩がほとんど溶解せず反応が進行しなかった。entry 7 では、塩基としてトリエチルアミンの代わりに、KO^tBu を添加したが、生成物は得られなかった。この条件では、KO^tBu の強塩基性によりカチオン性 C-N キレート錯体のアミン配位子が脱プロトンを受け、先に Scheme 5-7 で示したように直接的な水素の活性化が困難なアミド錯体が生成し、反応が進行しなかったと考えられる。一方、entry 8 に示すように、イリジウム錯体 **13b** は不活性であり、銀塩を助触媒として添加しても反応は進行しなかった。entry 9 に示すように、金属/NH 部位を持たない [Cp*⁺RhCl₂]₂ では触媒活性が大幅に低下し、C-N キレート配位子の効果が裏付けられた。また、entry 10 に示すようにロジウム触媒を使用せず銀塩のみを用いても反応は進行しなかった。entry 11 に示すように、ロジウム触媒に対して銀塩の量を 4 当量に増やしたときには、触媒効率が上昇し、生成物であるジベンジルアミンが収率 81% で得られた。

Table 4-3. ベンズニトリルの触媒的水素化反応の条件検討



[C₆H₅CN] = 0.1 M

C₆H₅CN/cat/N(C₂H₅)₃ = 100:1:5

entry	cat	AgSbF ₆ , mol%	solvent	% yield ^a
1	13d	0	THF	0
2	13d	1	THF	31
3	13c	1	THF	65
4	13c	1	CH ₃ OH	44
5	13c	1	(CH ₃) ₂ CHOH	30
6	13c	1	Toluene	0
7	13c ^b	0	THF	0
8	13b	1	THF	0
9	[Cp*RhCl ₂] ₂	3	THF	9
10	—	4	THF	0
11	13c	4	THF	81

a) Yields were determined by ¹H NMR using triphenylmethane as an internal standard.

b) One equivalent of *tert*-BuOK was added to **17b** as base instead of N(C₂H₅)₃.

この反応では、AgSbF₆ がルイス酸として機能し、ベンズニトリルと相互作用して、その求電子性を高めていると考えられる。次に、AgSbF₆に代わるルイス酸を探索した。その結果を Table 4-4 に示す。触媒として錯体 **13d** を用い、基質濃度 0.1 M、ベンズニトリル/触媒/添加剤/トリエチルアミン=100 : 1 : 2 : 5 の割合で加え、THF 中、モレキュラーシーブス 4A 存在下、水素圧 10 atm、60 °C、21 時間の条件で反応を行った。その結果、AgSbF₆ と AgOTf で比較した場合 (entry 1,2) には、より配位性が乏しい対アニオンをもつ前者の方が高い活性を示した。また、銀塩以外のルイス酸を助触媒としても反応は進行しなかった。

Table 4-4. ベンズニトリルの触媒的水素化反応の添加するルイス酸の条件検討

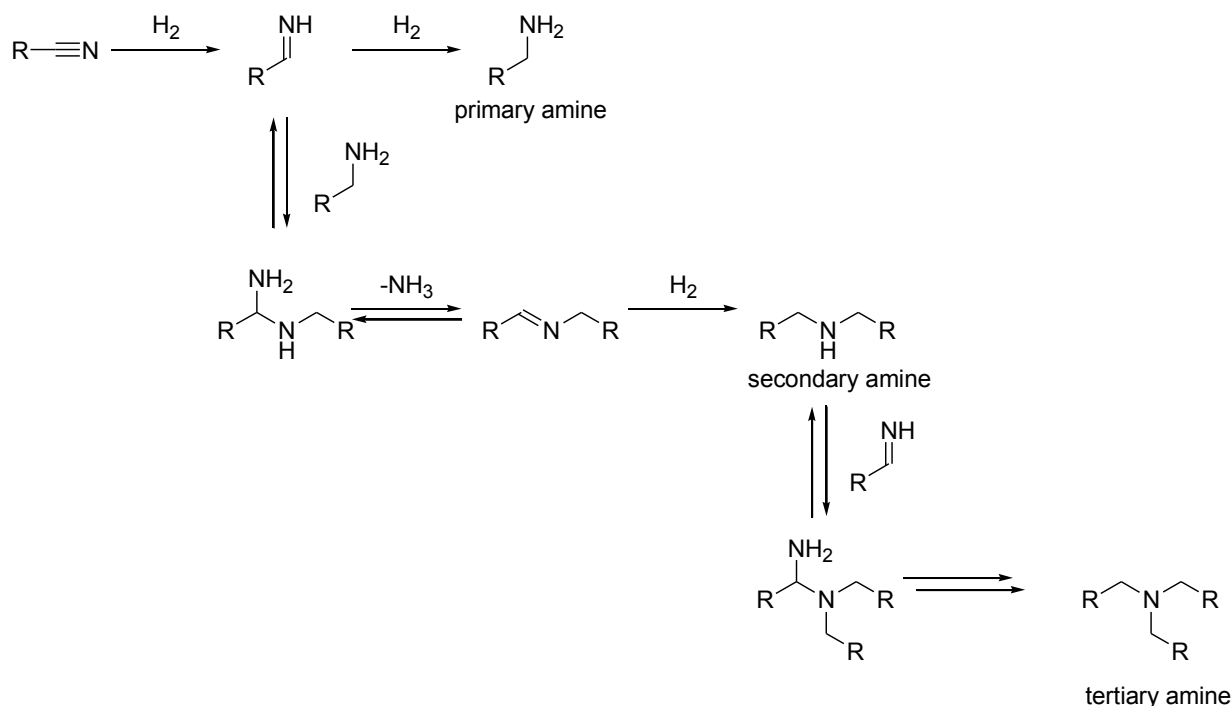
$$\text{C}_6\text{H}_5\text{CN} + \text{H}_2 \xrightarrow[\text{THF, 60 }^\circ\text{C, 12 h}]{\text{cat 13d, additive, MS 4A, 10 atm}} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NHC}_6\text{H}_5$$

[C₆H₅CN] = 0.1 M
 C₆H₅CN/cat/additive/N(C₂H₅)₃ = 100:1:2:5

entry	additive	% yield
1	AgSbF ₆	50
2	AgOTf	16
3	Cu(OTf) ₂	0
4	B(C ₆ H ₅) ₃	0
5	In(OTf) ₃	0
6	Zn(OTf) ₂	0
7	Y(OTf) ₃	0

以上のように、本触媒系はカチオン性 C-N キレートロジウム錯体と銀塩の組み合わせにより、ベンズニトリルを選択的に第2級アミンに変換することができる。

一般に遷移金属錯体によるニトリルの水素化反応は、Scheme 4-13 に示すような反応経路で進行する。まず、ニトリルへの水素付加により、イミンが生じ、さらにこれが還元されて第1級アミンを与える。一方、二段階の還元の結果生じた第1級アミンと1段階還元を受けたイミンが速やかに縮合し、アンモニアが脱離することで、N-置換イミンの生成が競合する。このイミンが水素化を受けると、第2級アミンに変換される。さらに同様の反応が進行すると、第3級アミンを与える。



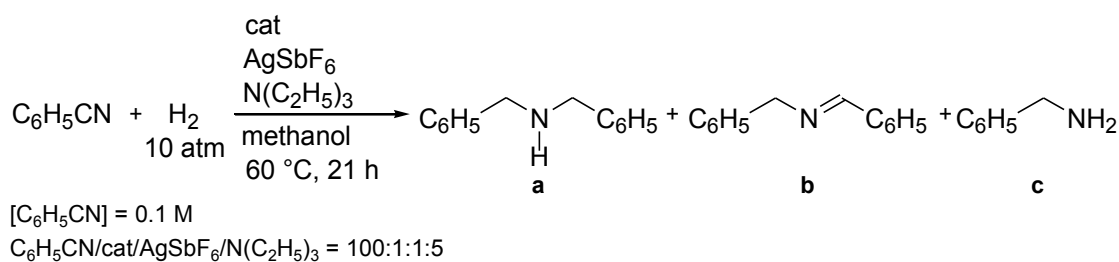
Scheme 4-13. 遷移金属錯体によるニトリルの水素化の反応経路

Scheme 4-13 に示す反応経路で第 2 級アミンが生成すると仮定すると、本触媒系では銀塩 (AgSbF_6) によりニトリルの一次還元生成物であるイミンとベンジルアミンの縮合反応が促進された可能性がある。さらに、第 2 級アミンを与える際に副生するアンモニアを MS 4A が捕捉する結果、選択的に第 2 級アミンが得られたと考えられる。*N*-ベンジリデンベンジルアミンの生成は可逆反応であるので、逆に、系中のアンモニア濃度を高めれば、*N*-ベンジリデンベンジルアミンの生成が抑えられ、第 1 級アミン (ベンジルアミン) が選択的に得られるのではないかと考えた。そこで、MS 4A を添加せずに、積極的にアンモニアを系中に加えて反応を試みた。

Table 4-5 に示すように、カチオン性 C-N キレート錯体を触媒としてベンズニトリル/触媒/銀塩 (AgSbF_6) /トリエチルアミン=100 : 1 : 1 : 5 の比に設定し、モレキュラーシーブス 4A を加えない条件で基質濃度 0.1 M、水素圧 10 atm、60 °C、21 時間の反応を行った。

entry 1,2 に示すようにモレキュラーシーブス 4A およびアンモニアを添加しない場合、少量のベンジルアミンが観測された。また、Table 4-3 の結果とは異なり、モレキュラーシーブス 4A が存在しないとジベンジルアミンの収率は向上した。entry 3,4 では、アンモニアのメタノール溶液を反応溶媒として用いた結果、いずれの錯体に関しても反応が妨げられることがわかった。特に錯体 **13d** では大幅に反応性が低下し、ほとんど反応が進行しなかった。これらの結果から、系中のアンモニア濃度を上げると、ロジウムへの水素の配位とアンモニアの配位が競合し、触媒活性が大きく低下したと考えられる。このように、モレキュラーシーブス 4A を加えない条件やアンモニアを積極的に加えた場合には、ベンジルアミンの生成は観測されるが、後続の反応を完全に抑えることはできなかった。

Table 4-5. 第1級アミン選択的な水素化反応の試み

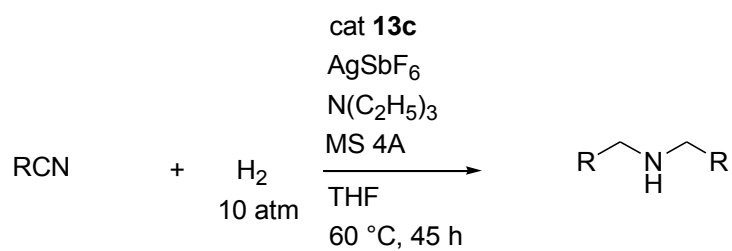


entry	catalyst	NH ₃ , M	a, % yield	b, % yield	c, % yield
1	13c	0	74	11	6
2	13d	0	34	17	3
3	13c	2.0	4	31	7
4	13d	2.0	0	6	0

以上に示すように、錯体 **13c** に対し、AgSbF₆ を添加すると、比較的温和な条件（60 °C）で、ニトリル類の水素化反応により、第2級アミンを選択的に合成できることがわかった。

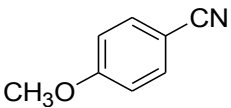
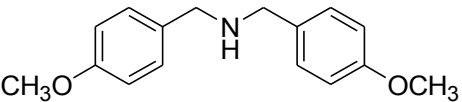
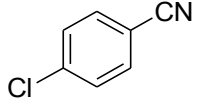
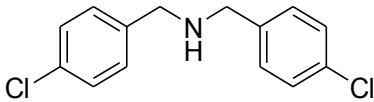
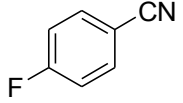
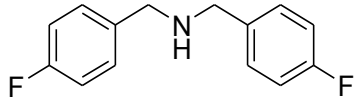
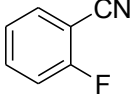
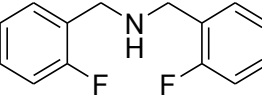
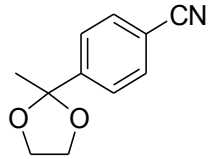
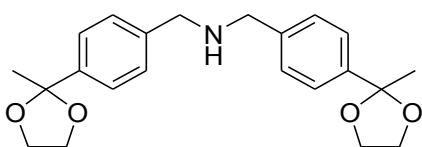
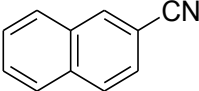
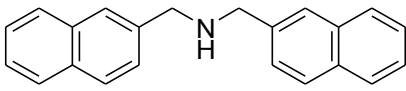
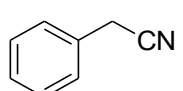
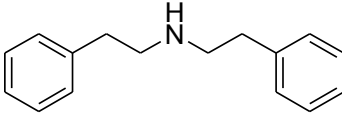
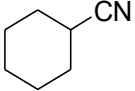
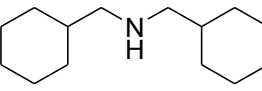
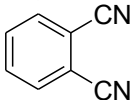
次に、ニトリル類の水素化反応の基質適用範囲を検討した結果を Table 4-6 に示す。基質によっては触媒量の増加や反応時間の延長を必要としたが、いずれの基質も第2級アミン選択的に反応が進行した。第2級アミンの生成は ¹H および ¹³C NMR スペクトル、質量分析法により確認している。entries 1-5 に示すように、メトキシ、クロロ、フルオロ、アセタールのいずれの官能基も反応せず、化学選択性が見られた。特に、フルオロ基を有する基質はオルト位とパラ位のいずれの場合も反応が進行した。entry 6 に示した2-シアノナフタレンや、entries 7, 8 に掲げたベンジルシアニドやシクロヘキサンカルボニトリルのような脂肪族ニトリルでも中程度の収率で第2級アミン生成物が得られた。entries 9-11 に示すように、分子内の縮合反応を目的として、フタロニトリル、グルタロニトリル、2-シアノフェニルアセトニトリルの反応を行ったが、いずれも還元反応は進行せず、原料が回収された。

Table 4-6. ニトリルの水素化反応の基質適用範囲 (単離収率)

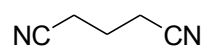


[RCN] = 0.2 M

RCN/cat/AgSbF₆/N(C₂H₅)₃ = 100:1:4:5

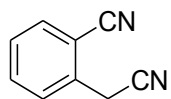
Entry	Substrate	Product	% yield ^a
1 ^b			87
2			32
3 ^b			50
4 ^b			72
5 ^b			67
6			74
7 ^{b,c}			49
8 ^{b,c}			59
9		no reaction	

10



no reaction

11



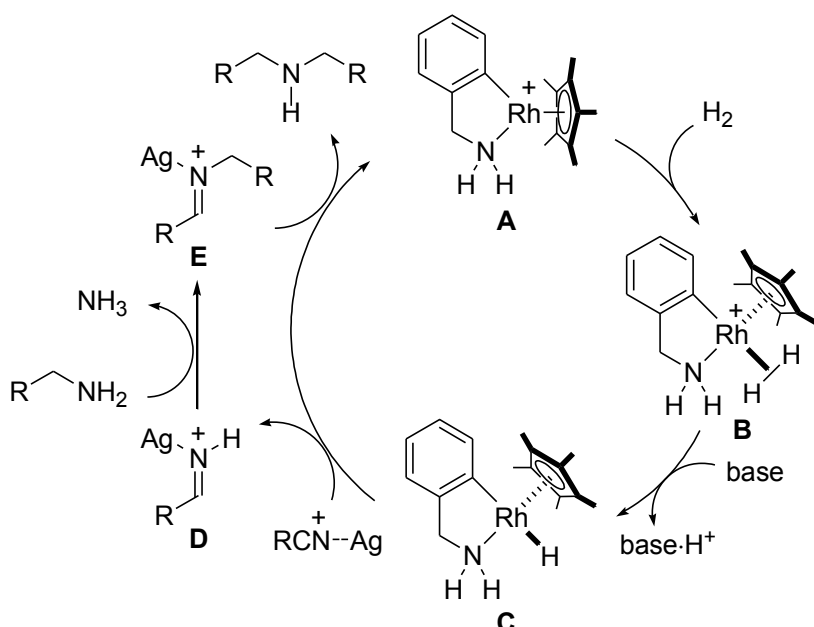
no reaction

a) Isolated yield.

b) S/C = 50.

c) 69 h.

Scheme 4-5 に示したカチオン性錯体と銀塩によるイミンの水素化反応と同様に、本触媒系ではカチオン性錯体がヒドリドロジウム中間体を与え、銀塩による基質の活性化を受けて、ニトリルの水素化反応が進行すると考えられる。推定される反応機構を Scheme 4-14 に示す。まず、カチオン性錯体 **A** に対して水素分子が配位し、錯体 **B** が形成し、これが系中の塩基によって配位水素からプロトンが脱離し、ヒドリド (アミン) 錯体 **C** が生成する。その後、銀塩により活性化されたニトリル基質がヒドリド配位子により還元反応を受け、イミンと第 1 級アミンが生成する。このとき、銀塩により活性化された一次還元生成物のイミン **D** が、第 1 級アミンによる求核攻撃を受ける。ヘミアミナルを経て *N*-置換イミン **E** を生じ、続いて水素化反応が速やかに進行し、第 2 級アミンが生成する。第 2 級アミンがさらにイミンと反応して生成するイミニウム塩は、三置換体であり、立体的にかさ高い C-N キレート錯体の反応が阻害され、第 3 級アミンへの還元が進まなかったと考えられる。



Scheme 4-14. 銀塩存在下でのカチオン性 C-N キレートロジウム錯体によるニトリル類の水素化の推定される反応機構

第6節 まとめ

本章では、プロテックなベンジルアミン由来の C-N キレート錯体の水素化能力の評価検討に先立ち、イリジウムおよびロジウムを中心金属とする C-N キレートカチオン性錯体を合成・単離し、それらの構造と溶液中の挙動を明らかにした。

水素の活性化有無の能力を調べる目的で、C-N キレートイリジウム錯体と水素との化学量論的な反応を行ったところ、配位不飽和なアミドイリジウム錯体と水素ガスはほとんど反応しないことがわかった。一方、カチオン性 C-N キレートイリジウム錯体は、トリエチルアミンなどの塩基存在下、中心金属の酸化数の変化を伴わずに、常圧下で水素を活性化することが可能であり、アルコールを水素源とする水素移動還元反応の活性種と同一のヒドリド (アミン) 錯体が生成することがわかった。

そこで、*N*-スルホニルジアミン配位子を有する N-N キレートイリジウム錯体で実績がある、イミンの触媒的水素化反応に対して、カチオン性 C-N キレートイリジウム錯体を適用した結果、大幅に高い触媒活性を示した。

さらに、C-N キレート錯体の高い還元能力を活かす目的で、イミンよりも還元されにくいニトリルの水素化反応を試みた。カチオン性 C-N キレートロジウム錯体を触媒として用い、ベンゾニトリルの水素化反応を行ったところ、助触媒としてヘキサフルオロアンチモン酸銀を併用すると有効であることを見いだした。この反応では、ロジウム錯体と銀塩のいずれも必須であり、銀塩の代わりに他のルイス酸を用いても反応は進行しなかった。この水素化反応では、他の芳香族および脂肪族ニトリル類から第2級アミンが優先して生成し、またアセタールなどの官能基許容性があることがわかった。

References

- (a) Fryzuk, M. D.; MacNeill, P. A. *Organometallics* **1983**, *2*, 682–684.
(b) Fryzuk, M. D.; MacNeil, P. A.; Rettig, S. J. *Organometallics* **1985**, *4*, 1145–1147.
(c) Fryzuk, M. D.; MacNeil, P. A.; Rettig, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2803–2812.
(d) Fryzuk, M. D.; Montgomery, C. D.; Rettig, S. J. *Organometallics* **1991**, *10*, 467–473.
- (a) Clapham, S. E.; Hadzovic, A.; Morris, R. H. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2201–2237.
(b) Samec, J. S.; Bäckvall, J.-E.; Andersson, P. G.; Brandt, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 237–248.
- (a) Abdur-Rashid, K.; Faatz, M.; Lough, A. J.; Morris, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7473–7474.
(b) Abdur-Rashid, K.; Clapham, S. E.; Hadzovic, A.; Harvey, J. N.; Lough, A. J.; Morris, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15104–15118.
(c) Sandoval, C. A.; Ohkuma, T.; Muñoz, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13490–13503.
(d) Hadzovic, A.; Song, D.; MacLaughlin, C. M.; Morris, R. H. *Organometallics* **2007**, *26*, 5987–5999.
- (a) Ito, M.; Ikariya, T. *Chem. Commun.* **2007**, 5134–5142.
(b) Ito, M.; Hirakawa, M.; Murata, K.; Ikariya, T. *Organometallics* **2001**, *20*, 379–381.
(c) Ito, M.; Hirakawa, M.; Osaku, A.; Ikariya, T. *Organometallics* **2003**, *22*, 4190–4192.
(d) Ito, M.; Sakaguchi, A.; Kobayashi, C.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 290–291.
(e) Ito, M.; Koo, L. W.; Himizu, A.; Kobayashi, C.; Sakaguchi, A.; Ikariya, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1324–1327.
(f) Ito, M.; Kobayashi, C.; Himizu, A.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11414–11415.
(g) Ito, M.; Ootsuka, T.; Watari, R.; Shiibashi, A.; Himizu, A.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4240–4242.
- Hedberg, C.; Källström, K.; Arvidsson, P. I.; Brandt, P.; Andersson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15083–15090.
- (a) Ohkuma, T.; Utsumi, N.; Tsutsumi, K.; Murata, K.; Sandoval, C.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8724–8725.
(b) Moritani, J.; Kayaki, Y.; Ikariya, T. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 61001–61004.
- (a) Li, C.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13208–13209.
(b) Shirai, S.; Nara, H.; Kayaki, Y.; Ikariya, T. *Organometallics* **2009**, *28*, 802–809.
- Arita, S.; Koike, T.; Kayaki, Y.; Ikariya, T. *Organometallics* **2008**, *27*, 2795–2802.
- (a) Nishimura, S. *Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 2001, P. 254.
(b) Kukula, P.; Studer, M.; Blaser, H.-U. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1487–1493.
(c) Wu, B.; Zhang, J.; Yang, M.; Yue, Y.; Ma, L.-J.; Yu, X.-Q. *ARKIVOC* **2008**, 95–102.
- Chakraborty S.; Berke, H. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2191–2194.
- Rajesh, K.; Dudle, B.; Blacque, O.; Berke, H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1479–1484.
- Bornschein, C.; Werkmeister, S.; Wendt, B.; Jiao, H.; Alberico, E.; Baumann, W.; Junge, H.; Junge, K.; Beller, M. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4111.
- (a) Beatty, R. P.; Paciello, R. A. WO Patent 96/23802-804, 1996.

- (b) Takemoto, S.; Kawamura, H.; Yamada, Y.; Okada, T.; Ono, A.; Yoshikawa, E.; Mizobe, Y.; Hidai, M. *Organometallics* **2002**, *21*, 3897–3904.
- (c) Toti, A.; Frediani, P.; Salvini, A.; Rosi, L.; Giolli, C.; Giannelli, C. *C. R. Chim.* **2004**, *7*, 769–778.
- (d) Li, T.; Bergner, I.; Haque, F. N.; Zimmer-De Iuliis, M.; Song, D.; Morris, R. H. *Organometallics* **2007**, *26*, 5940–5949.
- (e) Enthaler, S.; Addis, D.; Junge, K.; Erre, G.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9491–9494.
- (f) Enthaler, S.; Junge, K.; Addis, D.; Erre, G.; Beller, M. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 1006–1010.
- (g) Addis, D.; Enthaler, S.; Junge, K.; Wendt, B.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3654–3656.
- (h) Reguillo, R.; Grellier, M.; Vautravers, N.; Vendier, L.; Sabo-Etienne, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7854–7855.
- (i) Gunanathan, C.; Hölscher, M.; Leitner, W. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 3381–3386.
- (j) Miao, X.; Bidange, J.; Dixneuf, P. H.; Fischmeister, C.; Bruneau, C.; Dubois, J.-L.; Couturier, J.-L. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 1911–1916.
- (k) Srimani, D.; Feller, M.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11853–11855.
- (l) Werkmeister, S.; Junge, K.; Wendt, B.; Spannenberg, A.; Jiao, H.; Bornschein, C.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4227–4231.
- (m) Choi, J.-H.; Pechtl, M. H. G. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 1023–1028.
14. Mukherjee, A.; Srimani, D.; Chakraborty, S.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8888–8891.
15. (a) Yoshida, T.; Okano, T.; Otsuka, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 870–871.
- (b) Xie, X.; Liotta, C. L.; Eckert, C. A. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2004**, *43*, 7907–7911.
16. Chin, C. S.; Lee, B. *Catal. Lett.* **1992**, *14*, 135–140.
17. (a) Hoffer, B. W.; Moulijn, J. A. *Appl. Catal. A: Gen.* **2009**, *352*, 193–201.
- (b) Zerecero-Silva, P.; Jimenez-Solar, I.; Crestani, M. G.; Arevalo, A.; Barrios-Francisco, R.; Garcia, J. J. *Appl. Catal. A: Gen.* **2009**, *363*, 230–234.
18. Bose, A.; Saha, C. R. *J. Mol. Catal.* **1989**, *49*, 271–283.

第 5 章

C-N キレートイリジウム錯体を用いる 二酸化炭素の水素移動型還元反応

【本章（p.136–156）は未公開の内容を含むため、インターネット上での公表を行わない。】

第 6 章

総括

本論文では、金属とプロティックアミン配位子の協働的な作用による水素移動が可能な協奏機能触媒の中でも、極めて高いプロトン受容能とヒドリド求核性を示すC-Nキレート錯体に焦点を当て、新たな不斉触媒あるいは還元触媒系の構築を目的とした研究成果をまとめた。特に、(1)反応性向上やキラリティーの導入に伴う高度な立体化学制御をめざした、C-Nキレート骨格の構造修飾を基軸とする錯体化学的研究と、(2)アルコールを水素源とする水素移動反応の応用やC-Nキレート錯体の水素化反応への適用を図る分子触媒開発に取り組んだ。

第1章「序論」では、不飽和化合物の還元反応に関連する金属-NH部位を有する協奏機能触媒について概説した。様々なキレートアミン配位子を有するハーフサンドイッチ型錯体の性質として、

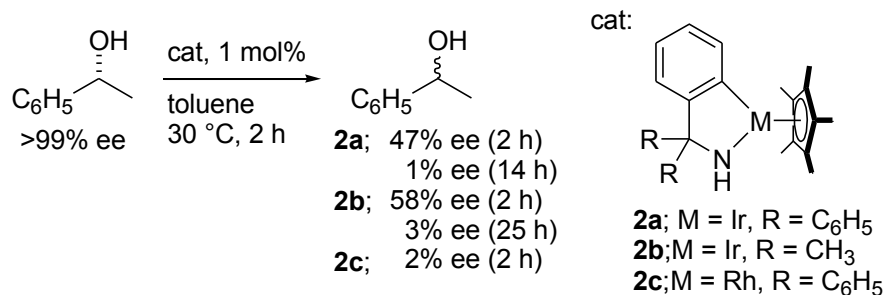
- ・ 金属上のヒドリド(H^-)とその近傍に位置するプロトン(H^+)を供給するアミン(ヒドリド)錯体と水素供与体を活性化する配位不飽和なアミド錯体との間の相互変換が可能であること、
- ・ 通常両立困難なアルコールからの脱水素(酸化)能力と水素化(還元)能力について前者をアミド錯体が、後者をアミン錯体が担うことで、機能分化した錯体触媒に特徴的な水素移動反応を可能にしている点

を指摘した。

また、高い還元能力を有する遷移金属錯体触媒系について、これまでの研究例をまとめ、本研究のターゲットであるC-Nキレート錯体合成に関連した、炭素-金属結合形成の実例とC-Nキレート錯体の触媒化学分野における先行研究について紹介した。その上で、アリール配位子の金属に対する高い σ 供与性が、アミド錯体のブレンステッド塩基性の向上をもたらすことを踏まえ、アミン(ヒドリド)錯体に期待される高い水素移動能力や還元能力を活用する触媒開発を本研究の目的とした。

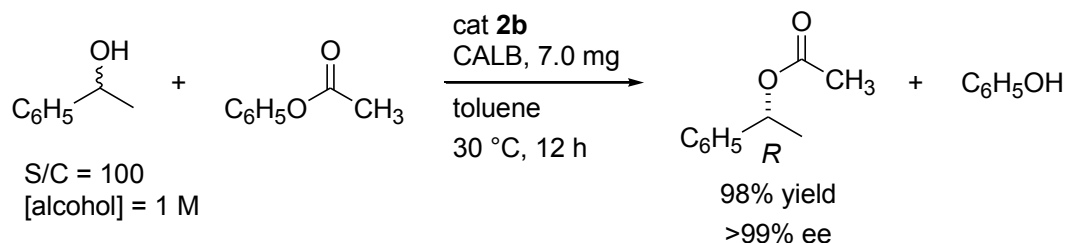
第2章「水素移動活性を示すC-Nキレート9族金属錯体と酵素の複合触媒系による第2級アルコールの動的速度論的光学分割」では、水素移動反応の活性種であるC-Nキレート配位子を有するアミド錯体による光学活性第2級アルコールのラセミ化反応をもとに、エステル化酵素(エステラーゼ)を併用して、塩基を用いない動的速度論的光学分割への応用を検討した。

まず、協奏機能触媒の水素移動能力を評価する手法として、光学活性第2級アルコールのラセミ化速度を比較した。Scheme 6-1に示すように、アキラルなC-Nキレートアミド錯体**2a**, **2b**, **2c**を触媒として用い、トルエン溶媒中において(*R*)-1-フェニルエタノールの光学純度の時間変化を調べた結果、いずれの錯体も高いラセミ化能力を有することがわかった。特に、アミドロジウム錯体**2c**は基質/触媒比=100、30℃、基質濃度0.5Mの条件において2時間以内に反応が完結し、ラセミ体を与えた。



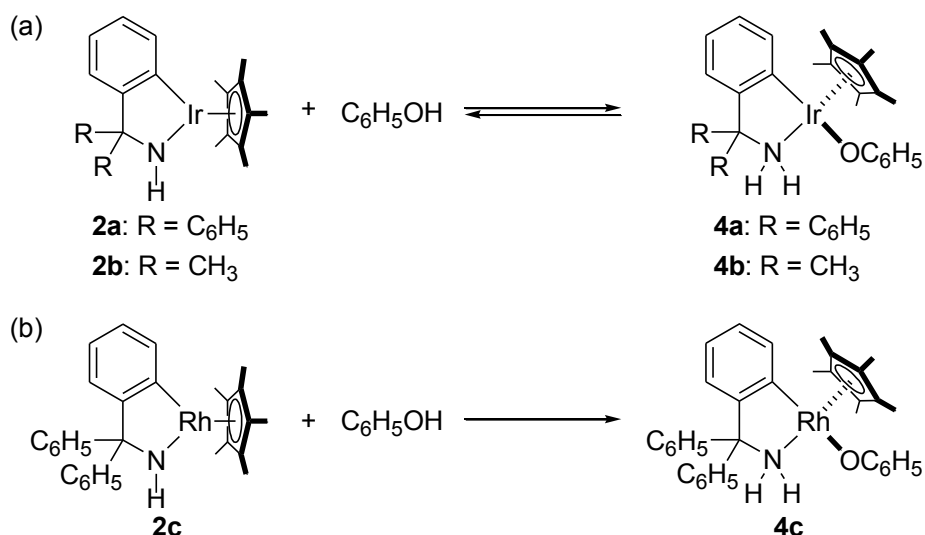
Scheme 6-1. C-N キレートアミド錯体による光学活性アルコールのラセミ化

次に、このラセミ化反応をリパーゼによるエナンチオ選択的なエステル化反応と組み合わせ、第2級アルコールの動的速度論的光学分割を試みた結果、アシル供与体として酢酸フェニル、酵素として *acrylic resin* に担持した *Candida antarctica* lipase B (CALB)、ラセミ化触媒としてメチル置換基をもつイリジウム錯体 **2b** を用いる組み合わせが良好な結果を与えることを見いだした。さらに反応条件を精査した結果、Scheme 6-2 に示すように、基質/触媒比=100 の条件であってもラセミ体の1-フェニルエタノールから最高 98%収率、99% ee で光学活性エステルを得ることに成功した。第2級アルコールのラセミ化触媒として最も活性の高かったアミドロジウム錯体 **2c** のエステル生成効率は、クミルアミン由来のアミドイリジウム錯体 **2b** に比べやや低下するが、いずれのアミド錯体も光学的にほぼ純粋なエステルを与えることがわかった。



Scheme 6-2. 第2級アルコールの動的速度論的光学分割

本触媒系で用いる酢酸フェニルから生じるフェノールがアミド錯体に及ぼす影響を調べた。アミドイリジウム錯体はフェノールと反応し、フェノキソ (アミン) 錯体との平衡混合物を与えるのに対し、アミドロジウム錯体とフェノールの反応ではその平衡が大きくフェノキソ (アミン) 錯体側に偏っており、対応する錯体 **4c**・PhOH を単離することができた (Scheme 6-3)。このフェノールに対するアミド錯体の反応性の違いから、アミドロジウム錯体 **2c** は第2級アルコールに対する高いラセミ化能力をもつにもかかわらず、動的速度論的光学分割に適用するとエステル化効率はやや低下する。一方、アミドイリジウム錯体では、フェノール存在下においても第2級アルコールのラセミ化触媒としての機能は保持され、ラセミ化能力に富んだメチル置換基を有するアミドイリジウム錯体 **2b** が最も高い触媒活性を示したと考えられる。



Scheme 6-3. C–N キレートアミド錯体とフェノールの反応

第2級アルコールの動的速度論的光学分割に有効な本複合触媒系は、金属触媒、酵素、アシル化剤の共存が可能であり、(1) 室温付近の温和な条件で、(2) 基質に対してアシル化剤の使用量を1当量に抑えられ、(3) 塩基を添加しなくても効率よく光学活性エステルが得られる点で、既知の Chemoenzymatic な複合触媒系に対する優位性がある。

第3章「光学活性 C–N キレートイリジウム錯体によるケトンの不斉還元反応におけるエナンチオ選択性の制御」では、光学活性なベンジルアミン骨格をもつ C–N キレート錯体について、触媒活性種であるアミド錯体やヒドリド (アミン) 錯体への誘導と構造決定を行い、これらの触媒能を評価するとともに錯体の構造に基づいて水素移動過程における立体化学制御に関する考察を行った。

まず、ベンジル位に中心性不斉をもつ光学活性なベンジルアミン類を合成し、そのシクロメタル化反応によって、新規な C–N キレートクロリド (アミン) イリジウム錯体およびカチオン性アミン錯体を合成した。

次に、これらの光学活性な C–N キレートアミン錯体に対し、塩基として KO^tBu を作用することにより、単核アミドイリジウム錯体あるいはアミド架橋二核イリジウム錯体へと変換した。Figure 6-1 に示すように、アミン配位子のベンジル位の置換基のかさ高さの違いによって、単核アミド錯体とアミド架橋二核錯体が選択的に合成できることがわかった。

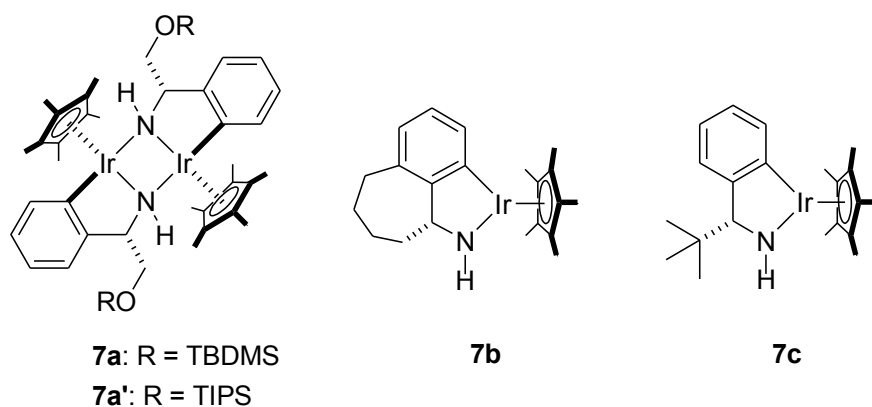
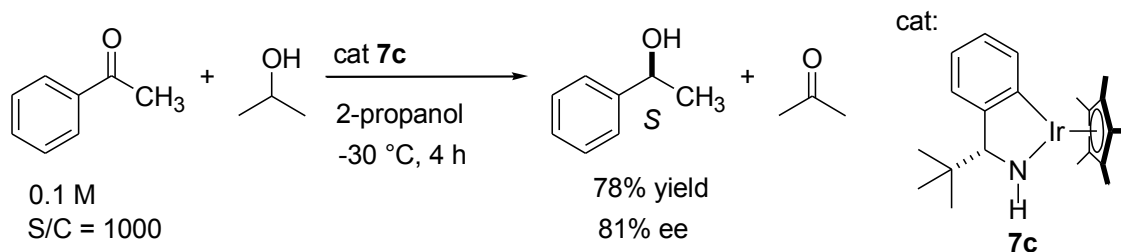


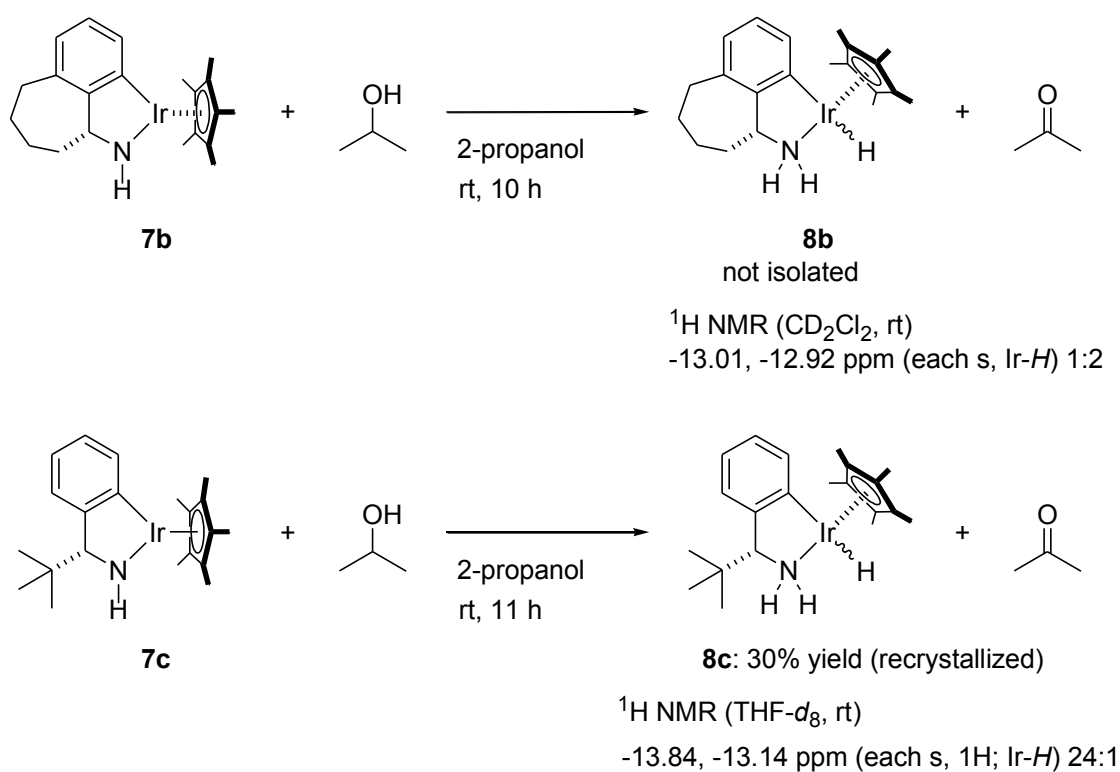
Figure 6-1. 新規光学活性 C-N キレートアミド錯体

単核アミド錯体とアミド架橋二核錯体の反応性は大きく異なり、2-プロパノールを水素源とするアセトフェノンの不斉水素移動型還元反応において、単核アミドイリジウム錯体が高い活性を示した。特に、アミド錯体 **7c** を触媒として用いた場合には、Scheme 6-4 に示すように、基質/触媒比=1000 の条件であっても、 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ の低温条件下で速やかに反応が進行し、最大で 81% ee のエナンチオ選択性で 1-フェニルエタノールを収率よく与えた。一方、アミド架橋二核錯体 **7a** の触媒活性は単核アミド錯体 **7b,7c** よりも劣っていた。水素移動反応の反応機構はヒドリド (アミン) 錯体と単核アミド錯体間の水素授受によって進行することがわかっているが、アミド架橋二核錯体 **7a** も系中で単核アミド錯体に解離し、触媒機能を示したと考えられる。



Scheme 6-4. アミド錯体 **7c** を用いた 2-プロパノールを水素源とするアセトフェノンの不斉水素移動型還元反応

さらに、アミドイリジウム錯体から 18 電子ヒドリド (アミン) イリジウム錯体の合成を試みた結果、単核アミド錯体 **7b, 7c** は、2-プロパノール中において速やかに反応し、対応するヒドリド (アミン) 錯体を与えた (Scheme 6-5)。三脚ピアノ椅子構造のヒドリド (アミン) イリジウム錯体では、金属中心の絶対立体配置が異なるジアステレオマーが存在するが、THF- d_8 中、 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ におけるアミドイリジウム錯体 **7c** と約 50 当量の 2-プロパノールの反応では、ヒドリド (アミン) 錯体 **8c** が単一のジアステレオマーとして生じた。さらに、**8c** は結晶化単離が可能であり、単結晶 X 線構造解析によって、主生成物の立体化学を (R_C, S_{IH}) と決定した。錯体の構造をもとに、アセトフェノンの水素移動型還元反応における立体選択性が発現する段階であるケトンの面選択性について、Figure 6-2 に示す触媒と基質の配向をもとに解釈した。



Scheme 6-5. アミドイリジウム錯体 **7b** および **7c** と 2-プロパノールの反応

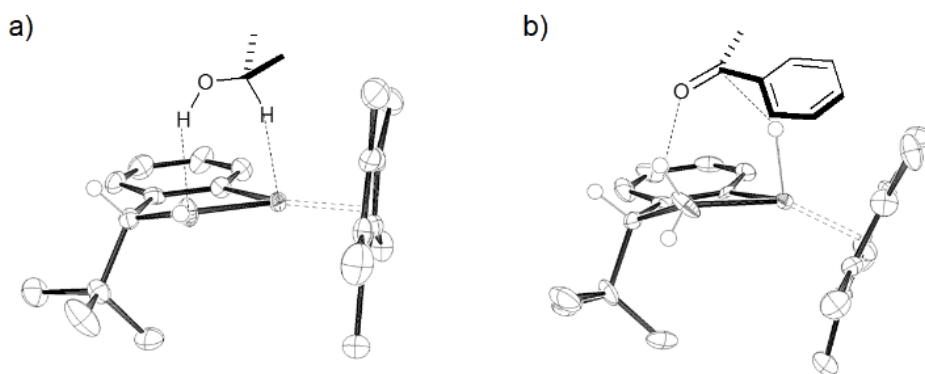
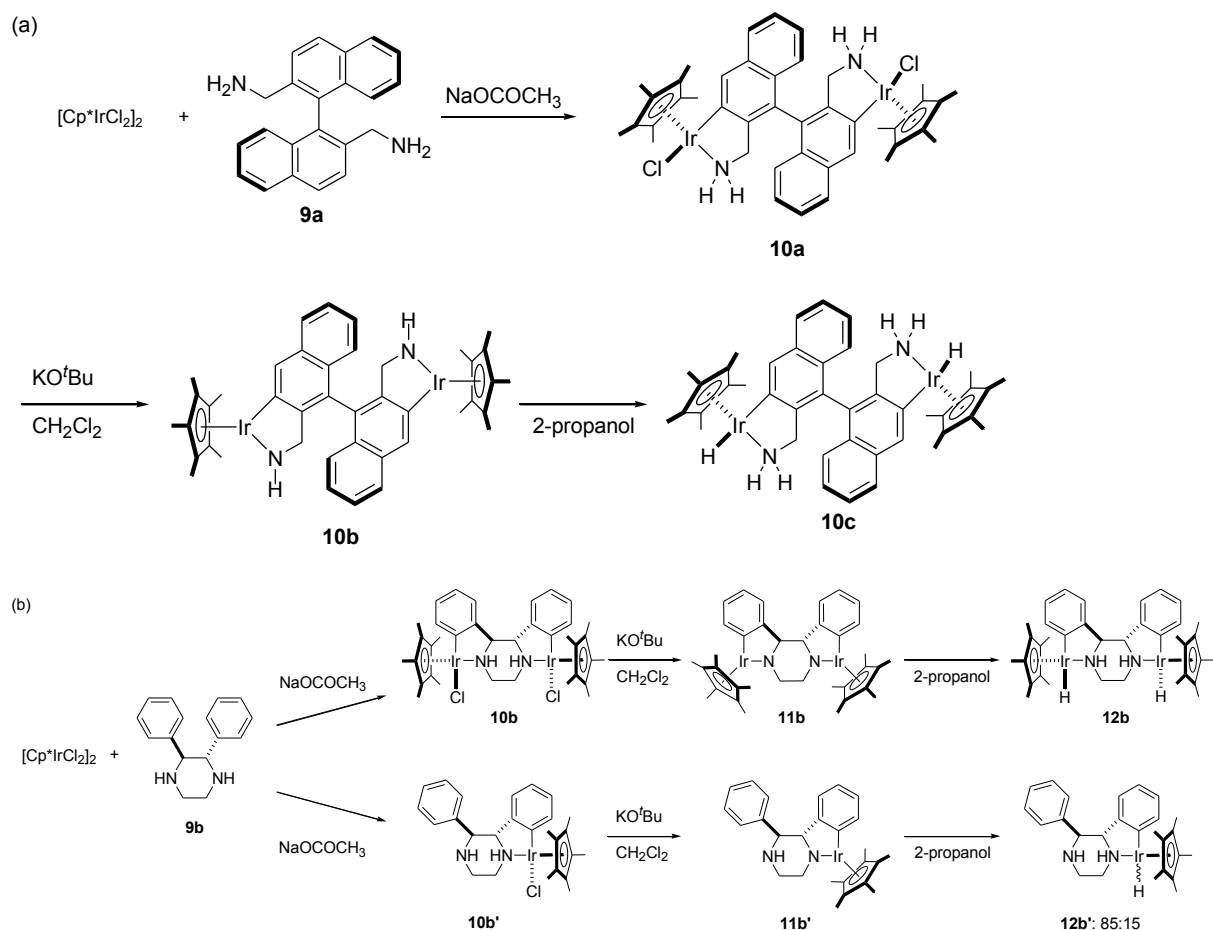


Figure 6-2. アミドイリジウム錯体 **7c** とヒドリド (アミン) 錯体 **8c** の ORTEP 図に基づいて想定された水素授受の過程

さらに、ヒドリド (アミン) イリジウム錯体の金属中心のキラリティーをより高度に制御し、不斉水素移動還元反応のエナンチオ選択性を向上させるために、光学活性ベンジリックジアミンのダブルシクロメタル化を鍵とする多核集積化によって、二核 C-N キレートイリジウム錯体を合成した。軸性不斉をもつビナフチル骨格を有するジアミンと中心性不斉をもつベンジルアミンを部分構造として含む 2,3-ジフェニルピペラジン **9b** を架橋配位子前駆体として使用した。

アセトイリジウム錯体を経由するこれらの光学活性ジアミン化合物のダブルシクロメタル化反応を行い、目的とする新規な二核構造のクロリド(アミン)イリジウム錯体 **10a**, **10b** を合成した。これらの二核錯体においても、クロリド(アミン)錯体 **10a**, **10b** からアミド錯体 **11a**, **11b** を経てヒドリド(アミン)錯体 **12a**, **12b** への変換が可能であった (Scheme 6-6 (a)および(b))。2,2'-ビス(アミノメチル)-1,1'-ビナフタレン由来のヒドリド(アミン)錯体 **12a** では、イリジウム上の立体配置の違いに起因する複数のジアステレオマーが生じ、触媒反応における立体選択性も中程度であった。一方、2,3-ジフェニルピペラジン由来の錯体では、イリジウム上のキラリティーを高度に制御することが可能であり、ヒドリド(アミン)錯体 **12b** が単一のジアステレオマー生成物として得られた。アミド錯体 **11b** ではアセトフェノンの水素移動型還元反応において単核アミド錯体 **7c** の選択性を上回る 86% ee を達成した。これらの結果は、ヒドリド(アミン)錯体の生成において、金属中心の絶対立体配置の制御が、触媒的不斉還元反応における高いエナンチオ選択性を実現する重要な要素であることを裏付けている。

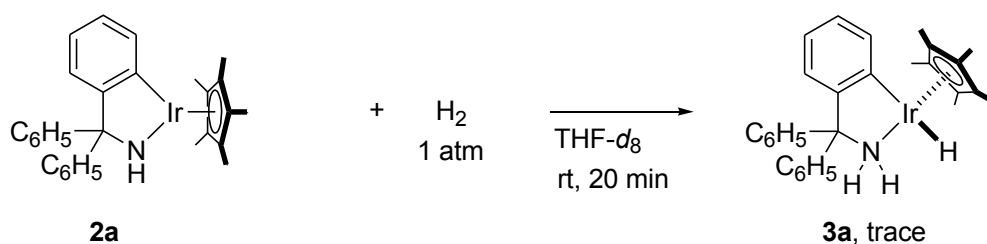


Scheme 6-6. 2,2'-ビス(アミノメチル)-1,1'-ビナフタレン **9a** および 2,3-ジフェニルピペラジン **9b** のシクロメタル化による光学活性 C-N キレート錯体の合成

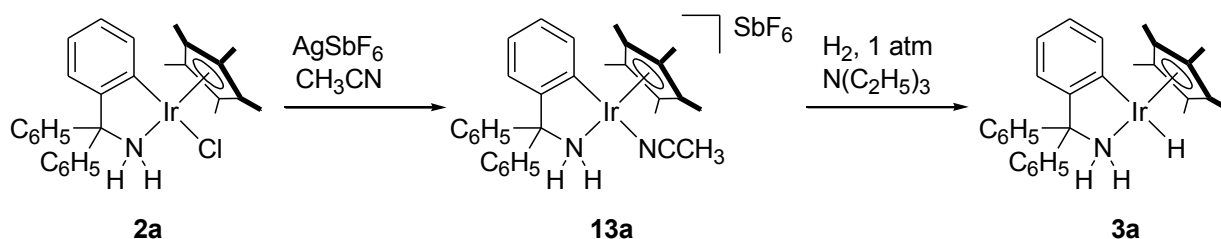
さらに、2,3-ジフェニルピペラジン由来の錯体では、二核錯体と同じ配位子前駆体から単核錯体も合成し、金属の核数が立体選択性に及ぼす影響を調べた。その結果、単核のヒドリド(アミン)錯体 **12b'** はジアステレオマーの混合物として得られ、アミド錯体 **11b'** を用いてアセトフェノンの触媒的不斉水素移動型還元反応を行っても、生成する1-フェニルエタノールの光学純度は中程度にとどまった。2,3-ジフェニルピペラジン由来の二核錯体では、六員環のピペラジンユニットに対してエカトリアル位に配向したフェニル基を介して2つのイリジウム中心がメタラサイクルを形成した安定な配座となるため、金属上の立体配置が完璧に制御でき、高いエナンチオ選択性を実現したと考えられる。

第4章「カチオン性C-Nキレートイリジウム・ロジウム錯体の水素化触媒機能」では、プロテックなベンジルアミン由来のC-Nキレート錯体による分子状水素の結合切断能力を評価し、水素化反応への適用を図った。

C-Nキレートイリジウム錯体と水素との化学量論的な反応を行ったところ、配位不飽和なアミドイリジウム錯体 **2a** と水素ガスはほとんど反応しないことがわかった (Scheme 6-7)。一方、クロリド(アミン)錯体 **1a** と銀塩の反応により合成したカチオン性C-Nキレート錯体 **13a** は、トリエチルアミンなどの塩基存在下、中心金属の酸化数の変化を伴わずに、常圧下で水素を不均等開裂することが可能であり、ヒドリド(アミン)錯体 **3a** が速やかに生成することがわかった (Scheme 6-8)。



Scheme 6-7. アミド錯体 **2a** による水素の活性化反応の試み

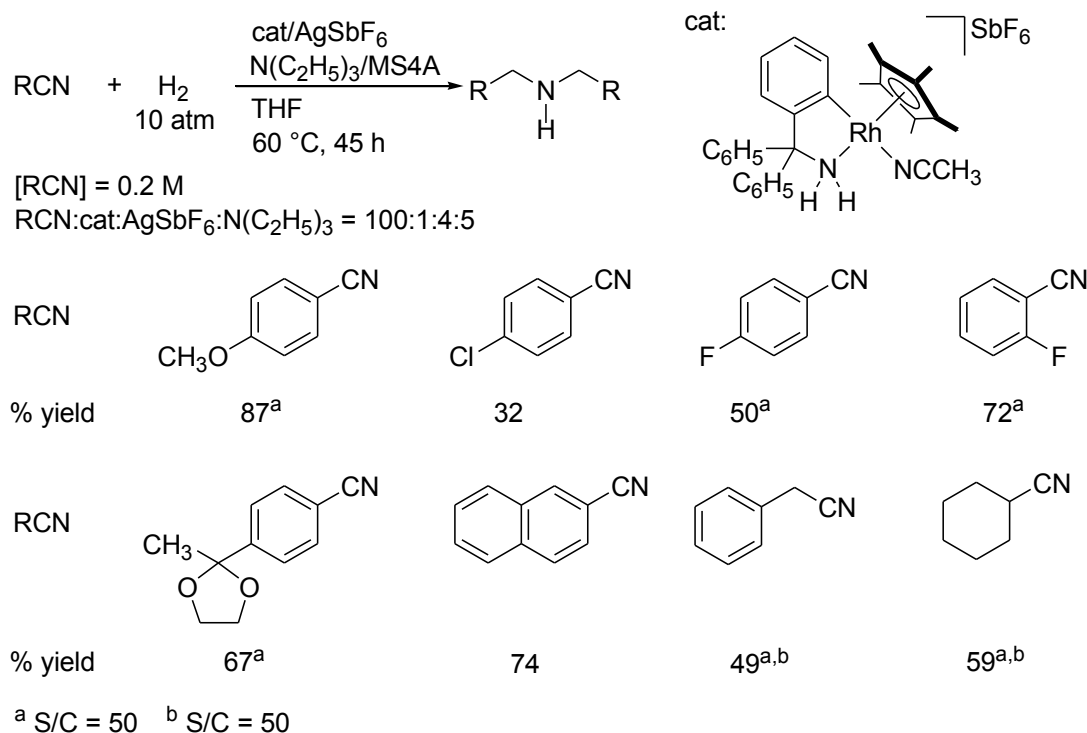


Scheme 6-8. カチオン性C-Nキレート錯体 **13a** を経由したヒドリド(アミン)錯体 **3a** への変換反応

カチオン性C-Nキレート錯体 **13a** からヒドリド(アミン)錯体 **3a** への変換が可能であったため、N-スルホニルジアミン配位子を有するN-Nキレートイリジウム錯体による触媒的水素化反応で実績のあるイミンを基質として用い、還元活性を比較した結果、C-Nキレートイリジウム錯

体の方が高い触媒活性を示した。

さらに、C-N キレート錯体の高い還元能力を活かすために、イミンよりも還元を受けにくいニトリル類の触媒的水素化反応を試みた。その結果、カチオン性ロジウム錯体 **13c**, **13d** に対して、ルイス酸としての効果を示す助触媒としてヘキサフルオロアンチモン酸銀を併用すると、ベンズニトリルの水素化反応が比較的温和な条件で進行することを見いだした。この反応では、ロジウム錯体、銀塩がいずれも必須である。また、第2級アミンを高選択的に与え、銀塩の代わりに他のルイス酸を用いた場合にも反応は進行しなかった。Scheme 6-9 に示す脂肪族ニトリルを含め、様々な基質に対して水素化反応が可能であった。また、アセタールなどに対する官能基許容性があり、優先的にシアノ基のみを還元できることがわかった。

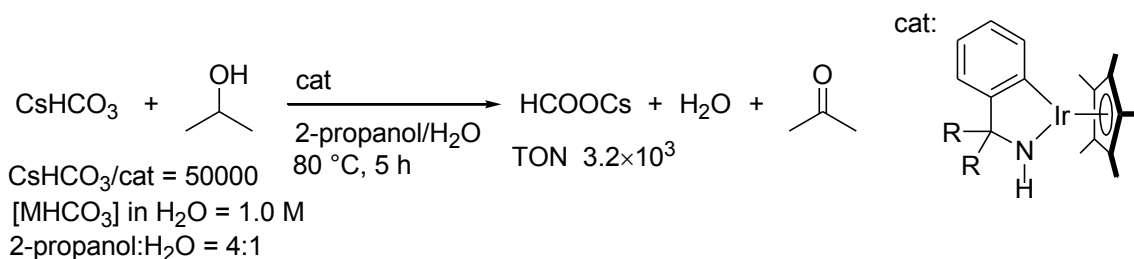


Scheme 6-9. カチオン性ロジウム錯体 **13c** によるニトリルの水素化反応

第5章「C-N キレートイリジウム錯体を用いる二酸化炭素の水素移動型還元反応」では、アルコールを水素源とした二酸化炭素および炭酸水素塩の水素移動型還元反応の開発を行った。

二酸化炭素下における2-プロパノールを水素源とする水素移動型還元反応に対して、C-N キレートイリジウム錯体が触媒活性を示すことを見いだした。特に、2-プロパノールと水の1:1の混合溶媒中、塩基として水酸化カリウムを用い、塩基とアミドイリジウム錯体の比を10000に設定し、1気圧の二酸化炭素雰囲気下、80℃、5時間の条件で攪拌すると、ギ酸カリウムが速やかに生成し、触媒回転数が600を超えた。また、二酸化炭素を用いなくても炭酸水素塩からギ酸塩が得られたことから、本触媒系では二酸化炭素が直接的に還元されるのではなく、塩基性の水溶液中で二酸化炭素から生じる炭酸水素イオンが優先的に還元を受けていることを明らかにした。

さらに、比較的イオン半径が大きいカチオンをもつ塩基を選択し、水素源および溶媒である2-プロパノールの使用量を増やすことが、触媒効率を向上させるのに重要であることがわかった。その結果、Scheme 6-10 に示すように、塩基/触媒比=50000 の条件下、炭酸水素セシウムを塩基として用い、2-プロパノールと水の比を 4:1、80 °C、5 時間の反応条件のときに、アミドイリジウム錯体 **2a** の触媒効率は最大となり、触媒回転数 3200 でギ酸カリウムが得られた。C-N キレートイリジウム錯体により、炭酸水素イオンの水素移動型還元反応に初めて成功した。



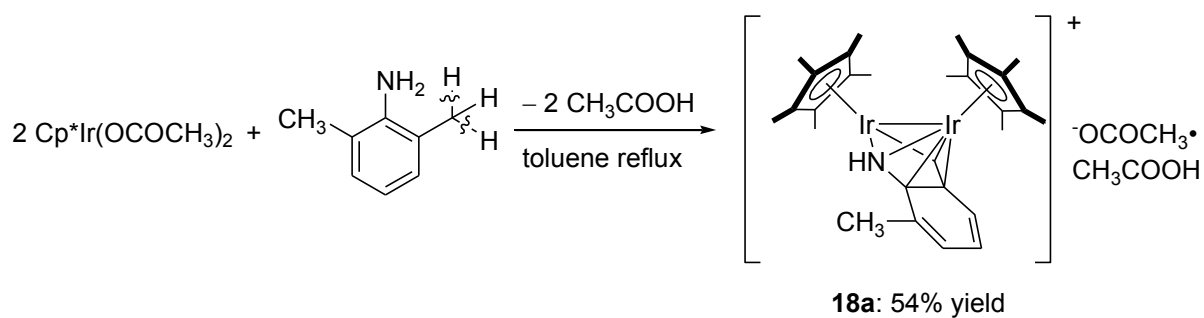
Scheme 6-10. C-N キレートアミドイリジウム錯体 **2a** による炭酸水素塩の還元反応

以上述べたように、本論文では高い水素移動活性を有する C-N キレートイリジウム、ロジウム錯体の開発と分子触媒反応への応用について示し、一連の C-N キレート錯体が、ヒドリド還元能力を強化した協奏機能触媒として有効であることを明らかにした。系統的研究の結果、新たな還元触媒系の開発に成功するとともに、不斉分子触媒設計の指針となる重要な知見を得ることができた。

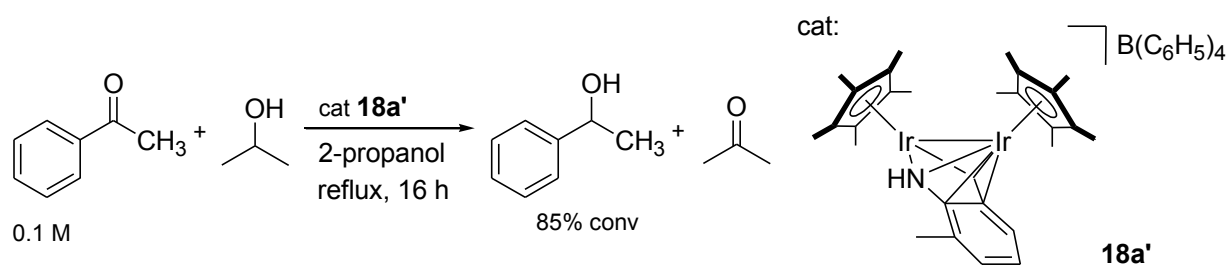
さらに、補章「置換アニリン類のシクロメタル化による新規 C-N キレート錯体の合成」では、より酸性度の高いプロテックアミン配位子をもつ C-N キレート錯体の合成を目的として、芳香族第 1 級アミン類のシクロメタル化反応を試みた。

ナフチルアミン、フェニルアニリン類のシクロメタル化反応では、芳香族アミン類の NH 部位の酸性度が高いために、N-H 結合の切断が優先し、目的とする C-H 結合の切断によるシクロメタル化反応は進行しなかった。このように、既存のシクロメタル化反応の手法は、置換アニリン由来の C-N キレート錯体の合成には不向きであることがわかった。

一方、2,6-ジメチルアニリンは、Scheme 6-11 に示すように、アセタトイリジウム錯体によってメチル基の 2 つの sp³ 炭素-水素結合の活性化を受け、アザメタラメタロセン構造をもつ新規二核イリジウム錯体 **18a** を与えた。また、Scheme 6-12 に示すように、アニオン交換したアザメタラメタロセン構造をもつ錯体 **18a'** に関して、2-プロパノールを水素源とするアセトフェノンの水素移動型還元反応への適用を試みたが、加熱条件が必要であった。このアザメタラメタロセンが配位飽和な 34 電子錯体であるため、ベンジリックアミン由来の C-N キレート錯体よりも水素移動能が低くなったと結論づけた。



Scheme 6-11. ジアセタトイリジウム錯体と2,6-ジメチルアニリンの反応



Scheme 6-12. アザメタラメタロセン錯体 **18a'**によるアセトフェノンの水素移動型還元反応

補章

芳香族アミン類のシクロメタル化による 新規 C-N キレート錯体の合成

第1節 緒言

本論文第1章で述べたように、ベンジルアミン類のシクロメタル化反応により合成されるプロテックアミノ基をもつC-Nキレート錯体は、金属に直接結合した炭素原子の強い σ 供与性により、金属中心の電子密度が高められている。例えば、*N*-スルホニルジアミンから誘導されるN-Nキレート錯体と比較すると、脱プロトン化された配位不飽和なアミド錯体の塩基性が増していることが先行研究において示されている。実際、アミド錯体によるアルコールの脱水素能力（プロトン受容能）に加え、ヒドリド（アミン）錯体の還元能力（ヒドリド供与性）が強化された結果、第2章および第3章で述べたように、C-Nキレート錯体がケトン／アルコール間の水素移動触媒として高い活性を示したといえる。

ヒドリド（アミン）錯体のアミンプロトンは、還元反応において水素結合を介した基質分子の活性化に関与し、アミンプロトンの酸性度が反応性に大きく影響を及ぼすと考えられる。ベンジルアミン類から誘導されるC-Nキレート錯体の中心金属が電子豊富になると、むしろ、配位するアミン上の酸性度が低下し、プロテックアミン配位子による基質分子の活性化の効果が十分に得られない恐れがある。そこで、金属ヒドリド錯体の高い求核性を損なうことなく、より酸性度の高いプロトン応答性アミン配位子をもつ分子触媒として、プロテックな芳香族アミンから誘導されるメタラサイクルを着想した。(Figure 1)

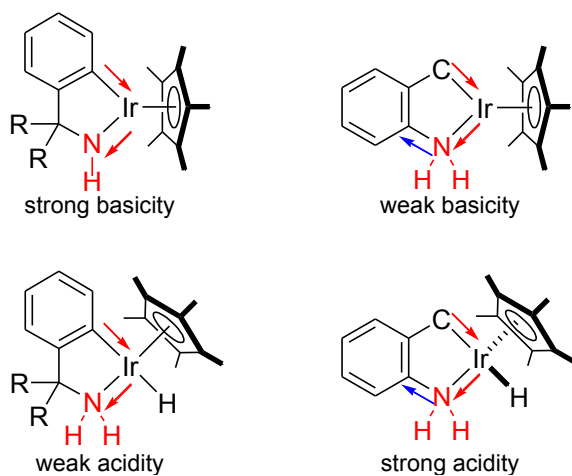
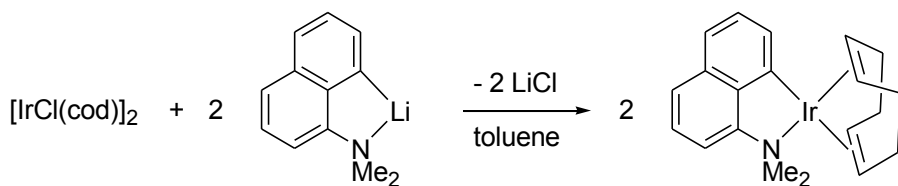
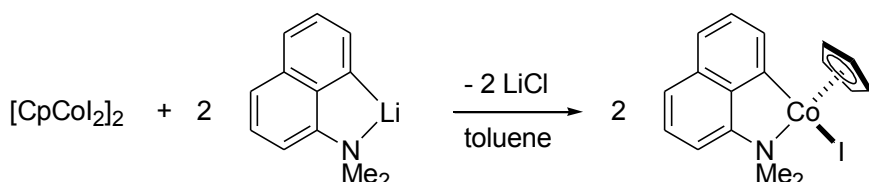


Figure 1. ベンジルアミン骨格と芳香族アミン骨格の違い

これまで芳香族アミン類のシクロメタル化反応により合成された錯体のほとんどは、第3級アミン由来の錯体である^{1,2}。van Koten および Pfeffer らのグループによって報告されている例を Scheme 1 および Scheme 2 に示す。これらは、*N,N*-ジメチル1-ナフチルアミン骨格の8位を強塩基で脱プロトン化することにより得られるリチウム錯体を用い、ハロゲン配位子とのトランスメタル化反応により合成されている。



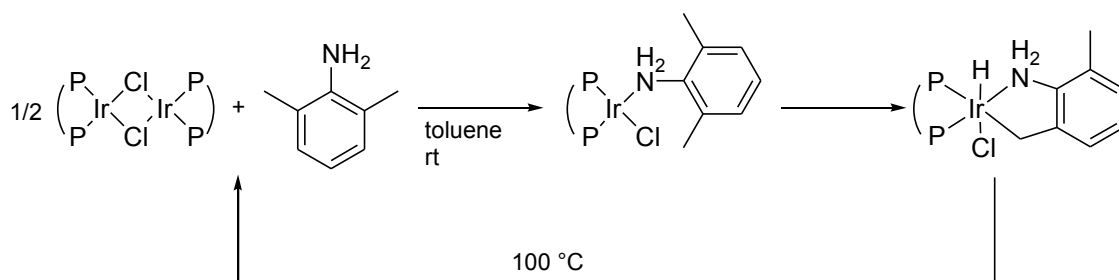
Scheme 1. van Koten らにより報告されたイリジウム錯体



Scheme 2. Pfeffer らにより報告されたコバルト錯体

本研究では、酸性度の高いプロティックアミノ基がプロトン応答性部位として機能する C-N キレート錯体の合成が目的であり、第 1 級および第 2 級アミン類を配位子前駆体として用いる。しかし、これらのアミンは塩基による炭素—水素結合の切断よりもアミンプロトンの引き抜きを優先的に受けるため、Scheme 1 および Scheme 2 に示す方法を適用することができない。

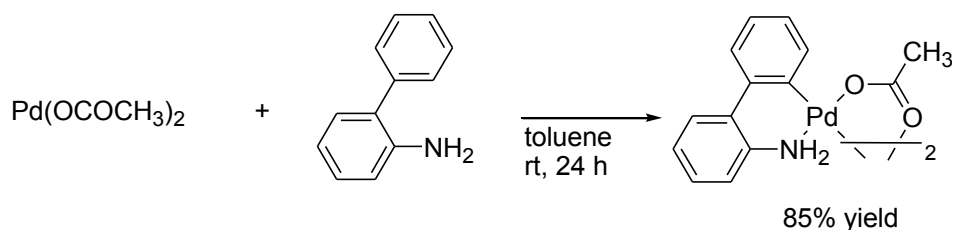
非塩基性条件における C-N キレート骨格構築例として、Ir(I)錯体に対する 2,6-ジメチルアニリンの酸化的付加によるシクロメタル化反応が報告されている。Scheme 3 に示す Togni らの研究では、Ir(I)錯体に対して 2,6-ジメチルアニリンが配位して、それに続くメチル基の炭素—水素結合の酸化的付加により五員環 C-N キレート錯体が生成している。この錯体は 100 °C に加熱すると、還元的脱離により Ir(I)錯体に戻る。



$\text{P} \text{---} \text{P}$: (R)-1-[(S)-2-(diphenylphosphino)ferrocenyl]ethyldiphenylphosphine

Scheme 3. 酸化的付加によるジメチルアニリンのシクロメタル化反応

第1級芳香族アミン配位子を有するC-Nキレート錯体としては、パラジウム(II)錯体によるシクロメタル化反応が知られている⁴。例えば、2-フェニルアニリンと酢酸パラジウムの反応により、Scheme 4に示す錯体の合成が報告されている^{4a}。また、これに類似したパラジウム錯体を用いたカップリング反応も知られている⁵。



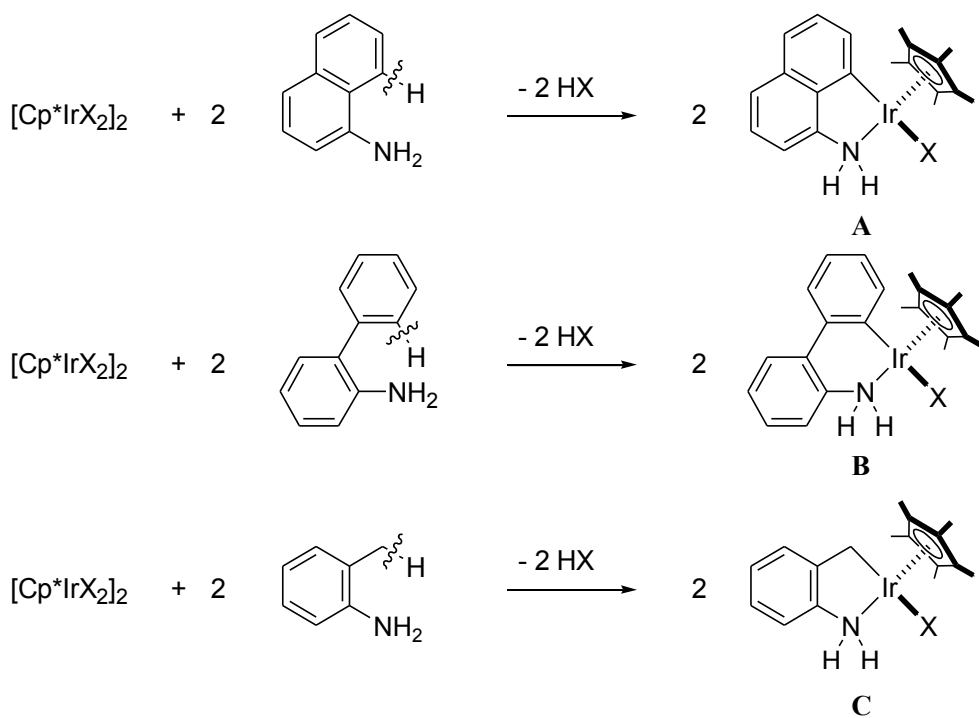
Scheme 4. 2-フェニルアニリンのシクロメタル化反応によるパラジウム錯体の合成

これらの研究背景をもとに、本章では、比較的酸性度の高いアミンプトンに有するアニリン誘導体のシクロメタル化反応により、Scheme 5に示す五員環および六員環C-Nキレート骨格をもつイリジウム錯体 **A**、**B**、**C** の合成に焦点を当てた。

1-ナフチルアミンや2-フェニルアニリンのシクロメタル化により得られる錯体 **A**、**B** を Scheme 5の上段と中段に示す。これらの錯体は、それぞれ sp²炭素-水素結合の切断により形成される5員環および6員環アザメタラサイクルであり、キレート骨格の環員数の違いが錯形成や触媒機能に及ぼす影響を議論しようと考えた。特に上段の錯体 **A** は、本論文の本編で使用したベンジルアミン由来の五員環C-Nキレート錯体と直接的な比較ができると期待した。

一方、Scheme 5の下段に示すメチルアニリン類のシクロメタル化により得られる錯体 **C** は、金属-sp³炭素結合をもつメタラサイクルである。上述のC-Nキレート錯体はいずれもフェニル-金属ユニットをもつ化合物であり、より高いσ供与性を示すη¹-ベンジル配位子をもつ錯体 **C** の反応性を比較すれば、C-Nキレート構造と触媒機能の相関を明らかにできると考えた。

以上の計画をもとに、本論文第2章から第5章で系統的に扱ってきた錯体とは異なる部分構造をもつC-Nキレート錯体の創製を試みた。

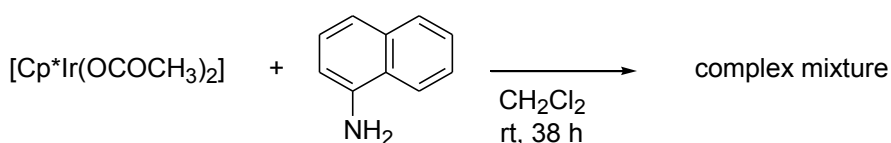


Scheme 5. 芳香族アミン類由来の新規 C-N キレート錯体の合成戦略

第2節 ナフチルアミン類およびフェニルアニリン類のシクロメタル化反応の試み

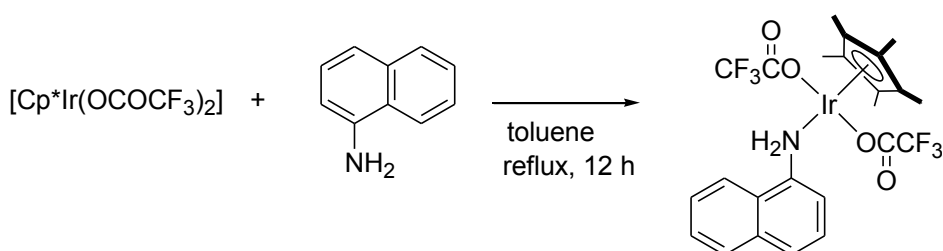
本論文で既述したように、これまでプロティックアミン配位子をもつC-Nキレート錯体の合成法として、ベンジルアミン類の sp^2 炭素-水素結合の活性化に有効なアセタト金属種によるオルトメタル化反応が行われてきた。本節では、ナフチルアミン類およびフェニルアニリン類を配位子前駆体として使用した。

まず、1-ナフチルアミンのシクロメタル化反応を試みた。Scheme 6 に示すように $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{OCOCH}_3)_2]$ に対して、1.1 当量の 1-ナフチルアミンを加え、塩化メチレン溶媒中、室温下で反応を行い、溶媒留去後の反応混合物の ^1H NMR スペクトルを測定した。その結果、幅広のシグナルが複数観測され、複雑なスペクトル結果が得られた。



Scheme 6. $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{OCOCH}_3)_2]$ と 1-ナフチルアミンの反応

次に、アセタト配位子よりも塩基性の低いトリフルオロアセタト配位子をもつ錯体 $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{OCOCF}_3)_2]$ と 1-ナフチルアミンの反応を行った。(Scheme 7) 上記のアセタトイリジウム錯体による反応とは異なり、 Cp^* のメチル基に帰属されるシグナルが 1.07 ppm に一重線が 1 種類のみが観測された。塩化メチレン/ジエチルエーテルからの再結晶を行ったところ、一部の錯体が黒色へと変化していたが、単結晶が得られた。その X 線構造解析の結果、Figure 2 に示すように、1-ナフチルアミンがイリジウム中心に配位した錯体 **15** が生成しており、炭素-水素結合や窒素-水素結合の切断反応は進行していないことがわかった。



Scheme 7. $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{OCOCF}_3)_2]$ と 1-ナフチルアミンの反応

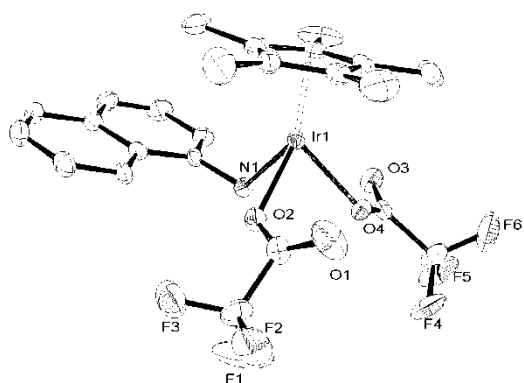
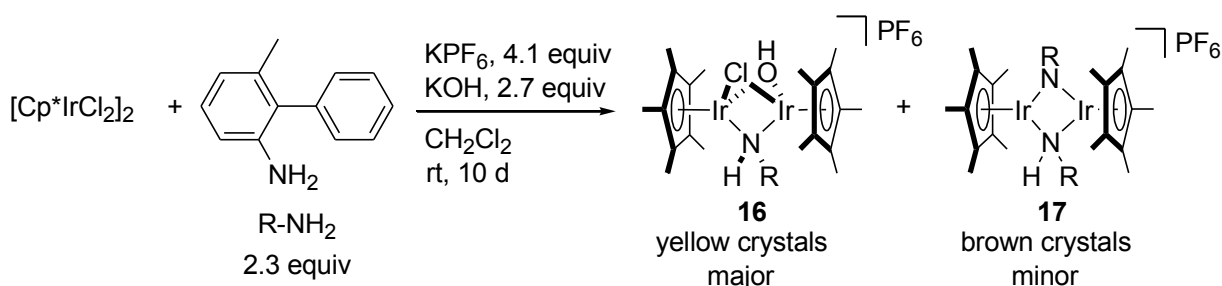


Figure 2. ビストリフルオロアセタトナフチルアミン錯体 **15** の ORTEP 図

これらの結果の差は、アセタト配位子とトリフルオロアセタト配位子の塩基性度の違いを反映していると考えられる。塩基性度の高いアセタト配位子の場合には、窒素-水素結合の切断が進行した錯体と進行しなかった錯体などを含む複数の錯体が生じたと考えている。

次に、2-フェニルアニリン誘導体として2-フェニル-3-メチルアニリンのシクロメタル化反応を試みた。 $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ に対して 2.3 当量の 2-フェニル-3-メチルアニリンを加え、酢酸ナトリウム存在下、アセトニトリル溶媒中、 60°C で攪拌した後、溶媒留去後の反応混合物の $^1\text{H NMR}$ スペクトルを測定した。その結果、幅広で複雑なシグナルが観測され、これらの混合物を分離精製することはできなかった。そこで、さらに強い塩基を用いてシクロメタル化反応を試みた。

$[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ に対して 2.3 当量の 2-フェニル-3-メチルアニリン、4.1 当量の KPF_6 と 2.7 当量の KOH を加え、室温下ジクロロメタン中で反応を行ったところ、黄色結晶と褐色結晶の混合物が得られた。(Scheme 8) 主生成物は黄色結晶の方であり、 $^1\text{H NMR}$ スペクトルでは Cp^* とメチル基のシグナルがそれぞれ 1.37 ppm と 2.14 ppm に観測された。これらの混合物を分離する目的で再結晶操作を繰り返したが、いずれかを単離することはできなかった。



Scheme 8. $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{OCOCH}_3)_2]$ と 2-フェニル-3-メチルアニリンの反応

しかし、これらの 2 種類の結晶を混合物中から拾い上げ、単結晶 X 線構造解析を行うことができた。その結果得られた ORTEP 図を Figure 3 に示す。黄色結晶はクロリド、ヒドロキソ、アミドで

架橋した Ir(III)の 36 電子二核錯体 **16** であり、褐色結晶はアミド・イミドで架橋した Ir(III)の 32 電子二核錯体 **17** であった。どちらの錯体もアミンプロトンが脱離しており、フェニルアニリン類の反応では、シクロメタル化に優先してアミンの脱プロトン化が進行することが明らかとなった。

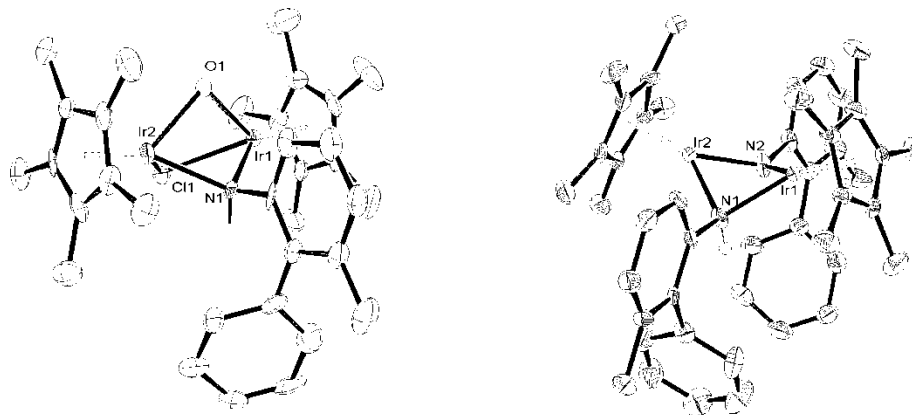
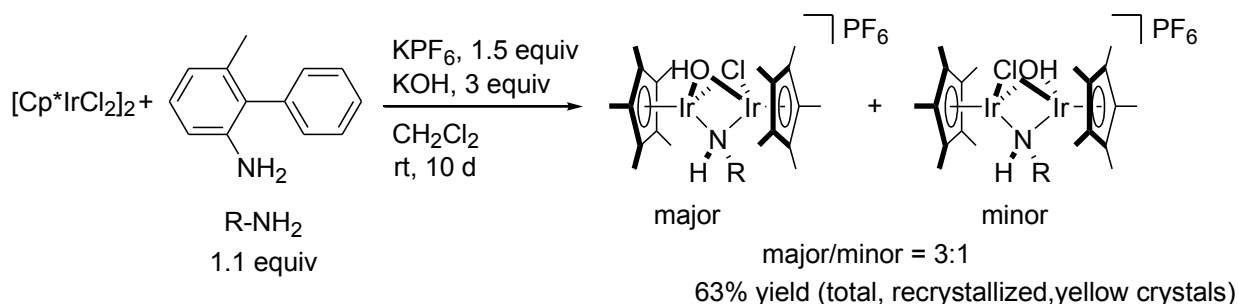


Figure 3. 錯体 **16** (左) と錯体 **17** (右) の ORTEP 図

Scheme 8 の反応において、主生成物として得られた錯体を単離する目的で、 $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ と 2-フェニル-3-メチルアニリンを 1 : 1 の物質質量比で混合し、同様の反応を行ったところ、再結晶収率 63% で黄色結晶のみが得られた。(Scheme 9) 得られた黄色結晶の元素分析の結果では、Figure 3 に示した錯体 **16** の構造に一致した値が得られたが、 ^1H NMR スペクトルでは混合物として生成物が観測された。この混合物は Scheme 9 に示すような架橋アミド配位子の置換基の配向が異なる異性体と考えられる。



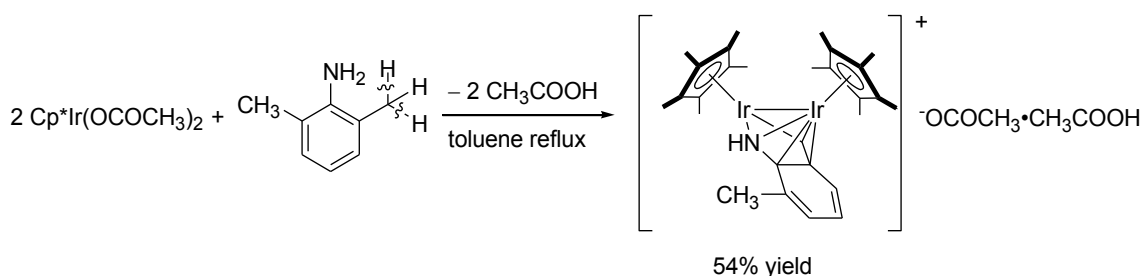
Scheme 9. 錯体 **16** 合成の試み

以上に示すように、1-ナフチルアミンおよび2-フェニル-3-メチルアニリンに関して、イリジウム錯体と塩基性度の異なる脱離基や脱プロトン化剤を用いて、シクロメタル化反応を行ったが、いずれの条件でも、目的とする炭素-水素結合が切断した生成物は得られなかった。最も塩基性度の低いトリフルオロ酢酸イオンが配位したイリジウム錯体を用いた場合、芳香族アミンが配位した錯体を得られた。一方、塩基性度の高い水酸化物イオンを添加すると窒素-水素部位の脱プロトン化反応が進行し、アミドおよびイミド架橋錯体の生成が確認された。

第3節 メチルアニリン類のシクロメタル化反応によるアザメタラメタロセン型錯体の合成

前節では、 sp^2 炭素-水素結合の切断によって目的とする錯体が生成する芳香族アミン類として、ナフチルアミン類およびフェニルアミン類を用いた反応を試みたが、炭素-水素結合の切断反応を実現できなかった。本節では、 sp^3 炭素由来の高い σ 供与性とアニリン由来の高い酸性度を有するNH部位を併せもつ新たなC-Nキレート錯体の合成を目的として、 $Cp^*Ir(OCOCH_3)_2$ を用いて、 sp^3 炭素-水素結合の切断反応を伴う o -トルイジン類のシクロメタル化反応を試みた。

まず、2,6-ジメチルアニリンのシクロメタル化反応を行った。Scheme 10に示すように、ジアセタトイリジウム錯体 $Cp^*Ir(OCOCH_3)_2$ に対して、2,6-ジメチルアニリンを1.3当量加え、トルエン中、加熱還流条件で60時間反応させた。その後、ジクロロメタン/ヘキサンから再結晶を行ったところ、収率54%で赤色の結晶が得られた。



Scheme 10. ジアセタトイリジウム錯体と2,6-ジメチルアニリンの反応

得られた結晶のESI-MS測定では $C_{28}H_{38}NIr_2^+$ のフラグメントの同位体比に一致した m/z 772.2にピークが観測されたことから、2つの Cp^*Ir フラグメントと2,6-ジメチルアニリンから水素が脱離したフラグメントにより構成されるイリジウム二核錯体であることが示唆された。(Figure 4)

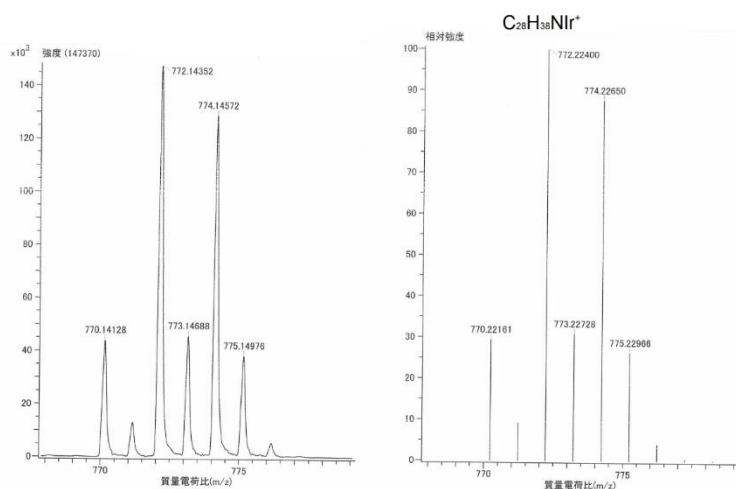
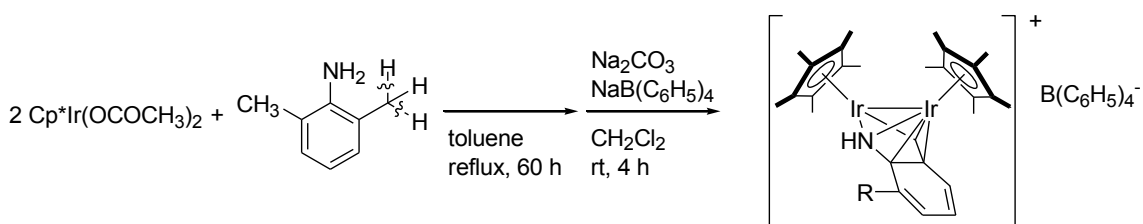


Figure 4. ESI-MS スペクトル (左図：実測スペクトル、右図：同位体シミュレーション)

また、得られた結晶の ^1H NMR スペクトルを重塩化メチレン溶媒中、室温で測定した。その結果、 Cp^* 配位子のメチル基に帰属されるシグナルが 1.75 および 2.11 ppm に 15H 分ずつ非等価に現れた。また、6.7–7.2 ppm に 3 種類の芳香環上の水素が 1H ずつマルチプレットとして観測された。2,6-ジメチルアニリンのメチル基は非対称化され、1 つは 2.34 ppm に 3H 分のシングレットとして観測されたものの、もう一方のメチル基は反応した結果、1H 分のみがシングレットとして 6.49 ppm にシグナルを与えた。このシグナルは ^1H – ^{13}C HMQC 法により 119.6 ppm に観測される ^{13}C と相関があることがわかった。この結果は、ジメチルアニリン骨格の一つのメチル基が二つの炭素–水素結合切断に伴って、 sp^2 炭素上のメチンプロトンに変化したことを示している。また、酢酸や酢酸イオンも含まれていることが、 ^1H および $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR 測定から明らかになった。アミンプロトンの脱離によって生成したアミド配位子は 10.1 ppm に幅広のシグナルを与えた。

錯体 $\mathbf{18a} \cdot \text{CH}_3\text{COOH}$ は遊離の酢酸を含んでいるにもかかわらず、金属/NH 部位はプロトン化を受けていない。このことから、錯体 $\mathbf{18a} \cdot \text{CH}_3\text{COOH}$ のアミド配位子は酢酸イオンよりも塩基性が弱く、その共役酸であるアミン配位子は酢酸よりも酸性度が高いことが示唆され、これは芳香族第 1 級アミンが配位した錯体の特徴といえる。これに対して、ベンジルアミン類から誘導される C–N キレート錯体ではアミド配位子が酢酸によってプロトン化を受けたアセタト（アミン）錯体が単離できる⁶。

錯体 $\mathbf{18a} \cdot \text{CH}_3\text{COOH}$ の単結晶 X 線構造解析では、十分な精度をもつデータが得られなかったため、そのアニオン交換を試みた。先に示した錯体 $\mathbf{18a} \cdot \text{CH}_3\text{COOH}$ の合成と同様にトルエン中、加熱還流条件で反応を行った後、塩化メチレン溶媒中で、室温下、炭酸ナトリウムとテトラフェニルホウ酸ナトリウムを作用させたところ、対アニオンとしてテトラフェニルボレートをもつ錯体 $\mathbf{18a}'$ が得られた。この錯体 $\mathbf{18a}'$ は塩化メチレン/ジエチルエーテルからの再結晶によって、赤色の結晶として収率 55% で得られた。(Scheme 11)



Scheme 11. ジアセタトイリジウム錯体と 2,6-ジメチルアニリンの反応とアニオン交換反応

^1H および ^{13}C NMR、元素分析などの結果から、錯体 $\mathbf{18a}'$ は錯体 $\mathbf{18a} \cdot \text{CH}_3\text{COOH}$ と同様の二核構造をもつことが示唆された。さらに、単結晶 X 線構造解析の結果、単位格子中に結晶学的に独立した二分子の二核錯体が含まれていることがわかった。その一方について、カチオン部分のみを表示し、アニオン部分を省略した ORTEP 図を Figure 1 に示す。カチオン部分は 2 つの Cp^*Ir ユニットをアミド部位が橋架けした二核構造であり、ジメチルアニリンに由来する配位子部分はメチル基上の二つの sp^3 炭素–水素結合が切断され、一つのアミノ基が脱プロトン化を受けている。3 つの炭素原子 (C1, C2, C3) と一つの窒素原子 (N1) とイリジウム中心 (Ir1) の 5 つの原子によってベ

ンゼン環が縮環した5員環の含窒素メタラサイクルが形成されている。

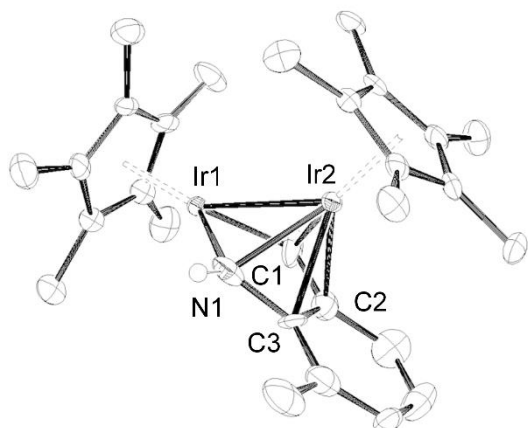


Figure 5. 錯体 **18a'** のカチオン部分の ORTEP 図

Table 1 に錯体 **18a'** の結合長をまとめた。Ir–Ir 間の距離は平均 2.765 Å であり、Ir–Ir 単結合として一般的な値である。Figure 2 の **A** に示すように、イリダインデニル部位に対してもう一分子のイリジウム中心が配位した二核錯体が報告されているが、Ir–Ir 結合長は 2.749(1) Å である^{6a}。錯体 **18a'** のように、メタラサイクルに対して、別の金属中心がπ配位した錯体は、メタラメタロセンとして知られている⁷。そのような例を Figure 2 に示す。

Ir1 はアザイリダインデニル骨格の平面からわずかにずれている。C1, C2, C3, N1 の4原子から構成される面と N1, Ir1, C1 の3原子から構成される面の二面角は結晶学的に独立な2分子でそれぞれ 10.5°と 10.2°であった。

Table 1. 錯体 **18a'** の結合長のまとめ

結合	分子 1 [Å]	分子 2 [Å]
Ir1–Ir2	2.7560(4)	2.7730(4)
Ir1–N1	2.023(5)	2.052(4)
Ir1–C1	1.989(6)	1.983(5)
Ir1–Cp*1(centroid)	1.824(2)	1.821(2)
Ir2–Cp*2(centroid)	1.807(2)	1.811(3)
Ir2–N1	2.167(5)	2.180(4)
Ir2–C1	2.236(6)	2.238(6)
Ir2–C2	2.254(7)	2.249(6)
Ir2–C3	2.172(6)	2.188(5)

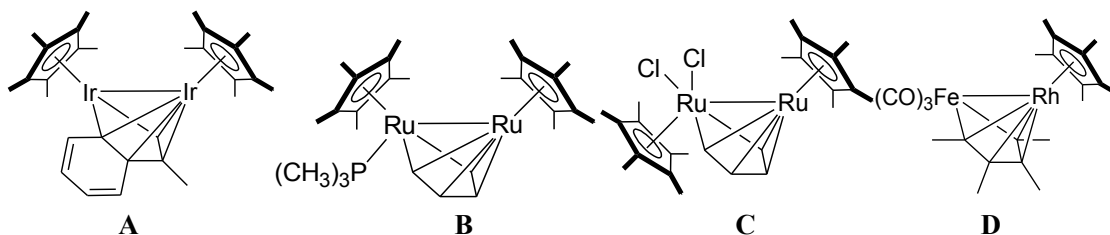


Figure 6. メタラメタロセン錯体の例

Figure 7 の左側に示すように、アザイリダサイクル部位は一つのイリジウム原子に対して LX 型で配位しており、アミド-カルベン構造とビニル-イミン構造の二つの極限構造を考えることができる。参考のために、単結晶 X 線構造解析により得られた錯体 **18a'** のアザイリダサイクル部分の平均結合距離を Figure 7 の右側に示す。

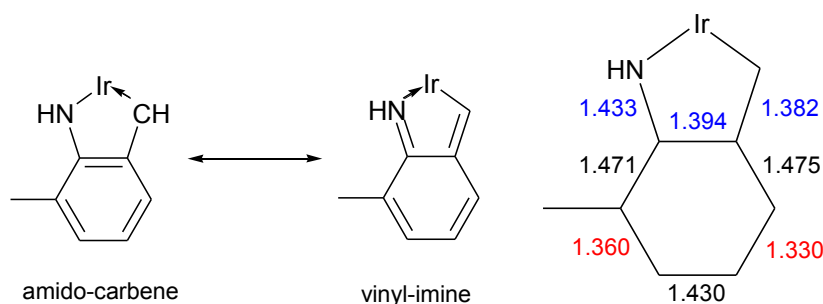


Figure 7. 錯体 **18a'** のアザイリダサイクル部分の共鳴構造

錯体 **18a'** の Ir1-N1 間の結合長は Table 1 に示したように、2.023(5)と 2.052(4) Å である。これらの値は、これまで報告されているアニリドイリジウム錯体 (Figure 8) の Ir-N 結合長 (2.082(2) Å と 2.000(3) Å) と同程度である⁸。

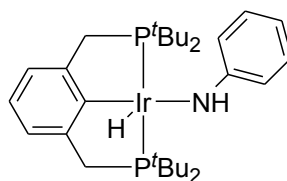


Figure 8. アニリドイリジウム錯体の例

しかし、これまで報告されているイミン錯体の Ir-N 結合も同程度の値である。例えば、Figure 9 の錯体 **A** は 3 つのイミン配位子は Ir-N 結合がそれぞれ 2.085(2)、2.092(2)、2.110(2) Å^a、錯体 **B** は 2.076(5) Å^b である。そのため、Ir-N 間の結合長だけでは、イミン構造かアミン構造かの判別ができなかった。

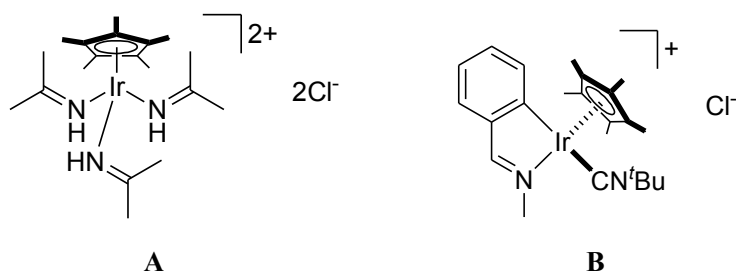


Figure 9. 報告されているイミン錯体の例

これに対し、Ir1-C1 間の結合長は 1.989(6)と 1.983(5) Å であり、これまで報告されているアルケニルイリジウム錯体 (Figure 10 の A) Ir-C 結合長 (2.054(4) Å) よりも短い^{10a}。また、Figure 10 の B や C のようなメタラサイクル構造をもつ Ir-C 結合長も、それぞれ 2.051(3)および 2.093(3)や、2.061(4) Å であり、錯体 18a' に比べて長い^{10b,c}。

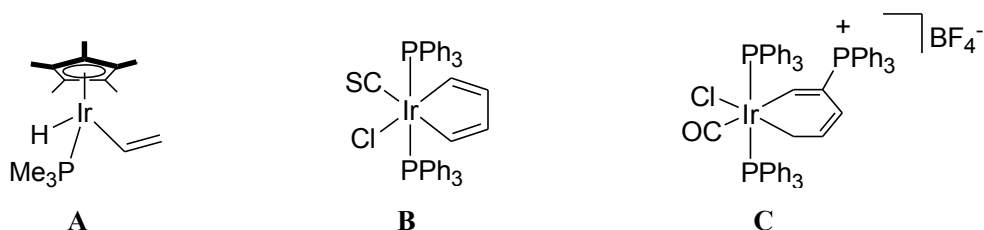


Figure 10. 報告されているアルケニルイリジウム錯体の例

一方、Ir-C 結合がカルベン配位子である 5 員環アザイリダサイクルを例として、Figure 11 に示すような錯体が知られている。錯体 A の Ir-C 結合長は 1.88(2) Å¹¹ であり、錯体 B は 2.001(5) Å¹² である。これらのことから、錯体 18a' のアザイリダサイクルの C 配位子はカルベン配位子としての寄与が大きく、ビニル-イミン構造よりもアミド-カルベン構造に近いといえる。

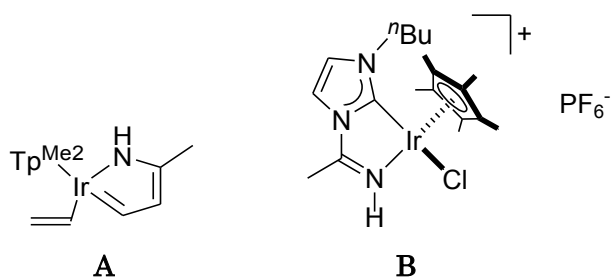
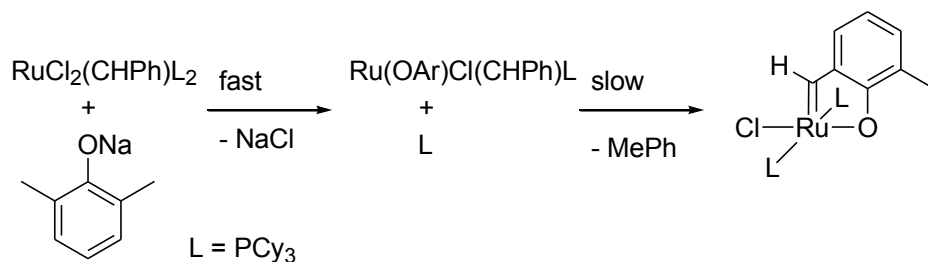


Figure 11. 報告されているカルベン配位子をもつ 5 員環アザイリダサイクルの例

しかし、 ^{13}C NMR スペクトルでは、カルベン配位子の sp^2 炭素原子に帰属されるシグナルは 120.6 ppm (錯体 **18a** では 119.6 ppm) と、通常のカルベン配位子よりも高磁場領域に観測されている。これは、アザイリダサイクルが別の Cp^*Ir フラグメントに対して π 配位していることに起因すると考えられる。

錯体 **18a'** の生成におけるジメチルアニリンのシクロメタル化反応では、同一炭素上の 2 つの sp^3 炭素-水素結合の活性化が進行している。このような反応の類似した金属カルベン錯体の合成が知られている (Scheme 12) ¹³。



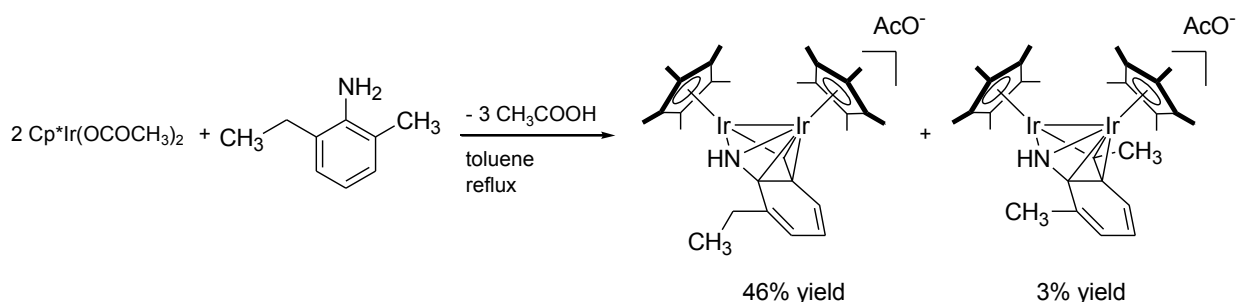
Scheme 12. 2ヶ所の sp^3 炭素-水素結合の切断を伴うルテニウムカルベン錯体の反応 ^{12a}

2,6-ジメチルアニリン以外に *o*-トルイジンや 2-エチル-6-メチルアニリンのシクロメタル化反応を試みた結果を以下に述べる。

o-トルイジンとジアセタトイリジウム錯体 $\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{OCOCH}_3)_2$ の反応では、2,6-ジメチルアニリンとは異なり、二核錯体の生成は確認できなかった。 ^1H NMR スペクトルでは、アミノ基の配位とそれに続く脱プロトン化によって生成したと考えられる遊離の酢酸が観測された。この結果は、二核錯体の生成には窒素-水素結合の切断を伴うアミド架橋二核イリジウム錯体の生成が関与していると考えられる。

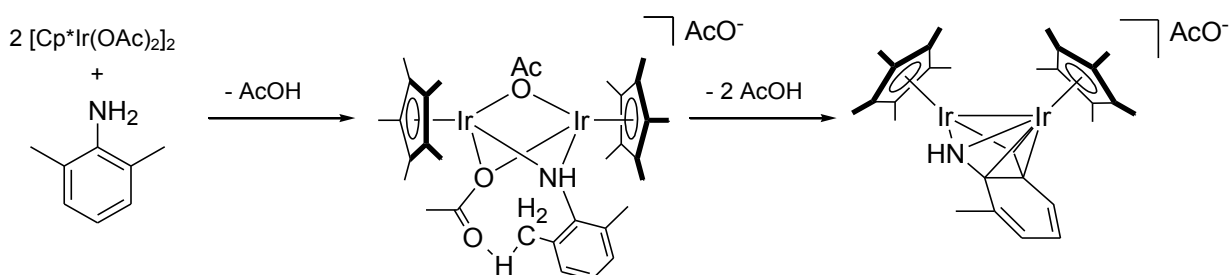
一方、非対称な 2-エチル-6-メチルアニリンとジアセタトイリジウム錯体 $\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{OCOCH}_3)_2$ の反応では、錯体 **18b** が収率 46% で得られた。炭素-水素結合の切断は主に立体的に障害の少ないメチル基で進行しており、エチル基側の切断によって生成する錯体 **18b'** は収率 3% にとどまっている。

(Scheme 13) メチル基上の炭素-水素結合の切断は、反対側のオルト位の置換基の存在によって、アセタトイリジウム部位が近づきやすくなり、CMD 機構 (Concerted Metalation-Deprotonation) ¹⁴ により進行すると考えられる。

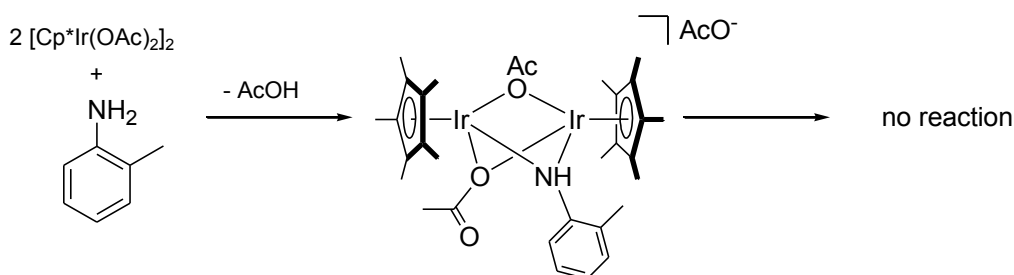


Scheme 13. 2-エチル-6-メチルアニリンとジアセタトイリジウム錯体の反応

以上の結果に基づいて、推定される反応機構を Scheme 14 に示す。まず、第 2 節で示した他の芳香族アミン類と同様に窒素-水素結合の切断が優先し、アミド架橋二核イリジウム錯体が生成する。その後、架橋したアニリド配位子のメチル基がアセタト配位子に近接すると、2 箇所の炭素-水素結合が切断され、double C-H activation が進行したと考えられる。一方、*o*-トルイジンではメチル基がアセタト配位子を避けるために、メタラサイクルを形成できなかったといえる。(Scheme 15)

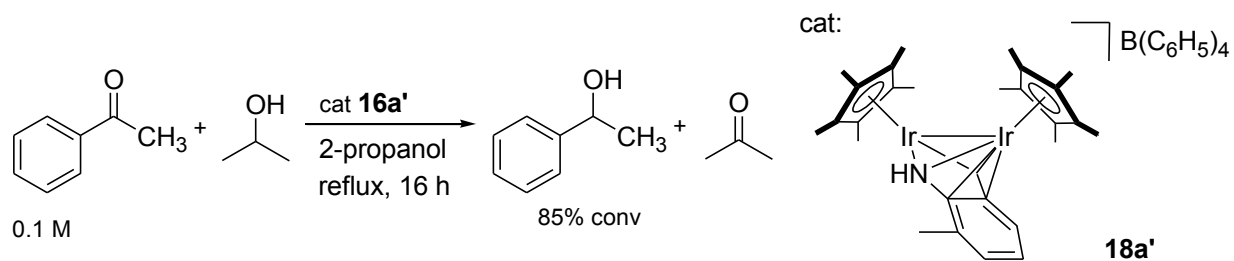


Scheme 14. メチルアニリン類のシクロメタル化反応の推定される反応機構



Scheme 15. *o*-トルイジンの場合の反応

次に、得られた錯体 **18a'** の水素移動能を調べる目的で、2-プロパノールを水素源とするアセトフェノンの水素移動型還元反応を行った。基質/触媒比=100 の条件で、基質濃度 0.1 M で 16 時間反応を行った。室温下ではほぼ原料が回収されたが、加熱還流条件下の転化率は 85% になり、1-フェニルエタノールを主生成物として与えた。(Scheme 16) この結果は、錯体 **18a'** がベンジリックアミン由来の配位子をもつ単核アミドイリジウム錯体よりも水素移動還元能力に乏しいことを示している。芳香族アミン配位子では NH 部位の酸性度が高まり、C-N キレート錯体の基質の活性化能力が向上すると期待したが、むしろアミド構造における基質からの脱プロトン化が進行しにくく、アミン構造になりにくいことが低い水素移動能の原因と考えられる。また、配位的に飽和な二核構造をとり空配位座をもたないことも、錯体 **18a'** の反応性を限定的にさせる要因である。



Scheme 16. アザメタラメタロセン錯体 **18a'**によるアセトフェノンの水素移動型還元反応

第4節 まとめ

本付章では、博士論文本編で扱ったC-Nキレート錯体に比べ、酸性度の高いプロテックアミン配位子をもつ錯体の合成を目的として、芳香族第1級アミン類のシクロメタル化反応を試みた。

その結果、酸性度が高い芳香族アミン類の窒素-水素結合の切断が優先し、ナフチルアミン、フェニルアニリン類では目的とする炭素-水素結合の切断によるシクロメタル化反応は困難なことがわかった。

2,6-ジメチルアニリン誘導体については、ベンジル位の2カ所の炭素-水素結合が同時に切断され、アザメタラメタロセン構造をもつ新規二核イリジウム錯体が得られた。アニリン配位子の両方のオルト位に置換基を導入することはシクロメタル化に必須であり、2,6-ジメチルアニリンの一方のメチル置換基を省いた o -トルイジンではほとんど反応が進行しなかった。

得られたアザメタラメタロセン構造をもつ錯体を、2-プロパノールを水素源とするアセトフェノンの水素移動型還元反応に適用したが、その水素移動能はベンジリックアミン由来の単核C-Nキレート錯体よりも低く、アミンプロトンの酸性度の調節に基づく触媒機能の向上を達成することはできなかった。これは芳香族アミンの場合、アミン構造よりも脱プロトン化したアミド構造の方が安定であり、アミン配位子によるアセトフェノン基質の活性化が困難であったためと推定される。

本章では、論文本編の主目的の一つである「C-Nキレート錯体の高度な還元能力」を実証する錯体の合成には至らなかったが、アミン/アミド配位子間の相互変換を基軸とする分子触媒設計において、プロトン応答性部位の酸性度調節の重要性を示す知見が得られた。今後の配位子開発において、さらに精緻なプロトン供与能の制御が必要であることが明らかになった。

References

1. Wehman-Ooyevaar, I. C. M.; Drenth, W.; Grove, D. M.; van Koten, G. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 3347–3356.
2. Meneghetti, M. R.; Grellier, M.; Pfeffer, M.; Dupont, J.; Fischer, J. *Organometallics* **1999**, *18*, 5560–5570.
3. Dorta, M.; Togni, A. *Organometallics* **1998**, *17*, 3423–3428.
4. (a) Albert, J.; Granell, J.; Zafrilla, J.; Front-Bardia, M.; Solans, X. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 422–429.
(b) Karami, K.; Rizzoli, C.; Rahimi, N. *Transition Met. Chem.* **2011**, *36*, 841–846.
5. (a) Karami, K.; Rahimi, N.; Shehni, M. B. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2428–2431.
(b) Yang, Y.; Oldenhuis, N. J.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 615–619.
6. Arita, S.; Koike, T.; Kayaki, Y.; Ikariya, T. *Organometallics* **2008**, *27*, 2795–2802.
7. (a) McGhee, W. D.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4246–4262.
(b) Omori, H.; Suzuki, H.; Moro-oka, Y. *Organometallics* **1989**, *8*, 1576–1578.
(c) Campion, B. K.; Heyn, R. H.; Tilley, T. D. *Organometallics* **1990**, *9*, 1106–1112.
(d) Luo, S.; Ogilvy, A. E.; Rauchfuss, T. B.; Rheingold, A. L.; Wilson, S. R. *Organometallics* **1991**, *10*, 1002–1009.
(e) Nishio, M.; Matsuzaka, H.; Mizobe, Y.; Tanase, T.; Hidai, M. *Organometallics* **1994**, *13*, 4214–4226.
(f) Zeng, Y.; Feng, H.; Xie, Y.; King, R. B.; Schaefer, III, H. F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 2070–2077.
8. Kanzelberger, M.; Zhang, X.; Emge, T. J.; Goldman, A. S.; Zhao, J.; Incarvito, C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13644–13645.
9. (a) Vicente, J.; Chicote, M. T.; Vicente-Hernández, I.; Bautista, D. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 9592–9605.
(b) Li, L.; Jiao, Y.; Brennessel, W. W.; Jones, W. D. *Organometallics* **2010**, *29*, 4593–4605.
10. (a) Stoutland, P. O.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5732–5744.
(b) Clark, G. R.; Johns, P. M.; Roper, W. R.; Wright, L. J. *Organometallics* **2008**, *27*, 451–454.
(c) Lin, Y.; Xu, H.; Gong, L.; Wen, T. B.; He, X.-M.; Xia, H. *Organometallics* **2010**, *29*, 2904–2910.
11. Alías, F. M.; Daff, P. J.; Paneque, M.; Poveda, M. L.; Carmona, E.; Pérez, P. J.; Salazar, V.; Alvarado, Y.; Atencio, R.; Sánchez-Delgado, R. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5132–5146.
12. Wang, X.; Chen, H.; Li, X. *Organometallics* **2007**, *26*, 4684–4687.
13. (a) Coalter III, J. N.; Huffman, J. C.; Caulton, K. G. *Chem. Commun.* **2001**, 1158–1159.
(b) Whited, M. T.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1607–1616.
(c) Werner, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 4714–4728.
14. Lapointe, D.; Fagnou, K. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118–1126.

実験項

Experimental

General

Reactions requiring air-sensitive manipulations were conducted under argon atmosphere following standard Schlenk techniques. All deuterated NMR solvents were dried and degassed by appropriate methods. Solvents were purchased from Kanto Chemical and Nacalai Tesque, and dried by refluxing over sodium benzophenone ketyl (THF, toluene, diethyl ether), P₂O₅ (dichloromethane, acetonitrile), or CaH₂ (hexane, pentane) and distilled under argon. Dichloromethane and acetonitrile were distilled under argon after drying over P₂O₅. Diethyl ether and THF were dried and deoxygenated by refluxing and distilling from sodium benzophenone ketyl under argon. Other reagents were purchased and used as delivered unless otherwise noted. The starting Ir and Rh complexes, [Cp*IrCl₂]₂,¹ Cp*Ir(OCOCH₃)₂,² (*R*)-5-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzocycloheptene (1b),³ and Cp*IrCl[κ²(*N,C*)-(*S*)-(NH₂CHCH₂OSi(CH₃)₂(C(CH₃)₃)-2-C₆H₄)] (2a),⁴ Cp*IrCl[κ²(*N,C*)-{NH₂C(CH₃)₂-2-C₆H₄}],⁴ Cp*IrCl[κ²(*N,C*)-{NH₂C(C₆H₅)₂-2-C₆H₄}],⁴ Cp*RhCl[κ²(*N,C*)-{NH₂C(CH₃)₂-2-C₆H₄}],⁵ Cp*RhCl[κ²(*N,C*)-{NH₂C(C₆H₅)₂-2-C₆H₄}],⁵ and Cp*Ir[κ²(*N,C*)-{NHC(C₆H₅)₂-2-C₆H₄}],⁴ were prepared according to the procedures described in the literature with modifications. ¹H, ¹⁹F, ¹³C{¹H}, and ³¹P{¹H} NMR spectra were recorded on JEOL JNM-LA300 and JNM-ECX400 spectrometers and referenced to tetramethylsilane via the solvent resonance. Elemental analyses were carried out using a PE2400 Series II CHNS/O Analyser (Perkin Elmer). IR spectra were recorded on a JASCO FT/IR-610 spectrometer. Analytical gas chromatography was performed with a Shimadzu GC-17A gas chromatograph equipped with an INNOWAX capillary column (30 m × 0.25 mm i.d.) purchased from Agilent Technologies. Recyclable preparative high-performance liquid chromatography was performed on a Japan Analytical Industry LC-9225 NEXT system equipped with JAIGEL-1H and -2H columns using CHCl₃ as an eluent at a flow rate of 14 mL min⁻¹. Mass spectra (MS) were obtained with a JEOL JMS-SX102A instrument. GC-MS analyses were conducted on an Agilent 5973N MSD interfaced with a 6890N GC system equipped with an HP-50+ column capillary column (30 m × 0.25 mm i.d.) purchased from Agilent Technologies. High performance liquid chromatography (HPLC) analysis was performed using a system comprised of a JASCO column oven: CO-1565, a low-pressure gradient unit: LG-1580-02, a pump: PU-1580, a degasser: DG 1580-53, a UV/VIS detector: UV-1570, and a CD detector: CD-2095. Analytical chiral HPLC was performed on a Chiralcel OD column (4.6 mm × 25 cm), a Chiralcel OJ-H column (4.6 mm × 25 cm) or a Chiralcel AD-H column (4.6 mm × 25 cm) purchased from Daicel Chemical Industries, Ltd. with hexane/2-propanol as the eluent where baseline separation was obtained.

Chapter 2

General Procedures for Racemization of 1-Phenylethanol.

A 20-mL Schlenk flask was charged with catalyst (10 μmol) and toluene (2 mL) under Ar atmosphere. (*R*)-1-phenylethanol (1 mmol) was added. The reaction was carried out at 30 °C for 1-25 h. Optical yield was determined by HPLC equipped with a Chiralcel OD column.

General Procedure for Dynamic Kinetic Resolution of 1-Phenylethanol Catalyzed by Amido Complexes.

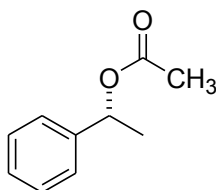
A 20-mL Schlenk flask was charged with catalyst (50 μmol), CALB (7 mg), and toluene (5 mL) under Ar atmosphere. (*R*)-1-phenylethanol (1 mmol) and acyl donor (1.05 mmol) were added. The reaction was carried out at 30 °C for 6 h. After durene (11.2 mg, 0.08 mmol; an internal standard) was added, the reaction mixture was filtered. Product yield was determined by GC analysis and optical yield was determined by HPLC equipped with a Chiralcel OJ-H column.

General Procedure for Dynamic Kinetic Resolution of Secondary Alcohols Catalyzed by Amido Complexes.

A 20-mL Schlenk flask was charged with catalyst (10 μmol), CALB (7 mg), and toluene (1 mL) under Ar atmosphere. Secondary alcohol (1 mmol) and phenyl acetate (1.05 mmol) were added. After the reaction was carried out at 30 °C for 12 h, the product was purified by flash column chromatography (SiO_2 ; ethyl acetate) and GPC. Optical yield was determined by HPLC equipped with a Chiralcel OJ-H column or a Chiralcel AD-H column.

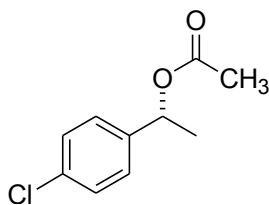
Characterization of the Isolated product.

(*R*)-1-Phenylethyl acetate⁶



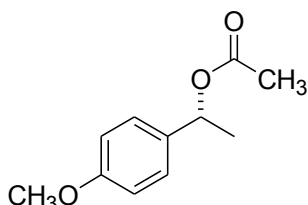
Isolated yield: 92% yield. ^1H NMR (399.8 MHz, CDCl_3 , RT): δ 1.54 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCH}_3$), 2.08 (s, 3H; CH_3COO), 5.89 (q, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCH}_3$), 7.28-7.36 (m, 5H; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCH}_3$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.5 MHz, CDCl_3 , RT): δ 21.3, 22.1, 72.2, 126.0, 127.8, 128.4, 141.6, 170.2. The ee determined by chiral HPLC analysis was 99%: column, Chiralcel OJ-H; eluent, 0.8:99.2 2-propanol-hexane; temp, 30 °C; flow rate, 0.5 mL/min; detection, 254-nm light; t_{R} of *R* isomer, 21.3 min; t_{R} of *S* isomer, 27.6 min.

(*R*)-1-(4-Chlorophenyl)ethyl acetate⁶



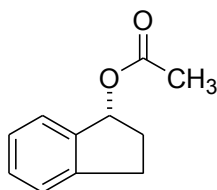
Isolated yield: 89% yield. ^1H NMR (399.8 MHz, CDCl_3 , RT): δ 1.51 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz; $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClCHCH}_3$), 2.07 (s, 3H; CH_3COO), 5.84 (q, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz; $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClCHCH}_3$), 7.27-7.33 (m, 4H; $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClCHCH}_3$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.5 MHz, CDCl_3 , RT): δ 21.2, 22.1, 71.5, 127.4, 128.6, 133.5, 140.1, 170.1. The ee determined by chiral HPLC analysis was 99%: column, Chiralcel OJ-H; eluent, 1:99 2-propanol-hexane; temp, 30 °C; flow rate, 0.5 mL/min; detection, 254-nm light; t_{R} of *R* isomer, 15.1 min; t_{R} of *S* isomer, 18.8 min.

(*R*)-1-(4-Methoxyphenyl)ethyl acetate⁶



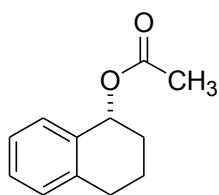
Isolated yield: 78% yield. ^1H NMR (399.8 MHz, CDCl_3 , RT): δ 1.53 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz; $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{CHCH}_3$), 2.05 (s, 3H; CH_3COO), 3.80 (s, 3H; $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{CHCH}_3$), 5.85 (q, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz; $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{CHCH}_3$), 6.86-7.32 (m, 4H; $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{CHCH}_3$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.5 MHz, CDCl_3 , RT): δ 21.3, 21.8, 55.2, 71.9, 113.8, 127.5, 133.7, 159.2, 170.3. The ee determined by chiral HPLC analysis was 99%: column, Chiralcel OJ-H; eluent, 1:99 2-propanol-hexane; temp, 30 °C; flow rate, 0.5 mL/min; detection, 254-nm light; t_{R} of *R* isomer, 36.4 min; t_{R} of *S* isomer, 44.4 min.

(*R*)-2,3-Dihydro-1H-inden-1-yl acetate ((*R*)-1-indanyl acetate)⁶



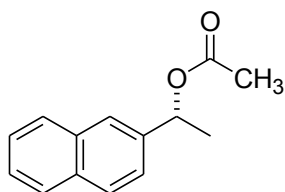
Isolated yield: 93% yield. ^1H NMR (399.8 MHz, CDCl_3 , RT): δ 2.07 (s, 3H; CH_3COO), 2.08-3.16 (m, 4H; $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_2)_2$), 6.19-6.22 (m, 1H; $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_2)_2$), 7.21-7.43 (m, 4H; $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_2)_2$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.5 MHz, CDCl_3 , RT): δ 21.3, 30.1, 32.2, 78.3, 124.7, 125.5, 126.6, 128.9, 141.0, 144.4, 171.0. The ee determined by chiral HPLC analysis was 99%: column, Chiralcel OJ-H; eluent, 1:99 2-propanol-hexane; temp, 30 °C; flow rate, 0.5 mL/min; detection, 254-nm light; t_{R} of *S* isomer, 12.8 min; t_{R} of *R* isomer, 17.0 min.

(R)-1,2,3,4-Tetrahydronaphthalen-1-yl acetate ((R)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl acetate)⁶



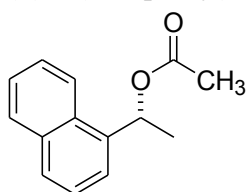
Isolated yield: 81% yield. ¹H NMR (399.8 MHz, CDCl₃, RT): δ 1.82-2.90 (m, 6H; C₆H₄CH(CH₂)₃), 2.09 (s, 3H; CH₃COO), 6.00-6.02 (m, 1H; C₆H₄CH(CH₂)₃), 7.12-7.29 (m, 4H; C₆H₄CH(CH₂)₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃, RT): δ 18.7, 21.4, 28.9, 29.0, 69.9, 126.0, 128.0, 129.0, 129.4, 134.5, 137.9, 170.7. The ee determined by chiral HPLC analysis was 99%: column, Chiralcel OJ-H; eluent, 1:99 2-propanol-hexane; temp, 30 °C; flow rate, 0.5 mL/min; detection, 254-nm light; t_R of *S* isomer, 12.3 min; t_R of *R* isomer, 14.6 min.

(R)-1-(2-Naphthyl)ethyl acetate⁶



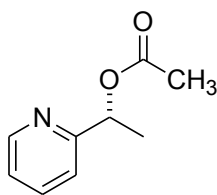
Isolated yield: 81% yield. ¹H NMR (399.8 MHz, CDCl₃, RT): δ 1.63 (d, 3H, ³J_{HH} = 6.5 Hz; C₁₀H₇CHCH₃), 2.11 (s, 3H; CH₃COO), 6.06 (q, 1H, ³J_{HH} = 6.5 Hz; C₁₀H₇CHCH₃), 7.47-7.86 (m, 7H; C₁₀H₇CHCH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃, RT): δ 21.3, 22.1, 72.4, 124.0, 124.9, 126.0, 126.1, 127.6, 127.9, 128.3, 132.9, 133.1, 138.9, 170.3. The ee determined by chiral HPLC analysis was 99%: column, Chiralcel OJ-H; eluent, 1:99 2-propanol-hexane; temp, 30 °C; flow rate, 0.5 mL/min; detection, 254-nm light; t_R of *R* isomer, 37.8 min; t_R of *S* isomer, 48.3 min.

(R)-1-(1-Naphthyl)ethyl acetate⁶



Isolated yield: 92% yield. ¹H NMR (399.8 MHz, CDCl₃, RT): δ 1.71 (d, 3H, ³J_{HH} = 6.7 Hz; C₁₀H₇CHCH₃), 2.13 (s, 3H; CH₃COO), 6.66 (q, 1H, ³J_{HH} = 6.7 Hz; C₁₀H₇CHCH₃), 7.46-8.10 (m, 7H; C₁₀H₇CHCH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃, RT): δ 21.3, 21.6, 69.4, 123.08, 123.12, 125.3, 125.6, 126.2, 128.4, 128.8, 130.2, 133.7, 137.3, 170.3. The ee determined by chiral HPLC analysis was 99%: column, Chiralcel AD-H; eluent, 1 : 99 2-propanol-hexane; temp, 30 °C; flow rate, 0.5 mL/min; detection, 254-nm light; t_R of *R* isomer, 15.2 min; t_R of *S* isomer, 16.3 min.

(R)-1-(2-Pyridyl)ethyl acetate⁷



Isolated yield: 92% yield. ^1H NMR (399.8 MHz, CDCl_3 , RT): δ 1.58 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz; $\text{C}_5\text{H}_4\text{NCH}_3\text{CHCH}_3$), 2.11 (s, 3H; CH_3COO), 5.90 (q, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz; $\text{C}_5\text{H}_4\text{NCHCH}_3$), 7.17-8.58 (m, 4H; $\text{C}_5\text{H}_4\text{NCHCH}_3$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.5 MHz, CDCl_3 , RT): δ 20.6, 21.2, 72.9, 120.4, 122.6, 136.7, 149.2, 160.2, 170.2. The ee determined by chiral HPLC analysis was 99%: column, Chiralcel OJ-H; eluent, 0.7:99.3 2-propanol-hexane; temp, 30 °C; flow rate, 0.5 mL/min; detection, 254-nm light; t_{R} of *R* isomer, 24.2 min; t_{R} of *S* isomer, 26.3 min.

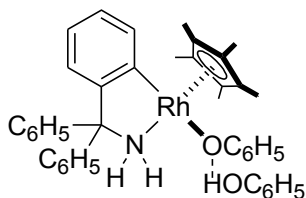
In Situ NMR Experiments for Reaction of Amido-Ir Complex and Phenol.

Amido-Ir complex (**2a**) (25.1 mg, 42.9 μmol) and phenol (6.1 mg, 65 μmol) was dissolved in 0.45 mL of CD_2Cl_2 in a 5 mm NMR tube. Then NMR analysis was carried out at -50 - 10 °C.

In Situ NMR Experiments for Reaction of Amido-Ir Complex and Phenol.

Amido-Ir complex (**2b**) (19.0 mg, 41.2 μmol) and phenol (4.9 mg, 52 μmol) was dissolved in 0.45 mL of CD_2Cl_2 in a 5 mm NMR tube. Then NMR analysis was carried out at -50 - 10 °C.

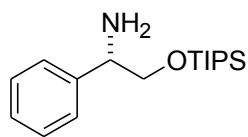
Synthesis of C-N Chelate Phenoxo Complexes; $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{OC}_6\text{H}_5)\{\kappa^2(\text{N},\text{C})-(\text{NH}_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2-2-\text{C}_6\text{H}_4)\}](\text{C}_6\text{H}_5\text{OH})$ (**4c**·PhOH).



A mixture of $\text{Cp}^*\text{RhCl}[\kappa^2(\text{N},\text{C})-(\text{NH}_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2-2-\text{C}_6\text{H}_4)]$ (0.088 g, 0.165 mmol), $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$ (0.024 g, 0.21 mmol) and phenol (0.034 g, 0.36 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was stirred at room temperature for 2 h under Ar atmosphere. The solvent was removed under reduced pressure. After the residue was dissolved in diethyl ether, insoluble material was removed by filtration. Recrystallization from a concentrated solution in diethyl ether at -20 °C afforded orange crystals. Isolated yield: 0.032 g, 28% yield. ^1H NMR (399.8 MHz, CD_2Cl_2 , -50 °C): δ 1.28 (s, 15H; $\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$), 4.52, 5.02 (each d, $^2J_{\text{HH}} = 10$ Hz, 1H; $\text{NH}_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2-2-\text{C}_6\text{H}_4$), 6.11-7.92 (m, 24H; $[\text{Cp}^*\text{Rh}\{\kappa^2(\text{N},\text{C})-(\text{NH}_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2-2-\text{C}_6\text{H}_4)\}(\text{OC}_6\text{H}_5)](\text{C}_6\text{H}_5\text{OH})$), 11.42 (br, 1H; $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.5 MHz, CD_2Cl_2 , -50 °C): δ 9.3 ($\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$), 77.8 ($\text{NH}_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}_6\text{H}_4$), 94.2 ($\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$, $^1J_{\text{CRh}} = 6.8$ Hz), 115.3, 116.3, 118.8, 120.9, 122.8, 127.085, 127.095, 127.6, 128.5, 128.7, 128.8, 129.0, 129.4, 129.5, 129.8, 137.6, 144.9, 148.2, 154.9, 158.2, 165.4, 171.0 ($\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4$, $^1J_{\text{CRh}} = 33.5$ Hz). Anal. Calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{NRh}$: C, 72.03; H, 6.19; N, 2.05. Found: C, 72.23; H, 6.31; N, 2.06.

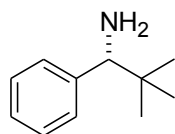
Chapter 3

Synthesis of (*S*)-2-Triisopropylsiloxy-1-phenylethylamine.



To a solution of (*S*)-2-phenylglycinol (3.52 g, 25.7 mmol), triethylamine (3.12 g, 30.9 mmol), and 4-(dimethylamino)pyridine (0.323 g, 2.65 mmol) in CH_2Cl_2 (35 mL) was added triisopropylsilyl chloride (5.09 g, 26.4 mmol). After stirring for 3 days, the reaction mixture was diluted with water, and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layer was dried over sodium sulphate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (hexane/ CH_2Cl_2), giving the amine (0.456 g, 6% yield) as a colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +170$ (c 0.045, CHCl_3). ^1H NMR (399.8 MHz, CDCl_3 , RT): δ 1.04-1.05 (m, 21H; $\text{OSi}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.96 (br, 2H; NH_2), 3.61 (m, 1H; $\text{OCH}_2\text{CHNH}_2$), 3.81 (m, 1H; $\text{OCH}_2\text{CHNH}_2$), 4.10 (m, 1H; $\text{OCH}_2\text{CHNH}_2$), 7.23-7.39 (m, 4H; C_6H_5); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.5 MHz, CDCl_3 , RT): δ 12.0 ($\text{OSi}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 18.1 ($\text{OSi}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 58.0 ($\text{OCH}_2\text{CHNH}_2$), 69.9 ($\text{OCH}_2\text{CHNH}_2$), 127.0, 127.4, 128.4, 142.5 (C_6H_5). HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{NOSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 294.2253. Found: 294.2247

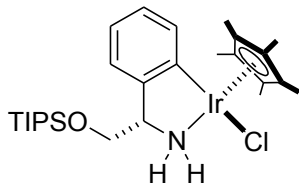
Synthesis of (*R*)-1-Phenyl-2,2-dimethylpropylamine.



A mixture of 2,2-dimethylpropiophenone (5.01 g, 30.9 mmol), (*S*)-1-phenylethylamine (7.51 g, 62.1 mmol), and trifluoroacetic acid (1.00×10^{-1} mL) was refluxed in toluene (30 mL) for 14 h with azeotropic removal of water using a Dean-Stark trap. The solvent and unreacted amine were removed under reduced pressure, and toluene (20 mL) was added to the residue. The resulting mixture was added dropwise to a solution of sodium borohydride (1.45 g, 38.4 mmol) in anhydrous ethanol (50 mL) at -20 °C. After stirring at room temperature for 45 h, water was added to the mixture and the solvents were evaporated to dryness. The residue was extracted with diethyl ether, dried over sodium sulphate, and concentrated under reduced pressure. The crude product was mixed with Pd/C (0.62 g), acetic acid (6 mL), water (6 mL), and methanol (45 mL) and was then shaken at room temperature for 38 h under atmospheric pressure of hydrogen. After filtration of the resulting mixture through a plug of Celite, the solvents were removed under reduced pressure, and the residue dissolved in chloroform. The organic phase was washed with an aqueous solution of NH_3 and dried over sodium sulphate. After evaporation of the filtrate to dryness, the desired (*R*)-amine (3.76 g, 75% yield) was obtained as a pale yellow oil. The spectral data were in accord with those reported for the racemic.⁹ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +48$ (c 0.066, CHCl_3), 96% ee (Chiralcel OD-H, 2-propanol/hexane = 5/95; 30 °C, 1 mL/min, detection at 254 nm; t_{R} 5.1 min (*R* form) and 8.6 min (*S* form)). ^1H NMR (399.8 MHz, CDCl_3 , RT): δ 0.90 (s, 9H; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.50 (br, 2H; NH_2), 3.70 (s, 1H; CHNH_2), 7.25-7.29 (m, 4H; C_6H_5); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

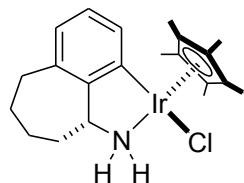
NMR (100.5 MHz, CDCl₃, RT): δ 26.6 (C(CH₃)₃), 35.1 (C(CH₃)₃), 65.4 (CHNH₂), 126.8, 127.6, 128.3, 143.9 (C₆H₅).

Synthesis of Cp*IrCl[$\kappa^2(N,C)$ -(*S*)-(NH₂CHCH₂OSi(CH(CH₃)₂)₃-2-C₆H₄)] (6a').



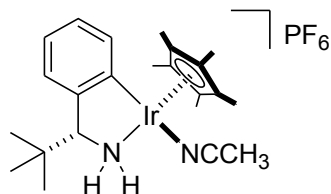
A mixture of [Cp*IrCl₂]₂ (0.39 g, 0.49 mmol), (*S*)-2-triisopropylsiloxy-1-phenylethylamine (0.28 g, 0.96 mmol), and NaOAc (85 mg, 1.0 mmol) in CH₃CN (20 mL) was stirred at 60 °C for 20 h. The solvent was removed under reduced pressure. After the residue diluted with CH₂Cl₂, the resulting mixture was filtered through a Celite pad. Evaporation of the filtrate to dryness gave the iridacycle product. Orange crystals were obtained by slow diffusion of hexane into the solution in toluene. Yield: 37% (0.23 g, 0.36 mmol) as a 10:1 mixture of diastereomers. ¹H NMR (399.8 MHz, CDCl₃, RT, major diastereomer): δ 1.07-1.20 (m, 21H; OSi(CH(CH₃)₂)₃), 1.74 (s, 15H; C₅(CH₃)₅), 3.12-3.17 (dd, 1H; NH₂CHCH₂OSi), 3.73-3.76 (m, 1H; NH₂CHCH₂OSi), 4.16-4.20 (m, 1H; NH₂CHCH₂OSi), 4.46, 4.75 (each br, 1H; NH₂CHCH₂OSi), 6.79-7.50 (m, 4H; C₆H₄); ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃, RT, major diastereomer): δ 9.4 (C₅(CH₃)₅), 12.0 (OSi(CH(CH₃)₂)₃), 17.8, 18.1 (OSi(CH(CH₃)₂)₃), 66.0 (NH₂CHCH₂OSi), 67.6 (NH₂CHCH₂O), 86.8 (C₅(CH₃)₅), 120.6, 122.3, 127.7, 136.7, 147.4, 155.8 (C₆H₄). Anal. Calcd for C₂₇H₄₅ClIrNOSi: C, 49.48; H, 6.92; N, 2.14. Found: C, 49.66; H, 6.92; N, 2.31.

Synthesis of Cp*IrCl[$\kappa^2(N,C)$ -(*R*)-{NH₂CH(CH₂)₄-2-C₆H₃}] (6b).



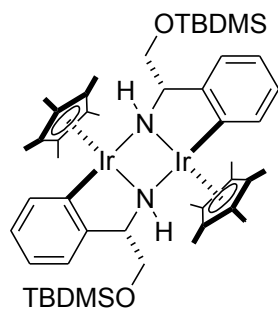
A mixture of [Cp*IrCl₂]₂ (0.81 g, 1.0 mmol), (*R*)-5-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptene (0.33 g, 2.0 mmol), and NaOAc (0.17 g, 2.1 mmol) in CH₃CN (20 mL) was stirred at 60 °C for 22 h. The solvent was removed under reduced pressure. After the residue diluted with CH₂Cl₂, the resulting mixture was filtered through a Celite pad. Evaporation of the filtrate to dryness gave the iridacycle product. Orange crystals were obtained by slow diffusion of hexane into the solution in CH₂Cl₂. Yield: 75% (0.79 g, 1.5 mmol) as a >25:1 mixture of diastereomers. ¹H NMR (399.8 MHz, CDCl₃, RT, major diastereomer): δ 1.19-1.29 (m, 1H; NH₂CH(CH₂)₄C₆H₃), 1.49-2.03 (m, 5H; NH₂CH(CH₂)₄C₆H₃), 1.70 (s, 15H; C₅(CH₃)₅), 2.61-2.76 (m, 2H; NH₂CH(CH₂)₄C₆H₃), 4.50 (m, 1H; NH₂CH(CH₂)₄C₆H₃), 3.46, 4.99 (each br, 1H; NH₂CH(CH₂)₄C₆H₃), 6.54-7.32 (m, 3H; NH₂CH(CH₂)₄C₆H₃); ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃, RT): δ 9.4 (C₅(CH₃)₅), 27.6, 29.9, 36.6, 37.1 (NH₂CH(CH₂)₄C₆H₃), 65.8 (NH₂CH(CH₂)₄C₆H₃), 86.7 (C₅(CH₃)₅), 123.0, 127.1, 134.4, 135.6, 152.0, 153.2 (C₆H₃). Anal. Calcd for C₂₁H₂₉ClIrN: C, 48.21; H, 5.59; N, 2.68. Found: C, 48.28; H, 5.71; N, 2.71.

Synthesis of [Cp*Ir{ $\kappa^2(N,C)$ -(*R*)-(NH₂CHC(CH₃)₃-2-C₆H₄)}(CH₃CN)]PF₆ (6c**).**



Optically active (*R*)-1-phenyl-2,2-dimethylpropylamine (0.68 g, 4.18 mmol) was added to a suspension of [Cp*IrCl₂]₂ (1.57 g, 1.97 mmol), KOH (0.23 g, 4.11 mmol), and KPF₆ (1.53 g, 8.29 mmol) in CH₃CN (20 mL), and the resulting mixture was stirred at 60 °C under Ar atmosphere for 95 h. The solvent was removed under reduced pressure. After the residue diluted with CH₂Cl₂, the resulting mixture was filtered through a Celite pad. The filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was washed with hexane and diethyl ether and dried under vacuum. Recrystallization from CH₂Cl₂ and diethyl ether afforded yellow crystals in 29% yield (0.77 g, 1.1 mmol) as a 4:1 mixture of diastereomers. ¹H NMR (399.8 MHz, CDCl₃, -20 °C, major diastereomer): δ 1.23 (s, 9H; C(CH₃)₃), 1.72 (s, 15H; C₅(CH₃)₅), 2.42 (s, 3H; CH₃CN), 3.41-3.44 (m, 1H; NH₂CH), 3.87-3.93, 4.34-4.36 (each br, 1H; NH₂), 6.99-7.48 (m, 4H; C₆H₄); ¹H NMR (399.8 MHz, CDCl₃, -20 °C, minor diastereomer): δ 1.00 (s, 9H; C(CH₃)₃), 1.76 (s, 15H; C₅(CH₃)₅), 2.30 (br, 3H; CH₃CN), 3.97-3.98 (m, 1H; NH₂CH), 3.79-3.82, 5.21-5.26 (each br, 1H; NH₂), 6.91-7.48 (m, 4H; C₆H₄); ¹³C{¹H} NMR (399.8 MHz, CDCl₃, -20 °C, major diastereomer): δ 4.3 (CH₃CN), 9.2 (C₅(CH₃)₅), 27.1 (C(CH₃)₃), 35.2 (C(CH₃)₃), 76.4 (CHNH₂), 89.3 (C₅(CH₃)₅), 117.8 (CH₃CN), 123.3, 124.5, 127.5, 137.0, 146.6, 152.7 (C₆H₄). Anal. Calcd for C₂₃H₃₄IrN₂PF₆: C, 40.88; H, 5.07; N, 4.15. Found: C, 40.67; H, 5.06; N, 4.02

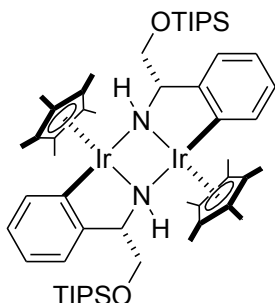
Synthesis of [Cp*Ir{ $\kappa^2(N,C)$ -(*S*)-(NHCHCH₂OSi(CH₃)₂(C(CH₃)₃)-2-C₆H₄)}] ₂ (7a**).**



A mixture of Cp*IrCl[$\kappa^2(N,C)$ -(*S*)-(NHCHCH₂OSi(CH₃)₂(C(CH₃)₃)-2-C₆H₄)] (**6a**) (0.34 g, 0.55 mmol) and KOC(CH₃)₃ (75 mg, 0.67 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was stirred at room temperature for 11 h. The solvent was removed under reduced pressure. After the residue was dissolved in diethyl ether, insoluble material was removed by filtration. Evaporation of the filtrate to dryness gave the product. Recrystallization from diethyl ether at -20 °C afforded orange crystals. Yield: 12% (37 mg, 32 μmol). ¹H NMR (399.8 MHz, CD₂Cl₂, RT): δ 0.03, 0.04 (each s, 6H; OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.90 (s, 18H; OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃), 1.63 (s, 30H; C₅(CH₃)₅), 2.44 (m, 2H; NHCHCH₂), 2.86 (br, 2H; NHCHCH₂), 2.89, 3.74 (each m, 2H; NHCHCH₂), 6.02-7.12 (m, 8H; C₆H₄); ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CD₂Cl₂, RT): δ -5.4, -5.1 (OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃), 9.4

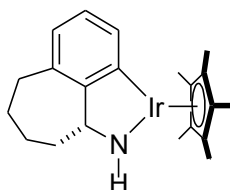
(C₅(CH₃)₅), 18.6 (OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃), 26.0 (OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃), 68.9 (NH₂CHCH₂O), 76.4 (NH₂CHCH₂O), 85.3 (C₅(CH₃)₅), 119.4, 120.5, 124.3, 133.6, 155.7, 157.0 (C₆H₄). Anal. Calcd for C₄₈H₇₆Ir₂N₂O₂Si₂: C, 49.97; H, 6.64; N, 2.43. Found: C, 49.93; H, 7.10; N, 2.61.

Synthesis of [Cp*Ir{κ²(N,C)-(S)-(NHCHCH₂OSi(CH(CH₃)₂)₃-2-C₆H₄)}]₂ (7a').



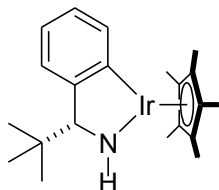
A mixture of Cp*IrCl[κ²(N,C)-(S)-(NH₂CHCH₂OSi(CH(CH₃)₂)₃-2-C₆H₄)] (**6a'**) (0.21 g, 0.33 mmol) and KOC(CH₃)₃ (61 mg, 0.54 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was stirred at room temperature for 11 h. The solvent was removed under reduced pressure. After the residue was dissolved in diethyl ether, insoluble material was removed by filtration. Evaporation of the filtrate to dryness gave the product. Recrystallization from diethyl ether at -20 °C afforded orange crystals. Yield: 21% (43 mg, 35 μmol). ¹H NMR (399.8 MHz, CD₂Cl₂, RT): δ 1.04-1.08 (m, 42H; OSi(CH(CH₃)₂)₃), 1.64 (s, 30H; C₅(CH₃)₅), 2.55 (m, 2H; NHCHCH₂), 2.74 (br, 2H; NHCHCH₂), 2.97, 3.81 (each m, 2H; NHCHCH₂), 6.00-7.13 (m, 8H; C₆H₄); ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CD₂Cl₂, RT): δ 9.44 (C₅(CH₃)₅), 12.3 (OSi(CH(CH₃)₂)₃), 18.0, 18.1 (OSi(CH(CH₃)₂)₃), 69.1 (NHCHCH₂O), 77.0 (NHCHCH₂O), 85.2 (C₅(CH₃)₅), 119.4, 120.6, 124.3, 133.3, 155.7, 156.9 (C₆H₄). Anal. Calcd for C₅₄H₈₈Ir₂N₂O₂Si₂: C 52.39, H 7.17, N 2.26. Found: C 52.75, H 7.17, N 2.26.

Synthesis of Cp*Ir[κ²(N,C)-(R)-{NHCH(CH₂)₄-2-C₆H₃}] (7b).



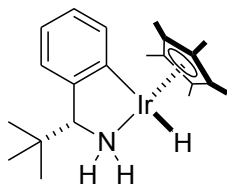
A mixture of Cp*IrCl[κ²(N,C)-(R)-{NH₂CH(CH₂)₄-2-C₆H₃}] (**6b**) (0.45 g, 0.86 mmol) and KOC(CH₃)₃ (0.11 g, 1.0 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was stirred at room temperature for 11 h. The solvent was removed under reduced pressure. After the residue was dissolved in diethyl ether, insoluble material was removed by filtration. Evaporation of the filtrate to dryness gave the product. Recrystallization from diethyl ether at -20 °C afforded purple crystals in 88% yield (0.37 g, 0.76 mmol). ¹H NMR (399.8 MHz, CD₂Cl₂, RT): δ 1.93 (s, 15H; C₅(CH₃)₅), 0.81-2.76 (m, 9H; NHCH(CH₂)₄C₆H₃), 6.54-7.88 (m, 3H; NHCH(CH₂)₄C₆H₃), 8.19 (br, 1H; NHCH(CH₂)₄C₆H₃); ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CD₂Cl₂, RT): δ 10.0 (C₅(CH₃)₅), 28.2, 31.2, 33.9, 37.6 (NHCH(CH₂)₄C₆H₃), 82.4 (NHCH(CH₂)₄C₆H₃), 87.0 (C₅(CH₃)₅), 123.2, 124.8, 134.5, 136.0, 159.0, 163.6 (C₆H₃). Anal. Calcd for C₂₁H₂₈IrN: C, 51.83, H 5.80, N 2.88. Found: C 51.43, H 5.96, N 2.87.

Synthesis of Cp*Ir[$\kappa^2(N,C)$ -(*R*)-(NHCHC(CH₃)₃-2-C₆H₄)] (7c).



A mixture of [Cp*Ir{ $\kappa^2(N,C)$ -(*R*)-(NH₂CHC(CH₃)₃-2-C₆H₄)}(CH₃CN)]PF₆ (**6c**) (0.21 g, 0.32 mmol) and KOC(CH₃)₃ (56 mg, 0.50 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) was stirred at room temperature for overnight. The solvent was removed under reduced pressure. After the residue was dissolved in diethyl ether, insoluble material was removed by filtration. Evaporation of the filtrate to dryness gave the product. Dark red crystals suitable for X-ray crystallography were obtained by cooling the ethereal solution at -20 °C in 55% yield (85 mg, 0.17 mmol). ¹H NMR (399.8 MHz, CD₂Cl₂, RT): δ 0.80 (s, 9H; C(CH₃)₃), 1.93 (s, 15H; C₅(CH₃)₅), 2.36 (d, ³J_{HH} = 3.1 Hz, 1H; NHCH), 6.74-8.04 (m, 4H; C₆H₄), 8.36 (br, 1H; NH); ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CD₂Cl₂, RT): δ 10.3 (C₅(CH₃)₅), 27.3 (C(CH₃)₃), 32.7 (C(CH₃)₃), 87.0 (NHCH), 88.9 (C₅(CH₃)₅), 121.4, 122.3, 124.7, 136.3, 157.4, 166.5 (C₆H₄). Anal. Calcd for C₂₁H₃₀IrN: C 51.61, H 6.19, N 2.87. Found: C 51.51, H 6.14, N 3.00

Synthesis of Cp*IrH[$\kappa^2(N,C)$ -(*R*)-(NH₂CHC(CH₃)₃-2-C₆H₄)] (8c).



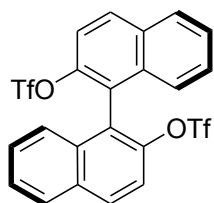
Cp*Ir[$\kappa^2(N,C)$ -(*R*)-(NHCHC(CH₃)₃)] (**7c**) (56 mg, 0.12 mmol) dissolved in 2-propanol (3 mL) was stirred at room temperature for 12 h. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was washed with pentane and dried under reduced pressure. Pale yellow crystals suitable for X-ray crystallography were obtained by cooling the solution in diethyl ether at -20 °C. Yield 30% (17 mg, 35 μ mol) as a 24:1 mixture of diastereomers. ¹H NMR (399.8 MHz, THF-*d*₈, RT, major diastereomer): δ -13.84 (s, 1H; IrH), 0.92 (s, 9H; NH₂CHC(CH₃)₃C₆H₄), 1.85 (s, 15H; C₅(CH₃)₅), 3.35 (br, 2H; NH₂CHC(CH₃)₃C₆H₄), 5.68 (br, 1H; NH₂CHC(CH₃)₃C₆H₄), 6.49-7.30 (m, 4H; NH₂CHC(CH₃)₃C₆H₄). Anal. Calcd for C₂₁H₃₂IrN: C 51.40, H 6.57, N 2.85. Found: C 51.52, H 6.48, N 2.96

NMR Monitoring of a Mixture of 7a and 7a'. An NMR tube equipped with a J-Young valve was charged with **7a** (4.3 mg, 3.7 μ mol) and **7a'** (4.7 mg, 3.8 μ mol) in 0.5 mL of toluene-*d*₈ at room temperature. The reaction mixture was analyzed by ¹H NMR spectra after heating at 60 and 100 °C

General Procedure of Transfer Hydrogenation of Acetophenone in 2-Propanol Catalyzed by Amidoiridium Complexes.

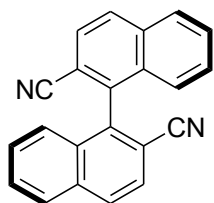
A 100-mL Schlenk flask was charged with an appropriate amount of the iridium catalyst (**7a**, **7b**, and **7c**), durene (0.11 g, 0.83 mmol; an internal standard) and 2-propanol (100 mL) under Ar atmosphere. After addition of acetophenone (1.2 g, 10 mmol), the reaction mixture was stirred at 30 °C for an appropriate period. The yield of (*S*)-1-phenylethanol was determined by GC analysis and the optical purity was determined by HPLC analysis (Chiralcel OD, 2-propanol/hexane = 5/95; 30 °C, 0.5 mL/min, detection at 254 nm; t_R 8.0 min (*R* isomer) and 9.0 min (*S* isomer))

Synthesis of (*S*)-1,1'-Binaphthalene-2,2'-bis(trifluoromethanesulfonate).



To a solution of (*S*)-1,1'-bi-2-naphthol (2.86 g, 10.0 mmol) in CH₂Cl₂ (75 mL) was added pyridine (3.16 g, 40.0 mmol), and followed by a dropwise addition of a solution of (CF₃SO₂)₂O (6.78 g, 24.0 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h, and followed addition of 3N HCl aq, stirred for 30 min. The mixture was neutralized by saturated aqueous NaHCO₃, and the organic layer was separated and washed with water and brine. The solution containing the product was dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on a silica gel, afforded (*S*)-1,1'-binaphthalene-2,2'-bis(trifluoromethanesulfonate) (5.43 g, 99%) as white powder. ¹H NMR (399.8 MHz, CDCl₃, RT): δ 7.26 (d, ³J_{HH} = 9.1 Hz, 2H; C₁₀H₆), 7.41 (ddd, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 2H; C₁₀H₆), 7.58 (ddd, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 7.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 2H; C₁₀H₆), 7.62 (d, ³J_{HH} = 9.2 Hz, 2H; C₁₀H₆), 8.00 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 2H; C₁₀H₆), 8.14 (d, ³J_{HH} = 9.2 Hz, 2H; C₁₀H₆). ¹³C {¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃, RT): δ 116.6 (OSO₂CF₃), 119.4, 123.5, 126.8, 127.4, 128.0, 128.4, 132.1, 132.4, 133.2, 145.5 (C₁₀H₆). ¹⁹F NMR (376.2 MHz, MHz, CDCl₃, RT): δ -74.5 (OSO₂CF₃).

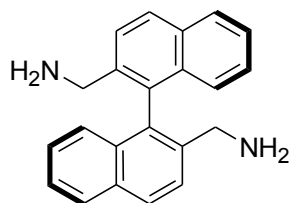
Synthesis of (*S*)-1,1'-Binaphthalene-2,2'-dicyanitrile.



The Schlenk containing ditriflate (*S*)-1,1'-binaphthalene-2,2'-bis(trifluoromethanesulfonate) (1.65 g, 3.00 mmol), 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane (dppe) (120mg, 0.30 mmol), [1,2-bis(diphenylphosphino)ethane]dichloronickel (163 mg, 0.30 mmol), zinc powder (58.9mg, 0.90 mmol), potassium (430 mg, 6.60 mmol) was flushed with an Ar atmosphere and a deoxygenated DMF (3 mL) was

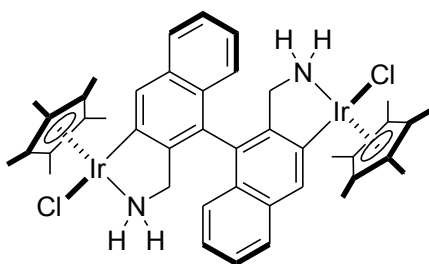
added via syringe. Reaction mixture was stirred and refluxed for 24 h. The solvent was then removed in vacuo, and ethyl acetate (100 mL) was added. The resulting mixture was washed with H₂O (100 mL×2), brine (10 mL) and dried over anhydrous MgSO₄. Solvent was replaced with dichloromethane. Solution was filtered through a Florisil column. Solvent was evaporated. Purification by flash chromatography on a silica gel, afforded (*S*)-1,1'-binaphthalene-2,2'-dicarbonitrile (799.5 mg, 87%) as white crystals. ¹H NMR (399.8 MHz, CDCl₃, RT): δ 7.16 (dd, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 2H; C₁₀H₆), 7.43 (ddd, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 8.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 2H; C₁₀H₆), 7.66 (ddd, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 8.3 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 2H; C₁₀H₆), 7.84 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 2H; C₁₀H₆), 8.03 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 2H; C₁₀H₆), 8.13 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 2H; C₁₀H₆). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃, RT): δ 117.5 (ArCN), 111.5, 126.4, 126.8, 128.5, 128.7, 129.2, 130.3, 131.8, 134.8, 140.5 (C₁₀H₆).

Synthesis of (*S*)-2,2'-Bis(aminomethyl)-1,1'-binaphthalene.



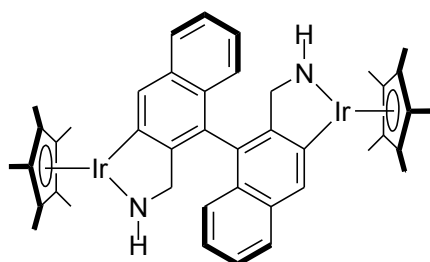
Potassium borohydride (1.73 g, 32 mmol), Raney Ni (470 mg), and 10 mL dry ethanol were placed in a 20 mL Schlenk tube, and then dinitrile 5 (608 mg, 2.00 mmol) was added while stirring. After vigorously stirring at 50 °C for 3 h. The reaction mixture was filtered through a pad of celite. The solvent was removed in vacuo, and dichloromethane was added. The solution was washed with water. Solvent of the organic layer was replaced with ethyl acetate. The ethyl acetate solution was washed with 1N HCl for extraction of amine products. The water layer was neutralized by 1N NaOH and extracted with diethyl ether. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄. Concentration of the solution under reduced pressure gave the diamine product (*S*)-2,2'-bis(aminomethyl)-1,1'-binaphthalene (518.2 mg, 83%) as a pale yellow oil. ¹H NMR (399.8 MHz, CDCl₃, RT): δ 3.48 (d, 2H; CH₂NH₂), 3.54 (d, 2H; CH₂NH₂), 7.07 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 2H; C₁₀H₆), 7.20 (dd, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 8.0 Hz, 2H; C₁₀H₆), 7.41 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 7.7 Hz, 2H; C₁₀H₆), 7.72 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 2H; C₁₀H₆), 7.91 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 2H; C₁₀H₆), 7.99 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 2H; C₁₀H₆). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃, RT): δ 44.5 (CH₂NH₂), 125.8, 126.1, 126.5, 126.6, 128.2, 128.7, 132.9, 133.2, 133.6, 139.2 (C₁₀H₆).

Synthesis of Bis (C–N Chelate) Chloride Ir Complex (10a)



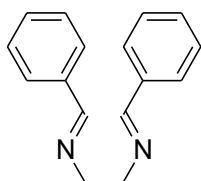
To a solution of $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ (798 mg, 1.00 mmol) in CH_3CN (5 mL) was added a solution of (*S*)-2,2'-bis(aminomethyl)-1,1'-binaphthalene (1.0 mmol) in CH_3CN . After stirring for 5 min, NaOAc (197 mg, 2.4 mmol) added to the reaction mixture. Then the reaction mixture was stirred at 60 °C for 20 h. The solvent was removed under reduced pressure. After the reaction mixture in toluene was filtered through a filter paper, evaporation of the filtrate to dryness gave the product (831 mg, 0.80 mmol). ^1H NMR (399.8 MHz, CDCl_3 , RT): δ 1.71 (s, 30H; $\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$), 6.95 (m, 4H; C_{10}H_5), 6.99 (m, 4H; C_{10}H_5), 7.28 (dd, 4H; C_{10}H_5), 7.75 (dd, 4H; C_{10}H_5), 7.94 (s, 4H; C_{10}H_5).

Synthesis of Complex 11a



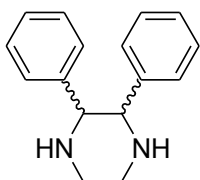
A mixture of **10a** (0.29 g, 0.28 mmol) and dry $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$ (0.09 g, 0.8 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) was stirred at room temperature for 0.5 h. The reaction mixture was filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure. After the residue was dissolved in diethyl ether and filtered through celite. Evaporation to dryness of the filtrate gave the product (0.24 g, 0.25 mmol, 89% yield). ^1H NMR (399.8 MHz, CD_2Cl_2 , RT): δ 1.94 (br, 4H; CH_2), 1.98 (s, 15H; $\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$), 6.87 (m, 4H; C_{10}H_5), 6.95 (m, 4H; C_{10}H_5), 7.27 (m, 2H; C_{10}H_5), 7.88 (m, 4H; C_{10}H_5), 8.22 (br, 4H; NH), 8.67 (s, 4H; C_{10}H_5).

Synthesis of *N,N'*-1,2-Ethanediyliidenebis-benzamine.



To a solution of ethylenediamine (60 mmol) in methanol 30 ml, benzaldehyde (120 mmol) was added. After reflux for 3 h, the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was dissolved in CH_2Cl_2 and wash with a small amount of water and brine. Then the organic layer was dried using MgSO_4 . The solvent was evaporated, and the product (41.5 mmol, 83.9% yield) was obtained. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , RT): δ 3.98 (s, 4 H), 7.35 (m, 6 H), 7.71 (m, 4 H), 8.29 (m, 2 H).

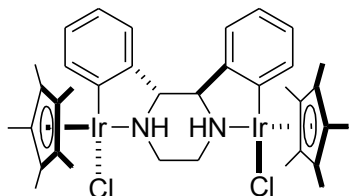
Synthesis of 2,3-Diphenylpiperazine.



In a 200 mL, two-necked round-bottom flask, containing a magnetic stirring bar equipped with a dropping funnel and an air condenser protected by mercury trap, were placed CH_2Cl_2 (140 mL), TiCl_4 (22.0 mmol), and $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (22.0 mmol) under Ar, and the mixture was stirred for 10-15 min. To this was added activated zinc powder (100 mmol) in three portions, and the stirring was continued for another 1 h. Then, diimine (20.0 mmol) dissolved in CH_2Cl_2 (15 mL) was added in drops through a dropping funnel at 0 °C. After the addition was completed, the reaction mixture was stirred at 25 °C for 5-6 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous K_2CO_3 solution (10 ml) at 0 °C and filtered. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 three times. The combined organic extract was washed with water and brine solution and dried using anhydrous K_2CO_3 . The solvent was evaporated, and the residue was purified by column chromatography, recrystallization from DME to give the product (7.6 mmol, 38.0% yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , RT): δ 2.27 (br, 2 H), 3.15 (s, 4 H), 3.74 (s, 2 H), 7.10 (m, 10 H).

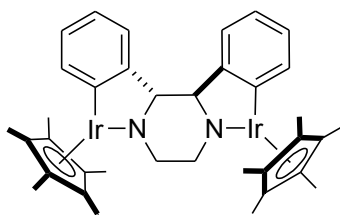
The ee was determined by chiral HPLC analysis: column, Chiralcel OD; eluent, 5:95 2-propanol-hexane; temp, 30 °C; flow rate, 0.5 mL/min; detection, 254-nm light; t_R of *R, R* isomer, 16.6 min; t_R of *S, S* isomer, 12.5 min.

Synthesis of Complex 10b.



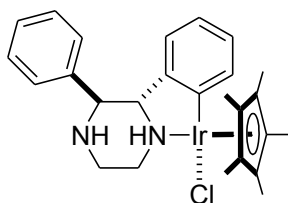
A mixture of $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ (0.13 mmol), 2,3-diphenylpiperazine (0.13 mmol), and NaOAc (0.33 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was stirred at 40 °C for 24 h under Ar. The solvent was removed under reduced pressure. After the reaction mixture in CH_2Cl_2 was filtered through celite, wash with small amount of water. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was washed with small amount of ether, and purified by recrystallization from CH_2Cl_2 /ether to give the product (0.10 mmol, 78% yield). ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2 , RT): δ 1.66 (s, 30 H), 3.22 (m, 2 H), 3.61 (m, 2 H), 3.86 (m, 2 H), 3.96 (m, 2 H), 6.84 (m, 2 H), 7.06 (m, 2 H), 7.11 (m, 4 H), 7.53 (m, 2 H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (74.9 MHz, CD_2Cl_2 , RT): δ 9.29, 52.5, 73.3, 87.1, 122.0, 123.4, 127.7, 137.2, 144.2, 160.7.

Synthesis of Complex 11b.



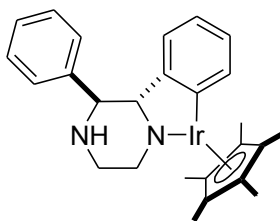
A mixture of **10b** (0.10 mmol) and dry $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$ (0.28 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was filtered through celite. The solvent was removed under reduced pressure. After the residue was dissolved in diethyl ether and filtered through celite. Evaporation to dryness of the filtrate gave the product (0.05 mmol 46% yield). ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2 , RT): δ 1.93 (s, 30 H), 3.90 (d, 2 H), 4.55 (d, 2 H), 6.52 (m, 2 H), 6.65 (m, 2 H), 6.95 (m, 2 H), 8.02 (m, 2 H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (74.9 MHz, CDCl_3 , RT): δ 10.1, 70.84, 87.2, 94.6, 120.0, 124.8, 124.8, 135.5, 154.7, 164.3.

Synthesis of Complex **10b'**.



A mixture of $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ (0.19 g, 0.24 mmol), 2,3-diphenylpiperazine (0.23 g, 0.96 mmol), and NaOAc (0.50 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was stirred at 40 °C for 24 h under Ar. The solvent was removed under reduced pressure. After the reaction mixture was washed with a small amount of pentane, the resulting mixture was resolved in CH_2Cl_2 . The solution was filtered through a bed of celite, and evaporated under reduced pressure. The product was obtained after purification by chromatography on a silica gel (CH_2Cl_2). Isolated yield: 60% (0.17 g, 0.29 mmol). major product: minor product = 7 : 1. ^1H NMR (399.8 MHz, CD_2Cl_2 , RT): major product; δ 1.66 (s, 15H; $\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$), 2.02 (s, 1H; NH), 3.00 (td 1H, dq, $J_{\text{HH}} = 2.4$ Hz, $J_{\text{HH}} = 11.2$ Hz; CH_2), 3.08-3.10 (m, 1H; CH_2), 3.40-3.48 (m, 2H; NH), 3.59 (dq, 1H, $J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, $J_{\text{HH}} = 12.2$ Hz; CH_2) 3.86 (d, 2H, $J_{\text{HH}} = 15.5$ Hz; CH_2), 4.12 (t, 1H, $J_{\text{HH}} = 10.7$ Hz; CH), 6.17 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz; C_6H_4), 6.44 (td, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz; C_6H_4), 6.85 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz; C_6H_4), 7.35-7.43 (m, 6H; C_6H_5 , C_6H_4). minor product; δ 1.69 (s, 15H; $\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$), 3.08-3.10, 3.33-3.40, 3.76-3.84 (m, 8H; NH, CH, CH_2), 5.78 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz; C_6H_4) 6.34 (td, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz; C_6H_4), 6.81 (td, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz; C_6H_4), 7.28 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz; C_6H_4), 7.21-7.28 (m, 6H; C_6H_5 , C_6H_4). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.5 MHz, CD_2Cl_2 , RT): major product; δ 9.18, 48.5, 65.9, 73.3, 87.1, 121.4, 122.7, 127.2, 128.2, 128.3, 129.0, 136.9, 141.5, 145.1, 159.1.

Synthesis of Complex **11b'**

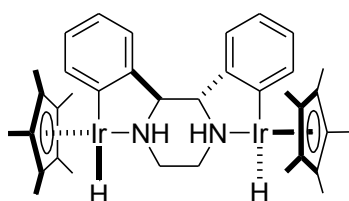


A mixture of dry $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$ (3.4 mg, 0.31 mmol) and **10b'** (0.14 g, 0.24 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was stirred at room temperature for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure. After residue was dissolved in diethyl ether, insoluble material was removed by filtration. Evaporation of the filtrate to dryness gave the product. Isolate yield: 45% (0.11 g, 0.20 mmol). ^1H NMR (399.8 MHz, CD_2Cl_2 , RT): δ 1.26 (s, 1H; CH), 1.90 (s, 15 H; $\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$), 2.02 (s, 1H; NH), 2.49 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz; CH), 2.79 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $J_{\text{HH}} = 4.0$ Hz; CH_2), 3.08-3.09 (m, 2H; CH_2), 3.66-3.73 (m, 2H; NH_2), 4.48 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 11.9$ Hz; CH_2), 5.77 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz; C_6H_4), 6.32 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz; C_6H_4), 6.79 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz; C_6H_4), 7.20-7.30 (m, 5H; C_6H_5), 7.94 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz; C_6H_4). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.5 MHz, CD_2Cl_2 , RT): δ 10.1, 31.7, 52.9, 69.3, 87.3, 90.4, 120.1, 122.2, 124.6, 127.4, 128.1, 128.7, 135.6, 143.7, 155.0, 163.7. Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{IrN}_2$: calcd. C, 55.39. H, 5.54. N, 4.97. Found: C 55.38, H 5.43, N 4.95.

General Procedure of Synthesis of C-N Chelate Hydrido-Ir Complexes.

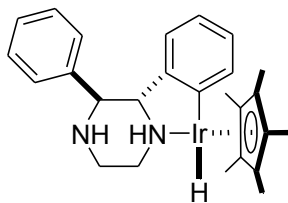
Amido iridium complex (0.1 mmol) was dissolved in 2-propanol (10 mL) and stirred at -20 °C for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was washed with pentane and dried under vacuum.

Complex 12b



Isolated yield: 75% (67 mg 75 μmol). ^1H NMR (399.8 MHz, CD_2Cl_2 , -30 °C): δ -14.8 (s, 2H; IrH), 1.69 (s, 30 H; $\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$), 2.96 (s, 2H; CH), 2.06 (s, 2H; NH), 3.91-3.94, 4.21-4.24 (each m, 4H; CH_2), 6.85 (td, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz; C_6H_4), 7.08 (td, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz; C_6H_4), 7.30 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz; C_6H_4), 7.67 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz; C_6H_4), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.5 MHz, CD_2Cl_2 , RT): δ 10.3, 52.9, 69.3, 87.9, 119.9, 121.9, 126.4, 135.4, 135.5, 142.7.

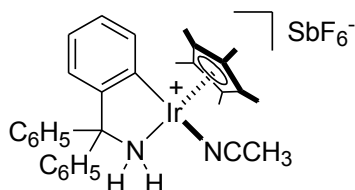
Complex 12b'



Isolated yield: 57% (32 mg 57 μmol). Major product minor product = 85:15. ^1H NMR (399.8 MHz, CD_2Cl_2 , -20°C): δ major product; -13.9 (s, 1H; IrH), 1.88 (s, 15H; $\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$), 2.38 (br, 1H; NH), 2.73-3.27, 3.46-3.77 (m, 8H; NH, CH, CH_2), 5.52 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz; C_6H_4), 6.09 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz; C_6H_4), 6.52 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz; C_6H_4), 7.08-7.13 (m, 5H; C_6H_5), 7.16 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz; C_6H_4). minor product; -13.7 (s, 1H; IrH), 1.84 (s, 15H; $\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$), 5.61 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz; C_6H_4) 6.19 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz; C_6H_4).

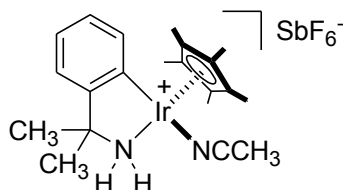
Chapter 4

Synthesis of $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{NCCH}_3)\{\kappa^2(\text{N},\text{C})-(\text{NH}_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2-2-\text{C}_6\text{H}_4)\}](\text{SbF}_6)$ (13a).



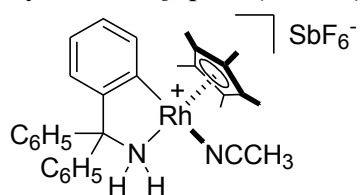
The chloride complex, $\text{Cp}^*\text{IrCl}[\kappa^2(\text{N},\text{C})-\{\text{NH}_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2-2-\text{C}_6\text{H}_4\}]$ (399.4 mg, 0.643 mmol), AgSbF_6 (262.0 mg, 0.763 mmol) and acetonitrile (0.6 mL), was added to a CH_2Cl_2 solution (6.0 mL) at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature, a yellow suspension was dried under reduced pressure. The remaining solid was dissolved in CH_2Cl_2 and filtered through a Celite pad. After removal of solvents from the crude mixture recrystallization from CH_2Cl_2 and ether gave pale yellow crystals (360.1 mg, 67% yield): ^1H NMR (399.8 MHz, CD_2Cl_2 , RT): δ 1.46 (s, 15H; $\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$), 2.51 (s, 3H; CH_3CN), 5.32 (br, 2H; $\text{NH}_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}_6\text{H}_4$), 6.32-7.58 (m, 14H; $\text{NH}_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}_6\text{H}_4$) ppm; $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.5 MHz, CD_2Cl_2 , -30°C): δ 4.4 (CH_3CN), 8.4 ($\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$), 80.6 ($\text{NH}_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}_6\text{H}_4$), 90.0 ($\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$), 119.0, 123.4, 127.5, 127.8, 128.0, 128.2, 128.6, 128.9, 128.97, 129.00, 136.3, 143.7, 146.4, 150.4, 154.2 ppm; IR (KBr) ν : 3340, 3287, 3059, 2991, 2920, 2330, 1970, 1909, 1820, 1568, 1494, 1446, 1383, 1293, 1272, 1235, 1157, 1082, 1049, 1032, 1001, 980, 917, 862, 848, 768, 754, 738, 706, 658 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{F}_6\text{N}_2\text{IrSb}$: C, 43.16; H, 3.97; N, 3.25. Found: C, 43.04; H, 3.88; N, 3.20

Synthesis of $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{NCCH}_3)\{\kappa^2(\text{N},\text{C})-(\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-2-\text{C}_6\text{H}_4)\}](\text{SbF}_6)$ (13b).



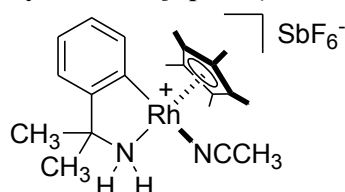
The chloride complex $\text{Cp}^*\text{IrCl}[\kappa^2(\text{N},\text{C})-\{\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-2-\text{C}_6\text{H}_4\}]$ (359.1 mg, 0.722 mmol), AgSbF_6 (252.5 mg, 0.735 mmol) and acetonitrile (0.5 mL) were added to a CH_2Cl_2 solution (5.0 mL) at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature, a yellow suspension was dried under reduced pressure. The remaining solid was dissolved in CH_2Cl_2 and filtered through a Celite pad. After removal of solvents from the crude mixture recrystallization from CH_2Cl_2 and ether gave pale yellow crystals (360.1 mg, 67% yield): ^1H NMR (399.8 MHz, CD_2Cl_2 , RT): δ 1.46 (br, 6H; $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4$), 1.75 (s, 15H; $\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$), 2.42 (s, 3H; CH_3CN), 4.20 (br, 2H; $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4$), 6.83-7.44 (m, 4H; $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4$) ppm; $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.5 MHz, CD_2Cl_2 , RT): δ 4.1 (CH_3CN), 9.1 ($\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$), 31.0 ($\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4$), 67.8 ($\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4$), 90.0 ($\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$), 118.7, 122.5, 124.2, 127.6, 136.1, 147.1, 156.7 ppm; IR (KBr) ν : 3327, 3282, 3051, 3038, 2969, 2928, 2331, 1592, 1578, 1455, 1429, 1386, 1367, 1284, 1255, 1168, 1118, 1077, 1026, 946, 864, 763, 741, 655 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{F}_6\text{N}_2\text{IrSb}$: C, 34.16; H, 4.09; N 3.79. Found: C, 34.01; H, 4.06; N, 3.74.

Synthesis of $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{NCCH}_3)\{\kappa^2(\text{N},\text{C})\text{-(NH}_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{-2-C}_6\text{H}_4)\}](\text{SbF}_6)$ (13c).



$\text{Cp}^*\text{RhCl}[\kappa^2(\text{N},\text{C})\text{-(NH}_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{-2-C}_6\text{H}_4)]$ (279.5 mg, 0.526 mmol), AgSbF_6 (193.0 mg, 0.5617 mmol) and acetonitrile (0.5 mL) were added to a CH_2Cl_2 solution (5.0 mL) at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature, a yellow suspension was dried under reduced pressure. The remaining solid was dissolved in CH_2Cl_2 and filtered through a Celite pad. After removal of solvents from the crude mixture recrystallization from CH_2Cl_2 and ether gave orange crystals (293.4 mg, 72% yield): ^1H NMR (399.8 MHz, CD_2Cl_2 , RT): δ 1.41 (s, 15H; $\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$), 2.33 (s, 3H; CH_3CN), 4.58-4.74 (br, 2H; $\text{NH}_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}_6\text{H}_4$), 6.27-7.59 (m, 14H; $\text{NH}_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}_6\text{H}_4$) ppm; $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.5 MHz, CD_2Cl_2 , -30°C): δ 4.1 (CH_3CN), 8.7 ($\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$), 78.1 ($\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4$), 97.2 ($\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$, $J_{\text{CRh}} = 5.8$ Hz), 123.1 (CH_3CN , $^2J_{\text{CRh}} = 6.7$ Hz), 123.7, 127.9 (overlapped), 128.6, 128.7, 128.9, 129.1, 136.3, 144.2, 146.9, 154.3, 166.2 ($\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4$, $^1J_{\text{CRh}} = 28.7$ Hz) ppm; IR (KBr) ν : 3351, 3296, 3058, 3035, 2987, 2919, 2318, 2288, 1573, 1514, 1492, 1444, 1379, 1228, 1132, 1042, 1024, 768, 754, 734, 705, 657 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{F}_6\text{N}_2\text{RhSb}$: C, 48.15; H, 4.43; N, 3.62. Found: C, 48.14; H, 4.45; N, 3.73.

Synthesis of $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{NCCH}_3)\{\kappa^2(\text{N},\text{C})\text{-(NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-2-C}_6\text{H}_4)\}](\text{SbF}_6)$ (13d).



The chloride complex $\text{Cp}^*\text{RhCl}[\kappa^2(\text{N},\text{C})\text{-(NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-2-C}_6\text{H}_4)]$ (177.6 mg, 0.436 mmol), AgSbF_6 (158.9 mg, 0.462 mmol) and acetonitrile (0.2 mL), was added to a CH_2Cl_2 solution (5.0 mL) at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature, a yellow suspension was dried under reduced pressure. The remaining solid was dissolved in CH_2Cl_2 and filtered through a Celite pad. After removal of solvents from the crude mixture recrystallization from CH_2Cl_2 and ether gave orange crystals (217.5 mg, 77% yield): ^1H NMR (399.8 MHz, CD_2Cl_2 , RT): δ 1.45 (br, 6H; $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4$), 1.70 (s, 15H; $\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$), 2.27 (s, 3H; CH_3CN), 3.62 (br, 2H; $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4$), 6.80-7.44 (m, 4H; $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4$) ppm; $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.5 MHz, CD_2Cl_2 , RT): δ 3.9 (CH_3CN), 9.5 ($\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$), 31.5 ($\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4$), 65.6 ($\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4$), 97.3 ($\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$, $^1J_{\text{CRh}} = 5.7$ Hz), 122.8, 122.9, 124.5, 127.7, 136.0, 157.0, 162.8 ($\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4$, $^1J_{\text{CRh}} = 27.8$ Hz) ppm; IR (KBr) ν : 3336, 3289, 3036, 2969, 2930, 2315, 2286, 1590, 1574, 1523, 1451, 1427, 1385, 1367, 1307, 1281, 1254, 1180, 1146, 1110, 1077, 1021, 947, 865, 762, 736, 657 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{F}_6\text{N}_2\text{RhSb}$: C, 38.86; H, 4.66; N, 4.32. Found: C, 38.59; H, 4.67; N, 4.10

NMR Monitoring of a Mixture of Amidoiridium Complex and H_2 .

An NMR tube equipped with a J-Young valve was loaded with Cp*Ir[$\kappa^2(N,C)$ -{NHC(C₆H₅)₂-2-C₆H₄}] (4.3 mg, 7.3×10^{-3} mmol) in 0.50 mL of THF-*d*₈, and the solution was degassed via freeze-pump-thaw cycles with liquid nitrogen. After the NMR tube was then filled with H₂ at room temperature for 20 min, ¹H NMR spectra were recorded.

Formation of Hydrido(amine)iridium Complex by Treatment of Cationic Iridium Complex 13a and H₂.

An NMR tube equipped with a J-Young valve was loaded with [Cp*Ir(NCCH₃){ $\kappa^2(N,C)$ -(NH₂C(C₆H₅)₂-2-C₆H₄)}](SbF₆) (**13a**) (7.0 mg, 8.1×10^{-3} mmol) and triethylamine (0.8 mg, 7.9×10^{-3} mmol) in 0.50 mL of THF-*d*₈. After the solution was degassed via freeze-pump-thaw cycles, the system was then filled with H₂ at room temperature for 20 min. The ¹H NMR spectrum acquired immediately afterward at room temperature showed the formation of hydrido(amine)iridium complex.

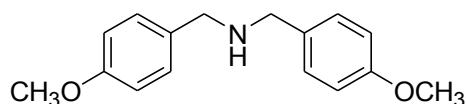
General Procedure for Hydrogenation of *N*-(1-Phenylethylidene)benzylamine.

In a typical experiment, a 50-mL stainless steel autoclave equipped with a pressure gauge and a magnetic stirrer was loaded with the cationic complex **1a** (1.0×10^{-2} mmol), *N*-(1-Phenylethylidene)benzylamine (209 mg, 1.00 mmol), and molecular sieves 4A (0.4 g) under argon atmosphere. After the loading of AgSbF₆ (10.3 mg, 3.0×10^{-2} mmol) in 2-propanol (2 mL), the autoclave was flushed with H₂ and then pressurized to 3.0 MPa. The reaction mixture was stirred in a water bath at 30 °C for 2 h. After carefully venting hydrogen, a sample of the reaction mixture was passed through a small amount of Celite and dried under reduced pressure. The yield was determined by ¹H NMR using triphenylmethane (244.3 mg, 1.00 mmol) as an internal standard.

General Procedure for Hydrogenation of Nitriles.

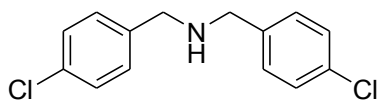
In a typical experiment, a 50-mL stainless steel autoclave equipped with a pressure gauge and a magnetic stirrer was loaded with the cationic complex (1.0×10^{-2} mmol), the nitrile substrate (1.00 mmol), and molecular sieves 4A (0.4 g) under argon atmosphere. After the loading of AgSbF₆ (13.7 mg, 4.0×10^{-2} mmol) in THF (2 mL) and triethylamine (5.1 mg, 5.0×10^{-2} mmol), the autoclave was flushed with H₂ and then pressurized to 1.0 MPa. The reaction mixture was stirred in a water bath at 60 °C. After carefully venting hydrogen, a sample of the reaction mixture was passed through a small amount of Celite and dried under reduced pressure. The yield of dibenzylamine was determined by ¹H NMR using triphenylmethane (24.4 mg, 0.100 mmol) as an internal standard. Other product amines were obtained after purification by a recycling preparative HPLC

***N,N*-Bis[(4-methoxyphenyl)methyl]amine**



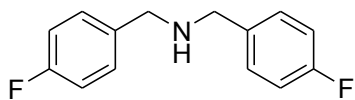
Isolated yield: 87% yield. ^1H NMR (399.8 MHz, CDCl_3 , RT): δ 3.72 (s, 4H; CH_2), 3.79 (s, 6H; OCH_3), 6.86, 7.24 (each d, 4H; C_6H_4 , $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.5 MHz, CDCl_3 , RT): δ 52.5, 55.4, 113.9, 129.5, 132.4, 158.7; LR-ESI-MS (ESI+): m/z 258.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($m_{\text{theor}} = 258.15$). This is a known compound and the spectral data are identical to those reported in the literature.⁹

***N,N*-Bis[(4-chlorophenyl)methyl]amine**



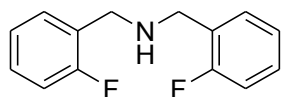
Isolated yield: 32% yield. ^1H NMR (399.8 MHz, CDCl_3 , RT): δ 3.75 (s, 4H; CH_2), 7.25–7.30 (m, 8H; C_6H_4); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.5 MHz, CDCl_3 , RT): δ 52.4, 128.6, 129.6, 132.8, 138.6; LR-ESI-MS (ESI+): m/z 266.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($m_{\text{theor}} = 266.05$). This is a known compound and the spectral data are identical to those reported in the literature.⁹

***N,N*-Bis[(4-fluorophenyl)methyl]amine**



Isolated yield: 50% yield. ^1H NMR (399.8 MHz, CDCl_3 , RT): δ 3.75 (s, 4H; CH_2), 6.98–7.03, 7.25–7.31 (each m, 4H; C_6H_4); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.5 MHz, CDCl_3 , RT): δ 52.4, 115.3 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.1$ Hz), 129.8 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.6$ Hz), 135.9 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.9$ Hz), 162.0 (d, $^1J_{\text{CF}} = 245.4$ Hz); $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376.2 MHz, CDCl_3 , RT): δ -115.8; LR-ESI-MS (ESI+): m/z 234.06 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($m_{\text{theor}} = 234.11$). This is a known compound and the spectral data are identical to those reported in the literature.⁹

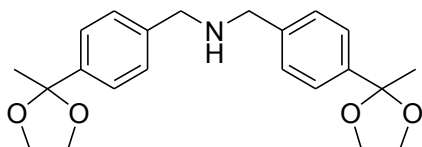
***N,N*-Bis[(2-fluorophenyl)methyl]amine (6e)**



Isolated yield: 72% yield. ^1H NMR (399.8 MHz, CDCl_3 , RT): δ 3.80 (s, 4H; CH_2), 6.92–6.97 (each m, 2H; C_6H_4), 7.06–7.11 (each m, 4H; C_6H_4), 7.25–7.31 (each m, 2H; C_6H_4); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.5 MHz, CDCl_3 , RT): δ 52.6, 114.0 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.1$ Hz), 115.0 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.1$ Hz), 123.7 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.9$ Hz), 129.9 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.6$ Hz), 142.8 (d, $^3J_{\text{CF}} = 6.7$ Hz), 163.1 (d, $^1J_{\text{CF}} = 245.4$ Hz); $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376.2 MHz, CDCl_3 , RT): δ -113.3;

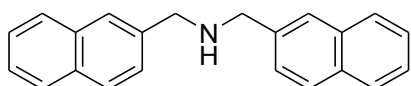
LR-ESI-MS (ESI+): m/z 234.06 $[M+H]^+$ ($m_{\text{theor}} = 234.11$). This is a known compound and the spectral data are identical to those reported in the literature.¹⁰

***N,N*-Bis[4-(1,1-ethylenedioxy)ethyl]phenylamine (6f)**



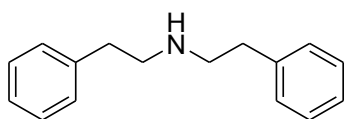
Isolated yield: 67% yield. ¹H NMR (399.8 MHz, CDCl₃, RT): δ 1.64 (s, 6H; CH₃), 3.75–3.76 (m, 4H; O CH₂ CH₂O), 3.80 (s, 4H; CH₂), 4.01–4.02 (m, 4H; O CH₂ CH₂O), 7.31, 7.43 (each d, 4H; C₆H₄, ³J_{HH} = 8.3 Hz); ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃, RT): δ 27.7, 52.8, 64.5, 108.9, 125.5, 128.2, 139.5, 142.2; HR-ESI-MS (ESI+): m/z 370.2032 $[M+H]^+$ ($m_{\text{theor}} = 370.2018$).

***N,N*-Di(2-naphthylmethyl)amine (6g)**



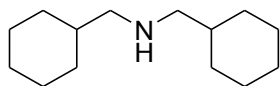
Isolated yield: 74% yield. ¹H NMR (399.8 MHz, CDCl₃, RT): δ 4.01 (s, 4H; CH₂), 7.44–7.52 (m, 6H; C₁₀H₇), 7.79–7.84 (m, 8H; C₁₀H₇); ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃, RT): δ 53.3, 125.7, 126.1, 126.68, 126.73, 127.76, 127.81, 128.2, 132.8, 133.6, 137.8; LR-ESI-MS (ESI+): m/z 298.11 $[M+H]^+$ ($m_{\text{theor}} = 298.16$). This is a known compound and the spectral data are identical to those reported in the literature.¹¹

***N,N*-Di(2-phenylethyl)amine (6h)**



Isolated yield: 49% yield. ¹H NMR (399.8 MHz, CDCl₃, RT): δ 2.78–2.82, 2.89–2.93 (each m, 4H; CH₂ CH₂), 7.16–7.29 (each m, 4H; C₆H₄); ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃, RT): δ 36.3, 51.0, 126.3, 128.6, 128.8, 139.9; LR-ESI-MS (ESI+): m/z 226.11 $[M+H]^+$ ($m_{\text{theor}} = 226.16$). This is a known compound and the spectral data are identical to those reported in the literature.¹²

***N,N*-Di(cyclohexylmethyl)amine (6i)**

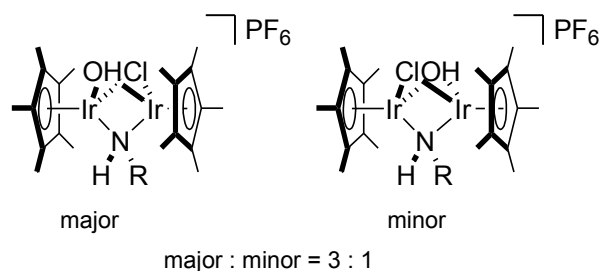


Isolated yield: 59% yield. ^1H NMR (399.8 MHz, CDCl_3 , RT): δ 0.83-0.92 (m, 4H; C_6H_{11}), 1.12–1.27 (m, 6H; C_6H_{11}), 1.42–1.48 (m, 2H; C_6H_{11}), 1.63–1.72 (m, 10H; C_6H_{11}), 2.39 (d, 4H; CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.5 MHz, CDCl_3 , RT): δ 26.2, 26.8, 31.6, 37.8, 57.0; GC-MS: m/z 209.3 $[\text{M}]^+$ ($m_{\text{theor}} = 209.2$). This is a known compound and the spectral data are identical to those reported in the literature.⁹

【Chapter 5に関する実験項（p.215）は未公開の内容を含むため、インターネット上での公表を行わない。】

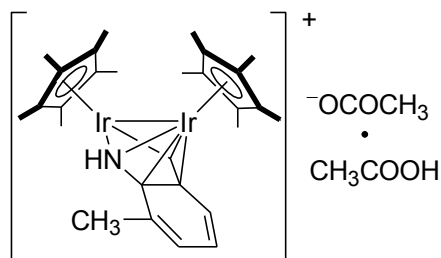
Supplement Chapter

Synthesis of $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\mu\text{-OH})\{\mu\text{-NH}(3\text{-CH}_3\text{-2-C}_6\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_3)\}\text{IrCp}^*][\text{PF}_6](16)$.



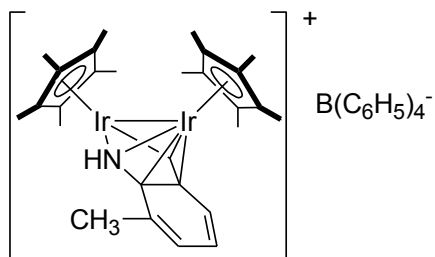
To a suspension of $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ (0.35 g, 0.43 mmol), KOH (0.081 g, 1.4 mmol), and KPF_6 (0.12 g, 0.63 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added 2-phenyl-3-methylaniline (0.080 g, 0.43 mmol), and the mixture was stirred at room temperature under Ar atmosphere during 19 h. The solvent was removed under reduced pressure. After the reaction mixture in CH_2Cl_2 was filtered through celite pad, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was washed with pentane and dried under vacuum. Recrystallization from CH_2Cl_2 and hexane afforded yellow crystals. Isolated yield: 63% as a 3:1 mixture. ^1H NMR (399.8 MHz, CD_2Cl_2 , rt, δ /ppm): major: 0.52 (br, 1H; OH), 1.367 (s, 30H; $\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$), 2.09 (s, 3H; CH_3), 3.04 (br, 1H; NHR), 6.88-7.58 (m, 8H; 3- CH_3 -2- $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_3$). minor: 1.372 (s, 30H; $\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$), 2.14 (s, 3H; CH_3). Anal. Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{ClF}_6\text{Ir}_2\text{NOP}$: C 38.31, H 4.19, N 1.48. Found: C 38.66, H 4.19, N 1.48.

Synthesis of 18a.



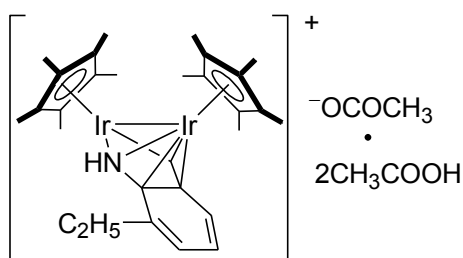
A mixture of $\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{OCOCH}_3)_2$ (0.14 g, 0.32 mmol) and 2,6-dimethylaniline (0.051 g, 0.42 mmol) was refluxed in toluene (3 mL) for 60 h. After the solvent was removed under reduced pressure, recrystallization from CH_2Cl_2 and hexane afforded red crystals. Isolated yield: 54%. ^1H NMR (399.8 MHz, CD_2Cl_2): δ 1.75 (s, 15H, $\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$), 1.95 (s, 6H, $(\text{CH}_3\text{COO})\text{CH}_3\text{COOH}$), 2.11 (s, 15H, $\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$), 2.34 (s, 3H, $\text{NHC}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)\text{CH}$), 6.49 (s, 1H, $\text{NHC}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)\text{CH}$), 6.71-7.16 (m, 3H, $\text{NHC}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)\text{CH}$), 10.09 (br, 1H, $\text{NHC}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)\text{CH}$), 12.03 (br, 1H, CH_3COOH). ^{13}C NMR (100.5 MHz, CD_2Cl_2): δ 9.0 ($\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$), 10.7 ($\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$), 17.9 ($\text{NHC}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)\text{CH}$), 23.4 (CH_3COO), 88.7 ($\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$), 90.4 ($\text{C}_5(\text{CH}_3)_5$), 109.0, 115.4, 119.6 ($\text{NHC}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)\text{CH}$), 125.7, 127.5, 128.5, 132.7, 175.3($(\text{CH}_3\text{COO})\text{CH}_3\text{COOH}$). Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{NIr}_2\text{O}_4$: C, 43.08; H, 5.08; N, 1.57. Found: C, 42.80; H, 5.19; N, 1.79.

Synthesis of 18a'.



A mixture of Cp*Ir(OCOCH₃)₂ (0.092 g, 0.21 mmol) and 2,6-dimethylaniline (0.25 g, 2.0 mmol) was refluxed in toluene (10 mL) for 84 h. The solvent was removed under reduced pressure. Na₂CO₃ (0.047 g, 0.44 mmol) and NaBPh₄ (0.15 g, 0.43 mmol) was added to a solution of CH₂Cl₂ (5 mL). After the reaction mixture in CH₂Cl₂ was filtered through a pad of Celite, removal of the solvent under reduced pressure gave the product. Red crystals suitable for X-ray crystallography were obtained by slow diffusion of diethyl ether into the solution in CH₂Cl₂. Isolated yield: 55%. ¹H NMR (399.8 MHz, CD₂Cl₂): δ 1.69 (s, 15H, C₅(CH₃)₅), 2.09 (s, 15H, C₅(CH₃)₅), 2.18 (s, 3H, NHC₆H₃(CH₃)CH), 6.58 (s, 1H, NHC₆H₃(CH₃)CH), 6.76-7.33 (m, 24H). ¹³C NMR (100.5 MHz, CD₂Cl₂): δ 9.0 (C₅(CH₃)₅), 10.5 (C₅(CH₃)₅), 16.6 (NHC₆H₃(CH₃)CH), 88.8 (C₅(CH₃)₅), 90.5 (C₅(CH₃)₅), 108.1, 113.9, 120.6, 125.6, 125.96, 128.06, 129.2, 129.7, 136.0, 164.1 (q, ¹J_{BC} = 49 Hz). MS (ESI⁺): 772.2. Anal. Calcd for C₅₂H₅₈BNi₂: C, 57.18; H, 5.35; N 1.28. Found: C, 57.38; H, 5.38; N, 1.42

Synthesis of 18b.



A mixture of Cp*Ir(OCOCH₃)₂ (0.37 g, 0.83 mmol) and 2-methyl-6-ethylaniline (0.15 g, 1.11 mmol) was refluxed in toluene (30 mL) for 60 h. The red solution was concentrated *in vacuo*, and the residue was washed with hexane (10 mL×3). After the crude product was extracted with diethyl ether, the product was crystallized from the filtrate. Recrystallization from diethyl ether afforded red crystals. Isolated yield: 46%. ¹H NMR (399.8 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (t, ³J = 7.3 Hz, 3H; NHC₆H₃(CH₂CH₃)CH), 1.73 (s, 15H, C₅(CH₃)₅), 2.06 (s, 9H, (CH₃COO)·2CH₃COOH), 2.09 (s, 15H, C₅(CH₃)₅), 2.52 (dq, ³J = 7.3 and 7.7 Hz, 1H, NHC₆H₃(CH₂CH₃)CH), 2.84 (dq, ³J = 7.3 and 7.7 Hz, 1H, NHC₆H₃(CH₂CH₃)CH), 6.40 (s, 1H, NHC₆H₃(CH₂CH₃)CH), 6.67 (d, ³J = 8.9 Hz, 1H, NHC₆H₃(CH₂CH₃)CH), 7.03-7.15 (m, 2H, NHC₆H₃(CH₂CH₃)CH), 10.10 (br, 1H, NHC₆H₃(CH₂CH₃)CH); ¹³C NMR (100.5 MHz, CDCl₃): δ 8.9 (C₅(CH₃)₅), 10.7 (C₅(CH₃)₅), 12.4 (NHC₆H₃(CH₂CH₃)CH), 22.8 (CH₃COO), 23.4 (NHC₆H₃(CH₂CH₃)CH), 88.4 (C₅(CH₃)₅), 90.1 (C₅(CH₃)₅), 108.6, 115.0, 118.8, 125.2, 125.4, 127.2, 138.2, 175.7(CH₃COO). MS (ESI⁺): 786.2. Anal. Calcd for C₃₅H₅₁Ir₂NO₆: C, 43.51; H, 5.32; N, 1.45. Found: C, 42.80; H, 5.23; N, 1.79

X-ray Structure Determination.

All measurements were performed using a Rigaku Saturn CCD area detector equipped with graphite-monochromated Mo- $K\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71070 \text{ \AA}$) under a nitrogen stream at 193 K. Indexing was performed from seven images. The crystal-to-detector distance was 45.05 mm. Data were collected to a maximum 2θ value of 55.0° . A total of 720 oscillation images were collected. A sweep of the data was carried out by using ω scans from -110.0 to 70.0° in 0.5° steps at $\chi = 45.0^\circ$ and $\phi = 0.0^\circ$. A second sweep was performed by using ω scans from -110.0 to 70.0° in 0.5° steps at $\chi = 45.0^\circ$ and $\phi = 90.0^\circ$. Intensity data were collected for the Lorentz-polarization effects as well as for the absorption. Structure solution and refinement were performed using the CrystalStructure program package. The heavy-atom positions were determined by a direct-program method (SIR2002), and the remaining non-hydrogen atoms were determined by the subsequent use of Fourier techniques (DIRDIF99). An empirical absorption correction based on equivalent reflections was applied to all data. All non-hydrogen atoms were refined anisotropically by full-matrix least-squared techniques based on F^2 . All hydrogen atoms were constrained to be attached to their parent atom. The relevant crystallographic data are compiled in Table S1-S4.

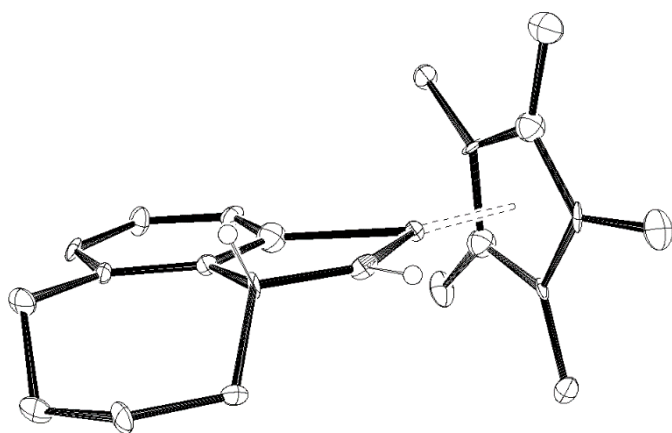


Figure S-1. ORTEP diagram of **3b** with 50% probability ellipsoids (preliminary data). All hydrogens except amine protons are omitted for clarity.

Table S1. Crystallographic data for 4c·PhOH, 7a' and 7b.

	4c·PhOH	7a'	7b
empirical formula	C ₄₁ H ₄₂ NO ₂ Rh	C ₅₄ H ₈₈ Ir ₂ N ₂ O ₂ Si ₂	C ₂₁ H ₂₈ IrN
formula weight	683.69	1237.91	486.68
crystal color	orange	yellow	red
crystal system	monoclinic	orthorhombic	tetragonal
space group	<i>P21/c</i> (#14)	<i>P2₁2₁2₁</i> (#19)	<i>P4₂</i> (#77)
<i>a</i> , Å	9.8148(9)	12.9720(10)	20.9674(9)
<i>b</i> , Å	20.7437(17)	12.9484(10)	
<i>c</i> , Å	16.496(2)	31.852(3)	8.6169(5)
α , deg			
β , deg	98.541(5)		
γ , deg			
<i>V</i> , Å ³	3321.3(6)	5350.0(8)	3788.3(4)
<i>Z</i>	4	4	8
<i>D</i> _{calcd} , g cm ⁻³	1.367	1.537	1.707
<i>F</i> ₀₀₀	1424	2496.00	1904.00
μ , cm ⁻¹ (MoK α)	5.495	50.680	70.685
no. of reflections	26255	39621	29354
measured			
no. of unique reflections	7536	12112	29354
no. of variables	451	648	472
<i>R</i> 1(<i>I</i> >2.00 σ (<i>I</i>))	0.0606	0.0299	0.0630
w <i>R</i> 2 (All reflections)	0.1631	0.0948	0.1624
Flack Parameter		0.004(8)	0.030(13)
GOF on <i>F</i> ²	0.998	1.000	1.013

$$R1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|, wR2 = [\sum(w(F_o^2 - F_c^2)^2) / \sum w(F_o^2)^2]^{1/2}.$$

Table S2. Crystallographic data for 7c and 8c.

	7c	8c
empirical formula	C ₂₁ H ₃₀ IrN	C ₂₁ H ₃₂ IrN
formula weight	488.69	490.71
crystal color	red	yellow
crystal system	orthorhombic	monoclinic
space group	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (#19)	<i>P</i> 2 ₁ (#4)
<i>a</i> , Å	8.996(2)	9.41260
<i>b</i> , Å	12.629(3)	17.37050
<i>c</i> , Å	16.861(4)	23.92200
α , deg		
β , deg		93.29800
γ , deg		
<i>V</i> , Å ³	1915.7(8)	3904.80674
<i>Z</i>	4	8
<i>D</i> _{calcd} , g cm ⁻³	1.694	1.669
<i>F</i> ₀₀₀	960.00	1936.00
μ , cm ⁻¹ (MoK α)	69.890	68.580
no. of reflections measured	15517	31542
no. of unique reflections	4386	14837
no. of variables	239	971
<i>R</i> 1 (<i>I</i> > 2.00 σ (<i>I</i>))	0.0219	0.0393
w <i>R</i> 2 (All reflections)	0.0718	0.1105
Flack Parameter	0.008(11)	0.012(11)
GOF on <i>F</i> ²	1.000	1.001

$$R1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|, wR2 = [\sum(w(F_o^2 - F_c^2)^2) / \sum w(F_o^2)^2]^{1/2}.$$

Table S3. Crystallographic data for 13a, 13b and 13c.

	13a	13b	13c
empirical formula	C ₃₁ H ₃₄ F ₆ IrN ₂ Sb	C ₂₁ H ₃₀ F ₆ IrN ₂ Sb	C ₃₁ H ₃₄ F ₆ N ₂ RhSb
formula weight	862.58	738.44	773.27
crystal color	Yellow	Yellow	Yellow
crystal system	Monoclinic	Monoclinic	orthorhombic
space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> (#14)	<i>P</i> 2 ₁ (#4)	<i>Pbca</i> (#61)
<i>a</i> , Å	27.2990(11)	8.6160(17)	17.733(2)
<i>b</i> , Å	11.0883(5)	8.9487(16)	17.525(2)
<i>c</i> , Å	20.9653(10)	15.580(3)	19.791(2)
α, deg			
β, deg	106.5910(10)	91.808(2)	
γ, deg			
<i>V</i> , Å ³	6082.0(5)	1200.6(4)	6150.5(12)
<i>Z</i>	8	2	8
<i>D</i> _{calcd} , g cm ⁻³	1.884	2.042	1.670
<i>F</i> ₀₀₀	3328.00	704.00	3072.00
μ, cm ⁻¹ (MoKα)	53.310	67.317	14.720
no. of reflections	66390	9682	48641
measured			
no. of unique reflections	13917	5378	7039
no. of variables	807	310	404
<i>R</i> 1(<i>I</i> > 2.00σ(<i>I</i>))	0.0439	0.0312	0.0618
w <i>R</i> 2 (All reflections)	0.1095	0.0880	0.1286
Flack Parameter			
GOF on <i>F</i> ²	1.000	1.000	1.000

$$R1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|, wR2 = [\sum(w(F_o^2 - F_c^2)^2) / \sum w(F_o^2)^2]^{1/2}.$$

Table S4. Crystallographic data for 13d and 18a'.

	13d	18a'
empirical formula	C ₂₁ H ₃₀ F ₆ N ₂ RhSb	C ₅₂ H ₅₈ BIr ₂ N
formula weight	649.13	1092.29
crystal color	Yellow	red
crystal system	Triclinic	triclinic
space group	<i>P</i> -1 (#2)	<i>P</i> -1(#2)
<i>a</i> , Å	8.502(5)	10.939(3)
<i>b</i> , Å	11.007(6)	19.709(5)
<i>c</i> , Å	13.633(7)	20.261(5)
α , deg	96.292(6)	86.938(5)
β , deg	93.694(8)	87.160(6)
γ , deg	106.951(6)	88.777(6)
<i>V</i> , Å ³	1206.7(11)	4356(2)
<i>Z</i>	2	4
<i>D</i> _{calcd} , g cm ⁻³	1.786	1.665
<i>F</i> ₀₀₀	640.00	2144.00
μ , cm ⁻¹ (MoK α)	18.561	61.566
no. of reflections measured	9639	35521
no. of unique reflections	5312	19136
no. of variables	310	1125
<i>R</i> 1 (<i>I</i> > 2.00 σ (<i>I</i>))	0.0401	0.0410
w <i>R</i> 2 (All reflections)	0.1148	0.1285
Flack Parameter		
GOF on <i>F</i> ²	1.000	1.000

$$R1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}, wR2 = [\frac{\sum (w(F_o^2 - F_c^2)^2)}{\sum w(F_o^2)^2}]^{1/2}.$$

References

1. J. W. Kang, K. Moseley, P. M. Maitlis, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5970-5977.
2. Kang, J. W.; Maitlis, P. M. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *30*, 127-133.
3. Gutman, A. L.; Etinger, M.; Nisnevich, G.; Polyak, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4369-4379.
4. Arita, S.; Koike, T.; Kayaki, Y.; Ikariya, T. *Organometallics* **2008**, *27*, 2795-2802.
5. Arita, S.; Koike, T.; Kayaki, Y.; Ikariya, T. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1479-1485.
6. Päiviö, M.; Mavrynsky, D.; Leino, R.; Kanerva, L. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1452.
7. Itoh, T.; Matsushita, Y.; Abe, Y.; Han, S.; Wada, S.; Hayase, S.; Kawatsura, M.; Takai, S.; Morimoto, M.; Hirose, Y. *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 9228.
8. Hose, D. R. J.; Mahon, M. F.; Molloy, K. C.; Raynham, T.; Wills, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 691-703.
9. Lorentz-Petersen, L. L. R.; Jensen, P.; Madsen, R. *Synthesis* **2009**, 4110-4112.
10. ELI LILLY AND COMPANY Patent: WO2005/821 A1, **2005**.
11. Wang, X.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1119-1122.
12. Cui, X.; Dai, X.; Deng, Y.; Shi, F. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3665-3675.

業績リスト

投稿論文

(1) Efficient Dynamic Kinetic Resolution of Racemic Secondary Alcohols by a Chemoenzymatic System Using Bifunctional Iridium Complexes with C–N Chelate Amido Ligands

Sato, Y.; Kayaki, Y.; Ikariya T. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3635-3637. (Chapter 2)

(2) Azametallametalloocene Formation via Double sp^3 C–H Activation of 6-Substituted *ortho*-Toluidines by a Half-sandwich Acetatoiridium Complex

Sato, Y.; Kayaki, Y.; Ikariya T. *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 188-190. (Supplement Chapter)

(3) Cationic Iridium and Rhodium Complexes with C–N Chelating Primary Benzylic Amine Ligands as Potent Catalysts for Hydrogenation of Unsaturated Carbon–Nitrogen Bonds

Sato, Y.; Kayaki, Y.; Ikariya T. *Organometallics* **2016**, *35*, 1257-1264. (Chapter 4)

(4) Comparative Study of Bifunctional Mononuclear and Dinuclear Amidoiridium Complexes with Chiral C–N Chelating Ligands for the Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones

Sato, Y.; Kayaki, Y.; Ikariya T. *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 2924-2931. (Chapter 3)