

光学活性ロジウム錯体を用いた触媒的水素化反応

日大生産工(院) ○小山 和大 日大生産工 津野 孝
レーゲンスブルグ大 ヘンリ ブルナー

1 緒言

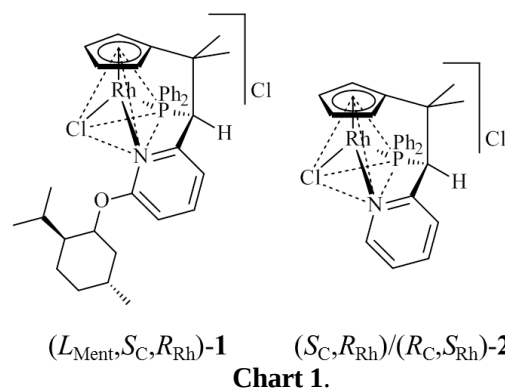
エナンチオマーやジアステレオマーといった異性体は、構成元素が同じであるにも関わらず、生理活性や光学特性が大きく異なるため、医薬・農薬、香料、機能性色素など様々な分野の化学工業製品において、その純度が極めて重要である。触媒的不斉合成¹⁾は、光学活性な化合物を合成化学的に得る手段として有用であり、より活性・選択性の高い新規触媒の研究・開発が行われている。2001年、Noyoriらの「キラル触媒による不斉反応の研究」に対し、ノーベル賞が授与されたように、一方の鏡像体を選択的に創生する不斉合成は、合成化学者が常に挑戦し続けねばならないテーマである。この不斉合成に対して、合成容易な単座または二座不斉配位子を伴った金属錯体の貢献は極めて大きい。それら金属錯体は、不斉触媒として各反応に用いられており、代表的な錯体にハーフサンドイッチ型金属錯体[(Arene)MLL'X]がある。配位子が全て異なる[(Arene)MLL'X]は、中心金属核が不斉炭素同様、四面体構造を取りキラリティを有する。この光学活性金属錯体を触媒的反応に用いた時、触媒的反応の第一段階として配位子交換反応が進行し、この生成物の立体化学が、不斉触媒能に大きく影響する²⁾。これら錯体は、配位子の解離に伴う金属核の異性化が予想され、不斉保持が困難となり、不斉合成の際、十分な光学純度が得られないことが多い。また、配位子の脱離による、錯体の分解及び触媒活性の低下、副反応の進行が問題となる。従って、不斉触媒を設計する上で、異性化の抑制及び錯体の安定性を向上させる事は極めて重要な要素となる。

これら問題点を解決する光学活性三座配位子CpHN(Ment)Pは、不斉炭素上に金属に対して結合エネルギーが異なる三つの配位子を有する。この様な、1つの軸で固定された、光学活性三座配位子は極めて珍しく、世界でも類を見ないものであり、この配位子を伴った金属錯体は、極めて優秀かつ多様な不斉触媒の機能が期待

できる。しかしながら、光学活性三座配位子を伴った金属錯体の触媒活性ならびに有用性については極めて興味深い事項であるが、未だ詳細な検討は行われていない。

ケトン等のカルボニル化合物を還元し、光学活性アルコールを得る水素化反応は、不斉合成の代表例の1つである。この反応から得られる光学活性アルコールは、天然化合物や医薬品の原料となり、それらを選択的に合成することは工業的側面からも極めて興味深い。2-プロパノールを水素源としたアセトフェノンの不斉水素化反応は、触媒の有用性を検討するに適切なモデル反応である。

今回演者らは、光学活性Rh錯体(L_{Ment}, S_C, R_{Rh})-[CpN(Ment)P]RhCl]Cl (**1**, Chart 1, left)³⁾とその対象ラセミ錯体(S_C, R_{Rh})/(R_C, S_{Rh})-[(CpNP)RhCl]Cl (**2**, Chart 1, right)を用いて、アセトフェノンの触媒的水素化反応について検討を行なった。



2 実験

錯体**1**または**2** (5×10^{-3} mmol)のCH₂Cl₂ 溶液 (0.6 mL)にAgPF₆ (2.5 mg, 1×10^{-2} mmol)を加え、室温で2 h攪拌した。析出した塩化銀を除去し、触媒溶液を調製した。この溶液にアセトフェノン (0.01 mL, 0.1 mmol), 2-プロパノール (0.5 mL), KO^tBu (56 mg, 5×10^{-3} mmol)を加え触媒反応を行った。 β -DEX 120を装着したガスクロマトグラフィを用い反応を追跡した。

Catalytic Hydrogenation by Optically Active Rhodium Complexes

Kazuhiro KOYAMA, Takashi TSUNO, and Henri BRUNNER

3 結果・考察

錯体**1**および**2**を用いた水素化反応の結果をTable 1に示す。293 Kでは、錯体**1**, **2**共にアセトフェノンから1-フェニルエタノールへの転化率は99%以上であったのに対し、353 Kでは、それぞれ87%, 75%であった。温度の上昇に伴い反応は促進されたが、系中に黒色の沈殿物の生成が認められ、触媒の失活が示唆された。293 Kでは、錯体の分解が比較的遅く進行し、溶液中で安定に存在するため、転化率が高い値を示すと考えられる。また、錯体**1**の系において、生成物は反応開始時から常に(*R*)-1-フェニルエタノールが過剰に得られたが、不斉収率は20%eeであった。

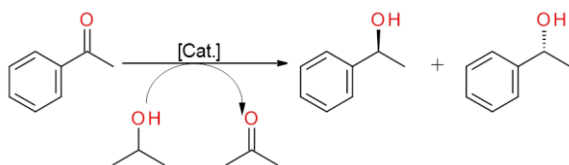
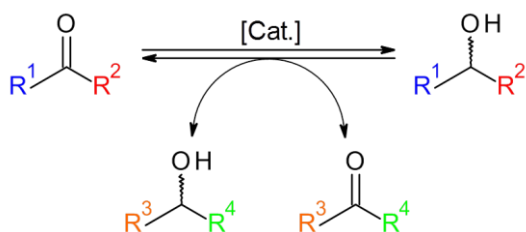


Table 1. Asymmetric hydrogenation reaction of acetophenone catalyzed by **1** and **2**^a.

catalyst	temp. K	time h	conv. ^b %
(<i>L</i> _{Ment} , <i>S</i> _C , <i>R</i> _{Rh})- 1	293	55	>99
(<i>L</i> _{Ment} , <i>S</i> _C , <i>R</i> _{Rh})- 1	353	29	87
(<i>S</i> _C , <i>R</i> _{Rh})/(<i>R</i> _C , <i>S</i> _{Rh})- 2	293	56	>99
(<i>S</i> _C , <i>R</i> _{Rh})/(<i>R</i> _C , <i>S</i> _{Rh})- 2	353	29	75

^aAcetophenone (0.1 mmol), catalyst (0.005 mmol), 2M-KO^tBu/2-propanol (2.5 mL). ^bDetermined by GC analysis using a β -DEX 120 capillary column.



Scheme 1. Catalytic hydrogenation of acetophenone with 2-propanol, and reverse reaction from acetone with 1-phenylethanol.

今回行なったアセトフェノンの触媒的水素化反応では、水素源、生成物が共に第2級アルコールであることから、生成した第2級アルコールが水素源として働く逆反応が考えられる(Scheme 1)。即ち、酸化還元反応が繰り返され、転化率、不斉収率の低下が予測される⁴⁾。この様な系にも関わらず、錯体**1**, **2**は293 Kにおいて転化率99%以上と非常に高い値を示したことから、触媒的水素化反応における良好な触媒

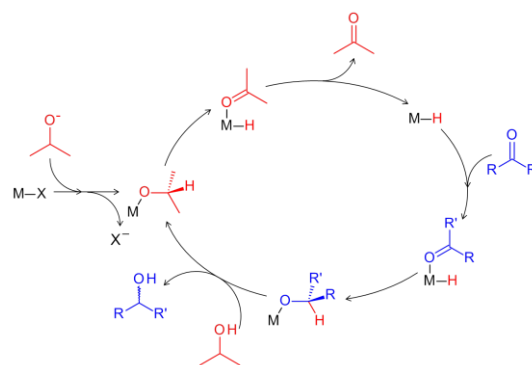


Figure 2. Catalytic asymmetric hydrogenation mechanism with organometallic complexes.

であると言える。しかし、錯体**1**の不斉収率は満足すべき値ではない。

不斉合成において、高選択性を達成するには、触媒による基質の固定化が非常に重要である。Noyoriらが報告した、不斉水素化反応において触媒が不飽和中間体を経由しヒドリド錯体を形成する反応機構が提案されている(Figure 2)^{4,5)}。このヒドリド錯体のH配位子及び隣接する配位子と基質が水素結合を介して固定され、高選択的水素化反応を達成した。今回用いた錯体**1**では、1で述べたように金属核が3点で保持されていることから不飽和中間体Lewis酸サイトのキラリティは保持されるが、水素還元を受ける際のケトンの面選択性に対して設計を検討する必要があることが明らかとなった。

4 参考文献

- 1) Bergin, E. *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B: Org. Chem.* **2012**, 108, 353–371.
- 2) Brunner, H.; Tsuno, T. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 1501–1510.
- 3) Brunner, H.; Köllnberger, A.; Mehmood, A.; Tsuno, T.; Zabel, M. *Organometallics* **2004**, 23, 4006–4008; Brunner, H.; Köllnberger, A.; Mehmood, A.; Tsuno, T.; Zabel, M. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 4244–4262; Tsuno, T.; Brunner, H.; Katano, S.; Kinjyo, N.; Zabel, M. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 2739–2747.
- 4) Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2521–2522. Touge, T.; Hakamata, T.; Nara, H.; Kobayashi, T.; Sayo, N.; Saito, T.; Koyaki, Y.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14960–14963.
- 5) Yamakawa, M.; Ito, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1466–1478. Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashiguchi, S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7931–7944.