

主論文

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

平成 28 年

名古屋大学大学院理学研究科

物質理学専攻（化学系）

有機合成化学グループ

中塚 宏志

目次

	頁
記号および略称	
第1章 緒言	1
第2章 結果と考察	
2-1. (R)-Ph-BINAN-H-Py ((R)-L) の特徴	6
2-1-1. Λ -cis- α 選択性	6
2-1-2. 金属捕捉性能	8
2-2. 推定活性種： Λ -cis- α -RuH ₂ ((R)-L) (B)	11
2-2-1. 触媒性能	11
2-2-2. B の観測・単離の試み	12
2-2-3. 水素化反応の NMR 追跡	18
2-3. 時間-生成物濃度 (t /[PE]) 曲線	20
2-4. 予想触媒サイクルおよび速度式解析	22
2-5. [A] ₀ 、[L] ₀ 、[H ₂] (p H ₂) および[AP] ₀ に関する反応次数	26
2-6. 阻害効果	29
2-6-1. ケトン基質： AP 、 CMK および DMPP	30
2-6-2. エナンチオマー生成物： (R)-PE および (S)-PE	33
2-7. シミュレーション	35
2-8. [L] ₀ および[<i>t</i> BuOK]効果	37
2-9. エナンチオ面選択機構	41
2-9-1. Hammett 解析	43

2-9-2. $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$ 速度論的同位体効果	43
2-9-3. $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$ 水素結合	45
2-10. 水素化反応 vs 水素移動反応	48
結論	50
実験の部	53
参考文献	112
論文一覧	120
謝辞	122

記号および略称

Å : オングストローム (1.0×10^{-10} m)

Ac : アセチル

Ar : アリール

AP : アセトフェノン

atm : 気圧 ($1 \text{ atm} = 101325 \text{ Pa}$)

BINAN : 1,1'-ビナフチル-2,2'-ジアミン

BINAP : 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル

Boc : *t*-ブトキシカルボニル

br : 幅広線

Bu : ブチル

cal : カロリー ($1 \text{ cal} = 4.1868 \text{ J}$)

CAM : モリブデン酸アンモニウムセリウム

CMK : シクロヘキシルメチルケトン

COD : 1,5-シクロオクタジエン

d : 2重線

deg (°) : 角度

DMPP : 2,2-ジメチルプロピオフェノン

°C : 摂氏温度

ΔG^0 : 標準ギブズ自由エネルギー変化

ΔG^\ddagger : 活性化ギブズエネルギー

DACat : ドナー・アクセプター 2 官能性触媒

DFT : Density Functional Theory (密度汎関数理論)

DME : 1,2-ジメトキシエタン

DMF : *N,N*-ジメチルホルムアミド

DPEN : 1,2-ジフェニルエチレンジアミン

ee : 鏡像体過剰率

er : 鏡像異性体比

ESI : エレクトロスプレーイオン化

GC : ガスクロマトグラフィー

h : 時間 (1 h = 60 min)

HMDS : ヘキサメチルジシラジド

HPLC : 高速液体クロマトグラフィー

HRMS : 高分解能質量分析

Hz : ヘルツ

IB : イソブテン

IBD : イソブテン 2 量体 (2,5-ジメチル-1,5-ヘキサジエン)

*i*PrOH : 2-プロパノール

IR : InfraRed spectroscopy (赤外分光法)

irrad : irradiation (照射)

J : 結合定数

M : モル濃度 (1 M = 1 mol dm⁻³)

m : 多重線

mp : 融点

min : 分

mmHg : ミリメートル水銀

NMR : Nuclear Magnetic Resonance (核磁気共鳴)

NOE : nuclear Overhauser effect (核オーバーハウザー効果)

o : オルト

OTf : トリフルオロメタンスルホネート

p : パラ

PE : フェニルエタノール

% : 百分率、 10^{-2}

pH_2 : 水素圧

Ph : フェニル

pK_a : 酸解離定数

PMA : リンモリブデン酸

ppm : 百万分率、 10^{-6}

py : ピリジン

q : 4重線

R-BINAN : 3,3'-R,R-1,1'-ビナフチル-2,2'-ジアミン。R はビナフチル 3,3'位の置換基を表す。

R-BINAN-R'-Py : 3,3'-R,R-N2,N2'-ビス(R'-ピリジン-2-イルメチル)-1,1'-ビナフチル-2,2'-ジアミン。R はビナフチル 3,3'位の置換基を表す。R'はピリジン環の置換基を表す。置換基の位置は R'の前に示す。例 : Ph-BINAN-(6-CH₃)-Py = 3,3'-ジフェニル-N2,N2'-ビス(6-メチルピリジン-2-イルメチル)-1,1'-ビナフチル-2,2'-ジアミン。

rt : 室温

s : 単一線

S/C : 基質触媒比

sec : 秒

S/N : 信号対ノイズ比

t : 3重線

*t*BuOK : カリウム *tert*-ブトキシド

temp : temperature (温度)

Tf : トリフルオロメタンスルホニル

TLC : 薄層クロマトグラフィー

THF : テトラヒドロフラン

t_R : 保持時間

V_f : 反応終点での反応速度

第 1 章 緒言

1938年に Calvin は CuOCOCH_3 がケトン類をアルコールに変換する均一系水素化触媒として働くことを発見した¹。その後、とくにオレフィン類の水素化に焦点を置いて、様々な有機化合物を配位子とする Rh、Ru、Pt などの遷移金属錯体の触媒機能が探索され、Wilkinson のホスフィン Rh 錯体や Ru 錯体に至る²。ケトン類に有効な錯体がない状況下、1970年になってはじめて Schrock と Osborn らが $[\text{RhH}_2(\text{PPhMe}_2)_2]^+$ 錯体がアセトンの水素化に高い触媒活性をもつことを見出し³、懸案の「光学活性第 2 級アルコールの効率的供給」への道に光明をもたらした。「ホスフィン配位子へのキラリティーの導入」「中心遷移金属・反応条件の検討」「ケトン基質の検討」をもとに、多くの研究者によって不斉触媒化が試行錯誤され⁴、1987年に Noyori らは $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2(\text{binap})$ と Brønsted 酸の混合触媒が β -ケトエステルの不斉水素化に高性能を示すことを見出した⁵。 β -ケトエステルだけでなく官能基化された様々なケトン類にも適用することができる⁶。高活性・高エナンチオ選択性を発現する上で Brønsted 酸によるカルボニル基の活性化が重要である。「分子間型ドナー・アクセプター 2 官能性触媒 (分子間型 DACat)」の基本概念を生み出した不斉触媒反応としても注目される (図 1a)^{5c, 7}。この第 1 世代 BINAP-Ru 法は、1995年に「分子内型ドナーアクセプター 2 官能性触媒 (分子内型 DACat)」あるいは「金属・配位子 2 官能性触媒」の基本概念のもとに第 2 世代へと展開された。 $\text{RuCl}_2(\text{binap})(\text{dmf})_n$ ⁸ と 1,2-ジフェニルエタン-1,2-ジアミン (DPEN) で構成される BINAP-Ru-DPEN 3 元系触媒を用いると芳香族ケトン類を不斉水素化することができる (図 1b)⁹。DPEN の代わりに 2-ピコリルアミンを用いれば *tert*-アルキルケトンに有効な 3 元系触

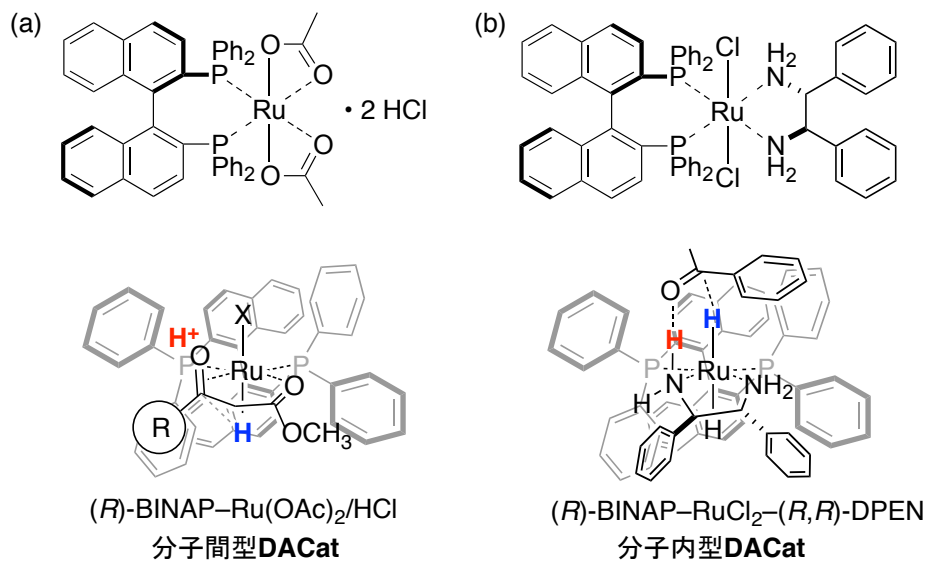


図 1. ケトン類の不斉水素化における 2 つ BINAP-Ru 法と想定反応機構.

媒にもなる^{9c}。これら BINAP-Ru 法は「光学活性第 2 級アルコールの実用的供給」を実現するとともに光学活性ホスフィン系配位子の開発研究も加速し、その数は 2000 を超えるに至っている¹⁰。その中で、様々な不斉触媒反応に高い適用性を示す BINAP は “privileged” な光学活性ホスフィン配位子として広く認められるに至っている¹¹。

BINAP-Ru 法が起爆剤となり、多種多様な光学活性ホスフィン系配位子を用いるケトン類の不斉水素化法が報告され、今もなおその開発競争は続いている。しかし、画期的な展開はなく新たな突破口を求め「光学活性窒素系配位子」への注目度が高まっている。この化学の原点は 1971 年に報告された Ohgo らの Co(II)(ビスジメチルグリオキシマト)/キニーネ錯体触媒にある¹²。Schrock と Osborn らの報告³ とほぼ同時期であるにもかかわらず、光学活性ホスフィン系配位子を用いる不斉水素化の陰になり、その後の展開は全くなかった。21 世紀に入ってはじめていくつかの成功例が報告されはじめた状況にある¹³。当研究グループで開発された、sp²N/sp³NH 混合系直線型 4 座配位子 R-BINAN-R'-Py (3,3'-R,R-N₂,N₂'-ビス((6-R'-ピリジン-2-イル)メチル)-1,1'-ビナフチル-2,2'-ジアミン) はその 1 つである^{14,15}。図 2 に示す(R)-Ph-BINAN-H-Py ((R)-L) は (R)-BINAP のジフェニルホスフィニル基をピリジルメチル基に置き換え、3, 3' 位にフェニル基を導入した構造を有する。この(R)-L と Ru ビスπアリル錯体 Ru(π-CH₂C(CH₃)CH₂)₂(cod) (A)¹⁶ の混合触媒を用いると、様々な芳香族ケトン類を定量的に対応する第 2 級アルコールへと水素化できる。その基質/触媒 (S/C) 比は 10,000 を超え、エナンチオマー比 (er) は最高>99:1 に及ぶ。BINAP-Ru 法の性能を超えるものではないが、ケトン類の不斉水素化に非ホスフ

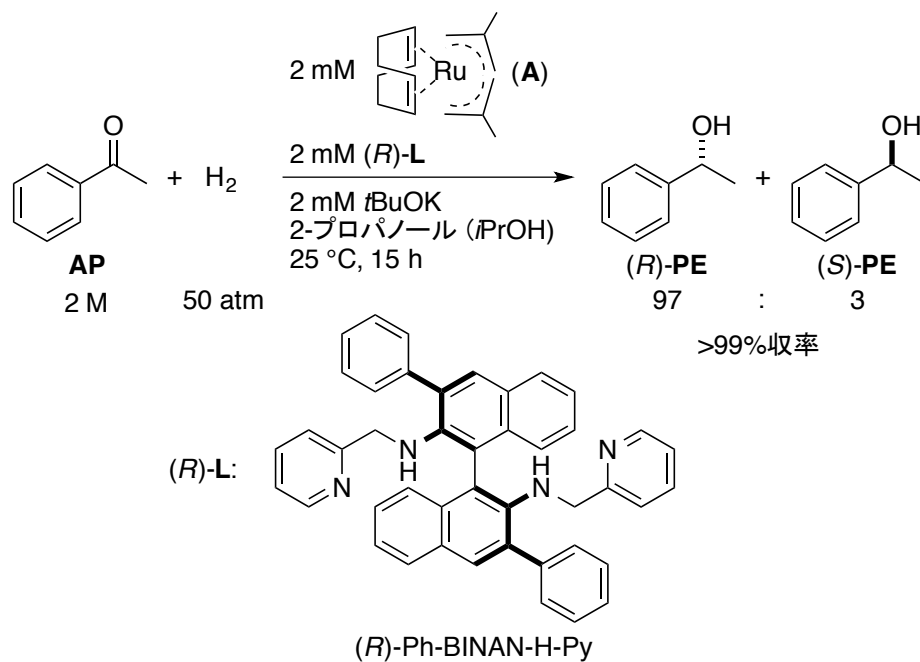


図 2. *(R)*-Ph-BINAN-H-Py/Ru(π -CH₂C(CH₃)CH₂)₂(cod) (*(R)*-L/A) 混合系触媒を用いるアセトフェノン (**AP**) の 1-フェニルエタノール (**PE**) への不斉水素化反応. この機構解明実験に設定した標準条件.

イン系配位子の有効性を明確に示すものであり、新たなアプローチの起点を創りだした重要な成果としてよい。

本研究では、この(R)-**L**/**A** 混合触媒を用いる触媒的不斉水素化反応の機構に対する理解を深める。機構解明のための一連の実験に設定した標準条件を **図 2** に示す。この条件下、アセトフェノン (**AP**) は 97:3 の *er* で(R)-1-フェニルエタノール ((R)-**PE**) と(S)-**PE** に定量的に変換される。興味深いことに、この反応は(R)-**L** も **A** も NMR の検出範囲内で全く変化することなく、水素化反応が進行する。第 2 章にて、N4 配位子 **L** の特徴、推定活性種 Λ -*cis*- α -RuH₂((R)-**L**) (**B**) の観測・単離の試み、速度論実験・速度式解析・シミュレーションに基づく速度論モデルの導出、エナンチオ面選択機構に関して順次、説明する。

第2章 結果と考察

2-1. (R)-Ph-BINAN-H-Py ((R)-L) の特徴

2-1-1. Λ -cis- α 選択性

図 2 に示す不斉水素化反応は、Noyori 反応の機構解明研究から RuH_2 錯体が活性種として働いていると推測される (次節参照)。直線型 4 座不斉配位子 (R)-L を用いた場合、 $\text{RuH}_2((R)\text{-L})$ (B) には理論的に C_2 - Λ -cis- α 、 C_2 - Δ -cis- α 、 C_1 - Δ -cis- β 、 C_1 - Λ -cis- β および C_2 -trans の 5 つの立体異性が生じる¹⁴。しかし、幾何学的制約から C_2 - Δ -cis- α および C_1 - Λ -cis- β 異性体の生成は不可能としてよい。残り 3 つの異性体は、図 3a に示す平衡関係にある。それぞれが独自の反応性・選択性を有するため、全体の触媒性能はそれらの平均値となる¹⁷。各異性体の相対的なギブズ自由エネルギーを、B3LYP/LANL2DZ の水準で密度汎関数理論 (DFT) 計算した。 Λ -cis- α -B を基準として Δ -cis- β -B と trans-B はそれぞれ 14.8 および 19.2 kcal/mol だけ高エネルギー水準にある。 Δ -cis- β と trans 異性体においては、ナフタレン環の C(3)フェニル基と(2)ピリジルメチルアミノ基との間の立体反発 (赤矢印) が生じるため、平衡が Λ -cis- α -B 側に偏る。このエネルギー差を考慮すると、 Δ -cis- β -B と trans-B は、 Λ -cis- α -B に比べてそれぞれ 1 兆分の 1 および 100 兆分の 1 しか存在しない。この特性は触媒種を単一化し、触媒性能向上に有利に働くだろう。(R)-L の 3,3'位にフェニル置換基がない Goodwin-Lions 配位子¹⁵を同様に DFT 計算すると、 C_1 対称性の Δ -cis- β 異性体が最も安定となる (図 3b)。 Δ -cis- β 異性体においては、2 つの異なる DACat 反応部位が存在し、反応系の複雑化を引き起こす要因となろう。一方、 C_2 対称性 Λ -cis- α -B の 2 つの DACat 反応場は同一であり、反応系の単純化に有利になる。

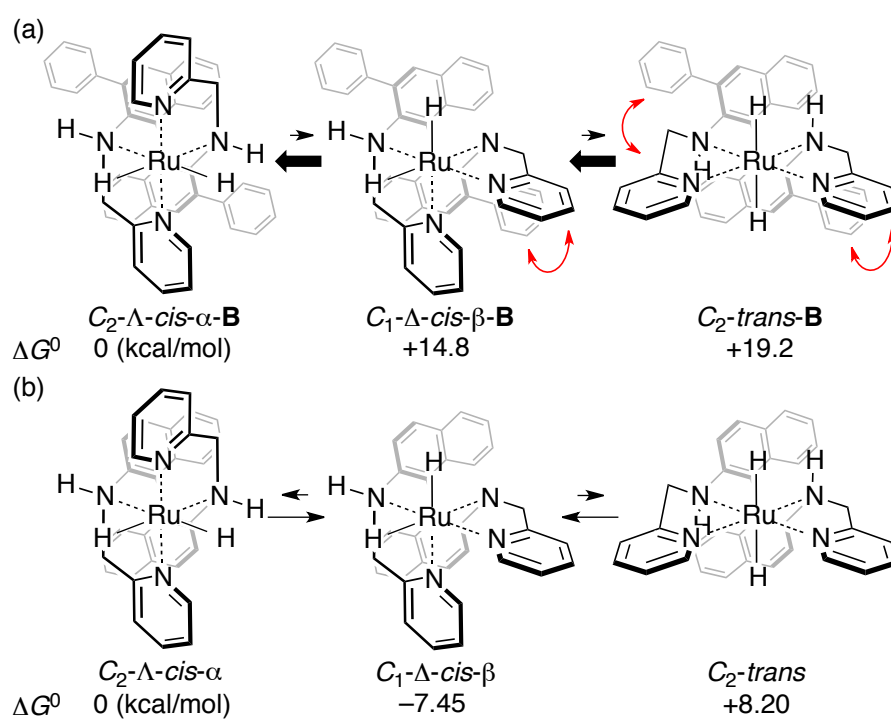


図 3. (*R*)-Ph-BINAN-H-Py-RuH₂ (**B**) (a)および(*R*)-H-BINAN-H-Py-RuH₂ (b)のそれぞれ3種の立体異性体間の平衡. 赤矢印は立体反発を示す.

2-1-2. 金属捕捉性能

$[\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_6)(\text{CH}_3\text{CN})_3](\text{PF}_6)_2$ 、 $\text{Ru}_2(\text{OCOCH}_3)_4$ 、 $\text{M}(\text{OTf})_2$ ($\text{M} = \text{Fe}$ 、 Mn 、 Cu)を(*R*)-**L**と 1:1 に混合すると、対応する Λ -*cis*- α -正 8 面体金属錯体が定量的に得られた。X 線結晶構造解析によってその立体構造を確認した (図 4)。(*R*)-**L** は高い金属捕捉力と高い Λ -*cis*- α 選択性を有することがわかる。以下に詳細を説明する。

$[\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_6)(\text{CH}_3\text{CN})_3](\text{PF}_6)_2$ ¹⁸ と(*R*)-**L** を CH_3CN 中、室温で 48 h 反応させると、 $[\text{Ru}((\text{R})\text{-L})(\text{CH}_3\text{CN})_2](\text{PF}_6)_2$ (**1**) を定量的に得ることができた。 CHCl_3 -THF 溶媒系から再結晶して、黄色 8 面体型結晶 (mp 245 °C) を 68% 収率で単離した。同様に、 $\text{Ru}_2(\text{OCOCH}_3)_4$ ¹⁹ を用いて(*R*)-**L** と反応すると $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2((\text{R})\text{-L})$ (**2**) が定量的に得られた (CH_3OH 、rt、48 h その後 60 °C、2 h)。 CH_2Cl_2 -ヘキサン溶媒系から再結晶して、赤茶色板状結晶 (mp 225 °C) を 60% の収率で単離した。さらに、 $\text{Mn}(\text{OTf})_2((\text{R})\text{-L})$ (60 °C、30 min、 CH_3CN)、 $\text{Fe}(\text{OTf})_2((\text{R})\text{-L})$ (25 °C、1 h、THF) および $\text{Cu}(\text{OTf})_2((\text{R})\text{-L})$ (25 °C、1 h、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) も、(*R*)-**L** と対応する金属トリフラートを 1:1 の比率で混合するだけで定量的に得ることができた²⁰。図 4 に示すように、(*R*)-**L** は中心金属に対して *cis*- α に配位し、錯体に Λ のキラリティーを与えていることがわかる。

反磁性の Ru 錯体 **1** と **2** を ¹H-NMR 解析して、これらが溶液中でも Λ -*cis*- α 構造を保持していることを確認した。いずれの Ru 錯体の ¹H-NMR スペクトルにおいても、1 組の信号のみが観測された²⁰:(*R*)-**1** (δ 4.23 (dd, $J = 18.6$ および 5.5 Hz, CH_RH_S), 4.58 (dd, $J = 18.6$ および 8.9 Hz, CH_RH_S), 6.35 (dd, $J = 8.9$ および 5.5 Hz, NH)) および (*R*)-**2** (δ 1.46 (s, CH_3COO), 3.97 (dd, $J = 17.2$ および 6.0 Hz, CH_RH_S), 4.29 (dd, $J = 17.2$ および 8.1 Hz, CH_RH_S), 9.13 (dd, $J = 8.1$ および 6.0 Hz, NH))。

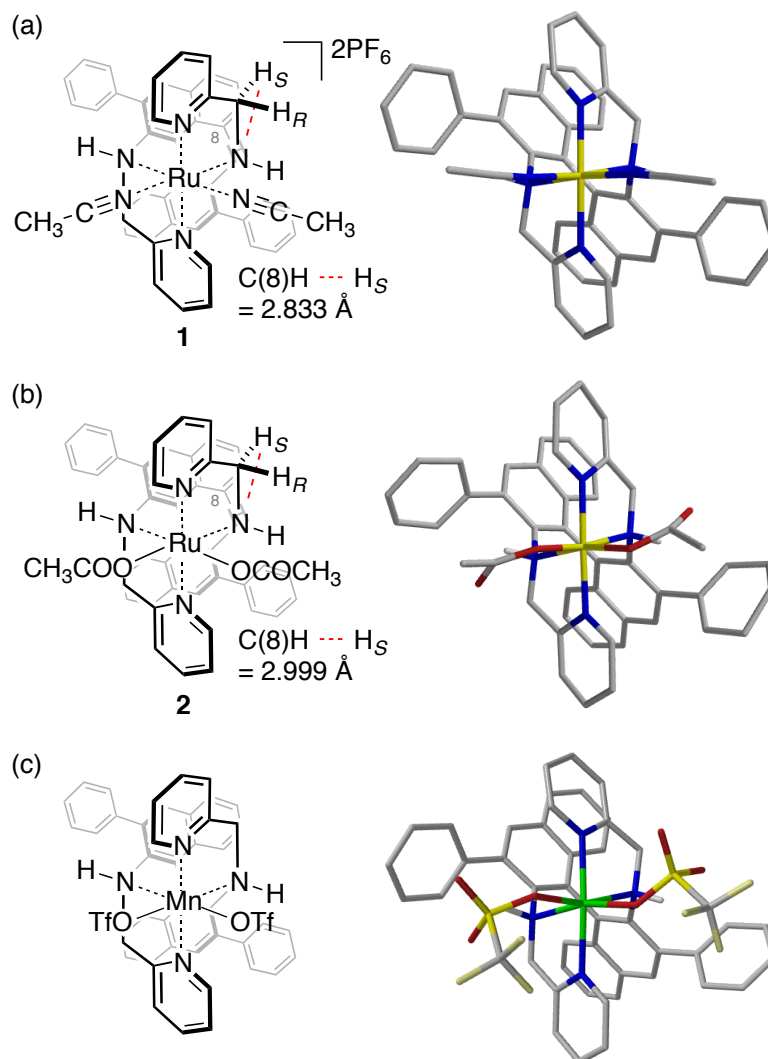


図 4. $[\text{Ru}((R)\text{-L})(\text{CH}_3\text{CN})_2](\text{PF}_6)_2$ (a), $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2((R)\text{-L})$ (b), $\text{Mn}(\text{OTf})_2((R)\text{-L})$ (c), $\text{Fe}(\text{OTf})_2((R)\text{-L})$ (d)および $\text{Cu}(\text{OTf})_2((R)\text{-L})$ (e)の結晶中での分子構造. $\text{OTf} = \text{OSO}_2\text{CF}_3$.

- 図 4 の続き -

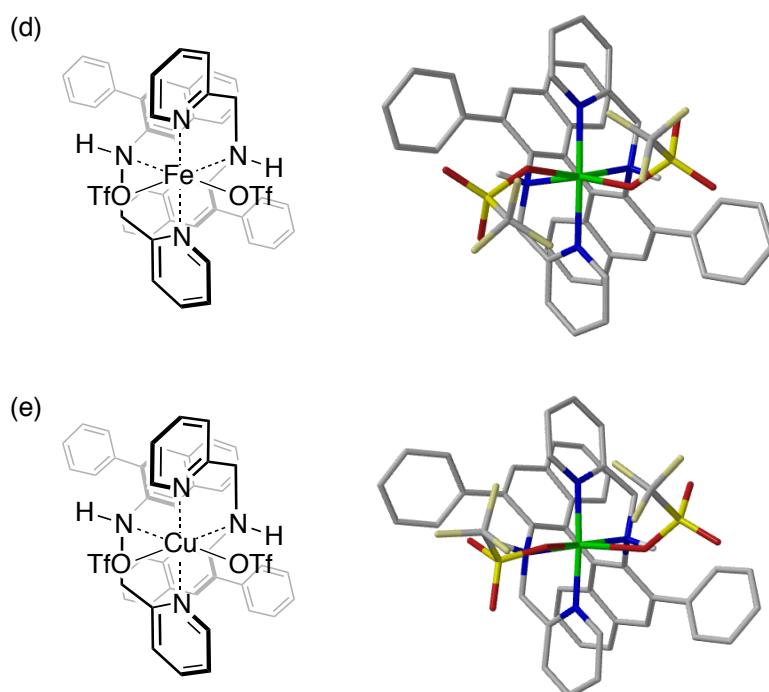


図 4. $[\text{Ru}((R)\text{-L})(\text{CH}_3\text{CN})_2](\text{PF}_6)_2$ (a), $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2((R)\text{-L})$ (b), $\text{Mn}(\text{OTf})_2((R)\text{-L})$ (c), $\text{Fe}(\text{OTf})_2((R)\text{-L})$ (d) および $\text{Cu}(\text{OTf})_2((R)\text{-L})$ (e) の結晶中での分子構造. $\text{OTf} = \text{OSO}_2\text{CF}_3$.

これらの単純なスペクトルは、**1** と **2** が C_2 対称性の Λ -*cis*- α 構造であることを支持する。図 4 に示した結晶中での分子構造からわかるように、 Λ -*cis*- α 構造をとると、ピリジルメチルアミノ基の *pro-S* 水素原子 H_S はナフタレン環 C(8)H に近接する (**1** : 2.833 Å、**2** : 2.999 Å)。この構造的特徴に一致して、この2つの水素原子間に核 Overhauser 効果 (NOE) が観測された ((*R*)-**1**, 1.6% (H_S への照射) および 1.0% (C(8)H への照射) ; (*R*)-**2**, 3.5% (H_S への照射))。

2-2. 推定活性種 : Λ -*cis*- α -RuH₂((*R*)-L) (**B**)

2-2-1. 触媒性能

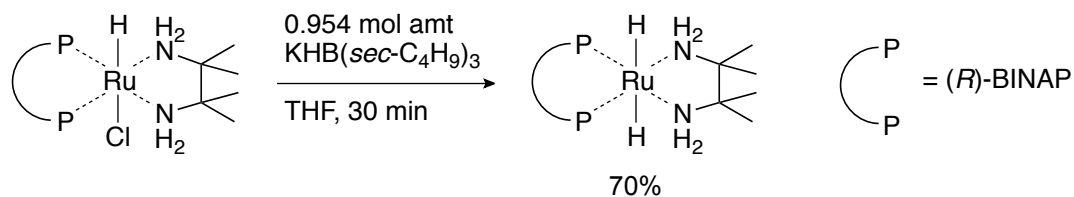
2-1-2 節で調製した Ru 錯体 **1** と **2** の触媒性能を調査した。アセトフェノン (**AP**) (2 M) を基質に用いて、Ru 錯体 (2 mM) とカリウム *tert*-ブトキシド (*t*BuOK) (20 mM) を含む 2-プロパノール (*i*PrOH) 中で水素化した。錯体 **1** は標準条件では反応は完結せず「H₂, 100 atm, 50 °C, 24 h」の条件で定量的に(*R*)-1-フェニルエタノール ((*R*)-**PE**) と (*S*)-**PE** を 93:7 のエナンチオマー比 (*er*) で得た。錯体 **2** は「H₂, 50 atm, 25 °C, 24 h」の条件で反応は完結し、*er* は 84:16 であった²⁰。

図 2 に示した(*R*)-L/A 混合系に比較して、触媒性能が低い。RuX₂-L 型の錯体においては、塩基がない場合、「RuX₂-L + H₂ \rightleftharpoons RuHX-L + HX」および「RuHX-L + H₂ \rightleftharpoons RuH₂-L + HX」の平衡は左側に偏る。過剰量の塩基がないと、活性種となる RuH₂ 種を発生することができない^{21a,22c}。過剰量の *t*BuOK を用いることによる活性種発生過程の複雑化や副生する KPF₆ や KOCOCH₃ による反応系の複雑化が Λ -*cis*- α -RuH₂((*R*)-L) (**B**) の円滑生成の阻害や分解の促進を引き起こすのではないかと考えている。

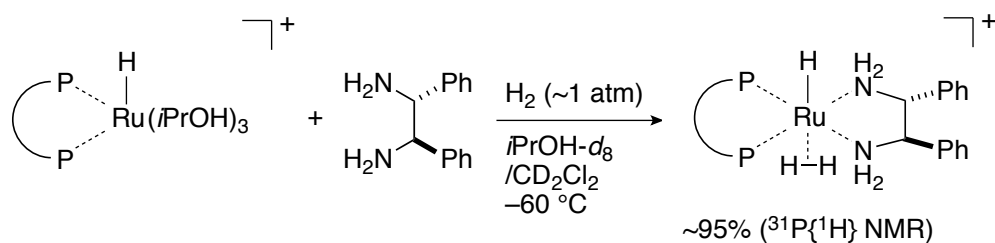
2-2-2. B の観測・単離の試み

ホスフィン配位 Ru 錯体を用いるケトン類の水素化反応は、塩基性条件下、ジヒドリド機構で進行する²¹⁻²⁴。**図 5** にその機構を支持するいくつかの実験結果を示す。BINAP-Ru-ジアミン 3 元系触媒の RuHCl 錯体を金属ヒドリド還元すると RuH₂ 錯体に収率よく変換される。NMR および X 線回折実験によりその詳細構造が報告されている²¹。低温で調製した BINAP 配位のモノヒドリドモノカチオン性錯体を水素雰囲気下 1 当量のジアミンと反応させると、分子状水素が配位したモノカチオン性 BINAP-RuH/ジアミン錯体が生成することが NMR によって確認されている^{22b}。これが塩基性条件下、RuH₂ 錯体に変換される。ピリジン含有のピンサー型 PNN 配位子を有する RuHCl 錯体を塩基処理すると、RuH アミド錯体を經由して対応する RuH₂ 錯体が定量的に生成する^{24a}。同様の PNP 配位子と Ru(π -CH₂C(CH₃)CH₂)₂(cod) (**A**) を 1:1 に混合して水素圧をかけると、対応する RuH₂(η^2 -H₂)錯体が生成する²⁵。Morris、Bergens、Milstein、Leitner によるこれらの一連の構造化学・錯体合成化学的研究の結果は、N₄ 配位子 **L** と **A** から RuH₂((*R*)-**L**) (**B**) が生成するであろうことを強く示唆する。しかし、**B** を単離することも観測することさえもできなかった。温度 (25 °C、60 °C) と溶媒 ((CD₃)₂CDOH、C₆D₆、THF-*d*₈、ヘキサン) の条件を変えて、水素のない条件と 50 気圧の水素圧をかけた条件で、**A** と **L** を反応した結果を**表 1** に示す²⁰。どの条件においても、25 °C では、**A** は全く変化しない。60 °C に温度を上げると、程度の差はあるものの、いずれの場合も **A** は消費され、黒色沈殿が生じた。これはおそらく Ru(0)クラスター (“Ru(0)”) もしくは Ru ヒドリドクラスター (“RuH₂”) と想定される。**図 6** に、**A**、(*R*)-**L** および H₂ から黒色沈殿を生じ

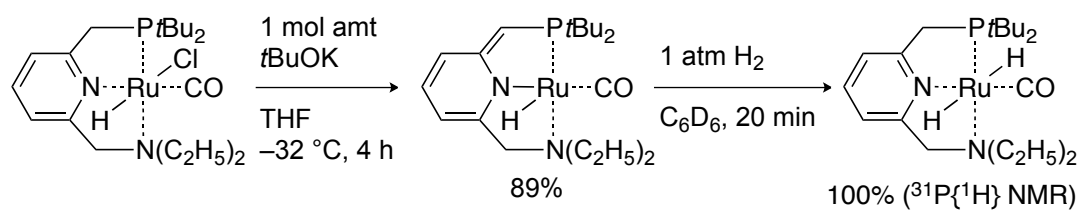
(a) Morris, R. H. (2001)²¹



(b) Bergens, S. H. (2005)^{22b}



(c) Milstein, D. (2005)^{24a}



(d) Leitner, W. (2007)²⁵

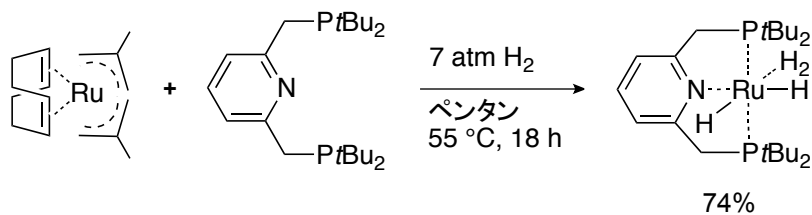


図 5. ホスフィン Ru 錯体を触媒に用いる水素化がジヒドリド機構であることを支持する実験結果.

表 1. 水素有無の条件下, Ru(π -CH₂C(CH₃)CH₂)₂(cod) (**A**)と N4 配位子 (**R**)-**L** を混合した結果 ^a

エントリー	溶媒	H ₂ , atm	温度, °C	% 変換率 ^b		% 収率 ^b	
				A	L	IB ^c	IBD ^c
1	(CD ₃) ₂ CDOH	0	25	0	0	0	0
2	(CD ₃) ₂ CDOH	0	60	21 ^d	0	1	3
3 ^e	(CD ₃) ₂ CDOH	0	60	0	0	0	0
4	(CD ₃) ₂ CDOH	50	25	0	0	0	0
5	(CD ₃) ₂ CDOH	50	60	25 ^d	0	8	0
6	C ₆ D ₆	0	25	0	0	0	0
7	C ₆ D ₆	0	60	42 ^d	0	1	0
8 ^e	C ₆ D ₆	0	60	5 ^d	0	2	2
9	C ₆ D ₆	50	25	0	0	0	0
10	C ₆ D ₆	50	60	32 ^d	0	0	4
11	THF- <i>d</i> ₈	0	25	0	0	0	0
12	THF- <i>d</i> ₈	0	60	63 ^d	0	6	3
13 ^e	THF- <i>d</i> ₈	0	60	6 ^d	0	6	0
14	THF- <i>d</i> ₈	50	25	0	0	0	0
15	THF- <i>d</i> ₈	50	60	55 ^d	0	0	16
16 ^f	ヘキサン	0	25	0	0	–	–
17 ^f	ヘキサン	0	60	41 ^d	0	–	–
18 ^{ef}	ヘキサン	0	60	46 ^d	0	–	–
19 ^f	ヘキサン	50	25	0	0	–	–
20 ^f	ヘキサン	50	60	41 ^d	0	–	–

^a 反応条件: [A] = [L] = 10 mM; 24 h. ^b ¹H-NMR 解析により決定. ^c **IB** = イソブテン, **IBD** = イソブテン 2 量体 (2,5-ジメチルヘキサ-1,5-ジエン).

^d 黒色沈殿がみられた. **A** と **L** 以外の ¹H-NMR 信号は観測されなかった.

^e **L** のない条件で反応. ^f 濃縮後, C₆D₆ 中で ¹H-NMR を測定した.

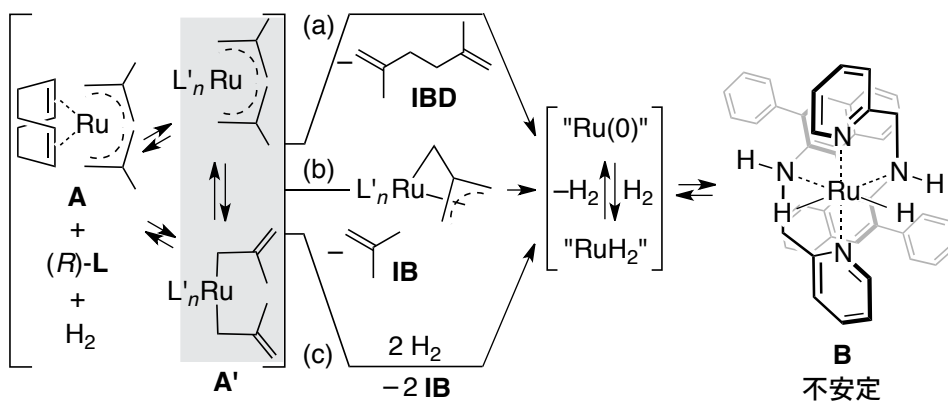


図 6. **A**, $(R)\text{-L}$ および H_2 から黒色沈殿を生じる予想経路. $\text{L}' = \text{COD}$, 溶媒, H_2 , $(R)\text{-L}$, etc. ; $n = 1\text{-}4$.

る予想反応経路を示す。**A'**は、**A**のCODが全てもしくは一部が溶媒、 H_2 、 $(R)-L$ などに置き換わった仮想のRuビスメタリル種とする。経路(a)では、**A**もしくは**A'**の2つのメタリル配位子がカップリングして、イソブテンダイマー(**IBD**; 2,5-ジメチルヘキサ-1,5-ジエン)と“**Ru(0)**”を生じる²⁶。経路(b)では、**A**もしくは**A'**の1つのメタリル基がもう1つのメタリル基と反応して、イソブテン(**IB**)を発生するとともにトリメチレンメタン**Ru(II)**種を与える²⁷。これが加水素分解されて、さらに**IB**を発生し、“**RuH₂**”種となる。経路(c)では、**A**もしくは**A'**のメタリル基が加水素分解されて、**IB**と“**RuH₂**”を与える²⁵。ここで生じた“**RuH₂**”種が水素を還元的に脱離すれば“**Ru(0)**”へと変化する。この変換は平衡関係にあらう。いずれの場合も、**RuH₂((R)-L)**(**B**)を経由して黒色沈殿が発生するのかもしれない。

表 1の実験においては、いずれの場合も、**IB**および**IBD**は定量的に観測されない。¹H-NMR スペクトルの信号も幅広化する傾向にある。黒色沈殿がアルケン成分を一部吸収し、**RuH**種の集合体が形成している可能性もあらう^{25,28}。これらの結果を用いての議論には十分に注意が必要ではあるが、以下、定性的に考察したい。本不斉水素化の標準溶媒である $(CD_3)_2CDOH$ を用いた場合、水素の有無にかかわらず、25 °C、24 hの条件では**A**は全く変化しない(エントリー1および4)。50気圧の水素圧をかけて、温度を60 °Cに昇温すると、25%の**A**が消費され、黒色沈殿を生じるとともに、8%の**IB**が観測された(エントリー5)。**IBD**は全く観測されない。この結果は経路(a)を否定する。水素圧をかけなくても、60 °Cであれば、黒色沈殿が生じる。しかし、この場合は、**IB**と**IBD**が約1:3の比で生成した(エントリー2)。経路(a)と経路(b)あるいは(c)がともに進行し

ている可能性がある。興味深いことに、**L** を添加しないと、**A** は消費されない (エントリー2 および 3)。**L** の NH プロトンもしくは **L** の **A** への配位が分解反応を加速するのかもしれない²⁹。 C_6D_6 や THF- d_8 のような非プロトン性溶媒中でも、**A** の消費と黒色沈殿の生成に関して、 $(CD_3)_2CDOH$ を溶媒に用いた場合と基本的に同様の傾向がみられる (エントリー6-15)。ただし、**IB** と **IBD** の発生パターンが大きく異なる。 $(CD_3)_2CDOH$ の場合には、50 気圧の水素下、**IB** のみが観測されたが、非プロトン性溶媒の場合には、**IBD** のみが観測される (エントリー10 および 15)。非プロトン性溶媒中においては、経路(b)および(c)は何らかの理由で抑制されているものと考えられる。ヘキサン中 60 °C の加熱条件においては、 H_2 もしくは **L** の有無に関わらず、**A** の分解が観測された (エントリー16-20)。

$(CD_3)_2CDOH$ 溶媒を用いた一連の結果から、実際の反応条件下 (25 °C、50 atm H_2) においては、**A** の加水素分解経路が優先していると考えられる。経路(b)か経路(c)の区別をすることはできない。いずれの場合も、**L** の共存下、**A** は2つの水素分子によって加水素分解され、不安定な **B** が生成しよう。ホスフィン配位 RuH_2 錯体が安定であるのに対し (図 5)、**B** が不安定であるのは、Ru に結合する2つの水素原子のトランス位に高電子供与性で π 受容性のない sp^3N 原子が存在するからであろう。図 4 に示したように、 N_4 配位子 **L** は正8面体金属錯体を形成しやすい。この高い金属捕捉力によって **B** を発生しようが、**B** は極めて不安定であり、基質 **AP** がないと容易に分解する。**AP** がある限り、**B** は触媒として機能することができるのではないかと考えている (2-4 および 2-5 を参照)。

2-2-3. 水素化反応の NMR 追跡

前項に示したように、50 気圧の水素圧下、**A** と **L** を混合しても、**B** は単離することも観測することもできない。このことから、この **AP** の **PE** への水素化反応は **A** も **L** も見た目は変化することなく、進行するのではないかと推定される。実際に NMR 追跡した結果を図 7 に示す ($[(R)\text{-L}]_0 = [\text{A}]_0 = 10 \text{ mM}$ 、 $[t\text{BuOK}] = 6.7 \text{ mM}$ 、 $[\text{AP}]_0 = 75 \text{ mM}$ 、50 atm H_2 、 $(\text{CD}_3)_2\text{CDOD}$ 、25 °C、27 h)。 H_2 導入前の反応混合物の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを図 7a に示す。 H_2 以外の全ての成分を加え、1.5 h 後に測定した。**A** (Δ)、 $(R)\text{-L}$ (\circ)、**AP** (\times) および $t\text{BuOK}$ に対応する信号がそれぞれ個別に観測される。**AP** の α 位 CH_3 基の信号強度は、 $(\text{CD}_3)_2\text{CDOD}$ との H/D 交換により、8 割程、減少している。この状態に 50 気圧の水素を導入した後のスペクトルを図 7b に示す。予想通り、**A** や $(R)\text{-L}$ の信号は変化することなく、**AP** (\times) は完全に消失し、新たに生成物 **PE** の信号 (\square) が出現した。標準条件とはかなり異なる条件ではあるものの、**AP** は完全に消費され定量的に 86:14 の R/S 比で **PE** が生成した。前項の結果から、この条件下、**B** の生成量に対応した **IB** が発生するはずであるが、**IB** の信号は NMR の検出限界内で全く観測されない。**IB** のメチル基 (δ 1.67) もメチレン基 (δ 4.60) も観測されない。4.6 ppm 付近の信号は、 H_2 と HD に由来するものであり、**IB** のメチレン基に由来するものではない。 $(\text{CD}_3)_2\text{CDOD}$ 中の **IB** の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを測定し、**IB** でないことを確認した。 $(R)\text{-L-Ru}$ 錯体はこの $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの信号対ノイズ比 (S/N) 内でしか発生していないことになる。このスペクトルの S/N 比は 177 であることから、この水素化反応条件においては **B** の濃度は高くても「0.0565 mM」であると算出される ($[\text{B}] < 10/177 \text{ mM}$)。実際には、**B** は休止状態にはな

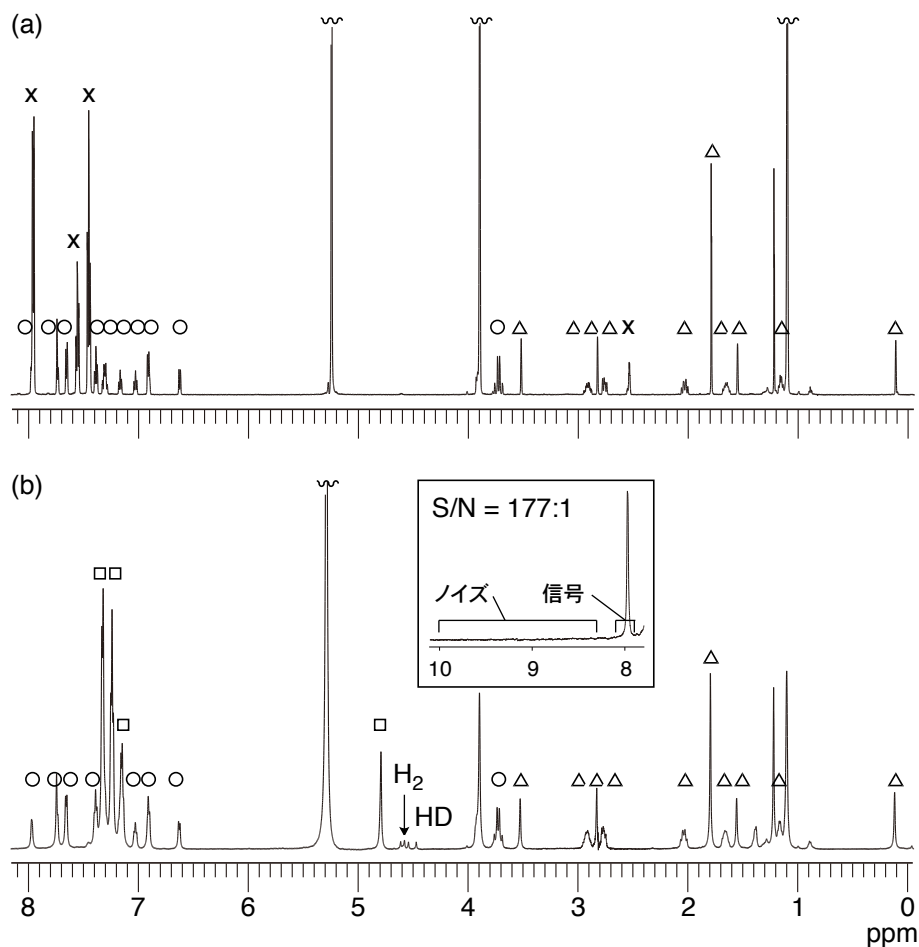


図 7. アセトフェノン (**AP**, 75 mM) から 1-フェニルエタノール (**PE**) への水素化反応の $^1\text{H-NMR}$ 追跡. 反応条件: (*R*)-Ph-BINAN-H-Py ((*R*)-**L**, 10 mM), $\text{Ru}(\pi\text{-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_2(\text{cod})$ (**A**, 10 mM), *t*BuOK (6.7 mM), $(\text{CD}_3)_2\text{CDOD}$, 25 °C, 耐圧型サファイア製 NMR 管. (a) 水素圧をかけずに, 反応混合物を 1.5 h 静置した溶液のスペクトル. (b) スペクトル(a)の状態に水素 50 気圧を加圧し, 27 時間経過した後のスペクトル. スペクトル(b)の枠内の図に信号対ノイズ比 177 を決定したスペクトル領域を示す. ○: (*R*)-**L**, △: **A**, ×: **AP**, □: **PE**.

く、触媒サイクル内に分配されるであろうから、その濃度はもっと低い。いずれにしても、触媒サイクル内の Ru 種の濃度は「0.0565 mM」を超えないとしてよい。水素化反応条件下、**A** と **L** がゆっくりと反応し **B** が生成する。**B** が生成すると同時に **AP** を消費しはじめ、すべての **AP** が **PE** に変換されるまで触媒として働くという考えに、この NMR 実験の結果は一致する。

2-3. 時間-生成物濃度 (t [**PE**]) 曲線

触媒反応に関わる(*R*)-**L**-Ru 錯体を観測することはできない。したがって、本触媒反応に対する理解を深めるためには速度論実験と速度式解析しかない。

全反射赤外分光装置を用いて、**AP** から **PE** への経時変化を追跡した²⁰。標準反応条件下 ($[(R)\text{-L}]_0 = [\text{A}]_0 = [\text{tBuOK}] = 2 \text{ mM}$ 、 $[\text{AP}]_0 = 2 \text{ M}$ 、50 atm H_2 、*i*PrOH、25 °C)、**AP** カルボニル基の伸縮振動吸収強度 (1690 cm^{-1}) の変化量を t [**PE**] 曲線へと変換した。 $[\text{AP}]_0 = 0.5 \text{ M}$ および 1 M の条件で得られた t [**PE**] 曲線とともに **図 8a** に示す。これら 3 つの t [**PE**] 曲線から、次の興味深い現象が読み取れる：
i) **PE** 生成の速度 ($d[\text{PE}]/dt$) は反応初期において幾何級数的に増加するが、反応後期においてはやや直線的になる。ii) $d[\text{PE}]/dt$ は反応の最終段階においても、速度が低下しない。iii) $[\text{AP}]_0$ が増加するにつれて、 $d[\text{PE}]/dt$ は減少する。現象 i) の反応初期段階は、これまでに議論してきたように、反応中に活性種 **B** が徐々に生成するという推定機構と矛盾しない。また、生成物 **PE** による反応促進効果の可能性を否定する。70%–100% 変換率においては高い直線性を示し、 $[\text{AP}]_0$ の向上に従って、わずかではあるが、減少する (0.28 M h^{-1} ($[\text{AP}]_0 = 0.5 \text{ M}$)、 0.27 M h^{-1} (1 M) および 0.26 M h^{-1} (2 M))。このことは、非常に弱いものの、むしろ

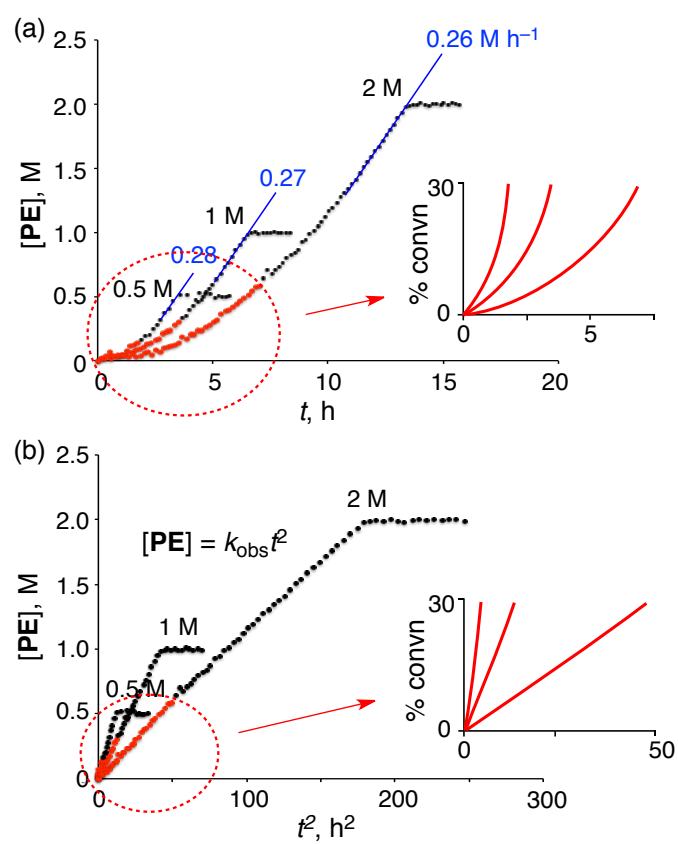


図 8. (a) $[AP]_0$ を変化させて (0.5 M, 1 M および 2 M) 得られた t [PE] グラフ (反応条件: $[(R)\text{-L}] = [A] = [t\text{BuOK}] = 2$ mM, 50 atm H_2 , $i\text{PrOH}$, 25 °C). (b) t^2 に対する [PE] プロット.

生成物阻害があることを示している。現象 ii)は反応系内の **AP** 濃度に対する反応次数は0次であることを示す。一方、現象 iii)は **AP** の初期濃度 ($[\text{AP}]_0$) には次数がかかっていることを示す。反応初期と後期における、時間-生成物濃度曲線特性の違いは、 $[\text{AP}]$ 、 $[\text{PE}]$ および $[\text{B}]$ の時間依存的な変化だけでは説明することができない。**AP** が消費され濃度が低くなるに従って、**B** の分解率が高くなることに起因するのかもしれない。反応後期では、**B** の濃度が増加するにもかかわらず、速度の指数関数的増加はなく、**AP** 濃度が減少して、基質阻害効果が低下するにもかかわらず、加速されることもない。**B** の生成だけで理解することはできず、モノヒドリド種などへの種の複雑化や会合化、活性種の分解といった様々な現象が関与しているものと推測される。それらのバランスにより現象 i)を発現するのかもしれない。詳細は不明であり、今後の議論を単純化するために、以下、**AP** の変換率 0%–30%までの初期段階のみに照準を合わせて、速度論を議論することとする。

2-4. 予想触媒サイクルおよび速度式解析

前節までの実験結果をもとに、**Ru(II)**錯体を触媒に用いる関連水素化反応で提唱されている機構²¹⁻²⁴を参考にして、**図 9** に示す速度論モデルを考えた。2つの反応が並行して進行する。1つは触媒サイクルに入る前段階で、**Ru**($\pi\text{-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$)₂(cod) (**A**) と (*R*)-Ph-BINAN-H-Py ((*R*)-**L**) が H_2 と反応して、速度定数 k_0 で不安定な $\Lambda\text{-cis-}\alpha\text{-B}$ を発生する。もう1つは分子内型 DACat 機構 (**図 1b**) に基づき、**AP** を **PE** に水素化する触媒サイクルである。**AP** が存在しないと、短寿命の **B** は **L** を放出し容易に分解する。**AP** が存在すると、18e **Ru**

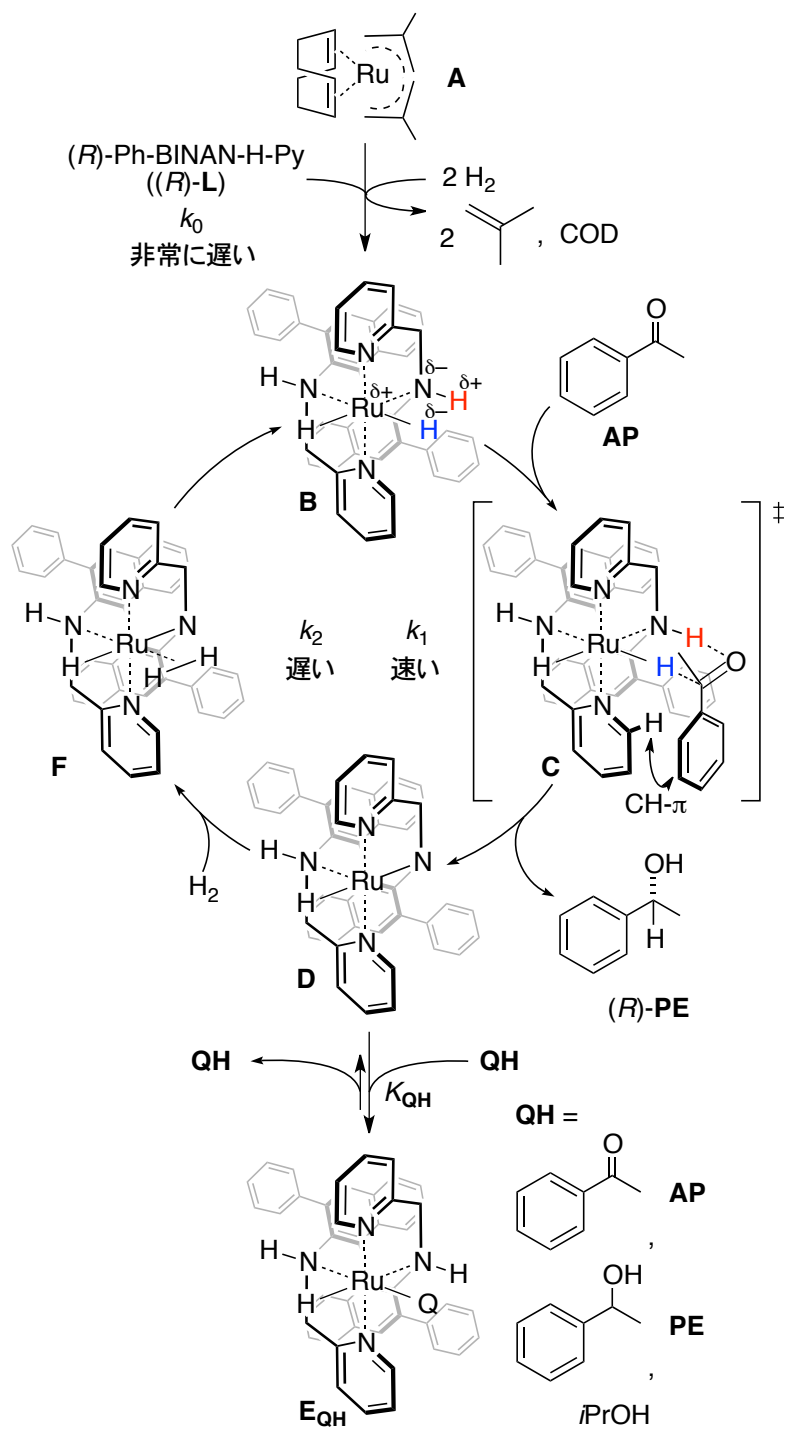


図 9. $(R)\text{-Ph-BINAN-H-Py}$ ($(R)\text{-L}$) および $\text{Ru}(\pi\text{-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_2$ (cod) (**A**) を用いるアセトフェノン (**AP**) の触媒的不斉水素化における速度論モデル.

ジヒドリド **B** は分極した $H^{\delta+}-N^{\delta-}-Ru^{\delta+}-H^{\delta-}$ 部に分極した **AP** の $C^{\delta+}=O^{\delta-}$ を捕捉し、遷移状態 **C** へと移行する。この電荷交替の 6 原子系において、Ru の水素原子はヒドリドとして $C=O$ 2 重結合に付加しやすくなる。この段階の機構はまだ議論の余地があり、注意を要するが、ここでは従来から提唱されている 16e Ru アミド **D** を経由する経路を想定することとする。この **D** の生成に連動して **PE** が触媒サイクルから放出される。配位不飽和な **D** に対して、 H_2 が η^2 型で配位して、**F** へと移行する。 η^2 配位の水素分子はヘテロ開裂されて、**B** を再生し、触媒サイクルが完結する。このサイクルの速度は **D** \rightarrow **B** の段階 (速度定数 k_2) で決まり、**B** \rightarrow **D** の段階 (速度定数 k_1) は速い ($k_2 \ll k_1$)^{21c}。Ru アミド **D** は H_2 と相互作用するだけでなく、**AP**、**PE** および *i*PrOH とも反応して、対応する Ru エノラートや Ru アルコキシド **EQH** を形成する (平衡定数 K_{QH})。これが触媒サイクルを阻害する要因となる^{21f, 23c}。

なお、**D** は、 $Ru^{+-}N^-$ 的性質と $Ru=N$ の 2 重結合性をもつ。分子軌道計算からは $Ru=N$ 結合に対する水素分子の付加は軌道的に禁制とされており³⁰、前者の分極型 $Ru-N$ 結合に対して水素分子が反応すると考えられる。関連する BINAP-Ru アミド錯体が単離されており、その結晶中での分子構造は 3 角両錐構造をとっている^{21c}。Ru アミド **D** を経由する経路だけでなく、Ru アルコキシド経路^{22d,f} や Ru カチオン・アルコキシドアニオン中間体経路³¹ も可能である。**図 9** に示す速度論モデルを議論する上で重要なことは、どの中間体を経由しようが、触媒サイクル (ループ) が反応物や溶媒によってオフループ側に引き寄せられることにある。Ru アミド **D** もオフループとしてモデルを立ててもよい。さらに、**図 2** の標準反応条件においては、Ru に対して 1 モル量の *t*BuOK が共存するの

で、**B** の Ru-NH 部は Ru-NK となっている可能性も否定できない³²。むしろ、Ru-NK 種の方が高い反応性を示すかもしれない³³。

次に、**図 9** の速度論モデルを数式として表現する。触媒前駆体 **A** は H₂ および **L** と反応し、**B** を生じ、時間とともに減少するが、この減少速度は水素化の時間単位に比較して圧倒的に遅い。したがって、**[A]** および **[L]** はそれぞれ **[A]₀** および **[L]₀** に近似することができる (**[A]** ≈ **[A]₀** および **[L]** ≈ **[L]₀**)。水素圧 (**[H₂]**) および *t*BuOK 濃度 (**[*t*BuOK]**) は反応中で変化しないとしてよいので、触媒サイクル内の Ru 種の総濃度 (**[Ru_{cycle}]**) は $k_0[\mathbf{A}]_0^l[\mathbf{L}]_0^m[\mathbf{H}_2]^n t$ で表される²⁰。 $k_2 \ll k_1$ の条件では、**Ru_{cycle}** は主に **D** と **E_{QH}** として存在するので、**[Ru_{cycle}] = [D] + Σ[E_{QH}] = [D](1 + ΣK_{QH}[QH])** の式が成り立つ。以上より、式 1 が得られる。

$$[\mathbf{D}] = k_0[\mathbf{A}]_0^l[\mathbf{L}]_0^m[\mathbf{H}_2]^n t / (1 + \Sigma K_{\mathbf{QH}}[\mathbf{QH}]) \text{ ----- 式 1}$$

定常状態近似を用いると、反応速度は $d[\mathbf{PE}]/dt = k_2[\mathbf{D}][\mathbf{H}_2] = k_0 k_2 [\mathbf{A}]_0^l [\mathbf{L}]_0^m [\mathbf{H}_2]^{n+1} t / (1 + \Sigma K_{\mathbf{QH}}[\mathbf{QH}])$ となる。 $\Sigma K_{\mathbf{QH}}[\mathbf{QH}] = K_{\mathbf{AP}}[\mathbf{AP}] + K_{(R)\text{-PE}}[(R)\text{-PE}] + K_{(S)\text{-PE}}[(S)\text{-PE}] + K_{i\text{PrOH}}[i\text{PrOH}]$ および $K_{\mathbf{PE}}[\mathbf{PE}] = K_{(R)\text{-PE}}[(R)\text{-PE}] + K_{(S)\text{-PE}}[(S)\text{-PE}] = ZK_{\mathbf{AP}}[\mathbf{PE}]$ を定義し、 $d[\mathbf{PE}]/dt$ を 0 から *t* まで積分した後に、 $t=0$ において 2 次で Taylor 展開すると、式 2 が得られる²⁰。

$$[\mathbf{PE}] = (k_0 k_2 [\mathbf{A}]_0^l [\mathbf{L}]_0^m [\mathbf{H}_2]^{n+1} / 2(K_{\mathbf{AP}}[\mathbf{AP}]_0 + K_{i\text{PrOH}}[i\text{PrOH}] + 1)) t^2 = k_{\text{obs}} t^2 \text{ ----- 式 2}$$

式 2 は $t/[\mathbf{PE}]$ の関係を $t^2/[\mathbf{PE}]$ の関係に変換すれば、直線関係が得られることを示

す。実際に、**図 8a** の $t/[\text{PE}]$ の関係を時間の 2 乗でプロットし直すと、少なくとも反応初期において直線関係が成立した (**図 8b**)。(*R*)-*L/A/H*₂ から **B** への初期段階と **AP** を **PE** に変換する触媒サイクルが並行して働いていることを表している。**図 8b** の直線関係から k_{obs} を実験的に求めれば、触媒反応を構成する成分に対する反応次数を決定することができる。

2-5. $[\text{A}]_0$ 、 $[\text{L}]_0$ 、 $[\text{H}_2]$ (p_{H_2}) および $[\text{AP}]_0$ に関する反応次数

時間に関する 2 次式 $[\text{PE}] = k_{\text{obs}}t^2$ を用いて、**A**、(*R*)-*L*、 p_{H_2} および **AP** の反応次数を導出した。全ての速度論実験における k_{obs} の値は直線性の高い反応初期 (変換率 0%–30%) のデータを用いて決定した (**図 8b**, 赤線)²⁰。 k_{obs} とそれぞれの変数との関係を **図 10a-f** に示す。

図 10a に示すように、 $[\text{A}]_0$ に対して k_{obs} の値を 0.5 mM から 4 mM までプロットすると、原点を通る直線関係のグラフ (決定係数、0.964) が得られた。 $[\text{A}]_0$ に関して 1 次であることがわかる (式 2 中、 $l = 1$)。 $[\text{L}]_0$ (0.1–4 mM) に関しては、誤差分布の範囲内で、反応速度への影響はない (**図 10b**)。このことから式 2 において $m = 0$ としてよい。水素圧 p_{H_2} を 25 から 90 atm まで高くすると、 k_{obs} の値は幾何級数的に上昇した (**図 10c**)。これを 3 次プロットすると、決定係数 0.978 で原点を通る直線を与える。したがって、式 2 において $n + 1 = 3$ となる。 p_{H_2} による加速効果とは逆に、 $[\text{AP}]_0$ を 0.5 から 4 M に増加させると、 k_{obs} の値は幾何級数的に減少した (**図 10e**)。 k_{obs} の値を $[\text{AP}]_0$ の逆数に対してプロットすると、決定係数 0.987 の直線関係が得られた (**図 10f**)。 $[\text{AP}]_0$ は -1 次の反応次数をもつことがわかる。これは式 2 と一致する。 $[\text{AP}]_0$ が 3 M および 4 M の k_{obs}

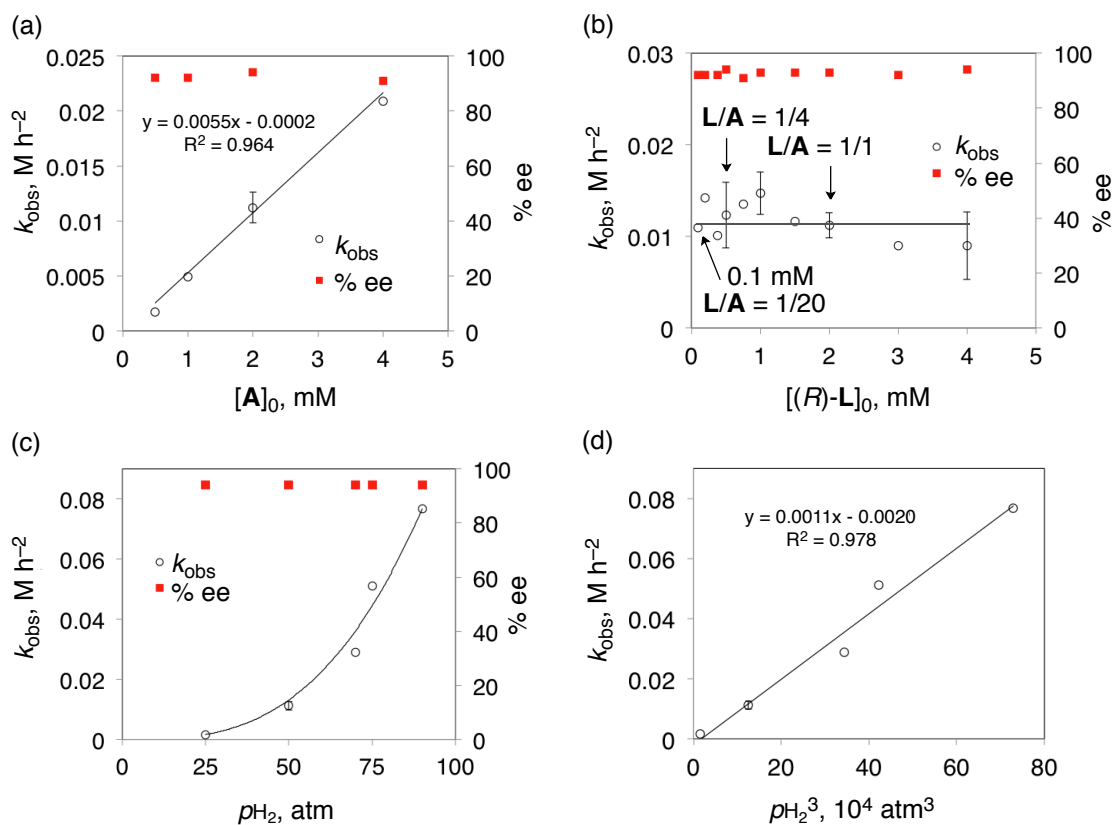


図 10. AP 水素化反応において、見かけの速度定数 k_{obs} の $[\text{Ru}(\pi\text{-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_2(\text{cod}) (\mathbf{A})]_0$, $[(R)\text{-Ph-BINAN-H-Py} ((R)\text{-L})]_0$, H_2 圧 (p_{H_2}) および[アセトフェノン (\mathbf{AP})]₀ に対する依存性 (測定条件: *i*PrOH, 25 °C). (a) $[A]_0$ (0.5–4 mM) に対する k_{obs} プロット ($[(R)\text{-L}]_0 = [t\text{BuOK}] = 2$ mM, $[AP]_0 = 2$ M, 50 atm H_2). (b) $[(R)\text{-L}]_0$ (0.1–4 mM) に対する k_{obs} プロット ($[A]_0 = [t\text{BuOK}] = 2$ mM, $[AP]_0 = 2$ M, 50 atm H_2). (c) p_{H_2} (25–90 atm) に対する k_{obs} プロット ($[A]_0 = [(R)\text{-L}]_0 = [t\text{BuOK}] = 2$ mM, $[AP]_0 = 2$ M). (d) グラフ(c)の $p_{\text{H}_2}^3$ に対する k_{obs} プロット. (e) $[AP]_0$ (0.5–4 M) に対する k_{obs} プロット ($[A]_0 = [(R)\text{-L}]_0 = [t\text{BuOK}] = 2$ mM, 50 atm H_2). (f) グラフ(e)の $1/[AP]_0$ に対する k_{obs} プロット.

– 図 10 の続き –

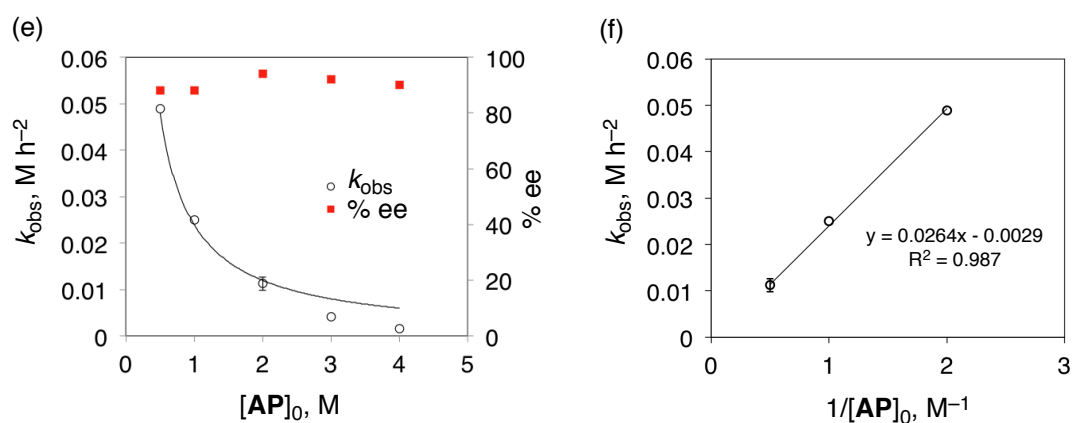


図 10. AP 水素化反応において，見かけの速度定数 k_{obs} の $[\text{Ru}(\pi\text{-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_2(\text{cod})$ (**A**)₀， $[(R)\text{-Ph-BINAN-H-Py}$ (**(R)-L**)₀， H_2 圧 (p_{H_2}) および[アセトフェノン (**AP**)₀ に対する依存性 (測定条件: *i*PrOH, 25 °C). (a) $[\text{A}]_0$ (0.5–4 mM) に対する k_{obs} プロット ($[(R)\text{-L}]_0 = [\text{tBuOK}] = 2$ mM, $[\text{AP}]_0 = 2$ M, 50 atm H₂). (b) $[(R)\text{-L}]_0$ (0.1–4 mM) に対する k_{obs} プロット ($[\text{A}]_0 = [\text{tBuOK}] = 2$ mM, $[\text{AP}]_0 = 2$ M, 50 atm H₂). (c) p_{H_2} (25–90 atm) に対する k_{obs} プロット ($[\text{A}]_0 = [(R)\text{-L}]_0 = [\text{tBuOK}] = 2$ mM, $[\text{AP}]_0 = 2$ M). (d) グラフ(c)の $p_{\text{H}_2}^3$ に対する k_{obs} プロット. (e) $[\text{AP}]_0$ (0.5–4 M) に対する k_{obs} プロット ($[\text{A}]_0 = [(R)\text{-L}]_0 = [\text{tBuOK}] = 2$ mM, 50 atm H₂). (f) グラフ(e)の $1/[\text{AP}]_0$ に対する k_{obs} プロット.

値は 0.5–2 M のデータから予想される値より小さい。この高濃度条件では、*i*PrOH と **AP** の体積比は 2:1–1:1 となり、*i*PrOH 溶媒の性質に対する **AP** の影響度が高くなる。反応系の極性や誘電率が変化して、反応性が低下したのかもしれない^{23d}。全てにおいて、**[A]**₀、**[L]**₀、*p*H₂ および **[AP]**₀ を変化させても、エナンチオ選択性は変化しなかった (図 10 中、赤四角)。

速度論実験によって決定した次数を式 2 に代入して、式 3 を得た。

$$[\text{PE}] = (k_0 k_2 [\text{A}]_0 [\text{H}_2]^3 / 2 (K_{\text{AP}} [\text{AP}]_0 + K_{i\text{PrOH}} [i\text{PrOH}] + 1)) t^2 = k_{\text{obs}} t^2 \text{ ----- 式 3}$$

2-6. 阻害効果

式 3 は反応の初期段階においてのみ適用可能であるため、右辺に **[PE]** の項を含まない。しかし、図 9 の「**D + QH** ⇌ **E_{QH}**」の平衡 (平衡定数 *K_{QH}*) に関与しうる全ての **QH** 種に関して議論したい。本水素化反応系において、**QH** は基質 **AP**、生成物 **PE** および溶媒 *i*PrOH であり、対応する **E_{QH}** は Ru エノラートや Ru アルコキシドとなろう^{21f,23c}。これらの阻害の程度は、*pK_a* (**H₂O**) の値 (**AP_{enol}** (10.34)³⁴、**PE** (15.4)³⁵ および *i*PrOH (16.5)³⁶) から、**AP** > **PE** > *i*PrOH の順で小さくなると考えられる。しかし、阻害要因は酸・塩基原理だけで議論できるほど単純ではない。濃度や **E_{QH}** の立体的、電子的特性や、**E_{QH}** に特異的な他の阻害機構も働くかもしれない。定性的議論の範囲を超えることはできないものの、できる限り、阻害効果に対する理解を深めるために、次の 3 種類のケトン基質 (**AP**、シクロヘキシルメチルケトン (**CMK**) および 2,2-ジメチルプロピオフェノン (**DMPP**)) と 2 種類の鏡像異性の関係にある生成物 (**(R)-PE** および **(S)-PE**)

を用いて速度論実験をおこなった。**CMK** は **AP** と同様にエノール化することができるメチルケトン部を有するが、ベンゼン環がない。**DMPP** は **AP** と同様にベンゼン環を有するが、エノール化することはできない。**(R)-L/A** 触媒を用いる不斉水素化反応においては、**(R)-PE** が主エナンチオマーとして生成し、**(S)-PE** は副エナンチオマーとして数%だけ生成する。**AP**、**CMK** および **DMPP** は、それらの立体的、電子的な性質が大きく異なり、**(R)-L/A** 触媒の反応性、選択性が変わる可能性がある。実際に、基質濃度 1 M に設定して、不斉水素化すると、それぞれ異なった k_{obs} 値と *er* 値を与える：**AP** ($k_{\text{obs}} = 2.50 \times 10^{-2} \text{ M h}^{-2}$, 94:6 *er*) ; **CMK** ($k_{\text{obs}} = 8.31 \times 10^{-2} \text{ M h}^{-2}$, 42:58 *er*) ; **DMPP** ($k_{\text{obs}} = 1.67 \times 10^{-2} \text{ M h}^{-2}$, 93:7 *er*)。考察には十分に注意が必要ではあるが、仮に **AP** と同じ機構が **CMK** や **DMPP** にも働いていると仮定して、以下に議論を進める。

2-6-1. ケトン基質：**AP**、**CMK** および **DMPP**

ケトン基質および *iPrOH* の阻害効果を調査するため、式 3 を式 4 に変換した。

$$1/k_{\text{obs}} = 2(K_{\text{AP}}[\text{AP}]_0 + K_{i\text{PrOH}}[i\text{PrOH}] + 1) / k_0 k_2 [\text{A}]_0 [\text{H}_2]^3 \text{ ----- 式 4}$$

この式から、 $1/k_{\text{obs}}$ を $[\text{AP}]_0$ に対してプロットして、原点を通る直線関係が得られれば、*iPrOH* の阻害効果はなく、**AP** は E_{AP} 側に大きく偏っているとしてよい。

$1/k_{\text{obs}}$ を 0.5 M から 2 M の範囲で $[\text{AP}]_0$ に対してプロットすると、小さな *y* 切片値 (-4.98) の直線が得られた (図 11a)。ほぼ原点を通るとしてよく、**AP** がサイクルを阻害する主要因であり、溶媒 *iPrOH* の阻害効果は無視できることがわ

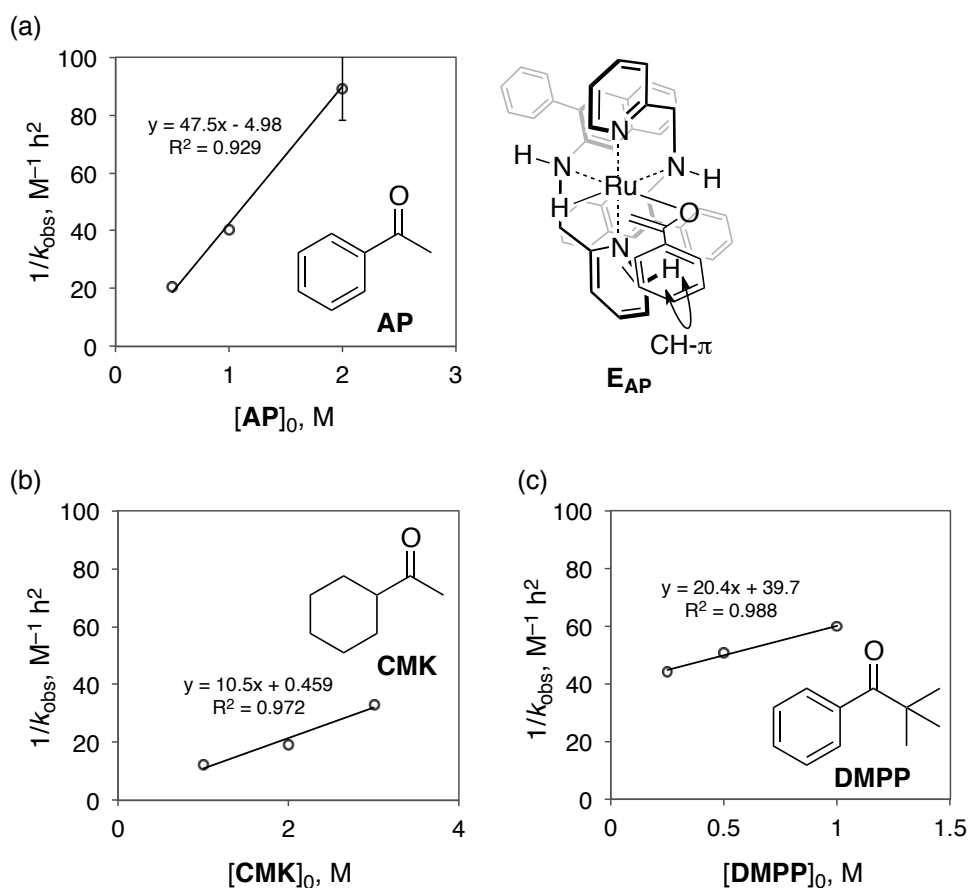


図 11. 標準条件 ($[(R)\text{-Ph-BINAN-H-Py } ((R)\text{-L})]_0 = [\text{Ru}(\pi\text{-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_2(\text{cod}) (\text{A})]_0 = [\text{tBuOK}] = 2 \text{ mM}$, 50 atm H_2 , $i\text{PrOH}$, $25 \text{ }^\circ\text{C}$) におけるアセトフェノン (**AP**), シクロヘキシルメチルケトン (**CMK**) および 2,2-ジメチルプロピオフェノン (**DMPP**) の阻害効果の比較. (a) $[\text{AP}]_0$ に関する k_{obs} の逆数プロット. (b) $[\text{CMK}]_0$ に関する k_{obs} の逆数プロット. (c) $[\text{DMPP}]_0$ に対する k_{obs} の逆数プロット. (a), (b) および (c) において, グラフの傾きは $2K_{\text{QH}}/k_0k_2[\text{A}]_0[\text{H}_2]^3$ ($\text{QH} = \text{AP}$, **CMK** もしくは **DMPP**) に対応する. 検討した条件において, 分母は一定となるため, より急な傾きがより大きい阻害効果を表す.

かる ($K_{iPrOH} \ll K_{AP}$)。さらに、 $D \rightleftharpoons E_{AP}$ の平衡は大きく E_{AP} 側に偏っているとしてよい ($1 \ll K_{AP}$)。CMK を用いた場合にも、AP と同様にほぼ原点を通る直線関係が得られる (図 11b)。CMK による阻害効果が *iPrOH* 溶媒による阻害効果を圧倒し、サイクルは E_{CMK} 側に大きく引き寄せられている状況が伺われる。しかし、AP に比較して5倍程、傾きが小さな直線となる (47.5 vs 10.5)。AP には CMP がない E_{AP} の安定化要因があることを示していようが、これは CH- π 相互作用に起因するのではないかと考えている。すなわち図 11 に示すように、 E_{CMK} とは異なり E_{AP} においては、AP のフェニル基の π 電子系が(R)-L 配位子の PyC(6)H と CH- π 相互作用することができる。その安定化要因は CMK ではなく、これが AP の反応性の低下を引き起こしているのであろう ($[AP]_0 = 1$ M において $k_{obs} = 2.50 \times 10^{-2} \text{ M h}^{-2}$; $[CMK]_0 = 1$ M において $k_{obs} = 8.31 \times 10^{-2} \text{ M h}^{-2}$)。一方、 α プロトンのない DMPP においては、図 11c に示すように、直線ではあるが、原点を通ることなく y 切片の値は大きく (+39.6)、直線の傾きは浅い (20.4)。DMPP はエノール化することができないので、16e Ru アミド D と組み合わせ換えをすることはない。カルボニル酸素原子の Ru 原子への配位程度の阻害能力しかないので、相対的に *iPrOH* や DMPP の水素化生成物の阻害が顕在化するのであろう。DMPP は阻害効果がほとんどないにもかかわらず、反応活性は AP より低い ($k_{obs} = 1.67 \times 10^{-2} \text{ M h}^{-2}$ vs $2.50 \times 10^{-2} \text{ M h}^{-2}$)。これは DMPP の立体効果によるものと考えている。

これら一連の基質阻害実験の結果から、AP および CMK による阻害は主として Ru エノラートの形成によるものであり^{21f,37}、一部は AP のフェニル基と配位子との CH- π 相互作用によるものと考えている。1-2 M のエチルベンゼンを共存

して、**AP** (1 M) を水素化しても反応速度に影響しないことから、**AP** のアレーン Ru 錯体形成による阻害効果ではないであろう²⁰。

2-6-2. エナンチオマー生成物 : (*R*)-**PE** および(*S*)-**PE**

PE の阻害効果を定量的に評価するため、0.5 M と 1 M の **PE** 共存下、**AP** (0.5 M) の水素化速度を求めた。結果の解析に向けて、まず、生成物とは別に加えた (*R*)-**PE** および(*S*)-**PE** をそれぞれ(*R*)-**PE_{ex}**、(*S*)-**PE_{ex}** と定義して、式 5 を導出した²⁰。

$$1/k_{\text{obs}} = 2(K_{\text{AP}}[\text{AP}]_0 + K_{(\text{R})\text{-PE}}[(\text{R})\text{-PE}_{\text{ex}}] + K_{(\text{S})\text{-PE}}[(\text{S})\text{-PE}_{\text{ex}}] + K_{i\text{PrOH}}[i\text{PrOH}] + 1)/k_0k_2[\text{A}]_0[\text{H}_2]^3 \text{ ----- 式 5}$$

式 5 から、 $1/k_{\text{obs}}$ は[(*R*)-**PE_{ex}**]および[(*S*)-**PE_{ex}**]を変化させると、直線的に変化するであろうことが推察される。 $1/k_{\text{obs}}$ を[**PE_{ex}**]に対してプロットしたときの傾きが阻害効果の大きさを表す。**図 12a** に示すように、(*R*)-**L/A** 触媒反応から生成する(*R*)-**PE** は、傾きのほとんどない直線を与える。主エナンチオマーは反応速度にほとんど影響を与えないことがわかる。一方、副エナンチオマー生成物 (*S*)-**PE** を共存させると、反応速度は大きく低下する (**図 12b**)。傾きの比 176/12 から、 $K_{(\text{S})\text{-PE}}/K_{(\text{R})\text{-PE}}$ 比は 15 となる。(*S*)-**PE** が(*R*)-**PE** に比較して 15 倍も大きな阻害効果を有しているのは、**CH-π** 相互作用がしやすい立体化学的環境にあることに起因していると考えている³⁸。**図 12** の下に示すように、**E_{(S)-PE}** において(*S*)-**PE** アルコキシドのフェニル基は(*R*)-**L** の PyC(6)H と **CH-π** 相互作用しやすい立体化学的環境にある。灰色の丸で囲んだメチル基は空間的余裕のある方向

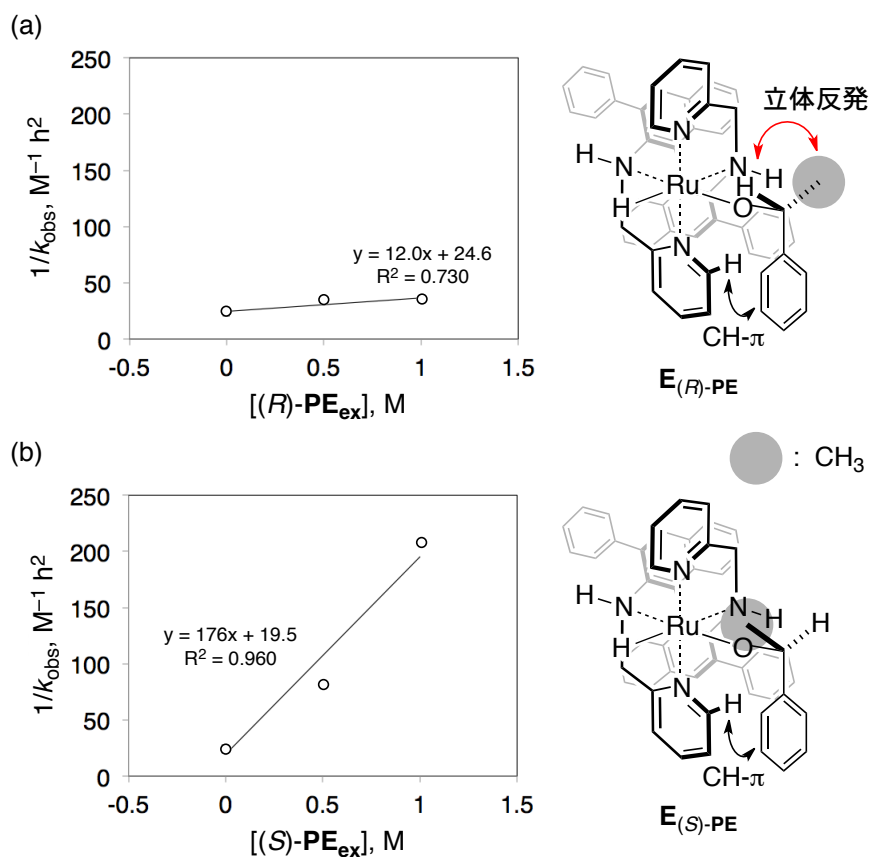


図 12. (R) -1-フェニルエタノール ((R) -PE) と (S) -PE の阻害効果の定量的比較およびそれらの Ru アルコキシド錯体 $\mathbf{E}_{(R)\text{-PE}}$, $\mathbf{E}_{(S)\text{-PE}}$ の予想構造. (a) $[(R)\text{-PE}_{\text{ex}}]$ に対する k_{obs} の逆数プロット. (b) $[(S)\text{-PE}_{\text{ex}}]$ に対する k_{obs} の逆数プロット. **AP** (0.5 M) の水素化反応は標準条件下 ($[(R)\text{-Ph-BINAN-H-Py} ((R)\text{-L})]_0 = [\text{Ru}(\pi\text{-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_2(\text{cod}) (\mathbf{A})]_0 = [\text{tBuOK}] = 2 \text{ mM}$, 50 atm H_2 , $i\text{PrOH}$, 25 °C), **PE** 無添加および添加 (0.5 および 1 M) の条件でおこなった. 赤矢印は立体反発を示す.

に突き出すことができるからである。一方、**E**_(R)-**PE** (図 12 上) においては、**(R)**-**PE** アルコキシドのフェニル基が同様に **CH-π** 相互作用するような空間配座を取った場合、メチル基は立体的に余裕のない空間に入り込まなければならず、**E**_(S)-**PE** に比較してエネルギー的に明らかに不利となる。この違いが阻害効果に 1.5 倍もの違いをもたらすのであろう。これらの結果は、本不斉水素化反応において、新たな機構によるキラル増幅が起こる可能性を示唆している^{7b, 39}。

2-7. シミュレーション

一連の速度論実験から、**AP** の不斉水素化反応において、*i*PrOH 溶媒と主生成物**(R)**-**PE** による阻害はほとんどないことがわかった。このことから図 9 で示した速度論モデルは標準反応の初期条件において、式 6 のように表現できる。

$$[\text{PE}] = k_{\text{obs}}t^2 = k_0k_2[\text{A}]_0[\text{H}_2]^3t^2/2K_{\text{AP}}[\text{AP}]_0 \text{ ---- 式 6}$$

この正当性を確かめるため、時間と **PE** 濃度の関係を式 6 によりシミュレーションして、**[A]**₀、*p*H₂ および **[AP]**₀ を様々に変えて得られた実際の *t*/**[PE]** 曲線と比較することとした。**[A]**₀ = 1–4 mM、*p*H₂ = 25–90 atm および **[AP]**₀ = 0.5–2 M の反応条件 (図 10a、c および e) から得られた *k*_{obs} の値から、*k*₀*k*₂/*K*_{AP} の値を計算し、その平均値を 4.1 x 10³ M⁻² h⁻² と算出した⁴⁰。この平均値を式 6 に代入して得られた *t*/**[PE]** の関係を図 13a–c に示す。シミュレーション値 (青曲面) と、実験値 (赤線) がよい一致をしていることがわかる。反応初期において、この触媒的不斉水素化反応は式 6 の速度式 (*k*₀*k*₂/*K*_{AP} = 4.1 x 10³ M⁻² h⁻²) に従って

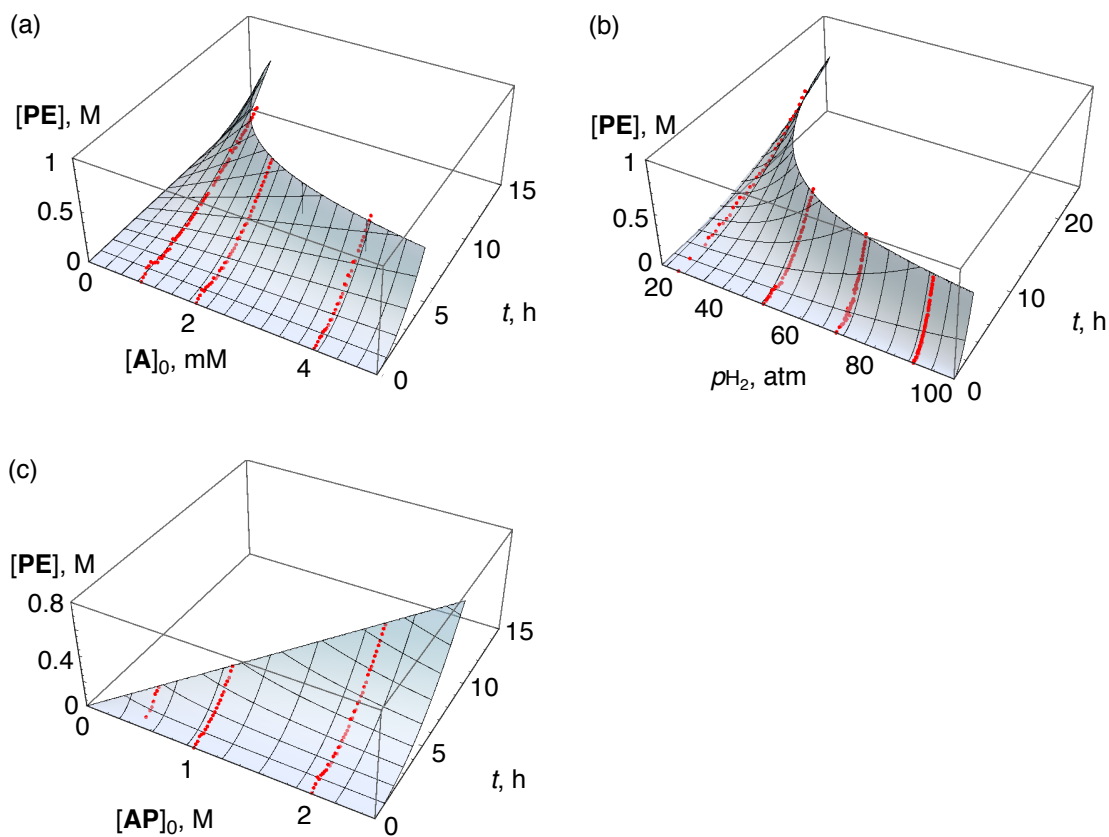


図 13. (R)-L/A が触媒する AP 水素化反応における、 $t/[PE]$ の関係のシミュレーション (青曲面) および実験値 (赤線) (反応条件; *i*PrOH, 25 °C. 範囲: 0% から 30% 変換率). (a) $[A]_0$ の関数としての $t/[PE]$ プロット ($[(R)-L]_0 = [tBuOK] = 2 \text{ mM}$, $[A]_0 = 1, 2$ および 4 mM , $[AP]_0 = 2 \text{ M}$, 50 atm H_2). (b) p_{H_2} の関数としての $t/[PE]$ プロット ($[(R)-L]_0 = [A]_0 = [tBuOK] = 2 \text{ mM}$, $[AP]_0 = 2 \text{ M}$, $25, 50, 70$ および 90 atm H_2). (c) $[AP]_0$ の関数としての $t/[PE]$ プロット ($[(R)-L]_0 = [A]_0 = [tBuOK] = 2 \text{ mM}$, $[AP]_0 = 0.5, 1$ および 2 M , 50 atm H_2). シミュレーション条件: $[PE] = k_0 k_2 [A]_0 [H_2]^3 t^2 / 2 K_{AP} [AP]_0$ ($k_0 k_2 / K_{AP} = 4.1 \times 10^3 \text{ M}^{-2} \text{ h}^{-2}$).

進行すると結論してよい。

2-8. $[L]_0$ および t [BuOK] 効果

図 10b で示したように、(R)-**L** の初期濃度 0.1–4 mM の範囲内で、反応速度はほとんど変化しない。興味深いことに、**A** の濃度に比較して **L** の濃度が低くても、**L/A** の比が 1:1 の場合とほぼ同様の反応性、選択性を示す。**L/A** 比を 1/4 にしても ($[L]_0 = 0.5 \text{ mM}$; $[A]_0 = 2 \text{ mM}$)、さらに、**L** 濃度を低くして **L/A** 比を 1/20 まで小さくしても ($[L]_0 = 0.1 \text{ mM}$; $[A]_0 = 2 \text{ mM}$)、反応性もエナンチオ選択性も低下することなく、不斉水素化が円滑に進行する。図 14 に示すように、**L/A** を 1/40 まで減少させると ($[L]_0 = 0.05 \text{ mM}$; $[A]_0 = 2 \text{ mM}$)、 t /**[PE]** 関係に変化が生じる。もはや t /**[PE]** 曲線は時間の 2 次式 ($[\text{PE}] = k_{\text{obs}}t^2$) には従うことなく、反応完結まで直線のグラフとなり、94:6 er の(R)-**PE** を与えた。**L/A** 比をさらに 1/100 まで低下しても ($[L]_0 = 0.02 \text{ mM}$; $[A]_0 = 2 \text{ mM}$) 同様に、直線関係となる。この場合にはエナンチオ選択性は 87:13 まで減少するものの、キラル増幅率は 87, 000 に達する。このように **A** に比較して極端に **L** の濃度が低い条件においては、全ての **L** 分子が消費されて **B** に変換されているのではないかと考えられる。実際に、図 14 に示すように、 $[L]_0 = 0.02 \text{ mM}$ から 0.05 mM に 2.5 倍、増加すると、反応速度は 0.0271 M h^{-1} から およそ 2.5 倍の 0.0743 M h^{-1} に大きく上がる。標準反応条件における、反応後期の反応速度は 0.26 M h^{-1} であったことから、標準条件の Ru_{cycle} の濃度は 0.1–0.2 mM であると推定される。このことは、 $[L]_0 > 0.1 \text{ mM}$ において、反応速度が本質的に配位子濃度に影響を受けなかったことに一致する (図 10b)。

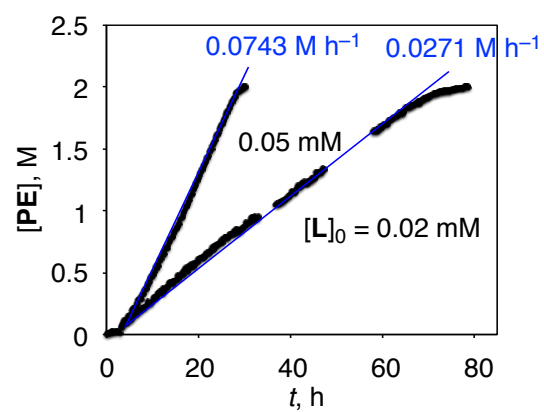


図 14. (R)-L 濃度が極端に低い条件での時間-生成物濃度曲線 ($[L]_0 = 0.02$ mM および 0.05 mM, $[A]_0 = [t\text{BuOK}] = 2$ mM, $[AP]_0 = 2$ M, 50 atm H_2).

次に[tBuOK]の低濃度条件下における t /[PE]挙動を考察する。図 15a に示すように、1–20 mM の範囲で t BuOK の初期濃度を変化しても、反応速度もエナンチオ選択性も変化しない。Ru π アリル前駆体 **A** に対して 50%の t BuOK しか存在しなくても ($[A]_0 = 2$ mM, $[tBuOK] = 1$ mM)、100%の場合と同じ結果を与える。25%に減少すると ($[tBuOK] = 0.5$ mM)、反応性は半減する ($k_{obs} = 1.17 \times 10^{-2}$ vs 6.89×10^{-3} M h⁻²)。 t BuOK を添加しないと、 t /[PE]挙動が大きく変化する。**A** の初期濃度を 1 mM から 4 mM まで徐々に変化させた結果を図 15b に示す。いずれも反応初期において、ラグタイムが観測される。その時間は **A** の濃度が低い程、長くなり、1 mM では 1.5 時間、ほとんど反応は進行せず、その後、加速度的に進行して、**AP** は完全に消費される。図 15b の t /[PE]関係を t^3 の関数としてプロットし直すと、直線関係が得られた (図 15c)。 $[A]_0 = 1$ mM においては、 t^3 /[PE] の理想から若干の逸れがあるものの、他の 3 つは高い直線性を示す。 t BuOK がないと、 t の次数が 2 次から 3 次に変化するこの現象は、水素化反応の進行とともに刻々と変化する $[Ru_{cycle}]$ 、 $[AP]$ 、 $[PE]$ が、 t BuOK が存在する場合とは異なった形式で、触媒サイクルに関与していることを示唆している。 t^3 /[PE]プロットで得られた直線 (青線) の傾きを $[A]_0$ の 2 乗に対してプロットすると、直線関係が得られる (図 15d)。すなわち、 $[A]_0$ を 1 mM から 1.5 mM にすると、 $(0.80 \times 10^{-4})/(0.40 \times 10^{-4}) = 2$ となる。これは $(1.5/1)^2 = 2.25$ の倍率によく一致する。同様に、1.5 mM から 2 mM にすると、 $(1.52 \times 10^{-4})/(0.80 \times 10^{-4}) = 1.9$ となり、 $(2/1.5)^2 = 1.78$ の計算値に近い。2 mM から 4 mM の場合もよく一致する ($(4/2)^2 = 4$ vs $(6.84 \times 10^{-4})/(1.52 \times 10^{-4}) = 4.5$)。この現象は、 t BuOK が存在しない触媒サイクルにおいては、2 つの Ru_{cycle} が関与することを示唆しているのかもしれない。

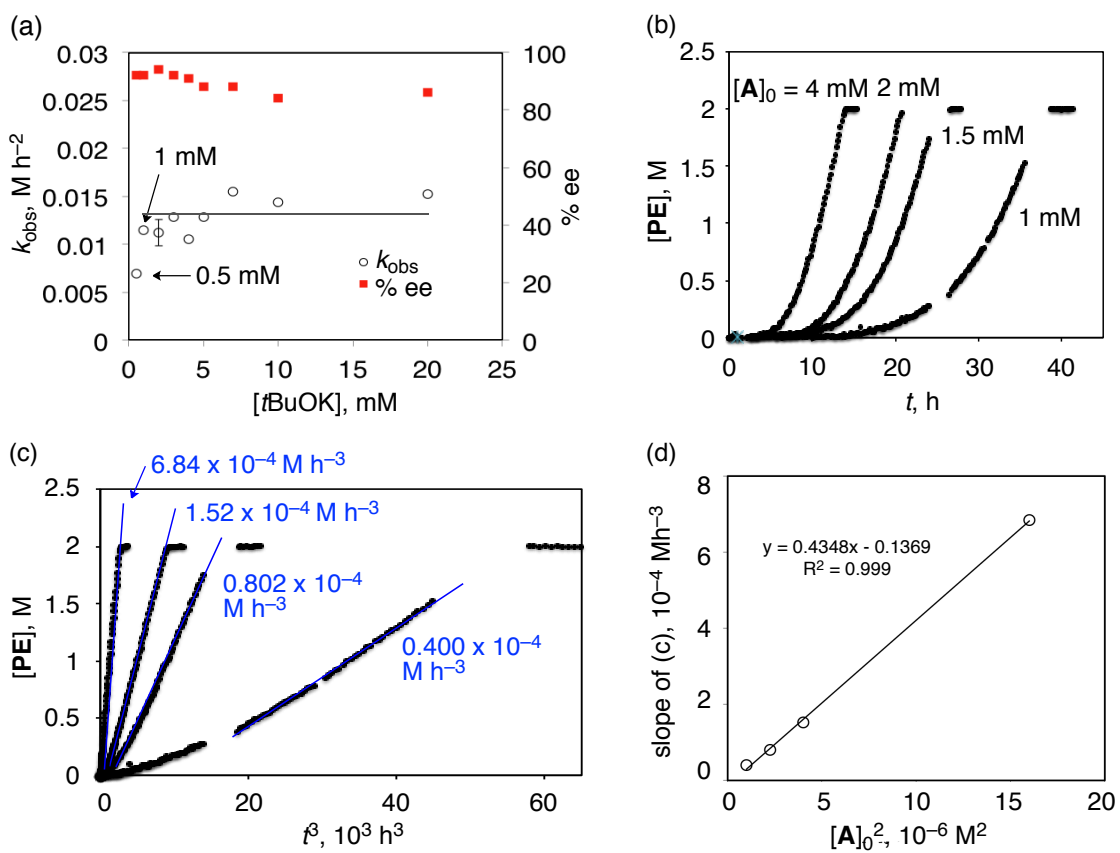


図 15. (a) $[t\text{BuOK}]$ (0.5–20 mM) に対する k_{obs} プロット ($[\text{A}]_0 = [(\text{R})\text{-L}]_0 = 2 \text{ mM}$, $[\text{AP}]_0 = 2 \text{ M}$, 50 atm H_2). (b) $t\text{BuOK}$ 非存在下における時間-生成物濃度曲線 ($[t\text{BuOK}] = 0 \text{ mM}$, $[\text{L}]_0 = 2 \text{ mM}$, $[\text{A}]_0 = 1 \text{ mM}$, 1.5 mM, 2 mM および 4 mM, $[\text{AP}]_0 = 2 \text{ M}$, 50 atm H_2). (c) グラフ(b)の t^3 に対する $[\text{PE}]$ プロット. (d) $[\text{A}]_0^2$ に対するグラフ(c)の傾き(青線)プロット.

例えば、1つの Ru_{cycle} 種は $t\text{BuOK}$ の代わりに塩基として働いているのではないだろうか。 $[\text{Ru}_{\text{cycle}}]$ は時間に関して1次で増加するが、この Ru_{cycle} が **AP** を **PE** に変換する過程で、もう1つの Ru_{cycle} が触媒サイクルに関与するならば、 $[\text{PE}] = k_{\text{obs}}t^2$ が $[\text{PE}] = k_{\text{obs}}t^3$ に変化してもよい。少なくとも 1 mM の $t\text{BuOK}$ が系中に存在すれば、ラグタイムなく反応は進行する。 $t\text{BuOK}$ は、**B** に至る Ru 種の凝集を防ぐ効果や、**A** と H_2 の反応を促進する効果があるのかもしれない。

2-9. エナンチオ面選択機構

図 16 に、 $\text{B} + \text{AP} \rightarrow \text{D} + \text{PE}$ の詳細を示した。この水素化反応は、まず **B** の **NH** と **AP** のカルボニル酸素原子間で $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$ 水素結合を形成するところから始まると考えている。 $\text{C}=\text{O}$ 結合を軸として時計回りに回転⁴¹すると、求電子性の $\text{C}=\text{O}$ が S_i 面を向けて、求核性の Ru 水素原子と接して、遷移状態 C_{S_i} に至る。一方、反時計回りに回転⁴¹すると、 C_{Re} を与える。 C_{Re} は C_{S_i} に比較して立体相補性が高く、エネルギー的により有利と考えられるが、実際は C_{S_i} を経由して (*R*)-**PE** が主生成物となる。このエナンチオ面選択性は **AP** だけでなく様々な芳香族ケトンの水素化において観測される¹⁴。 C_{S_i} は C_{Re} にはない何らかの安定化効果があるはずであるが、図 11 や図 12 に示したように、この場合もその要因は配位子内の $\text{PyC}(6)\text{H}$ と **AP** のベンゼン環 π 電子系との $\text{CH}\cdots\pi$ 相互作用にあるのではないかと考えられる。簡単な分子モデリングをすると、**AP** ベンゼン環のオルト水素原子と配位子 3 位のベンゼン環との $\text{CH}\cdots\pi$ 相互作用も可能である。この2つの $\text{CH}\cdots\pi$ 相互作用の存在の有無を検証すべく Hammett 解析をおこなうこととした。

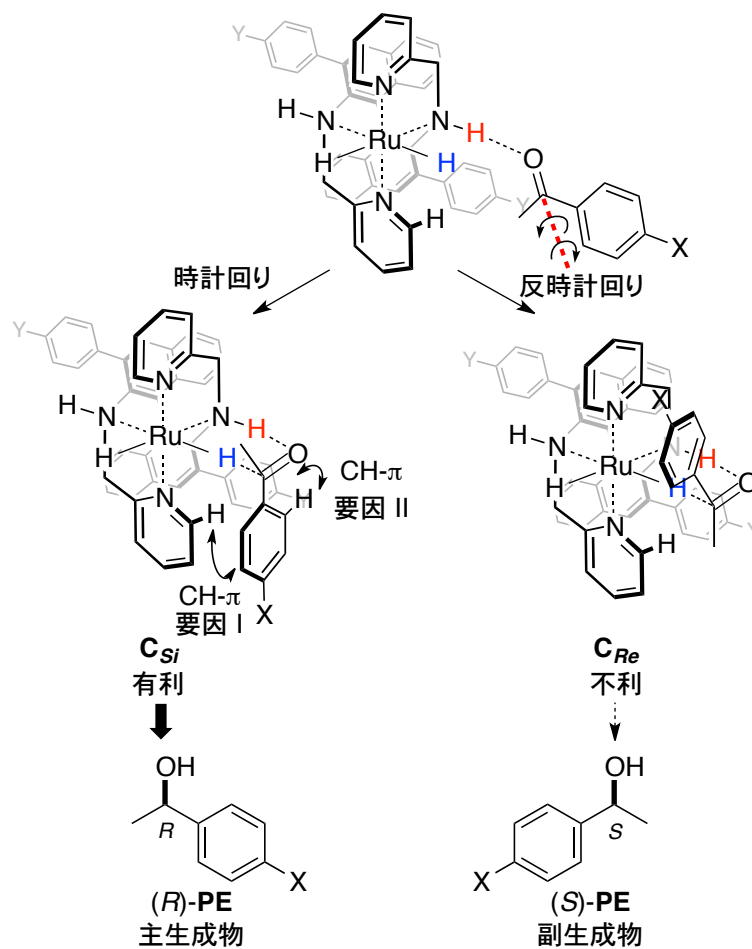


図 16. (R) -Ph-BINAN-H-Py-RuH₂ (B) 触媒による AP の水素化における予想エナンチオ面選択機構.

2-9-1. Hammett 解析

AP のベンゼン環のパラ位に電子的性質の異なる置換基 **X** (CH_3O 、 CH_3 および CF_3) を導入した基質を用いて、エナンチオ選択性を比較した²⁰。いずれの反応においても、標準条件下、18 時間以内に反応は完結した。 CF_3 、**H**、 CH_3 、 CH_3O の順にパラ位の置換基の電子的供与性を高めるに従って、生成物の *er* 値が 90:10 から 99:1 まで向上した (図 17a)。このことは **AP** のベンゼン環と $\text{PyC}(6)\text{H}$ 間との $\text{CH}-\pi$ 相互作用によって遷移状態が安定化されていることを示す。さらに、この *er* 値を Hammett の置換基定数 σ に対して対数プロットすると、図 17a に示すように直線関係が得られた。本不斉水素化反応には単一の機構が関与しているとしてよい。一方、図 17b に示すように、配位子 3 位のフェニル基パラ位に電子的性質の異なる置換基 **Y** を導入しても、エナンチオ選択性はほとんど変化しない ($R/S = 96:4-97:3$)。遷移状態 C_{Si} を安定化する要因は $\text{PyC}(6)\text{H}$ と **AP** ベンゼン環との $\text{CH}-\pi$ 相互作用にあり、**AP** ベンゼン環のオルト水素原子と配位子 3 位のベンゼン環との $\text{CH}-\pi$ 相互作用ではないと結論できる。

2-9-2. $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$ 速度論的同位体効果

B が **AP** を捕捉して、遷移状態 C_{Si} に移行する。この段階で **AP** のカルボニル基のエナンチオ面 (S_i 面) が選択され、**Ru** 原子上の水素原子がヒドリドとしてカルボニル炭素に供給される。**B** の sp^3NH とカルボニル酸素原子が水素結合することが、**AP** の求電子性を向上し、ヒドリド転位過程を円滑化する。この過程が分子内型 **DACat** 機構で協奏的に進行するか、段階的に進行するかは議論の余地があるものの、いずれにしても、 C_{Si} から (*R*)-**PE** が生成する過程で最もエネルギー

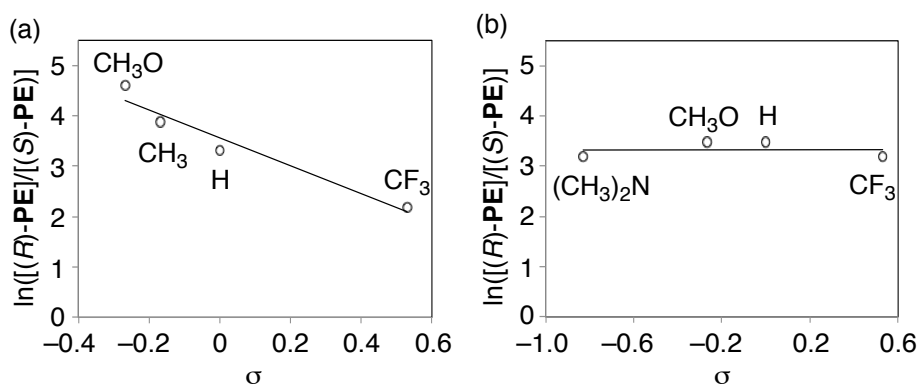


図 17. 置換基定数 σ に対する $\ln\left(\frac{[(R)\text{-PE}]}{[(S)\text{-PE}]}\right)$ の Hammett プロット. (a) アセトフェノンパラ位の置換基 X がエナンチオ選択性に与える影響. (b) (R)-Ph-BINAN-H-Py のフェニル基パラ位の置換基 Y がエナンチオ選択性に与える影響.

ギー障壁が高い段階はヒドリド転位と考えられる (図 16 参照)。水素結合形成段階にはエネルギー障壁はないであろう。sp³N-H---O=C 水素結合を形成することなく RuH が C=O を直接攻撃する機構は考えにくい。したがって、図 16 に示す経路で AP が PE に変換されるならば、AP カルボニル炭素に ¹²C/¹³C 同位体効果が観測されるはずである²⁰。これを実証するため、標準条件下、50 mmol 規模で、AP の不斉水素化を実施した。93%変換率 (13 h) で反応を停止し、反応混合物から、R/S 比の 97:3 の PE を得るとともに AP (421 mg) を 6.9%の収率で回収した。この AP を ¹³C-NMR 分析して、¹²C/¹³C 同位体効果を求めた、結合組換えに関与しない AP のフェニル基パラ位の炭素原子の ¹³C 信号を内部標準として、それぞれの炭素の ¹³C 信号の強度を算出した。その結果を図 18a に示す。C(1)=O の ¹³C 信号強度は標準信号に比較して相対的に 8.4%増加した。他の ¹³C 信号強度には大きな変化はない。Singleton の式⁴²を用いてカルボニル炭素 C(1)の ¹²C/¹³C 同位体効果を 1.031 と算出した (図 18b)。C(1)位に ¹²C/¹³C 同位体効果が観測されたことは、C_{Si} から(R)-PE が生成する過程において、ヒドリド転位の段階に最も高いエネルギー障壁があるという考えに矛盾しない。また、AP のメチル炭素に同位体効果が観測されなかったことから、AP エノールの水素化経路は否定できる。

2-9-3. N-H---O=C 水素結合

図 4b に示した、結晶中の Λ-cis-α-Ru(OCOCH₃)₂((R)-L) (2) の分子構造の上面図を図 19 に示す。sp³N 原子上に理論的に配置した水素原子とアセタト配位子のカルボニル酸素原子の距離は 2.067–2.112 Å と算出される。この短い距離は

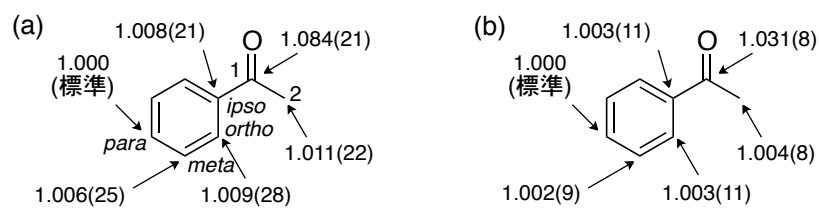


図 18. 標準条件下回収したアセトフェノン（変換率 93%，回収単離収率 6.9%）における $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$ 同位体効果測定. (a) ^{13}C -NMR 分析により決定した ^{13}C 同位体存在比. (b) パラ位炭素を標準として計算した $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$ 速度論的同位体効果.

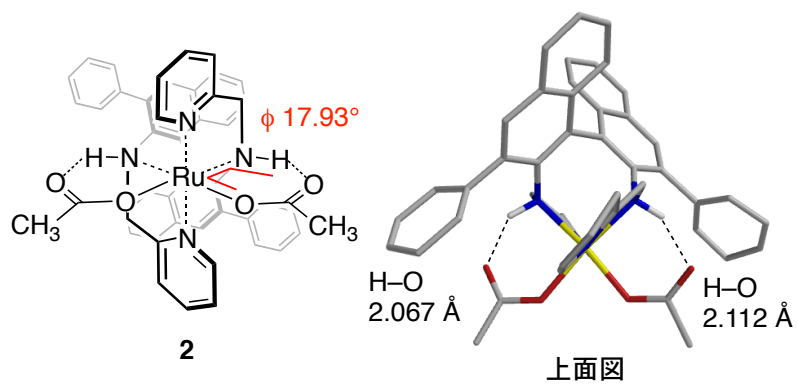


図 19. Ru(OCOCH₃)₂((R)-L) (**2**) における分子内水素結合.

明らかに水素結合の存在を示唆している。 $\text{CH}_3\text{COO-Ru-N-H}$ からなる 2 面角は 17.93° と小さい。これらの幾何学的特徴は触媒基質複合体 **B/AP** 錯体や遷移状態 C_{Si} にも反映されていよう。

2-10. 水素化反応 vs 水素移動反応

最後に、**(R)-L/A** 混合触媒を用いる **AP** から **PE** への不斉還元反応が、水素分子による還元であることを重水素標識実験により確認した^{20,23c,d}。還元力の高い *i*PrOH はアセトンに酸化されて、**PE** を還元する経路も可能であるからである。その結果を図 20 に示す。標準条件下、*i*PrOH の代わりに $(\text{CH}_3)_2\text{CDOH}$ を溶媒に用いて反応したところ、94:6 の比率で **(R)-PE** と **(S)-PE** を定量的に得た。それぞれのエナンチオマーを分離後、**(R)-PE** および **(S)-PE** をそれぞれ $^1\text{H-NMR}$ 解析して、カルボニル炭素への軽水素取り込み率を算出した。フェニル基パラ位の水素原子の信号を内部標準としてそれぞれの水素信号の相対強度を求めたところ、全ての ^1H 信号に関して 0.990 から 1.007 の範囲であった。測定誤差を考慮しても **(R)-PE** および **(S)-PE** のどの炭素上にも重水素は導入されていないとしてよい。**(R)-L/A** 混合触媒を用いる **AP** から **PE** への還元は、確かに、水素分子によるものであり、*i*PrOH からの水素移動によるものではない。主エナンチオマー **(R)-PE** も副エナンチオマー **(S)-PE** も同じ水素化反応機構により生成すると考えてよいであろう¹⁷。したがって、 C_{Si} と C_{Re} のエネルギー差がエナンチオ選択性の程度を定めているとしてよい。

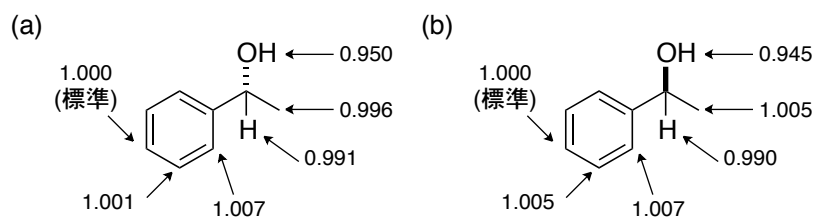


図 20. 標準条件において $\text{H}_2/(\text{CH}_3)_2\text{CDOH}$ を用いて得られた *(R)*-1-フェニルエタノール (*(R)*-**PE**) および *(S)*-**PE** の軽水素含有比率 (測定条件: アセトン- d_6 , 45° パルス, 緩和時間 30 秒).

結論

(*R*)-Ph-BINAN-H-Py 配位子 (**(R)-L**) と Ru ビスπアリル錯体 (**A**) の混合触媒を用いるアセトフェノン (**AP**) の不斉水素化反応の機構を調査し、その全体像を明らかにした。**(R)-L** と **A** は NMR 的には全く変化することなく、**AP** は水素化され、*R/S* 比 97:3 の(*R*)-**PE** に定量的に変換される¹⁴。反応は $[PE] = k_0k_2[A]_0[H_2]^3t^2/2K_{AP}[AP]_0$ ($k_0k_2/K_{AP} = 4.1 \times 10^3 \text{ M}^{-2} \text{ h}^{-2}$) の速度式に従う。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(触媒前段階)と **AP/PE** 変換プロセス(触媒サイクル)が同時に進行することである。

触媒前段階における、詳細な反応経路は明らかではないが、このプロセスは極めてゆっくりと進行する。**A** の Ru-π アリル結合が2つの水素分子により加水素分解され、 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2$ (**IB**) を放出して、不可逆的に構造未定の“RuH₂”種を発生する⁴³。この“RuH₂”種は発生と同時に、エネルギー障壁なく直ちに(*R*)-**L** によって捕捉されて水素化反応の活性種となる Λ-*cis*-α-**B** に移行する。この触媒発生プロセスは、**[A]₀** に1次、**[H₂]** (*p*H₂) に2次、**[L]₀** に0次となる。**(R)-L** の高い金属捕捉力と正8面体金属錯体形における高い *cis*-α選択性能が、Λ-*cis*-α-**B** の発生を可能にしている。極微量生じた **B** は **AP** 基質が存在すれば、高性能不斉水素化触媒として働くが、**AP** 基質が存在しないと、容易に分解する。**[A]₀** に1次、**[L]₀** に0次であること、**[A]₀**、**[L]₀** および**[H₂]**がエナンチオ選択性に影響しないことから、**A** の COD 配位子が(*R*)-**L** に置換後、Ru-π アリル結合が加水素分解される可能性はない。この速度論に従ってゆっくりと発生した **B** は **AP** を **PE** にすばやく変換する。**B** の sp³NH は **AP** のカルボニル酸素原子と水

素結合して、触媒基質複合体を形成する。分極した $H^{\delta+}-N^{\delta-}-Ru^{\delta+}-H^{\delta-}$ 部と同様に分極した **AP** の $C^{\delta+}=O^{\delta-}$ 部が相互作用して、遷移状態 C_{Si} に移行する。ここで、**(R)-L** の PyC(6)位の水素原子と **AP** のベンゼン環 π 電子との CH- π 相互作用による安定化が、もう 1 つの遷移状態 C_{Re} 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ことになる。**B** が C_{Si} を経て **(R)-PE** を生成する過程のエネルギー障壁は RuH の水素原子がヒドリドとしてカルボニル炭素に供給されるところにあるが、触媒サイクルの速度は、水素分子によって **B** が再生される段階で決定される。触媒発生プロセスの律速段階で 2 分子の水素分子が、触媒サイクルの律速段階で 1 つの水素分子が関与するため、全体では、 $[H_2]$ に 3 次の速度論となる。 $B \Rightarrow C_{Si} \Rightarrow (R)-PE$ の段階は、反応系内の **AP** の濃度に依存しないが、**AP** が Ru エノラートを形成して、触媒サイクルを阻害するため、**AP** の初期濃度が高くなるほど、反応速度が遅くなる。**AP** の Ru エノラートは、 C_{Si} の場合と同様に、CH- π 相互作用によって安定化される。これが芳香族ケトンが非芳香族ケトンよりも大きな阻害効果を示す要因である。*i*PrOH 溶媒や **(R)-PE** 生成物の Ru アルコキシド形成による触媒サイクルの阻害効果はほとんどない。しかし、副エナンチオマー生成物の **(S)-PE** は主エナンチオマー生成物の **(R)-PE** に比較して、1.5 倍も強い阻害効果を示す。この要因も **(S)-PE** の Ru アルコキシドにおける CH- π 相互作用による安定化によって理解することができる。

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⁴⁴。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 10 万分の 1 量しかない。同時進行する触媒発生プロセスと **AP/PE** 変換プロセスの時間単位が大きく異なるために、**(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という興味深い現象が発現する。触媒発生プロセスは **L** の初期濃度に依存しない。**A** に対して 100 分の 1 量の **L** を用いても高い触媒性能が発現し、キラル増幅率が 87,000 に達する理由である。

極微量の反応性かつ不安定な化学種が、触媒反応において働いているという例は、他にも多くあろうが、その証明は容易ではない⁴⁵。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。金属錯体単離型のアプローチが主流である分子不斉触媒開発に一石を投じるものと考えている。

実験の部

一般的事項

(a) 測定装置

核磁気共鳴スペクトルは、特に明記していない場合は日本電子社製 JNM ECA-600 型装置 ($^1\text{H-NMR}$: 600 MHz, $^{13}\text{C NMR}$: 151 MHz) を用いた。 $^1\text{H-NMR}$ の化学シフトはテトラメチルシランの信号を δ 0、あるいは残留する CHCl_3 、 CD_2HOD 、 CD_2HCN 、 $\text{CD}_2\text{HCOCD}_3$ 、 $(\text{CD}_3)(\text{CD}_2\text{H})\text{CDOD}$ (それぞれ δ 7.26、3.31、1.94、2.05、1.08) の信号を、 $^{13}\text{C NMR}$ において CDCl_3 (δ 77.0) の信号を基準として ppm で表記した。 J 値は Hz で表し、信号の分裂様式は以下のように示した。s, 単一線; d, 2重線; t, 3重線; m, 多重線; br, 幅広線。ガスクロマトグラフィー (GC) 分析は島津製作所製 GC-17A および GC-2014 を用いた。高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析は島津製作所製 LC-10A を用いた。高圧 NMR 実験は日本電子社製 JNM ECA-600 型装置と 5-mm サファイア NMR 管を用いておこなった⁴⁶。高圧ガスを用いるため、高圧 NMR 管を用いる全ての実験において、安全を確保して実施した。In-situ IR スペクトルは、Mettler-Toledo 社製、ReactIR 4000 反応解析装置と ATR crystal (SiComp) を底に搭載した 100-mL Hastelloy 高圧反応管の組み合わせを用いて測定した。スペクトルは波数 (cm^{-1}) で表記し、解析には ReactIR ソフトウェア version 3.0 を用いた。X 線結晶構造解析には、リガク社製 Saturn 70 CCD 装置を用い、Crystal Structure ソフトウェアを用いる直接法で構造解析した。Bruker 社製 micrO-TOF-QII 装置を用いる ESI 法によって高分解能質量分析 (HRMS) を実施した。キラル化合物の旋光度は、日本分光社製 P-1010-GT と 3 mm x 5 cm セルを用いて測定した。LECO 社製 CHN

900 装置により元素分析を実施した。融点はヤナコ社製微量融点測定装置を用い、特別な校正操作はおこなわずに測定した。

(b) クロマトグラフィー

薄層クロマトグラフィー (TLC) には silica gel 60 F254 (膜厚, 0.25 mm) 塗布された Merck 5715 プレートを用いた。化合物のスポットの可視化にはリンモリブデン酸 (PMA) 溶液、*o*-アニスアルデヒド溶液、ヨウ素 (I₂) もしくはモリブデン酸アンモニウムセリウム (CAM) 溶液を用いた。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーの充填剤には大興商事社製 AP 300 を用いた。HPLC を用いる化合物の分取には島津製作所製 LC-10A 装置を用いた。

(c) 理論計算

Apple iMac 2.8 GHz intel core i7 上で、Spartan 10 を用いて量子化学計算した⁴⁷。幾何学的な拘束条件は用いなかった。密度汎関数理論 (DFT) 計算には B3LYP/LANL2DZ を用いた。図 13 における数式の可視化には、Wolfram 社 Mathematica 8 を用いた。

(d) 一般操作

特に明記しない場合には、全ての反応はアルゴン (Ar) 雰囲気下シュレンク操作によっておこなった。反応容器は、テフロン製の J. Young バルブを備えたシュレンク管 (ヤング型シュレンク管と呼ぶ)、テフロン製の J. Young バルブを備えた NMR 管 (ヤング型 NMR 管)、ガラスコック付きシュレンク管もしくはすり付フラスコにガラス製三方コックを組み合わせたものを用いた。用いる反応容器はあらかじめ減圧下ヒートガンにより約 250 °C に加熱することで乾燥し、ガラス栓を使う場合にはシリコングリースを用いた。反応混合物を攪拌する際

には、テフロン被覆した磁気攪拌子を用いた。液体の試薬はシリンジを用いてセプタムラバーを通して導入した。試薬導入の後、セプタムはガラス栓もしくはヤングバルブに置き換えた。閉鎖系において加熱する際は、系全体を減圧した後に加熱する、もしくは温度を上昇させた後に密閉することにより圧力の上昇を避けた。不活性雰囲気での溶液の移動は、アルゴンガスによるやや陽圧の条件下、テフロン管もしくはステンレス管を用いるカニューレーションによりセプタムラバーを通しておこなった。0 °C の反応は氷浴を用いた。室温は 25 °C から 28 °C の範囲である。通常の後処理操作の後の溶媒濃縮はロータリーエバポレーターを用いた。シュレンク管に入った反応混合物は冷却トラップ付きの真空アルゴンラインに接続し濃縮した。

(e) 水素化反応における一般操作

高压水素化反応および本質的に内圧が上がる反応は耐圧ステンレス製オートクレーブとガラス製内管を用いておこなった。高压水素化反応においては、不活性ガス雰囲気 ($O_2 < 1 \text{ ppm}$; $H_2O < 1 \text{ ppm}$) のグローブボックスの中で、全ての反応に必要な試薬をオートクレーブ中に導入した。不斉水素化反応における詳細な操作は、以前の論文において報告したものに従った¹⁴。

実験資材

(a) ガス

Ar gas (99.998%) は太陽日酸株式会社から購入したものを、80 °C において BASF R3-11 触媒を、さらに粒状硫酸カルシウムカラムを通すことにより精製して用いた。水素化反応には純度 99.99999% の水素 (H_2) ガスを太陽日酸株式会

社から購入し、それ以上精製することなく用いた。

(b) 溶媒

水素化反応および、Ru 錯体合成に用いた溶媒は、以下に列記する対応する乾燥剤 (250 mg/100 mL) を用いて、アルゴン雰囲気下 6 時間加熱還流して乾燥し、シュレンク管に蒸留して保存しておいたものを用いた。水素化カルシウム：*i*PrOH、CH₂Cl₂ および CD₃CN；マグネシウム：C₂H₅OH、CH₃OH および CD₃OD；ナトリウム：ヘキサンおよびベンゼン；MS4A：アセトン、アセトン-*d*₆、(CH₃)₂CDOH および (CD₃)₂CDOD。使用する溶媒は、水素化反応の前に 3 回凍結-減圧-解凍を繰り返すことにより脱気して用いた。同様にして、ジエチルエーテルおよび THF はナトリウム/ベンゾフェノンケチル(3 g/L)から蒸留して用いた。CDCl₃ は Cambridge Isotope Laboratories から購入して、アルミナカラムを通したものを用い、Ru 錯体の測定時には、3 回凍結-減圧-解凍を繰り返すことにより脱気して用いた。その他の溶媒に関しては、明記しない限り市販のものをそれ以上精製することなく用いた。

(c) ケトン基質

全てのケトン基質は、市販されているものを用いた。アセトフェノン、2,2-ジメチルプロピオフェノン、4-メトキシアセトフェノン、4-メチルアセトフェノン、4-(トリフルオロメチル)アセトフェノンは Sigma-Aldrich 社より購入した。シクロヘキシルメチルケトンは和光純薬工業株式会社より購入した。全てのケトン基質は蒸留によって精製して用いた。

(d) アルコール生成物

全てのアルコール生成物のラセミ体標品は、対応するケトン基質の水素化ホ

ウ素ナトリウム還元により合成した。**(R)-PE** および**(S)-PE** は東京化成工業より購入したものをを用いた。

(e) 金属錯体

Aldrich 社より購入した $\text{Ru}(\pi\text{-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_2(\text{cod})$ を以下の手順で精製し、不斉水素化反応に用いた。ジエチルエーテルに溶解後、グラスウールを用いてろ過することにより、不溶分を除き、続いてジエチルエーテルを留去することにより白色固体を得た。 CDCl_3 中の $^1\text{H-NMR}$ により、ほぼ純品であることを確認した。 $[\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_6)(\text{CH}_3\text{CN})_3](\text{PF}_6)_2$ は文献に従って $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2$ を AgPF_6 とアセトニトリル中反応させることにより合成した¹⁸。 $\text{Ru}_2(\text{OCOCH}_3)_4$ はメタノール中 RuCl_3 水和物を PtO_2 存在下 H_2 と反応させることによって得られる "Ru blue solution" と酢酸リチウムから合成した¹⁹。 $t\text{BuOK}$ はナカライテスク株式会社より購入したものを昇華精製し、不活性ガスグローブボックス中保存したものをを用いた。 $\text{Mn}(\text{OTf})_2$ および $\text{Fe}(\text{OTf})_2$ は Aldrich 社より、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ は東京化成工業株式会社より購入し、精製することなく、Ph-BINAN-H-Py 錯体合成に用いた。

(f) NMR 標品

イソブテン (**IB**) およびイソブテン 2 量体 (**IBD**、2,5-ジメチルヘキサ-1,5-ジエン) は東京化成工業より購入したものをを用いた。

(g) R-BINAN-R'-Py 配位子

Hammett プロット実験に用いた R-BINAN-R'-Py 配位子は既に報告されている合成法に従って合成した⁴⁸。

和光純薬工業株式会社より購入した **(R)-2,2'**-ジアミノ-**1,1'**-ビナフチル (**(R)-BINAN**) を出発原料とし、以下の(i)-(viii)の操作によって合成した。(i)

(*R*)-BINAN の diBOC 保護 ((a) (*R*)-BINAN (10 g, 35 mmol), 4.5 mol amount (amt) NaHMDS, THF, 27 °C, 1 h; (b) 2.2 mol amt Boc₂O, THF, 0 °C–27 °C, 3 h, 94%収率) ; (ii) (*R*)-diBOC-BINAN のオルトリチオ化に続くヨウ素化 (2 mol amt *n*-C₄H₉Li, 1.2 mol amt *t*-C₄H₉Li, 3.5 mol amt I₂, ジエチルエーテル, –78–27 °C, 1 h, 96%収率) ; (iii) C(3)-I (*R*)-diBOC-BINAN と ArB(OH)₂ との Suzuki-Miyaura カップリング (0.03 mol amt Pd(P(C₆H₅)₃)₄, 1.7 mol amt ArB(OH)₂, 6.0 mol amt NaHCO₃, H₂O–DME, 100 °C, 12 h, 定量的 (Ar = Ph)) ; (iv) C(3)-Ar (*R*)-diBOC-BINAN のオルトリチオ化に続くヨウ素化 ((ii)の繰り返し (1.2 mol amt *t*-C₄H₉Li の代わりに 1.5 mol amt *t*-C₄H₉Li を用いた) , 93%収率 (Ar = Ph)) ; (v) C(3)-I C(3')-Ar (*R*)-diBOC-BINAN と ArB(OH)₂ との Suzuki-Miyaura カップリング ((iii)の繰り返し, 定量的 (Ar = Ph)) , (vi)アミンの脱保護 (30 mol amt CF₃COOH, CH₂Cl₂, 27 °C, 5 h, 定量的 (Ar = Ph)) ; (vii) 3,3'-ジアリール置換 BINAN とピリジン-2-カルボキシアルデヒドとのイミン形成反応 (3 mol amt 2-CHO-C₆H₄N, Si(OEt)₄, 160 °C, 5 h, 65%収率 (Ar = Ph)) ; (viii) NaBH₄ 還元 (5 mol amt NaBH₄, CH₃OH–CH₂Cl₂, 27 °C, 3 h, 定量的 (Ar = Ph))。

(*R*)-3,3'-ジ(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-*N*2,*N*2'-ビス((ピリジン-2-イル)メチル)-1,1'-ビナフチル-2,2'-ジアミン ((*R*)-4-CF₃C₆H₄-BINAN-H-Py) : (*R*)-3,3'-ジ(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,1'-ビナフチル-2,2'-ジアミンは (*R*)-diBOC-BINAN を出発原料とする(ii)–(vi)のプロセスにより、総収率 53%で合成した。 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.81 (s, 4H, NH₂), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, 芳香族), 7.25–7.29 (m, 4H, 芳香族), 7.76–7.78 (m, 10H, 芳香族), 7.82 (d, *J* = 4.81 Hz, 2H, 芳香族)。 ¹³C NMR (CDCl₃): δ 113.2, 123.0, 123.8, 124.1 (q, *J* = 271.7 Hz), 125.8, 125.9,

127.3, 128.2, 128.3, 129.3, 129.8, 130.2, 133.3, 140.3, 143.0。 $[\alpha]_D^{21} +68.36$ (c 1.0, CHCl_3)。 HRMS m/z ($M + H^+$): calcd, 573.1765; found, 573.1747。 ^1H -および ^{13}C -NMR スペクトルは **図 21** を参照。 このものは(vii)および(viii)のプロセスにより、50% 収率で(*R*)-4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ -BINAN-H-Py (133 mg) へと誘導した。 ^1H -NMR (CDCl_3): δ 3.69 (s, 4H, CH_2), 4.84 (s, 2H, NH), 6.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, 芳香族), 6.89 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, 芳香族), 7.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, 芳香族), 7.14 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, 芳香族), 7.25 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, 芳香族), 7.29 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, 芳香族), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H, 芳香族), 7.81 (m, 8H, 芳香族), 8.03 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H, 芳香族)。 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 52.8, 119.8, 121.1, 121.5, 123.6, 124.3 (q, $J = 271.7$ Hz), 124.9, 125.3, 125.4, 127.0, 128.0, 129.1, 129.5, 131.4, 132.0, 134.0, 135.8, 144.6, 144.8, 148.5, 158.0。 $[\alpha]_D^{21} -106.45$ (c 1.0, CHCl_3)。 HRMS m/z ($M + H^+$): calcd, 755.2609; found, 755.2607。 ^1H -および ^{13}C -NMR スペクトルは **図 22** を参照。

(*R*)-3,3'-ジ(4-メトキシフェニル)-*N*2,*N*2'-ビス((ピリジン-2-イル)メチル)-1,1'-ビナフチル-2,2'-ジアミン ((*R*)-4-(CH_3O) C_6H_4 -BINAN-H-Py) : (*R*)-3,3'-ジ(4-メトキシフェニル)-1,1'-ビナフチル-2,2'-ジアミンは(*R*)-diBOC-BINAN を出発原料とする(ii)-(vi)のプロセスにより、総収率 67%で合成した。 ^1H -NMR (CDCl_3): δ 3.87 (s, 10H, CH_3O および NH_2), 7.01 (d, $J = 8.25$ Hz, 4H, 芳香族), 7.12 (d, $J = 8.94$ Hz, 2H, 芳香族), 7.22 (m, 4H, 芳香族), 7.54 (d, $J = 8.25$ Hz, 4H, 芳香族), 7.74 (s, 2H, 芳香族), 7.79 (d, $J = 7.56$ Hz, 2H, 芳香族)。 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 55.4, 113.0, 114.3, 122.6, 123.9, 126.6, 128.1, 128.3, 129.6, 130.4, 130.5, 131.5, 133.0, 141.1, 159.2。 $[\alpha]_D^{21} +55.49$ (c 1.0, CHCl_3)。 HRMS m/z ($M + H^+$): calcd, 497.2229; found, 497.2202。 ^1H -および ^{13}C -NMR スペクトルは **図 23** を参照。 このものは(vii)およ

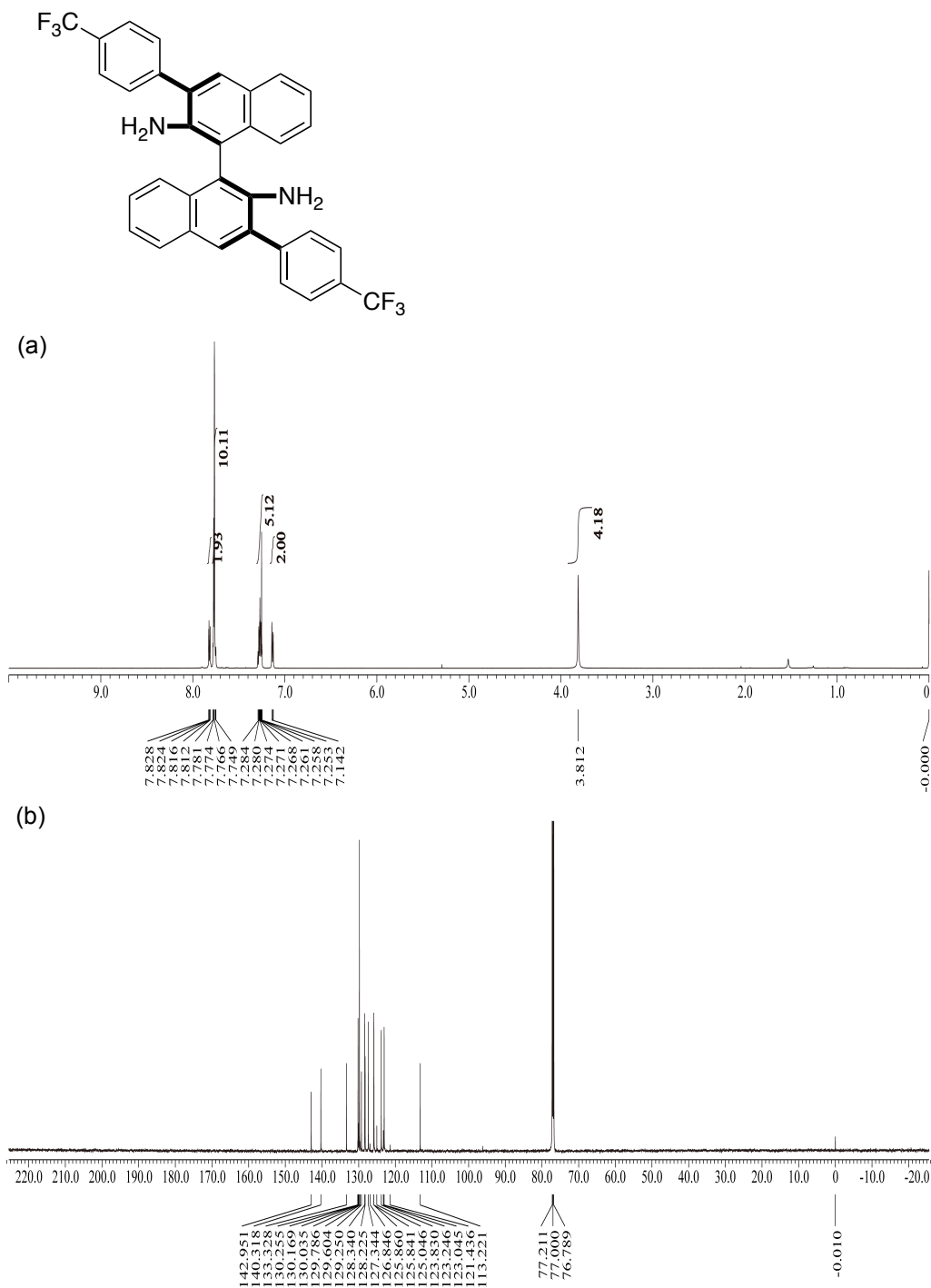


図 21. (*R*)-3,3'-ビス(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,1'-ビナフチル-2,2'-ジアミンの CDCl_3 中における $^1\text{H-NMR}$ (a) および $^{13}\text{C-NMR}$ (b) スペクトル.

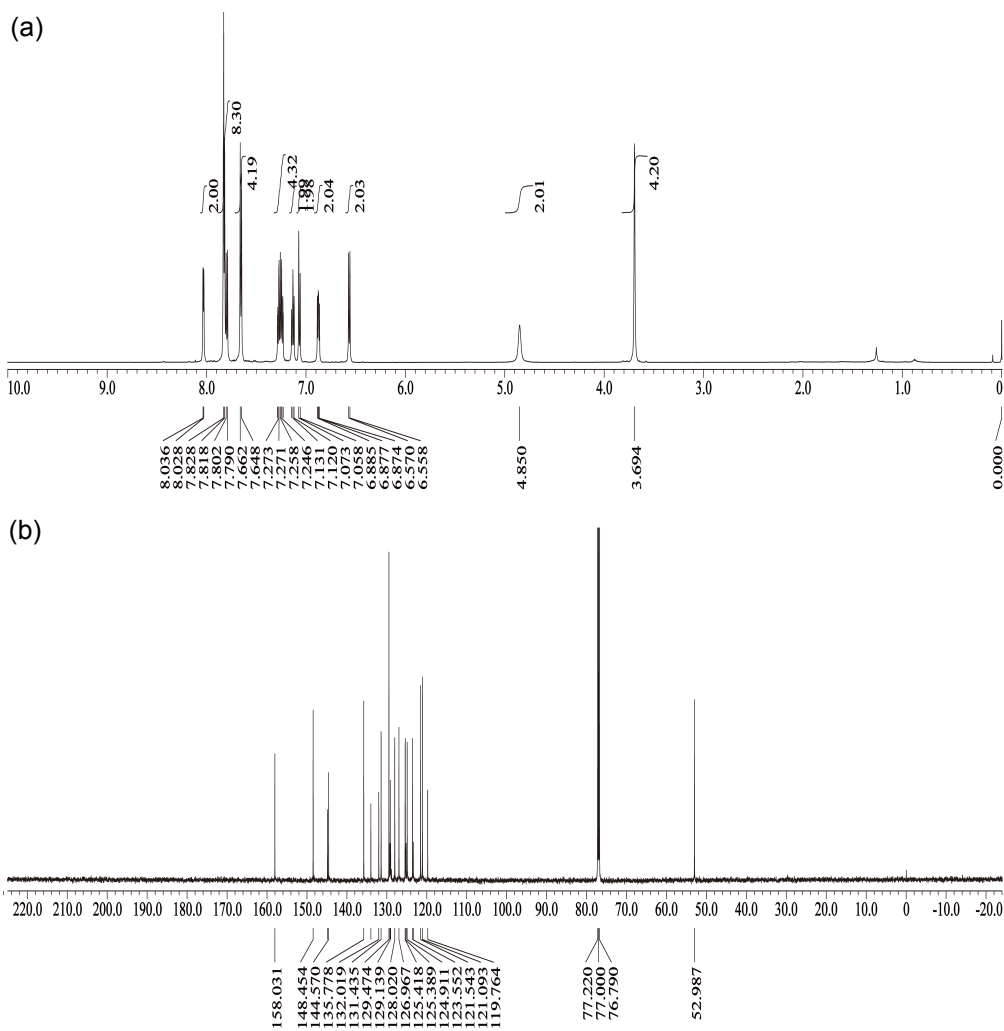
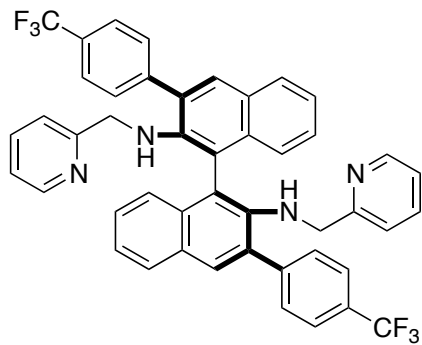


図 22. (R)-4-CF₃C₆H₄-BINAN-H-Py の CDCl₃ 中における ¹H-NMR (a) および ¹³C-NMR (b) スペクトル。

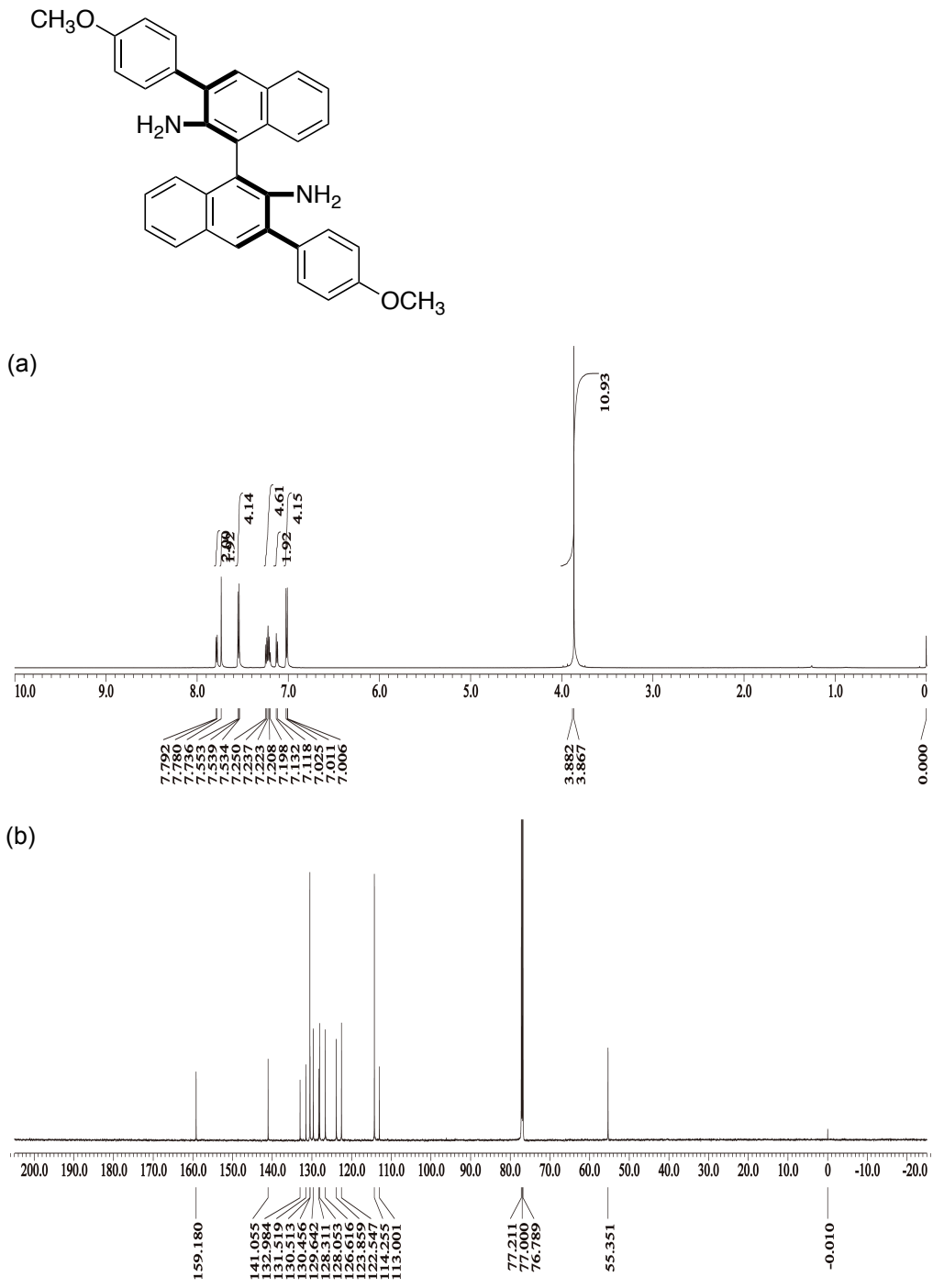


図 23. (R)-3,3'-ビス(4-メトキシフェニル)-1,1'-ビナフチル-2,2'-ジアミンの CDCl₃ 中における $^1\text{H-NMR}$ (a) および $^{13}\text{C-NMR}$ (b) スペクトル.

び(viii)のプロセスにより、69%収率で(*R*)-4-(CH₃O)C₆H₄-BINAN-H-Py (141 mg)へと誘導した。¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.77 (s, 4H, CH₂), 3.84 (s, 6H, CH₃O), 4.73 (br, 2H, NH), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, 芳香族), 6.87 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, 芳香族), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 4H, 芳香族), 7.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 芳香族), 7.08 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H, 芳香族), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, 芳香族), 7.26 (t, *J* = 11.0 Hz, 2H, 芳香族), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H, 芳香族), 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 芳香族), 7.76 (s, 2H, 芳香族), 8.07 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, 芳香族)。¹³C NMR (CDCl₃): δ 52.7, 55.3, 114.0, 119.6, 121.3, 121.4, 123.2, 125.1, 126.3, 127.8, 129.3, 130.3, 131.0, 133.2, 133.5, 133.8, 135.8, 144.9, 148.5, 158.7。[α]_D²² -151.95 (*c* 1.0, CHCl₃)。HRMS *m/z* (M + H⁺): calcd, 679.3073; found; 679.3088。¹H-および¹³C-NMR スペクトルは **図 24** を参照。

(*R*)-3,3'-ジ(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-*N*2,*N*2'-ビス((ピロジジン-2-イル)メチル)-1,1'-ビナフチル-2,2'-ジアミン ((*R*)-4-((CH₃)₂N)C₆H₄-BINAN-H-Py) : (*R*)-3,3'-ジ(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-1,1'-ビナフチル-2,2'-ジアミンは(*R*)-diBOC-BINAN を出発原料とする(ii)-(vi)のプロセスにより総収率 66%で合成した。¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.02 (s, 12H, (CH₃)₂N), 3.91 (br, 4H, NH₂), 6.81 (d, *J* = 8.94 Hz, 4H, 芳香族), 7.12 (d, *J* = 8.25 Hz, 2H, 芳香族), 7.13–7.21 (m, 4H, 芳香族), 7.50 (d, *J* = 8.25 Hz, 4H, 芳香族), 7.73 (s, 2H, 芳香族), 7.77 (d, *J* = 7.56 Hz, 2H, 芳香族)。¹³C NMR (CDCl₃): δ 40.6, 112.7, 113.0, 122.4, 124.0, 126.4, 127.2, 128.0, 128.5, 129.4, 130.2, 131.1, 132.9, 141.5, 150.1。[α]_D²¹ -23.90 (*c* 1.0, CHCl₃)。HRMS *m/z* (M + H⁺): calcd, 523.2862; found, 523.2862。¹H-および¹³C-NMR スペクトルは **図 25** を参照。このものは(vii)および(viii)のプロセスにより、77%収率で(*R*)-4-((CH₃)₂N)C₆H₄-BINAN-H-Py (189 mg) に誘導した。¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.01

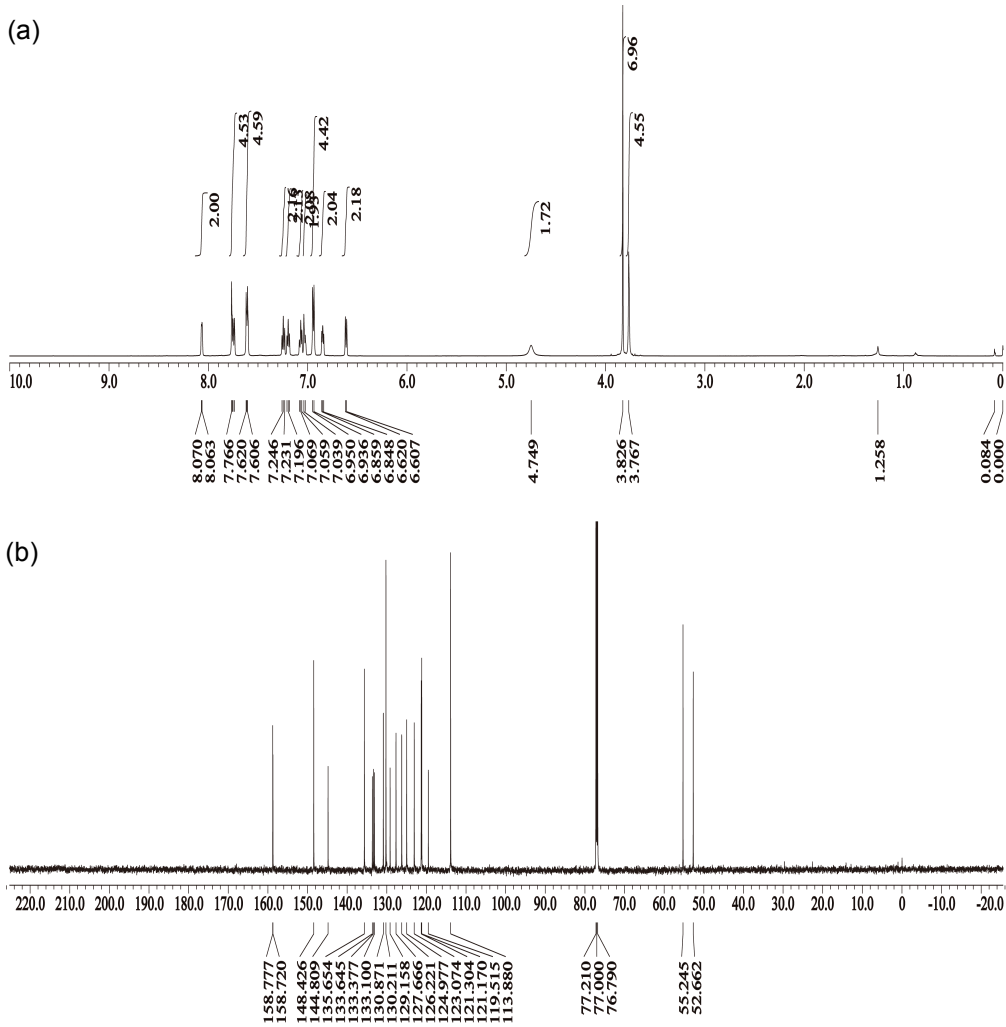
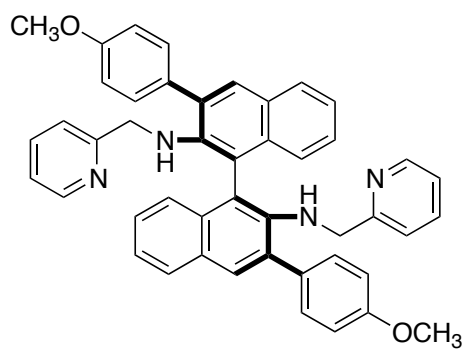


図 24. (R)-4-CH₃OC₆H₄-BINAN-H-Py の CDCl₃ 中における ¹H-NMR (a) および ¹³C-NMR (b) スペクトル.

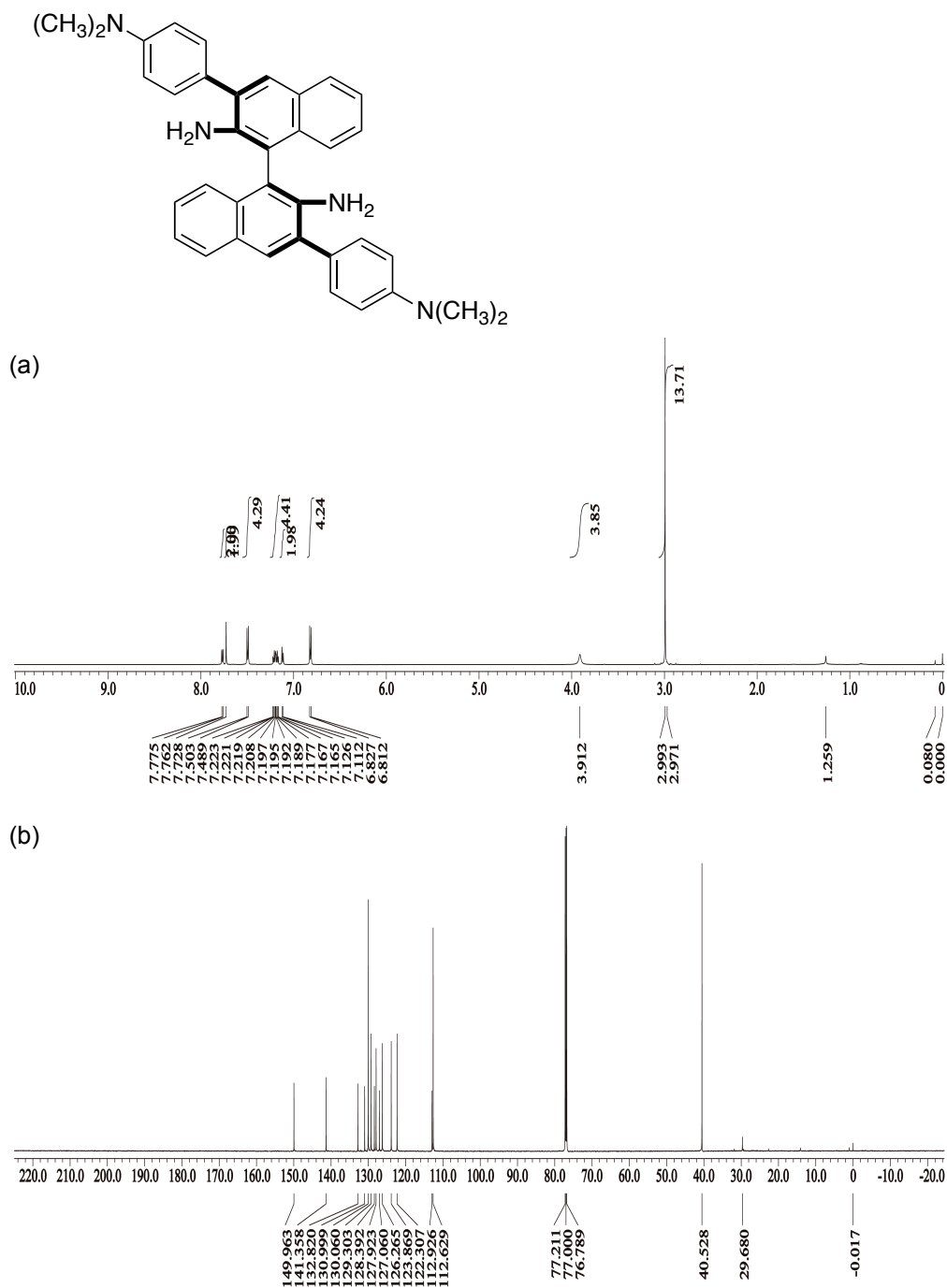


図 25. (*R*)-3,3'-ビス(4-ジメチルアミノフェニル)-1,1'-ビナフチル-2,2'-ジアミンの CDCl_3 中における $^1\text{H-NMR}$ (a) および $^{13}\text{C-NMR}$ (b) スペクトル。

(s, 12H, (CH₃)₂N), 3.83 (d, *J* = 5.5 Hz, 4H, CH₂), 4.73 (br, 2H, NH), 6.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, 芳香族), 6.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 4H, 芳香族), 6.85 (dd, *J* = 5.5 Hz, 7.2 Hz, 2H, 芳香族), 7.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 芳香族), 7.05 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H, 芳香族), 7.19 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, 芳香族), 7.25 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, 芳香族), 7.57 (d, *J* = 8.9 Hz, 4H, 芳香族), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 芳香族), 7.75 (s, 2H, 芳香族), 8.07 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H, 芳香族)。¹³C NMR (CDCl₃): δ 40.7, 52.8, 112.7, 119.6, 121.3, 123.0, 125.2, 126.0, 127.7, 129.2, 129.4, 129.9, 130.7, 133.6, 133.8, 135.7, 145.1, 148.5, 149.8, 159.3。[α]_D²³ – 212.11 (*c* 1.0, CHCl₃)。HRMS *m/z* (M + H⁺): calcd, 705.3706; found, 705.3727。¹H- および ¹³C-NMR スペクトルは **図 26** を参照。

cis-α金属錯体の調製と X 線結晶構造解析

(a) Λ-*cis*-α-[Ru((*R*)-L)(CH₃CN)₂](PF₆)₂ (1) : 50-mL シュレンク型反応管に [Ru(C₆H₆)(CH₃CN)₃](PF₆)₂¹⁸ (287 mg, 0.48 mmol) および(*R*)-L (300 mg, 0.48 mmol) を測りとり、CH₃CN (12 mL) を Ar 気流下加えた。室温下 48 時間攪拌し、得られたオレンジ色溶液を減圧下濃縮した。得られた固体をアセトン (2.0 mL) に溶かした。このアセトン溶液をメンブレンフィルター (細孔径 1.0 μm) を通して不溶分を除いた後、ヘキサン (5 mL) を慎重に重層した。室温下 12 時間静置し、生じた結晶から母液を除き、減圧下乾燥することでオレンジ色の粉末状結晶 (523 mg, 99%収率) を得た。¹H-NMR (CD₃CN): δ 2.48 (s, 6H, CH₃CN), 4.23 (dd, *J* = 18.6 および 5.5 Hz, 2H, CH_RH_S), 4.58 (dd, *J* = 18.6, 8.9 Hz, 2H, CH_RH_S), 6.35 (dd, *J* = 8.9, 5.5 Hz, 2H, NH), 6.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, PyC(3)H), 7.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ビナフチル C(8)H), 7.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, PyC(5)H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, ビナフ

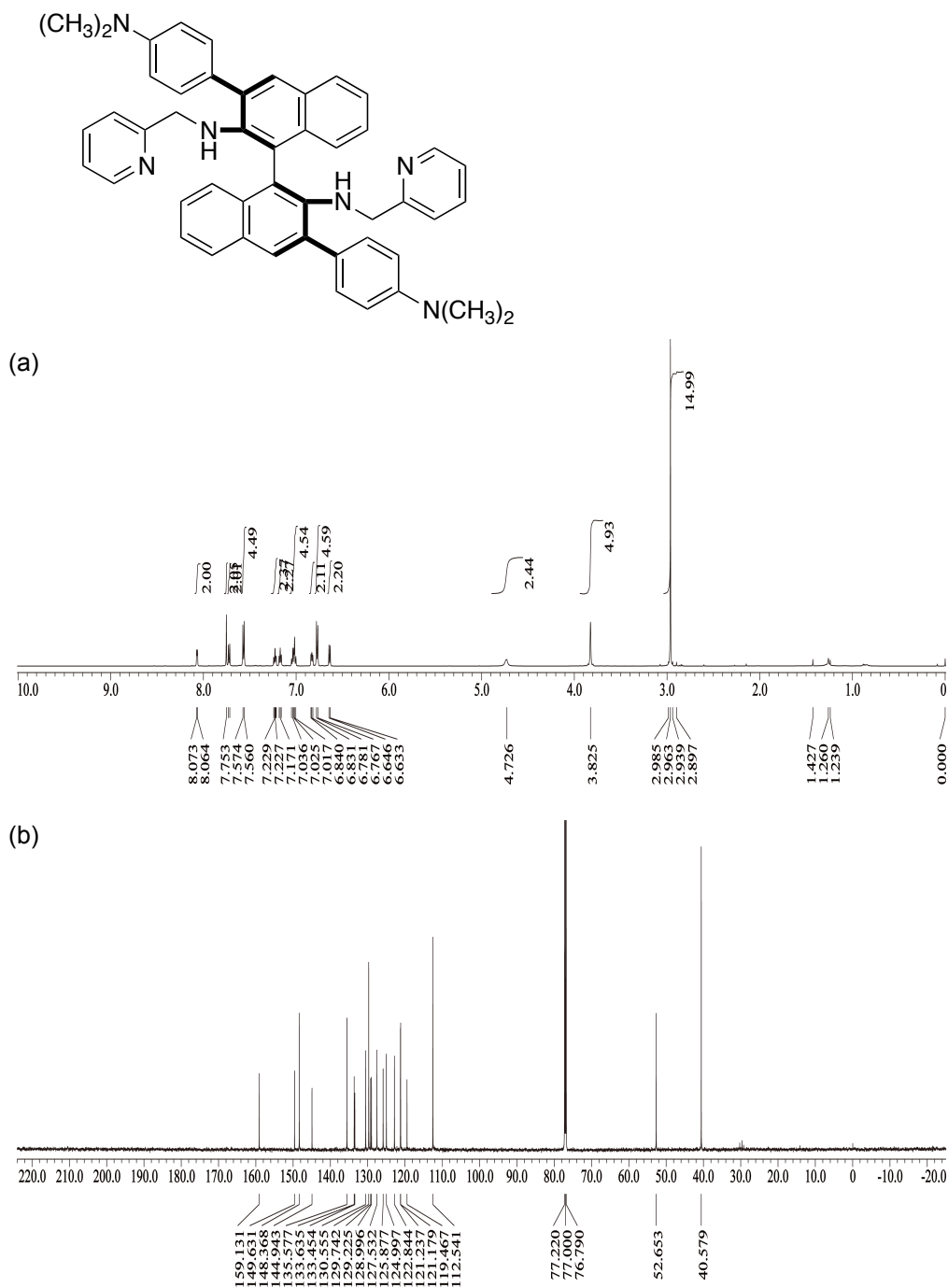


図 26. (R) -4-((CH₃)₂N)C₆H₄-BINAN-H-Py の CDCl₃ 中における ¹H-NMR (a) および ¹³C-NMR (b) スペクトル。

チル C(7)H), 7.55–7.68 (m, 14H, フェニル, PyC(4)H, ビナフチル C(6)H), 7.72 (s, 2H, ビナフチル C(4)H), 7.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, ビナフチル C(5)H), 8.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, PyC(6)H)。 $[\alpha]_D^{21} +566.59$ (c 0.54, CHCl_3)。 Anal. calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{40}\text{F}_{12}\text{N}_6\text{P}_2\text{Ru}$: C, 52.80; H, 3.69; N, 7.70。 Found: C, 52.47; H, 3.66; N, 7.52。 mp, 245 °C。 1 mL のシュレンク型反応管に得られた粉末状固体 (2.2 mg, 2 μmol) を入れ、クロロホルム (0.2 mL) に溶かした後、THF (0.3 mL) を注意深く重層した。この 2 層系を 4 °C で 6 h、25 °C で 2 時間静置することで、黄色の 8 面体型結晶 (約 1.5 mg) が得られ、その X 線結晶構造解析をおこなった。結晶構造を **図 27**、解析データを **表 2** に記載する。

(b) Λ -cis- α -Ru(OCOCH₃)₂((R)-L) (2) : 20-mL シュレンク型反応管に $\text{Ru}_2(\text{OCOCH}_3)_4$ (31.3 mg, 71.4 μmol)¹⁹ および (R)-L (88.5 mg, 0.143 mmol) を測りとり、 CH_3OH (5.72 mL) を加えた。得られた溶液を 25 °C で 2 日間攪拌し、60 °C で 2 時間加熱した。得られた溶液を減圧下濃縮し、黒色固体をヘキサン/アセトン=5:1 混合溶媒 1 mL で 2 回洗浄した。残った固体をジクロロメタン (1.0 mL) に溶解した。ヘキサン (6 mL) を慎重に重層し、得られた 2 層系を室温下 1 日静置することで結晶を生じた。母液を除去後、ヘキサン 1 mL で 2 回洗浄し、減圧下乾燥したところ赤茶色の板状結晶 (72.0 mg, 60%収率) を得た。¹H-NMR (CDCl_3): δ 1.46 (s, 6H, CH_3COO), 3.97 (dd, $J = 17.2$ および 6.0 Hz, 2H, CH_RH_S), 4.29 (dd, $J = 17.2$ および 8.1 Hz, 2H, CH_RH_S), 6.24 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, 芳香族), 7.02–7.09 (m, 4H, 芳香族), 7.20 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, 芳香族), 7.28 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, 芳香族), 7.32–7.47 (m, 14H, 芳香族), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, 芳香族), 8.83 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H, 芳香族), 9.13 (dd, $J = 8.1$ および 6.0 Hz, 2H, NH)。 $[\alpha]_D^{21} +580.74$ (c 0.27, CH_3OH)。

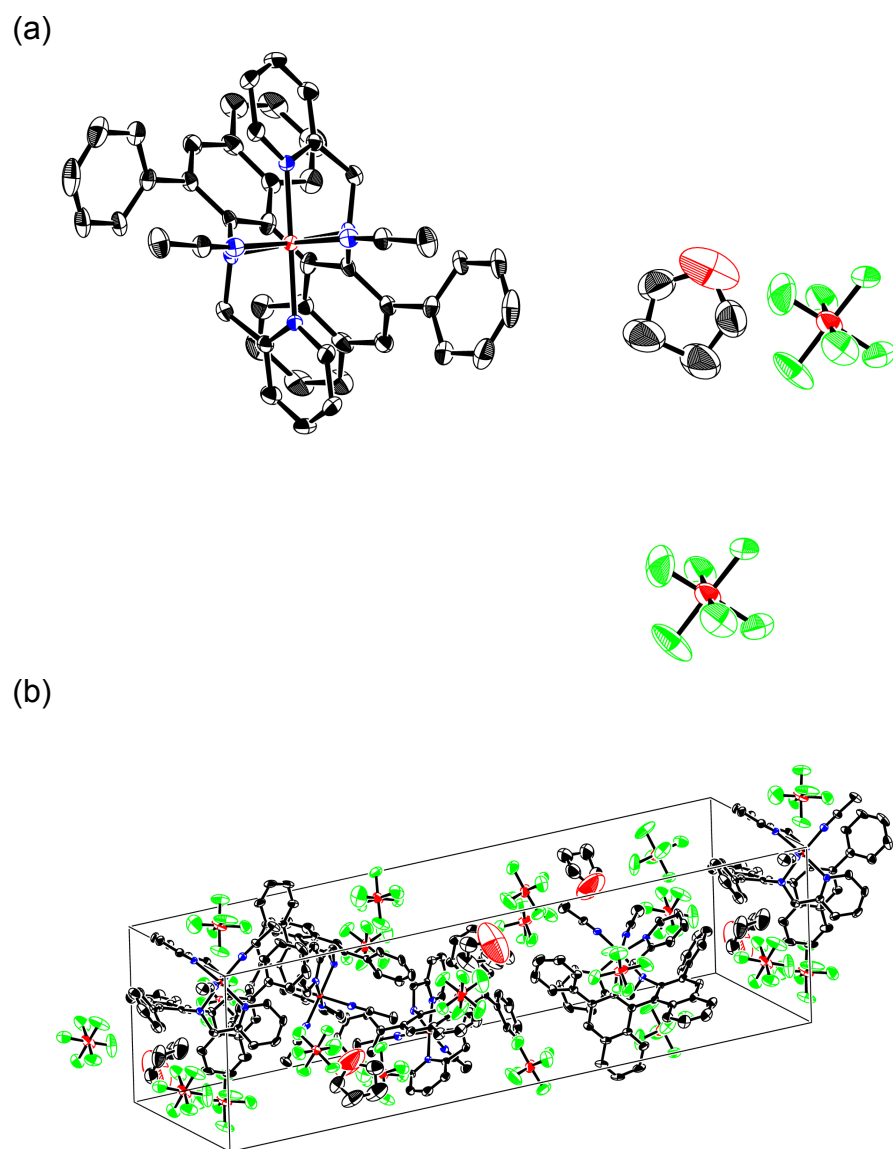


図 27. $[\text{Ru}((R)\text{-L})(\text{CH}_3\text{CN})_2](\text{PF}_6)_2 \cdot \text{THF}$ の ORTEP 図 (a)およびその結晶構造図 (b).

表 2. [Ru((*R*)-L)(CH₃CN)₂](PF₆)₂·THF の結晶構造解析条件およびデータ

mol formula	C ₅₂ H ₄₈ N ₆ OF ₁₂ P ₂ Ru
mol wt	1163.99
crystal color, habit	yellow, prism
crystal size, mm ³	0.20 x 0.20 x 0.20
crystal system	tetragonal
lattice type	primitive
space group	P4 ₁ 2 ₁ 2 (#92)
cell dimens	
<i>a</i> , Å	11.0292(14)
<i>c</i> , Å	40.254(5)
vol, Å ³	4896.6(11)
<i>Z</i>	4
ρ calcd, g cm ⁻³	1.579
μ (Mo <i>K</i> α), cm ⁻¹	4.784
diffractometer	Rigaku Saturn
radiation	Mo <i>K</i> α ($\lambda = 0.71070$ Å)
	graphite monochromated
$2\theta_{max}$, deg	55.0
no. of reflections measured	total: 27066
corrections	Lorentz-polarization
structure solution	direct methods (SIR92)
function minimized by	$\Sigma\omega(F_o - F_c)^2$
refinement	full-matrix least-squares on F
no. of observations ($I > 2.00\sigma(I)$)	25504
no. of variables	362
<i>R</i>	0.0443
<i>R</i> _w ^a	0.0584
goodness-of-fit index	1.009

$$^a R_w = \{\Sigma\omega(|F_o| - |F_c|)^2 / \Sigma\omega F_o^2\}^{1/2}.$$

HRMS m/z (M^{2+}): calcd for $C_{44}H_{34}N_4Ru$, 360.0914; found, 360.0914. mp, 225 °C. 得られた結晶は X 線結晶構造解析に用いた。結晶構造を **図 28**、解析データを **表 3** に記載する。

(c) Λ -*cis*- α - $Mn(OTf)_2((R)-L)$: 50-mL のシュレンク型反応管に $Mn(OTf)_2$ (353.1 mg, 0.5 mmol) および $(R)-L$ (340.3 mg, 0.55 mmol) を測りとり、 CH_3CN (10 mL) を加えた。60 °C で 30 分攪拌した後、得られた無色溶液を総体積が ~5 mL になるように減圧下濃縮した。ジエチルエーテル (5 mL) を慎重に溶液の上に重層し、2 層系を 4 °C で 1 日静置したところ、結晶が生じた。溶媒を除去し、1 mL のヘキサンで 2 回洗浄後、減圧下乾燥することで、無色の板状結晶 (310.0 mg, 64% 収率) を得た。 $[\alpha]_D^{21} +250.96$ (c 0.97, $CHCl_3$)。HRMS m/z (M^{2+}): calcd for $C_{44}H_{34}N_4Mn$, 336.6082; found, 336.6093. mp, 263 °C. 得られた結晶は X 線結晶構造解析に用いた。結晶構造を **図 29**、解析データを **表 4** に記載する。

(d) Λ -*cis*- α - $Fe(OTf)_2((R)-L)$: 不活性ガスグローブボックス中、10-mL のシュレンク型反応管に $(R)-L$ (30.9 mg, 50 μ mol) を測り入れた。ここに $Fe(OTf)_2$ (17.6 mg, 49.7 μ mol) および THF (1 mL) を入れたところ、すぐに緑色溶液となった。その後、5 分以内に溶液の色は濃青色へと変化した。溶液を暗所にて 25 °C で 1 時間攪拌した。揮発性成分を減圧下除いた後、残った固体を THF (0.5 mL) に溶解した。 C_6H_6 (0.5 mL) を慎重に重層し、得られた 2 層系を 4 °C で 1 日静置したところ結晶を生じた。溶媒を除去し、1 mL のヘキサンで 2 度洗浄した後、減圧下乾燥し紫色板状結晶 (~35 mg) を得た。 $[\alpha]_D^{21} +319.67$ (c 0.27, $CHCl_3$)。HRMS m/z (M^{2+}): calcd for $C_{44}H_{34}N_4Fe$, 337.1067; found, 337.1100. mp, 220 °C. 得られた結晶は X 線結晶構造解析に用いた。結晶構造を **図 30**、解析データを **表 5**

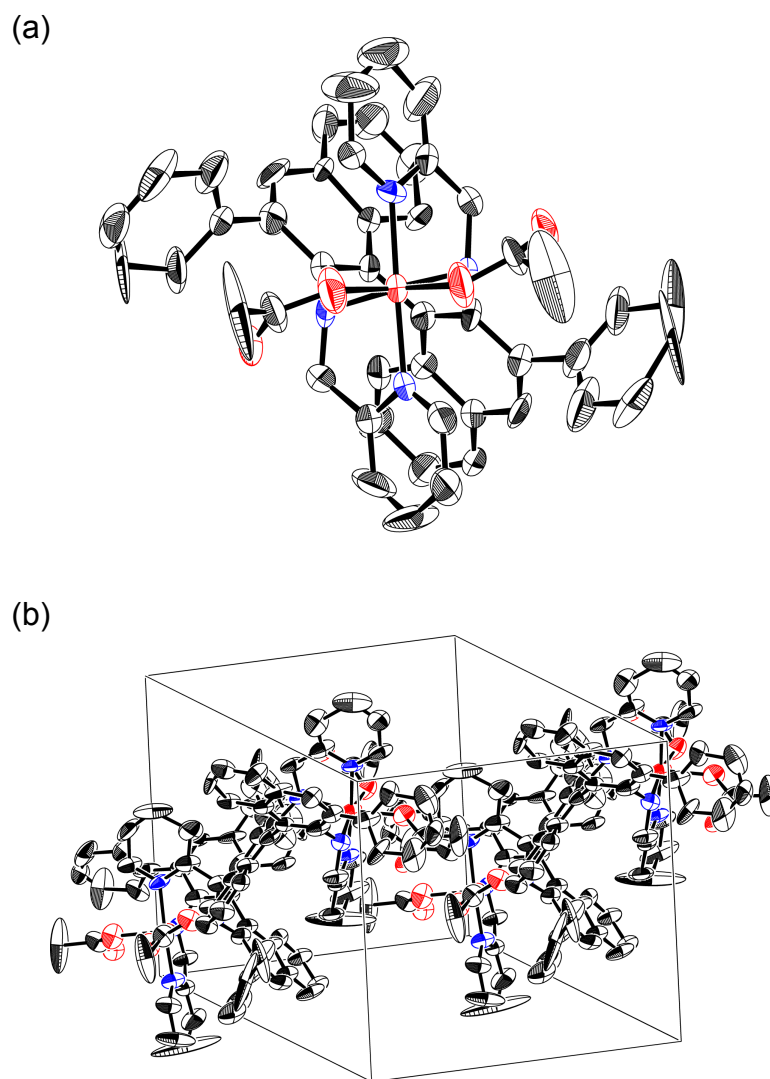


図 28. Ru(OCOCH₃)₂((R)-L)の ORTEP 図 (a) およびその結晶構造図 (b).

表 3. Ru(OCOCH₃)₂((R)-L)の結晶構造解析条件およびデータ

mol formula	C ₄₈ H ₄₀ N ₄ O ₄ Ru
mol wt	837.94
crystal color, habit	red-brown, platelet
crystal size, mm ³	0.30 x 0.30 x 0.03
crystal system	monoclinic
lattice type	primitive
space group	P2 ₁ (#4)
cell dimens	
<i>a</i> , Å	12.86(2)
<i>b</i> , Å	12.87(2)
<i>c</i> , Å	15.70(3)
β, deg	108.79(2)
vol, Å ³	2458(7)
<i>Z</i>	2
ρ calcd, g cm ⁻³	1.132
μ (Mo <i>Kα</i>), cm ⁻¹	3.602
diffractometer	Rigaku Saturn
radiation	Mo <i>Kα</i> (λ = 0.71075 Å)
	graphite monochromated
2θ _{max} , deg	61.6
no. of reflections measured	total: 17284
corrections	Lorentz-polarization
structure solution	direct methods (SIR92)
function minimized by	Σω(<i>F</i> _o ² - <i>F</i> _c ²) ²
refinement	full-matrix least-squares on <i>F</i> ²
no. of observations (<i>I</i> > 2.00σ(<i>I</i>))	9723
no. of variables	516
<i>R</i>	0.2130
<i>R</i> _w ^a	0.5208
goodness-of-fit index	1.859

$$^a R_w = \{\sum \omega (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum \omega F_o^2\}^{1/2}.$$

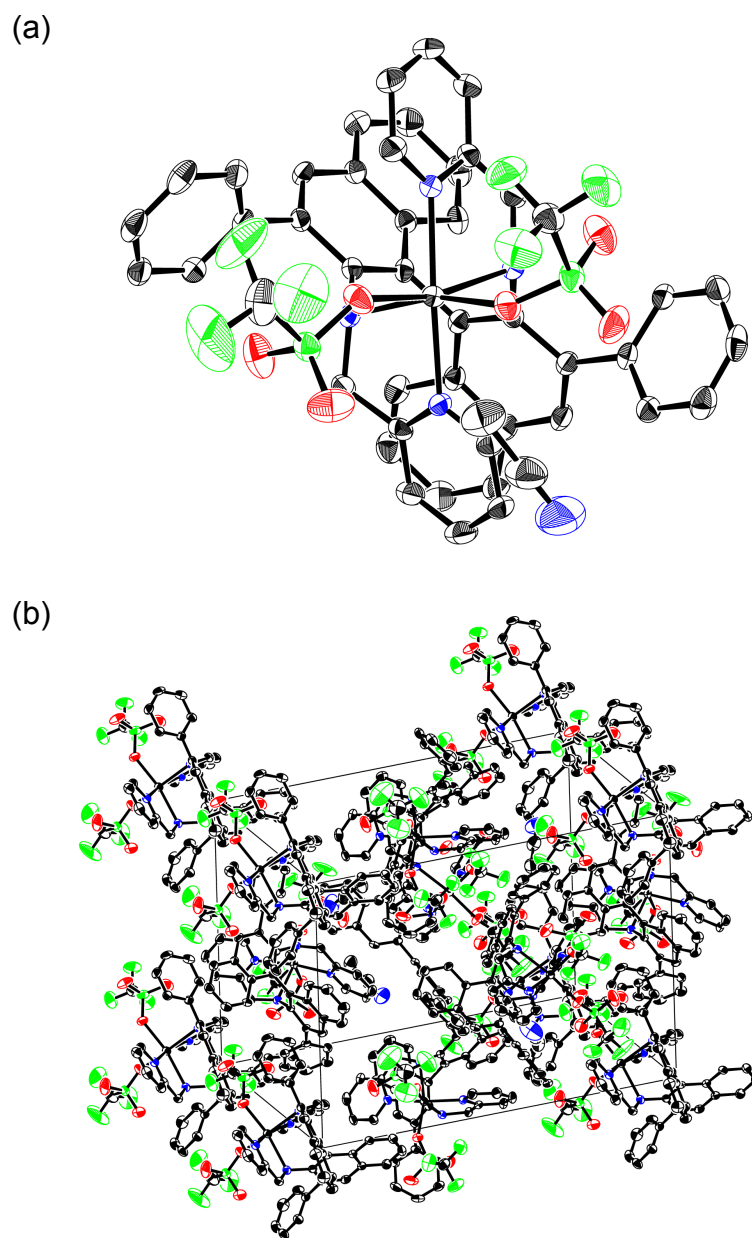


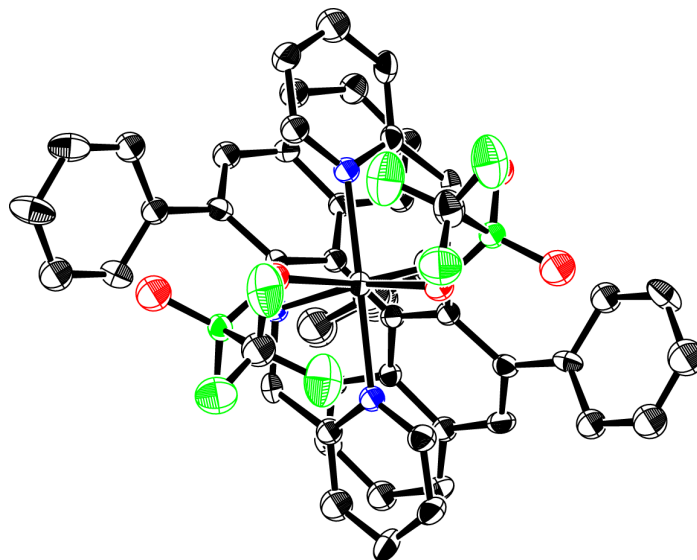
図 29. $\text{Mn}(\text{OTf})_2((R)\text{-L})\text{-CH}_3\text{CN}$ の ORTEP 図 (a)およびその結晶構造図 (b).

表 4. Mn(OTf)₂((R)-L)·CH₃CN の結晶構造解析条件およびデータ

mol formula	C ₄₈ H ₃₇ N ₅ O ₆ F ₆ S ₂ Mn
mol wt	1012.90
crystal color, habit	colorless, platelet
crystal size, mm ³	0.060 x 0.030 x 0.030
crystal system	orthorhombic
lattice type	primitive
space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (#19)
cell dimens	
<i>a</i> , Å	13.543(3)
<i>b</i> , Å	15.836(3)
<i>c</i> , Å	21.530(4)
α , deg	90.000
β , deg	90.000
γ , deg	90.000
vol, Å ³	4617.4(15)
<i>Z</i>	4
ρ calcd, g cm ⁻³	1.457
μ (Mo <i>K</i> α), cm ⁻¹	4.555
diffractometer	Rigaku Saturn
radiation	Mo <i>K</i> α (λ = 0.71070 Å) graphite monochromated
$2\theta_{max}$, deg	55.0
no. of reflections measured	total: 35686
corrections	Lorentz-polarization
structure solution	direct methods (SIR92)
function minimized by	$\Sigma\omega(F_o - F_c)^2$
refinement	full-matrix least-squares on F
no. of observations (<i>I</i> > 3.00 σ (<i>I</i>))	5647
no. of variables	651
<i>R</i>	0.0330
<i>R</i> _w ^a	0.0300
goodness-of-fit index	3.618

$$^a R_w = \{\Sigma(\omega(F_o^2 - F_c^2)^2) / \Sigma\omega(F_o^2)^2\}^{1/2}.$$

(a)



(b)

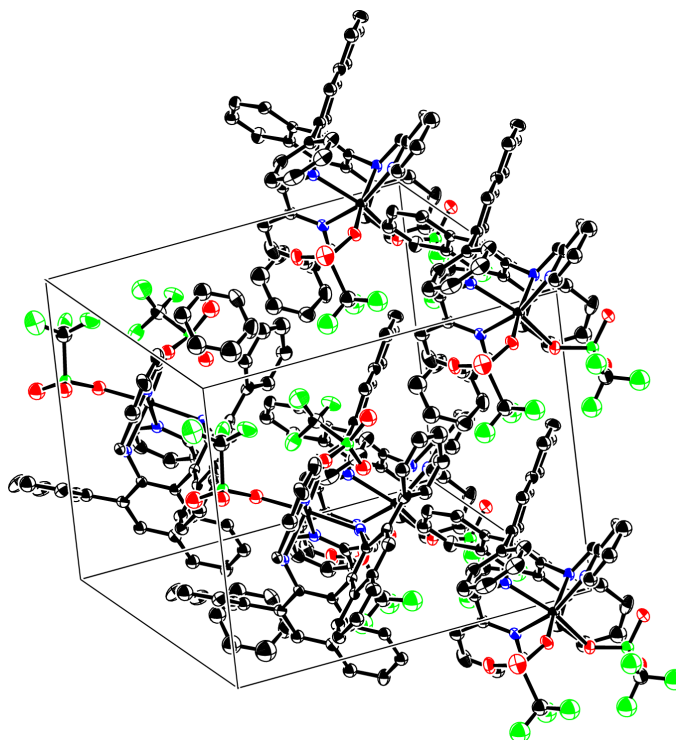


図 30. $\text{Fe}(\text{OTf})_2((R)\text{-L})\cdot\text{C}_6\text{H}_6$ の ORTEP 図 (a)およびその結晶構造図 (b).

表 5. Fe(OTf)₂((R)-L)·C₆H₆ の結晶構造解析条件およびデータ

mol formula	C ₅₂ H ₄₀ N ₄ O ₆ F ₆ S ₂ Fe
mol wt	1050.87
crystal color, habit	purple, platelet
crystal size, mm ³	0.05 x 0.05 x 0.10
crystal system	triclinic
lattice type	primitive
space group	P1 (#1)
cell dimens	
<i>a</i> , Å	12.291(2)
<i>b</i> , Å	12.302(2)
<i>c</i> , Å	15.856(3)
α, deg	89.987(4)
β, deg	89.989(4)
γ, deg	81.769(4)
vol, Å ³	2372.8(7)
<i>Z</i>	2
ρ calcd, g cm ⁻³	1.471
μ (Mo <i>Kα</i>), cm ⁻¹	4.85
diffractometer	Rigaku Saturn
radiation	Mo <i>Kα</i> (λ = 0.71070 Å) graphite monochromated
2θ _{max} , deg	55.0
no. of reflections measured	total: 17962
corrections	Lorentz-polarization
structure solution	direct methods (SIR92)
function minimized by	Σω(<i>F</i> _o - <i>F</i> _c) ²
refinement	full-matrix least-squares on F
no. of observations (I>3.00σ(I))	9201
no. of variables	1360
<i>R</i>	0.029
<i>R</i> _w ^a	0.028
goodness-of-fit index	2.749

$$^a R_w = \{\Sigma\omega(|F_o| - |F_c|)^2 / \Sigma\omega F_o^2\}^{1/2}.$$

に記載する。

(e) Λ -*cis*- α -Cu(OTf)₂((*R*)-**L**) : 10-mL のシュレンク型反応管に Cu(OTf)₂ (5.91 mg, 16.2 μ mol) および(*R*)-**L** (10.1 mg, 16.3 μ mol) を測りとり、C₂H₅OH (1 mL) を加えた。得られた黄色溶液を 25 °C で 1 時間攪拌することで、濃緑色溶液となった。減圧下濃縮して得られた濃緑色固体を THF (0.5 mL) に溶解し、ジエチルエーテル (0.5 mL) を慎重に重層した。この 2 層系を 4 °C で 2 週間静置することで、緑色針状結晶 (ca. 10 mg) が得られた。[α]_D²¹ -113.81 (*c* 0.41, CHCl₃)。HRMS *m/z* (M²⁺): calcd for C₄₄H₃₄N₄Cu, 340.6040; found, 340.6043. mp, 222 °C。得られた結晶は X 線結晶構造解析に用いた。結晶構造を **図 31**、解析データを **表 6** に記載する。

NMR 実験

(a) 水素化反応の NMR 追跡

配位子(*R*)-**L** (3.1 mg, 5.0 μ mol)、Ru 前駆体 **A** (1.6 mg, 5.0 μ mol) および *t*BuOK (0.4 mg, 3.5 μ mol) を 5-mm ヤング型 NMR 管に入れ、アダプターを介して真空 -Ar ラインに接続した。慎重に減圧した後に、Ar ガスで置換した。(CD₃)₂CDOD (0.5 mL) および **AP** (4.4 μ L, 37.5 μ mol) を Ar 雰囲気下でシリンジを用いて導入した後、ヤングバルブを閉じて密閉した。得られた混合物はボルテックスミキサーを用いて激しく攪拌した後、室温下 1.5 時間静置し、¹H-NMR を測定した (**図 7a**)。NMR チューブを不活性ガスグローブボックス中に移し、溶液を 5-mm サファイア NMR 管に移した。高圧反応装置を組み立てて密閉し、グローブボックスから出した。水素ボンベと接続し、10 気圧の水素ガスによる加圧、解放を

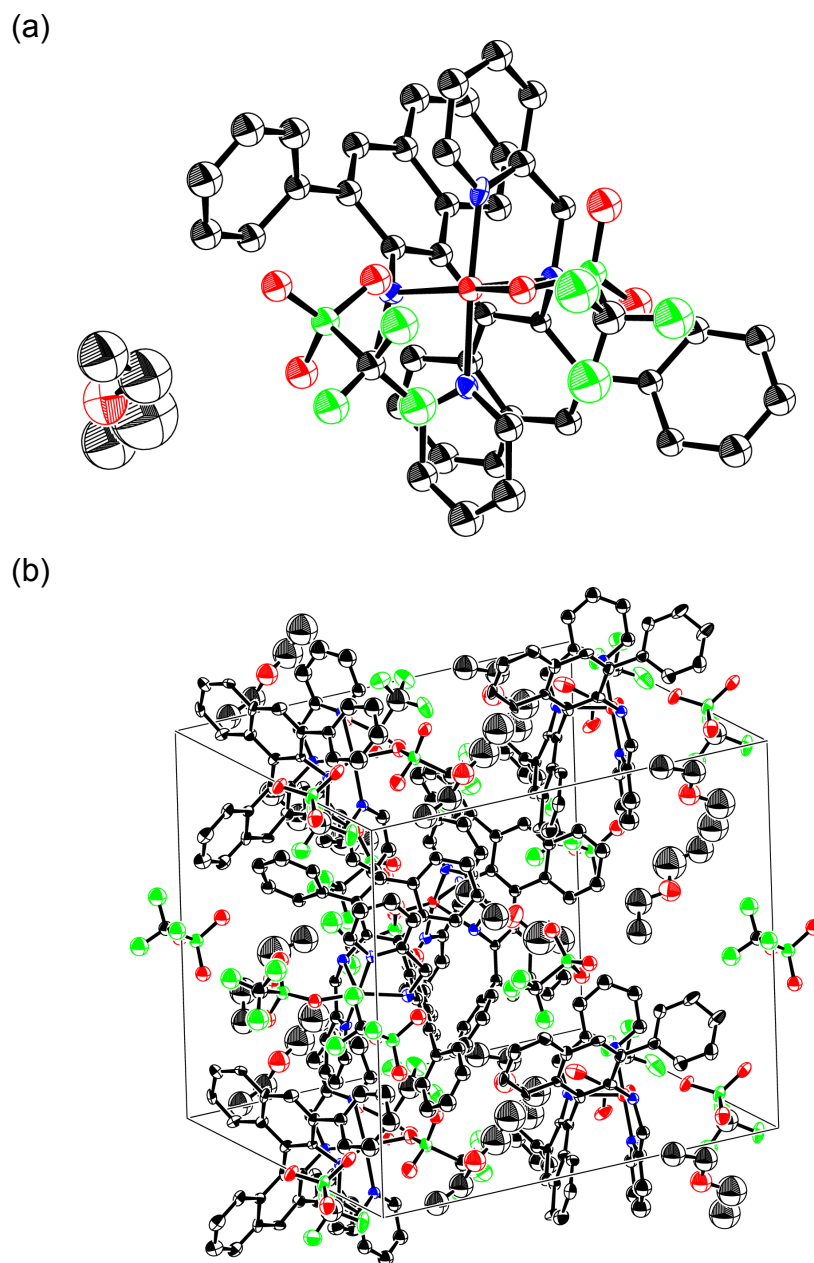


図 31. $\text{Cu}(\text{OTf})_2((R)\text{-L})\cdot(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ の ORTEP 図 (a)およびその結晶構造図 (b).

表 6. Cu(OTf)₂((R)-L)·(C₂H₅)₂O の結晶構造解析条件およびデータ

mol formula	C ₅₀ H ₄₄ N ₄ O ₇ F ₆ S ₂ Cu
mol wt	1054.58
crystal color, habit	green, needle
crystal size, mm ³	0.02 x 0.02 x 0.02
crystal system	monoclinic
lattice type	primitive
space group	P2 ₁ (#4)
cell dimens	
<i>a</i> , Å	14.662(2)
<i>b</i> , Å	19.556(3)
<i>c</i> , Å	16.740(3)
α , deg	90.000
β , deg	92.645(2)
γ , deg	90.000
vol, Å ³	4794.8(12)
<i>Z</i>	4
ρ calcd, g cm ⁻³	1.461
μ (Mo <i>K</i> α), cm ⁻¹	6.223
diffractometer	Rigaku Saturn
radiation	Mo <i>K</i> α ($\lambda = 0.71070$ Å) graphite monochromated
$2\theta_{max}$, deg	54.9
no. of reflections measured	total: 39129
corrections	Lorentz-polarization
structure solution	direct methods (SIR92)
function minimized by	$\Sigma\omega(F_o - F_c)^2$
refinement	full-matrix least-squares on F
no. of observations ($I > 2.00\sigma(I)$)	25190
no. of variables	1350
<i>R</i>	0.0832
<i>R</i> _w ^a	0.0663
goodness-of-fit index	1.353

$$^a R_w = \{\Sigma\omega(|F_o| - |F_c|)^2 / \Sigma\omega F_o^2\}^{1/2}.$$

繰り返すことにより配管内を置換した後、水素ガスを 50 気圧まで加圧した。25 °C にて静置し、¹H-NMR スペクトルによって経時変化を追った。5 h (2%変換率)、14 h (60%)、27 h (>96% (図 7b))。水素圧を注意深く解放した後、反応混合物を直接キラル GC 分析(条件は速度論実験の実験項を参照)することで、生成物の R/S 比を 86:14 と決定した。

(b) ¹²C/¹³C 速度論的同位体効果

反応経過を追跡するため、ReactIR 装置を用いて水素化反応をおこなった。反応条件：反応スケール, 50.0 mmol **AP** (5.82 mL) ; [(R)-L]₀ = 2.00 mM; [A]₀ = 2.00 mM; [tBuOK] = 2.00 mM; [AP]₀ = 2.00 M; H₂ ガス 50 atm; iPrOH; 25 °C; 13.3 h。反応操作は速度論実験と同様におこなった。得られた混合物から iPrOH を減圧下留去し、¹H-NMR および GC により分析することで、変換率 93%、生成物 **PE** の R/S 比 96:4 と決定した。シリカゲルクロマトグラフィー(シリカ 100 g; 溶媒, 10:1 ヘキサン-酢酸エチル) により未反応の **AP** (421 mg, 6.9%) を回収し、¹³C-NMR により分析した (125 MHz, flip angle, 45°; points, 26214; acquisition time (AT) , 0.834 sec; pulse delay (PD) , 120 sec; サンプル濃度, 210 mg/296 μL (CDCl₃, 3.5 mol/L) ; measurement time, 2000 scans)。この条件において炭素の縦緩和時間 T₁ は AT + PD > 5 x T₁ を満たす。同条件において 200 回のダミーキャンをおこなってからデータの記録を開始した。回収した **AP** および標準の **AP** とともに 3 回ずつ測定し、それぞれの測定データに関して 3 回ずつ解析をおこなった。得られたデータの標準偏差を基に測定誤差を算出した。¹²C/¹³C 同位体効果は、標準値を **AP** の C(4) = 1.000 に設定し、Singleton らの式に従い計算した⁴²。

(c) NOE 観測

5 mm のヤング型 NMR 管に Ar 下 $[\text{Ru}((R)\text{-L})(\text{CH}_3\text{CN})_2](\text{PF}_6)_2$ (**1**) (6.6 mg, 6.0 μmol) および CD_3CN (0.6 mL) を測りとった。NMR 管を密閉し、混合物をボルテックスミキサーを用いて激しく攪拌することで、全ての固体を溶解させた。30 分後、溶液の ^1H -NMR スペクトルを 25 $^\circ\text{C}$ にて測定した。 δ 7.09 (C(8)H) および δ 4.23 (CH_RH_S) に照射する条件でそれぞれ NOE 差スペクトルを測定したところ、それぞれ、1.0% および 1.6% の強度変化が δ 4.23 および δ 7.09 にみられた。

同様に、 $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2((R)\text{-L})$ (**2**) (5.0 mg, 6.0 μmol) の CDCl_3 (0.6 mL) 溶液に関しても NOE 測定をおこなった。 δ 3.97 に照射して測定をおこなったところ、 δ 7.07 (d, $J = 9.0$ Hz, C(8)H) の信号において 3.5% の信号強度の増加がみられた。 δ 7.07 に照射したところ、 δ 3.97 の信号の強度変化は観測されなかった。これらのスペクトルは **図 32** および **33** に示した。

アセトフェノン水素化におけるその他の結果

AP の不斉水素化反応と同じ操作でおこなった。 $\text{Ru}(\pi\text{-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_2(\text{cod})/(R)\text{-Ph-BINAN-H-Py}$ を触媒として用いた水素化データは過去に報告されているデータを用いた¹⁴。 $\Lambda\text{-cis-}\alpha\text{-}[\text{Ru}((R)\text{-L})(\text{CH}_3\text{CN})_2](\text{PF}_6)_2$ および $\Lambda\text{-cis-}\alpha\text{-Ru}(\text{OCOCH}_3)_2((R)\text{-L})$ を用いた **AP** の水素化条件および結果は、**AP**、Ru 錯体、*t*BuOK、*i*PrOH、 $p\text{H}_2$ (atm)、温度、反応時間、収率、エナンチオマー比の順に列記する。**PE** の収率および *er* は、反応混合物の GC 分析 (速度論実験を参照) により決定した。

$\Lambda\text{-cis-}\alpha\text{-}[\text{Ru}((R)\text{-L})(\text{CH}_3\text{CN})_2](\text{PF}_6)_2$: **AP** 5.0 mmol (0.58 mL) ; $\Lambda\text{-}$

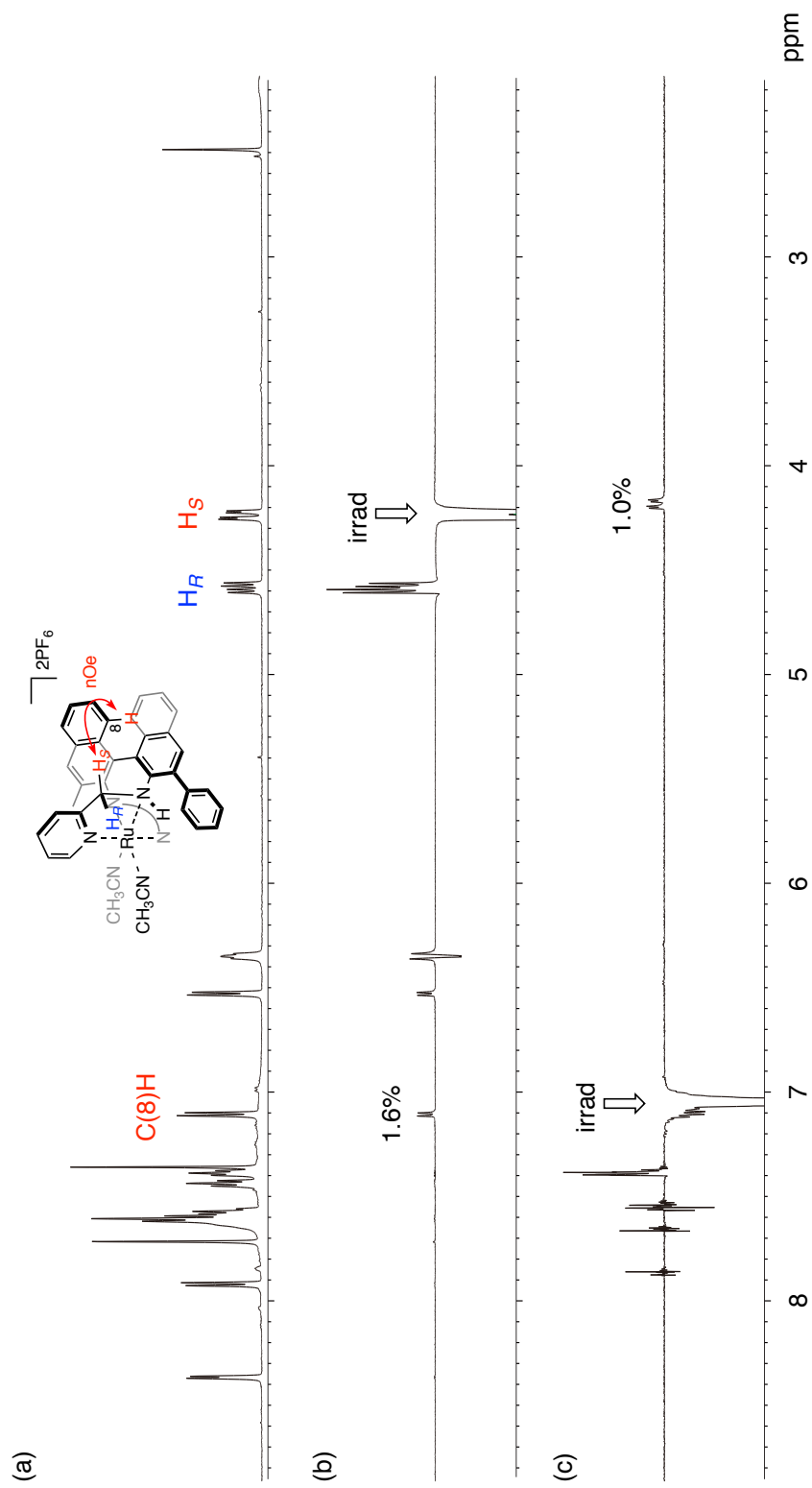


図 32. CD_3CN 中, $[\text{Ru}((R)\text{-L})(\text{CH}_3\text{CN})_2](\text{PF}_6)_2$ の NMR スペクトル (a). 4.18 ppm 照射条件における差 NOE スペクトル (b). 7.11 ppm 照射条件における差 NOE スペクトル (c).

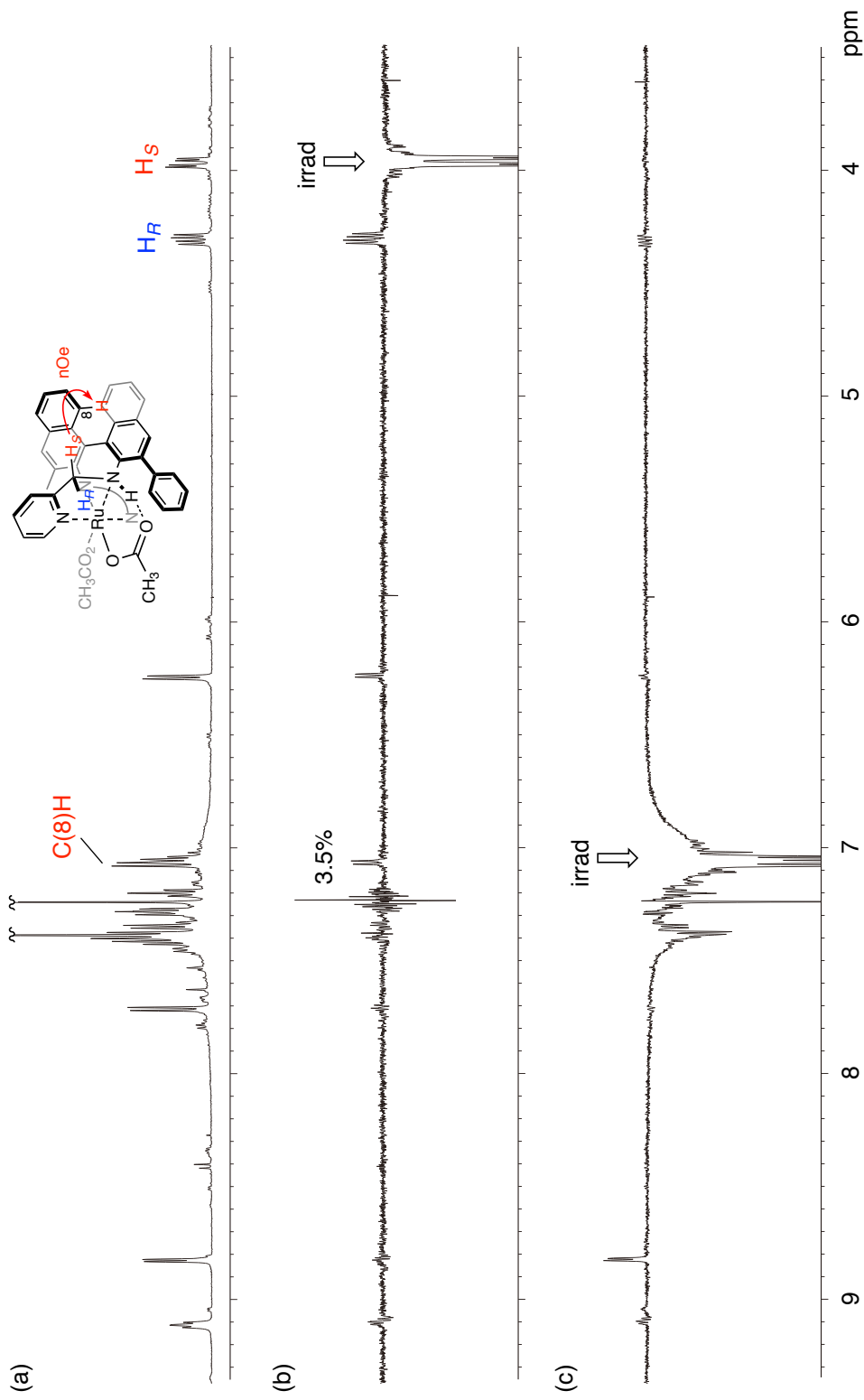


図 33. CDCl_3 中, $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2((R)\text{-L})$ の NMR スペクトル (a). 3.97 ppm 照射条件における差 NOE スペクトル (b). 7.07 ppm 照射条件における差 NOE スペクトル (c).

cis- α -[Ru(*R*)-**L**](CH₃CN)₂(PF₆)₂ 5 μ mol; *t*BuOK 50 μ mol; *i*PrOH 2.5 mL; H₂ 100 atm; 50 °C; 24 h; 99%収率; *R*:*S* = 93:7。

Λ -*cis*- α -Ru(OCOCH₃)₂(*R*)-**L** : **AP** 5.0 mmol (0.58 mL) ; Λ -*cis*- α -Ru(OCOCH₃)₂(*R*)-**L** 5 μ mol; *t*BuOK 50 μ mol; *i*PrOH 2.5 mL; H₂ 50 atm; 25 °C; 24 h; 99%収率; *R*:*S* = 84:16。

Λ -*cis*- α -**B** 観測の試み

((CD₃)₂CDOH、C₆D₆ および THF-*d*₈ の重溶媒を用いた操作は、温度条件 (25 °C もしくは 60 °C) および水素圧 (50 atm もしくは 0 atm) の条件を除いて「NMR 実験」で記述したものと同様にしておこなった。水素 50 atm における反応は 5-mm サファイア NMR 管を用いておこなった。**IB** および **IBD** の収率は **L** の信号強度との比較によって決定し、それぞれの信号は下記のものを用いた。**L** ((CD₃)₂CDOH 中、 δ 7.88 (s, 2H, 芳香族); C₆D₆ 中、 δ 7.94 (s, 2H, 芳香族); THF-*d*₈ 中、 δ 7.91 (s, 2H, 芳香族))、**IB** ((CD₃)₂CDOH 中、 δ 1.55 (s, 6 H, CH₃); C₆D₆ 中、 δ 1.60 (s, 6 H, CH₃); THF-*d*₈ 中、 δ 1.69 (s, 6 H, CH₃))、**IBD** ((CD₃)₂CDOH 中、 δ 1.57 (s, 6 H, CH₃); C₆D₆ 中、 δ 1.62 (s, 6 H, CH₃); THF-*d*₈ 中、 δ 1.72 (s, 6 H, CH₃))。ヘキサンを溶媒として用いた場合、ガラス製内管入りの一般的なステンレスオートクレーブを用いた。その場合、反応混合物を規定時間攪拌した後、水素圧を開放し、容器全体をグローブボックス内に移し、内管をオートクレーブから取り出した。黒色のコロイド性の上澄み液は 5-mL ヤング型シュレンク管に移した。容器を密閉した後、シュレンク管をグローブボックスから取り出した。上澄み液を濃縮後、残渣を C₆D₆ に溶解し、¹H-NMR スペクトルを測定した。本文

中の**表 1**における反応は、標準条件 (**A** 1.6 mg (5.0 μmol) , 溶媒 0.50 mL, 24 h) を基準におこない、それぞれの条件および結果を下記に、(*R*)-**L** の量、溶媒、 $p\text{H}_2$ (atm)、温度、**A** の変換率、(*R*)-**L** の変換率、**IB** の収率、**IBD** の収率および反応混合物の外観の順で列記する。

エントリー 1 : 3.1 mg (5.0 μmol)、 $(\text{CD}_3)_2\text{CDOH}$ 、0 atm、25 °C、0%変換率、0%変換率、0%収率、0%収率。

エントリー 2 : 3.1 mg (5.0 μmol)、 $(\text{CD}_3)_2\text{CDOH}$ 、0 atm、60 °C、21%変換率、0%変換率、1%収率、3%収率、黒色沈殿。

エントリー 3 : 0 mg、 $(\text{CD}_3)_2\text{CDOH}$ 、0 atm、60 °C、0%変換率、0%変換率、0%収率、0%収率。

エントリー 4 : 3.1 mg (5.0 μmol)、 $(\text{CD}_3)_2\text{CDOH}$ 、50 atm、25 °C、0%変換率、0%変換率、0%収率、0%収率。

エントリー 5 : 3.1 mg (5.0 μmol)、 $(\text{CD}_3)_2\text{CDOH}$ 、50 atm、60 °C、25%変換率、0%変換率、8%収率、0%収率、黒色沈殿。

エントリー 6 : 3.1 mg (5.0 μmol)、 C_6D_6 、0 atm、25 °C、0%変換率、0%変換率、0%収率、0%収率。

エントリー 7 : 3.1 mg (5.0 μmol)、 C_6D_6 、0 atm、60 °C、42%変換率、0%変換率、1%収率、0%収率、黒色沈殿。

エントリー 8 : 0 mg、 C_6D_6 、0 atm、60 °C、5%変換率、0%変換率、2%収率、2%収率、黒色沈殿。

エントリー 9 : 3.1 mg (5.0 μmol)、 C_6D_6 、50 atm、25 °C、0%変換率、0%変換率、0%収率、0%収率。

エントリー 10 : 3.1 mg (5.0 μmol)、 C_6D_6 、50 atm、60 °C、32%変換率、0%変換率、0%収率、4%収率、黒色沈殿。

エントリー 11 : 3.1 mg (5.0 μmol)、 $\text{THF-}d_8$ 、0 atm、25 °C、0%変換率、0%変換率、0%収率、0%収率。

エントリー 12 : 3.1 mg (5.0 μmol)、 $\text{THF-}d_8$ 、0 atm、60 °C、63%変換率、0%変換率、6%収率、3%収率、黒色沈殿。

エントリー 13 : 0 mg、 $\text{THF-}d_8$ 、0 atm、60 °C、6%変換率、0%変換率、6%収率、0%収率、黒色沈殿。

エントリー 14 : 3.1 mg (5.0 μmol)、 $\text{THF-}d_8$ 、50 atm、25 °C、0%変換率、0%変換率、0%収率、0%収率。

エントリー 15 : 3.1 mg (5.0 μmol)、 $\text{THF-}d_8$ 、50 atm、60 °C、55%変換率、0%変換率、0%収率、16%収率、黒色沈殿。

エントリー 16 : 3.1 mg (5.0 μmol)、ヘキサン、0 atm、25 °C、0%変換率、0%変換率。

エントリー 17 : 3.1 mg (5.0 μmol)、ヘキサン、0 atm、60 °C、41%変換率、0%変換率、黒色沈殿。

エントリー 18 : 0 mg、ヘキサン、0 atm、60 °C、46%変換率、0%変換率、黒色沈殿。

エントリー 19 : 3.1 mg (5.0 μmol)、ヘキサン、50 atm、25 °C、0%変換率、0%変換率。

エントリー 20 : 3.1 mg (5.0 μmol)、ヘキサン、50 atm、60 °C、41%変換率、0%変換率、黒色沈殿。

速度式解析

図 9 に示した予想触媒サイクル中、**A** は速度定数 k_0 で H_2 と反応し、その後 $(\text{R})\text{-L}$ と反応することで **B** が生成し、**C**、**D**、**F** に至る。触媒サイクルの回転速度は $\text{D} \rightarrow \text{B}$ の段階によって決まり ($k_1 \gg k_2$)、**D** は **QH** (**AP**、**PE** および *iPrOH*) によって阻害され、平衡定数 K_{QH} の平衡により、**E_{QH}** を形成する。触媒サイクル中の Ru 種 ($[\text{Ru}_{\text{cycle}}]$) は $[\text{D}] + \sum [\text{E}_{\text{QH}}]$ と近似できる。 $[\text{A}]_0$ 、 $[\text{L}]_0$ および $[\text{H}_2]$ の反応次数をそれぞれ $l-1$ 、 m および n と定義することで、機構的に不明な初期の $\text{A}/(\text{R})\text{-L}/\text{H}_2 \rightarrow \text{B}$ 段階における式 7 を導出した。

$$[\text{Ru}_{\text{cycle}}] = [\text{D}] + \sum [\text{E}_{\text{QH}}] = [\text{A}]_0(1 - e^{-k_0't}) \text{----- 式 7}$$

$$k_0' := k_0[\text{A}]_0^{l-1}[\text{L}]_0^m[\text{H}_2]^n$$

今回の触媒反応に限っては、**B** 生成の速度は水素化の速度と比較して非常に遅いため、少なくとも反応初期においては、 $[\text{A}] = [\text{A}]_0$ および $[\text{L}] = [\text{L}]_0$ と近似できる。式 7 を微分すると、 $d[\text{Ru}_{\text{cycle}}]/dt = k_0'[\text{A}]_0e^{-k_0't}$ が得られ、この式は $t = 0$ において $k_0'[\text{A}]_0$ である。そのため、式 8 が得られる。

$$[\text{Ru}_{\text{cycle}}] = [\text{D}] + \sum [\text{E}_{\text{QH}}] = k_0'[\text{A}]_0t = k_0[\text{A}]_0^{l-1}[\text{L}]_0^m[\text{H}_2]^nt \text{----- 式 8}$$

$K_{\text{QH}} = [\text{E}_{\text{QH}}]/[\text{QH}][\text{D}]$ の関係を考慮に入れると、 $[\text{D}]$ は本文中式 1 のように表せる。

$$[\mathbf{D}] = k_0[\mathbf{A}]_0^l[\mathbf{L}]_0^m[\mathbf{H}_2]^{n+1}t / (1 + \sum K_{\mathbf{QH}}[\mathbf{QH}]) \text{ ----- 式 1}$$

サイクル中の速度は $\mathbf{D} \rightarrow \mathbf{B}$ の段階における水素との反応で決まるため、式 9 が得られる。

$$d[\mathbf{PE}]/dt = k_2[\mathbf{D}][\mathbf{H}_2] = k_0k_2[\mathbf{A}]_0^l[\mathbf{L}]_0^m[\mathbf{H}_2]^{n+1}t / (1 + \sum K_{\mathbf{QH}}[\mathbf{QH}]) \text{ ----- 式 9}$$

\mathbf{QH} の候補を考慮に入れると、 $\sum K_{\mathbf{QH}}[\mathbf{QH}] = K_{\mathbf{AP}}[\mathbf{AP}] + K_{(R)\text{-PE}}[(R)\text{-PE}] + [(R)\text{-PE}_{\text{ex}}] + K_{(S)\text{-PE}}[(S)\text{-PE}] + [(S)\text{-PE}_{\text{ex}}] + K_{i\text{PrOH}}[i\text{PrOH}]$ が得られる。ここで、 \mathbf{PE}_{ex} は生成物とは別に加えた R もしくは S の \mathbf{PE} であり、 \mathbf{PE} は水素化反応により、ある α 比で \mathbf{AP} から生成された \mathbf{PE} を示す。 $[(R)\text{-PE}] + [(S)\text{-PE}] = [\mathbf{PE}]$ および $[\mathbf{AP}]_0 = [\mathbf{AP}] + [\mathbf{PE}]$ であるため、これら 2 式と $Z = K_{\mathbf{PE}}/K_{\mathbf{AP}}$ の定義から式 9 は式 10 に変換できる。

$$d[\mathbf{PE}]/dt = k_0k_2[\mathbf{A}]_0^l[\mathbf{L}]_0^m[\mathbf{H}_2]^{n+1}t / (1 + K_{\mathbf{AP}}([\mathbf{AP}]_0 - [\mathbf{PE}]) + ZK_{\mathbf{AP}}[\mathbf{PE}] + K_{(R)\text{-PE}}[(R)\text{-PE}_{\text{ex}}] + K_{(S)\text{-PE}}[(S)\text{-PE}_{\text{ex}}] + K_{i\text{PrOH}}[i\text{PrOH}]) = k_0k_2[\mathbf{A}]_0^l[\mathbf{L}]_0^m[\mathbf{H}_2]^{n+1}t / (1 + K_{\mathbf{AP}}[\mathbf{AP}]_0 - (1 - Z)K_{\mathbf{AP}}[\mathbf{PE}] + K_{(R)\text{-PE}}[(R)\text{-PE}_{\text{ex}}] + K_{(S)\text{-PE}}[(S)\text{-PE}_{\text{ex}}] + K_{i\text{PrOH}}[i\text{PrOH}]) \text{ ----- 式 10}$$

式 10 における $d[\mathbf{PE}]$ と dt を変数分離すると、式 11 が得られ、続いて両辺を積分することで、式 12 が得られる。

$$(1 + K_{\mathbf{AP}}[\mathbf{AP}]_0 - (1 - Z)K_{\mathbf{AP}}[\mathbf{PE}] + K_{(R)\text{-PE}} [(R)\text{-PE}_{\text{ex}}] + K_{(S)\text{-PE}} [(S)\text{-PE}_{\text{ex}}] + K_{i\text{PrOH}} [i\text{PrOH}])d[\mathbf{PE}] = k_0k_2[\mathbf{A}]_0^l[\mathbf{L}]_0^m[\text{H}_2]^{n+1}tdt \text{ ----- 式 11}$$

$$[\mathbf{PE}] = \mathbf{B} - (-\mathbf{A}t^2 + \mathbf{B}^2)^{1/2} \text{ ----- 式 12}$$

$$\mathbf{A} := k_0k_2[\mathbf{A}]_0^l[\mathbf{L}]_0^m[\text{H}_2]^{n+1}/((1 - Z)K_{\mathbf{AP}})$$

$$\mathbf{B} := (1 + K_{\mathbf{AP}}[\mathbf{AP}]_0 + K_{(R)\text{-PE}}[(R)\text{-PE}_{\text{ex}}] + K_{(S)\text{-PE}}[(S)\text{-PE}_{\text{ex}}] + K_{i\text{PrOH}}[i\text{PrOH}])/((1 - Z)K_{\mathbf{AP}})$$

式 12 を $t=0$ において 2 次の項まで Taylor 展開すると、式 13 となる。

$$[\mathbf{PE}] = f(t) = (1/2)(\mathbf{A}/\mathbf{B})t^2 = (k_0k_2[\mathbf{A}]_0^l[\mathbf{L}]_0^m[\text{H}_2]^{n+1}/2(1 + K_{\mathbf{AP}}[\mathbf{AP}]_0 + K_{(R)\text{-PE}}[(R)\text{-PE}_{\text{ex}}] + K_{(S)\text{-PE}}[(S)\text{-PE}_{\text{ex}}] + K_{i\text{PrOH}}[i\text{PrOH}]))t^2 \text{ ----- 式 13}$$

速度論実験の結果から、それぞれの次数が $l=1$ 、 $m=0$ および $n+1=3$ であると決定したため、本文中、式 3、式 4 ($[(R)\text{-PE}_{\text{ex}}] = [(S)\text{-PE}_{\text{ex}}] = 0$) および式 5 を導出した。

$$[\mathbf{PE}] = (k_0k_2[\mathbf{A}]_0[\text{H}_2]^3/2(K_{\mathbf{AP}}[\mathbf{AP}]_0 + K_{i\text{PrOH}}[i\text{PrOH}] + 1))t^2 = k_{\text{obs}}t^2 \text{ ----- 式 3}$$

$$1/k_{\text{obs}} = 2(K_{\mathbf{AP}}[\mathbf{AP}]_0 + K_{i\text{PrOH}}[i\text{PrOH}] + 1) / k_0k_2[\mathbf{A}]_0[\text{H}_2]^3 \text{ ----- 式 4}$$

$$1/k_{\text{obs}} = 2(K_{\mathbf{AP}}[\mathbf{AP}]_0 + K_{(R)\text{-PE}}[(R)\text{-PE}_{\text{ex}}] + K_{(S)\text{-PE}}[(S)\text{-PE}_{\text{ex}}] + K_{i\text{PrOH}}[i\text{PrOH}] + 1) / k_0k_2[\mathbf{A}]_0[\text{H}_2]^3 \text{ ----- 式 5}$$

速度論実験

一般的な操作は標準条件において記述した操作に従った。組み立て前の ReactIR 用リアクターを 80 °C の乾燥機で 10 分間加熱した後、グローブボックスのチャンバーにて 1 時間真空乾燥 (1×10^{-5} atm) した。次に、チャンバーを Ar で満たして開放した後、リアクターに Ru(π -CH₂C(CH₃)CH₂)₂(cod) (**A**) (16.0 mg, 50.0 μ mol) および (*R*)-3,3'-ジフェニル-*N*2,*N*2'-ビス((ピリジン-2-イル)メチル)-1,1'-ビナフチル-2,2'-ジアミン ((*R*)-**L**) (30.9 mg, 50.0 μ mol) を測り入れた。装置全体を不活性ガスグローブボックスに入れ、*i*PrOH (18.2 mL)、アセトフェノン (**AP**) (5.82 mL, 50.0 mmol) および 50 mM の *t*BuOK *i*PrOH 溶液 (1.00 mL, 50.0 μ mol) をリアクターに入れた。装置全体を組み立て、密閉した後にグローブボックスから出し、温度制御ジャケットおよび磁気制御のメカニカル攪拌装置を備えた ReactIR 装置に接続し、それぞれ 25 °C、600 rpm に設定した。系全体の安定化のため、20 分間そのまま攪拌した後、水素分圧が 50 気圧になるよう加圧し、圧力維持のため反応中は水素ポンベの栓を開き、リアクターと接続したままとした。測定は 10 分ごと、128 回積算、測定範囲 650 から 4000 cm⁻¹ を標準として、溶媒のみを基準とした差スペクトルを測定した。測定は **AP** が全て消費され、さらに 1 時間以上経過するまで継続した。各時間において 1650–1720 cm⁻¹ の範囲で **AP** の C=O 吸収の面積を求め、それを用いて変換率および[**PE**]を算出した。反応ごとに得られた時間-生成物濃度 (*t*[**PE**]) 曲線から、30%変換率までの時間変化を用いて、[**PE**] = $k_{\text{obs}}t^2$ の式でカーブフィッティングをおこない、みかけの速度定数 k_{obs} の値を算出した。反応の進行における IR スペクトルの時間変化の一例を **図 34** に示した。これらのデータを元に時間-生成物濃度 (*t*[**PE**]) 曲線へと変

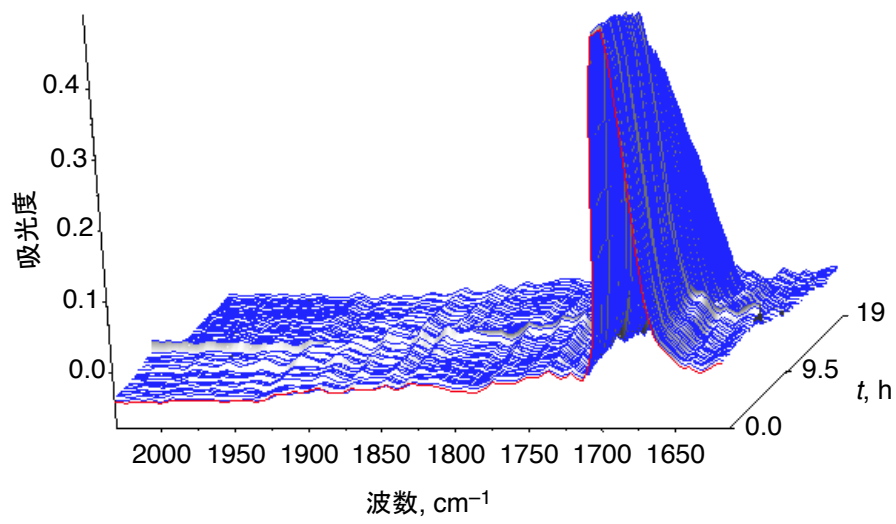


図 34. 標準条件における IR スペクトルの時間変化.

換した。

[**A**]₀、[**L**]₀、[*t*BuOK]、*p*H₂、[**AP**]₀、[**CMK**]₀、[**DMPP**]₀、[(*R*)-**PE**]₀ および [(*S*)-**PE**]₀ を変化させ、それぞれの *t*/[**PE**] を得るとともに対応する *k*_{obs} の値を計算した。それぞれの *t*/[**PE**] 曲線と *k*_{obs} の値は **図 35–図 46** および **表 7–表 9** に示した。

生成物のエナンチオマー比 (*er*) はキラル GC 分析によって決定した。1-シクロヘキシルエタノールは 1-シクロヘキシルエチルアセテートへと変換してから分析した (条件 : (CH₃CO)₂O/ピリジン, 25 °C, 1–3 h; 定量的)。

PE の GC 条件を以下に示す。キャピラリーカラム、Supelco β-DEX 120 (カラム長, 30 m; 内径, 0.25 mm; 膜厚, 0.25 μm) ; カラム温度, 110 °C; 検出器温度, 250 °C; キャリアガス, He; カラム入口圧, 140 kPa; スプリット比, 100:1; (*R*)-**PE** の *t*_R, 27.1 min; (*S*)-**PE** の *t*_R, 28.5 min¹⁴。

1-シクロヘキシルエチルアセテートの GC 条件を以下に示す。キャピラリーカラム CP-Chirasil-Dex CB (カラム長, 25 m; 内径, 0.25 mm; 膜厚, 0.25 μm) ; カラム温度, 90 °C; 検出器温度, 250 °C; キャリアガス, He; カラム入口圧, 140 kPa; スプリット比, 100:1; (*S*)-1-シクロヘキシルエチルアセテートの *t*_R, 15.0 min; (*R*)-1-シクロヘキシルエチルアセテートの *t*_R, 20.3 min⁴⁹。

2,2-ジメチル-1-フェニルプロパン-1-オールの GC 条件を以下に示す。キャピラリーカラム CP-Chirasil-Dex CB (カラム長, 25 m; 内径, 0.25 mm; 膜厚, 0.25 μm) ; カラム温度, 120 °C; 検出器温度, 250 °C; キャリアガス, He; 流速 1.87 mL/min; スプリット比, 100:1; (*S*)-2,2-ジメチル-1-フェニルプロパン-1-オールの *t*_R, 45.8min; (*R*)-2,2-ジメチル-1-フェニルプロパン-1-オールの *t*_R, 49.7 min¹⁴。

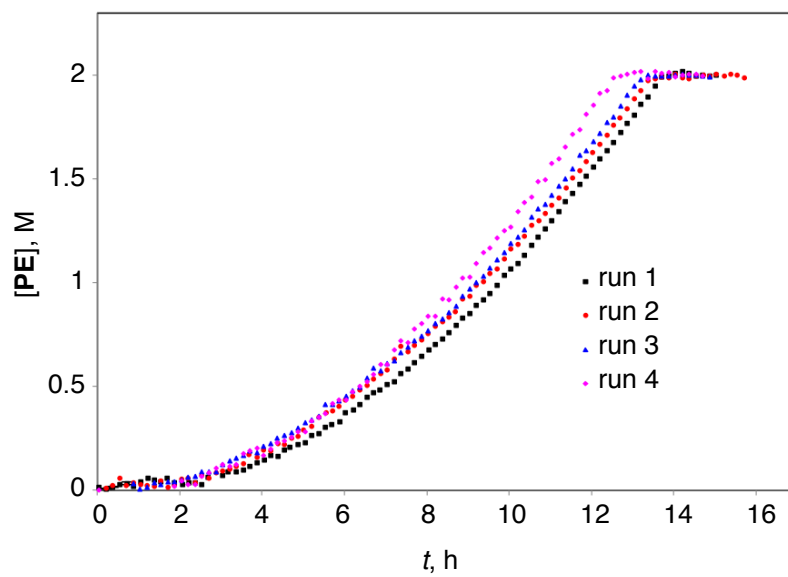


図 35. 標準条件における時間に対する生成物濃度[PE]変化.
 条件: $[(R)\text{-L}]_0 = [\text{A}]_0 = [t\text{BuOK}] = 2 \text{ mM}$, $[\text{AP}]_0 = 2 \text{ M}$, $p_{\text{H}_2} = 50 \text{ atm}$,
 $i\text{PrOH}$, $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

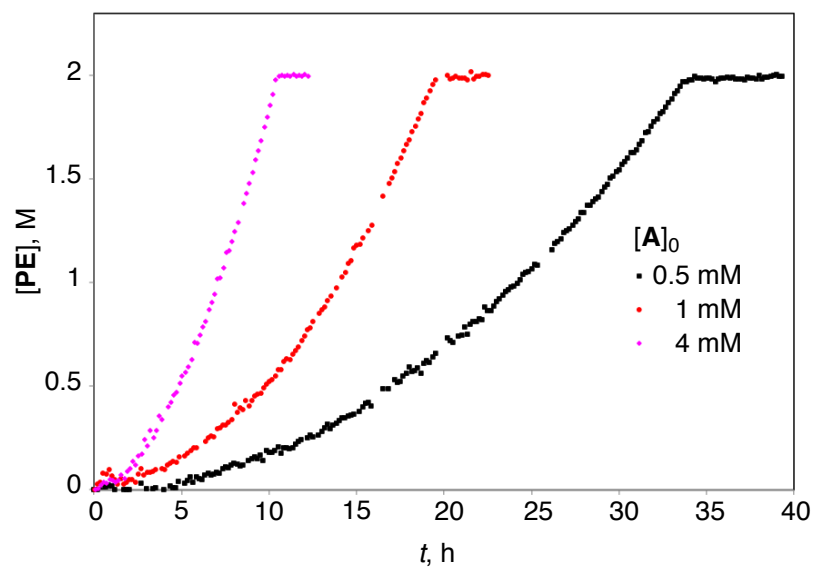


図 36. 時間に対する生成物濃度[PE]変化. 条件: $[(R)\text{-L}]_0 = [\textit{tBuOK}] = 2 \text{ mM}$, $[\text{A}]_0 = 0.5, 1$ および 4 mM , $[\text{AP}]_0 = 2 \text{ M}$, $p_{\text{H}_2} = 50 \text{ atm}$, $i\text{PrOH}$, $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

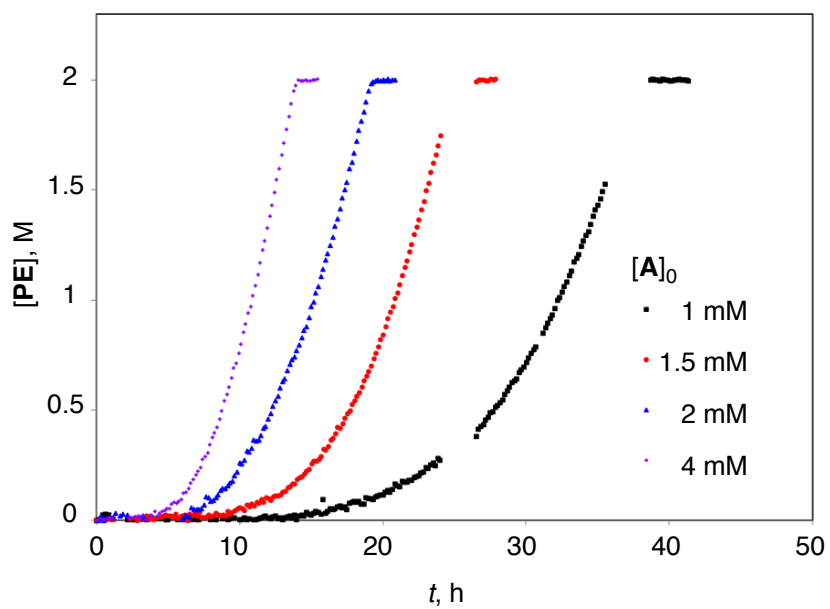


図 37. 時間に対する生成物濃度[PE]変化. 条件 : $[t\text{BuOK}] = 0$ mM, $[(R)\text{-}L]_0 = 2$ mM, $[A]_0 = 1$ mM, 1.5 mM, 2 mM, 4 mM, $[AP]_0 = 2$ M, $p_{\text{H}_2} = 50$ atm, $i\text{PrOH}$, 25 °C.

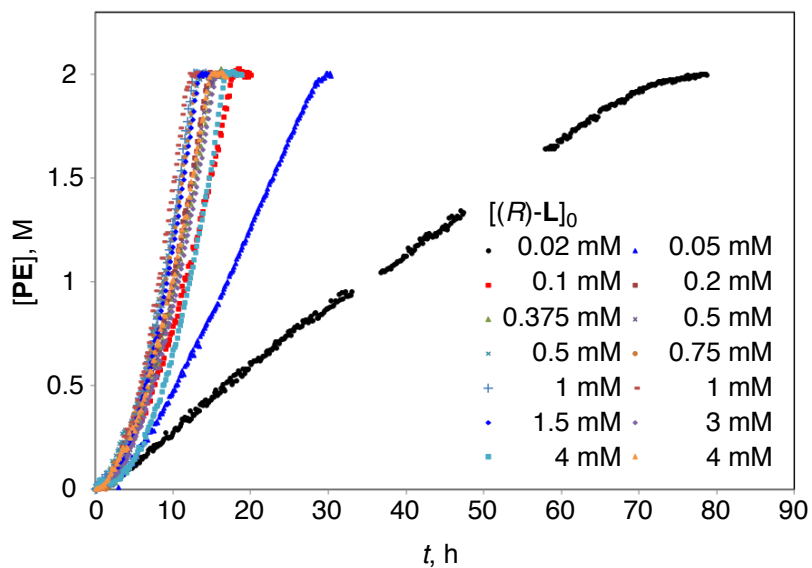


図 38. 時間に対する生成物濃度[PE]変化. 条件:[A]₀ = [tBuOK] = 2 mM, [(R)-L]₀ = 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.375, 0.5 (x 2), 0.75, 1 (x 2), 1.5, 3 および 4 (x 2) mM, [AP]₀ = 2 M, p_{H₂} = 50 atm, iPrOH, 25 °C.

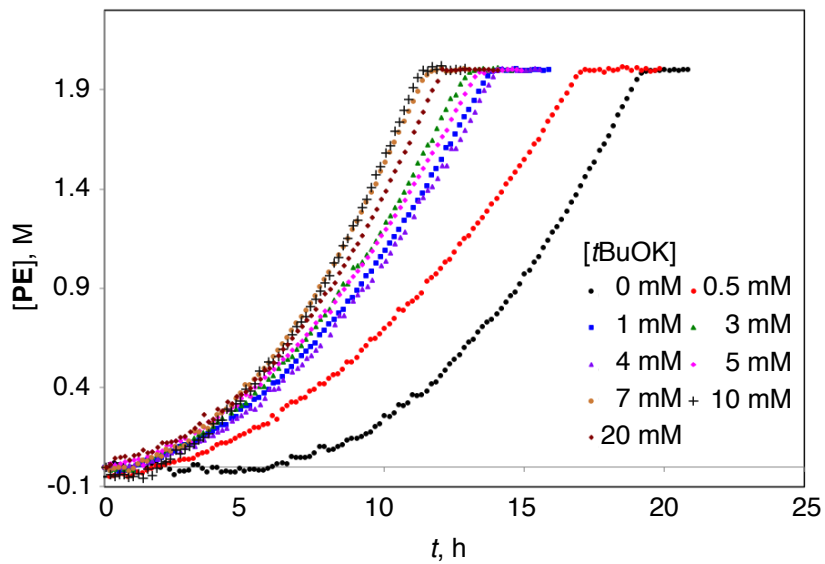


図 39. 時間に対する生成物濃度[PE]変化. 条件: $[(R)\text{-}L]_0 = [A]_0 = 2 \text{ mM}$, $[t\text{BuOK}] = 0, 0.5, 1, 3, 4, 5, 7, 10$ および 20 mM , $[AP]_0 = 2 \text{ M}$, $p_{\text{H}_2} = 50 \text{ atm}$, $i\text{PrOH}$, $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

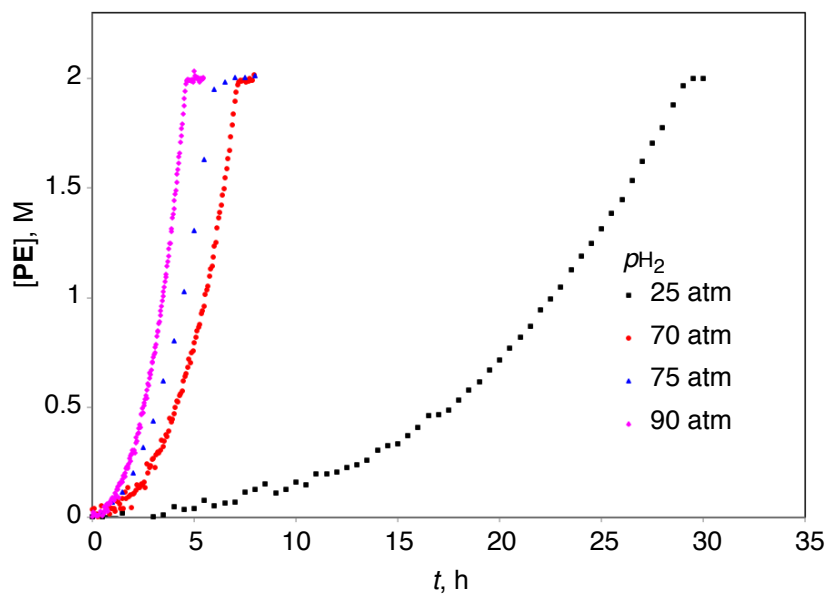


図 40. 時間に対する生成物濃度[PE]変化. 条件: $[(R)\text{-L}]_0 = [\mathbf{A}]_0 = [t\text{BuOK}] = 2 \text{ mM}$, $[\mathbf{AP}]_0 = 2 \text{ M}$, $p_{\text{H}_2} = 25, 70, 75$ および 90 atm , $i\text{PrOH}$, $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

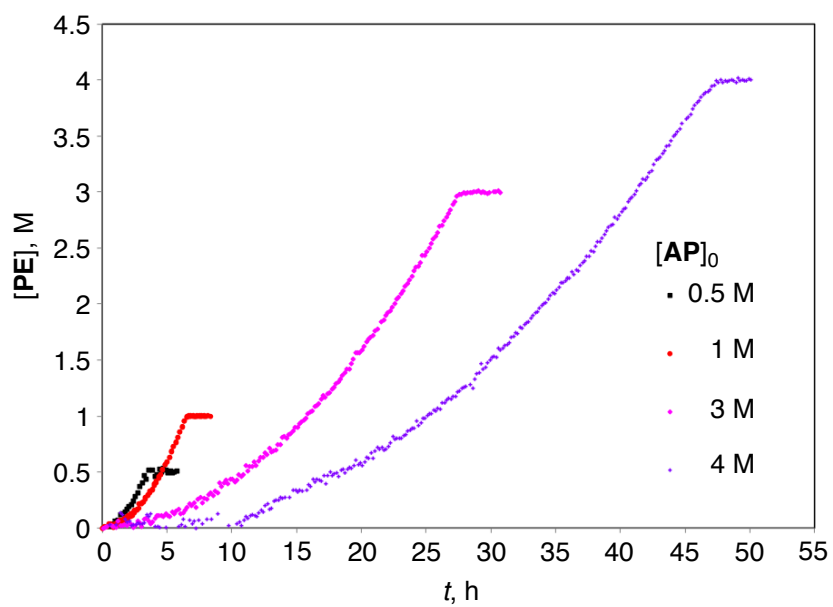


図 41. 時間に対する生成物濃度[PE]変化. 条件: $[(R)\text{-}L]_0 = [A]_0 = [t\text{BuOK}] = 2 \text{ mM}$, $[AP]_0 = 0.5, 1, 3$ および 4 M , $p_{H_2} = 50 \text{ atm}$, $i\text{PrOH}$, $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

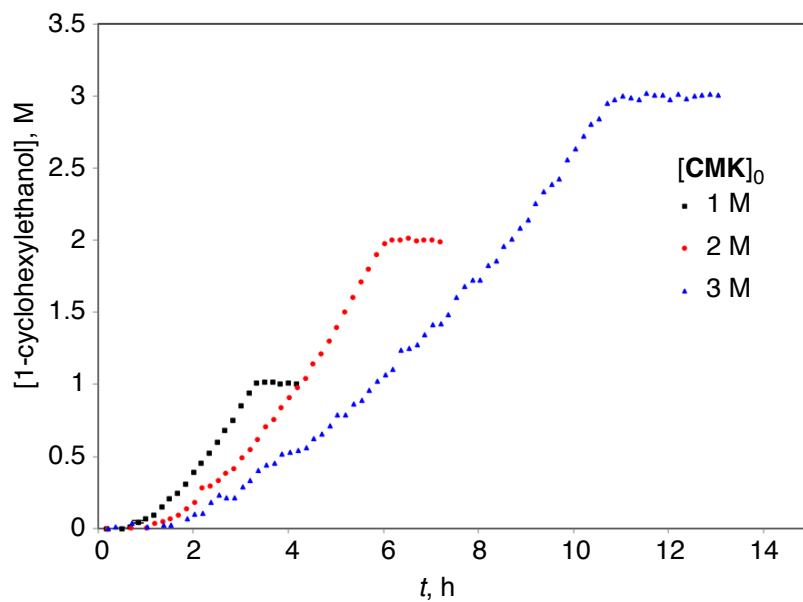


図 42. 時間に対する生成物濃度[1-シクロヘキシルエタノール]変化. 条件 : $[(R)\text{-}L]_0 = [A]_0 = [t\text{BuOK}] = 2 \text{ mM}$, [シクロヘキシルメチルケトン (CMK)]₀ = 1, 2 および 3 M, $p_{\text{H}_2} = 50 \text{ atm}$, $i\text{PrOH}$, $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

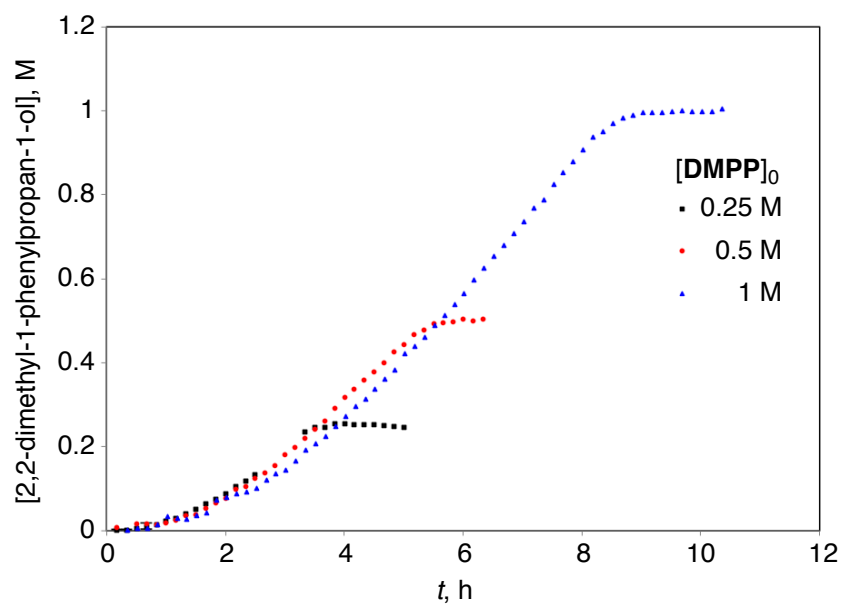


図 43. 時間に対する生成物濃度[2,2-ジメチル-1-フェニルプロパン-1-オール]変化. 条件: $[(R)\text{-L}]_0 = [\text{A}]_0 = [t\text{BuOK}] = 2 \text{ mM}$, [2,2-ジメチルプロピオフェノン (**DMPP**)] $_0 = 0.25, 0.5$ および 1 M , $p\text{H}_2 = 50 \text{ atm}$, $i\text{PrOH}$, $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

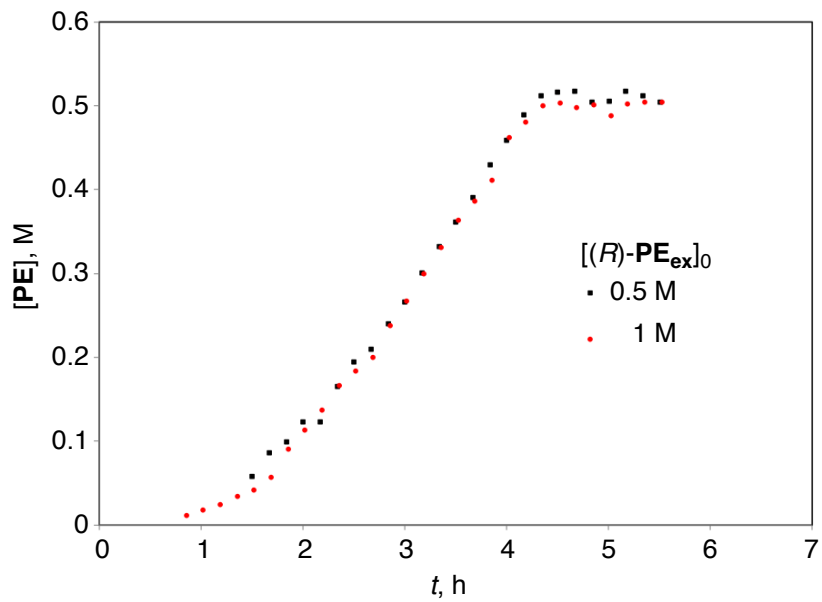


図 44. 時間に対する生成物濃度 $[PE]$ 変化. 条件: $[(R)\text{-L}]_0 = [\mathbf{A}]_0 = [t\text{BuOK}] = 2 \text{ mM}$, $[\mathbf{AP}]_0 = 0.5 \text{ M}$, $[(R)\text{-1-フェニルエタノール } ((R)\text{-PE}_{\text{ex}})]_0 = 0.5$ および 1 M , $p_{\text{H}_2} = 50 \text{ atm}$, $i\text{PrOH}$, $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

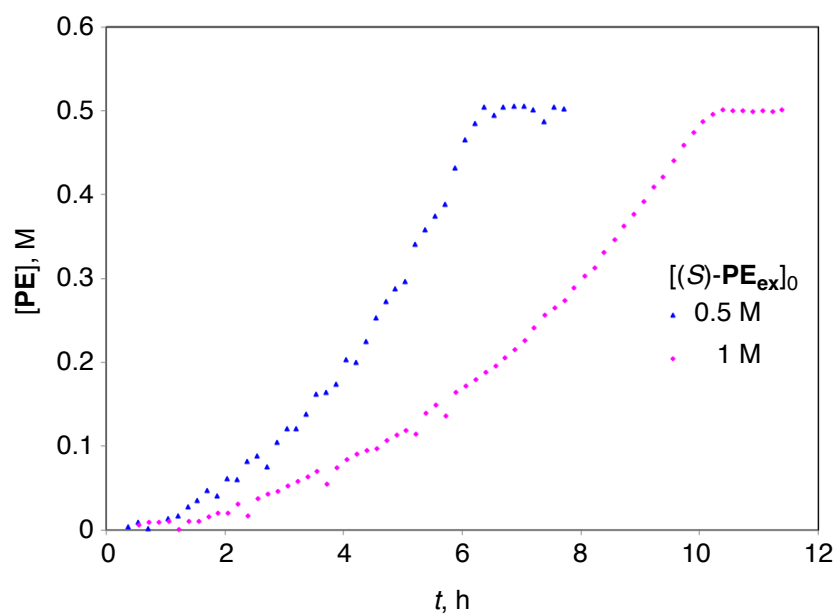


図 45. 時間に対する生成物濃度[PE]変化. 条件: $[(R)\text{-L}]_0 = [\mathbf{A}]_0 = [t\text{BuOK}] = 2 \text{ mM}$, $[\mathbf{AP}]_0 = 0.5 \text{ M}$, [(S)-1-フェニルエタノール ((S)-PE_{ex})]₀ = 0.5 および 1 M, $p_{\text{H}_2} = 50 \text{ atm}$, *i*PrOH, 25 °C.

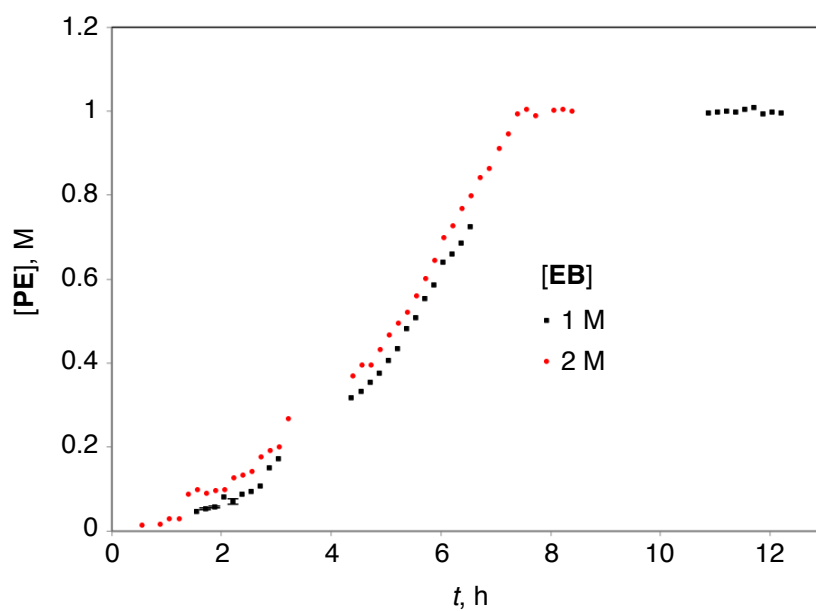


図 46. 時間に対する生成物濃度[PE]変化. 条件: $[(R)\text{-}L]_0 = [A]_0 = [t\text{BuOK}] = 2 \text{ mM}$, $[AP]_0 = 1 \text{ M}$, [エチルベンゼン (EB)] = 1 および 2 M, $p_{\text{H}_2} = 50 \text{ atm}$, $i\text{PrOH}$, $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

表 7. AP 水素化における速度論データ

[A] ₀	[L] ₀	[<i>t</i> BuOK]	<i>p</i> H ₂	[AP] ₀	<i>R</i> : <i>S</i>	<i>k</i> _{obs}	<i>k</i> ₀ <i>k</i> ₂ / <i>K</i> _{AP}
mM	mM	mM	atm	M		M h ⁻²	M ⁻² h ⁻²
2	2	2	50	2	97:3	1.00 x 10 ⁻²	3436
2	2	2	50	2	97:3	1.17 x 10 ⁻²	4016
2	2	2	50	2	97:3	1.27 x 10 ⁻²	4339
2	2	2	50	2	97:3	1.22 x 10 ⁻²	4173
0.5	2	2	50	2	96:4	1.73 x 10 ⁻³	2379
1	2	2	50	2	96:4	4.95 x 10 ⁻³	3392
4	2	2	50	2	96:4	2.09 x 10 ⁻²	3582
2	0.02	2	50	2	87:13	—	— ^a
2	0.05	2	50	2	94:6	—	— ^a
2	0.1	2	50	2	96:4	1.09 x 10 ⁻²	3754
2	0.2	2	50	2	96:4	1.42 x 10 ⁻²	4874
2	0.375	2	50	2	96:4	1.01 x 10 ⁻²	3457
2	0.5	2	50	2	97:3	9.80 x 10 ⁻³	3359
2	0.5	2	50	2	94:6	1.49 x 10 ⁻²	5107
2	0.75	2	50	2	96:4	1.35 x 10 ⁻²	4646
2	1	2	50	2	94:6	1.64 x 10 ⁻²	5615
2	1	2	50	2	96:4	1.31 x 10 ⁻²	4489
2	1.5	2	50	2	96:4	1.17 x 10 ⁻²	3997
2	3	2	50	2	96:4	8.98 x 10 ⁻³	3081
2	4	2	50	2	95:5	1.16 x 10 ⁻²	3963
2	4	2	50	2	97:3	6.35 x 10 ⁻³	2178
2	2	0	50	2	97:3	—	— ^a
1	2	0	50	2	96:4	—	— ^a
1.5	2	0	50	2	97:3	—	— ^a
4	2	0	50	2	95:5	—	— ^a
2	2	0.5	50	2	96:4	6.89 x 10 ⁻³	2363 ^a

—表 7 の続き—

2	2	1	50	2	96:4	1.15×10^{-2}	3945
2	2	3	50	2	96:4	1.29×10^{-2}	4414
2	2	4	50	2	95:5	1.05×10^{-2}	3607
2	2	5	50	2	94:6	1.28×10^{-2}	4398
2	2	7	50	2	94:6	1.55×10^{-2}	5303
2	2	10	50	2	92:8	1.44×10^{-2}	4922
2	2	20	50	2	93:7	1.52×10^{-2}	5208
2	2	2	25	2	97:3	1.57×10^{-3}	4301
2	2	2	70	2	97:3	2.89×10^{-2}	3610
2	2	2	75	2	97:3	5.12×10^{-2}	5201
2	2	2	90	2	97:3	7.67×10^{-2}	4510
2	2	2	50	0.5	94:6	4.89×10^{-2}	4196
2	2	2	50	1	94:6	2.50×10^{-2}	4287
2	2	2	50	3	96:4	4.10×10^{-3}	2110 ^a
2	2	2	50	4	95:5	1.53×10^{-3}	1048 ^a

平均 $k_0k_2/K_{AP}, M^{-2}h^{-2}$ 4.1×10^3

^a 標準条件から大きく離れるため、 k_0k_2/K_{AP} の平均値の計算からは除外した。

表 8. **CMK** および **DMPP** 水素化における速度論データ

substrate	[substrate] ₀ , M	R:S	<i>k</i> _{obs} , M h ⁻²
CMK	1	42:58	8.31 x 10 ⁻²
CMK	2	40:60	5.14 x 10 ⁻²
CMK	3	39:61	3.02 x 10 ⁻²
DMPP	0.25	93:7	2.27 x 10 ⁻²
DMPP	0.5	93:7	1.97 x 10 ⁻²
DMPP	1	93:7	1.67 x 10 ⁻²

表 9. 添加剤存在下での **AP** 水素化における速度論データ

additive	[additive] ₀ , M	[AP], M	k_{obs} , M h ⁻²
(R)-PE	0.5	0.5	2.94×10^{-2}
(R)-PE	1	0.5	2.87×10^{-2}
(S)-PE	0.5	0.5	1.25×10^{-2}
(S)-PE	1	0.5	4.79×10^{-3}
EB	1	1	1.70×10^{-2}
EB	2	1	2.41×10^{-2}

Hammett プロット

水素化反応における操作は、**AP** の水素化における一般操作と同様にしておこなった。4-*X*-C₆H₄COCH₃ (*X* = CH₃O、CH₃、H および CF₃) 型基質の水素化結果に関しては、既に報告しているデータを用いた¹⁴。以下に4-*Y*-C₆H₄-BINAN-H-Py (*Y* = CH₃O、(CH₃)₂N および CF₃) を用いた水素化反応の反応条件を **AP**、**A**、配位子、*t*BuOK、*i*PrOH、*p*H₂ (atm)、温度、反応時間、収率、*er* の順に列記する。収率および *er* は反応混合物の GC 分析により決定した(速度論実験を参照)。

(*R*)-4-(CH₃O)C₆H₄-BINAN-H-Py : 反応条件、**AP** 5.0 mmol (0.58 mL); Ru(π -CH₂C(CH₃)CH₂)₂(cod) 5 μ mol; 配位子 5 μ mol; *t*BuOK 5 μ mol; *i*PrOH 2.5 mL; H₂ 50 atm; 25 °C; 15 h; 97%収率; *R:S* = 97:3。

(*R*)-4-((CH₃)₂N)C₆H₄-BINAN-H-Py : 反応条件、**AP** 5.0 mmol (0.58 mL); Ru(π -CH₂C(CH₃)CH₂)₂(cod) 5 μ mol; 配位子 5 μ mol; *t*BuOK 5 μ mol; *i*PrOH 2.5 mL; H₂ 50 atm; 25 °C; 18 h; 98%収率; *R:S* = 96:4。

(*R*)-4-CF₃C₆H₄-BINAN-H-Py : 反応条件、**AP** 5.0 mmol (0.58 mL); Ru(π -CH₂C(CH₃)CH₂)₂(cod) 5 μ mol; 配位子 5 μ mol; *t*BuOK 5 μ mol; *i*PrOH 2.5 mL; H₂ 50 atm; 25 °C; 15 h; 97%収率; *R:S* = 96:4。

同位体標識実験

同位体標識実験は *i*PrOH の代わりに(CH₃)₂CDOH を用いて、標準条件においておこなった (**AP** (233 μ L, 2 mmol), 48 h; 変換率, >99%; 単離収率, 96% (230 mg); *R:S* = 94:6)。得られた生成物(~15 mg)を分取 HPLC (条件: カラム,

CHIRALCEL OD-H (20 mm x 25 cm) ; 溶媒, 98:2 ヘキサン-*i*PrOH; 流速, 8 mL/min; 温度, 25 °C; 検出波長, 254 nm; (*R*)-**PE** の t_R , 34.7 min; (*S*)-**PE** の t_R , 44.2 min) により分離し、それぞれのエナンチオマー(*R*)-**PE** (8.43 mg) および(*S*)-**PE** (0.42 mg) を得た。それぞれの生成物エナンチオマーを $^1\text{H-NMR}$ により分析 (アセトン- d_6 , relaxation time = 30 sec) し、それぞれ (C(1)H、C(2)H、OH、*Cortho*-H、*Cmeta*-H および *Cpara*-H (標準)) の水素原子の信号強度を、標準条件における生成物のものと比較することにより、重水素化率を決定した (図 20)。

(CH_3)₂CDOH 溶媒から得られた **PE** の ^1H 信号強度、*i*PrOH 溶媒から得られた **PE** の ^1H 信号強度およびそれらの比 (括弧内に表記) を以下に示す。(*R*)-**PE**: C(1)H, 1.015/1.024 (0.991); C(2)H, 2.989/3.000 (0.996); OH, 0.976/1.028 (0.950); *Cortho*-H, 1.996/1.983 (1.007); *Cmeta*-H, 2.001/1.998 (1.001); *Cpara*-H, 1.000/1.000 (1.000)。

(*S*)-**PE**: C(1)H, 1.014/1.024 (0.990); C(2)H, 3.015/3.000 (1.005); OH, 0.972/1.028 (0.945); *Cortho*-H, 1.997/1.994 (1.007); *Cmeta*-H, 2.007/1.998 (1.005); *Cpara*-H, 1.000/1.000 (1.000)。

参考文献および脚注

- (1) (a) Calvin, M. *Trans. Faraday Soc.* **1938**, *34*, 1181–1191. (b) Calvin, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2230–2234.
- (2) (a) James, B. R. *Homogeneous Hydrogenation*; Wiley: New York, 1974; pp 1–525. (b) Birch, A. J.; Williamson, D. H. *Org. React.* **1976**, *24*, 1–186. (c) James, B. R. Addition of Hydrogen and Hydrogen Cyanide to Carbon–Carbon Double and Triple Bonds. In *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G.; Stone, F. G. A.; Abel, E. W., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1982; Vol. 8, pp 285–369. 最近の総説 : (d) Tsukamoto, M.; Kitamura, M. Reduction by Homogeneous Catalysis or Biocatalysis. In *Science of Synthesis, Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*; Hiemstra, H.; Schaumann, E., Eds.; Thieme: Stuttgart, 2009; Vol. 48, Chapter 48.1.3.6.2, pp 341–357.
- (3) Schrock, R. R.; Osborn, J. A. *Chem. Commun.* **1970**, 567–568.
- (4) (a) Bonvicini, P.; Levi, A.; Modena, G.; Scorrano, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 1188–1189. (b) Tanaka, M.; Watanabe, Y.; Mitsudo, T.; Iwane, H.; Takegami, Y. *Chem. Lett.* **1973**, *2*, 239–240. (c) Sih, C. J.; Heather, J. B.; Peruzzotti, G. P.; Price, P.; Sood, R.; Lee, L.-F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1676–1677. (d) Solodar, J. *Chem. Technol.* **1975**, 421–423. (e) Levi, A.; Modena, G.; Scorrano, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 6–7. (f) Heil, B.; Törös, S.; Vastag, S.; Markó, L. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *94*, C47–C48. (g) Hayashi, T.; Mise, T.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4351–4354. (h) Fiorini, M.; Marcati F.; Giongo, G. M. *J. Mol. Catal.* **1977/1978**, *3*, 385–387. (i) Ojima, I.; Kogure, T.; Achiwa, K. *J. Chem.*

- Soc., Chem. Commun.* **1977**, 428–430. (j) Törös, S.; Heil, B.; Kollár, L.; Markó, L. *J. Organomet. Chem.* **1980**, *197*, 85–86.
- (5) (a) Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856–5858. (b) 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. 同様に下記参照 : (c) Kitamura, M.; Nakatsuka, H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 842–846. (d) Noyori, R.; Kitamura, M.; Ohkuma, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5356–5362.
- (6) 総説および書籍 : (a) Noyori, R.; Kitamura, M. *Enantioselective Catalysis with Metal Complexes. An Overview.* In *Modern Synthetic Methods*; Scheffold, R., Ed.; Springer: Verlag, 1989; pp 115–198. (b) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022. (c) Kitamura, M.; Noyori, R. *Hydrogenation and Transfer Hydrogenation.* In *Ruthenium in Organic Synthesis*; Murahashi, S.-I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004; pp 3–52. (d) Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Noyori, R. *Ligand Design for Catalytic Asymmetric Reduction.* In *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*; Mikami, K.; Lautens, M., Eds.; John Wiley Sons: Weinheim, Germany, 2007; pp 1–32.
- (7) DACatの原点となる反応 : (a) Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071–6072. (b) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49–69. Redox-介在型 DACat : (c) Kitamura, M.; Miyata, K.; Seki, T.; Vatmurge, N.; Tanaka, S. *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85*, 1121–1132.
- (8) Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4053–4054.
- (9) (a) Ohkuma, T.; Ooka, H.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*

1995, *117*, 2675–2676. (b) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40–73. *tert*-アルキルケトン類の不斉水素化は下記を参照 : (c) Ohkuma, T.; Sandoval, C. A.; Srinivasan, R.; Lin, Q.; Wei, Y.; Muñiz, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8288–8289.

(10) (a) Shang, G.; Li, W.; Zhang, X. Transition Metal-Catalyzed Homogeneous Asymmetric Hydrogenation. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*; 3rd ed.; Ojima, I., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, New Jersey, 2010; pp 343–436. (b) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029–3069.

(11) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, *299*, 1691–1693.

(12) Ohgo, Y.; Takeuchi, S.; Yoshimura, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 583.

(13) ジアミン–Ru, –Rh, –I もしくは–Pd : (a) Pinel, C.; Gendreau-Diaz, N.; Bréhéret, A.; Lemaire, M. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **1996**, *112*, L157–L161. (b) Ito, M.; Hirakawa, M.; Murata, K.; Ikariya, T. *Organometallics* **2001**, *20*, 379–381. (c) Hedberg, C.; Källström, K.; Arvidsson, P. I.; Brandt, P.; Andersson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15083–15090. (d) Utsumi, N.; Tsutsumi, K.; Watanabe, M.; Murata, K.; Arai, N.; Kurono, N.; Ohkuma, T. *Heterocycles* **2010**, *80*, 141–147. Schiff 塩基–Ru : (e) Karamé, I.; Jahjah, M.; Messaoudi, A.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1569–1581. チオウレア–Ru : (f) Tommasino, M. L.; Casalta, M.; Breuzard, J. A. J.; Lemaire, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4835–4841. N₄ 配位子の重要性は下記を参照 : (g) He, Y.-M.; Fan, Q.-H. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2497–2504. (h) Yoshimura, M.; Tanaka, S.; Kitamura, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3635–3640.

- (14) Huang, H.; Okuno, T.; Tsuda, K.; Yoshimura, M.; Kitamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8716–8717.
- (15) H-BINAN-H-Py : Goodwin, H. A.; Lions, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5013–5023.
- (16) Powell, J.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc. A* **1968**, 159–161.
- (17) Ishibashi, Y.; Bessho, Y.; Yoshimura, M.; Tsukamoto, M.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7287–7290.
- (18) (a) Stebler-Röthlisberger, M.; Ludi, A. *Polyhedron* **1986**, *5*, 1217–1221. (b) Luginbühl, W.; Zbinden, P.; Pittet, P. A.; Armbruster, T.; Bürgi, H.-B.; Merbach, A. E.; Ludi, A. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 2350–2355.
- (19) Lindsay, A. J.; Wilkinson, G.; Motevalli, M.; Hursthouse, M. B. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1985**, 2321–2326.
- (20) 詳細は実験の部を参照
- (21) (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) Clapham, S. E.; Hadzovic, A.; Morris, R. H. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2201–2237. (d) Abbel, R.; Abdur-Rashid, K.; Faatz, M.; Hadzovic, A.; Lough, A. J.; Morris, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1870–1882. (e) Hadzovic, A.; Song, D.; MacLaughlin, C. M.; Morris, R. H. *Organometallics* **2007**, *26*, 5987–5999. (f) O, W. W. N.; Lough, A. J.; Morris, R. H. *Organometallics* **2011**, *30*, 1236–1252.
- (22) (a) Daley, C. J. A.; Bergens, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3680–3691. (b)

Hamilton, R. J.; Leong, C. G.; Bigam, G.; Miskolzie, M.; Bergens, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4152–4153. (c) Hamilton, R. J.; Bergens, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13700–13701. (d) Hamilton, R. J.; Bergens, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11979–11987. (e) Takebayashi, S.; Bergens, S. H. *Organometallics* **2009**, *28*, 2349–2351. (f) Takebayashi, S.; Dabral, N.; Miskolzie, M.; Bergens, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9666–9669.

(23) (a) Yamakawa, M.; Yamada, I.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2818–2821. (b) Sandoval, C. A.; Ohkuma, T.; Muñoz, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13490–13503. (c) Sandoval, C. A.; Ohkuma, T.; Utsumi, N.; Tsutsumi, K.; Murata, K.; Noyori, R. *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 102–110. (d) Ohkuma, T.; Utsumi, N.; Tsutsumi, K.; Murata, K.; Sandoval, C. A.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8724–8725.

(24) (a) Zhang, J.; Leitun, G.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10840–10841. (b) Zhang, J.; Leitun, G.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1113–1115.

(25) Precht, M. H. G.; Ben-David, Y.; Giunta, D.; Busch, S.; Taniguchi, Y.; Wisniewski, W.; Görls, H.; Mynott, R. J.; Theyssen, N.; Milstein, D.; Leitner, W. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1539–1546.

(26) Goliaszewski, A.; Schwartz, J. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5779–5789.

(27) (a) vom Stein, T.; Weigand, T.; Merckens, C.; Klankermayer, J.; Leitner, W. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 439–441. (b) vom Stein, T.; Meuresch, M.; Limper, D.; Schmitz, M.; Hölscher, M.; Coetzee, J.; Cole-Hamilton, D. J.; Klankermayer, J.; Leitner,

- W. J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13217–13225.
- (28) (a) Bau, R.; Teller, R. G.; Kirtley, S. W.; Koetzle, T. F. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 176–183. (b) Venanzi, L. M. *Coord. Chem. Rev.* **1982**, *43*, 251–274.
- (29) (a) Six, C.; Gabor, B.; Görls, H.; Mynott, R.; Philipps, P.; Leitner, W. *Organometallics* **1999**, *18*, 3316–3326. (b) Schweda, L.; Nader, A.; Menzel, R.; Biletzki, T.; Johne, C.; Görls, H.; Imhof, W. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 2076–2082.
- (30) Hasanayn, F.; Morris, R. H. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 10808–10818.
- (31) Henson, N. J.; Martin, R. L.; Gordon, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3505–3521.
- (32) (a) Hartmann, R.; Chen, P. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1353–1359. (b) Hartmann, R.; Chen, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3581–3585.
- (33) John, J. M.; Takebayashi, S.; Dabral, N.; Miskolzie, M.; Bergens, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8578–8584.
- (34) Chiang, Y.; Kresge, A. J.; Santaballa, J. A.; Wirz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5506–5510.
- (35) Mehta, S. P. S.; Mehrotra, R. N. *Transition Met. Chem.* **1991**, *16*, 402–406.
- (36) Wade, L. G. *Organic Chemistry*; Prentice Hall: New Jersey, 1999.
- (37) Ru O-エノラートおよび Rh O-エノラート：参考文献 21b. (a) Hartwig, J. F.; Bergman, R. G.; Andersen, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3234–3236. (b) Slough, G. A.; Bergman, R. G.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 938–949. Ru C-エノラートが阻害要因となる可能性に関しては参考文献 23c を参照.

- (38) NH- π 安定化も関与し得る。最近の報告は下記参照 : Sandoval, C. A.; Shi, Q.; Liu, S.; Noyori, R. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1221–1224.
- (39) Soai, K.; Shibata, T.; Morioka, H.; Choji, K. *Nature* **1995**, *378*, 767–768.
- (40) 水素濃度は p_{H_2} が 50 atm において 0.18 M と見積った。参考; Brunner, E. *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1979**, *83*, 715–721.
- (41) 酸素原子上の孤立電子対のうち、アリール基に対して cis のものが選択された場合、時計回り反時計回りの関係は変化し得る。
- (42) Singleton, A. D.; Thomas, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9357–9358.
- (43) $^1\text{H-NMR}$ の測定条件において **B** は最大 10/177 mM しか生成しないため、 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2$ および COD の観測は困難である (図 7)。
- (44) k_0 の値は、 $^1\text{H-NMR}$ 解析における S/N 比 177 から最大でも $6.46 \times 10^{-3} \text{ M}^{-2} \text{ h}^{-1}$ と見積った (図 7b)。 k_0 , $[\text{H}_2] = 0.18 \text{ M}$, $[\text{AP}]_0 = 2 \text{ M}$ および $k_0 k_2 / K_{\text{AP}} = 4.1 \times 10^3 \text{ M}^{-2} \text{ h}^{-2}$ の値から、**A** から **B** への反応頻度 ($v_0 / [\text{A}]_0 = k_0 [\text{H}_2]^2$) および **B** 触媒水素化反応の回転頻度 ($v_2 / [\text{Ru}_{\text{cycle}}] = k_2 [\text{H}_2] / K_{\text{AP}} [\text{AP}]_0 = (k_0 k_2 / K_{\text{AP}}) (1/k_0) ([\text{H}_2] / [\text{AP}]_0)$) はそれぞれ $> 2.1 \times 10^{-4} \text{ h}^{-1}$ および $< 5.7 \times 10^4 \text{ h}^{-1}$ と見積った。但し、 v_0 は $-\text{d}[\text{A}]/\text{dt} = k_0 [\text{A}]_0 [\text{H}_2]^2$ 、 v_2 は $\text{d}[\text{PE}]/\text{dt} = k_2 [\text{Ru}_{\text{cycle}}] [\text{H}_2] / K_{\text{AP}} [\text{AP}]_0$ とする。
- (45) 反応例は下記参照 : (a) Brunel, J. M.; Heumann, A.; Buono, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1946–1949. (b) Makio, H.; Kashiwa, N.; Fujita, T. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 477–493.
- (46) Horvath, I. T.; Millar, J. M. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1339–1351.
- (47) Wavefunction, version 10; Wavefunction, Inc.: Irvine, CA, 2005–2013.
- (48) Yoshimura, M.; Muraoka, T.; Nakatsuka, H.; Huang, H.; Kitamura, M. *J. Org.*

Chem. **2010**, *75*, 4315–4318.

(49) Berkessel, A.; Sebastian-Ibarz, M. L.; Müller T. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6567–6570.

論文一覽

副論文

(1) Mechanism of Asymmetric Hydrogenation of Aromatic Ketones Catalyzed by a Combined System of Ru(π -CH₂C(CH₃)CH₂)₂(cod) and the Chiral sp²N/sp³NH Hybrid Linear N₄ Ligand Ph-BINAN-H-Py

Nakatsuka, H.; Yamamura, T.; Shuto, Y.; Tanaka, S.; Yoshimura, M.; Kitamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8138–8149.

参考論文

(1) Asymmetric Hydrogenation of *tert*-Alkyl Ketones: DMSO Effect in Unification of Stereoisomeric Ruthenium Complexes

Yamamura, T.; Nakatsuka, H.; Tanaka, S.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9313–9315.

(2) Reaction of Frustrated Lewis Pairs with Ketones and Esters

Xu, B.-H.; Yanez, R. A. A.; Nakatsuka, H.; Kitamura, M.; Fröhlich, R.; Kehr, G.; Erker, G. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1347–1356.

(3) Double Arylation of Acetylenedicarboxylate with B(C₆F₅)₃

Nakatsuka, H.; Fröhlich, R.; Kitamura, M.; Kehr, G.; Erker, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 1163–1166.

(4) Mechanistic insight into NOYORI asymmetric hydrogenations

Kitamura, M.; Nakatsuka, H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 842–846.

(5) Desymmetric hydrogenation of a *meso*-cyclic acid anhydride toward biotin synthesis

Yoshimura, M.; Tsuda, K.; Nakatsuka, H.; Yamamura, T.; Kitamura, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 10006–10010.

(6) Synthesis of 3,3'-Diaryl-Substituted 2,2'-Diamino-1,1'-binaphthyl and Its Derivatives

Yoshimura, M.; Muraoka, T.; Nakatsuka, H.; Huang, H.; Kitamura, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4315–4318.

(7) First total synthesis and biological evaluation of the cyclic heptapeptide rhizonin A

Nakatsuka, H.; Shimokawa, K.; Miwa, R.; Yamada, K.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 186–188.

謝辞

本研究は、名古屋大学大学院創薬科学研究科基盤創薬学専攻、北村雅人教授の指導下でおこないました。常に適切かつ熱心なご助言、ご鞭撻を賜りました先生に心より厚くお礼申し上げます。

論文の提出にあたり、内容を精査し、ご指導いただきました齋藤進教授に深くお礼申し上げます。伊丹健一郎教授、山口茂弘教授をはじめとする理学研究科ならびに物質科学国際研究センターの先生方に感謝致します。実験操作、報告書の執筆法等を懇切丁寧に初歩から指導していただきました吉村正宏博士、田中慎二博士に心よりお礼申し上げます。

先駆的な結果を成し、貴重な成果を残していただいた都築正博修士、実験に協力いただきました山村知也修士および首藤義景修士に感謝いたします。常に暖かく励まし指導していただきました、下川淳博士をはじめとする野依記念物質科学研究館 608 号室で実験研究をされている皆さま方に、深く感謝いたします。実験研究を支援して下さいましたガラス工作室の野田敏昭氏、夏目秀子氏、岡本久和氏、名古屋大学物質科学国際研究センター化学測定機器室の尾山公一氏、前田裕氏に感謝いたします。きめ細やかなご配慮と適切なお助言を下さいました中村ゆり子氏にお礼申し上げます。

なお、本研究を遂行するにあたり、日本学術振興会特別研究員(DC2 23005914)、グローバル COE プログラム、リーディング大学院プログラムそれぞれのご援助を頂きました。ここに記して感謝いたします。

最後になりましたが、常に高い視点で、また広い視野で私どもを見守って下さいました、名古屋大学特別教授および国立研究開発法人科学技術振興機構研

究開発戦略センターセンター長野依良治先生に心から感謝いたします。

平成 28 年

有機合成化学グループ

中塚 宏志