

## 別紙 4

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

## 主 論 文 の 要 旨

論文題目 直線型  $sp^2N/sp^3NH$  混合系 4 座配位子 Ph-BINAN-H-Py のルテニウム錯体を用いる芳香族ケトン類の触媒的不斉水素化の機構解明研究

氏 名 中塚 宏志

## 論 文 内 容 の 要 旨

ケトンの触媒的不斉水素化の化学は、Noyori らの「BINAP-Ru/HCl 法」と「BINAP-Ru/ジアミン法」の発見を契機に、飛躍的に発展した。同時に、光学活性ホスフィン系配位子の開発研究を加速させ、その数は 2000 を超えるに至っている。しかし、未だ万能な触媒はなく、さらなる展開に向けて非ホスフィン系の光学活性配位子への注目度が高まっている。このような状況下、BINAP のジフェニルホスフィニル基をピリジリルメチルアミノ基に置き換え、3,3' 位にフェニル基を導入した「Ph-BINAN-H-Py (**L**)」が開発された。この  $sp^2N/sp^3NH$  混合系直線型 4 座配位子(**R**)-**L** と  $Ru(\pi-CH_2C(CH_3)CH_2)_2(cod)$  (**A**)の混合触媒を用いると、2-プロパノール (*i*PrOH) 中、室温で、芳香族ケトンを高エナンチオ選択的に水素化することができる。その基質/触媒比は 10,000 を超え、エナンチオマール比は最高>99:1 に至る。ケトンの触媒的不斉水素化における窒素系配位子の有効性を示した最初の例の 1 つとして注目される。興味深いことに、この反応は、(**R**)-**L** も **A** も核磁気共鳴分光 (NMR) の信号検出範囲内で全く変化することなく進行する。この混合触媒を用いるアセトフェノン(**AP**)から(**R**)-1-フェニルエタノール((**R**)-**PE**)への水素化の機構を追求した。

まず、関連する機構解明研究をもとに、本不斉水素化触媒の活性種を  $RuH_2((R)-L)$  (**B**)と想定し、**AP** が共存しない水素化条件で、**B** の NMR 観測を試みた。予想通り **B** は全く生成せず、昇温すると Ru クラスタが生じ、 $(CH_3)_2C=CH_2$  が検出された。一方、 $[Ru(C_6H_6)(CH_3CN)_3](PF_6)_2$ 、 $Ru_2(OAc)_4$ 、 $M(OTf)_2$  ( $M = Fe, Mn, Cu$ )を(**R**)-**L** と 1:1 に混合すると、対応する  $\Lambda$ -*cis*- $\alpha$ -正八面体金属錯体が定量的に得られる。X 線結晶構造解析によってその立体構造を確認した。(**R**)-**L** は高い金属捕捉力と高い  $\Lambda$ -*cis*- $\alpha$  選択性を有することがわかる。この直線型 4 座不斉配位子(**R**)-**L** が正八面体  $RuH_2$  錯体を形成すると想定した場合、 $C_2$ - $\Lambda$ -*cis*- $\alpha$ 、 $C_1$ - $\Delta$ -*cis*- $\beta$ 、 $C_2$ -*trans* の 3 つの異性体の生成が可能となる。こ

これらのギブズ自由エネルギーを密度汎関数理論計算した結果、 $\Delta$ -*cis*- $\beta$ -**B** と *trans*-**B** 異性体は、 $\Lambda$ -*cis*- $\alpha$ -**B** のそれぞれ 1 兆分の 1 および 1 0 0 兆分の 1 しか存在しないことがわかった。この極めて高い  $\Lambda$ -*cis*- $\alpha$  選択性は (*R*)-**L** ビナフチルの C(3)フェニル基と C(2)ピリジルメチル基との間の立体反発に起因する。この特性がジヒドリド活性種を単一化し、触媒性能向上に有利に働いていると考えられる。

$\Lambda$ -*cis*- $\alpha$ -**B** は単離することも観測することもできない。詳細な速度論実験、速度式解析、シミュレーションから、 $[PE] = k_0 k_2 [A]_0 [H_2]^3 t^2 / 2 K_{AP} [AP]_0$  ( $k_0 k_2 / K_{AP} = 4.1 \times 10^3 \text{ M}^{-2} \text{ h}^{-2}$ ) の速度式を導出した。重要なことは、「時間の次数が 2 次であり、時間単位の異なる触媒発生プロセス (速度定数  $k_0$ ) と触媒サイクル (速度定数  $k_2$ ) が同時に進行すること」と「**AP** が平衡定数  $K_{AP}$  で触媒サイクルを阻害すること」である。**A** の Ru- $\pi$ -アリル結合が 2 つの  $H_2$  分子により加水素分解され “**RuH<sub>2</sub>**” 種を不可逆的に発生する。この “**RuH<sub>2</sub>**” 種は、発生と同時に直ちに (*R*)-**L** によって捕捉されて活性種  $\Lambda$ -*cis*- $\alpha$ -**B** に移行する。この触媒発生プロセスは、 $[A]_0$  に 1 次、 $[H_2]$  に 2 次、 $[L]_0$  に 0 次となる。 $\Lambda$ -*cis*- $\alpha$ -**B** は **AP** 基質が存在すれば、**PE** にすばやく変換することができるが、**AP** が存在しないと、容易に分解してしまう。*cis* の関係にある 2 つのヒドリドがともに  $\sigma$  電子供与性の高い  $sp^3 N$  に *trans* に位置することが、 $\Lambda$ -*cis*- $\alpha$ -**B** の不安定性の要因であろう。この極微量生じた不安定活性種の  $H^{\delta+}-N^{\delta-}---Ru^{\delta+}-H^{\delta-}$  反応場に **AP** が捕捉されて、遷移状態  $C_{Si}$  に移行する。ここで、(*R*)-**L** のピリジン部 C(6)H と **AP** のベンゼン環との CH- $\pi$  相互作用による安定化が、もう 1 つの遷移状態の立体的安定性を凌駕するために、(*R*)-**PE** が優先して生成する。触媒サイクルの律速段階は、 $H_2$  分子によって  $\Lambda$ -*cis*- $\alpha$ -**B** が再生される過程にあり、全体では  $[H_2]$  に 3 次の速度論となる。 $\Lambda$ -*cis*- $\alpha$ -**B**  $\Rightarrow C_{Si} \Rightarrow$  (*R*)-**PE** 過程は、反応系内の **AP** の濃度に依存しないが、**AP** が「CH- $\pi$  相互作用によって安定化された Ru エノレート」を形成するために触媒サイクルが阻害される。溶媒 *i*PrOH や (*R*)-**PE** の Ru アルコキシド形成による阻害はほとんどない。しかし、副エナンチオマー生成物 (*S*)-**PE** は (*R*)-**PE** に比較して 1.5 倍も強い阻害効果を示す。この違いも CH- $\pi$  相互作用による。

触媒発生プロセスの反応頻度は  $< 2.1 \times 10^{-4} \text{ h}^{-1}$ 、触媒サイクルの回転頻度は  $> 5.7 \times 10^4 \text{ h}^{-1}$  と算出される。この比は 1 億倍以上もあり、実際に機能している Ru 分子は基質の数万から数 1 0 万分の 1 量しかない。これが (*R*)-**L**-Ru 錯体を見た目全く生成することなく、**AP** が **PE** に定量的に変換される現象を発現する根源にある。触媒発生プロセスは **L** の初期濃度に依存しないので、**A** に対して 1 0 0 分の 1 量の **L** を用いても高い触媒性能が発現される。この時のキラル増幅率は 8 7 0 0 0 にも及ぶ。

触媒反応において極微量の不安定な活性種が働いている例は、他にも多くあろうが、その証明は困難を極める。今回、詳細な速度論実験、速度式解析、シミュレーション、Hammett 解析、理論計算、NMR 実験、X 線回折実験により、その発現機構の一例をはじめて明確に示すことができた。