

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 中 根 智 志

論 文 題 目

PN(H)N型配位子をもつRu錯体のfacial選択的合成

および官能基化/非官能基化ケトン類の

不斉水素化反応機構

論文審査担当者

主 査	名古屋大学教授	北 村	雅 人
委 員	名古屋大学教授	山 本	芳 彦
委 員	名古屋大学教授	布 施	新 一 郎
委 員	名古屋大学 助教	田 中	慎 二

論文審査の結果の要旨

申請者は、キラルなビナフチル骨格をもつ直線性 $sp^3P/sp^3NH/sp^2N$ 混合配位子の開発およびそのfacial (*fac*) 錯体形成能と触媒機能に関する研究を行った。その結果、i) キラル配位子PN(H)N (2'-(diphenylphosphino)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-[1,1'-binaphthalen]-2-amine) とPh-PN(H)Nが*fac*選択的に正八面体錯体を形成する手法を確立し、そのRu(II)錯体が立体要請度の高い単純および官能基化された両ケトンに対して高性能不斉水素化触媒として機能することを見出した。次に、ii) その反応機構を解明するとともに、iii) エステルの化学選択的水素化および α 位二置換1,1ジエステルのエナンチオ場選択的水素化法に展開した。はじめて純化学的にマロン酸ジエステル誘導体を非対称化した成功例である。これらの成果は創薬有機化学研究に貢献するものであり、博士(創薬科学)の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。以下に具体的に説明する。

i) 不斉多座配位子の金属錯体における幾何異性制御はその触媒機能発現の成否と性能向上に直結する。申請者は「三種類の異なった配位原子・混成をもつ直線性の三座配位子が*fac*正八面体六配位錯体を選択的に生成するための手法」の確立に取り組んだ。同一ないし二種類の配位原子をもつmeridional (*mer*) 選択性配位子や冠状・分岐構造をもつ*fac*選択性配位子に関してはその高い対称性や構造的堅固性から配位子合成も幾何制御も容易であり関連研究例は極めて多い。一方、標的とする配位子は非対称かつ構造的に柔軟であるため*fac*選択性の獲得は容易ではなく、前例がない。反応性の獲得には「触媒サイクル構成種の移行過程において適度な柔軟構造が必要」「活性種の立体選択的発生には三つの配位場に異なった軌道・電子的摂動が必要」との考えから、適度な柔軟性をもつビナフチル骨格に $sp^3P/sp^3NH/sp^2N$ を配位原子に組み入れたPN(H)Nを基準配位子に、中心金属に六配位になりやすいRu(II)を取り上げ、(a) PN(H)N構造の修飾による配座規制、(b) *fac*特異的補助配位子による立体制御、を指針に研究した。その結果、PN(H)Nのビナフチル3位にPh基を導入したPh-PN(H)Nと $[RuCl_2(dmsO)_3]_2$ から選択的かつ定量的に*fac*- $RuCl_2(Ph-PN(H)N)(dmsO)$ 錯体を得る方法と、PN(H)Nと $[Ru(\eta^3-C_6H_6)(CH_3CN)_3](BF_4)_2$ から強制的にPN(H)Nを*fac*配位させた後に、 η^3 ベンゼン配位子を π アクセプター性の高いDMSO補助配位子に交換して*fac*- $[Ru(PN(H)N)(dmsO)_3](BF_4)_2$ (PN(H)N-Ru) を得る手法を確立した。これらの*fac*錯体を用いてケトンのNoyori型不斉水素化を検証したところ、予想通り、高い反応性が得られることを確認した。さらに、このRu錯体は官能性・非官能性を問わず立体要請度の高いケトンであれば、ほぼ光学的に純粋な第二級アルコールに水素化できることが明らかになった。これまで、基質の構造に応じて触媒を変える必要があったが、本触媒系は両型の基質に適用できる。

ii) Noyori 反応の触媒機構に対する興味は高く、国際水準でその全貌解明に取

り組まれている。とくに、塩基性条件で機能する Noyori 型触媒では「PN(H)N-Ru と *t*-BuOK 塩基から発生する PN(K)N-Ru は活性種なのか？活性種であるならばその反応性は？」が論争の的となっている。申請者は、重窒素標識配位子を用いた核磁気共鳴分光、X 線回折、速度論等の実験および速度式解析に基づく速度論の模擬実験を行い、新触媒系の機構を追究した。その結果、PN(H)N-Ru と PN(K)N-Ru は反応条件下、平衡にあり、ケトン基質の α 水素原子の酸性度に応じて、二つの触媒サイクルの貢献度が大きく変化することを明確に示した。単純ケトンでは、標準条件下、PN(H)N-Ru と PN(K)N-Ru の二つのサイクルは 80:20 の比率で回転し、 β ケトエステルでは、PN(H)N-Ru サイクルのみになる。さらに、本触媒反応系への 2,2,2 クリプタンドの添加効果を詳細に解析することによって、模擬実験結果の正当性を実験的に確認した。NH 種と NK 種の反応への貢献度を定量的に示したはじめての例であり、Noyori 型水素化の機構に対する理解を格段に深めることができた。

iii) 化学量論量の LiAlH_4 を用いるエステル還元から環境付加低減性の触媒的水素化への脱却は、1981 年の Pez の報告以来、有機合成分野における懸案課題の一つとして精力的に研究が進められてきた。現在では、0.001 モル%の触媒量でもエステルを第一級アルコールに変換する触媒系が報告されるに至っており、すでにエステルの触媒的水素化は確立されたとしてよい。しかし、高活性が故に二種類のエステルを識別することはできない。従って、対称性ジエステルを非対称化することもできない。申請者は、ii) の機構解明研究から得た「ケトン C=O 結合へのヒドリド供給やエナンチオ面選択に対する理解」「 β ケトエステル水素化の β ヒドロキシエステル生成物はジオールに水素化されないという知見」に加え「カルボニル基の誘引効果による 1,1 ジエステルにおける β カルボニル基の求電子活性の向上」をもとに、「1,1 ジエステルの化学選択的水素化」と「対称性 1,1 ジエステルの非対称化によるエナンチオ場選択的四級不斉炭素中心の構築」の確立に取り組んだ。その結果、PN(H)N-Ru 錯体を用いて化学選択的に 1,1 ジエステル部のみを β ヒドロキシエステルに水素化する条件を確立した。二つのエステル部が二炭素以上離れた 1,*n* ジエステル ($n \geq 2$) では反応性は消失する。多くのエステル基を有する化合物においても、1,1 ジエステル部のみを選択的に水素化することができる。さらに、エステルの α 位にベンジル基を有する α 二置換基質を用いるとエナンチオ場選択的に一つのエステル部のみが水素化されて、第四級不斉炭素中心を構築することもできる。ベンジル基の電子供与性を高めるとエナンチオ選択性は 99:1 まで向上する。酵素による不斉加水分解法でも 1,1 ジエステル型基質の非対称化は難しく、純化学的手法の報告例はない。現段階では、基質適用性が低い、今後の展開が強く期待される。