

## 別紙 4

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

## 主 論 文 の 要 旨

論文題目 Molecular Design of Transition Metal Catalysts  
toward Practical Hydrogenation of Carboxylic Acids  
(カルボン酸の実用的な水素化に向けた  
遷移金属触媒の分子設計に関する研究)  
氏 名 吉岡 頌太

## 論 文 内 容 の 要 旨

石油などの枯渇資源に依存しない持続可能社会の実現に向けて、豊富に存在するカルボン酸やアミノ酸を水素化によりアルコールへと還元し、炭素資源としてより有効活用することが学術・産業界から求められている。これまでも均一系・不均一系共に多くの水素化触媒系が開発されてきたが、熱力学的に安定かつ速度論的に不活性なカルボン酸を水素化することは難しく、反応条件・基質適用範囲・アルコール生成の選択性には依然として多くの問題が残る。これはカルボン酸の水素化触媒に対する合理的な設計指針が皆無であることに起因する。我々はすでに、「カルボン酸の自己誘導型水素化法」という合理的な方法論を見出した。この方法論では、中心金属  $M$  に関わらず、基質のカルボン酸 ( $RCOOH$ ) に由来する金属カチオン種  $[P_2M(OCOR)]^+$  ( $P$  は配位するリン原子 1 つ、 $OCOR$  は基質に由来するカルボキシラートを表す) が触媒の原型構造だと提唱されている。しかしこれらは比較的温和な反応条件で進行するものの、触媒活性が乏しく、TON (触媒回転数) は最高でも 30 程度であり実用化には飛躍的な改善が求められていた。また、コハク酸を初めとするバイオマス由来の多価カルボン酸類の水素化は、多彩な反応中間体を経由する多段階反応であることから困難を極め、これまで満足な活性を示す不均一系および均一系触媒はなかった。本研究では多様なカルボン酸の水素化を実現する高活性な遷移金属錯体触媒の開発に取り組んだ。本論文は 3 章より構成されている。

第 1 章では、ルテニウムと二座ジホスフィン配位子を用いた高温条件で高活性な水素化触媒の開発について論じている。多数のスクリーニングを迅速に行うために  $Ru(acac)_3$  を金属源として用い、置換基や立体配座が異なる約 100 種類のホスフィン配位子  $P$  を検討した。その結果、一般式  $Ar_2P(CH_2)_nPAR_2$  ( $Ar$  は置換アリール基) で表される二座ジホスフィン配位子が有効であり、さらに配位子の構造を緻密に最適化することで、 $Ar$  基の 3 および 5 位の置換基と二つのリン原子間を結ぶ炭素鎖  $(CH_2)_n$  の立体配座が触媒活性に重要であることを突き止めた。さらに、高い活性を示した配位子を有するジアセタート錯体を合成・単離しこれを触媒前駆体として用いたとこ

ろ、TON は最高でおよそ 1400 程度にまで達し、カルボン酸の水素化において世界最高水準の触媒活性を達成した。他グループの報告では、三座配位子であるトリフォスを用いる例がほぼ全てといっても過言ではないが、いずれも TON はわずか 10 程度である。一方、本研究では、これまで見過ごされてきた二座ジホスフィン配位子に着目し、その構造を様々に変化させた。検討した二座配位子はトリフォスよりも圧倒的に構造改変が容易でその幅が大きい特徴を利用し、二座ジホスフィン配位子の Ar 基の置換基や二つのリン原子をつなぐ炭素鎖 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> の立体配座の効果について系統的に調査することができた。その結果、実用化に向けた高活性カルボン酸水素化触媒の設計に関する重要な知見を得た。

第 2 章では、ルテニウム- $\alpha$ -アミノカルボキシラートを触媒原型とした $\alpha$ -アミノ酸から光学活性な $\beta$ -アミノアルコールへの水素化反応について論じている。光学活性な $\beta$ -アミノアルコールはキラルビルディングブロックに用いられる有用な化合物である。天然に豊富に存在する $\alpha$ -アミノ酸の水素化は光学活性な $\beta$ -アミノアルコールを得る有効な手法であるが、報告例は不均一系触媒の数例にとどまり、強酸を用いる、芳香環の還元が併発するといった問題点があるため、基質適用範囲はグリシンやアラニンなどの単純な $\alpha$ -アミノ酸に限られていた。本研究では第 1 章で注目した我々の「カルボン酸の自己誘導型水素化機構」を様々な $\alpha$ -アミノ酸の水素化へ応用させると同時に、高温条件に伴う $\alpha$ 位不斉炭素のエピマー化の抑制を目指した。条件最適化の結果、N 保護基としてピロール基が有効であった。また再度ホスフィン配位子 P を低温条件で検討したところ、第 1 章の高温条件とは異なり単座ホスフィン配位子の P(4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F)<sub>3</sub> が有効であった。これを配位子にもつルテニウムジアセタート錯体を合成することで、幅広い $\alpha$ -アミノ酸誘導体を 100 から 120 °C という比較的低温条件でエピマー化を抑制しながら水素化することに成功した。

第 3 章では、単一金属中心(PNNP)イリジウム錯体触媒を用いたミトコンドリア内関連代謝物と水素ガスとの反応について論じている。本章では、その高い安定性からこれまで炭素資源として有効利用できなかった多価カルボン酸、特にほとんどの酸素呼吸生物がもつミトコンドリア内代謝経路である Krebs 回路において代謝物として生じる入手容易な全てのカルボン酸に注目した。これらは高度に官能基化されており触媒活性サイトに容易に配位することで失活させる。そこでこれらの官能基の配位を防ぐ目的で立体的に嵩高い四座 PNNP 配位子を開発し、対応する単一金属中心イリジウム錯体触媒が、これらの多価カルボン酸を満遍なく水素化脱水・還元（もしくは脱炭酸）し、対応する多価アルコールへと変換できることを見出した。また詳細な反応機構解析の結果、例えばフマル酸の水素化過程は、フマル酸 → コハク酸 → 無水コハク酸 →  $\gamma$ -ブチロラクトン → 1,4-ブタンジオールの順で逐次的に進行することが分かり、触媒はカルボン酸そのものではなく、無水コハク酸（酸無水物）と $\gamma$ -ブチロラクトン（エステル）の水素化に寄与するだけであった。また、イリジウム錯体のビピリジン骨格は容易に熱的異性化し、水素化条件によってピリジン-ピペリジン構造もしくはビピペリジン構造へと変化することで、二官能性触媒サイトの H-N-Ir-H 構造がこれら酸無水物およびラクトン（エステル）中間体の水素化に寄与することが強く示唆された。