

学 位 論 文 題 名

Ruthenium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation:
Development of the Direct Synthesis of Chiral β -Amino
Esters and the Novel Ruthenabicyclic Complexes(ルテニウム錯体触媒による不斉水素化反応: キラル β -アミノエステルの
直接的合成法と新規ルテナビシクロ錯体の開発)

学位論文内容の要旨

不斉水素化反応は、光学活性化合物を得るための最も有効な手法の一つである。本反応は一般に、少ない触媒量で収率良く生成物を与える高い効率と、廃棄物の副生を抑制できる環境調和性を併せ持つため、医薬品に代表される多くの有用物質合成において工業化されている。本研究では不斉水素化反応を基盤とする新しい物質合成プロセスの構築と、極めて高い反応性と立体選択性を示す触媒系の開発を目的とした。

光学活性 β -アミノ酸類は、特に医薬品製造におけるキラルビルディングブロックとして有用な化合物である。これまでに数多くの合成法が報告されているが、大規模合成に用いられている方法は、主にラセミ混合物の光学分割法や天然に多量に産する光学活性化合物を利用するキラルプール法に限られている。最近、酵素（生体触媒）を用いた手法も開発されているが、いずれも本質的な欠点を残したまま用いられている。それに対し触媒的不斉水素化反応は、上記のように高い効率と環境調和性を持つ理想的な合成手法になり得る。そのため、不斉水素化反応を用いた光学活性 β -アミノ酸類の合成研究が精力的に行われてきたが、水素化反応の前後に保護・脱保護等を含む間接的な多段階プロセスであったため、主要な大規模合成法とはなっていなかった。

上記背景に基づき、本研究では光学活性 β -アミノエステル類の効率的かつ直接的合成法の開発を目的に検討を行った。その結果、光学活性ジホスフィン-ルテニウム(II) 錯体触媒を用い、無保護 β -エナミンエステルの不斉水素化反応による光学活性 β -アミノエステルの合成に成功した。これにより、保護・脱保護の工程を省いた短段階合成法を確立した。さらに、入手容易な β -ケトエステルを基質に用い、反応系中で調製した β -エナミンエステルを水素化して光学活性 β -アミノエステルを合成する還元的不斉アミノ化反応へ展開した。最も直接的な合成プロセスとなった。

一方、光学活性第二級アルコール類も医薬、農薬、香料等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。我々の研究室では、光学活性ジホスフィンとジアミンを配位子とするルテニウム錯体が、単純ケトン類の不斉水素化反応において高い反応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。例えば、 $\text{RuCl}_2[(S)\text{-xylbinap}][[(S)\text{-daipen}]$ (XylBINAP = 2,2'-ビス-(ジ-3,5-キシリルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル, DAIPEN = 1,1-ジ(4-アニシル)-2-イソプロピル-1,2-エチレンジアミン) は、塩基の存在下、鎖状芳香族ケトン類、複素環を持つケトン類、アミノケトン類、 α 、 β -不飽和ケトン類等の不斉水素化反応において、最高 10 万回の触媒回転数と 99% の鏡像体過剰率 (enantiomeric excess: ee) を達成した。しかし、この触媒系には、高いエナンチオ選択性を得るために導入した 3,5-キシリル基による反応性の低下や、1-テトラロンのような環状芳香族ケトン類に対して十分な反応性、立体選択性を示さない等の解決すべき問題が残されていた。

このような背景のもと、本研究ではケトン類の不斉水素化反応において、従来の触媒を凌駕する高い反応性とエナンチオ選択性を示す、より理想に近い触媒系の開発を目的として検討を行った。その結果、まったく新しいユニークなルテナビシクロ [2.2.1] 骨格を有する錯体 (RUCY) が、反応性、エナンチオ選択性、基質一般性すべての面で最も優れた触媒性能を示すことが明らかになった。

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、はじめに、光学活性ジホスフィン-ルテニウム(II) 錯体触媒を用いた無保護 β -エナミンエステルの不斉水素化反応について、3-アミノクロトン酸メチルを標準基質として条件検討を行った。

反応のすみやかな進行には、酢酸等の酸の添加が不可欠であり、触媒に $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(R)\text{-dm-segphos}]$ (DM-SEGPPOS = (4,4'-ビ-1,3-ベンゾジオキソール)-5,5'-ジイルビス(ジ-(3,5-キシリル) ホスフィン)) を用いた場合に、収率 93%、95% ee で 3-アミノブタン酸メチルを得た。次に、 β -ケトエステルの還元的不斉アミノ化反応を検討した。触媒に 500 分の 1 当量の $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(R)\text{-dm-segphos}]$ 、窒素源として酢酸アンモニウムを用いることで、目的生成物を収率 92%、95% ee で得た。原料の β -ケトエステルが水素化された β -ヒドロキシエステルの副生をほぼ完全に抑制することができた。この反応は既に工業規模の製造プロセスに用いられており、年間 100 Kg 以上の光学活性 3-アミノブタン酸メチルを生産している。

第 3 章では、まず、新規なルテナビシクロ錯体 $\text{RuCl}[(S)\text{-daipena}][[(S)\text{-xylbinap}]$ (DAIPENA = アニシル基の 2 位がアニオンとなった DAIPEN) の調製法について記述した。次に、アセトフェノンの不斉水素化反応を標準反応として触媒機能を検証した。10 万分の 1 当量の触媒量でもわずか 6 分で反応が完結し、99% ee 以上の 1-フェニルエタノールが得られた。この反応での 1 分間当たりの触媒回転数は 35,000 回に達した。従来の錯体では満足な結果が得られなかった 1-テトラロンや 3-キヌクリジノン等の不斉水素化反応においても、高い触媒活性とエナンチオ選択性を示した。また、ルテナビシクロ錯体触媒は、アルコール系溶媒だけでなく塩化メチレンのような非プロトン性溶媒中でも活性を示す、DBU のような有機アミン塩基を活性化剤として使用できる、等の従来の錯体にはない特徴を持つことがわかった。この性質を活かし、 α -ヒドロキシケトンのような塩基に不安定な基質の不斉水素化反応に成功した。光学活性 1,2-ジオールを最高 98% ee で得た。

第 4 章では、ルテナビシクロ錯体の核磁気共鳴分析、質量分析、重水素化実験、X 線結晶構造解析結果をもとに、ケトンの不斉水素化反応における反応機構、エナンチオ面識別の様式について考察した。ルテナビシクロ構造は水素化反応をとおして保持され、対応する RuH 種がペリ 6 員環遷移状態を経てケトン還元するという結論に達した。ジホスフィン配位子 XylBINAP は高度なエナンチオ面識別を行う不斉反応場を提供し、ルテナビシクロ骨格で固定されたジアミンが水素結合を用いてケトン基質を不斉反応場に導く。ルテナビシクロ錯体触媒が従来の錯体に比べて高速かつ高エナンチオ選択的にケトン水素化できる理由として、適切に固定された不斉環境とアレーン炭素の Ru-H 結合へのトランス効果が寄与していることを示唆する結果を得た。

学位論文審査の要旨

主 査	教 授	原	正 治
副 査	教 授	大 熊	毅
副 査	准教授	藤 原	憲 秀
副 査	教 授	長谷川	靖 哉

学 位 論 文 題 名

Ruthenium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation: Development of the Direct Synthesis of Chiral β -Amino Esters and the Novel Ruthenabicyclic Complexes

(ルテニウム錯体触媒による不斉水素化反応: キラル β -アミノエステルの
直接的合成法と新規ルテナビシクロ錯体の開発)

不斉水素化反応は、光学活性化合物を得るための最も有効な手法の一つである。本反応は一般に、少ない触媒量で収率良く生成物を与える高い効率と、廃棄物の副生を抑制できる環境調和性を併せ持つため、医薬品に代表される多くの有用物質合成において工業化されている。本研究では不斉水素化反応を基盤とする新しい物質合成プロセスの構築と、極めて高い反応性と立体選択性を示す触媒系の開発を目的とした。

光学活性 β -アミノ酸類は、特に医薬品製造におけるキラルビルディングブロックとして有用な化合物である。これまでに数多くの合成法が報告されているが、大規模合成に用いられている方法は、主にラセミ混合物の光学分割法や天然に多量に産する光学活性化合物を利用するキラルプール法に限られている。最近、酵素（生体触媒）を用いた手法も開発されているが、いずれも本質的な欠点を残したまま用いられている。それに対し触媒の不斉水素化反応は、上記のように高い効率と環境調和性を持つ理想的な合成手法になり得る。そのため、不斉水素化反応を用いた光学活性 β -アミノ酸類の合成研究が精力的に行われてきたが、水素化反応の前後に保護・脱保護等を含む間接的な多段階プロセスであったため、主要な大規模合成法とはなっていなかった。

上記背景に基づき、本研究では光学活性 β -アミノエステル類の効率的かつ直接的合成法の開発を目的に検討を行った。その結果、光学活性ジホスフィンルテニウム(II) 錯体触媒を用い、無保護 β -エナミンエステルの不斉水素化反応による光学活性 β -アミノエステルの合成に成功した。これにより、保護・脱保護の工程を省いた短段階合成法を確立した。さらに、入手容易な β -ケトエステルを基質に用い、反応系中で調製した β -エナミンエステルを水素化して光学活性 β -アミノエステルを合成する還元的な不斉アミノ化反応へ展開した。最も直接的な合成プロセスとなった。

一方、光学活性第二級アルコール類も医薬、農薬、香料等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。我々の研究室では、光学活性ジホスフィンとジアミンを配位子とするルテニウム錯体が、単純ケトン類の不斉水素化反応において高い反応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。例えば、 $\text{RuCl}_2[(S)\text{-xylbinap}][[(S)\text{-daipen}]$ (XylBINAP = 2,2'-ビス-(ジ-3,5-キシリルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル, DAIPEN = 1,1'-ジ(4-アニシル)-2-イソプロピル-1,2-エチレンジアミン) は、塩基の存在下、鎖状芳香族ケトン類、複素環を持つケトン類、アミノケトン類、 α , β -不飽和ケトン類等の不斉水素化反応において、最高 10 万回の触媒回転数と 99% の鏡像体過剰率 (enantiomeric excess: ee) を達成した。しかし、この触媒系には、高いエナンチオ選択性を得るために導入した 3,5-キシリル基による反応性の低下や、1-テトラロンのような環状芳香族ケトン類に対して十分な反応性、立体選択性を示さない等の解決すべき問題が残されていた。

このような背景のもと、本研究ではケトン類の不斉水素化反応において、従来の触媒を凌駕する高い反応性とエナンチオ選択性を示す、より理想に近い触媒系の開発を目的として検討を行った。その

結果、まったく新しいユニークなルテナビシクロ [2.2.1] 骨格を有する錯体 (RUCY) が、反応性、エナンチオ選択性、基質一般性すべての面で最も優れた触媒性能を示すことが明らかになった。

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、はじめに、光学活性ジホスフィンルテニウム (II) 錯体触媒を用いた無保護 β -エナミンエステルの不斉水素化反応について、3-アミノクロトン酸メチルを標準基質として条件検討を行った。反応のすみやかな進行には、酢酸等の酸の添加が不可欠であり、触媒に $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(R)\text{-dm-segphos}]$ ($\text{DM-SEGPPOS} = (4,4'\text{-ビ-1,3-ベンゾジオキソール})\text{-5,5'-ジイルビス}(\text{ジ-(3,5-キシリル)}\text{ホスフィン})$) を用いた場合に、収率 93%、95% ee で 3-アミノブタン酸メチルを得た。次に、 β -ケトエステルの還元的不斉アミノ化反応を検討した。触媒に 500 分の 1 当量の $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(R)\text{-dm-segphos}]$ 、窒素源として酢酸アンモニウムを用いることで、目的生成物を収率 92%、95% ee で得た。原料の β -ケトエステルが水素化された β -ヒドロキシエステルの副生をほぼ完全に抑制することができた。この反応は既に工業規模の製造プロセスに用いられており、年間 100 Kg 以上の光学活性 3-アミノブタン酸メチルを生産している。

第 3 章では、まず、新規なルテナビシクロ錯体 $\text{RuCl}[(S)\text{-daipena}][(\text{S})\text{-xylbinap}]$ ($\text{DAIPENA} = \text{アニシル基の 2-位がアニオンとなった DAIPEN}$) の調製法について記述した。次に、アセトフェノンの不斉水素化反応を標準反応として触媒機能を検証した。10 万分の 1 当量の触媒量でもわずか 6 分で反応が完結し、99% ee 以上の 1-フェニルエタノールが得られた。この反応での 1 分間当たりの触媒回転数は 35,000 回に達した。従来の錯体では満足な結果が得られなかった 1-テトラロンや 3-キヌクリジノン等の不斉水素化反応においても、高い触媒活性とエナンチオ選択性を示した。また、ルテナビシクロ錯体触媒は、アルコール系溶媒だけでなく塩化メチレンのような非プロトン性溶媒中でも活性を示す、DBU のような有機アミン塩基を活性化剤として使用できる、等の従来の錯体にはない特徴を持つことがわかった。この性質を活かし、 α -ヒドロキシケトンのような塩基に不安定な基質の不斉水素化反応に成功した。光学活性 1,2-ジオールを最高 98% ee で得た。

第 4 章では、ルテナビシクロ錯体の核磁気共鳴分析、質量分析、重水素化実験、X 線結晶構造解析結果をもとに、ケトンの不斉水素化反応における反応機構、エナンチオ面識別の様式について考察した。ルテナビシクロ構造は水素化反応をとおして保持され、対応する RuH 種がペリ 6 員環遷移状態を経てケトン還元するという結論に達した。ジホスフィン配位子 XylBINAP は高度なエナンチオ面識別を行う不斉反応場を提供し、ルテナビシクロ骨格で固定されたジアミンが水素結合を用いてケトン基質を不斉反応場に導く。ルテナビシクロ錯体触媒が従来の錯体に比べて高速かつ高エナンチオ選択的にケトン水素化できる理由として、適切に固定された不斉環境とアレーン炭素の Ru-H 結合へのトランス効果が寄与していることを示唆する結果を得た。

これを要するに、著者は、光学活性ルテニウム錯体触媒を用い、無保護 β -エナミンエステルの不斉水素化反応および β -ケトエステルの還元的不斉アミノ化反応による光学活性 β -アミノエステルの合成に成功した。また、ルテナビシクロ [2.2.1] 骨格を有する新規光学活性錯体がケトン類の不斉水素化反応において、従来の触媒を凌駕する反応性、エナンチオ選択性、基質一般性を示すことを見いだした。本研究は不斉合成反応における新たなプロセス・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。