

学位論文題名

Studies on Asymmetric Hydrogenation of
Aromatic Ketones Catalyzed by the
TolBINAP/DMAPEN-Ruthenium (II) Complexes(TolBINAP/DMAPEN-ルテニウム(II)錯体触媒を用いる
芳香属ケトン類の不斉水素化反応に関する研究)

学位論文内容の要旨

光学活性第二級アルコール類は、医薬、農薬、香料などの優れた生物機能を示す化合物の有用な合成中間体である。また、液晶などに代表される機能性材料の構成要素としても期待されている。その代表的な合成法として対応するケトン類の不斉還元反応がある。化学量論量あるいは触媒量の光学活性修飾剤存在下、水素化金属反応剤で還元する方法が一般的に用いられてきた。高い反応性と一般性を示す反応例も報告されているが、この反応の本質はヒドロメタル化であり、金属アルコールシドが生成物となる。加水分解操作を経て目的とするアルコールが得られるが、同時に多量の含金属廃棄物を生じる。無駄であるだけでなく、環境に大きな負担を強いることになる。それに対して不斉水素化反応は、微量の光学活性配位子をもつ金属錯体存在下、ケトンと水素分子から直接光学活性アルコールを与える理想的な変換反応である。高い活性と優れた不斉環境をもつ触媒があれば実用性の高い方法論となるため、40年以上にも渡り、国の内外で精力的に研究開発が行われてきた。

我々の研究室では、光学活性ジホスフィンとジアミンをともに配位子とするルテニウム錯体が、官能基をもたない単純ケトン類の不斉水素化反応において極めて高い活性とエナンチオ選択性を示す触媒になることを見出した。最高 240 万回の触媒回転数と 99% 以上の鏡像体過剰率を達成し、この反応でもっとも優れた機能をもつ触媒として評価されている。また、最近の研究において、ジアミン配位子の構造が、水素化触媒の反応性と立体選択性に大きく影響することが明らかとなった。例えば、光学活性ジホスフィン (*S*)-TolBINAP [(*S*)-2,2'-ビス(ジ-4-トリルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル] と光学活性 1,2-ジアミン (*S,S*)-DPEN [(*S,S*)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] を配位子とするルテニウム錯体 $\text{RuCl}_2[(\textit{S})\text{-tolbinap}][(\textit{S,S})\text{-dpen}]$ は、2-プロパノール中、塩基の存在下、鎖状の芳香属ケトン類、複素環をもつケトン類、 α,β -不飽和ケトン類の水素化反応において高い触媒活性とエナンチオ選択性を示すが、立体的にかさ高い第三級アルキルケトン類に対しては満足な反応性、立体選択性を示さない。一方、(*S*)-TolBINAP と平板な構造をもつ α -ピコリルアミンを配位子とする錯体は、第三級アルキルケトン類に対して特異的に高いエナンチオ選択性を示す。

上記の結果を踏まえ、本研究では 1,2-ジアミン型配位子の窒素上に置換基をもつ新規錯体を合成し、新たな不斉水素化触媒機能の開発を目的として検討を行った。すなわち、一連の光学活性 *N,N*-二置換 1,2-ジアミンと TolBINAP を配位子とする新規ルテニウム錯体を合成し、このものを触媒と

する単純な芳香属ケトン類、アリールグリオキサールジアルキルアセタール類の不斉水素化反応、および α 位に分枝構造をもつラセミ体ケトン類の動的速度論分割を経る不斉水素化反応について検討した。さらに、触媒のエナンチオ面選択の機構についての考察を行った。

本論文は4章から構成されており、第1章では、序論として本研究の背景と目的について述べた。

第2章では、まず、検討に用いた光学活性ジアミンの構造デザインについて詳述した。次に、アセトフェノンの不斉水素化反応を標準反応とし、種々の (S)-TolBINAP/光学活性ジアミン-ルテニウム錯体の触媒機能を検証した。(S)-TolBINAP/(R)-DMAPEN-ルテニウム錯体触媒 (DMAPEN = 2-ジメチルアミノ-1-フェニルエチルアミン) がもっとも良好な反応性とエナンチオ選択性を示した。また、(S)-TolBINAP/*N,N*-二置換 1,2-ジアミン触媒と (S)-TolBINAP/無置換 1,2-ジアミン触媒とでは、いずれも (S)-TolBINAP を配位子とするにも関わらず、互いに反対のエナンチオ面を選択する傾向があることを見出した。

第3章では、上記の検討でもっとも優れた機能を示した (S)-TolBINAP/(R)-DMAPEN-ルテニウム錯体触媒の特性に焦点を置いて検討した。まず、触媒として用いる $\text{RuCl}_2[(S)\text{-tolbinap}][(R)\text{-dmapen}]$ の合成条件を最適化した。この錯体を種々のケトン類の不斉水素化反応に適用した。単純なアルキルアリールケトンに対して高いエナンチオ選択性を示した。とくに第二級アルキル基をもつ基質の反応に優れ、最高 99% 以上の光学収率が得られた。アリールグリオキサールジアルキルアセタールの水素化反応においては、これまでで最高の光学収率 98% を達成した。さらに、 α -アミドプロピオフェノンなどのラセミ体 α 位ヘテロ原子置換ケトン類の不斉水素化反応では、動的速度論分割を経ることで二つの連続する不斉点を効果的に制御し、4 種類の立体異性体が可能な β 位ヘテロ原子置換アルコールの中から 1 種類だけをほぼ完璧な選択性で合成することに成功した。(S)-TolBINAP/(R)-DMAPEN-ルテニウム錯体が、ヘテロ原子の有無に関わらず、もっとも基質一般性の高い α 位分枝芳香属ケトン類の不斉水素化触媒であることを明らかにした。

第4章では、 $\text{RuCl}_2[(S)\text{-tolbinap}][(R)\text{-dmapen}]$ の X 線結晶構造解析結果をもとに、ケトン類の不斉水素化反応におけるエナンチオ面識別の機構について考察した。本触媒が芳香属ケトン基質のアリール基の平板な形状とアルキル鎖の立体的形状を識別する「形状認識型不斉環境」をもつとの結論に至った。アルキル鎖上のヘテロ原子置換の有無は選択性に影響しない。また、触媒を形成する二つの光学活性配位子の機能について明らかにした。すなわち、ジホスフィン TolBINAP は高度なエナンチオ面識別を行う不斉反応場を提供し、ジアミン DMAPEN が水素結合を用いてケトン基質を不斉反応場に適切に導く役割を担う。ラセミ体 α 位ヘテロ原子置換ケトン類の動的速度論分割を経る不斉水素化反応における高いジアステレオ選択性は、Felkin-Anh 型の遷移状態モデルにより説明できる。すなわち、ケトンの α 位の置換基の中でもっともかさ高いものが、求核的に接近するルテニウムヒドリドのアンチペリプラナーに位置する遷移状態を経て反応が進行する。このとき、置換基の電気陰性度の影響は小さい。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 大 熊 毅
副 査 教 授 宮 浦 憲 夫
副 査 教 授 原 正 治
副 査 准教授 新 井 則 義

学 位 論 文 題 名

Studies on Asymmetric Hydrogenation of Aromatic Ketones Catalyzed by the TolBINAP/DMAPEN-Ruthenium (II) Complexes

(TolBINAP/DMAPEN-ルテニウム (II) 錯体触媒を用いる
芳香属ケトン類の不斉水素化反応に関する研究)

光学活性第二級アルコール類は、医薬、農薬、香料などの優れた生物機能を示す化合物の有用な合成中間体である。その代表的な合成法として対応するケトン類の不斉水素化反応がある。微量の光学活性配位子をもつ金属錯体存在下、ケトンと水素分子から光学活性アルコールを与える理想的な変換反応である。その有用性のため、40 年以上もの間、国の内外で精力的に研究開発が行われてきた。

当研究室では、光学活性ジホスフィンとジアミンをともに配位子とするルテニウム錯体が、官能基をもたない単純ケトン類の不斉水素化反応において極めて高い活性とエナンチオ選択性を示す触媒になることを見出した。最高 240 万回の触媒回転数と 99% 以上の光学収率を達成した。また、最近の研究において、ジアミン配位子の構造が、水素化触媒の反応性と立体選択性に大きく影響することが明らかとなった。

上記の結果を踏まえ、本研究では 1,2-ジアミン型配位子の窒素上に置換基をもつ新規錯体を合成し、新たな不斉水素化触媒機能の開発を目的として検討を行った。すなわち、一連の光学活性 *N,N*-二置換 1,2-ジアミンと TolBINAP (2,2' -ビス (ジ-4-トリルホスフィノ)-1,1' -ビナフチル) を配位子とする新規ルテニウム錯体を合成し、このものを触媒とする芳香属ケトン類、アリアルグリオキサルジアルキルアセタール類の不斉水素化反応、および α 位に分枝構造をもつラセミ体ケトン類の動的速度論分割を経る不斉水素化反応について検討した。

本論文は 4 章から構成されており、第 1 章では、序論として本研究の背景と目的について述べた。

第 2 章では、まず、検討に用いた光学活性ジアミンの構造デザインについて詳述した。次に、アセトフェノンの不斉水素化反応を標準反応とし、種々の (*S*)-TolBINAP/光学活性ジアミン-ルテニ

ウム錯体の触媒機能を検証した。(S)-TolBINAP/(R)-DMAPEN-ルテニウム錯体触媒 (DMAPEN = 2-ジメチルアミノ-1-フェニルエチルアミン) がもっとも良好な反応性とエナンチオ選択性を示した。また、(S)-TolBINAP/*N,N*-二置換 1,2-ジアミン触媒と (S)-TolBINAP/無置換 1,2-ジアミン触媒とでは、いずれも (S)-TolBINAP を配位子とするにも拘らず、互いに反対のエナンチオ面を選択する傾向があることを見出した。

第3章では、上記の検討でもっとも優れた機能を示した (S)-TolBINAP/(R)-DMAPEN-ルテニウム錯体触媒の特性に焦点を置いて検討した。まず、触媒として用いる $\text{RuCl}_2[(S)\text{-tolbinap}][(R)\text{-dmapen}]$ の合成条件を最適化した。この錯体を種々のケトン類の不斉水素化反応に適用した。アルキルアリールケトンに対して高いエナンチオ選択性を示した。とくに第二級アルキル基をもつ基質の反応に優れ、最高 99% 以上の光学収率が得られた。アリールグリオキサールジアルキルアセタールの水素化反応においては、これまでで最高の光学収率 98% を達成した。さらに、 α -アミドプロピオフェノンなどのラセミ体 α 位ヘテロ原子置換ケトン類の不斉水素化反応では、動的速度論分割を経ることで、4 種類の立体異性体が可能な β 位ヘテロ原子置換アルコールの中から 1 種類をほぼ完璧な選択性で合成することに成功した。

第4章では、 $\text{RuCl}_2[(S)\text{-tolbinap}][(R)\text{-dmapen}]$ の X 線結晶構造解析結果をもとに、ケトン類の不斉水素化反応におけるエナンチオ面識別の機構について考察した。本触媒が芳香属ケトンのアリール基の平板な形状とアルキル鎖の立体的形状を識別する「形状認識型不斉環境」をもつとの結論に至った。また、触媒を形成する二つの光学活性配位子の機能について明らかにした。すなわち、ジホスフィン TolBINAP は高度なエナンチオ面識別を行う不斉反応場を提供し、ジアミン DMAPEN が水素結合を用いてケトン基質を不斉反応場に適切に導く役割を担う。ラセミ体 α 位ヘテロ原子置換ケトン類の動的速度論分割を経る不斉水素化反応における高いジアステレオ選択性を、Felkin-Anh 型の遷移状態モデルにより説明した。

これを要するに、著者は、光学活性 *N,N*-二置換 1,2-ジアミンと TolBINAP を配位子とする新規ルテニウム錯体を合成し、このものを触媒とする単純な芳香属ケトン類、アリールグリオキサールジアルキルアセタール類、および α 位に分枝構造をもつラセミ体ケトン類の高立体選択的水素化反応の開発に成功した。本研究は不斉合成反応における新たな触媒設計指針を提案し、有機合成化学の発展に貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士 (工学) の学位を授与される資格あるものと認める。