T2R2 東京科学大学 リサーチリポジトリ Science Tokyo Research Repository

論文 / 著書情報 Article / Book Information

題目(和文)	協奏機能キラルルテニウムアミド触媒を用いる不斉マイケル付加反応 の開発			
Title(English)				
著者(和文)	渡辺 正人			
Author(English)	Masato Watanabe			
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:乙第4112号, 授与年月日:2015年3月31日, 学位の種別:論文博士, 審査員:桑田 繁樹,田中 健,田中 浩士,髙尾 俊郎,伊藤 繁和			
Citation(English)	Degree:, Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:乙第4112号, Conferred date:2015/3/31, Degree Type:Thesis doctor, Examiner:,,,,			
 学位種別(和文)				
Type(English)	Doctoral Thesis			

平成26年度 博士論文

協奏機能キラルルテニウムアミド触媒を用いる 不斉マイケル付加反応の開発

渡辺 正人

目次

論文中で用いた代表的な金属錯体の構造とその略記号	iii
論文中で用いた代表的な配位子の略記号	v
論文中で用いた電子受容体および電子供与体の構造とその略記号	vi

第一章 「序論」

第一節	緒言	2
第二節	キラル分子触媒による炭素炭素結合形成反応	17
第三節	金属アミド錯体による有機化合物の活性化、および、触媒反応	23
第四節	本研究の目的	30
参考文献お	ふよび注釈	34

第二章 「協奏機能キラルルテニウムアミド錯体の合成と性質」

第一節	緒言	40
第二節	キラルルテニウムアミド錯体の合成、および、性質	45
第三節	まとめ	57
参考文献お	うよび注釈	59

第三章 「キラルルテニウムアミド錯体を用いる環状 α, β-不飽和ケトン類と 活性メチレン化合物との不斉マイケル付加反応」

第一節	緒言	62
第二節	キラルルテニウムアミド錯体と酸性プロトンをもつ	
	有機化合物との反応	69
第二節-1	Lキラルアミド錯体とマロン酸ジメチルとの化学量論反応	71
第二節-2	2キラルアミド錯体とβ-ケトエステルとの化学量論反応	75
第三節	マロン酸エステル類をマイケル供与体に用いる触媒反応	80
第四節	β-ケトエステル類や1,3-ジケトン類をマイケル供与体に	
	用いる反応	91
第五節	α-ニトロ酢酸エステルや α-シアノ酢酸エステルを	
	マイケル供与体に用いる反応	97
第六節	まとめ	100

第四章	「キラルルテニウムアミド錯体を用いるニトロアルケン類と	
	活性メチレン化合物との不斉マイケル付加反応」	
第一節	緒言	108
第二節	マロン酸エステル類をマイケル供与体に用いる付加反応	118
第三節	β-ケトエステル類や 1,3-ジケトン類をマイケル供与体に	
	用いる反応	129
第四節	ニトロアルケン類と活性メチレン化合物との不斉マイケル付加反応	5
	における触媒反応機構	133
第五節	まとめ	135
参考文	献および注釈	137
第五章「	環状 α, β-不飽和ケトン類と活性メチレン化合物との	
	不斉マイケル付加反応における触媒反応機構」	
第一節	緒言	142
第二節	ルテニウムアミド錯体によるマロン酸エステル、および、	
	β-ケトエステルの脱プロトン化によるイオン対中間体の	
	生成機構に関する計算化学的な解析	144
第三節	イオン対中間体から各種アミン錯体への生成に関する	
	計算化学的な解析	148
第四節	<i>O</i> –bound 錯体、 <i>C</i> –bound 錯体、および水素結合錯体と環状エノンとの)
	炭素炭素結合形成反応に関する計算化学的な解析	152
第五節	水素結合錯体と環状エノンとの反応におけるエナンチオ選択性の	
	発現機構に関する計算化学的な考察	163
第六節	まとめ	171
参考文	献および注釈	174
第六章「	総括」	178
「実験項」		188
業績リス	F	227
謝辞		231

Amido complexes

 C_6H_5

CH₃ (*R,R*)-Ru1r





Amine complexes



論文中で用いた代表的な配位子の略記号

支持配位子

<u>N-(スルホニル)-1,2-ジアミン配位子</u>

TsDPEN: *N*- (*p*-トルエンスルホニル) -1,2-ジフェニルエタンジアミン MsDPEN: *N*- (メタンスルホニル) -1,2-ジフェニルエタンジアミン TfDPEN: *N*- (トリフルオロメタンスルホニル) -1,2-ジフェニルエタンジアミン PMsDPEN: *N*- (ペンタメチルフェニルスルホニル) -1,2-ジフェニルエタンジアミン CsDPEN: *N*- ((*R*)-カンファースルホニル) -1,2-ジフェニルエタンジアミン



TsCYDN: N- (p-トルエンスルホニル) -1,2-ジアミノシクロヘキサン









β-ketoesters





 $R^1 = CH_3, R^2 = H(3n)$ $R^1 = C_2 H_5, R^2 = H (30)$

- $R^1 = CH(CH_3)_2, R^2 = H(3p)$ $R^1 = CH_3, R^2 = CH_3 (3q)$



第一章 序論

第一章

序論

第一節 緒言

触媒反応は、工業原料、汎用化学製品、医薬品、農薬、食品、機能性材料など 幅広い分野で用いられる有機化合物の製造に欠かせない重要な技術である。加えて近年で は、環境汚染物質の除去やエネルギー生産への利用など人類の消費と環境保全を支え、持 続可能な社会を維持するための必要不可欠な技術となっている。

触媒反応で用いられる触媒は多岐にわたっているが、触媒の形態により、固相 状態で用いられる不均一系触媒と、溶液に溶解した状態で用いられる均一系触媒とに分類 される。担体に固定化された金属触媒や金属酸化物触媒などの不均一系触媒は、一般的に は高い耐久性を有していることから基礎的化学品の大量製造や、自動車などの内燃機関か ら排出される有害な燃焼ガスの分解・浄化などに多用されている。一方、医薬品、農薬、 食品、機能性材料など高付加価値製品の製造に多用される均一系触媒は、有機金属錯体に 代表されるような金属元素と有機配位子から構成された分子触媒と、金属元素を含まない 有機化合物のみからなる有機触媒とに分類される。

本論文の研究対象とする有機金属錯体を基盤とする分子触媒は、分子性である ことから触媒分子の設計の自由度が高く、触媒分子の構造を厳密に調整することで触媒反 応の反応性や選択性を自在に調節できるという利点を有している。特に、金属錯体分子の 中心金属の種類や酸化数だけでなく、有機配位子の立体的および電子的要因、さらに中性、 イオン性(アニオンおよびカチオン)などの分子構造も含めて自由自在に調整可能である。 また、近年の発展著しい分析化学の手法を駆使すれば、厳密な触媒分子の構造をもとに、 触媒反応の機構を正確に理解しつつ、触媒分子に様々な機能を保有させることが可能であ り、結果として分子触媒は様々な分子変換に利用されてきている。これまで、分子触媒反 応に関する膨大な研究が行われ、多くの実用プロセスも開発されてきている¹。一方、同じ く均一系触媒に分類される有機触媒の化学は、2000年代に入ってから大きな進展が見られ た分野であり、これまでの金属含有触媒とは異なり、金属元素を含まない有機化合物のみ からなる触媒である。金属を含まないことから環境調和性や安全性の面から推奨されるべ き触媒ではあるが、現段階では金属含有触媒と比較すると実用性の面からは改善の余地が 残されている。

このように、触媒反応に用いられる触媒は、対象とする分野に応じて使い分け がなされることが多いが、医薬品、農薬、食品、機能性材料などのファインケミカル分野 においては精密有機合成技術が必要であり、立体選択性や位置選択性の緻密な制御が可能 な分子触媒が注目されてきている²。

金属錯体を基盤とする分子触媒反応の先駆的な研究は、1965年、Wilkinsonによ り見いだされたロジウム錯体:RhCl[P(C₆H₅)₃]₃(Wilkinson 錯体)を用いたアルケン類の水 素化反応である³。Wilkinsonが開発したRh錯体を用いて、アルケン類の水素化反応が分子 レベルで詳細に研究できるようになった。Wilkinson 錯体を触媒とするアルケン類の水素化 の反応機構をScheme 1-1に示す⁴。まず4配位のロジウム錯体の配位子であるトリフェニ ルホスフィンが解離して、溶媒分子の配位する配位不飽和な錯体Aを与える。次に、水素 が酸化的付加してジヒドリド錯体Bを与えた後、アルケンが炭素–炭素二重結合でπ配位 した錯体Cを与える。ロジウム–ヒドリド結合間にアルケンが挿入反応し、ロジウム–炭素 結合(σ結合)をもつ錯体Dを与える。通常は錯体C→錯体Dの挿入反応が律速段階とな る。最後に錯体Dにおいて、金属に結合しているヒドリドとアルキル基の還元的脱離が速 やかに進行し、水素化体と錯体Aを与え、触媒サイクルが完成する。

Scheme 1-1



Knowles らはこの水素化の反応機構に基づいて、トリフェニルホスフィン配位子 の代わりにキラルジホスフィン配位子を用いれば、金属まわりに不斉環境を構築でき、不 斉水素化反応が実現できるものと考えた。実際、キラルホスフィン配位子として、リン上 に不斉中心をもつ配位子を考案して、アルケンの不斉水素化が進行することを見いだした。 当初の反応の不斉収率は低かったものの、その後、Kaganの開発したキレート型キラルホ スフィン配位子 DIOP からの類推により、不斉配位子として DIPAMP 配位子を用いるとデ ヒドロアミノ酸、エナミドの水素化が高エナンチオ選択的に進行することを見いだした⁵。 この反応は、Scheme 1-2 に示すように Monsanto 社によりパーキンソン病の治療薬である L-DOPA の工業的製造法にいち早く利用された。この研究を契機に、キラル配位子をもつ 様々なキラル金属錯体を触媒とする不斉水素化反応が研究され、多くの実用プロセスが開 発された。金属錯体の中心金属として、ロジウム以外にもほとんどの遷移金属が検討され、 それぞれの金属に特有の不斉触媒反応も多く開発されてきている。





Wilkinson 錯体の発見の後、キラルロジウム錯体の開発は、急速に発展したもの の、同様の反応性を示すルテニウム触媒の研究は、対応するキラル触媒の製造法が確立さ れていなかったため発展はやや遅れた。碇屋らは、キラルロジウム錯体として優れた能力 をもつキラルジホスフィン配位子 BINAP に着目して BINAP 配位子を有する配位不飽和な ルテニウム錯体:Ru₂Cl₄(binap)₂·(C₂H₅NH₂)⁶を開発し、このキラル触媒がアルケン類やカル ボニル化合物の不斉水素化触媒として有効であることを見いだした。この発見を契機に、 1980 年代後半、野依らは配位不飽和なルテニウム錯体:RuX₂(binap)⁷錯体がβ-ケトエステ ル類の不斉水素化触媒として極めて高い性能を示すことを報告した。これらの錯体触媒は カルボニル基の近傍に配位性官能基をもつケトン基質の反応に有効であり、配位性官能基 がルテニウム金属へキレート配位することで、反応点となるもう一方のカルボニル基のエ ナンチオ面が厳密に識別され、高いエナンチオ選択性で還元されると考えられている。 Scheme 1-3 に示すように様々なケトン基質に対して適用可能であり、極めて実用性に優れ た触媒である。しかし、これらの配位不飽和な Ru-BINAP 錯体触媒は、配位性官能基をも たない単純ケトン類に対しては十分な反応性や選択性を得られず、未解決のままであった。

Scheme 1-3. Asymmetric Hydrogenation of Functionalized Ketones



1995年、野依、大熊、碇屋らは、ERATO プロジェクトにおいて、単純ケトン類 を高効率に水素化できる新たな設計概念に基づくキラル分子触媒の開発に成功した^{7a.8}。 Wilkinson 錯体、RuCl₂[P(C₆H₅)₃]₃ はアルケン類の水素化触媒として機能するが、ケトン類 の水素化能は、Table 1-1 の entry 1 に示すように低いものであった。この錯体に第一級ア ミンのエチレンジアミン、および、塩基として水酸化カリウムを添加して単純ケトン類の 水素化を行なうと、entry 3 に示すように、飛躍的に触媒活性が向上することがわかった。 一方、entry 4 に示すように、第三級アミンである *N,N,N',N*-テトラメチルエチレンジアミ ンを用いた場合、触媒活性は大幅に低下することがわかった。これらの結果は、窒素上の プロトンが触媒活性発現に重要な役割を担っていることを示している。この新たに開発さ れた触媒は官能基選択性にも優れ、不飽和ケトン類の反応では炭素–炭素多重結合を損な うことなく、高選択的にカルボニル基を水素化することがわかった。



	$+ H_2 \xrightarrow{\text{Ru cat}} 2\text{-propanol}$	J.
entry	Ru cat	TOF (mol/Ru∙h)
1	[RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	< 5
2	[RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]/KOH (1:20)	70
3	[RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]/ NH₂ (CH ₂) ₂ NH ₂ /KOH (1:1:20)	6700
4	[RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]/ N(CH₃)₂ (CH ₂) ₂ N(CH₃)₂/ KOH (1:1:20)	very low

さらに、予めルテニウム-ホスフィン錯体とジアミン配位子との反応により得ら れる RuCl₂(PAr₃)₂(en)錯体を用いた場合、Scheme 1-4 に示すように、非常に高い触媒活性を 示すことが報告された⁹。



Scheme 1-4. Hydrogenation of Ketones by Ru Complex with Ethylenediamine

ルテニウム-ジホスフィン-ジアミン錯体がカルボニル化合物の水素化反応にお

いて高い触媒活性を示す理由は、次のように考えられている¹⁰。Scheme 1-5 に示すように、 触媒前駆体であるハロゲン化錯体 A は、塩基、および、水素雰囲気下において、配位不飽 和な 16 電子アミド錯体 B を与える。錯体 B からの触媒反応は、反応条件によって 2 つの 触媒サイクルにより進行すると考えられる。反応溶媒としてアルコールのようなプロトン 性溶媒を用いる場合は、錯体 B のアミドの窒素上に溶媒からのプロトン化が起こってカチ オン性錯体 C となり、水素が結合して水素錯体 D を与え、脱プロトン化が起こってカチ オン性錯体 C となり、水素が結合して水素錯体 D を与え、脱プロトン化により配位飽和 な 18 電子ジヒドリド錯体 E を与える(Cycle I)。これがカルボニル化合物と反応してアルコ ールを与えつつ、錯体自身はアミド錯体 B を再生する。一方、反応条件が非プロトン性溶 媒中、または、高濃度の塩基存在下での反応では、アミド錯体 B が直接水素を活性化して 水素錯体 F を与え、水素の不均等開裂によりジヒドリド錯体 E を与える(Cycle II)。これが カルボニル化合物と反応してアルコールを与えつつ、アミド錯体 B が再生して触媒サイク ルが完成する。このように、ルテニウム-NH 結合をもつ錯体のカルボニル化合物の水素化 反応では、Scheme 1-5 の右上に示すように、基質が中心金属に直接配位せずに、金属上の ヒドリドとアミド窒素上のプロトンが協奏的にカルボニル基の活性化に関与して、6 員環 遷移状態を経て水素移動する、外圏機構により進行する。



Scheme 1-5. A Plausible Mechanism of Hydrogenation Catalyzed by Ru Complexes

最近、本水素化反応について、Dub らは詳細な計算化学的な手法により、液相 での新たな反応機構を提唱した。協奏的な反応機構ではなく、触媒中間体としてイオン対 錯体を経由し、段階的に反応が進行するというものである¹¹。Scheme 1-6 に示すように、 ヒドリド錯体とケトン基質とが反応してカチオン性のルテニウム錯体と、窒素上のプロト ンと水素結合を有するキラルアルコキシドアニオンからなるイオン対錯体が生成する。次 に、分子状水素との反応により水素錯体を形成し、キラルアルコシキドアニオンが水素分 子のヘテロリティックな開裂を促進する役割を担いながら、キラルアルコールの生成とヒ ドリド錯体の再生が行われる。加えて、これまで触媒活性種と考えられてきた配位不飽和 な 16 電子ルテニウムアミド錯体が、触媒サイクルにおける触媒活性種ではないことも明 らかにしている。



Scheme 1-6. A Revised Catalytic Cycle for the Asymmetric Hydrogenation of Acetophenone

このルテニウム-ジホスフィン-ジアミン錯体は、キラルなジホスフィン配位子 とキラルなジアミン配位子とを組み合わせて用いることにより高選択的な不斉水素化触 媒として機能するため¹²、本法はキラルアルコール類の実用的製造法の一つとして工業的 に用いられている。

以上のように、均一系触媒による水素化反応が飛躍的な進歩を遂げている中、 水素源としてアルコールやギ酸などの有機化合物を用いる水素移動型還元反応も盛んに 研究されてきた¹³。水素ガスを用いないことから耐圧容器を必要とせず、安全性の面から も推奨されるべき反応である。不斉水素化反応と同様に、不斉水素移動型還元反応も従来 より検討されてきたが、反応性や選択性の面で十分な結果を与えなかった。

1995 年、野依、橋口、碇屋らの ERATO プロジェクトにおいて、上述の不斉水 素化触媒と同時に単純ケトン類の高効率な水素移動型不斉還元触媒が見出された¹⁴。本触 媒系でも窒素上にプロトンを有するアミノ基が必須であり、二核ルテニウム錯体 [RuCl₂(η⁶-arene)]₂とキラルジアミンから誘導される配位子(*S*,*S*)-TsDPEN (TsDPEN = *N*-(*p*-トルエンスルホニル)-1,2-ジフェニルエタンジアミン) を組み合わせた RuCl[(*S*,*S*)-Tsdpen](*n*⁶-arene)錯体がケトン類の水素移動型不斉還元反応に極めて有効で あることが示された¹⁵。これらのルテニウムアレーン錯体による不斉還元反応は、反応操 作が容易であり様々な基質に適用可能であることから¹⁶、工業的にも幅広く利用されてい る¹⁷。また、本ルテニウム錯体と等電子構造を有するイリジウム、および、ロジウム錯体 もケトン類の水素移動型不斉還元反応に有効であることが報告されている¹⁸。これらの錯 体触媒は、イミン類の効率的な不斉還元反応にも有効である。

本不斉還元反応では、Scheme 1-7 に示すように適切に調節されたブレンステッ ド塩基性を有するキラルアミド錯体 Ru(diamine)(*n*⁶-arene)がアルコール、あるいはギ酸と 反応してキラルルテニウムヒドリドアミン錯体を与え、生成したヒドリド錯体がケトン類 と6員環遷移状態を経て協奏的に水素を移動しつつ還元生成物を与え、ヒドリド錯体はア ミド錯体に戻るとされている。触媒活性種のアミド錯体と、触媒中間体のヒドリド錯体の みが触媒サイクルに関与し、両錯体の速やかな相互変換が高効率発現の理由であると考え られている。



Scheme 1-7. Asymmetric Transfer Hydrogenation Catalysts of Ketones and Imines

最近では、碇屋、Dub らが本反応の反応機構に関して計算化学的手法により精 査し、液相においては触媒中間体としてイオン対錯体を経由し、段階的に反応が進行する ことを明らかにしている¹⁹。溶媒の影響を考慮しない計算では、Scheme 1-8の上段に示す ように、これまでと同様に6員環遷移状態を経由して協奏的に反応が進行するとされてい たが、液相では、Scheme 1-8の下段に示すように、触媒中間体としてイオン対錯体を経由 する段階的な反応機構により進行する。すなわち、ヒドリド錯体とケトン基質とがエナン チオ面選択的に反応してカチオン性のルテニウム錯体と、窒素上のプロトンと水素結合を 有するキラルアルコキシドアニオンからなるイオン対錯体が生成する。次に、キラルアル コシキドアニオンは、カチオン性錯体のアミノ基(NH₂)、または、プロトン性溶媒からの プロトン移動によりキラルアルコールを与える。この時、プロトン性溶媒中の反応であれ ば、必ずしも、これまで触媒活性種と考えられてきた配位不飽和な 16 電子ルテニウムア ミド錯体を経由しないことも明らかにしている。Scheme 1-6 に示した水素化触媒の反応機 構と同様、触媒中間体としてイオン対錯体を与えることは、アミド錯体と酸性プロトンを もつ有機化合物との反応においても共通する重要な結果であると考えられる。 Scheme 1-8. A Plausible Mechanism of Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones



このように、触媒反応の経過とともに配位子の構造変化を伴いながら、複数の 機能を連続的に発現させ、金属とともに反応基質の活性化を行うことで触媒反応を効率よ く促進する協奏機能触媒は、当初、野依、碇屋らにより報告されたケトン類やイミン類だ けでなく、様々な基質との触媒反応に適用できることが明らかとなってきた。さらに、近 年ではこの概念を拡張した金属錯体による触媒反応が数多く見出されている。ここでは、 水素の授受を基軸とする様々な触媒反応について紹介する。 Scheme 1-7 で述べたように、キラルなモノスルホニルジアミン配位子をもつル テニウム、ロジウム、およびイリジウム錯体は、ギ酸、ギ酸塩、および 2-プロパノールを 水素源とする水素移動型反応の触媒として機能することが知られており、ケトン類やイミ ン類を効率的に不斉還元し、高い光学純度のアルコール類やアミン類を与える。近年、碇 屋らにより、これらの触媒がケトン類やイミン類の還元反応以外にも適用できることが明 らかとなってきた。例えば、アミノホスフィン配位子をもつ Cp*Ru(P-N)錯体は、Scheme 1-9 に示すようにアリルアルコールの分子内水素移動反応によるケトン生成反応が可能であ り、さらにキラルなアミノホスフィン配位子をもつ Cp*Ru(P-N)錯体を用いることでキラ ルなムスコン合成に適用できることを報告している²⁰。これらの協奏機能触媒は、キラル アルコールのラセミ化反応²¹やジオール類の酸化反応によるラクトン化反応²²に用いるこ ともできる。

Scheme 1-9. Cp*Ru(P-N) Complex-Catalyzed Isomerization of Allylic Alcohols



協奏機能を有する水素化触媒の代表例として、前述のルテニウム-ジホスフィン -ジアミン錯体が挙げられる。本水素化触媒は高い触媒活性を有し、多くの芳香族ケトン 類の高エナンチオ選択的な不斉水素化が進行する。不斉水素化に用いられる多くの錯体で は、配位子としてキラルホスフィンが多用されているが、従来広く用いられているホスフ ィン系の不斉水素化触媒とは異なるタイプの触媒として、碇屋らは、Scheme 1-10 に示す ように電子供与性のキラルジアミン配位子を有する Cp*RuCl(N-N)錯体がケトン類の不斉 水素化触媒として機能することを見いだした²³。

Scheme 1-10. Asymmetric Hydrogenation of Ketones Catalyzed by Cp*Ru Complexes Bearing Primary Amines



また、電子供与性のアミノホスフィン配位子をもつ Cp*Ru(P-N)錯体は、化学選 択的なエポキシドの開環反応や、一般的に触媒的な水素化反応が困難とされるイミド、カ ルボキシアミド、および、エステルの水素化反応にも有効である²⁴。

上述したように、ルテニウムアレーン錯体、Cp*イリジウム錯体、Cp*ロジウム 錯体は、触媒中間体のヒドリド錯体がケトンを還元してアルコールを与えるとともに、ア ミド錯体が生成する。そして、アミド錯体はアルコールからの脱水素反応によりヒドリド 錯体に戻る。これらの錯体の可逆性がケトンの還元反応やアルコールの脱水素反応に用い られてきた。最近、ヒドリド錯体はケトンやイミンと反応するだけでなく、酸素と反応し て水を与えるとともに、自身はアミド錯体に戻ることがわかった。この結果をもとに、 Scheme 1-11 に示すようにアルコールの触媒的な酸素酸化反応が可能となった²⁵。

Scheme 1-11. Aerobic Oxidation with Bifunctional Molecular Catalysts



実際に、碇屋研究室の有田らは金属ー炭素結合をもつ一級アミンキレート錯体 存在下、フェネチルアルコールの空気酸化反応を行なったところ、Scheme 1-12 に示すよ うにアセトフェノンが生成することを見いだした²⁶。触媒として三級アミンキレート錯体 を用いると大幅な収率の低下が見られたことから、本反応においても金属/NH 部位による 協奏機能作用が重要な役割を果たしているといえる。





さらに、キラル錯体触媒を用いることにより、ラセミ体アルコールからの速度 論分割をともなう脱水素反応が可能となる。実際、Scheme 1-13 に示すようにキラルイリ ジウムアミド錯体存在下、ラセミ体アルコールと空気中の酸素を作用させることにより、 高い光学純度のアルコールを与えることを見いだしている²⁷。

Scheme 1-13. Aerobic Oxidative Kinetic Resolution of Racemic Secondary Alcohols



前述の金属-NH協奏機能触媒では18電子アミン錯体と16電子アミド錯体の速 やかな相互変換が触媒反応の鍵となっていることを示したが、近年では、"金属-NH"以 外の金属と配位子が協奏的に作用する新たな分子触媒の開発が進み、水素の授受を基軸と する様々な触媒反応に応用されている。

その優れた触媒反応例の一つとして、Shvo 錯体によるカルボニル化合物の水素 化反応²⁸、および、アルコール類のラセミ化反応が知られている²⁹。Scheme 1-14 に示すよ うに 18 電子の Shvo 錯体 A は、金属上のヒドリド基とシクロペンタジエニル配位子上のプ ロトンが、前述の 18 電子アミン錯体⇔16 電子アミド錯体と同様の働きをし、カルボニル 基を協奏的に活性化させつつ、ケトンへの水素移動反応が進行するものと考えられている。 また、アルコール類のラセミ化反応では、16 電子の Shvo 錯体 B がアルコールからの脱水 素を担い、同時に 18 電子の Shvo 錯体 A による還元反応が進行し、結果としてアルコール 類のラセミ化反応が進行することとなる。この特徴は、酵素を併用した二級アルコールの 動的速度論分割にも応用されている。





さらに、Shvo 錯体のように水素移動反応におけるプロトンの授受に関与するヒ ドロキシ基をもつ錯体として、山口、藤田らは Scheme 1-15 に示すように 2-ヒドロキシピ リジン配位子をもつ Cp*イリジウム錯体が、共酸化剤を必要としないアルコールの脱水素 型酸化反応を可能にすることを見いだした³⁰。この反応では、酸性度の高い水素をもつヒ ドロキシ基が塩基性ヒドリドとの相互作用による自発的な脱水素反応とアルコールの活 性化に重要な役割を担っている。同様の概念に基づいて設計した二座配位子を有する 2,2' -ビピリジナート錯体は、より高い触媒性能を示す³¹。アルコールとの反応では、ピリドナ ート配位子の芳香族化を伴いながら、アルコキシド錯体が生成すると考えられている。



Scheme 1-15. Dehydrogenative Oxidation of Alcohols with Iridium Catalysts

Cp*IrCl₂(2-PyOH) Cp*Ir(2,2'-bipyridonato)(H₂O)

activation of alcohol

また、Milstein らは、Scheme 1-16 に示すように PNN 三座配位子をもつピンサー 型ルテニウム錯体が、メチレン部位の可逆的な脱プロトン化を伴う 18 電子錯体と 16 電子 錯体の相互変換により、高活性な水素化触媒として機能することを見いだしている³²。

Scheme 1-16. Liberation and Addition of H₂



Scheme 1-14, 1-15, および 1-16 の例は、不斉反応ではないものの、触媒反応の経 過とともに配位子の構造変化を伴っている点では、金属-NH協奏機能触媒の概念に基づい ている。これらの触媒が金属-NH協奏機能触媒と異なる点は、金属に結合した元素以外の 部位の構造変化を伴っていることである。

以上のように、ルテニウム-ジホスフィン-ジアミン錯体、および、ルテニウム アレーン錯体で見いだされた協奏機能分子触媒は、水素化反応、還元反応、酸化反応など の水素の授受を基軸とする触媒反応の進展だけでなく、同様の概念に基づく新たな錯体触 媒の開発にも繋がり、触媒化学の発展に多大な貢献を果たしている。これら還元・酸化反 応において、適度な Brønsted 塩基性をもつアミド錯体によるアルコール、ギ酸などの酸性 有機化合物からの脱プロトン化が重要な鍵段階である。この概念は、同程度の酸性プロト ンを有する有機化合物へも展開でき、協奏機能アミド錯体による脱プロトン化を鍵段階と する炭素-炭素結合形成や炭素-ヘテロ原子結合形成などの有機化合物の基本骨格の構築 に展開できるものと考えられる。

第二節 キラル分子触媒による炭素-炭素結合形成反応

前節で述べたように、協奏機能アミド錯体は、水素源の活性化においてアミド 基(NH基)がBrønsted 塩基点として機能し、一方、ヒドリドアミン錯体はケトン類との 反応においてはアミノ基(NH₂基)のプロトンがBrønsted 酸点としてカルボニル基を活性 化する役割を果たす協奏機能作用をそれぞれ有している。このような協奏機能触媒の概念 は、水素の授受を基軸とする還元反応や酸化反応だけでなく、炭素-炭素結合形成反応に おいても極めて重要であると考えられる。そこで、本節では、これまで報告されている触 媒的な不斉炭素-炭素結合形成反応を概観し、その中での本研究の位置づけを述べる。

立体選択的な炭素-炭素結合形成反応は、近代有機合成化学において炭素骨格の 立体選択的な構築法として重要な手法の一つであり、不斉還元法ではつくり出すことので きない四級不斉炭素や複数の立体中心を構築できることから、これまで様々な量論反応や 触媒反応が開発されている。特に、触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応として、不斉アル ドール反応、不斉マイケル反応、不斉アルキル化反応、不斉アリール化反応、不斉環化反 応、不斉カップリング反応、および、不斉転位反応などの多くの反応が詳細に研究されて おり、実用的にも優れた不斉触媒が開発されている。

これらの不斉触媒としてキラル配位子を有する不斉金属錯体触媒を用いること が一般的であるが、純粋なキラル有機化合物を触媒に用いる不斉触媒反応の研究も盛んに なってきている。触媒分子が炭素-炭素結合形成を効果的に、しかも立体選択的に行うた めには、2種類の反応分子、あるいは分子内にある反応性官能基が効率良く活性化される とともに、触媒反応場の立体環境が厳密に整えられる必要がある。これまで、向山アルド ール触媒系に代表されるように、アルデヒドのみを不斉 Lewis 酸により活性化するものか ら、多点制御型分子触媒³³により反応基質をそれぞれ独立に活性化する触媒系まで、様々 な不斉炭素-炭素結合形成反応が報告されている。それらの代表的な研究例について概説 する。

アルデヒド、または、ケトンのエノラート等価体としてシリルエノールエーテ ルを用いることにより立体選択性の制御が可能となった向山法において、不斉触媒を用い るエナンチオ選択的な向山アルドール反応が数多く報告されている。Scheme 1-17 に示す ように、Lewis 酸触媒としてキラルピロリジン配位子をもつスズ触媒を用いることにより、 高ジアステレオ選択的、かつ、高エナンチオ選択的に反応が進行してアルドール生成物を 与える³⁴。この反応では Lewis 酸によりカルボニル基が立体選択的に活性化され、シリル エノールエーテルによる求核攻撃を受けやすくなるものと考えられている。



Scheme 1-17. Asymmetric Aldol Reactions of Silyl Enol Ethers with Aldehydes

Denmark らはScheme 1-18に示すように、キラルホスフィンオキシドを不斉 Lewis 塩基触媒として用い、トリクロロシリルエノラートとアルデヒドとの高ジアステレオ選択 的、かつ、高エナンチオ選択的な不斉アルドール反応の開発に成功している³⁵。この反応 ではケイ素原子が 5、あるいは、6 配位型の高配位状態を形成する性質を巧みに利用して いる。トリクロロシリル基のケイ素原子が Lewis 塩基であるホスフィンオキシドと相互作 用することで高配位ケイ素を形成しつつ、シリルエノラートの求核性を向上させる。同時 に、ケイ素原子の Lewis 酸性によってアルデヒドのカルボニル基が活性化される。このよ うにして、キラルホスフィンオキシドは塩基触媒として機能し、円滑に反応が進行するも のと考えられている。

Scheme 1-18. Asymmetric Aldol Reactions of Silyl Enol Ethers with Aldehydes



近年、分子内に酸性点、および、塩基性点の両機能を合わせもつ多点制御型分 子触媒が開発されてきており、これまで困難とされてきた、非修飾のカルボニル化合物を 用いた触媒的不斉アルドール反応が達成されている。伊藤、林らは、Scheme 1-19 に示す ように Lewis 酸点、および、Lewis 塩基点をもつ不斉金(I) 触媒を用いるアルデヒドと イソシアノ酢酸エステル³⁶、または、イソシアノ酢酸アミド³⁷との不斉アルドール反応が円 滑に進行することを見いだした。これらの反応では、ソフトな金属中心にイソニトリルが 配位すると同時に配位子の側鎖のアミノ基で脱プロトン化されて金属エノラートとなる。 アルデヒドはカチオン性の金属中心と相互作用することで活性化されエノラートの求核 攻撃を受け易くなり、結果として反応が高選択的に進行するものと考えられている。すな わち、同一分子内に組み込まれた酸性点、および、塩基性点が共同して基質を活性化して 反応を促進している。





柴崎らは単一分子内に2種の異なる金属を導入し、一方をLewis 酸点、他方を Brønsted 塩基点と役割を分担機能させ、反応基質を同時に集積しつつ活性化する多点制御 型分子触媒を設計して、様々な形式の炭素-炭素結合形成反応を開発し、優れた成果をあ げている。例えば、Scheme 1-20 に示すように、ランタンアルコキシド、キラルビナフト ール誘導体、塩基、および、水とから調製された LLB 触媒は、ケトンとアルデヒドとの不 斉アルドール反応に極めて有効な触媒である³⁸。



Scheme 1-20. Asymmetric Aldol Reaction Catalyzed by La-Lithium-BINOL Complex

この反応では、リチウム金属が Brønsted 塩基として作用し、ケトンの α 位プロ トンを引き抜き、リチウムエノラートを生成する。一方、ランタン金属中心が Lewis 酸と して作用し、アルデヒドを活性化する。このようにそれぞれの金属中心によって活性化さ れた両基質が立体選択的に反応するものと考えられている。さらに、同種の金属を 2 個導 入してそれぞれに異なる機能を賦与した多点制御型分子触媒も研究されている。例えば、 Scheme 1-21 に示すように、柴崎らの開発したキラルビナフトール誘導体とアルキル亜鉛 から調製される Zn-Zn-linked BINOL 錯体³⁹や、Trost らの設計したプロリン誘導体から調 製される不斉亜鉛錯体⁴⁰は不斉アルドール反応の触媒として有効である。





不斉金属触媒以外に、不斉アルドール反応に有効な有機触媒も数多く開発されている⁴¹。例えば、List らは、Scheme 1-22 に示すようにプロリン触媒がケトンとアルデヒドとの不斉アルドール反応に有効であることを見いだしている⁴²。この反応では、まずプ

ロリンがケトンと反応してエナミンを与える。次いで、求核性の増したα炭素がプロリン のカルボキシル基のBrønsted酸点で活性化されたアルデヒドと段階的に反応することで触 媒サイクルが回転しているものと考えられている。さらに、MacMillan らはプロリン触媒 によるアルデヒドとの不斉クロスアルドール反応が進行することを報告している⁴³。





不斉アルドール反応と同様に、多点制御の概念は不斉アルキル化反応において も見られる。野依らは、Scheme 1-23 に示すようにキラルアミノアルコール((-)-DAIB)を配 位子にもつアルキル亜鉛をアルデヒドとの不斉アルキル化反応に用いたところ、高エナン チオ選択的に反応が進行し、最高 98% ee のキラル第二級アルコールを与えることを見い だした⁴⁴。1 分子のアミノアルコールが 2 分子のジアルキル亜鉛に配位し、反応の遷移状態 では二核亜鉛錯体を形成しているものと考えられる。アミノアルコールの窒素部位と酸素 部位が配位した亜鉛は Lewis 酸点としてアルデヒド(電子受容体)を活性化するとともに、 もう一方の亜鉛に対しては酸素部位が Lewis 塩基点としてジアルキル亜鉛(炭素求核剤) と相互作用し、2 つの亜鉛間に高い立体識別能をもって反応基質を集積させることにより、 高い光学純度のアルコール体を与えるものと考えられる。



Scheme 1-23. Asymmetric Addition of Diorganozincs to Aldehydes

以上のように、多くの触媒的な不斉炭素-炭素結合形成反応における触媒設計は、 一方の反応分子のみを活性化する単一機能型と、2 種類の反応分子をそれぞれ独立に活性 化する多点制御型に大別される。一方、本章・第一節で述べたように協奏機能アミド錯体 は、水素源の活性化においてアミド基(NH基)が Bronsted 塩基点として機能するととも に、生成したヒドリドアミン錯体のアミノ基(NH2基)はケトン類との反応において Bronsted 酸点として機能するという、触媒反応の経過とともに配位子の構造変化を伴いな がら、段階的な反応基質の活性化を経て触媒反応が進行する特徴を有している。協奏機能 アミド錯体が、ケトン類の還元反応と同様に段階的な反応基質の活性化を経て、不斉炭素 -炭素結合形成反応を進行させることが可能であれば、これまでの不斉有機金属錯体で見 られた単一機能型、または、多点制御型の触媒とは反応機構の観点から大きく異なること となり、不斉有機金属錯体触媒による新たな反応基質の活性化法として意義付けられるも のと考えられる。

また、近年、不斉炭素-炭素結合形成反応の開発では、有機分子触媒を用いる例 が数多く報告されている。有機分子触媒による基質の活性化は、有機基による酸・塩基反 応が主体となるために、その反応性は有機基の性質に委ねられる。したがって、ドナー側 のプロトンの酸性度が低かったり、アクセプター側の反応性が低い場合は、円滑に反応が 進行しにくいものと考えられる。このような性質から、有機分子触媒は有機金属触媒と比 べて穏和な反応性を有していると考えられ、基質の反応性が高い場合に、その利点が最大 限に発揮できるものと考えられる。例えば、第四章で述べるニトロアルケンの反応では有 機分子触媒を用いた例が多い。これに対し、協奏機能触媒は、中心金属と支持配位子から なる有機金属錯体であることから、反応分子の性質に応じて中心金属と配位子構造を変え ることにより反応性や選択性を制御でき、有機分子触媒による活性化が困難な基質を含め、 様々な基質に適用させることが可能であると考えられる。すなわち、基質一般性や反応性 を考慮すると、有機分子触媒と比べて協奏機能触媒の適用範囲は広いと考えられる。

第三節 金属アミド錯体による有機化合物の活性化、および、触媒反応

本章・第一節で述べたように、金属アミド錯体は Brønsted 塩基性を有すること から、適度な酸性プロトンをもつ有機化合物と反応し、炭素-水素結合を切断して新たな 金属アミン錯体を与えることが知られている。アミド錯体を触媒的な炭素-炭素結合形成 反応や炭素-ヘテロ原子結合形成反応に展開する場合、アミド錯体と反応基質との反応に より生成する錯体の構造を明らかにしておくことで、アミド錯体の概念を拡張して新たな 触媒設計の指針が得られるとともに、新たな触媒反応の構築の一助になるものと考えられ る。例えば、Bergman らは、Scheme 1-24 に示すようにジメチルホスフィノエタン (DMPE) 配位子をもつルテニウム錯体がフェニルアセチレン、ベンジルシアニド、および、シクロ ブタノンとの反応では、アンモニアの脱離を伴いながらルテニウム-炭素結合をもつ金属 アミン錯体を与えるのに対して、フルオレンとの反応ではイオン対錯体を形成することを 報告している⁴⁵。反応基質によって生成する錯体種が異なるものと考えられる。





また、Gunnoe らは、Scheme 1-25 に示すように Tp 配位子(Tp = ヒドリドトリス(ピラゾリル)ボレート)を有するルテニウムアミド錯体がフェニルアセチレンの炭素 -水素結合を切断し、イオン対錯体を与えた後、加熱することでルテニウム-炭素結合をも つアセチリド錯体を高収率で与えることを報告している。一方、マロノニトリルとの反応 では対応するイオン対錯体を平衡混合物として与える⁴⁶。





Bergman や Gunnoe らの報告は、アミド錯体と適度な酸性プロトンをもつ有機化 合物との反応による金属-炭素結合をもつ錯体の形成反応は、σ-ボンドメタセシスなどの ように協奏的に進行するのではなく、段階的に進行してイオン対錯体を経由することを示 唆している。

さらに、キラルな N-スルホニルジアミン配位子を有するキラルルテニウムアミ ド錯体、キラルイリジウムアミド錯体、および、キラルロジウムアミド錯体を用い、様々 な酸性プロトンをもつ有機化合物との反応が検討されている。第一節で述べたように、ト シルジアミン、および、アレーンを配位子にもつルテニウムアミド錯体は、ギ酸や 2-プ ロパノールなどの水素供与体と反応して配位飽和な 18 電子のヒドリド錯体を与えること がわかっている。このようなアミド錯体の反応性は、金属/NH の Brønsted 塩基性と配位子 制御による金属上の電子密度に由来しており、これらを適宜調節することにより様々な有 機化合物の活性化が可能となる。

実際、碇屋研究室の村田らは、キラルなN-スルホニルジアミン配位子を有する ルテニウムアレーン錯体と同様に、同配位子をもつCp*ロジウム錯体、および、Cp*イリジ ウム錯体を合成して、これらキラルなルテニウムアミド錯体、ロジウムアミド錯体、およ

び、イリジウムアミド錯体と末端アセチレン (p $K_a = 25$)、および、アセトン (p $K_a = 19$)やニ トロメタン (p $K_a = 10.2$)などのp $K_a = 20$ 以下の酸性プロトンをもつ有機化合物⁴⁷との量論反 応を詳細に検討し、炭素-水素結合がアミド錯体により切断され、Scheme 1-26に示すよう に金属-炭素結合をもつアミン錯体を与えることを見いだしている⁴⁸。さらに、これらの金 属アミド錯体のBrønsted塩基性の強さは、中心金属やトシルジアミン配位子の種類によっ て大きく影響されることを明らかにしている。

Scheme 1-26. Reaction of Amido Complexes with Acidic Organic Compounds



この際、Cp*Ir[(*R*,*R*)-Tsdpen]錯体と重水素化標識されたニトロメタンとの量論反応の立体化学を詳細に調べた結果、Scheme 1-27 に示すように金属-アミド結合に対してニトロメタンの炭素-水素結合はアンチ付加が優先して起こることがわかった。これは、前述の Bergman や Gunnoe らの報告と同様に、協奏的に付加するのではなく、段階的に反応が進行していることを如実に示している結果である。

Scheme 1-27. Reaction of Chiral Amido Complexes with Deuterium Labeling Nitromethane



さらに、碇屋研究室の村田らはこの知見を不斉炭素-炭素結合形成反応へと展開 した。Scheme1-28 に示すように、3-フェニルプロパナールとニトロメタンとの不斉ニトロ アルドール反応を検討した結果、ルテニウムアミド錯体を用いた時に中程度の収率ながら 40% ee の付加生成物を与えることを明らかにした⁴⁹。一方、金属-炭素結合をもつロジウ ム錯体やイリジウム錯体では、ルテニウム錯体とほぼ同等の反応性を示したが、エナンチ オ選択性は全く発現しなかった。また、トシルジアミン配位子をもつアミド錯体とニトロ メタンとの量論反応を¹H NMR で追跡し、Ru(Tsdpen)(*p*-cymene)錯体がアミド錯体とアミン 錯体の平衡混合物を与えるのに対し、Cp*Rh(Tscydn)錯体、および、Cp*Ir(Tscydn)錯体から は金属-炭素結合をもつ安定な錯体が定量的に得られることを示した。これらの結果は、 ニトロメタンの配位挙動と触媒活性、選択性に相関があることを示唆している。反応機構 を検討する上で意義のある結果と考えられる。

A stepwise mechanism

O O	`H + CH₃NO₂ -	chiral ca 2-methyl-2-b 30 °C, 24 h	at → utanol		OH NO ₂
	chiral cat		yield, %	ee, %	
	Ru[(<i>S,S</i>)-Tsdpen](/	<i>p</i> -cymene)	37	40	
	Cp*Rh(CH ₂ NO ₂)[(S,S)-Tscydn]	29	0	
	Cp*lr(CH ₂ NO ₂)[(<i>S</i> ,	S)-Tscydn]	25	0	

Scheme 1-28. Asymmetric Nitroaldol Reaction with Chiral Amido Complexes

Conditions: Ru/aldehyde/CH₃NO₂ = 1:50:100

碇屋研究室の小池らは、キラルルテニウムアミド錯体 Ru[(*S*,*S*)-Tsdpen](*p*-cymene) と CH₃COOD との化学量論反応を CD₂Cl₂中、−30 ℃の低温にて検討したところ、Scheme 1-29 に示すように、金属−アミド結合に対して CH₃COOD の O−D 結合が形式的にアンチ 付加したアミン錯体 (アセタト錯体) を主生成物として与えた (*anti/syn* = 82:18)。反応は 逐次的に進行し、アミド錯体へのプロトン化によるイオン対錯体を経由してアミン錯体が 生成すると考察している⁵⁰。脱プロトン化の反応中間体としてイオン対錯体を経由してい る有用な結果と考えられる。

Scheme 1-29. Reaction of Ruthenium Amido Complex with CH₃CO₂D



Scheme 1-27 や Scheme 1-29 に示した村田や小池らの段階的なイオン対錯体生成 の反応機構について、碇屋研究室の長谷川らは計算化学による解析を含めた興味深い報告 をしている。Scheme 1-30 に示すように、Cp*イリジウムアミド錯体とシアノ酢酸エステル との化学量論反応を詳細に検討し、シアノ基の窒素原子がイリジウムに配位したツヴィッ ターイオン型錯体の単離に成功している⁵¹。計算化学による解析の結果、ツヴィッターイ オン型錯体は次のように形成するとしている。まず初めにプロトン化されるアミド基に近 いフェニル基との立体反発を避けるようにシアノ酢酸エステルが下面から近づき、脱プロ
トン化されながらイオン対錯体を与える。次に、別のシアノ酢酸エステルアニオンがブロ ックされていない上面から選択的にカチオン性イリジウムを攻撃することによりツヴィ ッターイオン型錯体が生成するとしている。Scheme 1-30の推定機構をもとに、Scheme 1-27 や Scheme 1-29 に示した村田や小池らのアンチ付加体の生成についても、反応は段階的に 進行し、会合状態にあるイオン対錯体に対して、CD₂NO₂⁻、および、CH₃CO₂⁻が保護され ていない面から近づくことにより生成するものと推定している。





さらに、碇屋研究室の長谷川らは、シアノ酢酸エステルと電子受容体との触媒 反応において、ツヴィッターイオン型錯体のアミノ基上のプロトンが電子受容体を活性化 して炭素-窒素、および、炭素-炭素結合形成反応が進行することを明らかにしている。 Scheme 1-31 に示すようにキラルイリジウムアミド錯体やキラルルテニウムアミド錯体の 存在下、シアノ酢酸エステルとアゾジカルボン酸エステル⁵²、および、アセチレンエステ ル類⁵³との反応を検討し、高収率、高エナンチオ選択的に付加反応が進行することを見い だしている。



Scheme 1-31. Asymmetric C-N and C-C Bond Formation with Chiral Ir and Ru Amido Complexes

ツヴィッターイオン型錯体を触媒中間体とする触媒反応として、不斉反応では ないが、村橋らは、ルテニウムジヒドリド錯体(RuH₂(PPh₃)₄)存在下、シアノ酢酸エステル やマロノニトリルなどの比較的酸性度の高い水素をもつ化合物とエノンや α, β-不飽和エ ステルなどとのマイケル反応が円滑に進行することを報告している⁵⁴。Scheme 1-32 に示す ように、Ru(C₂H₄)(PPh₃)₃と2当量のシアノ酢酸エチルとの量論反応では、実際にツヴィッ ターイオン型錯体が得られている⁵⁵。同様に、アセチルアセトンとの反応ではエノラート 錯体が得られているが、この錯体は、アセチルアセトンとプロピオール酸メチルとの位置 選択的な付加反応の触媒として機能することが報告されている⁵⁶。



Scheme 1-32. Reaction of $RuH_2(PPh_3)_4$ with α -Cyanoacetate or Acetylacetone

以上のように、適切な Brønsted 塩基性を有する金属アミド錯体は酸性プロトン をもつ有機化合物と段階的に反応して、イオン対錯体であるアミン錯体を与え、酸性プロ トンをもつ有機化合物の種類により金属-炭素結合をもつ中性のアミン錯体、または、ツ ヴィッターイオン型錯体を与える。協奏機能触媒であるキラルアミド錯体を用いて不斉炭 素-炭素結合形成や不斉炭素-ヘテロ原子結合形成反応などの不斉触媒反応に展開する場 合、長谷川らの報告にあるようにツヴィッターイオン型錯体を経由する反応では電子受容 体の活性化や不斉発現の機構が計算化学的な手法により明らかとなっている。しかしなが ら、アミド錯体による酸性プロトンをもつ有機化合物の脱プロトン化により生成するイオ ン対錯体、または、O-bound 型エノラート錯体や C-bound 型錯体等の中性錯体の構造や反 応性については未知のままである。さらに、その後の炭素-炭素結合形成に関する詳細な 反応機構に関しても明らかにされていないのが現状である。

第四節 本研究の目的

以上のように、協奏機能を有するキラルルテニウムアミド錯体は、アルコール やギ酸だけでなく適度な酸性プロトンをもつ有機化合物の脱プロトン化能を有している ことから、これまでにいくつかの不斉炭素-炭素結合形成反応へ展開されたものの、反応 性やエナンチオ選択性の観点から改善の余地が残されている。

反応機構の観点から、水素移動型還元触媒のルテニウムアレーン錯体の触媒活 性種であるアミド錯体から、ギ酸を水素源に用いるヒドリド錯体の生成機構について整理 すると、最初にアミド錯体のアミノ基をギ酸がプロトン化することにより、中心金属がカ チオン性を帯びたイオン対錯体が生成する。次に、カチオン性の中心金属にホルメートア ニオンの付加が起こる。最後にホルメート錯体からのβ-水素脱離により中性のヒドリド 錯体が生成する。生成するヒドリド錯体が、アミノ基のプロトンによってカルボニル基を 活性化しつつ段階的に還元する反応機構が提唱されている¹⁹。 一方、キラルアミド錯体と酸性プロトンをもつ有機化合物との反応により生成 する反応中間体の生成経路は、Scheme 1-33 に示すように、最初にイオン対錯体が生成し、 次に中性錯体(*O*-bound 型エノラート錯体や *C*-bound 型錯体)、または、ツヴィッターイ オン型錯体が生成するものと考えられる。それぞれの錯体の生成のしやすさは、反応基質 の酸性度、立体的、および、電子的な性質に影響されるものと推測される。したがって、 これらを触媒反応に利用する場合、現時点では、1)イオン対錯体を触媒中間体とする反 応、2)中性錯体(*O*-bound 型エノラート錯体や *C*-bound 型錯体)を触媒中間体とする 反応、3)ツヴィッターイオン型錯体を触媒中間体とする反応、の3 経路について精査す る必要があると考えられる。



Scheme 1-33. Reaction of Amido Complexes with Acidic Organic Compounds

そこで、本研究では、酸性プロトンをもつ有機化合物として主に 1,3-ジカルボ ニル化合物をマイケル供与体として、エノン類やニトロアルケン類を受容体とする不斉マ イケル付加反応に着目し、キラルルテニウムアミド錯体を触媒とする不斉炭素-炭素結合 形成反応の開発を目指すことにした。その際、触媒効率が高く、高エナンチオ選択的で実 用性にすぐれた不斉マイケル付加反応の開発のために、アミド錯体とマイケル供与体との 化学量論反応により生成するアミン錯体の構造や反応性について、NMR 分光法や X 線結 晶構造解析により精査することとした。さらに、NMR 分光法や X 線結晶構造解析により 得られるアミン錯体の構造に関する情報とともに、計算化学的な手法を駆使して触媒的な 不斉マイケル付加反応の反応機構を詳細に考察し、触媒反応機構の全貌と不斉発現の機構 の解明を目指した。

これらを明らかにすることにより、前述の水素化触媒であるルテニウム-ジホス フィン-ジアミン錯体や水素移動型還元触媒であるルテニウムアレーン錯体に代表される ように、金属-アミド結合を有する錯体による触媒反応を構築する際に、考慮すべき課題 である"反応基質の活性化"と"反応中間体"への理解が深まり、今後、様々な触媒反応 を構築する際の新たな触媒設計指針が得られるものと考えた。

本論文は、六章と実験項から構成されており、各章の内容は以下のようになっている。引用文献、および、注釈は各章の章末に付記した。

第一章:「序章」では、水素化触媒のルテニウム-ジホスフィン-ジアミン錯体や 水素移動型還元触媒のルテニウムアレーン錯体に代表される金属/NHの協奏機能作用を利 用した水素の授受を基軸とする協奏機能触媒反応について概説した。これらの協奏機能触 媒の開発経緯とともに、その触媒反応機構、さらには、この概念を拡張した種々の金属錯 体による触媒反応を概説してその有用性を示した。続いて、不斉炭素-炭素結合形成反応 における多点制御型分子触媒の重要性について記述した。さらに、アミド錯体を水素の授 受を基軸とする触媒反応から炭素-炭素結合形成反応に展開する場合に、最も考慮すべき 反応中間体について、これまでの報告例を整理し、本研究の目的と、そのための課題を明 確に述べた。

第二章:「キラルルテニウムアミド錯体の合成と性質」では、不斉マイケル付加 反応に有効なキラルルテニウムアミド錯体の合成について精査した。次に、不斉マイケル 付加反応に好適なルテニウムアミド錯体と、ケトン類の水素移動型不斉還元反応に好適な 錯体の構造をX線結晶構造解析により比較検討し、その特徴を明らかにした。さらに不斉 マイケル付加反応に好適なアミド錯体の化学的安定性について論じ、触媒反応の高効率化 に必要なアミド錯体の構造的特徴について考察した。

第三章:「キラルルテニウムアミド錯体を用いる環状 α, β-不飽和ケトン類と活性 メチレン化合物との不斉マイケル付加反応」では、キラルルテニウムアミド錯体とマロン 酸エステル、および、β-ケトエステルとの化学量論量の反応を NMR 分光法により詳細に 調べ、溶液中で生成するアミン錯体の構造や動的挙動について精査した。さらに、単離精

製可能なアミン錯体のX線結晶構造解析により錯体構造を明らかにした。これらの諸検討 で得られた知見は、第五章にて述べる不斉マイケル付加反応の反応機構の解明に生かされ ている。つぎに、環状エノン類と種々のマイケル供与体との高エナンチオ選択的な触媒的 不斉マイケル付加反応の開発を目指し、ルテニウムアミド錯体の構造や反応基質の適用範 囲などを精査した。

第四章:「キラルルテニウムアミド錯体を用いるニトロアルケン類と活性メチレン化合物との不斉マイケル付加反応」では、ニトロアルケンと種々のマイケル供与体との 触媒的不斉マイケル付加反応を検討した。ルテニウムアミド錯体の構造や基質の適用範囲 などを精査した結果について述べた。

第五章:「環状 α, β-不飽和ケトン類と活性メチレン化合物との不斉マイケル付加 反応における触媒反応機構」では、第三章で述べた環状エノンとマロン酸エステル、また は、β-ケトエステルとの不斉マイケル付加反応の反応機構について、第三章の第二節で述 べた NMR 分光法による実験化学的な手法から得られた知見と、本章の計算化学により得 られた解析結果とを組み合わせて考察することにより、触媒サイクルの各段階において、 触媒反応に関与する錯体構造を明らかにするとともに、不斉発現の機構についても詳細に 考察した。

第六章:「総括」では本研究の成果をまとめた。

「実験項」では本論文における実験の詳細を記述した。

参考文献および注釈

¹ R. ホワイトマン著, 碇屋隆雄, 山田徹訳「有機金属と触媒」, 化学同人, 2003.

² (a) Noyori, R. In asymmetric Catalysis in Organic Synthesis, Wiley: New York, 1994. (b) A. F.

- Hill, Organotransition Metal Chemistry, John Wiley & Sons, Inc. 2002.
- ³ (a) Young, J. F.; Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Wilkinson, G. Chem. Commun. 1965, 131. (b)

Jardine, F. H.; Osborn, J. A.; Young, J. F.; Wilkinson, G. Chem. Ind. 1965, 560.

4 山本明夫著 有機金属化学-基礎と応用-, 裳華房, 1982.

- ⁵ Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1972, 10.
- ⁶ (a) Ikariya, T.; Ishii, Y.; Kawano, H.; Arai, T.; Saburi, M.; Yoshikawa, S.; Akutagawa, S. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1985, 922. (b) Kawano, H.; Ikariya, T.; Ishii, Y.; Saburi, M.; Yoshikawa, S.; Uchida, Y.; Kumobayashi, H. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1989, 1, 1571. (c) Kawano, H.; Ikariya, T.; Ishii, Y.; Kodama, T.; Saburi, M.; Yoshikawa, S.; Uchida, Y.; Kumobayashi, H. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1992, 65, 1595.
- ⁷ (a) Novori, R. Angew. Chem., Int. Ed. 2002, 41, 2008. (b) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Novori, R. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 7932. (c) Miyashita, A.; Takaya, H.; Souchi, T.; Noyori, R. Tetrahedron 1984, 40, 1245. (d) Noyori, R.; Ohta, M.; Hisao, Y.; Kitamura, M.; Ohta, T.; Takaya, H. J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 7117. (e) Ohta, T.; Takaya, H.; Kitamura, M.; Nagai, K.; Noyori, R. J. Org. Chem. 1987, 52, 3176. (f) 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. (g) Mashima, K.; Kusano, K. -H.; Ohta, T.; Noyori, R.; Takaya, H. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1989, 1208. (h) Noyori, R.; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, T.; Taketomi, T.; Kumobayashi, H. J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 9134. (i) Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Noyori, R. Tetrahedron Lett. 1990, 31, 5509. (j) Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Ohkuma, T.; Noyori, R. Tetrahedron Lett. 1991, 32, 4163. (k) Ashby, M. T.; Halpern, J. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 589. (l) King, S. A.; Thompson, A. S.; King, A. O.; Verhoeven, T. R. J. Org. Chem. 1992, 57, 6689. (m) Ohta, T.; Tsutsumi, T.; Takaya, H.; J. Organomet. Chem. 1994, 484, 191. (n) Mashima, K.; Kusano, K. -H.; Sato, N.; Matsumura, Y.-I.; Nozaki, K.; Kumobayashi, H.; Sayo, N.; Hori, Y.; Ishizaki, T.; Akutagawa, S.; Takaya, H. J. Org. Chem. 1994, 59, 3064. (o) Noyori, R.; Tokunaga, M.; Kitamura, M. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1995, 68, 36. (p) Uemura, T.; Zhang, X.; Matsumura, K.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Ohta, T.; Nozaki, K.; Takaya, H. J. Org. Chem. 1996, 61, 5510.

⁸ Ohkuma, T.; Ooka, H.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2675.

⁹ Doucet, H.; Ohkuma, T.; Murata, K.; Yokozawa, T.; Kozawa, M.; Katayama, E.; England, A. F.;

Ikariya, T.; Noyori, R. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1998, 37, 1703.

¹⁰ Sandoval, C. A.; Ohkuma, T.; Muñiz, K.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 13490.

¹¹ Dub, P. A.; Henson, N. J.; Martin, R. L.; Gordon, J. C. J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 3505.

¹² (a) Ohkuma, T.; Ooka, H.; Yamakawa, M.; Ikariya, T.; Noyori, R. J. Org. Chem. **1996**, *61*, 4872.

(b) Abdur-Rashid, K.; Lough, A. J.; Morris, R. H. Organometallics 2000, 19, 2655. (c) Ohkuma, T.;

Koizumi, M.; Muñiz, K.; Hilt, G.; Kabuto, C.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 6508.

¹³ (a) Matteoli, U.; Frediani, P.; Bianchi, M.; Botteghi, C.; Gladiali, S. J. Mol. Catal. 1981, 12, 265.

(b) Chowdhury, R. L.; Backvall, J. -E. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1991, 1063. (c) Zassinovich,

G.; Mestroni, G.; Gladiali, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1051. (d) Bhaduri, S.; Sharma, K.; Mukesh, D. J. *Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 1191.

¹⁴ Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, *117*, 7562.

¹⁵ (a) Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, *118*, 2521. (b) Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, *118*, 4916. (c) Haack, K. -J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1997, *36*, 285. (d) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* 1997, *30*, 97. (e) Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, *119*, 8738. (f) Yamakawa, M.; Ito, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, *122*, 1466. (g) Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashiguchi, S. *J. Org. Chem.* 2001, *66*, 7931. (h) Morris, D. J.; Hayes, A. M.; Wills, M. *J. Org. Chem.* 2006, *71*, 7035. (i) Aminoalcohol ligand system: Alonso, D. A.; Brandt, P.; Nordin, S. J. M.; Andersson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, *121*, 9580. (j) Li, X.; Blacker, J.; Houson, I.; Wu, X.;

Xiao, J. Synlett 2006, 1155. (k) Wu, X.; Vinci, D.; Ikariya, T.; Xiao, J. Chem. Commun. 2005, 4447.

Cheung, F.; Lin, C.; Minissi, F.; Criville, A. L.; Graham, M. A.; Fox, D. J.; Wills, M. Org. Lett.
 2007, 9, 4659.

¹⁶ Ikariya, T.; Blacker, A. J. Acc. Chem. Res. 2007, 40, 1300.

¹⁷ Topics, in Organometallic Chemistry: Bifunctional Molecular Catalysis; Eds. Ikariya, T.; Shibasaki, M., Springer, 2011; Vol. 37.

¹⁸ (a) Mashima, K.; Abe, T.; Tani, K. Chem. Lett. **1998**, 1199. (b) Mashima, K.; Abe, T.; Chem.

- Lett. 1998, 1201. (c) Murata, K.; Ikariya, T.; Noyori, R. J. Org. Chem. 1999, 64, 2186.
- ¹⁹ Dub, P. A.; Ikariya, T. J. Am. Chem. Soc. **2013**, 135, 2604.
- ²⁰ Ito, M.; Kitahara, S.; Ikariya, T. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 6172.
- ²¹ Ito, M.; Osaku, A.; Kitahara, S.; Hirakawa, M.; Ikariya, T. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 7521.
- ²² Ito, M.; Osaku, A.; Shiibashi, A.; Ikariya, T. Org. Lett. 2007, 9, 1821.
- ²³ Ito, M.; Hirakawa, M.; Murata, K.; Ikariya, T. Organometallics 2001, 20, 379..
- ²⁴ (a) Dub. P. A.; Ikariya, T. ACS Catal. 2012, 2, 1718. (b) Ito, M.; Hirakawa, M.; Osaku, A.;
- Ikariya, T. Organometallics 2003, 22, 4190. (c) Ito, M.; Sakaguchi, A.; Kobayashi, C.; Ikariya, T. J.
- Am. Chem. Soc. 2007, 129, 290. (d) Ito, M.; Ikariya, T. Chem. Commun. 2007, 5134. (e) Ito, M.;
- Koo, L. W.; Himizu, A.; Kobayashi, C.; Shiibashi, A.; Ikariya, T. Angew. Chem., Int. Ed. 2009, 48, 1324.
- ²⁵ Ikariya, T.; Kuwata, S.; Kayaki, Y. Pure Appl. Chem. 2010, 82, 1471.
- ²⁶ (a) Arita, S.; Koike, T.; Kayaki, Y.; Ikariya, T. Organometallics 2008, 27, 2795. (b) Arita, S.;
- Koike, T.; Kayaki, Y.; Ikariya, T. Chem. Asian J. 2008, 3, 1479.
- ²⁷ Arita, S.; Koike, T.; Kayaki, Y.; Ikariya, T. Angew. Chem., Int. Ed. 2008, 47, 2447.
- ²⁸ (a) Shvo, Y.; Czarkie, D.; Rahamim, Y. J. Am. Chem. Soc. **1986**, 108, 7400. (b) Casey, C. P.;
- Singer, S. W.; Powell, D. R.; Hayashi, R. K.; Kavana, M. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 1090.
- ²⁹ (a) Larsson, A. L. E.; Persson, B. A.; Bäckvall, J. -E. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1999, 36,
- 1211. (b) Persson, B. A.; Larsson, A. L. E.; Ray, M. L.; Bäckvall, J. -E. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 1645.
- ³⁰ Fujita, K.; Tanino, N.; Yamaguchi, R. Org. Lett. **2007**, *9*, 109.
- ³¹ Kawahara, R.; Fujita, K.; Yamaguchi, R. Angew. Chem., Int. Ed. 2012, 51, 12790.
- ³² (a) Zhang, J.; Leitus, G.; Ben-David, Y.; Milstein, D. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 10840. (b)
 Gunanathan, C.; Ben-David, Y.; Milstein, D. Science 2007, 317, 790. (c) Kohl, S. W.; Weiner, L.;
 Schwartsburd, L.; Konstantinovski, L.; Shimon, J. W.; Ben-David, Y.; Iron, M. A.; Milstein, D.
 Science 2009, 324, 74.
- ³³ 柴崎正勝,飯田剛彦,山田陽一,有合化,**1998**,*56*,344.本論文では、「多点制御型触媒」 を「複数の金属がそれぞれ異なった機能を協調的に担い、多点認識による反応場の制御と 複数の反応基質の活性化を同時に行う触媒」という意味で用いた。
- ³⁴ Mukaiyama–aldol reaction: (a) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Shiina, I. *Chem. Lett.* **1990**, 129. (b) Kobayashi, S.; Fujishita, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1990**, 1455. (c) Kobayashi,

S.; Uchiro, H.; Shiina, I.; Mukaiyama, T. Tetrahedron 1993, 49, 1761. (d) Kobayashi, S.; Kawasuji,

T. Synlett 1993, 911. (e) Kobayashi, S.; Kawasuji, T.; Mori, N. Chem. Lett. 1994, 217.

³⁵ (a) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A.; Wong. K. -T.; Su, X. J. Am. Chem. Soc. **1999**, *121*, 4982.

(b) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A. Acc. Chem. Res. 2000, 33, 432.

³⁶ (a) Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. J. Am. Chem. Soc. **1986**, 108, 6405. (b) Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6215. (c) Sawamura, M.; Ito, Y.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2723. (d) Hayashi, T.; Sawamura, M.; Ito, Y. *Tetrahedron* **1992**, 48, 1999.

³⁷ Ito, Y.; Sawamura, M.; Kobayashi, M.; Hayashi, T.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6321.

³⁸ (a) Yoshikawa, N.; Yamada, Y. M. A.; Das, J.; Sasai, H.; Shibasaki, M. J. Am. Chem. Soc. 1999,

121, 4168. (b) Yoshikawa, N.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. J. Org. Chem. 2002, 67, 2556. (c)

Yoshikawa, N.; Shibasaki, M. Tetrahedron 2002, 58, 8289.

³⁹ (a) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Yoshikawa, N.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. Org. Lett. 2001, 3, 1539. (b) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Kinoshita, T.; Harada, S.; Okada, S.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 2169.

⁴⁰ (a) Trost, B. M.; Ito, H. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 12003. (b) Trost, B. M.; Silcoff, E. R.; Ito, H. Org. Lett. 2001, 3, 2497. (c) Trost, B. M.; Ito, H.; Silcoff, E. R. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 3367.

⁴¹ Recent leading review of organocatalysts: (a) List, B. Acc. Chem. Res. 2004, 37, 548. (b)
Allemann, C.; Gordillo, R.; Clemente, F. R.; Cheong, P. H. -Y.; Houk, K. N. Acc. Chem. Res. 2004, 37, 558. (c) Saito, S.; Yamamoto, H. Acc. Chem. Res. 2004, 37, 570. (d) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III. Acc. Chem. Res. 2004, 37, 580. (e) Dalko, P. I.; Moisan, L. Angew. Chem., Int. Ed. 2004, 43, 5138. (f) List, B. Synlett 2001, 1675. (g) Dalko, P. I.; Moisan, L. Angew. Chem., Int. Ed. 2001, 40, 3726. (h) Jarvo, E. R.; Miller, S. J. Tetrahedron 2002, 58, 2481.

⁴² (a) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, *122*, 2395. (b) Notz, W.;
List, B. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, *122*, 7386. (c) List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C. Org. Lett. 2001, *3*, 573.

⁴³ Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. J. Am. Chem. Soc. **2002**, 124, 6798.

⁴⁴ (a) Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2823. (b) Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.;

Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 6071. (c) Noyori, R.; Suga, S.; Kawai, K.; Okada, S.;

Kitamura, M.; Oguni, N.; Hayashi, M.; Kaneko, T.; Matsuda, Y. J. Organomet. Chem. 1990, 19,

- 382. (d) Noyori, R.; Kitamura, M. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1991, 30, 49. (e) Dosa, P. I.; Fu, G.
 G. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 445.
- ⁴⁵ (a) Fulton, J. R.; Bouwkamp, M. W.; Bergman, R. G. J. Am. Chem. Soc. **2000**, 122, 8799. (b)

Fulton, J. R.; Sklenak, S.; Bouwkamp, M. W.; Bergman, R. G. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 4722.

⁴⁶ (a) Jayaprakash, K. N.; Conner, D.; Gunnoe, T. B. *Organometallics* **2001**, *20*, 5254. (b) Conner,

D.; Jayaprakash, K. N.; Gunnoe, T. B.; Boyle, P. D. Inorg. Chem. 2002, 41, 3042. (c) Conner, D.;

Jayaprakash, K. N.; Wells, M. B.; Manzer, S.; Gunnoe, T. B.; Boyle, P. D. *Inorg. Chem.* 2003, *42*, 4759.

- ⁴⁷ 野依良治・柴崎正勝・鈴木啓介・玉尾皓平・中筋一弘・奈良坂紘一 編集 大学院講義 有 機化学 I.分子構造と反応・有機金属化学,東京化学同人, 1999.
- ⁴⁸ Murata, K.; Konishi, H.; Ito, M.; Ikariya, T. Organometallics 2002, 21, 253.
- 49 村田邦彦 博士論文 東京工業大学 2003.
- ⁵⁰ (a) 小池隆司 博士論文 東京工業大学 2004. (b) Koike, T.; Ikariya, T. *Adv. Synth. Catal.* 2004, *346*, 37.
- 51 長谷川康晴 博士論文 東京工業大学 平成 22 年度.
- ⁵² Hasegawa, Y.; Watanabe, M.; Gridnev, I. D.; Ikariya, T. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 2158.
- 53 Hasegawa, Y.; Gridnev, I. D.; Ikariya, T. Angew. Chem., Int. Ed. 2010, 49, 8157.
- ⁵⁴ Murahashi, S. -I.; Naota, T.; Taki, H.; Mizuno, M.; Takaya, H.; Komiya, S.; Mizuho, Y.; Oyasato,
- N.; Hiraoka, M.; Hirano, M.; Fukuoka, A. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 12436.
- ⁵⁵ Mizuho, Y.; Kasuga, N.; Komiya, S. Chem. Lett. 1991, 2127
- ⁵⁶ Murahashi, S. -I.; Naota, T.; Nakano, Y. Synlett 2009, 20, 3355.

第二章

協奏機能キラルルテニウムアミド錯体の合成と性質

第一節 緒言

協奏機能アミド錯体は第一章・第三節で述べたように、金属-窒素結合の結合性 に由来する酸・塩基複合効果に基づく様々な機能を有する¹。実際、キラル N-スルホニル ジアミン配位子をもつルテニウムアレーン錯体は、ギ酸や2-プロパノールを水素源とする ケトン類やイミン類の水素移動型不斉還元反応において高い触媒活性を示し、高い光学純 度のキラルアルコールやキラルアミンを与えることが知られている²。これまでの詳細な錯 体化学的検討により、Scheme 2-1 に示すように、触媒前駆体である安定で単離可能なクロ リド錯体は、塩基との反応による脱ハロゲン化水素により、反応系中で触媒活性種である アミド錯体を与える。このアミド錯体は適度な Brønsted 塩基性を有するためアルコール類 やギ酸などの酸性プロトンをもつ有機化合物と反応し、触媒中間体となる配位飽和な 18 電子ヒドリドアミン錯体を与える。生成したヒドリドアミン錯体がケトン類と協奏的に水 素を移動しつつアルコール類を与え、ヒドリドアミン錯体はアミド錯体に戻り、触媒サイ クルが完成する。触媒活性種のアミド錯体と、触媒中間体のヒドリドアミン錯体のみが触 媒サイクルに関与し、両錯体の速やかな相互変換が高効率発現の理由であると考えられて いる。アミド錯体とアルコールとの脱プロトン化によるヒドリドアミン錯体の生成と、ヒ ドリドアミン錯体によるケトンの還元は可逆反応であり、これまで、実験結果および気相 での DFT 計算により、Scheme 2-1 および Scheme 2-2 の上段に示すように、Ru, N, H, O, C, H の間の3つの結合が6員環遷移状態を経由した協奏的な組み替えを起こしつつ進行するも のと考えられていた³。



18-electron chloride complex

近年、溶媒を含めたより詳細な計算化学的検討の結果、Scheme 2-2 の下段に示 すように、修正された機構が提唱されている。すなわち、カルボニル基とNHプロトンの 相互作用により、エナンチオ面が厳密に選択されカルボニル化合物が接近することは同じ であるが、その後、ヒドリドが、まずカルボニル炭素へ移動することによりイオン対中間 体を生成し、その後脱プロトン化により、段階的に還元反応が進行する機構である⁴。また、 溶媒系によっては、必ずしもアミド錯体を再生しない経路もあり得ることが明らかにされ ている。

Scheme 2-2. Proposed Mechanism for Transfer Hydrogenation of Ketones





協奏機能触媒によるケトンとアルコール間の水素移動反応に関するこれまでの 研究により、キラルアミド錯体の Brønsted 塩基性度、および、ヒドリド錯体の NH₂ 基の Brønsted 酸性度は、配位子の電子的な要因に大きく影響され、さらにアレーン配位子の立 体的、電子的な要因が触媒活性と選択性に大きく影響を与えることが明らかにされている ^{2a, 2d}。実際、アセトフェノンの水素移動還元反応において、Scheme 2-3 に示すように、触 媒活性は、アレーン配位子がベンゼン>p-シメン、メシチレン>ヘキサメチルベンゼンの ように、立体的な嵩高さが大きくなるにつれ低下する^{2d}。また、N-スルホニル化ジアミン については、N-Ts>N-Bs>N-Tf の順に低下することが明らかにされている^{2a}。





さらに、碇屋研究室の村田は、中心金属がルテニウム、ロジウム、および、イ リジウムであるキラルアミド錯体の Brønsted 塩基性を評価するために、2-プロパノールや ギ酸と同様に適度な酸性プロトンをもつニトロメタン、アセチレン、アセトン、マロン酸 エステルなどの有機化合物とルテニウムアミド錯体、イリジウムアミド錯体、および、ロ ジウムアミド錯体との反応を検討した^{5,6}。その結果、キラルアミド錯体はこれらの酸性プ ロトンをもつ有機化合物と可逆的に反応して金属-炭素結合を有するアミン錯体を与える ことを見いだした。また、アミン錯体の生成のしやすさが、有機化合物の酸性度、ジアミン配位子の塩基性度、および、中心金属の違いにより大きく異なることを明らかにした。 さらに、得られたアミン錯体に適切な求電子剤を加えることにより、触媒的な不斉炭素-炭素結合形成反応が低収率ながら進行することを明らかにしている。実際、Scheme 2-4 に 示すように、アルデヒドとニトロアルカンとの不斉ニトロアルドール反応が、収率 18%と 低収率ではあるが、75% ee と中程度のエナンチオ選択性で進行することを見いだした^{5,6}。 この反応で検討された触媒は、Ru(Tsdpen)(*p*-cymene)錯体とその類似体 2 種、Cp*Ir(Tscydn) 錯体、および、Cp*Rh(Tscydn)錯体のみであり、アミド錯体の構造と炭素-炭素結合形成反 応における反応性やエナンチオ選択性の相関に関する詳細な検討はこれまでなされていな いのが現状である。





そこで本章では、触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応に有効なキラルアミド錯体の開発をめざし、Figure 2-1 に示すように、幅広い多置換アレーン配位子、および、N-多 置換アリールスルホニル基をもつ、一連のキラルルテニウムアミド錯体の合成を検討した。 得られたアミド錯体の安定性には差があり、結晶として単離できる錯体についてはX線結 晶構造解析をもとに、構造的特徴を比較するとともに、溶液中での挙動を明らかにした。 さらに不安定で単離できないアミド錯体を含め、一連のアミド錯体中の配位子の構造が触 媒反応に与える影響について考察した。また、キラルルテニウムアミド錯体の熱安定性に 関する検討を行ない、触媒反応に及ぼす影響について考察した。



Figure 2-1. Chiral Ru amido complexes used in this thesis.

注*不安定なアミド錯体や結晶化しにくい錯体は、水洗による塩の除去と水素化カルシウ ムによる脱水の後、そのまま使用している。 第二節 キラルルテニウムアミド錯体の合成、および、性質

2-1. 多置換アレーン配位子をもつキラルルテニウムアミド錯体の合成

多置換アレーン配位子をもつキラルルテニウム錯体は、第一節で述べたように、 アセトフェノン類の水素移動不斉還元反応において高い触媒活性とエナンチオ選択性を示 すが、反応活性は置換基の嵩高さとともに減少することが知られている^{2d}。同様に、村田 らは、ベンジルの動的速度論分割を伴う不斉還元反応において、アレーン配位子の嵩高さ が反応性や dl/meso 比に多大な影響を与えることを報告している⁷。Scheme 2-5 に示すよう に、ベンゼン錯体や p-シメン錯体は高い反応性を示すものの、生成物であるキラルヒドロ ベンゾインの dl/meso 比はヘキサメチルベンゼン(HMB)錯体に劣る。一方、ヘキサメチ ルベンゼン錯体は、ほぼ完璧な dl/meso 比を示すものの反応性が大幅に低下する。以上の ように、ヘキサメチルベンゼン錯体では活性は低下するものの、選択性は向上する。

TsDPEN 配位子を有するキラルルテニウム錯体を用いるケトン類の水素移動型 不斉還元反応では、*p*-シメンやメシチレンを配位子にもつ錯体が良好な反応性とエナンチ 才選択性を示す。しかし、ヘキサメチルベンゼンなどの多置換アレーン配位子をもつ錯体 は、選択性には優れているものの反応性に乏しいため^{2d}、これまで様々な構造を有するア レーン錯体に関して積極的に検討されてこなかったのが現状である。一方、キラルアミノ アルコールを配位子にもつルテニウムアレーン錯体も水素移動型不斉還元反応の触媒とし て用いられるが、この触媒系ではアレーン配位子としてヘキサメチルベンゼンを有する錯 体が選択性に優れていることが分かっている⁸。このように、アレーン配位子を有する錯体 触媒による水素移動型不斉還元反応では、アレーン配位子とキレートアミン配位子との組 合せが反応活性に影響を与えることが知られている。



Scheme 2-5. The Effect of Arene Ligands on the Catalytic Performance

そこで、まずアレーン配位子に着目し、ヘキサメチルベンゼン (hmb)、ペンタ メチルベンゼン (pmb)、1,2,4,5-テトラメチルベンゼン (durene)等の多置換アレーン配位子 をもつキラルルテニウムアミド錯体の合成を行い、錯体の構造、および、反応性を検討し た。実際に本論文において触媒反応に用いた、多置換アレーン配位子をもつキラルルテニ ウムアミド錯体を Figure 2-2 に示す。



Figure 2-2. Chiral Ru amido complexes having multi-substituted arene ligands.

ここでは、環状エノンと 1,3-ジカルボニル化合物との不斉マイケル付加反応に おいて優れた触媒性能を示すキラルルテニウムアミド錯体 Ru[(*R*,*R*)-Msdpen](hmb) ((*R*,*R*)-Ru1b)を代表例として、その合成の詳細について述べる。

アミド錯体((*R*,*R*)-Ru1b)は、Scheme 2-6 に示すように、文献記載の方法に従って 合成した。まず、[RuCl₂(hexamethylbenzene)]₂ 錯体と(*R*,*R*)-*N*-(メタンスルホニル)-1,2-ジフェニルエタンジアミン ((*R*,*R*)-MsDPEN)とを塩化メチレン/水混合溶媒中、塩基として 過剰の水酸化カリウムの存在で反応させ、粗生成物から水洗により副生する塩を完全に除 去し、次いで水素化カルシウムで完全に脱水することにより、濃紫色の固体としてアミド 錯体を得た^{2f}。この際、酸素の影響を排除するため、よく脱気した水を用いて水洗を丁寧 に行なうことが必須である。その理由は、本錯体は適度な酸性プロトンをもつ基質の脱プ ロトン化を経る不斉炭素-炭素結合形成反応に用いられるため、ごく少量の塩基(ここで は水酸化カリウム)が残存すると所望の触媒反応においてブランク反応が進行し、錯体の 触媒活性や立体選択性の正確な評価が困難となるからである。従って、ケトン類の水素移 動型還元反応のように反応系中でアミド錯体を塩基の存在下に生成させて用いる方法は不 第二章 協奏機能キラルルテニウムアミド錯体の合成と性質

適切であり、単離・精製した錯体を用いることが必要となる。合成した一連のアミド錯体 Ru1 は、不安定で精製が困難であり、元素分析が不可能な場合、NMR により構造を同定 した。結晶性の良いアミド錯体は、後述する Figure 2-5 にて X 線結晶構造解析を行ない、 錯体の構造的特徴について考察した。なお結晶化しにくい錯体の場合、塩を除去後、NMR によりアミド錯体の生成を確認して反応に用いることにした^{2f,9}。

Scheme 2-6. Preparation of Ru[(*R*,*R*)-Msdpen](hmb) ((*R*,*R*)-Ru1b) Complex



r.t., 1-2 h



C₆H₅

2-2. 立体的に嵩高いスルホニル基をもつキラルルテニウムアミド錯体の合成

続いて、スルホニル基上の置換基に着目し、Figure 2-3 に示すように、立体的に 嵩高いスルホニル基をもつキラルルテニウムアミド錯体の合成を行った。



Figure 2-3. Chiral Ru amido complexes having sterically bulky *N*-sulfonyl groups.

ここでは、代表的な例としてニトロアルケン類と 1,3-ジカルボニル化合物との 不斉マイケル付加反応において優れた触媒性能を有するキラルルテニウムアミド錯体 Ru[(*S*,*S*)-PMsdpen](hmb) ((*S*,*S*)-Ru1p)の合成について記載する。

前項と同様にして Scheme 2-7 に示すように、[RuCl₂(hexamethylbenzene)]₂ 錯体と (*S*,*S*)-*N*- (ペンタメチルフェニルスルホニル) -1,2-ジフェニルエタンジアミン ((*S*,*S*)-PMsDPEN)とを塩化メチレン/水混合溶媒中、塩基として過剰の水酸化カリウムを用 いて室温にて反応させた後、水洗、次いで水素化カルシウムによる脱水処理により、所望 の錯体を濃紫色の固体として得た。合成した一連のアミド錯体 Ru1 は、不安定で精製が困 難であり、元素分析が不可能な場合、NMR により構造を同定したが、結晶性の良いアミ ド錯体については、Figure 2-4 に示すように、X 線結晶構造解析をもとに錯体の構造的特徴 について考察した。





2-3. キラルアミド錯体の構造と性質

合成したキラルルテニウムアミド錯体、Ru[(*S*,*S*)-PMsdpen](hmb) ((*S*,*S*)-Ru1p)と Ru[(*R*,*R*)-Msdpen](hmb) ((*R*,*R*)-Ru1b)¹⁰、および、ケトン類の不斉水素移動還元触媒として有 用な Ru[(*S*,*S*)-Tsdpen](*p*-cymene) ((*S*,*S*)-Ru1g)^{2f}の X 線結晶構造解析を行ない、それらの錯体 構造を比較・検証した。X 線結晶構造解析を行なった錯体の ORTEP 図をそれぞれ Figure 2-4、 Figure 2-5、および、Figure 2-6 に示す。また、これら 3 種の錯体の X 線結晶構造解析の代 表的なパラメーターと触媒反応の結果を合わせて Table 2-1 に示した。

Figure 2-4 に示すように、固体状態の(*S*,*S*)-Ru1p 錯体は、スルホニル基上のペン タメチルベンゼンがアレーン配位子との立体反発を避けるようにジアミンのフェニル基側 を向き、スルホニル基の2つの酸素原子はアレーン配位子と向かい合う構造をとっている。 一方、Figure 2-5 に示すように(*R*,*R*)-Ru1b 錯体は、スルホニル基上のメチル基が立体的に 嵩高くないためか、CH₃-SO₂結合がアレーン配位子の面に対して平行となるように、かつ、 メチル基がジアミンのフェニル基と立体反発を避けるように位置している。これに対して (*S*,*S*)-Ru1g 錯体は、Figure 2-6 に示すように、アレーン配位子が立体的にそれほど嵩高くな いために、アリール-SO₂結合がアレーン配位子の面に対して平行となるように、かつ、ア リール基がジアミンのフェニル基と立体反発を避けるような構造をとっている。



Figure 2-4. X-ray structure of Ru[(*S*,*S*)-PMsdpen](hmb) ((*S*,*S*)-Ru1p) complex

(30% probability level).



Figure 2-5. X-ray structure of Ru[(*R*,*R*)-Msdpen](hmb) ((*R*,*R*)-Ru1b) complex (30% probability level).



Figure 2-6. X-ray structure of Ru[(*S*,*S*)-Tsdpen](*p*-cymene)((*S*,*S*)-Ru1g) complex (30% probability level).

 Table 2-1. Selected Distances and Angles of Ru Amido Complexes along with Their Catalytic

 Activity and Selectivity

Ru amido	Ru[(<i>S</i> , <i>S</i>)-PMsdpen](hmb)	Ru[(<i>R</i> , <i>R</i>)-Msdpen](hmb)	Ru[(S,S)-Tsdpen](p-cymene)
complexes	(<i>S,S</i>)-Ru1p	(<i>R</i> , <i>R</i>)-Ru1b	(<i>S,S</i>)-Ru1g
Ru–N1, Å	2.063	2.110	2.071
Ru–N2, Å	1.913	1.902	1.903
Ru–C(arene), Å	2.143-2.314	2.141-2.259	2.150-2.226
∆Ru–C(arene), Å	0.171	0.118	0.076
∠N1−Ru−N2, °	78.6	78.1	79.1
catalytic activity	99% yield	45% yield	34% yield
enantioselectivity ^a	90% ee	77% ee	15% ee

"第四章の Scheme 4-16 および Scheme 4-17 に記載したニトロスチレン(2a)とマロン酸ジ

メチル(3a)との不斉マイケル付加反応(反応条件: 2a/3a/Ru1 = 50:50:1, toluene, 30°C, 24 h.)。

続いて、構造パラメータの比較を行った。まず、スルホニル基を有する窒素 (N1) とルテニウムとの結合距離 (Ru-N1)、および、スルホニル基をもたない窒素 (N2)とルテ ニウムとの結合距離 (Ru-N2)について比較する。これまでの報告されているクロリド錯体 RuCl[(S,S)-Tsdpen](p-cymene)のルテニウム-窒素の結合距離は、それぞれ Ru-N1: 2.117 Å、 および、Ru-N2: 2.144 Å であり、わずかに Ru-N2 間の結合距離が長い。一方、Table 2-1 に示したように、アミド錯体 Ru[(S,S)-Tsdpen](p-cymene) ((S,S)-Ru1g)では、Ru-N1: 2.071 Å、 Ru-N2: 1.903 Å といずれもクロリド錯体より結合距離が短くなるとともに、Ru-N1 間より Ru-N2 間の距離が短くなっている^{2f}。これは、配位飽和な 18 電子アミド錯体から配位不 飽和な 16 電子アミド錯体へと構造変化することにより、電子不足なルテニウムへの N2 上 の孤立電子対の流れ込みが起こって Ru-N2 結合を強固にし、2 重結合性をもつことで結合 距離が短くなったものと考えられる。同様の傾向は、Ru[(S,S)-PMsdpen](hmb) ((S,S)-Ru1p) や Ru[(R,R)-Msdpen](hmb) ((R,R)-Ru1b)でも見られ、Ru-N1 間より Ru-N2 間の結合距離が より短いことがわかった。ルテニウムアレーン錯体と同様に、Figure 2-7 に示すようにケト ン類の水素化触媒として有用なルテニウム-ジホスフィン-ジアミン錯体 RuHCl(PPh₃)₂(tmen)でも、アミド錯体 RuH(PPh₃)₂(NH₂CMe₂CMe₂NH)を形成した場合は、ア ミド NH とルテニウム間の結合距離が短くなる傾向にあることが、Morris らにより報告さ れている¹¹。(tmen = 1,1,2,2-tetramethylethylenediamine)





次に、ルテニウムとアレーン配位子の個々の炭素との結合距離について、ΔRu-C(arene)の値をもとに考察すると、スルホニル基上の置換基が嵩高くなるにつれ、結合距離 の差が顕著となり、立体反発のためにアレーン配位子の平面がスルホニル基から離れる方 向に傾いた構造をとっていることがわかる。例えば、アレーン配位子としてヘキサメチル ベンゼンを有する Ru(PMsdpen)(hmb)錯体((*S*,*S*)-Ru1p)と Ru[(*R*,*R*)-Msdpen](hmb)錯体 ((*R*,*R*)-Ru1b)とを比較すると、嵩高いペンタメチルフェニルスルホニル基をもつ錯体 ((*S*,*S*)-Ru1p)の方がΔRu-C(arene)の値が大きい。アレーン配位子とスルホニル基上の置換基 との立体的な反発が主な原因であると考えられる。このような立体反発によりアレーン配 位子がアミド窒素側(N2)に傾くことは、Scheme 2-3 に示したような芳香族ケトン類の水素 移動型還元反応においては、アレーン配位子とケトンの芳香環との C(sp²)H/π、あるいは C(sp³)H/πの相互作用によりケトン基質を認識しているため¹²、錯体とケトン基質との立体 反発が大きくなり、より一層反応性の低下を招くものと考えられる。

一方、ルテニウムアミド錯体を炭素-炭素結合形成反応に適用した場合、ルテニ ウムに配位した有機分子と、NH2 基で捕捉された有機分子が反応するものと予想されるた め、アレーン配位子の傾きは、上述のケトン類の不斉還元反応とは異なる結果をもたらす ものと考えられる。アレーン配位子が傾くことにより、触媒反応場となるアミド窒素(N2) やルテニウム近傍が立体的に狭くなり、その傾きが大きいほど触媒反応における触媒活性 やエナンチオ選択性に影響を及ぼす可能性がある。すなわち、アミド窒素(N2)やルテニウ ム近傍が立体的に狭くなることで活性化された基質同士の距離が近くなり、炭素-炭素結合 形成時の活性化自由エネルギーがより小さくなって反応が促進されるものと期待される。 また、より固定化された反応場の形成が、基質同士の厳密な配向を促進し、エナンチオ選 択性の向上に寄与するものと考えられる。さらに、多置換アレーン配位子の効果は立体的 な影響だけでなく、電子的な影響を及ぼしていると考えられる。すなわち、ヘキサメチル ベンゼンのように電子供与性基のメチル基を多数有するアレーン配位子は、その電子供与 性によりアミド NH の Bronsted 塩基性度を高めることとなり、その結果、Scheme 2-8 に示 すように活性メチレン化合物(Nu-H)のプロトン引き抜きが起こりやすくなるものと考え られる。

また、アレーン配位子の立体的効果と同様に、スルホニル基上の置換基を嵩高 くすることでアレーン配位子の傾きが大きくなり、反応性やエナンチオ選択性の向上に寄 与するものと考えられる。



Scheme 2-8. Relation of the Structure and Reactivity of Ru Amido Complexes

2-4. アミド錯体の化学的安定性

前述のように、ルテニウムアミド錯体は適度な酸性プロトンをもつ有機化合物 の脱プロトン化により新たなアミン錯体を与え、このアミン錯体上で、炭素-炭素結合形成 が進行するものと考えられる。触媒反応を高効率に進行させるためには、触媒前駆体、触 媒活性種、および、触媒中間体のすべてが触媒反応条件下において適度な安定性を有して いることが必須であると考えられることから、触媒活性種となるルテニウムアミド錯体の 触媒反応条件下における安定性を把握しておくことは、これを錯体触媒とする触媒反応を 構築する上では重要であると考えられる。

これまで、アミド錯体の化学的な安定性については、碇屋研究室の小池らによ り検討されており、例えば Scheme 2-9 に示すように、ルテニウムアミド錯体 Ru(Tsdpen)(*p*-cymene) ((*S*,*S*)-Ru1g)が酸性度の高いプロトンをもつアルコール溶媒中で、ア リールスルホニル基のオルト位 C-H 結合、および、ジフェニルエチレンジアミンのアリー ル基のオルト位 C-H 結合を容易に切断し、ルテニウム-炭素結合を有するシクロメタル化 した 18 電子アミン錯体を与えることを見出している^{13,14}。本反応では、アミド錯体がアル コールのプロトンを引き抜き、18 電子の配位飽和なアミン-アルコキソ錯体が中間体とし て生成すると考えられている。



Scheme 2-9. The Stability of Ru Amido Complex under the Acidic Conditions

そこで、多置換アレーン配位子をもつルテニウムアミド錯体の触媒反応条件下 における安定性を確認する目的で、熱安定性を調査した。Scheme 2-10 に示すように、ヘキ サメチルベンゼン配位子を有するルテニウムアミド錯体 Ru[(*S*,*S*)-Tsdpen](hmb) ((*S*,*S*)-Ru1a)をトルエン中、50 ℃、24 時間の条件で加熱撹拌したところ、ほかのアミド錯 体と同様に、スルホニル基上のアリール基のオルト位 C-H 結合切断反応が起こり、ルテニ ウム-炭素結合をもつメタラサイクル錯体((*S*,*S*)-Ru2a)¹⁵を与えることがわかった。



Scheme 2-10. Thermal Stability of Ru Amido Complex

このように、Ru(Tsdpen](hmb)錯体((*S*,*S*)-Ru1a)において容易にオルトメタル化反応が起こる理由は次のように考えられる。電子供与性の強いアレーン配位子からルテニウムへ電子が流れ込むことにより Brønsted 塩基性を増したアミド NH 基は、アゴスティック

第二章 協奏機能キラルルテニウムアミド錯体の合成と性質

相互作用によりルテニウムに近接したオルト位 C-H 結合の脱プロトン化を促進するため、 C-H 結合切断反応とそれに続くオルトメタル化反応が容易に起こるものと推測される。こ のような現象は、触媒反応において、スルホニル基上のアリール基のオルト位に置換基を もたないルテニウムアミド錯体を用いる場合の触媒活性低下の原因となる可能性があり、 反応条件の工夫が必要になるものと考えられる。

2-5. キラルスルホニルジアミンの合成¹⁶

前項2-2では、スルホニル基上に多置換アリール基を有するキラルスルホニ ルジアミン配位子を用いてキラルルテニウムアミド錯体を合成した。これまでに多くのキ ラルスルホニルジアミン配位子が合成され、ルテニウムアレーン錯体の配位子として不斉 還元反応に適用されてきたものの、スルホニル基上に多置換アリール基を有するキラルス ルホニルジアミン配位子はケトン類の不斉還元反応では積極的には用いられてこなかった。

本項では、前項2-1、および、2-2で合成したキラルルテニウムアミド錯体の原料であるキラルスルホニルジアミン配位子の中で、立体的に嵩高いペンタメチルフェニルスルホニル基をもつキラルジフェニルエタンジアミン (PMsDPEN)の合成について記載する。第四章にて後述するように、本配位子はニトロアルケン類と1,3-ジカルボニル化合物との不斉マイケル付加反応において、最も優れた触媒性能を示すキラルルテニウムアミド錯体 Ru(PMsdpen)(hmb)錯体(Ru1p)の配位子として用いられる。

TsDPEN 配位子の合成と同様に、Scheme 2-11 に示すように塩化メチレン中、ト リエチルアミンの存在下、0 ℃にてキラルジフェニルエタンジアミン(DPEN)とペンタメチ ルベンゼンスルホニルクロライドとを反応させる。反応終了後、有機層を水、ついで、飽 和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムを濾紙ろ過により除き、 溶媒を留去することで粗成生物を得る。カラムクロマトグラフィー、および、再結晶精製 により白色結晶として目的物を収率 48%で得た。





第三節 まとめ

第一章で述べたように、ルテニウムアミド錯体は不斉ニトロアルドール反応の 触媒として有効であるものの、高効率な不斉炭素–炭素結合形成反応の構築という観点で は、エナンチオ選択性が中程度にとどまるだけでなく、触媒活性も不十分であり、触媒反 応の一般性に難点があった。その要因の一つとして、様々な構造をもつキラルアミド錯体 の合成が達成されていなかったことが挙げられる。

そこで、本章では高活性、かつ、高エナンチオ選択的な不斉炭素-炭素結合形成 反応を実現するために、これまで十分な検討が行なわれてこなかったルテニウムアミド錯 体の構造に着目することとした。とくに、アレーン配位子とスルホニル基上の置換基に着 目し、様々なアレーン配位子、および、スルホニル基上に置換基をもつキラルルテニウム アミド錯体を合成した。

合成した錯体のうち、結晶性に優れている、Ru[(*S*,*S*)-PMsdpen](hmb)((*S*,*S*)-Ru1p) と Ru[(*R*,*R*)-Msdpen](hmb)((*R*,*R*)-Ru1b)の X 線結晶構造解析を行ない、ケトン類の水素移動 還元反応触媒として代表的な Ru[(*S*,*S*)-Tsdpen](*p*-cymene)((*S*,*S*)-Ru1g)と比較・検証した。そ の結果、多置換アレーン配位子としてヘキサメチルベンゼンを有する錯体は、*p*ーシメン錯 体よりも、ルテニウムに対してアレーン部位がより傾いていることがわかった。これは、 嵩高いアレーン配位子とスルホニル基上の置換基との立体的な反発が主な理由であると考 えられる。アレーン配位子が傾くことにより、触媒反応場と考えられるルテニウムとアミ ノ基近傍が立体的に狭くなり、基質同士の距離が近くなることで炭素–炭素結合形成反応 が促進されると同時に、反応空間がより強固に固定されることで基質同士の厳密な配向が 促進され、エナンチオ選択性の向上が期待される。また、ヘキサメチルベンゼンのように 電子供与性基のメチル基を多数有するアレーン配位子は、その電子供与性によりアミド NHの塩基性度を高めることとなり、結果として、活性メチレン化合物(Nu-H)のプロト ン引き抜きを促進するものと考えられる。

キラルルテニウムアミド錯体の化学的な性質については、多置換アレーン配位 子をもち、スルホニル基上にアリール基を有する錯体は熱安定性に欠け、加熱によりアリ ール基のオルト位 C-H 切断反応が起こり、ルテニウムメタラサイクル錯体が容易に生成す ることがわかった。このことは、キラルルテニウムアミド錯体を触媒、あるいは、触媒活 性種中間体として用いる反応において、高効率な触媒系を構築する上での重要な知見と考 えられる。

参考文献および注釈

 ¹ (a) Noyori, R.; Hashiguchi, S. Acc. Chem. Res. 1997, 30, 97. (b) Ikariya, T.; Blacker, A. J. Acc. Chem. Res. 2007, 40, 1300. (c) Ikariya, T.; Murata, K.; Noyori, R. Org. Biomol. Chem. 2006, 4, 393.
 (d) Ikariya, T.; Gridnev, I. D. Chem. Rec. 2009, 9, 106. (e) Ito, M.; Ikariya, T. Chem. Commun.
 2007, 5134. (f) 伊藤正人, 碇屋隆雄 有機合成化学協会誌 2008, 66, 1042 (English version).
 (g) Ikariya, T. Bull. Chem. Soc. Jpn. 2011, 84, 1.

² (a) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117,

7562. (b) Takehara, J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Inoue, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. Chem. Commun.

1996, 233. (c) Gao, J.-X.; Ikariya, T.; Noyori, R. Organometallics 1996, 15, 1087. (d) Fujii, A.;

Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 2521. (e)

Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118,

4916. (f) Haack, K.-J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Ikariya, T.; Noyori, R. Angew. Chem., Int. Ed. Engl.

1997, 36, 285. (g) Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 1997,

119, 8738. (h) Ikariya, T.; Hashiguchi, S.; Murata, K.; Noyori, R. Org. Synth. 2005, 82, 10.

³ (a) Yamakawa, M.; Ito, H.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 1466. (b) Yamakawa, M.;

Yamada, I.; Noyori, R. Angew. Chem., Int. Ed. 2001, 40, 2818. (c) Alonso, D. A.; Brandt, P.; Nordin,

S. J. M.; Andersson, P. G. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 9580. (d) Petra, D. G. L.; Reek, J. N. H.;

Handgraaf, J. -W.; Meijer, E. J.; Dierkes, P.; Kamer, P. C. J.; Brussee, J.; Schoemaker, H. E.; Van, L.

P. W. N. M. Chem. Eur. J. 2000, 6, 2818. (e) Handgraaf, J. -W.; Reek, J. N. H.; Meijer, E. J.

Organometallics **2003**, *22*, 3150. (f) Vaclavík, J.; Kuzma, M.; Prech, J.; Kacer, P. *Organometallics* **2011**, *30*, 4822.

⁴ Dub, P. A.; Ikariya. T. J. Am. Chem. Soc. **2013**, 135, 2604.

5 村田邦彦 博士論文 東京工業大学 2003.

⁶ Murata, K.; Konishi, H.; Ito, M.; Ikariya, T. Organometallics 2002, 21, 253.

⁷ Murata, K.; Okano, K.; Miyagi, M.; Iwane, H.; Noyori, R.; Ikariya, T. Org. Lett. **1999**, *1*, 1119.

⁸ Takehara, J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Inoue, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1996**, 233.

9 五十川文子 修士論文 東京工業大学 2004.

¹⁰ X-ray analysis of Ru[(R,R)-Msdpen](hmb)((R,R)-Ru1b): 小池隆司 unpublished result.

¹¹ (a) Morris, R. H.; Abdur-Rashid, K.; Clapham, S. E.; Hadzovic, A.; Harvey, J. N.; Lough, A. J.

J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 15104. (b) Morris, R. H.; Clapham, S. E. Organometallics 2005, 24,

479.

- ¹² Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashiguchi, S. J. Org. Chem. 2001, 66, 7931.
- 13 小池隆司 博士論文 東京工業大学 2004.
- ¹⁴ Koike, T.; Ikariya, T. Organometallics 2005, 24, 724.
- ¹⁵ For reviews of cyclometallation, see for example: (a) Dehand, M.; Preffer, M. Coord. Chem. Rev.
- 1976, 18, 327. (b) Omae, I. Coord. Chem. Rev. 1988, 83, 137. (c) Ryabov, A. D. Chem. Rev. 1990,
- 90, 403. (d) Boom, M. E.; Milstein, D. Chem. Rev. 2003, 103, 1759. For cyclometallation of
- half-sandwich complexes, see: (e) Davies, D. L.; Al-Duaij, O.; Fawcett, J.; Giardiello, M.; Hilton, S.
- T.; Russell, D. R. Dalton Trans. 2003, 4132.
- ¹⁶ Oda, T.; Irie, R.; Katsuki, T.; Okawa, T. Synlett **1992**, 641.

第三章 キラルルテニウムアミド錯体を用いる環状 α , β -不飽和ケトン類と 活性メチレン化合物との不斉マイケル付加反応

第三章

キラルルテニウムアミド錯体を用いる環状α, β-不飽和ケトン類と 活性メチレン化合物との不斉マイケル付加反応 第三章 キラルルテニウムアミド錯体を用いる環状 α , β -不飽和ケトン類と 活性メチレン化合物との不斉マイケル付加反応

第一節 緒言

不斉マイケル付加反応(不斉共役付加反応)は不斉炭素 – 炭素結合形成におい て効果的な触媒反応であり、種々の官能基をもつキラル化合物の合成手法として、これま で様々なマイケル受容体と供与体の組合せによる多くの研究例が報告されている¹。不斉マ イケル付加反応に用いられる求核剤を反応剤の性質で分類すれば、1) 有機リチウム反応 剤、有機マグネシウム反応剤、有機銅反応剤、有機亜鉛反応剤、および、有機ボロン酸な どの金属で活性化された炭素求核剤と、2) マロン酸エステル、β-ケトエステル、1,3-ジ ケトン、ニトロアルカン、シアノ酢酸エステル、ケトン、アルデヒドなどの比較的酸性度 の高いプロトンをもつ有機化合物の2つに大別される。

3-1-1. 有機金属試薬を炭素求核剤とする不斉マイケル付加反応

有機金属試薬を炭素求核剤に用いるエノン類への触媒的不斉マイケル付加反応 として、有機亜鉛反応剤を用いる反応が数多く報告されている^{1b-d, 1g}。この反応では、ニッ ケル触媒とキラルβ-アミノアルコール²やジアミン配位子³の組合せ、あるいは、銅触媒と キラルホスホロアミダイト配位子の組合せが有効である。例えば Feringa らは、Scheme 3-1 に示すようにキラルビナフトールから誘導されたキラルホスホロアミダイト配位子と銅ト リフラートからなる錯体存在下、2-シクロへキセノンとジエチル亜鉛とが円滑に反応し、 マイケル付加体を 98% ee の光学純度で与えることを報告した⁴。





また、近年、キラル有機金属錯体の存在下、有機ボロン酸を炭素求核剤に用い る数多くの不斉炭素-炭素結合形成反応が開発されているが、同じ触媒系が不斉マイケル

第三章 キラルルテニウムアミド錯体を用いる環状 α , β -不飽和ケトン類と 活性メチレン化合物との不斉マイケル付加反応

付加反応においても有効であることが報告されている。例えば、宮浦、林らは Scheme 3-2 に示すように、不斉ロジウム触媒を用いた有機ボロン酸とエノン類との反応により、高い 光学純度のマイケル付加体が得られることを見いだした^{1h,1i}。BINAP 等のキラルジホスフ ィン配位子やキラルジエン類⁵を配位子にもつ不斉ロジウム錯体が触媒として有効である。 この反応では、アリールボロン酸とロジウム錯体とのトランスメタル化により生成するア リールーロジウム結合へのエノンの挿入反応、 π -アリルロジウム種の生成、ついで加水分 解を経て、マイケル付加体が得られるものと考えられている。本反応の基質適用範囲は広 く、マイケル受容体として α , β -不飽和ケトン以外にも α , β -不飽和エステル、1-アルケニ ルホスホナート、および、環状のニトロアルケン類が利用でき、高い光学純度のマイケル 付加体がそれぞれ得られる。





3-1-2.1,3-ジカルボニル化合物を炭素求核剤とする不斉マイケル付加反応

比較的酸性度の高いプロトンをもち、様々な官能基を有する有機化合物を炭素 求核剤に用いるマイケル付加反応は高い汎用性を有するものと考えられる。実際、マイケ ル供与体として、マロン酸エステルやβ-ケトエステルなどの1,3-ジカルボニル化合物を用 いる付加反応は、変換可能なエステル部位やカルボニル基を導入できることから合成化学 的にも重要であり、これまでに優れた触媒系が数多く開発されている。基質が比較的高い 酸性度のプロトンを有していることから、Brønsted 塩基性を有する不斉有機金属錯体だけ
でなく、アミン部位を有する不斉有機分子触媒も多用されている。さらに、このような酸・ 塩基反応を駆動力とする反応については、マイケル受容体と供与体とを協奏的に活性化し て円滑に触媒反応を進行させるために、分子内に Brønsted 塩基点や Brønsted 酸点、または、 Lewis 酸点の 2 つの機能を合わせもつ多点制御型触媒を用いる研究例も多数報告されてい る。

不斉金属錯体触媒を用いる代表例として、柴崎らは、Scheme 3-3 に示すように、 2 種類の金属を含む多点制御型触媒の概念を拡張して設計された ALB 触媒、あるいは Lalinked-BINOL 触媒が環状 α , β -不飽和ケトン類とマロン酸エステル類との不斉マイケル反応に有効であり、対応する高い光学純度のマイケル付加体が高収率で得られることを見いだした^{1a, 1j-m}。Lewis 酸点となる中心金属によって活性化されたエノンと、分子内の Brønsted 塩基点によって活性化されたエノラートが選択的に反応して付加体を与えるものと考えられている。さらに、窒素官能基を導入した NR'-linked-BINOL 配位子 (R' = H or CH₃)とランタンアルコキシドから調製される La-NR'-linked-BINOL 触媒は、環状 α , β -不飽和ケトン類と β -ケトエステル類との触媒的不斉マイケル反応に有効である⁶。触媒中間体として金属アルコキシド錯体を想定しているが、その単離、同定は行われていないなど錯体化学レベルでの研究は十分ではない。

Scheme 3-3. Asymmetric 1,4-Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds with ALB and Linked-BINOL catalyst



また、袖岡らは Scheme 3-4 に示すように、Brønsted 塩基点と Brønsted 酸点の 2 つの機能を有する不斉パラジウム-BINAP 錯体がα位に置換基をもつβ-ケトエステルや1,3 -ジケトンとα,β-不飽和ケトンの触媒的不斉マイケル反応に有効であり、四級不斉炭素を もつキラル化合物を効率的に与えることを報告している⁷。この反応では、パラジウムにキ レート配位したβ-ケトエステルや1,3-ジケトンに対して、TfOH によるプロトン化によっ て活性化されたエノン基質がエナンチオ選択的に反応しているものと考えられている。

Scheme 3-4. Palladium-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds



Scheme 3-5 に示すように、Morris らは碇屋研究室の研究結果を基に、ケトン類 の不斉水素化に有効なジホスフィン、およびβ-アミノホスフィンを配位子にもつルテニウ ムヒドリドボロヒドリド錯体が環状α,β-不飽和ケトンとマロン酸エステルの不斉マイケ ル反応の触媒として、対応するキラル付加体を効率よく与えることを報告している⁸。キラ ルルテニウムアミド錯体とマロン酸エステルの反応により生成する、窒素上の水素と水素 結合した *O*-bound 型エノラート錯体が触媒中間体と想定されている⁸c。

Scheme 3-5. Ruthenium-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds



一方、不斉有機分子触媒を用いるエノン類と 1,3-ジカルボニル化合物の不斉マ イケル反応も数多く検討されている。 α , β -不飽和カルボニル化合物とマロン酸エステルや β -ケトエステルなどの 1,3-ジカルボニル化合物との不斉マイケル反応に有効な有機分子触 媒は、分子内に第一級アミンまたは第二級アミン部位と、Brønsted 酸点となるカルボン酸 部位、または、チオウレア部位を有する二官能性キラルアミン触媒である。Jørgensen らは、 Scheme 3-6 に示すように分子内に第二級アミン部位とカルボン酸部位を合わせもつ不斉イ ミダゾリジン触媒存在下、マロン酸エステルと鎖状 α , β -不飽和ケトン類とが反応し、最高 99% ee のマイケル付加体を与えることを見いだした⁹。本反応では、反応中間体としてイ ミニウムイオンが生成していると考えられている。



Scheme 3-6. Asymmetric 1,4-Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds with Organocatalyst

さらに、 β -ケトエステルをマイケル供与体とする触媒的不斉マイケル反応も報告されている。光学活性ジフェニルエチレンジアミンから誘導した不斉イミダゾリジン触媒存在下、Scheme 3-7 に示すように、環状 β -ケトエステルと α , β -不飽和ケトンとが反応し、抗凝血薬として知られている warfarin が収率 96%、光学純度 82% ee で得られる¹⁰。



Scheme 3-7. Asymmetric 1,4-Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds with Organocatalyst

また、分子内に一級アミン部位とチオウレア部位を有する二官能性アミン-チオ ウレア触媒も、Scheme 3-8 に示すように、α, β-不飽和カルボニル化合物と1,3-ジカルボニ ル化合物との不斉マイケル反応に有効であることが報告されている¹¹。アミン-チオウレア 触媒における反応機構は、アミン部位とエノンのカルボニル基が反応してイミニウム塩を 形成し、ついで、チオウレア部位によりマロン酸エステルのカルボニル基が水素結合を介 してトラップされ、近接する基質同士で炭素-炭素結合形成反応が進行するものと推定され ている。



Scheme 3-8. Asymmetric 1,4-Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds with Organocatalysts

以上のように、1,3-ジカルボニル化合物と α, β-不飽和カルボニル化合物との不 斉マイケル付加反応においては、マイケル供与体と受容体の活性化に酸塩基複合効果を巧 みに利用した分子触媒の例がこれまで多く報告されている。

このような不斉炭素-炭素結合形成反応を開発するために、これまでのキラルル テニウムアミド錯体の詳細な錯体化学的研究に基づき、第一章・第三節で述べたように精 緻に設計されたキラルアミド錯体が、ニトロメタン、アセトン、フェニルアセチレンなど 比較的酸性度の小さいプロトンをもつ有機化合物のプロトンを引き抜き、キラルアミン錯 体を与えることに着目した。すなわち、Scheme 3-9 に示すように、キラルルテニウムアミ ド錯体は Bronsted 塩基性を有することから、適度な酸性プロトンをもつ 1,3-ジカルボニル 化合物と反応してアミン錯体を与え、これが触媒中間体として機能して α , β -不飽和カルボ ニル化合物との不斉マイケル付加反応が進行するものと考え、触媒反応への展開を検討し た。その結果、キラルルテニウムアミド錯体存在下、マロン酸エステル、および、 β -ケト エステルなどの 1,3-ジカルボニル化合物と α , β -不飽和カルボニル化合物とが反応し、高い 光学純度をもつマイケル付加体を効率よく与えることを見いだした。

本章では、最初にキラルルテニウムアミド錯体と、1,3-ジカルボニル化合物との 化学量論反応により得られるアミン錯体の構造や溶液中での挙動を明らかにする。それら の知見を踏まえてキラルルテニウムアミド錯体を用いる a, β-不飽和ケトン類と 1,3-ジカ ルボニル化合物との触媒的不斉マイケル付加反応への展開について述べる。



Scheme 3-9. Asymmetric Michael Reaction with Chiral Ruthenium Amido complexes

第二節 キラルルテニウムアミド錯体と酸性プロトンをもつ有機化合物との反応

キラルジアミン配位子とアレーン配位子をもつキラルルテニウムアミド錯体は 前章までに述べたように、ギ酸や2-プロパノールを水素供与体とするケトン類やイミン類 の水素移動型還元反応の不斉触媒として実用性に優れていることが明らかにされてきてい る¹²。水素移動反応における溶媒を考慮したより厳密な最近の計算化学を用いて、アミド 錯体とアルコールとの脱プロトン化によるヒドリドアミン錯体の生成が、6 員環遷移状態 を経由する協奏的な反応経路でなく、Scheme 3-10 に示すように、イオン対錯体を経由して 脱プロトン化が段階的に進行するという機構が提唱された¹³。水素移動反応におけるこの ような結果は、アミド錯体と酸性プロトンをもつ有機化合物との反応にも共通する重要な 知見であると考えられる。

Scheme 3-10. Deprotonation of Alcohol with Chiral Ruthenium Amido Complex



そこでまず、アミド錯体と酸性プロトンをもつ有機化合物との量論反応を検討 した。本反応に関して、第一章・第三節で述べたように、協奏機能を有するキラルアミド 錯体は適度な Brønsted 塩基性を有することから、Scheme 3-11 に示すようにニトロメタン やフェニルアセチレンと反応して、金属-炭素結合をもつニトロメチル錯体(式(1))やフ ェニルエチニル錯体(式(2))を与えることが明らかにされている^{14,15}。さらに、このニト ロメチル錯体が、ニトロメタンとシクロへキシルアルデヒドの不斉ニトロアルドール反応

(基質/触媒モル比 = 50)の触媒として機能し、低収率ながら、中程度のエナンチオ選択 性で触媒反応が進行することがわかっている。



Scheme 3-11. Deprotonation of Acidic Organic Compounds with Amido Complexes

得られた金属-炭素結合を有するニトロメチル錯体は、Scheme 3-11 の式(1)に示 したように、分子内水素結合により安定化され、炭素-炭素結合形成反応の進行を大きく阻 害し、対応する付加化合物であるキラルアルコールが高収率で得られないこと、またフェ ニルエチニル錯体では金属-炭素結合が強固であり、求電子剤に対して充分な反応性を発現 しないことなどが明らかにされている。

さらに、碇屋研究室の長谷川は、Scheme 3-12 に示すようにキラルイリジウムア ミド錯体とシアノ酢酸エステルとの反応により、脱プロトン化が進行して、シアノ基の窒 素で配位したツヴィッターイオン型錯体を与え、これが安定に単離されること、さらにこ の中間体が炭素-ヘテロ元素結合形成に重要な鍵化合物であることなどを明らかにしてい る¹⁶。

Scheme 3-12. Deprotonation of α -Cyanoacetate with Iridium Amido complex



以上のように、キラルアミド錯体と酸性プロトンをもつ有機化合物との反応性 や、得られるアミン錯体の構造、および、その反応性は明らかにされつつあるものの、触 媒反応との関連については必ずしも明確になっていないのが現状である。そこで、キラル アミン錯体の構造と触媒反応との関連を調べるために、最初にキラルルテニウムアミド錯 体と1,3-ジカルボニル化合物との化学量論反応を詳細に検討することとした¹⁷。

第二節-1 キラルアミド錯体とマロン酸ジメチルとの化学量論反応

まず、キラルルテニウムアミド錯体 Ru[(*R*,*R*)-Tsdpen](mesitylene)((*R*,*R*)-Ru1f)と マロン酸ジメチル(3a)との化学量論反応を検討した。その結果、反応は可逆的に進行し、 基質/触媒モル比 = 1:1 の条件下では単一の生成物を与えなかった。そこで、キラルアミド 錯体に対して 8 当量のマロン酸ジメチル(3a)を添加してアセトン中、室温で反応させると、 アミド錯体特有の紫色が退色し、濃橙色の錯体が生成することがわかった。溶液を濃縮し た後、そのまま再結晶を行なったところ、黄色結晶を単離収率 70% で得た。この錯体は、 NMR スペクトル、および、単結晶 X 線構造解析の結果、Scheme 3-13 に示すようにマロン 酸ジメチル(3a)のメチレン炭素とルテニウムが結合した *C*-bound 型錯体((*R*,*R*)-Ru3fa)であ ることがわかった^{18,19}。得られた錯体の¹H NMR スペクトルの帰属、および、¹³C NMR ス ペクトルの代表的な帰属を Table 3-1 に示す。

	¹ H NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂); δ, ppm
	2.07	CH ₃ of mesitylene
	2.25	CH_3 of Ts
\uparrow	3.70	$CO_2CH_3 X 2$, NHH (no hydrogen bond)
0=\$=0	3.87	CH-NH ₂
C ₆ H ₅	4.15	Ru-C <i>H</i> (CO ₂ CH ₃) ₂
	4.31	C <i>H</i> -NTs
C_6H_5	5.0	CH of mesitylene
	6.68	NHH (hydrogen bond)
O ² OCH ₃	6.6–7.5	aromatic ring protons
(<i>R,R</i>)-Ru3fa		
	¹³ C NMR	(100 MHz, CD ₂ Cl ₂); δ, ppm
	28.82	Ru-CH(CO ₂ CH ₃) ₂
	178.04	CO ₂ CH ₃
	181.93	CO ₂ CH ₃

Tabla 3-1	¹ H NMP and	¹³ C NMP S	nectrum of	(P P) Du3fa
Table 3-1.	H NMK and	C NMK S	pectrum of (K,K)-KUJIA

単離した *C*-bound 型錯体((*R*,*R*)-Ru3fa)の CD₂Cl₂中、25 °Cにおける¹H NMR 測定 では、ルテニウムに結合しているマロン酸ジメチル(3a)のメチン炭素上のプロトンが 4.15 ppm に幅広いシグナルとして観測された。さらに、メシチレン配位子のメチル基が 2.07 ppm に、トシル基のメチル基が 2.25 ppm に、マロン酸ジメチル(3a)の 2 つのメチル基と 1 つの アミンプロトンが幅広いシグナルとして 3.70 ppm に、NH₂ に隣接する炭素のプロトンが 3.87 ppm に、NTs に隣接する炭素のプロトンが 4.31 ppm に、メシチレン配位子の 3 つのプ ロトンが等価に 5.0 ppm に、もう一つのアミンプロトンが 6.68 ppm に、そして、6.6-7.5 ppm に芳香環領域のプロトンがそれぞれ観測された。2 つのアミンプロトンの内、一方が低磁 場領域に観測された理由として、後述する単結晶 X 線構造解析の結果を考慮すると、溶液 中においても分子内の水素結合に由来することが示唆される。¹³C NMR スペクトルでは、 ルテニウムに結合している炭素が 28.82 ppm に観測され、二つのカルボニル炭素が非等価 に 178.04、および、181.93 ppm にそれぞれ観測された。また、単離した錯体を溶液に溶か したところ、溶液中ではマロン酸ジメチル(3a)が解離してアミド錯体((*R*,*R*)-Ru1f)を再生す ることがわかった。すなわち、脱プロトン化が平衡反応であることを示している。

同様に、さらに嵩高いヘキサメチルベンゼン(HMB)を配位子とする Ru[(*R*,*R*)-Msdpen](hmb)錯体((*R*,*R*)-Ru1b)は、マロン酸ジメチル(**3**a)との反応により*C*-bound 型錯体((*R*,*R*)-Ru3ba)を与えた^{18a}。得られた錯体を-50 ℃で測定した¹H NMR スペクトルの 帰属、および、¹³C NMR スペクトルの代表的な帰属を Table 3-2 に示す。

Table 3-2. ¹ H NMR and ¹³	C NMR Spectrum	of (R,R)-Ru3ba
--	----------------	----------------



ルテニウムに結合しているマロン酸ジメチル(3a)のメチン炭素上のプロトンが 3.95 ppmに幅広いシグナルとして観測された。さらに、メシル基のメチル基が1.79 ppmに、 ヘキサメチルベンゼン配位子のメチル基が1.98 ppmに、マロン酸ジメチル(3a)の1つのメ チル基と1つのアミンプロトンが幅広いシグナルとして 3.34 ppm に、マロン酸ジメチル (3a)のもう1つのメチル基が3.49 ppmに、NH₂に隣接する炭素のプロトンが3.80 ppmに、 NMsに隣接する炭素のプロトンが4.08 ppmに、もう一つのアミンプロトンが6.45 ppmに、 そして、芳香環上のプロトンが6.6-7.3 ppmにそれぞれ観測された。¹³C NMR スペクトル では、ルテニウムに結合しているマロン酸エステルのα炭素が27.04 ppmに観測され、二つ のカルボニル炭素が非等価に176.16、および、181.84 ppmにそれぞれ観測された。





Gridnev らは、Ru[(*R*,*R*)-Msdpen](hmb)錯体((*R*,*R*)-Ru1b)とマロン酸ジメチル(3a) との反応を低温条件下での NMR 測定により詳細に検討した結果、マロン酸ジメチルの C-H 結合の切断反応が、Scheme 3-14 に示すように選択的に進行して、-90 ℃において 2 種類 の錯体を 1:3 の比で与えること、また、錯体間の化学交換によってこのシグナルが-50 ℃ では平均化して観測されることを明らかにしている。これらの錯体では、NH プロトンの 1 つがカルボキシル基と水素結合を形成しており、6.35 ppm(主生成物)と 6.48 ppm(副生 成物)にそれぞれ観測される。これらは恐らく、Scheme 3-14 に示すように、互いにジアス テレオメリックな関係にある 2 種類の錯体が、非等価に観測されたものと考えられる。脱 プロトン化がジアミン配位子やアレーン配位子の影響を受けて立体選択的に進行している ことを示す結果である。この量論反応では生成物として *C*-bound 型錯体を与えるが、しば

しば炭素-炭素結合形成反応の触媒中間体となりうる *O*-bound 型エノラート錯体(Scheme 3-13 の(*R*,*R*)-Ru4ba 錯体) は、¹H NMR では観測されなかった。



Scheme 3-14. Possible Structure of *C*-Bound Complex ((*R*,*R*)-Ru3ba) in Solution

量論反応から得られた C-bound 型錯体((R,R)-Ru3fa)の単結晶 X 線構造解析の結 果を Figure 3-1 に示す。ルテニウム周りは S-配置であり、マロネート配位子とアミンプロ トンの間に分子内水素結合が存在することがわかった。注目すべき点として、ルテニウム-炭素結合と、配位したアレーンの面からなる角度が 125.96° に示されるように、理想的な 三脚ピアノ椅子型構造からかけ離れていることが挙げられる。C-bound 型錯体の金属周り の嵩高さのため、置換基同士の近接による立体障害を反映しているものと考えられる。



C ₆ H ₅ N C ₆ H ₅ N C ₆ H ₅ N N N N N N N N N C ₆ H ₅ N Ru N N C ₆ H ₅ N Ru N N N N N N N N N N N N N N N N N	CO ₂ CH
R1 (wR2) = 0.090	0 (0.230)
Bond Length (Å,	mean):
Ru-NH ₂ 2.13	1
Ru-NTs 2.176	6
Ru-C 2.227	7
Bond Angle (°, m	ean):
arene-Ru-NH ₂	129.11
arene-Ru-NTs	131.19
arene-Ru-C	125.96

Figure 3-1. X-ray structure of *C*-bound complex (*R*,*R*)-Ru3fa.

第二節-2 キラルアミド錯体とβ-ケトエステルとの化学量論反応

先に述べたように、キラルルテニウムアミド錯体とマロン酸ジメチルの化学量 論反応により、C-bound 型ルテニウムマロネート錯体が選択的に生成することを明らかに した。類似の研究では、マロン酸エステルからの C-bound 型錯体の生成と同時に、マロン 酸エステルの酸素部位が金属に結合した O-bound 型エノラート錯体の生成がしばしば確認 されている。しかしながら、キラルルテニウムアミド錯体との反応において、O-bound 型 エノラート錯体は観測されなかった。

そこで、マロン酸エステルの場合と同様の条件下で、 β -ケトエステルとルテニ ウムアミド錯体の化学量論反応を検討した。ヘキサメチルベンゼンを配位子にもつ Ru[(*R*,*R*)-Msdpen](hmb)錯体((*R*,*R*)-Ru1b)とアセト酢酸メチル(3f)とを 1:1.5 の比で、CD₂Cl₂ 中、-90 ℃、および、-50 ℃の条件で反応させ、反応混合物の NMR 測定を行った。その 結果、生成した主な錯体は Scheme 3-15 に示すように *C*-bound 型ルテニウムアセテート錯 体:Ru[CH(COCH₃)-(COOCH₃)][(*R*,*R*)-Msdpen](η^6 -hmb)錯体((*R*,*R*)-Ru3bf)^{18,19} と *O*-bound 型 ルテニウムエノラート錯体:Ru[OC(CH₃)=CHCOOCH₃]-[(*R*,*R*)-Msdpen](η^6 -hmb)錯体 ((*R*,*R*)-Ru4bf)²⁰の 2 種類の錯体であることがわかった²¹。

Scheme 3-15. Stoichiometric Reaction of Ruthenium Amido Complexes with β-Ketoester



C-bound型ルテニウムアセテート錯体((*R*,*R*)-Ru3bf)のRu−CHプロトンは3.3-3.7
ppm 付近に観測されるが、メトキシ基や MsDPEN 配位子の NH プロトンと重なる。一方、 *O*-bound 型ルテニウムエノラート錯体((*R*,*R*)-Ru4bf)のエノラート上の CH プロトン、およ

び、*CH* 炭素は特徴的なケミカルシフトを示す。Figure 3-2 に示すように、-50 $^{\circ}$ Cの測定に おいて、*CH* プロトンは 4.2-5.0 ppm 付近に観測され、*CH* 炭素は 80-90 ppm 付近に観測さ れる。HMQC スペクトルにおいて、この領域では 8 つのクロスピークが観測されることか ら、少なくとも 8 種類の異性体が平衡状態にあることが確認され、溶液中では複雑な挙動 を示すことが明らかとなった。これらは、立体配置(*E*体,*Z*体)や立体配座(水素結合の 有無など)の異なる錯体種であると考えられる。なお、¹³C スペクトルにおいて 89-90 ppm 付近に強度のシグナルが観測されるが、これは様々な錯体種のヘキサメチルベンゼンの *C*₆(CH₃)₆に由来するシグナルである。



Figure 3-2. Section plot of HMQC ¹H–¹³C NMR spectrum (400 MHz, CD₂Cl₂, -50 °C) of the sample obtained by addition of 1.5 equiv of β -ketoester (**3f**) to a solution of amido complex ((*R*,*R*)-Ru1b) in CD₂Cl₂.

Figure 3-3 に、-90 ℃、-50 ℃および 25 ℃で測定した ¹³C NMR の低磁場領域の スペクトルを示す。-90 ℃では、動的挙動をほとんど示さず、4 つの *C*-bound 型錯体(カ ルボニル基:168.2,169.6,169.7,170.8 ppm)のシグナルと 4 つの *O*-bound 型錯体(O-*C*=C: 184.3,184.5,187.1,188.5 ppm)のシグナルがそれぞれ独立に観測された。これらは、立体 配置(*E* 体, *Z* 体)や立体配座(水素結合の有無など)が異なる *C*-bound 型錯体((*R*,*R*)-Ru3bf)、 または、*O*-bound 型エノラート錯体((*R*,*R*)-Ru4bf)に由来するものと考えられる。Figure 3-3 の中段に示すように、測定温度を-50 ℃に上昇させたところ、169.6 ppm、および、169.7 ppm のシグナルは完全に平均化し、また、184.3 ppm と 184.5 ppm のシグナルが 185 ppm に平均 化した。25 ℃では、カルボニル基の領域に観測された全てのシグナルは、アミン錯体とア

ミド錯体との間だけでなく、様々な *O*-bound 型錯体と *C*-bound 型錯体との間の速い相互変換のため、同定できなかった。

一方、遊離のアセト酢酸メチル(**3f**)と、Ru[(*R*,*R*)-Msdpen](hmb)錯体((*R*,*R*)-Ru1b) により脱プロトン化されたアセト酢酸メチル(**3f**)との間の交換による¹H NMR シグナルの ブロードニングは、-10 ℃において顕著となる。脱プロトン化は、アミン錯体の動的挙動 よりも遅いことがわかる。



Figure 3-3. Section plots of the ¹³C NMR spectra (100 MHz, CD_2Cl_2) of the sample obtained by addition of 1.5 equiv of β -ketoester (**3f**) to a solution of amido Ru complex ((*R*,*R*)-Ru1b) in CD_2Cl_2 . Bottom: at -90 °C (the signals of the excess starting compound (**3f**) are marked with the asterisks); middle: at -50°C; top: at 25 °C.

さらに、Gridnev らとともに、Figure 3-4 に示すように、PHASE SENSITIVE 2D¹H -¹H NOESY 法を活用し、-50 °Cで *O*-bound 型エノラート錯体((*R*,*R*)-Ru4bf)と *C*-bound 型 錯体((*R*,*R*)-Ru3bf)との平衡反応における動的挙動を調べた。この測定法は、NOE クロスピ ークと化学交換クロスピークを容易に区別できるため、同種の錯体間で起こりうる化学交 換、あるいは、*O*-bound 型エノラート錯体と *C*-bound 型錯体との間で起こりうる化学交換 の挙動を把握することができる。測定の結果、Figure 3-4 に示すように、3.4 ppm (*C*-bound 型錯体: CO₂CH₃)と 3.6 ppm (*C*-bound 型錯体: CO₂CH₃)との間でピーク強度の強いクロスピ

ークが観測された。これは、2 種類の *C*-bound 型錯体((*R*,*R*)-Ru3bf)の化学交換によるもの である。さらに、4.5 ppm (*O*-bound 型錯体: OC(CH₃)=CHCOOCH₃)と 3.42 ppm (*C*-bound 型錯 体: CO₂CH₃)との間でもピーク強度の弱いクロスピークが観測された。これは、*O*-bound 型 エノラート錯体((*R*,*R*)-Ru4bf)と *C*-bound 型錯体((*R*,*R*)-Ru4bf)との化学交換によるものであ る。この温度ではアミド錯体による脱プロトン化が遅いことから、平衡反応はアミド錯体 を経由するプロセスではなく、Scheme 3-16 に示すように炭素から酸素への結合の組み換え が直接起きているものと推定される。すなわち、配位子の解離なしに、*C*-bound 型錯体 ((*R*,*R*)-Ru4bf)から 1-3 シフトして直接 *O*-bound 型エノラート錯体((*R*,*R*)-Ru3bf)への異性化 が起きている可能性がある¹⁹。第五章で後述する DFT 計算の結果からも、*C*-bound 型錯体 ((*R*,*R*)-Ru3bf)と *O*-bound 型エノラート錯体((*R*,*R*)-Ru4bf)の自由エネルギー差は0.9 kcal/mol とわずかな差であることから、Scheme 3-16 に示す平衡反応の可能性を示唆している(第五 章の Table 5-2)。しかし、詳細についてはさらなる検討が必要であろう。



Figure 3-4. Section plot of phase sensitive 2D ${}^{1}\text{H}{-}^{1}\text{H}$ NMR NOESY spectrum (400 MHz, CD₂Cl₂, -50 °C) of the sample obtained by addition of 1.5 equiv of β -ketoester (**3f**) to a solution of amido complex ((*R*,*R*)-**Ru1b**) in CD₂Cl₂.



Scheme 3-16. Intramolecular Rearrangement between the C- and O-Bound Complex

このように、アレーン配位子としてヘキサメチルベンゼン(HMB)を有するアミ ド錯体((*R*,*R*)-Ru1b)からは対応するアミン錯体を単離することはできなかった。しかし、 メシチレン配位子をもつ Ru(Tsdpen)(mesitylene)錯体((*R*,*R*)-Ru1f)を用いたところ、量論反応 の混合物から *O*-bound 型エノラート錯体((*R*,*R*)-Ru4ff)が結晶として単離できることがわか った。得られた結晶の単結晶 X-線構造解析の結果を Figure 3-5 に示した。このようにして 合成単離した *O*-bound 型エノラート錯体は、溶媒に溶解させると、再び *C*-bound 型錯体 ((*R*,*R*)-Ru3ff)や立体配座の異なる *O*-bound 型エノラート錯体((*R*,*R*)-Ru4ff)との複雑な平衡 混合物を与えた。



Figure 3-5. X-ray structure of *O*-bound complex (*R*,*R*)-Ru4ff.

以上のように、キラルルテニウムアミド錯体と活性メチレン化合物の化学量論 反応では、マロン酸エステルの場合は *C*-bound 型錯体のみが観測され、β-ケトエステルの 反応では *C*-bound 型錯体と *O*-bound 型エノラート錯体の両錯体の生成が観測された。こ れらの結果から *C*-bound 型錯体が触媒中間体と考えることもできるが、真の触媒中間体は 短寿命である場合があることから²²、これらの実験と NMR 分光法の結果からは正確な反応 機構を想定することはできない。また、第一章・第三節で述べたように、酸性プロトンを もつ有機化合物とアミド錯体との反応では、最初にイオン対錯体が生成し、次に中性錯体 やツヴィッターイオン型錯体に変換されることから、触媒中間体としてのイオン対錯体の 存在を考慮しなければならない。詳細な反応機構については、第五章において述べるよう に DFT 計算を併用し、実験的に確認された *C*-bound 型錯体と *O*-bound 型エノラート錯体 に加えてイオン対錯体を含めた解析に基づいて考察し、マイケル付加体の生成機構、なら びに、エナンチオ選択性の発現機構を論じた。

第三節 マロン酸エステル類をマイケル供与体に用いる触媒反応

配位不飽和なキラルルテニウムアミド錯体はマロン酸エステルと可逆的に反応 し、対応する配位飽和なアミン錯体を与えることが錯体レベルでの研究により明らかにな った。本触媒系が不斉還元反応と同様に、アミド錯体とアミン錯体の2種類が触媒サイク ルに関与して、Scheme 3-9 に示したようにマイケル供与体と受容体をそれぞれ段階的に活 性化させることが可能であれば、中心金属周りに両基質が段階的に集積して不斉炭素-炭素 結合形成反応を促進できるものと考えた。そこで、マロン酸ジエチルと2-シクロペンテノ ンとの反応をモデルとしてマイケル付加反応を検討した。

その結果、配位飽和なクロロ錯体 RuCl[(*R*,*R*)-Tsdpen](*p*-cymene)と塩基から合成 単離したキラルアミド錯体 Ru[(*R*,*R*)-Tsdpen](*p*-cymene)((*R*,*R*)-Ru1g)を触媒として用いたと ころ、*tert*-ブチルアルコール溶媒中、2-シクロペンテノン(1a)とマロン酸ジエチル(3b)との 反応は、S/C(基質/触媒モル比)=50、室温条件下に円滑に進行して、85% ee のマイケル 付加体((*S*)-4ab)を 97%収率で与えることがわかった。反応の収率や選択性は Scheme 3-17 に示すように、反応条件に大きく影響を受けることがわかる。キラルアミド触媒は通常単 離して用いるが、クロロ錯体と *t*-BuOK の反応により系中で調製した 2 元系触媒を使うこ ともできる。しかし、entry 1 に示すように、2 元系触媒を用いた場合、反応は単離したキ ラルアミド錯体を用いた場合と同様に円滑に進行し、収率 96%で対応するマイケル付加体

((S)-4ab)を与えたものの、生成物の光学純度は 10% ee と低いものであった。反応系内で生成した KCl がエナンチオ選択性の低下をもたらしたものと考えられる。実際、entry 2 に示すように単離したルテニウムアミド錯体に対して 1 当量の KCl を加えて反応させると、収率は 94%と高いものの、エナンチオ選択性は 40% ee と低下した。また、entry 3 に示すように KCl のみで反応を行なうと反応は全く進行しなかった。このように、KCl は本反応の触媒として機能しないが、系中に存在すると生成物の光学純度を著しく低下させる要因となることがわかった。これらの結果は、キラルアミド錯体を単離して反応に用いることが

そこで単離精製したキラルアミド錯体 Ru[(*R*,*R*)-Tsdpen](*p*-cymene)((*R*,*R*)-Ru1g) を用いると、entry 4 に示すように、反応は円滑に進行して 97 %の高収率で目的物が得られ、 その光学純度も 85% ee と良好な値を示した。ルテニウムヒドリド錯体 RuH[(*R*,*R*)-Tsdpen](mesitylene)も本反応に適用可能であり、entry 5 に示すようにアセトン中 で反応を行なうことにより系中でルテニウムアミド錯体に変換され、マイケル付加反応を 促進するものと考えられる。



0 1a S/C = 5	+ C_2H_5O O OC_2H_5 - 1:1 3b 0	chiral Ru cat (CH₃)₃COH 30 °C, 48 h	(S)-4ab	CO ₂ C ₂ H ₅) ₂ C ₂ H ₅
entry	chiral Ru cat		yield, %	ee, %
1	RuCl[(R,R)-Tsdpen](mesityler	ne)/ <i>t</i> -BuOK	96	10
2	Ru[(<i>R,R</i>)-Tsdpen](<i>p</i> -cymene)(((<i>R,R</i>)-Ru1g)/KCl	94	40
3	KCI		0	-
4	Ru[(<i>R,R</i>)-Tsdpen](<i>p</i> -cymene)(((<i>R,R</i>)-Ru1g)	97	85
5	RuH[(<i>R,R</i>)-Tsdpen](mesitylen	e)	95 ^a	91

^a In acetone.

次に、反応溶媒の影響について、キラルルテニウムアミド触媒 Ru[(*R*,*R*)-Tsdpen](durene)((*R*,*R*)-Ru1e)を用いて検討した。反応性やエナンチオ選択性は、 Scheme 3-18 に示すように、2-プロパノールを除いて溶媒の性質に大きく影響されずに良好 な結果を与える。とくに、*tert*-ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、トルエンを用い た時に良好な収率、および、エナンチオ選択性を示すことがわかった。これらの最適溶媒

の選択は、触媒や反応基質の溶解性によって決めることができる。2-プロパノールを反応 溶媒に用いた場合は目的物がほとんど得られなかったが、これは大量に存在する2-プロパ ノールからアミド錯体への水素移動が進行してヒドリド錯体を形成したために、炭素-炭素 結合形成反応が進行しなかったものと考えられる。



Scheme 3-18. Effect of Solvent

さらに、ルテニウムアミド錯体の構造活性相関を検討した。その結果、マイケ ル付加反応は、Scheme 3-19 に示すように、ルテニウムアミド錯体の構造に大きく影響を受 けることがわかった。とくに、錯体中のアレーン配位子の構造が反応性やエナンチオ選択 性に及ぼす影響は非常に大きいことがわかる。実際、*p*-シメンを配位子にもつ Ru(Tsdpen)(*p*-cymene)錯体((*R*,*R*)-Ru1g)を用いた場合,生成物の収率は 87%、光学純度は 82% ee と不十分な結果であったが、アレーン配位子にメチル基を複数導入して嵩高くする につれ、エナンチオ選択性も向上し、ヘキサメチルベンゼン配位子(hmb)をもつ Ru(Tsdpen)(hmb)錯体((*R*,*R*)-Ru1a)を用いた場合に 98% ee と最も良好な結果が得られた。同 様に、ジアミン配位子に MsDPEN 配位子をもつ Ru(Msdpen)(hmb)錯体((*R*,*R*)-Ru1b)を用い た場合、触媒活性はさらに改善され、収率 99%、光学純度 98% ee と良好な結果が得られ た。これらの結果は、同じキラルルテニウム錯体を用いた水素移動型還元反応において、 アレーン配位子を嵩高くすると、反応選択性は向上するものの、収率が顕著に低下する傾 向とは対照的である。第二章・第二節で述べたように、アレーン配位子が嵩高くなるにつ れて反応場が狭くなり、活性化された基質同士の距離が近くなるとともに、基質同士のよ り厳密な配向制御がなされ、反応性およびエナンチオ選択性の向上につながったものと考

えられる。なお、Cp*イリジウムアミド錯体 Cp*Ir[(S,S)-Tsdpen] (S/C = 50)存在下、同基質、 同反応条件にて反応を行なうと収率 12%と反応性は低いものの、光学純度は 93% ee と良 好な値を示した。本反応では、イリジウム錯体よりルテニウム錯体が好適であることがわ かる。

Scheme 3-19. Effect of Arene Ligands



触媒効率の向上を目的に、S/C(基質/触媒モル比)=100の条件下、より高い温 度での反応を試みた。TsDPEN を配位子とする触媒を用いると、Scheme 3-20 に示すように 60℃の条件でも高エナンチオ選択的に反応は進行するものの、30~40℃の反応とは異なり、 立体的に嵩高いアレーン配位子をもつ触媒ほど収率が低下することがわかった。とくに、 Scheme 3-19 で優れた結果を示した Ru(Tsdpen)(hmb)錯体((*R*,*R*)-Ru1a)を用いた場合、収率 54%と大幅に反応性が低下した。これに対し、MsDPEN を配位子にもつ Ru(Msdpen)(hmb) 錯体((*R*,*R*)-Ru1b)を用いた場合、60℃の加熱条件下においても収率が低下することなく、 高エナンチオ選択的に反応が進行することがわかった。これらの結果は、MsDPEN を配位 子にもつ Ru(Msdpen)(hmb)錯体((*R*,*R*)-Ru1b)が熱的安定性に優れていること、また、TsDPEN と MsDPEN のスルホニル置換基が立体選択性には大きく影響しないことを示している。

0 $1a$ $S/C = 0$	+ CH ₃ , 1:1	o J 3a	O ↓ OCH₃	Chiral F (CH ₃) ₃ CC	Ru cat ──── > DH, 24 h		CO ₂ CH ₃
chiral	Ru cat: Ru	(<i>R,R</i>)-di	amine](η^6 -	arene)		(S)-4aa	
		6	.,,	,			
	diamine	η°-aren	e	temp, °C	yield, %	ee, %	
	Tsdpen	durene	e (Ru1e)	60	90	94	
		pmb	(Ru1d)	60	86	96	
		hmb	(Ru1a)	60	54	96	
	Msdpen	hmb	(Ru1b)	60	99	97	
		hmb	(Ru1b)	30 ^a	99	98	

Scheme 3-20. The Effect of Reaction Temperature on the Catalytic Performance

^a 72 h.

キラル化合物の実用的な合成法として、第一章・第一節の「緒言」で述べたように、アルケン類やケトン類の触媒的不斉水素化反応や不斉還元反応が知られている。一方、不斉炭素-炭素結合形成反応によるキラル化合物の合成法に関しては、多くの優れた不 斉触媒が開発され続けているものの、触媒量の低減化が困難なものが多く(S/C=10~100 程度の反応が多い)、実用に耐えうる触媒系は数少ないのが現状である。このような背景から、本触媒系で実用に耐えうる触媒量で不斉炭素-炭素結合形成反応が可能となれば、その 意義は極めて大きいと考えられる。

そこで、反応温度に関する検討の結果を踏まえ、Scheme 3-21 に示すように各種 キラルルテニウムアミド錯体を用い、S/C(基質/触媒モル比)=1,000の条件下で検討を行 なった²³。その結果、entry 1 に示すように、Scheme 3-20 で最良の結果を与えた Ru(Msdpen)(hmb)錯体((*R*,*R*)-Ru1b)の存在下、トルエン中で反応を行うと、収率 97%、>99% ee と光学純度を損なうことなく高収率で目的物を与えることがわかった。前述のように、 Ru(Msdpen)(hmb)錯体((*R*,*R*)-Ru1b)の反応条件下における熱的安定性を反映した結果と考 えられる。一方、entry 2 に示すように Ru(Tsdpen)(hmb)錯体((*R*,*R*)-Ru1a)を用いると収率が 35%まで低下したものの、生成物の光学純度は 98% ee と良好な結果を与えた。エナンチオ 選択性を維持しながらも反応性が大幅に低下した理由として、Ru(Tsdpen)(hmb)錯体 ((*R*,*R*)-Ru1a)の熱的安定性に問題があるものと考えられる。前章 2-4 で述べたように、ア ミド錯体が分子内変換反応により、メタラサイクル錯体に変換され、結果として触媒活性 が低下したものと考えられる。entry 3 ではスルホニル基上が立体的に嵩高いペンタメチル

フェニルスルホニルジアミン配位子をもつ Ru(PMsdpen)(hmb)錯体((*R*,*R*)-Ru1p)を用いて検 討したが、収率 7%と低活性であり、光学純度も 60% ee と中程度の値であった。これは、 錯体が立体的に嵩高くなりすぎたために、錯体上での反応基質の効果的な集積が阻害され た結果と考えられる。





^a At 40 °C.

反応温度の上昇に伴う触媒活性低下の一因として、シクロメタル化反応の進行 による、失活種であるメタラサイクル錯体の生成が考えられる^{14c, 15b}。

これを検証するために、Scheme 3-20 に示した 60 ℃の反応で、反応性の低下が 見られたヘキサメチルベンゼン配位子を有する Ru(Tsdpen)(hmb)錯体((*S,S*)-Ru1a)の熱的安 定性を調査した。その結果、Scheme 3-22 に示すように、トルエン中、50 ℃、24 時間の条 件で加熱撹拌を行ったところ、スルホニル基上のアリール基のオルト位 C-H 切断反応が起 こり、ルテニウム-炭素結合をもつアミン錯体((*S,S*)-Ru2a)が生成することがわかった。こ のシクロメタル化は不可逆反応であり、触媒活性を示さないことがわかっている²⁴。





これらの結果は、第二章でも述べたように、TsDPEN 配位子をもつルテニウムア ミド錯体では、スルホニル基上のアリール基のオルト位炭素-水素結合切断反応が進行し、 18 電子の配位飽和なメタラサイクル錯体を与えやすいことを示している。一方、スルホニ ル基上にアリール基をもたない MsDPEN 錯体では、分子内 C-H 切断反応による触媒失活 が起こりにくいと考えられる。本不斉炭素-炭素結合反応を実用プロセスとして検討する場 合に、スルホニル基上の置換基がシクロメタル化を受けない構造をもつ触媒の選択が極め て重要であることがわかった。

また、これまで用いてきたルテニウムアミド錯体は、すべて"NH 部位"を有し ている錯体であった。entry 4 では *N*-メチル部位を有するアミド錯体((*R*,*R*)-Ru1r)を用いて 反応を実施したところ、収率 7%、光学純度 60% ee と"NH 部位"を有する Ru(Tsdpen)(hmb) 錯体((*R*,*R*)-Ru1a)と比較して収率、光学純度ともに大幅に低下した(entry 4 vs 2)。この結果 は、アミド錯体の窒素上のプロトンがエナンチオ選択性の発現に大きく関与していること を示す重要な結果と考えられる。この理由については、第五章にて不斉マイケル付加反応 の推定反応機構とともに考察する。

以上のように、5 員環の環状エノンである 2-シクロペンテン-1-オン(1a)とマロン酸ジメチル(3a)との不斉マイケル反応が、キラルルテニウムアミド錯体触媒を用いて効率的に進行することを見いだした。そこで、マイケル受容体の基質適用範囲を調べる目的で様々な環状エノンとの反応を検討することとした。

まず、6 員環エノンである 2-シクロヘキセン-1-オン(1b)とマロン酸ジメチル(3a) との反応を検討した。Scheme 3-23 に示すように、触媒として Ru(Tsdpen)(hmb)錯体 ((*R*,*R*)-Ru1a)を用い、S/C(基質/触媒モル比) = 50、30 ℃にて 48 時間反応させたところ、 反応は円滑に進行して対応するマイケル付加体(4ba)を収率 93%、光学純度 96% ee で与え た。次に、2-シクロペンテン-1-オン(1a)の反応で最良の結果を与えた Ru(Msdpen)(hmb)錯

体((*R*,*R*)-Ru1b)を用いたところ、収率99%、光学純度98% ee とさらに良好な結果を与えた。 S/C = 100の条件でも反応は円滑に進行し、収率98%、光学純度98% ee で目的物を与える ことがわかった。



Scheme 3-23. Reaction of 2-Cyclohexene-1-one

7 員環の 2-シクロヘプテン-1-オン(1c)の場合、Scheme 3-24 に示すように、 Ru(Msdpen)(hmb)錯体((*R,R*)-Ru1b)を用いて反応を行うと、5 員環や6 員環の環状エノンと の反応に比べ反応性がやや低下する傾向にあるものの、高い光学純度の生成物を与えるこ とがわかった。

Scheme 3-24. Reaction of 2-Cycloheptene-1-one



さらに、環状エノン基質の側鎖の影響を調べる目的でエノンの 4 位にジメチル 基を有する 4,4-ジメチル-2-シクロペンテン-1-オン(1d)の反応を検討した。その結果、 Scheme 3-25 に示すように Ru(Msdpen)(hmb)錯体((*R*,*R*)-Ru1b)の存在下、*tert*-ブチルアルコ ール中で 30 ℃、72 時間の条件で反応させたところ、Scheme 3-20 の反応と比較して反応性 が低下し、収率 83%と反応が完結しなかったものの光学純度 99% ee 以上のマイケル付加 体を与えた。一方、Ru(Tsdpen)(hmb)錯体((*S*,*S*)-Ru1a)の存在下、*tert*-ブチルアルコール中、

または、トルエン中で 40 ℃、48 時間反応させた場合、それぞれ収率 40%、および、9%と 低く反応性に欠けるものの、得られた生成物の光学純度はともに 99% ee と高い値を示した。

0 1d	+ CH ₃ O	O	iral Ru cat	4da	CO ₂ CH ₃
S/C = 50	chiral Ru cat	solvent	condition	yield, %	ee, %
	(<i>R,R</i>)-Ru1b	(CH ₃) ₃ COH	30 °C, 72 h	83	>99
	(<i>S,S</i>)-Ru1a	(CH ₃) ₃ COH	40 °C, 48 h	40	99
	(<i>S,S</i>)-Ru1a	toluene	40 °C, 48 h	9	99



次に、マイケル供与体側の置換基の影響を調べるために、マロン酸ジエチル(**3b**) の反応を検討した。Scheme 3-26 に示すように、Ru(Tsdpen)(hmb)錯体((*R*,*R*)-Ru1a)の存在下 で反応を行うと、96% ee のマイケル付加体((*S*)-4ab)を収率 96%で与え、Scheme 3-19 に示 したマロン酸ジメチル(**3a**)の反応と比べて、光学純度が 2% ee 低下した。

Scheme 3-26. Reaction of Diethyl malonate



マロン酸ジメチルの2位にメチル基を有するメチルマロン酸ジメチル(3c)を用いた反応では、Scheme 3-27 に示すように Ru(Msdpen)(hmb)錯体((*R,R*)-Ru1b)の存在下、トルエン中で 30 ℃、48 時間の反応を実施したところ、中程度の収率であったものの高エナンチオ選択的に反応が進行し、97% ee のマイケル付加体(4ac)を与えた。一方、*tert*-ブチルアルコール中で反応を行なった場合は、収率は同程度ながら光学純度が 80% ee と大幅に低下した。このように本基質では、その理由は明らかでないものの顕著な溶媒効果が見られた。

Scheme 3-27. Reaction of Dimethyl methylmalonate



以上の結果から、環状エノンの環員数が増すにつれ、また、置換基が導入され るにつれ、反応性は低下するが、適切なルテニウムアミド錯体や反応溶媒を選択すること で、より高効率な反応結果を与えることが示唆された。

本不斉炭素-炭素結合形成反応は実用性にも優れていて、S/C = 100 の条件でグラ ムスケールの反応にも適用できる。実際、Scheme 3-28 に示すように Ru(Msdpen)(hmb)錯体 ((*R*,*R*)-Ru1b)の存在下、30 ℃という穏和な条件で 2-シクロペンテン-1-オン(1a)はマロン酸 ジメチル(3a)と反応し、98% ee の高い光学純度のマイケル付加体((*S*)-4aa)を定量的に与え る。反応が定量的に進行するため、触媒を分離するだけで光学活性体が簡便に合成できる 等、キラルルテニウムアミド錯体は実用性にも優れた触媒と言える。

Scheme 3-28. Gram Scale Reaction



これらの知見をもとに、100gスケールでの(S)-(-)-3-ビス(メトキシカルボニル) メチル-1-シクロペンタノン((S)-4aa)の合成を検討した。具体的には、Scheme 3-29 に示す ように、0.6 mol スケールの反応を S/C = 100 の条件で検討した。前述の Scheme 3-28 の反 応とは異なり、反応溶媒として *tert*-ブチルアルコールの代わりに、汎用性が高くスケール アップが容易なトルエンを用いた。反応終了後の変換率は 100%と小スケール時の結果を

再現することができた。反応後の後処理では、カラムクロマトグラフィーや金属吸着剤に よる金属除去工程が必要であった。最終的には、目的物を単離収率 87%、収量 112.3 g で 取得できた。得られた化合物の分析を行なったところ、光学純度 97.5% ee、化学純度 99.8% (GC)と良好な値であった。このように、キラルルテニウムアミド錯体は、環状エノン類と マロン酸エステルとの不斉マイケル付加反応における実用性に優れた触媒であることがわ かった。





次に、基質一般性の拡張をめざして 2 種類の鎖状エノン類の反応を検討した。 まず、Scheme 3-30 に示すように、ヒドリド錯体 RuH[(*R*,*R*)-Tsdpen](mesitylene)を用いてア セトン中、アミド錯体を生成させ、(*E*)-3-ペンテン-2-オン(1e)、または、(*E*)-4-フェニル -3-ブテン-2-オン(1f)とマロン酸ジエチル(3b)との反応を検討した。その結果、(*E*)-3-ペン テン-2-オン(1e)を基質とする反応では 15%の低収率ながらマイケル付加体を与えたのに 対し、(*E*)-4-フェニル-3-ブテン-2-オン(1f)の場合は目的物を全く与えなかった。同様に、 Ru(Tsdpen)(*p*-cymene)錯体((*S*,*S*)-Ru1g)の存在下、*tert*-ブチルアルコール中、(*E*)-3-ペンテン -2-オン(1e)、または、(*E*)-4-フェニル-3-ブテン-2-オン(1f)とマロン酸ジエチル(3b)との反 応を検討した。その結果、ヒドリド錯体 RuH[(*R*,*R*)-Tsdpen](mesitylene)の結果と同様の傾向 を示した。(*E*)-4-フェニル-3-ブテン-2-オン(1f)が全く反応しなかったのは立体的な要因も 多分に含まれると考えられが、立体的に嵩高くない(*E*)-3-ペンテン-2-オン(1e)の反応性が 低かったのは、同条件で環状エノンである 2-シクロペンテノン(1a)の反応が 90%以上の高 収率で目的物を与えることを考慮すると、興味深い結果と考えられる。鎖状の基質で反応 性が顕著に低下したことは反応機構とも関係しているものと考えられ、これらについては 第五章で考察する。

$C = CH$ $C_{6}H$ $S/C = 5$	$\begin{array}{c} + & 0 & 0 \\ R & 1 \\ 3 \\ 3 \\ 4_5 \\ (1f) \\ 0 \end{array} \begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 1 \\ 3 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1$	al Ru cat	O CH(CC) ₂ C ₂ H ₅) ₂
R	chiral Ru cat	solvent	conditions	yield, % ^a
CH ₃	RuH[(<i>R,R</i>)-Tsdpen](mesitylene)	acetone	30 ^o C, 48 h	15
C_6H_5	RuH[(<i>R,R</i>)-Tsdpen](mesitylene)	acetone	30 °C, 48 h	0
CH_3	Ru[(S,S)-Tsdpen](p-cymene)((S,S)-Ru1g)	(CH ₃) ₃ COH	40 °C, 24 h	2
C_6H_5	Ru[(S,S)-Tsdpen](p-cymene)((S,S)-Ru1g)	(CH ₃) ₃ COH	40 °C, 24 h	0

Scheme 3-30. Reactions of Diethylmalonates with Acyclic Enones

^a Yields were determined by ¹H NMR.

第四節 β-ケトエステル類や1,3-ジケトン類をマイケル供与体に用いる反応

前節で用いたマロン酸エステルはホモトピックな水素をもつ化合物であった。 本節では、エナンチオトピックな水素をもつ β-ケトエステル類の反応を検討した。ケト基 とエステル部位の官能基選択性や反応のジアステレオ選択性など反応機構の観点からも興 味深い基質である。

まず、2-シクロペンテノン(1a)とイソブチリル酢酸メチルエステル(3j)を基質に 用いて反応条件の検討を行った。その結果を Scheme 3-31 にまとめて示す。反応の効率は 反応条件だけでなく、反応基質の組み合わせやルテニウムアミド錯体の構造にも大きく影 響されることがわかった。マロン酸エステルの反応で最も良好な結果を与えた Ru(Msdpen)(hmb)錯体((*S,S*)-Ru1b)の存在下、*tert-ブチルアルコール*中、30 ℃、24 時間反応 させたところ、entry 1 に示すように 1:1 のジアステレオマー混合物として、収率 96%、光 学純度 92% ee で対応するマイケル付加体(4aj)が得られた。β-ケトエステル側のメチン炭 素が完全にラセミ化した理由は次のように説明できる。β-ケトエステルが環状エノンに付 加した時点では、β-ケトエステル側のメチン炭素はキラル炭素であるが、酸性度の高いメ チン炭素のプロトンが容易に引き抜かれラセミ化したものと考えられる。*tert-ブチルアル* コールの代わりにトルエンを用いた場合は、entry 2 に示すように光学純度が 4% ee 低下し た生成物をほぼ同収率で与えた。一方、Ru(Tsdpen)(hmb)錯体((*S,S*)-Ru1a)の反応では、反応 溶媒として *tert-ブチルアルコールを*用いた場合、entry 3 に示すように収率 94%で光学純度 86% ee の目的物を与えたのに対し、トルエン中の反応では entry 4 に示すように収率は同

程度ながら、生成物の光学純度は 95% ee まで向上した。Ru(Tsdpen)(hmb)錯体((*S*,*S*)-Ru1a) の存在下、マイケル受容体として 6員環の環状エノンである 2-シクロヘキセン-1-オン(1b) を用い、同条件にて反応を行なうと収率 45%、光学純度 47% ee と不十分な結果で対応す るマイケル付加体を与えた。これらの結果は、環状エノンと β-ケトエステルとの組み合わ せも反応性やエナンチオ選択性に大きく影響を与えることを示している。

ルテニウム錯体のアレーン配位子の影響も大きく、Ru(Tsdpen)(mesitylene)錯体 ((*S*,*S*)-Ru1f)の反応では定量的にマイケル付加体を与えたものの、光学純度が 90% ee と Ru(Tsdpen)(hmb)錯体((*S*,*S*)-Ru1a)の反応と比較して 5% ee 低下し(entry 7 vs 4)、 Ru(Msdpen)(*p*-cymene)錯体((*S*,*S*)-Ru1h)の反応も Ru(Msdpen)(hmb)錯体((*S*,*S*)-Ru1b)と比較 して収率と光学純度が顕著に低下した(entry 8 vs 2)。ルテニウム錯体の配位子構造と β-ケ トエステルや環状エノンの立体的効果が反応性やエナンチオ選択性の決定に極めて重要で あることを示唆している。さらに、反応温度も反応性やエナンチオ選択性に大きく影響を 与えることがわかった。反応温度を 0 ℃、および、-20 ℃に低下させるにつれ収率だけで なく光学純度も顕著に低下した(entry 5, 6)。

Scheme 3-31. Reactions of β-Ketoester with 2-Cyclopentene-1-one



次に、 β -ケトエステルの置換基効果を調べた。その結果、アシル基 R¹の立体的 な嵩高さの増大がエナンチオ選択性の向上に寄与することがわかった。具体的には、 Ru(Tsdpen)(hmb)錯体((*S*,*S*)-Ru1a)を用いた反応では、Scheme 3-32 に示すように、 β -ケトエ ステルの置換基 R¹が C₂H₅の場合を除いて CH₃ < CH(CH₃)₂ < C(CH₃)₃の順にエナンチオ選 択性が向上し(entry 1, 6 and 7)、アシル基に *tert*-ブチル基を有するビバロイル酢酸メチルエ ステル(3k)の反応では、定量的にマイケル付加体を与え、その光学純度は 97% ee まで向上 した(entry 7)。また、メチルベンゾイルアセテート(3l)、およびエチルベンゾイルアセテー ト(3m)の反応も、それぞれ 96% ee、および 97% ee の光学純度をもつマイケル付加体を与 えた(entry 9 and 10)。一方、 β -ケトエステルのエステル置換基 R²の立体的な嵩高さの増大 は負の効果を与えることがわかった。例えば、*tert*-ブチルアセトアセテート(3g)の反応は、 93%の高収率で対応するマイケル付加体を与えたものの、その光学純度は 72% ee まで低下 した(entry 3 vs 1)。トルエン中における Ru(Msdpen)(hmb)錯体((*S*,*S*)-Ru1b)の反応では、 β -ケトエステルのアシル基側の置換基 R¹の影響は受けにくく、メチル基から *tert*-ブチル基に 変えても、得られたマイケル付加体の光学純度は 91% ee から 87% ee へと僅かに低下した のみであった(entry 2 vs 8)。

Scheme 3-32. Reactivity of β-Ketoesters



, + 1:1

1a 1:1 S/C = 50

(*S*,*S*)-Ru cat: Ru[(*S*,*S*)-Tsdpen](hmb) ((*S*,*S*)-Ru1a) Ru[(*S*,*S*)-Msdpen](hmb) ((*S*,*S*)-Ru1b)

entry	ketoester	R ¹	R ²	(<i>S,S</i>)-Ru cat	product	yield, %	ee, %	config.
1	3f	CH ₃	CH ₃	Ru1a	4af	100	85	R
2	3f	CH ₃	CH_3	Ru1b	4af	99	91	R
3	3g	CH ₃	$C(CH_3)_3$	Ru1a	4ag	93	72	R
4	3i	CH_2CH_3	CH ₃	Ru1a	4ai	92	80	R
5	3i	CH_2CH_3	CH_3	Ru1b	4ai	99	89	R
6	Зј	$CH(CH_3)_2$	CH ₃	Ru1a	4aj	97	88	R
7	3k	$C(CH_3)_3$	CH_3	Ru1a	4ak	100	97	nd
8	3k	$C(CH_3)_3$	CH ₃	Ru1b	4ak	92	87	nd
9	31	C_6H_5	CH ₃	Ru1a	4al	91	96	R
10	3m	C_6H_5	CH_2CH_3	Ru1a	4am	99	97	R

(*S,S*)-Ru cat toluene 30 °C, 24 h

これらの反応で得られる光学活性ケトン類は有用な化合物であり、Figure 3-6 に 示すように光学活性天然物である(+)-Coronafacic acid²⁵や(+)-Coronatine²⁵、ストリキノスア ルカロイドの一種である (-)-Tubifolidine²⁶、(-)-19,20-Dihydroakuammicine²⁷、および (-)-Strychnine²⁸に誘導できることが知られている。



Figure 3-6. Useful chiral compounds derived from michael adducts.

なお、Scheme 3-33 に示すように、マロン酸エステルやβ-ケトエステルより高い 酸性プロトンをもつ 1,3-ジケトンのアセチルアセトン(3n)をマイケル供与体として用いる と定量的に目的物を与えるが、その光学純度は0% ee であった。アセチルアセトン(3n)と キラルアミド錯体との反応により生成する錯体が立体的に空いているために、次のエノン との反応が立体的に制御されなかったか、あるいは基質の酸性度が高いために、配位圏外 での反応が進行したものと推測される。





本反応に関する知見として、碇屋研究室の Wang は Scheme 3-34 に示すように Ru[(*S*,*S*)-Tsdpen](mesitylene)錯体((*S*,*S*)-Ru1f)と過剰量のアセチルアセトン(3n)との反応をア セトン中で行うと、キラルアミド錯体が分解した新たな錯体を与えることを報告している ²⁹。再結晶精製により取得した結晶の X 線結晶構造解析の結果、Figure 3-7 に示すようなル テニウム錯体((*S*,*S*)-Ru2b)であることを明らかにしている。





Figure 3-7. X-ray structure of acetylacetone adduct of Ru[(*S*,*S*)-Tsdpen](mesitylene). (The tosyl groups except for the ipso carbon atoms as well as hydrogen atoms are omitted for clarity.)

この錯体は、1 つのルテニウムに対して2 つのアセチルアセトナト(3n)がそれぞ れ二座配位し、また、2 分子のジアミン配位子がそれぞれ単座配位している。アレーン配 位子を失った構造であることから、残存溶液中にはジアミンが配位していないルテニウム 種が存在すると考えられる。

このように、金属中心に対して強固に二座配位しやすいアセチルアセトン(**3n**) は、それよりも弱い力で配位している配位子を容易に追い出す性質があることが知られて いる。例えば Bergman は、Scheme 3-35 に示すように、Ru と同族金属である Os のアレー ン錯体において、同様の反応を観察している³⁰。



Scheme 3-35. Reaction of Acetylacetone with Osumium Complex

すなわち、Os(NH-*t*-Bu)[CH(CO₂CH₃)₂](*p*-cymene)錯体はアセチルアセトン(**3**n)と 反応し、新たな錯体 Os[CH(CO₂CH₃)₂][(OC(CH₃))₂CH](*p*-cymene)と遊離の NH₂-*t*-Bu を与え る。この時、アミド配位子がアセチルアセトン(**3**n)の酸性プロトンを引き抜き、 (*p*-cymene)Os[CH(CO₂CH₃)₂][CH(COCH₃)₂](NH₂-*t*-Bu)中間体を経て、配位子の交換が起こっ ているものと考えられる。

Scheme 3-33 に示した不斉マイケル付加反応において、キレート型のアミド配位 子は Scheme 3-35 に示した単座アミド配位子より強い結合力を有しているものと考えられ るが、アセチルアセトン(3n)との反応では、アレーン配位子やキレート型アミド配位子を 解離させ、触媒の分解を引き起こしているものと推測される。エナンチオ選択性が発現し なかったのは、ルテニウムアレーン錯体の分解によって生成した何らかのルテニウム種や 遊離アミンが触媒反応に関与した可能性が考えられる。

96

第五節 α-ニトロ酢酸エステルやα-シアノ酢酸エステルをマイケル供与体に用いる反応

前節までの検討で、キラルルテニウムアミド錯体存在下、適度な酸性プロトン をもつマロン酸エステル (pK_a = 16 in DMSO)、および、 β -ケトエステル (pK_a = 14 in DMSO) と環状エノンとの触媒的な不斉マイケル付加反応が円滑に進行し、高い光学純度のマイケ ル付加体を与えることを見いだした。このことは、キラルルテニウムアミド錯体が適度な 酸性プロトンをもつ有機化合物を炭素求核剤とする不斉炭素-炭素結合形成反応に展開で きることを示した点で、大変意義のあることと考えられる。そこで、本節ではマロン酸エ ステルや β -ケトエステルより高い酸性プロトンをもつ α -ニトロ酢酸エステル (pK_a = 9 in DMSO)や α -シアノ酢酸エステル (pK_a = 12 in DMSO)と環状エノン類との反応を検討す ることとした。ニトロ基やシアノ基は、官能基変換により容易にアミン化合物へと変換で きることから、有用なアミン化合物の合成法になりうるものと考えた。

そこでまず、 α -ニトロ酢酸エステルをマイケル供与体とするマイケル付加反応 を検討した。その結果、 α -ニトロ酢酸エチル(**3r**)と 2-シクロペンテン-1-オン(**1a**)との反応 は、反応条件だけでなく、ルテニウムアミド錯体のジアミン配位子やアレーン配位子の立 体的および電子的な微調整により、高収率、高エナンチオ選択的に反応が進行することを 見いだした。Scheme 3-36 の entry 1 に示すように、マロン酸エステルや β -ケトエステルの 反応に有効な触媒であった Ru(Tsdpen)(hmb)錯体((*R*,*R*)-Ru1a)は、32% ee の付加生成物を 33%の低収率で与えるのみであったが、一方で、Ru(Msdpen)(hmb)錯体((*R*,*R*)-Ru1b)を用い た場合は、entry 2 に示すように定量的に反応が進行し、得られたマイケル付加体(**4ar**)の光 学純度は 82% ee まで向上した。同錯体を用いて反応溶媒を *tert*-ブチルアルコールからトル エンに変更すると、entry 3 に示すように収率 89%とやや反応性が低下したものの、生成物 の光学純度は 84% ee と僅かに向上した。なお、生成するマイケル付加体は、 α -ニトロ酢酸 エチル側のメチン炭素が完全にラセミ化した 1:1 のジアステレオマー混合物であった。 β -ケトエステルの反応と同様に、生成物の α -ニトロ酢酸エチル側のメチン炭素が速やかにラ セミ化したものと考えられる。

興味深いことに、entry 4 に示すようにスルホニル基上に電子求引性の強いトリ フルオロメチル基をもつ Ru[(*R*,*R*)-Tfdpen](hmb)錯体((*R*,*R*)-Ru1c)を用い、*tert*-ブチルアルコ ール中、30 ℃、24 時間の反応を行なうと反応は円滑に進行し、91% ee のマイケル付加体 を収率 97%で与えることがわかった。本反応は entry 5 に示すように *tert*-アミルアルコー ル中、0 ℃で行なうことも可能で、収率 95%で光学純度 92% ee の目的物を与えた。この反 応ではアルコール系溶媒が好適であり、entry 6 に示すようにトルエン中で反応を行なうと、

97

収率が10%程度低下する。また、entry 7,8 に示すように、マロン酸エステルやβ-ケトエス テルを用いるマイケル付加反応の成績が良くなかった Ru(Tsdpen)(*p*-cymene)錯体 ((*R*,*R*)-Ru1g)やRu(Msdpen)(*p*-cymene)錯体((*R*,*R*)-Ru1h)は、多置換アレーン配位子をもつ錯 体と比較すると、反応性、およびエナンチオ選択性が低下することがわかった。

このように、強力な電子求引性を有するトリフルオロメチルスルホニル基をも つ錯体が良好な反応性を示す理由として、マイケル供与体の酸性度が関与しているものと 考えられる。すなわち、α-ニトロ酢酸エチル(3r)はニトロ基の存在により酸性度の高い水 素を有しており、アミド錯体の塩基性が強いと脱プロトン化反応により生成すると考えら れる反応中間体のアミン錯体が比較的安定な錯体となり、受容体との反応が低下するもの と考えられる³¹。一方、窒素上にトリフルオロメチルスルホニル基をもつアミド錯体の場 合はアミノ基 NH の塩基性度を低下させるために、α-ニトロ酢酸エチル(3r)の脱プロトン 化後に生成すると考えられるアミン錯体は安定な錯体ではなく、マイケル供与体が適度に 解離しやすくなり電子受容体と速やかに反応するものと推測される。マイケル供与体の酸 性度、アミド錯体の電子的な性質の違い、および、マイケル供与体とアミド錯体との反応 によって生成するアミン錯体の安定性が触媒反応に及ぼす影響については、今後さらなる 検討が必要であろう。

α-ニトロ酢酸エステルを用いる不斉マイケル付加反応はFeringa らにより報告さ れており、ALB 触媒存在下、α-ニトロ酢酸エステルとビニルケトン類との不斉マイケル付 加反応により、対応するマイケル付加体を最高 80% ee で与える³²。これまで高エナンチオ 選択的な反応が見いだされていなかった α-ニトロ酢酸エステルの不斉マイケル付加反応 が、キラルルテニウムアミド錯体のスルホニル基上の電子的微調整により効率良く進行す ることがわかった。

98

Scheme 3-36. Reaction of α-Nitroacetate with 2-Cyclopentene-1-one

o	+ 0 ₂ N	O ↓ OC ₂ H ₅ −	(<i>R</i> , <i>R</i> sc 0-	?)-Ru cat olvent -30 °C			₂ H ₅
1a	1:1	3r			4;	ar ^{NO} 2	
S/C = 50)						
(<i>R,R</i>)-Rı	u cat:	Ru1a:	R = Ts	$R_{p} = 1.2.3$	3.4.5.6-(CH	$_{3})_{e}$ (hmb)	
CcHr	R	R_n Ru1b :	Ms	1,2,	3,4,5,6-(CH	$I_{3})_{6}$ (hmb)	
061 15		Ru1c:	Tf	1,2,	3,4,5,6-(C⊦	l ₃) ₆ (hmb)	
С.Н.,,,,	N N	Ru1g:	Ts	1-C	H ₃ -4-CH(C	H ₃) ₂ (<i>p</i> -cyme	ene)
06115	Н	Ru1h:	Ms	1-C	H ₃ -4-CH(CI	$H_3)_2$ (<i>p</i> -cyme	ne)
entry	(<i>R,R</i>)-Ru cat	solvent	t	emp, ^o C	time, h	yield, % ^a	ee, % ^b
1	Ru1a	(CH ₃) ₃ COH		30	48	33	32
2	Ru1b	(CH ₃) ₃ COH		30	48	99	82
3	Ru1b	toluene		30	48	89	84
4	Ru1c	(CH ₃) ₃ COH		30	24	98	91
5	Ru1c	CH ₃ CH ₂ C(CI	H ₃) ₂ OH	0	48	95	92
6	Ru1c	toluene		0	48	86	92
7	Ru1g	(CH ₃) ₃ COH		30	48	83	57
8	Ru1h	toluene		30	24	81	55

^a Isolated yield. Obtained as a 1:1 mixture of two diastereomers.

^b Determined by ¹³C NMR of corresponding ketals derived from the denitration product and (2*R*, 3*R*)-butanediol. The absolute configuration was not determined.

次に、α-シアノ酢酸メチル(3s)をマイケル供与体とする不斉マイケル付加反応を 試みた。Scheme 3-37 に示すように、Ru(Tsdpen)(hmb)錯体((*R*,*R*)-Ru1a)の存在下(S/C = 50)、 2-シクロペンテン-1-オン(1a)の反応を 30 ℃、24 時間の条件にて行なったところ、1:1 のジ アステレオマー混合物として目的のマイケル付加体(4as)を 22%の低収率で与えたが、その 光学純度は 17% ee と低い値であった。本反応の主生成物はエノン/マイケル供与体 = 2:1 の化合物であり、収率 52%で得られた。前述の α-ニトロ酢酸エステルの反応と大きく異な る結果を与えたのは、ルテニウムとシアノ基との強い相互作用によるものと考えられる³³。 一方、α 位にアリール基をもつ α-シアノ酢酸エステルを用いた場合には、受容体を適切に 選ぶと優れた不斉反応になることを碇屋研究室の長谷川が見いだしている¹⁶。
第三章 キラルルテニウムアミド錯体を用いる環状 α , β -不飽和ケトン類と 活性メチレン化合物との不斉マイケル付加反応



Scheme 3-37. Reaction of α-Cyanoacetate with 2-Cyclopentene-1-one

第六節 まとめ

本章では、適度な Brønsted 塩基性を有するキラルルテニウムアミド錯体と酸性 プロトンをもつ有機化合物との反応に着目し、マロン酸エステル、β-ケトエステル、1,3-ジケトン、α-ニトロ酢酸エチル、および、シアノ酢酸メチルなど活性メチレン化合物をマ イケル供与体として用い、エノン類をマイケル受容体とする不斉マイケル付加反応を検討 した。その結果、付加反応は高エナンチオ選択的に進行し、対応するキラル付加体を収率 良く与えることを見いだした。

触媒反応への展開を考慮して、まずキラルルテニウムアミド錯体とマロン酸エ ステル、および、β-ケトエステルとの化学量論反応を検討し、生成する錯体の同定、およ び、NMR 分光法による各種アミン錯体の溶液中での動的挙動について精査した。その結 果、ルテニウムアミド錯体とマロン酸ジメチルとの反応では、マロン酸ジメチルのメチレ ン炭素とルテニウムが結合した C-bound 型錯体が単離され、単結晶 X 線構造解析にてその 構造を明らかにした。マロン酸ジメチルの酸素部位がルテニウムに結合した生成可能な O -bound 型エノラート錯体は、NMR 分光法においても観測することができなかった。同様 に、ルテニウムアミド錯体とβ-ケトエステルとの化学量論反応を精査したところ、O-bound 型エノラート錯体が単離され、単結晶 X 線構造解析にてその構造を明らかにした。また、 NMR 分光法においては、C-bound 型錯体とO-bound 型エノラート錯体の両方が観測され、 溶液中では平衡混合物として存在していることがわかった。このように、マロン酸ジメチ ルの場合は C-bound 型錯体がエネルギー的により安定な構造であるが、β-ケトエステルの 場合、C-bound 型錯体とO-bound 型エノラート錯体がともに安定構造であり溶液中で平衡 状態にあることがわかった。

100

第三章 キラルルテニウムアミド錯体を用いる環状α,β-不飽和ケトン類と 活性メチレン化合物との不斉マイケル付加反応

これらの知見をもとに、キラルルテニウムアミド錯体を触媒に用いるマロン酸 エステル類と環状エノン類との不斉マイケル付加反応を検討した。その結果、付加反応は 室温で円滑に進行し、反応性やエナンチオ選択性はキラルルテニウムアミド錯体の構造に 大きく影響を受け、錯体中のアレーン配位子の構造が反応性やエナンチオ選択性に及ぼす 影響が非常に大きいことがわかった。とくに、多置換アレーン配位子のヘキサメチルベン ゼン配位子(hmb)をもつ Ru(Tsdpen)(hmb)錯体(Ru1a)や Ru(Msdpen)(hmb)錯体(Ru1b)を用い た場合、高い反応性とともに最高 99% ee のエナンチオ選択性で生成物が得られた。エノ ン類の構造については、5 員環から 7 員環までの環状エノンの反応ではいずれも高いエナ ンチオ選択性を示したものの、環員数が増えたり、置換基をもつ基質では反応性の低下が 認められた。一方、鎖状エノンの反応はほとんど進行しないこともわかった。

キラルルテニウムアミド錯体の安定性はスルホニル基上の置換基に大きく影響 を受ける。スルホニル基上のアリール基のオルト位に置換基をもたない Ru(Tsdpen)(hmb) 錯体(Ru1a)は、熱的に不安定であり、アリール基のオルトメタル化により、失活種である 配位飽和な 18 電子のメタラサイクル錯体が生成しやすいことがわかった。一方、スルホニ ル基上にアリール基をもたない Ru(Msdpen)(hmb)錯体(Ru1b)を触媒に用いる不斉マイケル 付加反応においては、S/C(基質/触媒モル比)=100の条件下、反応温度を 60 °C に上げて も反応性の低下が見られず、円滑に反応が進行することがわかった。これらの知見をもと に、Ru(Msdpen)(hmb)錯体(Ru1b)の存在下(S/C=100)、0.6 モルスケールにて 2-シクロペン テン-1-オン(1a)とマロン酸ジメチル(3a)との不斉マイケル付加反応を実施したところ、(S) -(-)-3-ビス(メトキシカルボニル)メチル-1-シクロペンタノン((S)-4aa)が収量 112.3 g(単 離収率 87%、光学純度 97.5% ee、化学純度 99.8%)で得られた。また、本反応は S/C(基質 /触媒モル比)=1,000の条件でも円滑に進行し、収率 97%、>99% ee で目的物を与えること がわかり、実用性に優れた不斉炭素-炭素結合形成反応であることがわかった。

さらに、マイケル供与体として β-ケトエステル類や 1,3-ジケトン類を用いて環 状エノンとの不斉マイケル付加反応を検討した。キラルアミド錯体のアレーン配位子の嵩 高さとともに、β-ケトエステル類の構造が、反応の効率、とくに、エナンチオ選択性に大 きな影響を与えることがわかった。すなわち、アシル基側の置換基を嵩高くするとエナン チオ選択性は向上し、エステル部位を嵩高くするとエナンチオ選択性が低下する。

ついで、本触媒反応における基質適用性を拡張するために、マイケル供与体と して α-ニトロ酢酸エチル(**3r**)や α-シアノ酢酸メチル(**3s**)の反応を検討した。α-ニトロ酢酸 エチル(**3r**)の反応では、マロン酸エステルや β-ケトエステルの反応で優れた触媒性能を示 したキラルルテニウムアミド錯体を用いると、80%台のエナンチオ選択性を示すにとどま

101

った。本反応では、錯体のスルホニル基上に強力な電子求引性基(CF₃)を有するルテニ ウムアミド錯体が良好な反応性、エナンチオ選択性を示し、最高92% ee の目的物を与える ことがわかった。一方、α-シアノ酢酸メチル(3s)の反応では、α-ニトロ酢酸エチル(3r)の反 応とは対照的に、生成物の光学純度は低く、さらにマイケル供与体1分子に対して環状エ ノンが2分子付加した生成物を与えた。これら2つの基質の反応性が大きく異なった要因 として、α-シアノ酢酸メチル(3s)のシアノ基とルテニウムとの強い相互作用が関与してい るものと考えられる。具体的には、ルテニウムアミド錯体とα-シアノ酢酸メチル(3s)の反 応では、第一章の Scheme 1-30 に示したように、シアノ基がルテニウムに配位したツヴィ ッターイオン型錯体を形成すると考えられる。この錯体は、反応点となるアニオン部位が 中心金属から離れているために、エノンが近づいて反応する際は、配位子との立体反発の 影響が少ないものと考えられる。したがって、生成したマイケル付加体が、再びマイケル 供与体としてアミド錯体と反応し、結果として2分子付加した生成物を与えたものと考え られる。

参考文献および注釈

¹ Recent leading reviews on chiral metal catalyzed reactions: (a) Kanai, M.; Shibasaki, M. *In Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed.; Ojima, I., Ed.; Wiley: New York, 2000; pp 569. (b) Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H, Eds. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Springer: Berlin, 1999; Vol. 3, pp 1105. (c) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis* 2001, 171. (d) Sibi, M. P.; Manyem, S. *Tetrahedron* 2000, *56*, 8033. (e) Christoffers, J.; Baro, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 2003, *42*, 1688. (f) Howell, G. P. *Org. Process Res. Dev.* 2012, 16, 1258. [Cu] (g) Alexakis, A.; Benhaim, C. *Eur: J. Org. Chem.* 2002, 3221. [Rh] (h) Hayashi, T. *Synlett* 2001, 879. (i) Hayashi, T.; Yamasaki, K. *Chem. Rev.* 2003, *103*, 2829. [Ln] (j) Shibasaki, M.; Yoshikawa, N. *Chem. Rev.* 2002, *102*, 2187. (k) Matsunaga, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Adv. Synth. Catal.* 2002, *344*, 3. A practical ALB catalyst: (l) Arai, T.; Sasai, H.; Aoe, K.; Okamura, K.; Date, T.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1996, *35*, 104. (m) Arai, T.; Yamada, Y. M. A.; Yamamoto, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* 1996, *2*, 1368.

² (a) Soai, K.; Hayasaka, T.; Ugajin, S. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1989, 516. (b) Soai, K.;
 Okudo, M.; Okamoto, M. Tetrahedron Lett. 1991, 32, 95.

³ (a) Asami, M.; Usui, K.; Higuchi, S.; Inoue, S. Chem. Lett. 1994, 297.

⁴ (a) De vries, A. H. M.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1996, 35, 2374.

(b) Feringa, B. L.; Pineschi, M.; Arnold, L. A.; Imbos, R.; De vries, A. H. M. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1997, 36, 2620.

⁵ (a) Hayashi, T.; Ueyama, K.; Tokunaga, N.; Yoshida, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11508. (b) Shintani, R.; Ueyama, K.; Yamada, I.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3425. (c) Fischer, C.;

Defieber, C.; Suzuki, T.; Carreira, E. M. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 1628.

⁶ Majima, K.; Takita, R.; Okada, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. J. Am. Chem. Soc. **2003**, 125, 15837.

- ⁷ (a) Hamashima, Y.; Hotta, D.; Sodeoka, M. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 11240. (b) Hamashima,
 Y.; Takano, H.; Hotta, D.; Sodeoka, M. Org. Lett. 2003, 5, 3225.
- ⁸ (a) Guo, R.; Morris, R. H.; Song, D. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 516. (b) Guo, R.; Chen, X.;
- Elpelt, C.; Song, D.; Morris, R. H. Org. Lett. 2005, 7, 1757. (c) Clapham, S. E.; Guo, R.; Iuliis, M.
- Z.; Rasool, N.; Lough, A.; Morris, R. H. Organometallics 2006, 25, 5477.

⁹ Halland, N.; Aburel, P. S.; Jørgensen, K. A. Angew. Chem., Int. Ed. 2003, 42, 661.

¹⁰ Halland, N.; Hansen, T.; Jørgensen, K. A. Angew. Chem., Int. Ed. 2003, 42, 4955.

- ¹¹ (a) Li, P.; Wen, S.; Yu, F.; Liu, Q.; Li, W.; Wang, Y.; Liang, X.; Ye, J. Org. Lett. 2009, 11, 753.
- (b) Dudziński, K.; Pakulska, A.; Kwiatkowski, P. Org. Lett. 2012, 14, 4222.
- ¹² (a) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117,

7562. (b) Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 1996,

118, 2521. (c) Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc.

1996, 118, 4916. (d) Haack, K.-J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Ikariya, T.; Noyori, R. Angew. Chem.,

Int. Ed. Engl. 1997, 36, 285. (e) Noyori, R.; Hashiguchi, S. Acc. Chem. Res. 1997, 30, 97. (f)

Yamakawa, M.; Ito, H.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 1466. (g) Noyori, R.; Yamakawa,

M.; Hashiguchi, S. J. Org. Chem. 2001, 66, 7931.

¹³ Dub, P. A.; Ikariya. T. J. Am. Chem. Soc. **2013**, 135, 2604.

¹⁴ (a) Murata, K.; Konishi, H.; Ito, M.; Ikariya, T. *Organometallics* 2002, *21*, 253. (b) Koike, T.;
 Ikariya, T. *Adv. Synth. Catal.* 2004, *346*, 37. (c) Koike, T.; Ikariya, T. *Organometallics* 2005, *24*, 724.

¹⁵ (a) 村田邦彦 博士論文 東京工業大学 2003. (b) 小池隆司 博士論文 東京工業大学 2004.

¹⁶ (a) Hasegawa, Y.; Watanabe, M.; Gridnev, I. D.; Ikariya, T. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 2158.

(b) Hasegawa, Y.; Gridnev, I. D.; Ikariya, T. Angew. Chem., Int. Ed. 2010, 49, 8157. (c) Hasegawa,

Y.; Gridnev, I. D.; Ikariya, T. Bull. Chem. Soc. Jpn. 2012, 85, 316. (d) Ikariya, T.; Gridnev, I. D.

Chem. Rec. 2009, 9, 106. (e) 長谷川康晴 博士論文 東京工業大学 平成 22 年度. これらの成果は本論文には含まれないものの、共同研究の成果として位置づけられる。

¹⁷ (a) Watanabe, M.; Murata, K.; Ikariya, T. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 7508. (b) Gridnev, I. D.;
 Watanabe, M.; Wang, H.; Ikariya, T. J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 16637.

¹⁸ C-enolates: (a) Bertani, R.; Castellani, C. B.; Crociani, B. J. Organomet. Chem. **1984**, 269, C15.

(b) Wanat, R. A.; Collum, D. B. Organometallics 1986, 5, 120. (c) Burkhardt, E. R.; Bergman, R.

G.; Heathcock, C. H. Organometallics 1990, 9, 30. (d) Suzuki, K.; Yamamoto, H. Inorg. Chim.

Acta 1993, 208, 225. (e) Veya, P.; Floriani, C.; Chiesi-Villa, A.; Rizzoli, C. Organometallics 1993,

12, 4899. (f) Albeniz, A. C.; Catalina, N. M.; Espinet, P.; Redon, R. Organometallics 1999, 18,

5571. (g) Tian, G.; Boyle, P. D.; Novak, B. M. Organometallics 2002, 21, 1462. (h) Wolkowski, J.

P.; Hartwig, J. F. Angew. Chem., Int. Ed. 2002, 41, 4289. (i) Culkin, D. A.; Hartwig, J. F.

Organometallics 2004, 23, 3398.

¹⁹ Other C-bound complexes: (a) Ittel, S. D.; Tolman, C. A.; English, A. D.; Jesson, J. P. J. Am.

Chem. Soc. 1978, 100, 7577. (b) Crocco, G. L.; Lee, K. E.; Gladysz, J. A. Organometallics 1990, 9,

2819. (c) Falvello, L. R.; Fernández, S.; Navarro, R.; Urriolabeitia, E. P. Inorg. Chem. 1997, 36,

- 1136. (d) Kujime, M.; Hikichi, S.; Akita, M. Organometallics 2001, 20, 4049. (e) Naota, T.;
- Tannna, A.; Kamuro, S.; Murahashi, S.-I. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 6482.
- ²⁰ *O*-enolates: (a) Hagiwara, E.; Fujii, A.; Sodeoka, M. J. Am. Chem. Soc. **1998**, *120*, 2474. (b)
- Fujii, A.; Hagiwara, E.; Sodeoka, M. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 5450. (c) Umebayashi, N.;
- Hamashima, Y.; Hashizume, D.; Sodeoka, M. Angew. Chem., Int. Ed. 2008, 47, 4196. (d) Sodeoka,
- M.; Hagiwara, E. Chem. Commun. 2009, 5787. (e) Evans, D. A.; Mito, S.; Seidel, D. J. Am. Chem.
- Soc. 2007, 129, 11583. (f) Trost, B. M.; Xu, J.; Schmidt, T. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 18343.
- ²¹ Equilibrium between C- and O-enolates: (a) Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. Acc. Chem. Res. 2003,
- 36, 234. (b) Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. Organometallics 2004, 23, 4317.
- ²² Landis, C. R.; Halpern, J. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 1746.
- ²³ Dub, P. A.; Wang, H.; Watanabe, M.; Ikariya, T. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3452.
- 24 五十川文子 修士論文 東京工業大学 2004.
- ²⁵ (a) Nara, S.; Toshima, H.; Ichihara, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6745. (b) Nara, S.; Toshima,
- H.; Ichihara, A. Tetrahedron 1997, 53, 9509.
- ²⁶ Shimizu, S.; Ohori, K.; Arai, T.; Sasai, H, Shibasaki, M. J. Org. Chem. **1998**, 63, 7547.
- ²⁷ Ohori, K.; Shimizu, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Chirality* **2000**, *12*, 400.
- ²⁸ Ohshima, T.; Xu, Y.; Takita, R.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9569.
- ²⁹ 王輝 東京工業大学 碇屋・桑田研究室 2004, unpublished result.
- ³⁰ Bergman, R. G.; Michelman, R. I.; Ball, G. E.; Andersen, R. A. Organometallics **1994**, *13*, 869.

³¹ 第一章・第三節の Scheme 1-28 にて述べたように、村田らにより報告されているアルデ ヒドとニトロメタンとのニトロアルドール反応では、アミド錯体とニトロメタンとの反応 において安定なアミン錯体を与えるほど反応性やエナンチオ選択性が低下する傾向が見ら れる。

- ³² Keller, E.; Veldman, N.; Spek, A. L.; Feringa, B. L. *Tetrahedron : Asym.* **1997**, *8*, 3403.
- ³³ (a) Naota, T.; Tanna, A.; Murahashi, S. -I. Chem. Commun. 2001, 63. (b) Mizuho, Y.; Kasuga,
- N.; Komiya, S. Chem. Lett. 1991, 2127.

第三章 キラルルテニウムアミド錯体を用いる環状 α , β -不飽和ケトン類と 活性メチレン化合物との不斉マイケル付加反応

第四章

キラルルテニウムアミド錯体を用いるニトロアルケン類と 活性メチレン化合物との不斉マイケル付加反応

第一節 緒言

不斉マイケル付加反応は第三章でも述べたように、不斉炭素構築法の一つとして 重要であり、その触媒的手法の開発が盛んに行なわれている¹。マイケル受容体として様々 な電子求引性基によって活性化されたオレフィンが用いられているが、そのうちとくに強 力な電子求引性基のニトロ基が置換したニトロアルケン類への不斉マイケル付加反応は、 合成化学的に利用価値が高い含窒素有機化合物の合成手法の一つとして開発されてきてい る²。さらに、本反応により得られるニトロアルカン類は、Scheme 4-1 に示すようなニトロ 基の官能基変換により様々な医薬品や生理活性物質の合成中間体に誘導できる重要な化合 物でもある。

Scheme 4-1. Examples of Conversion of Nitro Compounds



1-1. 有機金属試薬を炭素求核剤とする不斉マイケル付加反応

第三章でも述べたエノン類との反応と同様に、ニトロアルケンへの不斉マイケル付加反応に用いられる炭素求核剤として、有機金属試薬のジアルキル亜鉛が知られている³。Feringa らは、独自に開発したキラルホスホロアミダイト配位子と銅トリフラートとから系内で生成した Cu(I)錯体が、Scheme 4-2 に示すように、ニトロアルケンへのジアルキル亜鉛の触媒的不斉マイケル付加反応に有効であることを報告している^{3e}。





キラルロジウム錯体触媒を用いて、エノン類へのアリールボロン酸の不斉マイ ケル付加反応が効率良く進行することが数多く報告されている。林らはキラルロジウム触 媒をニトロアルケン類へのアリールボロン酸の不斉付加反応へと展開して、Scheme 4-3 に 示すように、アリールボロン酸と三置換ニトロアルケンとが反応し、熱力学的に安定性の 低いシス体が優先的に得られるとともに、高エナンチオ選択的に両ジアステレオマーが得 られることを報告している⁴。この反応では、フェニルボロン酸からロジウム錯体へのトラ ンスメタル化、フェニル基のニトロアルケンへの挿入反応、還元的脱離を経て反応が進行 するものと考えられている。

Scheme 4-3. Rhodium-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition of Phenyl Bronic Acid



1-2. カルボニル化合物を炭素求核剤とする不斉マイケル付加反応

同様に、炭素求核剤として、カルボニル化合物を用いる触媒的不斉マイケル付 加反応が広く研究されてきている。カルボニル化合物の活性化手段として、第二級アミン との反応によりエナミンを形成させる方法、または、塩基によるカルボニル基のα位の水 素引き抜きによりエノール、もしくは、エノラートを形成させ、炭素求核剤として機能さ せる方法が知られている。ニトロアルケン類との不斉マイケル付加反応においても、これ らのカルボニル化合物の活性化方法を軸にして不斉触媒反応を分類すると、1)不斉有機 触媒として分子内に第一級アミン、または、第二級アミン部位を有するキラルアミン化合 物を用いて、カルボニル化合物との反応によるエナミン生成、次いで、生成したキラルエ ナミンを炭素求核剤とするニトロアルケンへの不斉マイケル付加反応と、2)第三級アミ ン部位をもつキラルアミン化合物、または、Bronsted 塩基性を有する不斉有機金属錯体に よる、カルボニル基のα炭素上の酸性プロトンの脱プロトン化反応を起点とする反応の2 種類に大別できる。

1-2-1. キラルエナミンを炭素求核剤とする不斉マイケル付加反応

キラルアミン化合物を触媒に用いるエナミン中間体を経由する不斉マイケル付 加反応では、プロリンやその類縁体、または、イミダゾリジノン類などの第二級アミンを 用いる反応が数多く報告されている⁵。ニトロアルケンへのケトン類の触媒的不斉マイケル 付加反応は、List⁶、および、Ender⁷らがキラルなプロリンを触媒に用いる反応を報告して いる。また、Barbas⁸、および、Alexakis⁹らは、アミノメチルピロリジンや 2,2'-ビピリジン 誘導体を用いる不斉マイケル付加反応を見いだしている。さらに、小槻らは Scheme 4-4 に 示すように、ピロリジン-ピリジン共役塩基触媒が、ケトン類とニトロアルケン類との触媒 的不斉マイケル付加反応に有効であることを報告している¹⁰。





up to 99% ee syn/anti up to 99:1

一方、第一級アミンを分子内にもつ不斉有機アミン触媒によるカルボニル化合物のニトロアルケンへの触媒的不斉マイケル付加反応は、2006年にJacobsenらにより初めて報告された¹¹。Scheme 4-5に示すように、キラルな第一級アミン-チオ尿素触媒がニトロアルケンへの a,a-二置換アルデヒドの触媒的不斉マイケル付加反応に有効である。この不斉有機触媒は、分子内の第一級アミン部位がアルデヒドとの反応によるエナミン形成部位として機能するとともに、チオ尿素部位が水素結合を介したニトロ基との相互作用によるオレフィンの活性化部位として機能し、マイケル供与体と受容体が同一分子内で活性化されて反応が進行するものと考えられる。第一級アミン-チオ尿素触媒は、CordovaやSchmatzらによってケトン類の反応にも拡張されている¹²。

Scheme 4-5. Asymmetric 1,4-Addition of Aldehydes with Organocatalyst



さらに、第一級アミン部位を有する不斉有機触媒として、第一級アミノ酸を基本骨格にもつ触媒が報告されている。例えば、吉田らは Scheme 4-6 に示すように、キラルな第一級 α-アミノ酸リチウム塩を触媒に用いて α,α-二置換アルデヒドからエナミンを生成させ、ニトロアルケンへの不斉マイケル付加反応が円滑に進行することを報告している¹³。アミノ酸はツヴィッターイオン (R(NH₃⁺)COO⁻) を形成しやすいが、第一級アミノ酸を リチウム塩とすることで、反応溶媒への溶解性の向上やアミノ基のアルデヒドへの求核性向上によるエナミン形成を促進しているものと考えられる。



Scheme 4-6. Asymmetric 1,4-Addition of Aldehydes with Organocatalyst

1-2-2. エノラートを炭素求核剤とする不斉マイケル付加反応

カルボニル基の α 炭素の脱プロトン化を起点とする不斉マイケル付加反応にお いては、触媒が脱プロトン化を起こせるだけの塩基性をもつ必要がある。これまでに、 Brønsted 塩基性の高い第三級アミン部位を分子内に有する不斉有機触媒とともに、Brønsted 塩基性を有する多くの不斉有機金属錯体触媒が開発されている。

不斉有機触媒を用いた先駆的な反応例として竹本らは、Figure 4-1 に示すように、 分子内に第三級アミン部位をもつチオウレア触媒を用い、マロン酸ジエチルとニトロアル ケン類との不斉マイケル反応を報告した¹⁴。本触媒は、Brønsted 酸点として機能するチオ ウレア部位が水素結合により求電子剤のニトロアルケンを活性化し、さらに第三級アミン 部位が求核剤となるマロン酸エステルの脱プロトン化によるエノール形成を促進して付加 反応が円滑に進行するものと考えられている。また、Deng らはシンコナアルカロイドを触 媒に用い、マロン酸エステル、または、β-ケトエステルとニトロアルケンとの反応から、 最高 99% ee の高い光学純度をもつマイケル付加体を与えることを報告している¹⁵。この触 媒は、キヌクリジン部位が Brønsted 塩基点として 1,3-ジカルボニル化合物の脱プロトン化 を促進し、さらにキノリン上のフェノール性水酸基が水素結合によってニトロアルケン、 および、β-ケトエステルを活性化しつつ反応が進行するものと考えられる。これらの不斉 有機触媒の例では、いずれも両反応基質が触媒分子の別々の部位で同時に活性化されつつ 付加反応が進行するものと考えられている。



Figure 4-1. A plausible mechanism for asymmetric michael addition with chiral organocatalysts.

脱プロトン化を起点とする反応については、前述の不斉有機触媒とともに、 Brønsted 塩基性を有する多くの不斉有機金属錯体触媒を用いる反応が報告されている。こ れまでに報告されているカルボニル化合物を供与体とするニトロアルケンへの不斉マイケ ル付加反応について、不斉金属錯体を用いた反応を分類すると、キラル単核錯体において 中心金属がマイケル供与体とマイケル受容体の両基質を活性化するタイプと、キラル二核 錯体において、それぞれの金属が独立して両基質を活性化するタイプの2つに大別できる。

キラル単核金属触媒を用いる系として、1,3-ジカルボニル化合物のニトロアルケンへの不斉マイケル付加反応では、キラルマグネシウム触媒が有効であることが報告されている¹⁶。Scheme 4-7 に示すように、ビスオキサゾリン配位子とマグネシウムビストリフラートとの反応により生成するキラルマグネシウム触媒がニトロアルケンとマロン酸エステルやβ-ケトエステルとの反応に有効であり、マグネシウム上で両基質が活性化され効率良く付加体を与える。N-メチルモルホリンは1,3-ジカルボニル化合物が中心金属に配位する際に脱離するトリフルオロメタンスルホン酸を捕捉する働きをしていると考えられる。

113





また、Evans らは Scheme 4-8 に示すように 2 分子のキラルシクロへキサンジア ミンを配位子にもつキラルニッケル錯体が、ニトロアルケンと 1,3-ジカルボニル化合物と の不斉マイケル付加反応を効果的に促進することを見いだしている¹⁷。本反応では、錯体 中の 1 分子のジアミンが塩基として働き、1,3-ジカルボニル化合物からの脱プロトン化を 促進しつつ中心金属から脱離してマロネートアニオンがニッケルに配位し、次に、ニトロ アルケンがカチオン性ニッケル錯体により活性化され、付加反応が進行するものと考えら れる。





袖岡、濱島らは Scheme 4-9 に示すように、1,3-ジカルボニル化合物より酸性度 の低い水素をもつ 1,2-ジカルボニル化合物である α -ケトエステルを炭素求核剤とする反 応に展開した¹⁸。触媒活性種は、ニッケル-アセテート錯体/キラルジアミン配位子 = 1:1 か らなるキラルニッケル錯体であると考えられる。中心金属のニッケルに結合したアセテー トアニオンが塩基として作用し、 α -ケトエステルの α 位の水素を引き抜くと同時に、中心 金属のニッケルが Lewis 酸点として機能し、 α -ケトエステルとニトロアルケンの両基質を 活性化することで、高ジアステレオかつ高エナンチオ選択的に付加反応が進行するものと 考えられる。本反応ではトリエチルアミンの添加が反応性の向上に大きく寄与しているが、 これは α -ケトエステルからの脱プロトン化により生成した酢酸を捕捉しているものと考 えられる。



キラル二核錯体を用いて、それぞれの金属が独立に両基質を活性化するタイプの反応例として、柴崎、松永らは、Scheme 4-10 に示すようにキラル二核マンガン-シッフ 塩基錯体がニトロアルケンへのオキシインドールの不斉マイケル付加反応に有効であるこ とを見いだしている¹⁹。本反応では、不斉四級炭素の構築が可能である。



Scheme 4-10. Dinuclear Manganese-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition of Oxindoles

同様に、柴崎、松永らは、Scheme 4-11 に示すように二核ニッケルーシッフ塩基 錯体がニトロアルケンへの α-ケトアニリドの不斉 1,4-付加反応にも極めて有効であるこ とを報告した²⁰。反応機構に関しては、Brønsted 塩基性を有する一方のニッケルが α-ケト アニリドの脱プロトン化によりエノラートを生成させつつ配位し、次に、Lewis 酸性を有 しているもう一方の金属がニトロアルケンを活性化し、付加反応が円滑に進行するものと 考えられる。二つのニッケル金属中心がそれぞれ異なった役割を担って、炭素-炭素結合 形成を実現している。





以上のように、ニトロアルケン類とカルボニル化合物との不斉マイケル付加反 応では、マイケル供与体と受容体の活性化において、酸・塩基複合効果を巧みに利用する 分子触媒が有効である。同一触媒分子内にマイケル供与体と受容体を活性化可能な2つの 活性化部位を有する不斉有機触媒や不斉有機金属錯体では、酸点と塩基点が同一分子上に 存在するので、中和による活性低下を避けるために、適切な距離に両活性点を配置するこ とが肝要である。

1-3. ルテニウムアミド錯体を用いる、1,3-ジカルボニル化合物を炭素求核剤とする 不斉マイケル付加反応

第三章で詳述したように、配位不飽和で適度な Brønsted 塩基性を有するキラル ルテニウムアミド錯体は、金属-窒素結合に基づいて発現する酸・塩基複合効果により、マ イケル供与体であるマロン酸エステルやβ-ケトエステル、ならびに、マイケル受容体の環 状エノン類を段階的に活性化し、不斉マイケル付加反応を高収率、高エナンチオ選択的に

進行させる。そこで、マイケル受容体としてニトロアルケン類を用いる 1,3-ジカルボニル 化合物との不斉マイケル付加反応においても、キラルルテニウムアミド錯体が環状エノン 類と同様に、Scheme 4-12 に示すように、基質の段階的な活性化を経由して反応が進行する ものと期待される。



Scheme 4-12. Asymmetric Michael Reaction with Chiral Ruthenium Amido complexes

第二節 マロン酸エステル類をマイケル供与体に用いる付加反応

協奏機能触媒として用いるキラルルテニウムアミド錯体 Ru(diamine)(η⁶-arene)は、 マロン酸エステル、β-ケトエステル、および、α-ニトロ酢酸エステルと環状エノン類との 不斉マイケル付加反応の触媒として有効であり、高収率、高エナンチオ選択的に触媒反応 を促進する²¹。しかし、マイケル受容体として環状エノン類を用いる反応は円滑に進行す るものの、鎖状エノン類はほとんど反応しないことがわかった。鎖状エノン類の反応性が 乏しい理由の一つとして、立体的要因だけでなく電子的な影響が考えられる。そこで、強 力な電子求引性基により活性化されたオレフィンであれば、鎖状の基質でも反応性が向上 するものと考え、マイケル受容体としてニトロアルケン類を選択し、活性メチレン化合物 との反応を検討することとした。その結果、Scheme 4-13 に示すようにキラルルテニウムア ミド錯体存在下、芳香族置換ニトロアルケン類とマロン酸エステル、β-ケトエステル、お よび、1,3-ジケトンなどの 1,3-ジカルボニル化合物との反応が円滑に進行し、対応するキ ラルニトロ化合物を高収率、高エナンチオ選択的に与えることを見いだした²²。





2-1. 反応溶媒の検討

まず、環状エノンと 1,3-ジカルボニル化合物との不斉マイケル付加反応で優れ た触媒性能を示した Ru(Msdpen)(hmb)錯体(Ru1b)を用いて反応溶媒の検討を行なった。生 成物の絶対配置は既報の論文を参照し、高速液体クロマトグラフィーのシグナル、および、 比旋光度測定により決定した。

trans- β - ニトロスチレン(2a) とマロン酸ジメチル(3a) との反応を Ru(Msdpen)(hmb)錯体 ((*S*,*S*)-Ru1b)の存在下(S/C = 50)、30 °C、24 時間の条件で実施した。 その結果、Scheme 4-14 に示すように、低極性溶媒であるトルエン中での反応が最良の結果 を与え、対応するマイケル付加体((*R*)-5aa)が収率 45%、光学純度 77% ee で得られることが わかった。一方、クロロホルムや THF 中では低い光学純度の生成物がより低収率で得られ た。DMF やアセトニトリルなどの非プロトン性極性溶媒中では、高い変換率を示したもの の、目的とするマイケル付加体はほとんど生成せず、反応中に徐々に不溶成分が析出した。 この不溶生成物の赤外吸収スペクトルを測定すると、1561 cm⁻¹付近にニトロ基に由来する 強い吸収と、3000 cm⁻¹付近のベンゼン環に由来する吸収の存在が確認され、また、原料の 二重結合に由来する 1600 cm⁻¹付近の吸収が見られなかったことから、この不溶成分はニト ロスチレンの重合物であるものと考えられる。この化合物の生成機構を調べるため、触媒 を添加せずに *N,N*-ジメチルホルムアミド中、*trans*- β -ニトロスチレン(2a)/マロン酸ジメチ ル(3a) = 1:1の反応を検討したが、マイケル付加体や重合物は得られなかった。この結果は、 アミド錯体も重合物の生成に関与していることを示している。

Scheme 4-14. Effect of Solvent

NO ₂ +	o c ↓↓) L	(<i>S,S</i>)-Ru1b		CH(CO ₂ CH ₃) ₂
CF 2a S/C = 50	l₃O´ ∽ 3a	OCH ₃	solvent 30 °C, 24 h		R)-5aa
(<i>S,S</i>)-Ru1b		solvent	conv., % ^a	yield, % ^a	ee, % ^b
CH3		Toluene	67	45	77
		CHCl ₃	77	26	49
		THF	61	32	30
	<	DMF	97	5	-
		CH ₃ CN	100	4	-
	-		4		

^a Determined by ¹H NMR analysis.

^b Determined by HPLC analysis.

重合物の詳細な生成機構については明らかになっていないが、以下のように推 測される。一般的に、アセトニトリル、N.Nージメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシ ドなどの非プロトン性の極性溶媒は、アニオンのカウンターイオンである金属カチオンに 配位し、アニオン性求核試薬を金属カチオンから引き離してその反応性を高める働きをす ることが知られている。本触媒反応においても、これらの溶媒が配位不飽和な16電子ルテ ニウムアミド錯体に配位することが重合反応の引き金になっているものと考えられる。す なわち、Scheme 4-15 に示すように、最初にルテニウムアミド錯体によるマロン酸エステル の脱プロトン化反応により、アミン上の2つの水素とマロン酸エステルとが水素結合を介 してキレート形成したイオン対錯体を生成する(イオン対錯体の生成機構については第五 章を参照)。つぎに、配位性の強いアセトニトリルや N.N-ジメチルホルムアミドなどの非 プロトン性の極性溶媒が電子不足のルテニウムに強く配位する。そのため、マロン酸エス テルのアニオンはニトロスチレンを直接求核攻撃するものと考えられる。求核攻撃によっ て生成するマイケル付加体のアニオンは、酸性度の違いにより分子間によるマロン酸エス テルからのプロトン化を受けにくく、また溶媒からのプロトン化も受けないため、更に求 核種となってニトロスチレンへの付加反応が繰り返され、結果として重合物が生成すると 考えられる。

一方、反応溶媒として無極性溶媒のトルエンを用いた場合、錯体上に供与体と 受容体の両基質が集積されることから、重合物の生成反応が抑制され、所望のマイケル付 加反応が円滑に進行するものと考えられる。以後の検討ではトルエンを反応溶媒に用いる

こととした。



Scheme 4-15. A Possible Mechanism of Polymerization of Nitroalkene with Ru Amido Catalysts

POLYMERIZATION

2-2. キラルアミド錯体のスルホニル基上の置換基効果

本不斉マイケル付加反応の反応性や選択性は、ジアミン配位子の構造に大きく 影響され、とくに、Scheme 4-16 に示すように、スルホニル基上の置換基の影響が大きいこ とがわかった。ジアミンのスルホニル基上の構造変化による反応性、および、エナンチオ 選択性の相関を精査した結果、環状エノンと αーニトロ酢酸エステルとの反応(第三章・第 五節)に最も適していた Ru(Tfdpen)(hmb)錯体((*S*,*S*)-Ru1c)は、低収率、低エナンチオ選択 性を示した。さらに、環状エノンとマロン酸エステルとの反応で極めて良好な結果を与え た Ru(Msdpen)(hmb)錯体((*S*,*S*)-Ru1b)を用いても、収率 45%と大幅な改善は見られなかった が、光学純度は 77% ee と良好な値を示した。

っぎに、N-スルホニル基上のアリール基に置換基を導入したところ、アリール 基の水素原子が電子供与性のアルキル基によって置換されるに従い、収率および光学純度 が向上することがわかった。それらのうち、オルト位に置換基を有するアリール基をもつ N-スルホニルフェニルジアミン錯体(Ru1n-p)の場合に良好な反応性、および、エナンチオ 選択性を示し、とくに、ペンタメチルフェニルスルホニル基をもつキラルルテニウムアミ ド錯体 Ru[(*S,S*)-PMsdpen](hmb) (PMs = pentamethylphenylsulfonyl, hmb = hexamethylbenzene) ((*S,S*)-Ru1p)が最も良好な結果を与えた。実際、30 ℃、24 時間の反応条件では定量的に反 応が進行して 90% ee の目的物が得られた。反応は-20 ℃においても円滑に進行し、94% ee

の光学純度をもつ目的物を与えた。さらに、嵩高い置換基であるカンファースルホニル基 を有するルテニウムアミド錯体((*S*,*S*)-Ru1q)を用いて触媒反応を検討した。しかし、アリー ル基を有する錯体(Ru1a, Ru1j-m)と比較して、反応性やエナンチオ選択性が低下したこと から、スルホニル基上の置換基としてアリール基の存在が重要であることがわかった。

以上のように、本反応ではジアミン配位子のスルホニル基上の置換基が反応性 やエナンチオ選択性を制御する上で重要な要素であり、良好な反応性やエナンチオ選択性 を得るには N-スルホニル基上に、オルト位に置換基をもつアリール基の存在が必須である ことがわかった。



Scheme 4-16. Effect of N-Sulfonyldiamine

^a Determined by ¹H NMR analysis. ^b Determined by HPLC analysis. ^c –20 °C.

ー方、オルト位に置換基をもたないアリールスルホニル錯体(Ru1a, Ru1j-m)を用 いると、いずれも中程度の収率で反応が停止することがわかった。これは、第二章・第二 節の Scheme 2-10 にて述べたように、スルホニル基上のアリール基のオルト位に置換基を もたないルテニウムアミド錯体は、トルエン中、加熱するだけで容易にオルト位 C-H 結合 切断が起こり、シクロメタル化したアミン錯体((*S*,*S*)-Ru2a)を与えやすいことに起因するも のと考えられる²³。実際に、このアミン錯体を触媒として用い、*trans-β*-ニトロスチレン(2a)

とマロン酸ジメチル(3a)との反応を行うと目的のマイケル付加体の収率はわずか2%であり、主生成物としてトルエンや重クロロホルムに不溶な重合物が得られた。

2-3. キラルアミド錯体のアレーン配位子の置換基効果

キラルジアミン配位子の N-スルホニル基上の置換基と同様に、Scheme 4-17 に 示すように、キラルアミド錯体のアレーン配位子も反応性やエナンチオ選択性を左右する 重要な要素となることがわかった。ジアミン配位子を TsDPEN 配位子に固定し、アレーン 配位子として *p*-シメン、および、ヘキサメチルベンゼンを有する錯体を用い、30 ℃、24 時 間の条件で反応を行った。Ru(Tsdpen)(*p*-cymene)錯体((*S*,*S*)-Ru1g)は反応性が低いだけでな く、生成物の光学純度はわずか 15% ee であった。一方、Ru(Tsdpen)(hmb)錯体((*S*,*S*)-Ru1a) を用いると収率が 50%まで向上するとともに、光学純度が大幅に向上し、72% ee のマイケ ル付加体((*R*)-5aa)を与えた。アルキル基によって置換された多置換アレーン配位子を有す る錯体が、第三章と同様に本反応においても優れた反応性、およびエナンチオ選択性を示 すことがわかった。

Scheme 4-17. Effect of Arene Ligands



1,2,3,4,5,6-(CH₃)₆: hmb

2-4. キラルアミド錯体のジアミン骨格の効果

前述のように、キラルアミド錯体の構造、とくに N-スルホニル基上の置換基と アレーン配位子の置換基が触媒反応の活性と選択性に多大な影響を与え、ペンタメチルフ ェニルスルホニル基、および、ヘキサメチルベンゼンを配位子にもつルテニウム錯体(Rulp) が *trans-β*-ニトロスチレン(2a)とマロン酸ジメチル(3a)との不斉マイケル付加反応の触媒 として高い触媒性能を示すことがわかった。

これまで、キラルアミド錯体に関して、キラル1,2-シクロへキサンジアミン (CYDN) 配位子を有するルテニウムアミド錯体と DPEN 配位子をもつキラルアミド錯体と の反応性の違いについて検討されており、よりアミド錯体が安定な DPEN 錯体とは異なり、 CYDN 錯体は 18 電子アミン型錯体として安定に存在しやすいことが知られている。実際、 CYDN 配位子をもつアミド錯体は微量の水と反応し、18 電子ヒドロキソアミン錯体を与え る²⁴。そこで、Scheme 4-18 に示すように、ペンタメチルフェニルスルホニル基(PMs)を有 する CYDN 配位子、および、アレーン配位子としてへキサメチルベンゼン(hmb)をもつ 18 電子ヒドロキソアミン錯体:Ru(OH)[(*S*,*S*)-PMscydnH](hmb)²⁵を合成し、触媒反応を試みた。 S/C (基質/触媒モル比) = 50、トルエン中 (1.0 M)、-20 ℃、48 時間の反応条件で *trans*- β -ニトロスチレン(2a)とマロン酸ジメチル(3a)の反応を検討したところ、収率 99%で光学 純度 85% ee のマイケル付加体((*R*)-5aa)を与えた。この結果は、DPEN 配位子を有する錯体 を用いた時 (94% ee)と比べてやや低い結果である。以上のことから、ジアミン配位子の基 本骨格の違いもエナンチオ選択性の発現に影響を与え、CYDN 配位子より DPEN 配位子を

Scheme 4-18. Effect of Diamine Skeltone



2-5. キラルアミド錯体の中心金属の効果

中心金属の種類による効果について、ルテニウム錯体では高い反応性、および、 エナンチオ選択性を示すことから、等電子構造を有するキラルイリジウムアミド錯体での 反応性に興味がもたれる。実際に、これらの反応は碇屋研究室の五十川により検討されて おり、Scheme 4-19 に示すように、ジアミンの窒素上がメタンスルホニル基、および、ペン

タメチルフェニルスルホニル基を有する配位子をもつ Cp*イリジウムアミド錯体は反応性 やエナンチオ選択性において、同じジアミン配位子をもつルテニウムアミド錯体に比べ、 劣る結果を与えることがわかった²⁶。以上のことから、イリジウム錯体よりルテニウム錯 体が、本反応の不斉触媒として優れていることがわかった。



Scheme 4-19. Effect of Metal

^a Determined by ¹H NMR analysis. ^b Determined by HPLC analysis.

2-6. マロン酸エステルの立体的効果

つぎに、供与体であるマロン酸エステルの構造が触媒反応に及ぼす影響につい て調べた。前述のように、配位不飽和な16電子ルテニウムアミド錯体とマロン酸エステル との反応により、配位飽和な18電子ルテニウムアミン錯体を与えることから、マイケル受 容体であるニトロアルケンが反応中間体において活性化される際の反応機構に関する知見 が得られるものと期待できる。

実際、Ru(PMsdpen)(hmb)錯体((*S*,*S*)-Ru1p)の存在下(S/C=50)、トルエン中で-20 ℃、48 時間の反応を検討した結果、Scheme 4-20 に示すように、マロン酸ジメチル(3a) からマロン酸ジエチル(3b)に変えると、収率、および、エナンチオ選択性がわずかに低下 した。一方、マロン酸ジメチル(3a)より立体的に嵩高い、マロン酸ジメチルの2位にメチ ル基を有するメチルマロン酸ジメチル(3c)では、マロン酸ジメチル(3a)とほぼ同等の反応性 を示すとともに、光学純度がわずかに向上して 97% ee のマイケル付加体(5ac)を与えた。 第三章では、環状エノンとメチルマロン酸ジメチル(3c)との反応において、高い光学純度 を示したものの反応性が大きく低下した(第三節 Scheme 3-27)。本反応において反応性の 低下が認められなかったのは、ニトロアルケンの高い反応性に由来するものと考えられる。

また、エステル部位にベンジル基を有するマロン酸ジベンジル(3d)も良好な反応性を示し、 エナンチオ選択性の顕著な低下は見られなかった。一方、エステル部位に*t*-ブチル基をも つマロン酸ジ-*tert*-ブチル(3e)に変えると、転化率 40%に対して目的のマイケル付加体(5ae) の収率は 7%と大幅に低下し、また、光学純度も 49% ee と顕著な低下が観測されるととも に、重合反応と考えられる副反応の進行が認められた。このように円滑に反応が進行しな かった理由として、ルテニウムアミド錯体によってマロン酸ジ-*tert*-ブチル(3e)は活性化さ れるものの、生成したルテニウムアミン錯体の立体的な嵩高さのために、ニトロアルケン が金属周りに集積されにくくなったか、あるいは、活性化されるものの次段階の炭素一炭 素結合形成反応が円滑に進行しなかったことが考えられる。



Scheme 4-20. Reactivity of Malonates

2-7. ニトロアルケンのアリール基の立体的、および、電子的効果

キラルルテニウムアミド錯体を触媒とする *trans-β*-ニトロスチレン(2a)と種々の マロン酸エステル(3a-e)との不斉マイケル反応において、キラルアミド錯体のジアミン配 位子、および、アレーン配位子の構造を適切に選択することで、反応が高収率、高エナン チオ選択的に進行することがわかった。そこで、トルエン中、最も良好な触媒性能を示し た Ru(PMsdpen)(hmb)錯体((*S,S*)-Ru1p)の存在下 (S/C = 50)、-20 ℃、48 時間の反応条件で 様々な置換基を有する芳香族ニトロアルケンの不斉マイケル付加反応を検討した。

芳香族ニトロアルケン類の電子的な影響について調べるために、フェニル基の パラ位に電子供与性基のメチル基(2b)、メトキシ基(2c)、または、電子求引性基のフルオロ 基(2d)、クロロ基(2e)を有するニトロスチレン類とマロン酸ジメチル(3a)の反応を検討した。 その結果、Scheme 4-21 に示すように、これらの基質では高収率かつ高エナンチオ選択的に 反応が進行し、対応するマイケル付加体を与えた。これらの結果は、本触媒反応がニトロ アルケンのアリール基の電子的な影響を受けにくいことを示唆している。また、オルト位 に電子求引性のクロロ基をもつ基質 (2f)でも、高収率・高エナンチオ選択的に反応が進行 し、二重結合周りに置換基を導入したことによる立体障害に起因するような反応性の低下 は認められなかった。

っぎに、ヘテロ芳香環をもつ基質の反応を検討した。その結果、Scheme 4-21 に 示すように、チオフェン環(2g)やフラン環(2h)をもつニトロアルケン類の反応において、そ れぞれ 97% ee、98% ee と高いエナンチオ選択性で対応するマイケル付加体が高収率で得 られた。これまでの多くの反応において、複素環のヘテロ原子が金属に配位して触媒反応 を阻害することが知られているが、本反応が反応性および選択性に影響を与えず、円滑に 進行することから、本触媒系は基質適用性に優れていることがわかった。

Ar NO ₂ 2b-h S/C = 50	+ CH ₃ O 1:1.2	0 0 ———————————————————————————————————	(S,S)-Ru1p toluene –20 °C, 48 h	$H_{3}CO \xrightarrow{I} OCH_{3} OCH_{3}$
Ar :		СН ₃ 0	F	CI
	2b	2c	2d	2e
yield, %	96	85	99	93
ee, % ^a	92 (+)	96 (+)	93	93
	CI	S ∕∕		
	2f	2g	2h	
	99	98	96	
	96 (+)	97	98	

Scheme 4-21. Reactivity of Various Aromatic Nitroalkenes

^a Determined by HPLC analysis.

さらに、フェニル基上に 2 つの置換基を有するニトロアルケン類の反応を検討 した。その結果、Table 4-1 に示すように、3,4 位-二置換の基質(2i, 2j)では定量的に反応が 進行し、光学純度 95% ee のマイケル付加体を与えた。一方、2,6 位-二置換の基質(2k-m) では、電子的、および、立体的な影響を強く受ける結果が得られた。メトキシ基やメチル 基のような電子供与性基をもつ 2k や 2l は、中程度の反応性を示し、電子求引性基のクロ ロ基をもつ 2m は高い反応性を示した。電子供与性基をもつ基質では、反応点の電子密度 が向上したためにマロン酸エステルの求核攻撃が起こりにくくなったものと考えられる。 エナンチオ選択性については、2,6 位-二置換の基質は 3,4 位-二置換の基質と比較し、大幅 に低下することがわかった。2 位のみに置換基を有しているのであれば、アリール基が回 転してアリール基上の置換基と反応点となるマイケル供与体側のメチレン炭素との立体反 発を避けることが可能であるが、反応点である二重結合周りに 2,6 位の置換基が張り出す ことで、それら置換基と反応点との立体障害により反応が円滑に進行しなかったものと推 測される。以上の結果から、二重結合周りに立体障害を生じない基質であれば、広い基質 一般性を示すことがわかった。

Ar :		CH ₃ O	
	2 i	2 j	
yield, %	99	99	
ee, % ^a	95 (+)	95 (<i>R</i>)	
	OCH ₃	CH ₃	ÇI
	OCH3	CH3	CI
	2k	21	2m
	(77) ^b	50	(99) ^b
	11	39 (+)	31

Table 4-1. Reaction of Nitroalkenes with Disubstituted Phenyl Group

^a Determined by HPLC analysis.

^b Yield in parenthesis was determined by ¹H NMR analysis.

2-8. グラムスケールの反応:抗うつ剤ロリプラム中間体の合成

本マイケル付加反応の特徴として高い触媒効率、高い原子効率など優れた実用 性が挙げられる。化学量論量の反応基質からほぼ定量的に生成物が得られることから、反

応終了後に触媒をカラムクロマトグラフィーによって分離するだけで生成物が単離できる。 また、グラムスケールの反応も可能であり、Scheme 4-22 に示すように、Ru(PMsdpen)(hmb) 錯体((*S*,*S*)-Ru1p)の存在下 (S/C = 100)、芳香族置換ニトロアルケン(2j) 2.11g とマロン酸ジ メチル(3a) 1.27 g との反応により、抗うつ剤ロリプラム中間体(5ja)^{27, 16b}が単離収率 94% (2.97g) 、光学純度 95% ee で得られた。

Scheme 4-22. Synthesis of Rolipram Intermediate



第三節 β-ケトエステル類や1,3-ジケトン類をマイケル供与体に用いる反応

第三章・第四節で述べたように、環状エノンに対し、マイケル供与体として β-ケトエステルを反応させた場合は効率よくキラルな付加体が得られ、その光学純度はアシ ル基側の置換基に多大な影響を受けることがわかった。一方、1,3-ジケトンであるアセチ ルアセトン(3n)との反応では、定量的に反応が進行するものの生成物の光学純度は 0% ee であった。そこで、ニトロアルケン類とβ-ケトエステルや1,3-ジケトン類の反応を検討し て、本触媒系の基質適用範囲を精査することとした。

まず、*trans*- β -ニトロスチレン(2a)とアセト酢酸メチル(3f)との反応は、Scheme 4-23 に示すように、Ru(PMsdpen)(hmb)錯体((*S*,*S*)-Ru1p)の存在下 (S/C = 50)、トルエン中、 -20 °C、24 時間の条件下進行して、95%と良好な収率で生成物を与えるものの、光学純度 は 58% ee と中程度の値であった。エステル部位の置換基効果を調べるためにアセト酢酸エ チル(3h)の反応を行なったが、収率、および、エナンチオ選択性に変化が見られなかった。 一方、アシル基側の置換基 R としてエチル基をもつプロピオニル酢酸メチル(3i)では、反

応性は維持しつつ、光学純度が 89% ee まで向上した。さらに、置換基 R をイソプロピル 基に変えたイソブチリル酢酸メチル(**3**j)を用いると 94% ee まで光学純度が向上した。また、 置換基 R にフェニル基、R'にエチル基をもつベンゾイル酢酸エチル(**3m**)の反応では、92% ee と良好な光学純度の生成物が得られた。このように、β-ケトエステルの反応ではアシル基 側の置換基の嵩高さがエナンチオ選択性に多大な影響を与えることがわかった。

なお、本反応で得られたマイケル付加体は、β-ケトエステル側のメチン炭素が ほぼ完全にラセミ化した 1:1-1:1.5 のジアステレオマー混合物として得られている。この理 由は環状エノンの反応と同様に、β-ケトエステル側に生成するキラル炭素上の水素原子が 酸性プロトンであり、ルテニウムアミド錯体の存在下に容易にラセミ化したためと考えら れる。

Scheme 4-23. Reactivity of β-Ketoesters



*All compounds were obtained as a 1:1–1.5 mixture of two diastereomers.

先に述べた β-ケトエステル類(**3f**, **3h-j**, **3m**)と *trans*-β-ニトロスチレン(**2a**)との不 斉マイケル付加反応において、エナンチオ選択性を制御する因子の一つとして、β-ケトエ ステル類のケト基の立体的な嵩高さが重要であることがわかった。そこで、ケト基を2つ 有する 1,3-ジケトン類の反応を上記の β-ケトエステルと同様の条件で検討した。その結果、 Scheme 4-24 に示すように、最も単純なジケトンであるアセチルアセトン(**3n**)との反応では、

収率 90%と良好な反応性を示すものの、生成物の光学純度は 7% ee であった。しかし、置換基R がエチル基の 3,5-ヘプタンジオン(30)、および、イソプロピル基の 2,6-ジメチル-3,5-ヘプタンジオン(3p)を用いる反応は円滑に進行して定量的に目的物を与えるとともに、生 成物の光学純度はともに 97% ee と良好な結果を与えることがわかった。アセチルアセトン (3n)の 2 位がメチル基で置換された 2-メチルアセチルアセトン(3q)の反応は、収率 74%、 エナンチオ選択性が 50% ee と中程度の値を示した。

以上の結果から、本触媒系はアセチルアセトン(**3n**)のような強い配位性を有する ジケトンを除けば、高収率および高エナンチオ選択的に反応が進行することがわかった。



Scheme 4-24. Reactivity of 1,3-Diketones

このように、β-ケトエステルや 1,3-ジケトンの反応において、置換基の嵩高さ が反応の選択性に重要な影響を与えることがわかった。とくに置換基が大きくなるほど選 択性が向上する理由として、炭素-炭素結合形成時の遷移状態において立体的影響を受けて 基質同士の配向が厳密に規制されて、結果としてエナンチオ選択性の向上に繋がったもの と推測される。一方、アセチルアセトン(3n)の反応では、第三章・第四節に述べたように、 配位性の強いアセチルアセトン(3n)はルテニウムアミド錯体と反応し、ジアミン配位子や アレーン配位子を解離させ、ルテニウムアセチルアセトナト錯体を速やかに与えたため、 あるいはジアミンが解離したルテニウム種が触媒反応に関与したため、ラセミ体に近い生 成物を与えたものと考えられる。

エナンチオ選択性に顕著な差を与える要因を探るために、実際に、触媒である Ru(PMsdpen)(hmb)錯体((*S,S*)-Ru1p)と 1,3-ジケトン(3n および 3p)との化学量論反応を重 塩化メチレン中で行ない、¹H NMR にて観察した。その結果を Figure 4-2 に示す。

131



Figure 4-2. ¹H NMR of Ru[(S,S)-PMsdpen](hmb) ((S,S)-Ru1p) and 1,3-diketone.

その結果、エナンチオ選択性の高かった 2,6-ジメチル-3,5-ヘプタンジオン(3p) と Ru(PMsdpen)(hmb)錯体((*S,S*)-Ru1p)との反応は、1:1の条件下では進行せず、反応基質と アミド錯体のピークが鮮明に観測された。過剰量のジケトンとの反応では、マロン酸エス テルやβ-ケト酸エストルの反応と同様に、脱プロトン化を経てアミン錯体を与えるものと 考えられる。一方、最もエナンチオ選択性の低かったアセチルアセトン(3n)と Ru(PMsdpen)(hmb)錯体((*S,S*)-Ru1p)は室温中でも容易に反応が進行し、ルテニウムアミド錯

体に帰属されるピークが全く観測できなかった。第三章・第四節の Scheme 3-34、および、 Figure 3-7 に示すように、嵩の小さなアセチルアセトン(3n)はルテニウムアミド錯体と容易 に反応し、ジアミン配位子が部分的に解離して単座配位となったアセチルアセトナト錯体 (Ru2b)を与えることが Wang らによって明らかにされている²⁸。

第四節 ニトロアルケン類と活性メチレン化合物との不斉マイケル付加反応 における触媒反応機構

ニトロアルケン類と活性メチレン化合物との不斉マイケル付加反応は、環状 α , β -不飽和ケトン類と活性メチレン化合物との不斉マイケル付加反応と同様の反応機構で進 行しているものと考えられる。すなわち、アミド錯体が活性メチレン化合物と反応して、 脱プロトン化を経て、反応中間体であるアミン錯体を与える。このアミン錯体上でマイケ ル受容体であるニトロアルケンとの反応により炭素-炭素結合生成物を与えるという、2段 階で進行するものと考えられる。環状 α , β -不飽和ケトン類と活性メチレン化合物との不斉 マイケル付加反応の触媒反応機構の詳細については第五章でまとめて考察するが、ここで は概略について述べる。

すなわち、まずルテニウムアミド錯体による活性メチレン化合物の脱プロトン 化により、 Scheme 4-25 に示すように、NMR 分光法では検出されないものの、水素結合 により安定化されたキレート型のイオン対錯体が生成する。つぎに、マイケル受容体であ るニトロアルケンのニトロ基上の酸素原子がルテニウムに直接配位して活性化され、立体 選択的に炭素-炭素結合が形成されるものと考えられる。ニトロアルケンのエナンチオ面選 択性はこのようなイオン対中間体上の立体環境により決定されるものと考えられる。

133





これまで、第三章では、エノン類と 1,3-ジカルボニル化合物との不斉マイケル 反応において、環状エノン類は高い反応性を示すが、鎖状エノンは反応性が極端に乏しい ことを明らかにした。環状エノンの場合、反応により環の歪が解消されることから、高い 反応性を示したものと考えられる。鎖状エノンの場合は、環状エノンのように反応の推進 力となる要素が少なく、また、反応性に乏しい理由の一つとして活性化自由エネルギーが より高いことも考えられる。一方、ニトロアルケンは鎖状の基質であるにもかかわらず高 い反応性を示した。オレフィン部位が強力な電子求引性基であるニトロ基により活性化さ れ、活性化自由エネルギーが低下したことが最大の理由であると推測される。実際に、五 十川は、電子供与性基のアルキル基が置換し、より立体障害が大きくなる三置換ニトロア ルケンの 1-ニトロ-1-シクロへキセンや 1-メチル-trans-β-ニトロスチレンでも反応が進行 することを明らかにしている²⁶。これらの事実は、ニトロアルケン類の高い反応性に起因 しているものと考えられる。

第五節 まとめ

キラルルテニウムアミド錯体は、環状エノンとマロン酸エステル、 β -ケトエス テル、および、 α -ニトロ酢酸エステルとの不斉マイケル付加反応の優れた触媒となること を前章で明らかにした。しかし、鎖状エノンを用いた反応では反応性が顕著に低下するこ とから、本章ではより反応性が高い鎖状基質として、強力な電子求引性基のニトロ基を有 するニトロアルケンを選択し、種々の1,3-ジカルボニル化合物との反応を検討した。その 結果、マロン酸エステル、 β -ケトエステル、および、1,3-ジケトンをマイケル供与体とす る不斉マイケル付加反応が、高収率、高エナンチオ選択的に進行することを見いだし、キ ラルルテニウムアミド錯体を用いた不斉炭素-炭素結合形成反応における基質一般性を拡 張することに成功した。

本反応を円滑に進行させるためには、適切な反応溶媒の選択が極めて重要であ ることがわかった。本反応では、副反応としてニトロアルケンの重合反応が起こりやすく、 非プロトン性の極性溶媒を用いた時にそれが顕著に表れる。無極性溶媒のトルエンを用い ることで、重合反応が抑制され、高収率、高エナンチオ選択的に反応が進行することがわ かった。さらに、ルテニウムアミド錯体の構造も重要であり、触媒活性やエナンチオ選択 性が錯体のジアミン配位子、アレーン配位子の構造、および、中心金属の種類に大きく影 響されることがわかった。とくにジアミン配位子のスルホニル基上のアリール基がアルキ ル基によって多置換された錯体が、また、アレーン配位子がアルキル基によって多置換さ れたアレーン錯体が高い触媒活性、および、エナンチオ選択性を示すことがわかった。ジ アミン配位子の骨格としては、シクロへキサンジアミン(CYDN)よりジフェニルエタン ジアミン(DPEN)が好ましく、中心金属はイリジウムよりルテニウムの方が優れた触媒 性能を示した。

マイケル供与体として、マロン酸エステル、 β -ケトエステル、および、1,3-ジケトンのように様々な活性メチレン化合物が適用可能であることがわかった。マロン酸エステルの反応では、エステル部位が t-ブチル基のように嵩高くなければ、良好な反応性、および、エナンチオ選択性を示し、さらに β -ケトエステルの反応では、環状エノンの反応と同様にカルボニル化合物の立体的な嵩高さに大きく影響されることがわかった。特にアシル基の置換基が嵩高くなるにつれて反応性、および、エナンチオ選択性は向上し、最高 94% ee でマイケル付加体が得られた。さらに本触媒系は1,3-ジケトン類の反応にも有効であり、 β -ケトエステルと同様にアシル基の置換基を嵩高くするとエナンチオ選択性が大幅に向上し、最高 97% ee のマイケル付加体がほぼ定量的に得られた。
第四章 キラルルテニウムアミド錯体を用いるニトロアルケン類と 活性メチレン化合物との不斉マイケル付加反応

マイケル受容体側の基質一般性も高く、反応点近傍が立体的に嵩高くない基質 であれば様々な芳香族置換ニトロアルケンを用いることが可能であり、高い光学純度をも つマイケル付加体を収率良く与えた。さらに、本反応を抗うつ剤であるロリプラム中間体 のグラムスケール合成に適用したところ、94%収率、95% ee で対応する目的物を得ること に成功した。

本触媒反応の反応機構については、より詳細な議論をするには計算化学的な手 法を用いた解析を必要とするものの、第五章で考察する環状エノン類の反応と同様に段階 機構で進行しているものと推定される。すなわち、ルテニウムアミド錯体によるマロン酸 エステルの脱プロトン化によりキレート配位したイオン対錯体を与える。つぎに、ニトロ アルケンのニトロ基上の酸素原子がルテニウムに配位して三成分が組み合わさった錯体種 が生成する。最後に、炭素-炭素結合形成反応が進行して対応するマイケル付加体を与える ものと考えられる。

参考文献および注釈

¹ (a) Baldwin J. E.; Magnus P. D. *Conjugate Addition Reaction in Organic Synthesis*: Pergamon Press Ltd: Oxford, **1992**; Vol. 9. (b) Ono N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*: Wiley-VHC: New York, **2001**.

² Recent leading reviews of asymmetric Michael addition to nitroalkenes: (a) Berner, O. M.;
Tedeschi, L.; Enders, D. *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 1877. (b) Kranse, N.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis* 2001, 171.

³ Cu-catalyzed 1,4-addition of diethylzinc: (a) Sewald, N.; Wendisch, V. *Tetrahedron: Asym.* 1998,
9, 1341. (b) Alexakis, A.; Benhaim, C. *Org. Lett.* 2000, *2*, 2579. (c) Duursma, A.; Minnaard, A. J.;
Feringa, B. L. *Tetrahedron* 2002, *58*, 5773. (d) Luchaco-Cullis, C. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, *124*, 8192. (e) Duursma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, *125*, 3700.

⁴ Rh catalysts: Hayashi, T.; Senda, T.; Ogasawara, M. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 10716.

⁵ For a leading review on organocatalysts, see: (a) List, B. Acc. Chem. Res. **2004**, *37*, 548. (b)

Allemann, C.; Gordillo, R.; Clemente, F. R.; Cheong, P. H. -Y.; Houk, K. N. Acc. Chem. Res. 2004,

37, 558. (c) Saito, S.; Yamamoto, H. Acc. Chem. Res. 2004, 37, 570. (d) Notz, W.; Tanaka, F.;

Barbas, C. F., III. Acc. Chem. Res. 2004, 37, 580. (e) Dalko, P. I.; Moisan, L. Angew. Chem., Int. Ed.

2004, *43*, 5138. (f) List, B. *Synlett* **2001**, 1675. (g) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726.

⁶ List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. J. Org. Lett. 2001, 3, 2423.

⁷ Enders, D.; Seki, A. *Synlett* **2002**, 26.

⁸ Betancort, J. M.; Barbas, C. F., III. Org. Lett. 2001, 3, 3737.

⁹ (a) Alexakis, A.; Andrey, O. *Org. Lett.* 2002, *4*, 3611. (b) Andrey, O.; Alexakis, A.; Bernardinelli,
G. *Org. Lett.* 2003, *5*, 2559. (c) Andrey, O.; Vidonne, A.; Alexakis, A. *Tetrahedron Lett.* 2003, *44*, 7901.

¹⁰ Ishii, T.; Fujioka, S.; Sekiguchi, Y.; Kotsuki, H. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 9558.

¹¹ Lalonde, M. P.; Chen, Y.; Jacobsen, E. N. Angew. Chem., Int. Ed. 2006, 45, 6366.

¹² (a) Xu, Y.; Zou, W.; Sundén, H.; Ibrahem, I.; Córdova, A. Adv. Synth. Catal. **2006**, 348, 418. (b)

Xu, Y.; Córdova, A. Chem. Commun. 2006, 460. (c) Yalalov, D. A.; Tsogoeva, S. B.; Schmatz,

S. Adv. Synth. Catal. 2006, 348, 826. (d) Tsogoeva, S. B.; Wei, S. Chem. Commun. 2006, 1451.

¹³ (a) Sato, A.; Yoshida, M.; Hara, S. Chem. Commun. 2008, 6242. (b) Yoshida, M.; Sato, A.; Hara,

S. Org. Biomol. Chem. 2010, 8, 3031. (c) Yoshida, M.; Kitamikado, N.; Ikehara, H.; Hara, S. J. Org. Chem. 2011, 76, 2305. (d) Yoshida, M.; Masaki, E.; Ikehara, H.; Hara, S. Org. Biomol. Chem. 2012, 10, 5289.

¹⁴ (a) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 12672. (b) Okino, T.;

Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 119. (c) Hamza, A.;

Schubert, G.; Soós, T; Pápai, I. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 13151.

- ¹⁵ (a) Li, H.; Wang, Y.; Tang, L.; Deng, L. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 9906. (b) Li, H.; Wang, Y.;
- Tang, L.; Wu, F.; Liu, X.; Guo, C.; Foxman, B. M.; Deng, L. Angew. Chem., Int. Ed. 2005, 44, 105.

¹⁶ Mg catalysts: (a) Jianguo, Ji.; Barnes, D. M.; Zhang, J.; King, S. A.; Wittenberger, S. J.; Morton,

- H. E. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 10215. (b) Barnes, D. M.; Ji, J.; Fickes, M, G.; Fitzgerald, M.
- A.; King, S. A.; Morton, H. E.; Plagge, F. A.; Preskill, M.; Wagaw, S. H.; Wittenberger, S. J.; Zhang, J. J. Am. Chem. Soc. **2002**, *124*, 13097.
- ¹⁷ (a) Evans, D. A.; Seidel, D. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 9958. (b) Evans, D. A.; Mito, S.;
 Seidel. D. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 11583.
- ¹⁸ Nakamura, A.; Lectard, S.; Hashizume, D.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4036.
- ¹⁹ Kato, Y.; Furutachi, M.; Chen, Z.; Mitsunuma, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9168.
- ²⁰ Xu, Y.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. Org. Lett. **2010**, *12*, 3246.
- ²¹ (a) Watanabe, M.; Murata, K.; Ikariya, T. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 7508, (b) Ikariya, T.;

Wang, H.; Watanabe, M.; Murata, K. J. Organomet. Chem. 2004, 689, 1377. (c) Ikariya, T.; Wang,

H.; Watanabe, M. Tetrahedron Lett. 2005, 46, 963. (d) Dub, P. A.; Wang, H.; Watanabe, M.;

- Gridnev, I. D.; Ikariya, T. Tetrahedron Lett. 2012, 53, 3452.
- ²² Watanabe, M.; Ikagawa, A.; Wang, H.; Murata, K.; Ikariya, T. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 11148.
- ²³ (a) 小池隆司 博士論文 東京工業大学 2005. (b) Koike, T.; Ikariya, T. Organometallics **2005**, *24*, 724.
- 24 秋山聡 第55 回錯体化学討論会 2005.
- ²⁵ 秋山聰 卒業発表 東京工業大学 2005.
- 碇屋研究室の秋山は、単離可能な 18 電子錯体: Ru(OH)[(S,S)-Tscydn](p-cymene)が、
- 2-cyclopentene-1-one (1a)とマロン酸ジメチル (3a)との不斉マイケル付加反応に対して触媒

活性を示すことを報告している。S/C=50、30 ℃、24h、トルエン中(1.0 M)の条件下で反応を行うと、転化率94%、収率87%、光学純度89%の目的生成物が得られる。 ²⁶五十川文子 修士論文 東京工業大学 2004.

²⁷ (a) Mulzer, J. J. Prakt. Chem. **1994**, 336, 287. (b) Mulzer, J.; Zuhse, R.; Schmiechen, R. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **1992**, 31, 870.

²⁸ 王輝 東京工業大学 碇屋・桑田研究室 2004, unpublished result.

第四章 キラルルテニウムアミド錯体を用いるニトロアルケン類と 活性メチレン化合物との不斉マイケル付加反応 第五章

環状 α 、 β -不飽和ケトン類と活性メチレン化合物との不斉マイケル付加反応における 触媒反応機構

第五章

環状α, β-不飽和ケトン類と活性メチレン化合物との 不斉マイケル付加反応における触媒反応機構

第一節 緒言

前章までに、キラルジアミン配位子を有するキラルルテニウムアミド錯体が不 斉炭素-炭素結合形成反応のための協奏機能分子触媒として機能することを明らかにして きた¹。とくに、第三章では、キラルルテニウムアミド錯体を用いる環状エノン類と活性メ チレン化合物との不斉マイケル付加反応が高収率、高エナンチオ選択的に進行することを 明らかにした²。このようにキラルジアミン配位子をもつルテニウムアミド錯体が、カルボ ニル化合物の不斉還元反応だけでなく不斉炭素-炭素結合形成反応の触媒として優れた触 媒性能を示したことは、これらの触媒の潜在能力を引き出した意味で重要であると考えら れる。したがって、ルテニウムアレーン錯体を用いるケトン類やイミン類の不斉還元反応 と同様に³、本触媒反応における反応機構を明らかにすることは、協奏機能触媒におけるア ミン錯体-アミド錯体の相互変換を駆動力とする炭素-炭素結合形成反応の触媒設計指針を 与えるだけでなく、適用範囲の拡張にもつながり、大きな波及効果が期待される。

反応機構に関する知見を得る目的で、第三章・第二節では、キラルルテニウム アミド錯体とマロン酸ジメチル(3a)、および、アセト酢酸メチル(3f)との化学量論反応を検 討した。Scheme 5-1 に示すように、マロン酸ジメチル(3a)を用いた場合は、C-bound 型錯 体の生成が確認されたのに対し、アセト酢酸メチル(3f)を用いた場合は C-bound 型錯体と O-bound 型エノラート錯体の両錯体の生成が確認され、NMR 分光法により O-bound 型エ ノラート錯体の溶液中での動的挙動を詳細に調べたところ、複雑な混合物として観測され ることがわかった。また、第一章・第三節で述べたように、アミド錯体と酸性プロトンを もつ有機化合物との反応においては、最初にイオン対錯体が生成し、次に中性錯体やツヴ ィッターイオン型錯体に変換されることが示唆されているため、イオン対錯体の存在を考 慮しなければならないが、第三章・第二節の検討ではイオン対錯体を確認できなかった。 以上のことから、反応機構に関する知見を得るためには、O-bound 型エノラート錯体の溶 液中での複雑な動的挙動や、NMR 分光法では確認できなかったイオン対錯体の存在を考 慮しなければならず、実験化学的な手法のみによる反応機構の解明は、困難を極めること が予想される。

142



Scheme 5-1. Reaction of Chiral Ru Amido Complexes with 1,3-Dicarbonyl Compounds

そこで、本章では、環状エノンとマロン酸エステル、および、β-ケトエステル との不斉マイケル付加反応の反応機構について、第三章・第二節で述べた NMR 分光法に よる実験化学的な手法から得られた知見とともに、Gridnev らと共同で精査した本章の計 算化学的な解析結果とを合わせて考察することとした⁴。

計算化学的な手法を用いて反応機構を明らかにする上で、構造を単純化した仮 想の錯体を用いるのでなく、実際の触媒構造を用いて検討した。その理由として、触媒構 造のわずかな変化によるエナンチオ選択性の顕著な低下が実験的に観測されていることが 挙げられる。得られる結果は有機触媒によるニトロアルケン⁵、および、α,β-不飽和イミ ド⁶の不斉マイケル付加反応に関連する重要な概念であり、研究の波及効果は大きいものと 考えられる。なお、有機触媒を用いる環状エノンが関与する不斉マイケル付加反応のエナ ンチオ選択性発現の基本原理に関する詳細な研究については、これまで報告されていない。

計算化学的な解析に基づく反応機構の解明について、本触媒反応において重要 な反応段階を、Scheme 5-2 に示すように Step 1~3 に分け、まず第二節では、ルテニウム アミド錯体による活性メチレン化合物の脱プロトン化反応により生成するイオン対錯体 (Ru5)の生成(Step 1)について考察する。第三節では、このイオン対錯体(Ru5)から各種ア ミン錯体(C-bound 型錯体(Ru3)、O-bound 型エノラート錯体(Ru4)、水素結合錯体(Ru6')) の生成(Step 2)に関して、NMR 分光法の結果と各錯体のエネルギー状態を比較しながら 詳細に検討する。第四節では、Step 2 で生成する O-bound 型エノラート錯体(Ru4)、C-bound 型錯体(Ru3)、および水素結合錯体(Ru6')と環状エノンとの炭素-炭素結合形成反応(Step 3) において、NMR 分光法の結果と計算化学的な解析結果から、水素結合錯体(Ru6')を経由す る反応経路がエネルギー的に有利であることを示す。第五節では、Step 3 において、水素 環状 α 、 β -不飽和ケトン類と活性メチレン化合物との不斉マイケル付加反応における 触媒反応機構

結合で安定化されたイオン対錯体(Ru6')と環状エノンとの炭素-炭素結合形成反応におけるエナンチオ選択性の発現機構について、2 つのエナンチオマー形成時の遷移状態を比較することでエナンチオ選択性の発現に寄与する要因を明らかにする。さらに、炭素-炭素結合形成反応後の最終生成物の放出段階についても言及する。



Scheme 5-2. Catalytic Cycle

第二節 ルテニウムアミド錯体によるマロン酸エステル、および、β-ケトエステルの 脱プロトン化によるイオン対中間体の生成機構に関する計算化学的な解析

これまで述べたように、キラルルテニウムアミド錯体とマロン酸エステルやβ-ケ ト酸エステルとの反応により、C-bound 型錯体(Ru3)および O-bound 型エノラート錯体 (Ru4)が収率よく生成することを実験的に明らかにしてきた。そこで、この中間体生成を鍵 段階とする段階的な炭素-炭素結合形成反応が進行するものと考え、まず、マロン酸ジメチ ル(3a)、および、アセト酢酸メチル(3f)と Ru(Msdpen)(hmb)錯体((R,R)-Ru1b)による脱プロト ン化経路 (Scheme 5-2 の Step 1)の詳細を計算化学的に検討した。

マイケル供与体であるマロン酸ジメチル(3a)やアセト酢酸メチル(3f)は、Scheme 5-3の上段に示すように、Ru(Msdpen)(hmb)錯体((*R*,*R*)-Ru1b)のキレートアミン配位子のフ ェニル置換基の立体障害を避けるように平面構造のキラルアミド錯体の一方の面から近づ き脱プロトン化が進行する。この際、他方の側からの反応は、隣接するフェニル基の立体 障害により、マロン酸エステル付加錯体(Ru1'ba)、または、β-ケトエステル付加錯体 (Ru1'bf)との中間錯体の形成を効果的に遮られていることがわかる。

144



Scheme 5-3. Reaction of Chiral Amido Ru Complexes with 1,3-Dicarbonyl Compounds

そこで計算化学の手法を用いて、3 種類のキラルルテニウムアミド錯体

(Ru(Msdpen)(hmb)錯体((*R*,*R*)-Ru1b)、Ru(Msdpen)(mesitylene)錯体((*R*,*R*)-Ru1i)、

Ru(Tsdpen)(mesitylene)錯体((*R*,*R*)-Ru1f)) とマロン酸ジメチル(3a)、および、アセト酢酸メ チル(3f)の脱プロトン化段階を検討した。その結果、Table 5-1 にまとめて示すように、脱 プロトン化の活性化自由エネルギー E_A^{-1} は、マロン酸ジメチル(3a)の場合:14.7-16.0 kcal mol⁻¹、および、アセト酢酸メチル(3f)との反応では、7.8-12.3 kcal mol⁻¹であり、室温付近 で速やかに反応するとともに、第三章にて述べたように、NMR 分光法により観察されて いる反応が可逆的に進行してアミド錯体-アミン錯体の平衡を示している実験結果とも一 致することがわかった。また、この脱プロトン化反応の自由エネルギー変化 ΔE^1 は正の値 である。すなわち、吸エルゴン反応であり、Brønsted 酸性度の高いアセト酢酸メチル(3f) との反応がよりエネルギー的に優位に進行することがわかる。

さらに、計算化学の結果、脱プロトン化後のイオン対錯体(Ru5)の存在が示唆された。このイオン対錯体は NMR 分光法において観測されないが、これら中間体を経由してより安定な C-bound 型錯体(Ru3)、あるいは、O-bound 型エノラート錯体(Ru4)を与えるものと考えられる。実際、C-bound 型錯体(Ru3)、あるいは、O-bound 型エノラート錯体(Ru4)は安定な化合物として単離、もしくは NMR スペクトル的に観察される。

さらに、計算化学による解析の結果、脱プロトン化後、実験的に観測されないイ オン対錯体(Ru5)を経由して、窒素上の2つのHと水素結合により安定化されたイオン対 錯体(Ru6')が存在する可能性が示唆された。これらのイオン対錯体は、NMRによって確認 されないが、これらの錯体からアニオン部分が解離して外圏型イオン錯体(Ru7)を与える経 路は、自由エネルギー変化ΔE²が値の大きい吸エルゴン反応であり、エネルギー的に不利 であることが示唆される。従って、イオン対錯体は短寿命であるが、反応中間体として存 在できる可能性が示唆された。これらの結果は、第一章・第一節のScheme 1-8 に示したよ うに、カルボニル化合物の水素移動型還元反応におけるアミド錯体とアルコールとの反応 が、協奏的な機構で進行するのではなく、イオン対錯体を経由する段階的な経路を共通と する機構であることを裏付けている⁷。





Amido				$E_{\rm A}{}^1$,	ΔE^{1} ,	ΔE^2 ,
complex	Nu-H	TS	ion-pair	kcal mol ⁻¹	kcal mol ⁻¹	kcal mol ⁻¹
Ru1b	3a	TS1	Ru5ba	16.0	15.4	78.7
Ru1b	3f	TS2	Ru5bf	9.7	0.5	93.4
Ru1i	3a	TS3	Ru5ia	15.9	14.4	82.9
Ru1i	3f	TS4	Ru5if	12.3	9.8	87.4
Ru1f	3a	TS5	Ru5fa	14.7	13.3	81.3
Ru1f	3f	TS6	Ru5ff	7.8	5.5	86.2

第三節 イオン対中間体から各種アミン錯体への生成に関する計算化学的な解析

前節で述べたように、脱プロトン化生成物であるイオン対錯体(Ru5)からのエノ ラートイオン(Nu⁻)の解離が困難であることから、Scheme 5-4のStep 2に示すように、C-bound 型錯体(Ru3)、または、O-bound型エノラート錯体(Ru4)は、イオン対錯体(Ru5)へのエノラー トイオン(Nu⁻)のアンチ付加によって生成する可能性が示唆される。実際に、村田、小池、 長谷川らは、アミド錯体と酸性プロトンをもつ有機化合物との反応において、主生成物と してアンチ付加体を与えることを実験化学的に明らかにしている(第一章のScheme 1-27、 Scheme 1-29、Scheme 1-30)。さらに、実験的に観測されないイオン対錯体(Ru5)を経由して、 窒素上の2つのHと水素結合により安定化されたイオン対錯体(Ru6⁻)が存在する可能性が示 唆された。

Scheme 5-4. Catalytic Cycle



そこで、Table 5-2においてイオン対錯体(Ru5)からC-bound型錯体(Ru3)、O-bound 型エノラート錯体(Ru4)、および、配位内圏型錯体(Ru6³)の各種アミン錯体の生成経路につ いて計算化学的に考察した。これらのアミン錯体の生成は、自由エネルギー変化ΔE³とΔE⁴ が負の値を示す発エルゴン反応であり、平衡はアミン錯体側に偏るものと考えられる。次 に、C-bound型錯体(Ru3)、O-bound型エノラート錯体(Ru4)、および、水素結合によって安 定化されたイオン対錯体(Ru6)の立体配座を最適化し、これら生成可能な3種類の中間体の自 由エネルギーを比較した。

マロン酸ジメチル(3a)の脱プロトン化により生成する*C*-bound型錯体(Ru3)は、 NMRスペクトルや固体状態の構造から明らかな様に、エステルのカルボニル基がNH基と水 素結合により安定化されていることがわかる。さらに、1つの水素結合をもつイオン対錯体 (Ru6)は、Table 5-2に示すように自由エネルギー変化 ΔE^4 が0に近い値(-3.2~1.5 kcal mol⁻¹) であることから、1つの水素結合ではほとんど安定化されていないと考えられる。一方、2 つの水素結合によってキレート形成したイオン対錯体(Ru6')の相対的な安定性は、対応する *C*-bound型錯体(Ru3)、および、水素結合をもつ*O*-bound型エノラート錯体(Ru4')と同程度で あり、それらは触媒反応条件下において、速度論的に利用できるものと考えられる。反応 基質上の2つの水素結合による安定化効果は、酵素類似の触媒反応においてしばしば観察さ れる⁸。

同様に、アセト酢酸メチル(**3f**)の脱プロトン化において、1 つの水素結合をもつ イオン対錯体(**Ru6**)、および、2 つの水素結合によってキレートしたイオン対錯体(**Ru6**')が 想定されるが、自由エネルギー変化Δ*E*⁴の値から2つの水素結合によってより安定化された イオン対錯体(**Ru6**')が安定構造と考えられる。

これらの計算化学的な解析の結果は、アセト酢酸メチル(3f)と比較してマロン酸 ジメチル(3a)の場合、C-bound 型錯体(Ru3)がより安定であることを示している。この結果 は、第二章で述べたようにマロン酸ジメチル(3a)を用いた場合に C-bound 型錯体(Ru3)を単 離できた実験結果とも一致する。さらに、アセト酢酸メチル(3f)の反応では、NMR 分光法 において C-bound 型錯体(Ru3)、および、O-bound 型エノラート錯体(Ru4)間での平衡が観 測されたこととも定性的に一致する。

149

 Table 5-2. Computed Relative Energies (kcal/mol) of Anti-addition Reactions Converting Ion-Pairs

Ru5 to M-X-bound Complexes Ru3, Ru4 or Ru4' and Chelating Ion-Pairs Ru6'.



Amido	Nu–H	Starting	Amine	Δ	E^{3}	ΔE^4
complex		ion-pair	complex	C-bound	<i>O</i> –bound	ion-pair
Ru1b	3a	Ru5ba	Ru3ba	-20.3		
Ru(Msdpen)(hmb)			Ru4ba		-8.1^{a}	
			Ru4'ba		-18.8^{b}	
			Ru6ba			-3.2
			Ru6'ba			-18.3

第五章

環状 α 、 β -不飽和ケトン類と活性メチレン化合物との不斉マイケル付加反応における 触媒反応機構

Ru1b	3f	Ru5bf	Ru3bf	-3.4		
Ru(Msdpen)(hmb)			Ru4bf		-4.3^{a}	
			Ru4'bf		-12.6 ^b	
			Ru6bf			0
			Ru6'bf			-9.2
Ru1i	3a	Ru5ia	Ru3ia	-22.7		
Ru(Msdpen)(mesitylene)			Ru4ia		-5.3^{a}	
			Ru4'ia		-15.2^{b}	
			Ru6ia			-0.2
			Ru6'ia			-12.6
Ru1i	3f	Ru5if	Ru3if	-16.7		
Ru(Msdpen)(mesitylene)			Ru4if		-13.0^{a}	
			Ru4'if		-20.9^{b}	
			Ru6if			-6.7
			Ru6'if			-14.3
Ru1f	3a	Ru5fa	Ru3fa	-21.8		
Ru(Tsdpen)(mesitylene)			Ru4fa		0.1 ^{<i>a</i>}	
			Ru4'fa		-10.8^{b}	
			Ru6fa			1.5
			Ru6'fa			-12.6
Ru1f	3f	Ru5ff	Ru3ff	-15.8		
Ru(Tsdpen)(mesitylene)			Ru4ff		-12.5^{a}	
			Ru4'ff		-19.8^{b}	
			Ru6ff			-5.4
			Ru6'ff			-13.4

^{*a*} *s*-*trans* conformation of the enolate (no hydrogen bond).

^b s-cis conformation of the enolate (hydrogen bond).

Scheme 5-5 には、Table 5-1 と Table 5-2 の結果から、Ru(Tsdpen)(mesitylene)錯体 ((*R*,*R*)-Ru1f)を用いたマロン酸ジメチル(3a)の脱プロトン化によるイオン対錯体(Ru5fa)の 生成と、各種アミン錯体 (*C*-bound 型錯体(Ru3fa)、*O*-bound 型エノラート錯体(Ru4'fa)、 キレート型イオン対錯体(Ru6'fa))の生成経路までのエネルギープロファイルをまとめて 第五章

環状 α 、 β -不飽和ケトン類と活性メチレン化合物との不済マイケル付加反応における 触媒反応機構

示す。C-bound 型錯体(Ru3fa)はエネルギー的に安定であり、実験的に得られたこととも一 致する。また、2 つのアミンプロトンによって安定化されたキレート型イオン対錯体 (Ru6'fa)は、NMR 分光法において検出されないものの、C-bound 型錯体(Ru3fa)、および、 O-bound 型エノラート錯体(Ru4'fa)と比較して、同程度の自由エネルギーを有しており、 エネルギー的にも妥当な反応中間体であると考えられる。



Scheme 5-5. DFT Analysis of Deprotonation

第四節 *O*-bound 錯体、*C*-bound 錯体、および水素結合錯体と環状エノンとの 炭素-炭素結合形成反応に関する計算化学的な解析

ルテニウムアミド錯体とマロン酸ジメチル(3a)、または、アセト酢酸メチル(3f)と の反応は、先に示したように段階的に進行して、脱プロトン化後に *C*-bound 型錯体(Ru3)、 *O*-bound 型エノラート錯体(Ru4)、または、イオン対錯体(Ru6')を形成する可能性があるこ とがわかった (Scheme 5-6 の Step 2)。本節では、Scheme 5-6 の Step 3 に示すように、これ ら中間体の中で、まず安定に単離可能な *C*-bound 型錯体 (Ru3)と *O*-bound 型エノラート錯 体(Ru4)を経由する炭素-炭素結合生成経路を検証した。次に、NMR 分光法では観測されな

いものの、C-bound 型錯体 (Ru3)や O-bound 型エノラート錯体(Ru4)とほぼ同等の自由エ ネルギーを有するイオン対錯体(Ru6')の反応について詳細に解析した。なお、C-bound 型 錯体(Ru3)、または O-bound 型エノラート錯体(Ru4)と環状エノンが反応する際は、ケトン 類の不斉還元反応と同様に窒素上の水素が Brønsted 酸点として機能し、環状エノンを求電 子的に活性化するものと考えられる。水素結合錯体(Ru6')の反応では、窒素上の水素がマ イケル供与体の活性化に用いられていることから、中心金属が Lewis 酸点として機能し、 環状エノンを活性化するものと考えられる。





4-1. *C*-bound 型錯体と環状エノンとの反応

マロン酸ジメチル(3a)を用いた場合に、計算化学的に最も安定な C-bound 型錯体 (Ru3)を経由する反応経路を検討した。しかし、この錯体は、X線結晶構造解析データ、お よび、NMR 分光法の結果から見られるように、金属中心に炭素が強固に結合するととも に、分子内水素結合により強固なキレート構造を有していること、金属に結合している炭 素近傍が、1 分子の 2-シクロペンテン-1-オン(1a)を取り込めないほど立体的に込み合って いること、さらに正に帯電したルテニウム原子とアニオン性炭素の間に強い結合を有する ために求核性が劣ることから、明らかに炭素-炭素結合形成反応に関与できないものと考え られる。以上のことから、この過程の計算化学的な解析を試みなかった。

4-2. **O-bound** 型エノラート錯体と環状エノンとの反応

次に、Ru(Msdpen)(mesitylene)錯体((*R*,*R*)-Ru1i)とアセト酢酸メチル(3f)との反応に より生成する *O*-bound 型エノラート錯体(Ru4if)と、2-シクロペンテン-1-オン(1a)との付加 反応について検討した。可能な遷移状態のイメージ図を Figure 5-1 に示した。2-シクロペ ンテン-1-オン(1a)と反応する場合、アセト酢酸メチル(3f)とアミノ基プロトンとの水素結 合が解離して線状の構造をとり、環状エノンは、NH 基と水素結合を形成しつつ活性化さ れるものと想定した。



Figure 5-1. Possible structures of the transition states TS7–TS9.

最初に、X線結晶構造で見られた錯体をもとに遷移状態 TS7-S と TS7-R を想定 した。計算結果を Figure 5-2 に示す。TS7-S は実験的に観察された(S)体の生成物を与える 遷移状態であり、TS7-R より 2.9 kcal /mol 安定であり、合理的に実験結果を説明できるも のと考えられる。しかし、この炭素-炭素結合形成に必要な活性化自由エネルギーは 25 kcal/mol と見積もられ、本触媒反応が室温あるいは低温条件でも反応が進行することから、 実際の触媒反応経路とは考えにくい。さらに、炭素-炭素結合形成後に安定な中間体が形成 されず、加えて炭素-炭素結合形成後に生成物を放出するためのプロトン化に 4.8 kcal/mol の活性化エネルギーを必要とすることがわかった。

そこで、実験結果を合理的に説明可能なよりエネルギー的に有利な中間体を想定した。すなわち、*O*-bound型エノラート錯体(Ru4if)がマイケル供与体上の酸素原子とNH₂プロトンとの間で水素結合をもつことで、より低いエネルギーの遷移状態を経由して反応が進行する可能性を考察した。そこで、(*S*)体および(*R*)体の生成物を与える遷移状態 TS8と TS9を想定した。Figure 5-2の中段に、TS8では一つのNH基で*O*-bound型エノラート 錯体(Ru4if)を安定化する場合、下段に TS9では NH 基が 2 点で水素結合して安定化する場合を示した。いずれの場合も水素結合をもたない TS7と比較して、水素結合により対応する遷移状態の自由エネルギーは減少するものの、生成物の立体化学を合理的に説明できなかったり、結合形成の活性化自由エネルギー*E*_Aが(*S*)体生成に 25.6–26.5 kcal/mol の値を示すなど、Figure 5-2 に示す全ての場合において活性化自由エネルギーが高いままであり、より安定化された経路を見いだすことができなかった。

以上のように、Ru(Tsdpen)(mesitylene)錯体((*R*,*R*)-Ru1f)とマロン酸ジメチル(3a)、 または、アセト酢酸メチル(3f)の反応で NMR 分光法において観察され、また、実際に単離 された *C*-bound 型錯体(Ru3fa)、および、*O*-bound 型エノラート錯体(Ru4ff)を経由する炭 素-炭素結合生成はエネルギー的にも不利であるか、または生成物の立体化学を合理的に説 明できないことがわかった。

第五章



Figure 5-2. Computational data on the C-C bond formation in the O-bound complexes.

4-3. 水素結合により安定化されたイオン対錯体と環状エノンとの反応

実験化学的に得られた脱プロトン化生成物である *C*-bound 型錯体(**Ru3**)、および *O*-bound 型エノラート錯体(**Ru4**)は、炭素-炭素結合形成を合理的に説明できる中間体でな いことが計算化学的に明らかとなった。そこで本章・第三節で明らかにしたように、NMR 分光法などの実験的手法では観測できないが、計算化学的に想定可能な、アミノ基上の 2 つの水素と水素結合を形成して安定化されたイオン対錯体(**Ru6**')を経由する経路の可能性 を精査した。Table 5-2 に示したように、イオン対錯体(**Ru6**')の自由エネルギーは、*C*-bound 型錯体(**Ru3**)、および、水素結合をもつ *O*-bound 型エノラート錯体(**Ru4**')とほぼ変わらない ことがわかっている。

イオン対錯体(Ru6')は、Table 5-2 に示すように、有機触媒による炭素-炭素結合形 成反応の鍵中間体と類似の水素結合により安定化された求核部位を有しており^{8a}、加えて 受容体を容易に活性化しうる Lewis 酸性を有する金属中心をもつ構造であることがわかる。 キレート型の水素結合により安定化されたイオン対錯体(Ru6')と 2-シクロペンテン-1-オ ン(1a)との反応において、(S)体、(R)体の生成物を与えうる反応経路を Scheme 5-7 に示す。 Ru(Msdpen)(mesitylene)錯体((R,R)-Ruli)とマロン酸ジメチル(3a)、またはアセト酢酸メチル (3f)の反応により生成するキレート構造のイオン対錯体(Ru6'ia)、または(Ru6'if)は金属中心 に空配座を有しており、2-シクロペンテン-1-オン(1a)は金属中心に直接配位し活性化を受 けることが可能である。この際、イオン対錯体(Ru6'ia)は MsDPEN 配位子の二つのフェニ ル置換基が equatorial, euqatroial 型の配置をとるのに対し、イオン対錯体(Ru6'if)では、axial, axial 型の配置をとる。炭素-炭素結合形成の立体化学は、イオン対錯体(Ru6'ia)、もしくは、 (Ru6'if)における速やかなリングフリッピングによる可能な安定構造に対して'、2-シクロ ペンテン-1-オン(1a)が金属に立体的に優位な si-面、および、re-面の一方を選択して配位 することにより決定されるものと考えられる。したがって、Scheme 5-7 に示すように、(S) 体の生成物を導く2つの経路、そして、(R)体の生成物を導く2つの経路を合わせた4つの 経路が考えられる。

157



Scheme 5-7. Possible Reaction Pathways for Enantioselective C-C Bond Formation

 $R = OCH_3: Ru6'ia(ee), Ru6'ia(aa), Ru8ia-S, Ru8ia-R, Ru8if-S, Ru8if-R$ $R = CH_3: Ru6'if(aa), Ru6'if(ee), Ru8if-S, Ru8if-R, Ru9if-S, Ru9if-R$

まず、実験的にマイナーのエナンチオマーの形成が確認できる反応系、すなわち、中程度のエナンチオマー過剰率を与えるイオン対錯体(Ru6'if)を経由して進行する、 Ru(Msdpen)(mesitylene)錯体((*R*,*R*)-Ru1i)による 2-シクロペンテン-1-オン(1a)とアセト酢酸 メチル(3f)との反応を選択して、計算化学的考察を行った。

反応経路として Scheme 5-8 に示すように、正に帯電したルテニウム原子に配位 して活性化されたエノンとNH2基によってキレート配位したエノラートアニオンをもつ安 第五章

環状 α 、 β -不飽和ケトン類と活性メチレン化合物との不斉マイケル付加反応における 触媒反応機構

定なツビッターイオン型錯体(Ru8if-S)を設定した。その結果、ツビッターイオン型錯体 (Ru8if-S)からの炭素-炭素結合形成が、8.2 kcal/mol の活性化自由エネルギーを有する遷移 状態 TS10-S を経由して進行することがわかった。計算により求めた遷移状態 TS10-S の エネルギーは、4-2節で述べたような *O*-bound 型エノラート錯体を経由する遷移状態 TS9 -S (25.4~26.6 kcal/mol) に比べて約 17 kcal/mol 低い値である。

次に、ツビッターイオン型錯体(**Ru8if-S**)を基準に、(*R*)体の生成物を与えるよう にエノンが配向するツビッターイオン型錯体(**Ru8if-***R*)を設定して DFT 計算を行うと、自由 エネルギーが 5.5 kcal/mol 高く、さらに活性化自由エネルギーも 10.9 kcal/mol とより高い値 を示し、遷移状態における自由エネルギーは 8.2 kcal/mol 高い値を示した。

一方、ツビッターイオン型錯体(Ru8if-R)と同じ(R)体の生成物を与えるように設 定されたツビッターイオン型錯体(Ru9if-R)の場合は、自由エネルギーが 4.4 kcal/mol、活性 化自由エネルギーが 5.6 kcal/mol と、ツビッターイオン型錯体(Ru8if-R)と比較してともに 低い値を示し、(R)体の生成物を与える場合はツビッターイオン型錯体(Ru9if-R)から遷移状 態 TS11-R を経由する経路が有利であることが示唆された。また、(S)体の生成物を与える ツビッターイオン型錯体(Ru8if-S)と(R)体の生成物を与えるツビッターイオン型錯体 (Ru9if-R)との遷移状態における自由エネルギーを比較すると、ツビッターイオン型錯体 (Ru9if-R)がわずかに 1.8 kcal/mol 高い値を示した。

なお、(S)体の生成物を与えるツビッターイオン型錯体(Ru9if-S)については、 Figure 5-3 で後述するように、エネルギー的に最も不利な経路であることが明らかであった ことから、計算化学的な解析を試みなかった。



Scheme 5-8. Possible Reaction Pathways for Enantioselective C-C Bond Formation

次に、Scheme 5-8 に示したように、DFT 計算によりエネルギー的に最も有利で あると考えられる遷移状態 TS10-S を基準に、遷移状態 TS10-R と TS11-R を経由する可能 性を精査した。Figure 5-3 には、最適化された遷移状態 TS10-S、TS10-R および TS11-R の 構造と、遷移状態 TS10-S を基準とした、TS10-R および TS11-R の自由エネルギー差を示 した。(R)体の生成物を与える遷移状態 TS10-R の形成では、(S)体の生成物を与える遷移状 態 TS10-S とは異なり、2-シクロペンテン-1-オン(1a)のジメチレン部位(-CH₂-CH₂-)がアレ ーン配位子との立体障害を強く受けることからこの経路は考えにくく、DFT 計算の結果で も、遷移状態 TS10-S よりも活性化自由エネルギーが 8.2 kcal/mol 大きい値を示している。 環状 α 、 β -不飽和ケトン類と活性メチレン化合物との不斉マイケル付加反応における 触媒反応機構

また、ルテニウム錯体における金属中心の立体配置は自由度を有しているために¹⁰、ルテ ニウム原子について反対の立体配置をもつ錯体への 2-シクロペンテン-1-オン(1a)の配位 も可能である。その場合、遷移状態 TS11-R を経由して(R)体の生成物が得られる。遷移状 態 TS11-R では、ジアミン配位子上のフェニル基の一つが 2-シクロペンテン-1-オン(1a) のジメチレン部位(-CH₂-CH₂-)との立体反発を引き起こすため、遷移状態 TS10-S よりも自 由エネルギーが 1.8 kcal/mol 大きい値を与える。さらに、遷移状態 TS11-R の 2-シクロペ ンテン-1-オン(1a)のジメチレン部位(-CH₂-CH₂-)がアレーン配位子側に向いた遷移状態 TS11-S の場合は、ジメチレン部位とアレーン配位子との立体反発があることから、明らか にエネルギー的に不利であり、この経路については計算化学的な解析を試みなかった。以 上のように 4 つの遷移状態のうち、TS10-S を経由する炭素-炭素結合形成がエネルギー的 に最も有利な反応経路であり、生成物の立体化学を合理的に説明できる。

なお、Figure 5-3 のそれぞれの遷移状態に対して、アセト酢酸メチル(3f)が逆向 きとなった立体配座もとりうるが、この過程の計算化学的な解析は試みなかった¹¹。第三 章の環状エノンとβ-ケトエステル、および、第四章のニトロアルケンとβ-ケトエステルと の不斉マイケル付加反応では、β-ケトエステルのアシル基が立体的に嵩高い場合は高いエ ナンチオ選択性を示し、逆にエステル部位が立体的に嵩高いとエナンチオ選択性が低下す るという興味深い結果が得られていることから、さらなる検討が必要であろう。

第五章

環状 α 、 β -不飽和ケトン類と活性メチレン化合物との不済マイケル付加反応における 触媒反応機構



Figure 5-3. Optimized geometries and relative energies of the transition states TS10–*S*, TS10–*R*, and TS11–*R*.

第五章

環状 α 、 β -不飽和ケトン類と活性メチレン化合物との不斉マイケル付加反応における 触媒反応機構

第五節 水素結合錯体と環状エノンとの反応におけるエナンチオ選択性の 発現機構に関する計算化学的な考察

5-1.キラルアミド錯体におけるアレーン配位子の構造と反応選択性の相関

キラルアミド錯体を用いる不斉マイケル反応は、第三章・第三節に述べたよう に、アレーン配位子の構造に大きく影響を受けることがわかっている。そこで、アレーン 配位子の構造と反応選択性との相関について計算化学的に考察した。

計算化学的な解析結果によると、Figure 5-3 に示したように、遷移状態 TS10-R は遷移状態 TS10-S と比べて、アレーン配位子と 2-シクロペンテン-1-オン(1a)のジメチレ ン部位(-CH₂-CH₂-)との立体障害に起因して、8.2 kcal/mol エネルギー的に不利であり、(R) 体の生成物を与えるのは困難であると考えられる。一方、中心金属の立体化学が異なる遷 移状態 TS11-R においても、ジアミン配位子の一方のフェニル基と 2-シクロペンテン-1-オン(1a)のジメチレン部位との立体障害のため、遷移状態 TS10-S より 1.8 kcal/mol とわず かであるが不利であることがわかった。このようにアレーン配位子の構造、および、金属 中心不斉と反応の立体選択性との相関が予想される。

そこで、様々な構造をもつアレーン配位子を有するルテニウムアミド錯体とマ ロン酸ジメチル(3a)、または、アセト酢酸メチル(3f)との一連の組み合わせからなる反応に おける遷移状態 TS10-S と、金属中心不斉の異なる遷移状態 TS11-R とのエネルギー差を それぞれ計算により求めた。Table 5-3 には、これらの代表的な計算結果をまとめて示した。 アレーン配位子の嵩が大きくなるにつれてエネルギー差が大きくなることから、アレーン 配位子の立体的嵩が大きくなるに伴い、逆の金属中心不斉をもつ遷移状態を経由する経路 がエネルギー的に不利になり、エナンチオ面の選択が厳密に行われていることを示してい る。また、これら全ての場合の活性化自由エネルギーについても解析し、マロン酸ジメチ ル(3a)の反応では 3.4-6.7 kcal/mol、アセト酢酸メチル(3f)の場合は 6.4-10.4 kcal/mol の範囲 にあることがわかった。

 Table 5-3. Difference in Energies (ZPE Corrected) and Free Energies of the Computed Transition

 States for the Formation of S- and R-Products

Substrate	Sulfonyl group	Coordinated arene of	$E_{\text{TS11-R}}$ – $E_{\text{TS10-S}}$	$G(298)_{TS11-R}$ -	
	of the catalyst	the catalyst	(kcal/mol)	$G(298)_{TS10-S}$	
				(kcal/mol)	
	Ms	Hexamethylbenzene	4.7	6.3	
		Pentamethylbenzene	3.7	5.3	
		Mesitylene	1.7	2.6	
Malonate		<i>p</i> -Cymene	0.3	1.8	
(3a)	Ts	Hexamethylbenzene	3.7	5.1	
		Pentamethylbenzene	2.6	4.0	
		Mesitylene	1.1	3.0	
		<i>p</i> -Cymene	0.6	1.8	
	Ms	Hexamethylbenzene	4.3	5.8	
		Pentamethylbenzene	4.0	6.7	
		Mesitylene	1.8 (Figure 5-3)	3.6	
β-Ketoester ^a		<i>p</i> -Cymene	0.8	2.0	
(3f)	Ts	Hexamethylbenzene	3.4	5.0	
		Pentamethylbenzene	2.5	3.6	
		Mesitylene	0.6	2.2	
		<i>p</i> -Cymene	0.8	2.0	

^{*a*} In the case of β -ketoester the difference between slightly more stable transition states with the acetyl oriented toward the coordinated arene is shown. Another couple of the transition states **TS10** –*S* and **TS11**–*R* was also computed for each case demonstrating the same tendency.

実際にマロン酸ジメチル(3a)と 2-シクロペンテン-1-オン(1a)との反応により得 られたエナンチオ選択性をもとに、(*R*)体を与える活性化自由エネルギーと(*S*)体を与える活 性化自由エネルギーとの差を算出した結果を Table 5-4 にまとめて示す。実験的にキラルル テニウム錯体のアレーン配位子の嵩高さが増すにつれて生成物の光学純度が向上するが、 計算結果も、定性的ではあるが実験結果を支持していることがわかった。

$ \begin{array}{c} O \\ O $						
1a 3a (S)-4aa						
			Difference of the free energies of			
			the R- and S- pathways computed			
arene	yield, %	ee, %	from the ee values (kcal/mol)			
Hexamethylbenzene (Ru1a)	98	98	2.3			
Pentamethylbenzene(Ru1d)	99	97	2.1			
Mesitylene (Ru1f)	99	89	1.2			
<i>p</i> -Cymene (Ru1g)	87	82	0.9			

Table 5-4. Effect of Arene Ligand on Outcome of Asymmetric Michael Addition

以上の結果から、Ru(Msdpen)(mesitylene)錯体((*R*,*R*)-Ru1i)を用いた 2-シクロペン テンー1-オン(1a)とアセト酢酸メチル(3f)との不斉マイケル付加反応は、Figure 5-4 に示すよ うに、触媒中間体として水素結合により安定化されたイオン対錯体(Ru6'if)を与えた後、8.2 kcal/mol の活性化自由エネルギーを伴う遷移状態 TS10-S を経由して、エノラート型生成物 (Ru10if-S)を与えることがわかった。



Figure 5-4. Profile of potential energy for the enantioselective C–C bond formation step.

5-2. 最終生成物の放出段階

次いで、遷移状態 TS10-S を経由してエノラート型生成物(Ru10if-S)を与える経路 について検討した。その結果、Scheme 5-9 に示すように、炭素-炭素結合形成と同時に *O*-エノラート型構造を有する安定な中間体を与えることがわかった。そこで、生成物 (Ru10if-S)における付加体への直接的なプロトン移動の可能性を考察したが、プロトン化の 厳密な反応経路を特定することができなかった。一般に、酸素原子へのプロトン移動の活 性化自由エネルギーはより低く(16.9 kcal/mol、遷移状態 TSHO)、また、 Ru(Msdpen)(mesitylene)錯体((*R*,*R*)-Ru1i)を再生するためのエネルギー障壁は低く、容易にエ ノラート型錯体(Ru11if-S)を解離できるものと考えられる。実際の触媒反応条件のもとでは、 この段階は酸性供与体基質による分子間での直接的なエノラート型錯体(Ru11if-S)のプロ トン化だけでなく、溶媒によるプロトン化の可能性も考えられる¹²。従って、ここでは炭 素-炭素結合形成の立体選択性には直接影響を及ぼさないものと考え、これ以上は詳細にこ の過程の計算化学的な解析を試みなかった。なお、Scheme 5-9 の逆過程であるレトロマイ ケル反応が起こることも予想されるが、一連の可逆過程の最終段階であるプロトン化が生 成物の立体障害のために比較的起こりにくく、レトロマイケル反応が進行する可能性は低 いものと考えられる。

Scheme 5-9. Enantioselective C–C Bond Formation, Hydrogen Transfer, and Product Releasing Steps



166

第五章

環状 α 、 β -不飽和ケトン類と活性メチレン化合物との不斉マイケル付加反応における 触媒反応機構

5-3. 計算結果と実験結果の相関

以上のように、キラルルテニウムアミド錯体を用いる環状 α、β-不飽和ケトン類 と1,3-ジカルボニル化合物との不斉マイケル付加反応における触媒反応機構を実験化学的、 および、計算化学的な手法とを組み合わせることでより合理的に説明可能となった。そこ でさらに、計算化学的手法に基づいてこれまでの実験結果の詳細な考察を試みた。

5-3-1. マイケル受容体の構造

第三章の Scheme 3-24 に示したように、環状エノンの反応では、環員数が増加す るつれ、エナンチオ選択性の低下は認められないものの反応性が低下する傾向にある (Scheme 5-10)。この結果は、Figure 5-3 の遷移状態 TS10-S に示されているように、マイケ ル受容体がルテニウム錯体に配向する際に、s-trans 配座の炭素-炭素二重結合部位がアレ ーン配位子側に向くように配向するのがエネルギー的に有利であるが、環員数が増加する ことにより基質自体の嵩高さが増すために錯体との立体反発が生じ、結果として反応性の 低下につながったものと説明できる。

Scheme 5-10. Reaction of Cyclic Enones



同様に、Scheme 3-25 に示すように、置換基を有する 4-ジメチル-2-シクロペン テノン(1d)の反応において、高い光学純度の生成物が得られた理由は以下のように説明で きる。Figure 5-3 の遷移状態 TS10-S に示したように、受容体分子がルテニウム錯体に配位 する際、s-trans 配座の炭素-炭素二重結合部位がアレーン配位子側に向くように配向する 第五章

環状 α 、 β -不飽和ケトン類と活性メチレン化合物との不済マイケル付加反応における 触媒反応機構

ほうがエネルギー的に有利であり、その結果、基質(1d)のジメチル基はアレーン配位子に 対して立体障害とならない位置に配向できるため、基質自体の嵩高さにより反応性は低下 するものの、エナンチオ選択性は低下しなかったものと考えられる。

5-3-2. 鎖状エノンの反応性

第三章の Scheme 3-30 に示したように、鎖状エノンの反応性が顕著に低い理由に ついては、エノンの立体配置や炭素-炭素結合形成時の遷移状態におけるエノンの立体配座 が関与しているものと推測される。そこで、まず遊離の環状エノンと鎖状エノンの安定性 を比較した。環状エノンは鎖状エノンより歪みを有していると考えられることから、歪み の解消が反応の推進力となり、高い反応性を示すものと考えられる。次に、基質の立体配 座に着目してみると、Figure 5-3 の遷移状態 TS10-S に示されているように、環状エノンの 反応ではマイケル受容体がルテニウム錯体に配向する際は、s-trans 構造の炭素-炭素二重 結合部位がアレーン配位子側に向くように配向する経路がエネルギー的に最も有利であり、 炭素-炭素結合形成時の遷移状態におけるエノンの好ましい立体配置は s-trans 構造である と推測される。一方、鎖状エノンは、Scheme 5-11 に示すように、s-trans 構造だけでなく s-*cis* 構造もとりうると考えられ、立体配置が固定されていないこと、さらに、s-*trans* 構造 をもつ鎖状エノンが反応する場合でも、炭素-炭素二重結合に対して置換基 R とアセチル 基の立体配置はトランス体の関係にあり、Figure 5-3 に示したように、遷移状態 TS10-S を 考慮すると、置換基 R はアレーン配位子との立体反発を受けることなどから、反応性が乏 しくなるものと予想される。実際、Scheme 3-30 に示す置換基Rがメチル基より嵩高いフ ェニル基をもつ鎖状エノンで反応が全く進行しなかったのは、立体障害の影響によるもの と考えられる。

Scheme 5-11. Reactivity of Cyclic Enones and Acyclic Enones



5-3-3. マイケル供与体の影響

第三章の Scheme 3-37 に示したように、α-シアノ酢酸エステル(3s)をマイケル供 与体とする反応では高いエナンチオ選択性を示さず、さらに主生成物として 2-シクロペン テン-1-オン(1a)と α-シアノ酢酸エステル(3s)が 2:1 の比で反応した化合物が得られた (Scheme 5-12,式(1))。一方、Scheme 3-36 に示したように、α-ニトロ酢酸エステル(3r)をマ イケル供与体とする反応では高いエナンチオ選択性を示すととも、1a/3r = 2:1 の比で反応 した化合物は生成しなかった(Scheme 5-12,式(2))。

Scheme 5-12. Reaction of α -Nitroacetate and α -Cyanoacetate



このような反応性の違いは、キラルルテニウムアミド錯体による α -シアノ酢酸 エステル(**3**s)の脱プロトン化により生成するアミン錯体が、マロン酸エステルや β -ケトエ ステルの場合と異なるためと考えられる。実際、長谷川は、キラルルテニウムアミド錯体 やキラルイリジウムアミド錯体と α 位にアリール基をもつ α -シアノ酢酸エステルとの脱プ ロトン化反応で得られるアミン錯体が、シアノ基が中心金属に配位したツヴィッターイオ ン型錯体であることを実験的に実証している¹³。さらに、この反応中間体が、アゾジカル ボン酸エステル類¹⁴、または、アセチレンエステル類¹⁵と高収率、高エナンチオ選択的に反 応することを見いだしている。これに対して、 α -ニトロ酢酸エチル(**3**r)とキラルアミド錯 体との反応によるアミン錯体の生成については NMR 分光法や DFT 計算によるさらなる精 査が必要であるが、 α -シアノ酢酸メチル(**3**s)の反応と比べてエナンチオ選択性が格段に高 いことから、 α -ニトロ酢酸エチル(**3**r)が窒素上の 2 つの水素とキレート形成したイオン対 錯体を与え、マロン酸エステルや β -ケトエステルと同様の反応機構で不斉マイケル付加反 応が進行したものと考えられる。

5-3-4. キラルアミド錯体における NH 基の役割

第三章の Scheme 3-21 に示したように、N-メチル部位を有するアミド錯体 ((*R*,*R*)-Ru2q)は、ほとんどエナンチオ選択性を示さなかった(Scheme 5-13)。

エナンチオ選択性が顕著に低下した理由は次のように考察できる。"NH 部位"を 有するルテニウムアミド錯体の反応では、本章の Scheme 5-3 に示すように、マロン酸エス テルの2つの酸素部位と、錯体の窒素上の2つの水素とがそれぞれ水素結合を形成したキ レート型イオン対錯体(Ru6')が反応中間体として生成することが触媒反応の進行に必要不 可欠であるが、"N-メチル部位"を有するアミド錯体((*R*,*R*)-Ru2q)の場合はアミノ基上の水 素は1つであるために、マロン酸エステルがアミノ基上で2つの水素結合による安定構造 を形成できず、錯体上に固定されにくいものと考えられる。Table 5-2 に示した DFT 計算の 結果からも、窒素上の1つの水素のみで水素結合を介したイオン対錯体(Ru6)は、2つの水 素結合を介したイオン対錯体(Ru6')と比較して、安定化されていないことを示唆している。 エノンがルテニウムに配位しても、マロン酸エステルが炭素-炭素結合を形成する適切な位 置に存在できないため、最適なキラル反応場を形成できず、エナンチオ選択性が大きく低 下したものと考えられる。以上の結果は、キラルアミド錯体を用いる触媒反応の設計にお いて、重要な指針を与えるものと考えられる。



Scheme 5-13. Effect of Amino Group

環状 α 、 β -不飽和ケトン類と活性メチレン化合物との不斉マイケル付加反応における 触媒反応機構

第六節 まとめ

本章では、キラルルテニウムアミド錯体を用いる環状エノンへの 1,3-ジカルボ ニル化合物のエナンチオ選択的なマイケル付加反応の反応機構の解明を目的として、実験 化学的および計算化学的手法を用いて検討した。その結果、第三章にて述べた、反応中間 体に相当する各種錯体の挙動に関する NMR 分光法による実験化学的結果に加えて、本章 にて詳細に述べた DFT 計算化学による解析結果に基づき、各種反応中間体の生成機構や、 エナンチオ選択性発現の基本原理を提示することができた。

具体的には、キラルルテニウムアミド錯体を用いる不斉マイケル付加反応は、 最初にルテニウムアミド錯体によるマイケル供与体の脱プロトン化反応によりイオン対錯 体(Ru5)を与える。ここからは主に 2 つの経路により反応中間体が生成し(Scheme 5-3)、1 つは別のマイケル供与体分子のアンチ付加により *O*-bound 型エノラート錯体(Ru4, Ru4')や *C*-bound 型錯体(Ru3)を与える経路と、もう一方は1つの水素結合をもつイオン対錯体(Ru6) を経由して、2 つの水素結合を介したキレート型イオン対錯体(Ru6')を与える経路が想定 されることがわかった。

実験化学的にはマイケル供与体であるマロン酸エステル、もしくは、β-ケトエ ステルとキラルルテニウムアミド錯体の化学量論反応は、脱プロトン化が室温で速やかに 進行し、原料のアミド錯体、C-bound型錯体(Ru3)、または O-bound型エノラート錯体(Ru4) を含む平衡混合物を与えた(第三章)。マイケル供与体としてマロン酸エステルを用いる反 応では C-bound型錯体(Ru3)を優先的に与え、この錯体の構造は低温 NMR や単結晶 X線結 晶構造解析により明らかにした。一方、ルテニウムアミド錯体とβ-ケトエステルとの反応 では、NMR スペクトルの解析により様々な錯体の平衡混合物として観測されるが、反応 系から O-bound型エノラート錯体(Ru4)が安定に単離され、X線結晶構造解析によりその 構造を明らかにした。

本章では、上記の実験結果をもとに DFT 計算によるエナンチオ選択的な炭素-炭素結合形成の反応経路の解析結果を行った。その結果、実験的に同定されたこれらの錯 体種は、実際の生成物を与える反応経路上に位置する触媒中間体ではないことがわかった。 すなわち、DFT 計算は *O*-bound 型エノラート錯体(Ru4)と 2-シクロペンテン-1-オン(1a) との反応は、約 25 kcal/mol の活性化自由エネルギーを必要とすることを示している。さら に *C*-bound 型錯体(Ru3)は、エナンチオ選択的な炭素-炭素結合形成が起こる配位領域にお いて、環状エノンの1分子を納められないほど、あまりにも立体的に込み入っている。こ れらの結果は、実際の反応が室温や低温条件下で進行することを合理的に説明できない。

171
第五章 環状 α、β-不飽和ケトン類と活性メチレン化合物との不斉マイケル付加反応における 触媒反応機構

そこで、より詳細に計算化学的な解析を進めた結果、Scheme 5-14 に示すイオン 対錯体(Ru5)を経由する 2 つのアミンプロトンによって安定化されたキレート型イオン対 錯体(Ru6')が、NMR 分光法において検出されないもののエネルギー的にも妥当な触媒中間 体であることがわかった。実際、Ru(Tsdpen)(mesitylene)錯体((*R*,*R*)-Ru1f)によるマロン酸ジ メチル(3a)の脱プロトン化による生成するキレート型イオン対錯体(Ru6'fa)は、Scheme 5-14 にまとめて示すように、*C*-bound 型錯体(Ru3fa)、および、*O*-bound 型エノラート錯体 (Ru4'fa)と比較して同程度の自由エネルギーを有していることがわかった。





このキレート型イオン対錯体は、Scheme 5-15 に示すように、中心金属がカチオ ン性を帯びていて空き配座を有しているために求電子剤(マイケル受容体)を受け入れる 能力を有している。環状エノンがこの金属中心に配位することにより活性化され、結果と して受容体分子とキラルイオン対錯体とが適切な会合状態を経て、エナンチオ選択的な炭 素-炭素結合形成反応が進行することがわかった。DFT 計算によれば、本反応経路の活性 化自由エネルギーは 8.2 kcal/mol であり、室温付近で反応が進行することとも合致する計算 結果となった。 第五章 環状 α 、β – 不飽和ケトン類と活性メチレン化合物との不済マイケル付加反応における 触媒反応機構



Scheme 5-15. A Possible Mechanism Based on DFT Analysis

さらに、エナンチオ選択性の発現は、環状エノンの配向によって規定されるこ とがわかった。とくに、炭素-炭素結合形成が起こる際の遷移状態において、アレーン配位 子の嵩高さとジアミン配位子上のフェニル基が立体識別能に多大な影響を及ぼすことが示 唆された。絶対配置の異なるマイケル付加体のそれぞれの生成機構に関する計算化学的な 解析を行なった結果、主生成物を与える経路では、炭素-炭素結合形成の遷移状態において アレーン配位子のみが立体障害となるのに対し、マイナーな生成物を与える経路では、ア レーン配位子だけでなく、求電子剤(マイケル受容体)をアレーン配位子とで挟み込むよ うに位置するジアミン配位子上のフェニル基の立体的な影響を受けることがわかった。し たがって、錯体のアレーン配位子が嵩高いほどマイナーなマイケル付加体の生成が困難と なり、結果としてエナンチオ選択性の向上に繋がることが示唆された。これらの計算化学 的な解析結果は、第三章で述べたように、本触媒反応では錯体のアレーン配位子を嵩高く するにつれ、反応性やエナンチオ選択性が向上するという実験結果とも合致する。

参考文献および注釈

¹ (a) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* 1997, *30*, 97. (b) Ikariya, T.; Blacker, A. J. *Acc. Chem. Res.* 2007, *40*, 1300. (c) Ikariya, T.; Murata, K.; Noyori, R. *Org. Biomol. Chem.* 2006, *4*, 393.
(d) Ikariya, T.; Gridnev, I. D. *Chem. Rec.* 2009, *9*, 106.

² (a) Watanabe, M.; Murata, K.; Ikariya, T. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 7509. (b) Wang, H.;

Watanabe, M.; Ikariya, T. Tetrahedron Lett. 2005, 46, 963. (c) Watanabe, M.; Ikagawa, H.; Wang,

H.; Murata, K.; Ikariya, T. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 11148. (d) Ikariya, T.; Wang, H.;

Watanabe, M.; Murata, K. J. Organomet. Chem. 2004, 689, 1377. (e) Dub, P. A.; Wang, H.;

Watanabe, M.; Gridnev, I. D.; Ikariya, T. Tetrahedron Lett. 2012, 53, 3452.

³ (a) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117,

7562. (b) Takehara, J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Inoue, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. Chem. Commun.

1996, 233. (c) Gao, J.-X.; Ikariya, T.; Noyori, R. Organometallics 1996, 15, 1087. (d) Fujii, A.;

Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 2521. (e)

Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118,

4916. (f) Haack, K. -J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Ikariya, T.; Noyori, R. Angew. Chem., Int. Ed.

Engl. 1997, 36, 285. (g) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Haack, K. -J.; Matsumura, T.; Ikariya, T.; Noyori,

R. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1997, 36, 288. (h) Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.;

Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. **1997**, *119*, 8738. (i) Ikariya, T.; Hashiguchi, S.; Murata, K.; Noyori, R. Org. Synth. **2005**, *82*, 10.

⁴ Gridnev, I. D.; Watanabe, M.; Wang, H.; Ikariya, T. J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 16637.

⁵ (a) Hamza, A.; Schubert, G.; Soós, T.; Pápai, I. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 13151. (b) Palomo,

C.; Vera, S.; Mielgo, A.; Gómez-Bengoa, E. Angew. Chem., Int. Ed. 2006, 45, 5984. (c) Arnó,

M.; Zaragozá, R. J.; Domingo, L. R. Tetrahedron: Asym. 2007, 18,157. (d) Yalalov, D.; Tsogoeva, S.

B.; Schmatz, S. Adv. Synth. Catal. 2006, 348, 826. (e) Li, B. -L.; Wang, Y. -F.; Luo, S. -P.; Zhong, A.

-G.; Li, Z. -B.; Du, X. -H.; Xu, D. -Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 656. (f) Lu, D.; Gong, Y.; Wang, W. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 644.

⁶ (a) Seebach, D.; Grošelj, U.; Badine, D. M.; Schweizer, W. B.; Beck, A. K. *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 1999. (b) Zhang, D.; Wang, G; Zhu, R. *Tetrahedron: Asym.* **2008**, *19*, 568.

⁷ (a) Dub, P. A.; Ikariya, T. J. Am. Chem. Soc. **2013**, 135, 2604. (b) Dub, P. A.; Henson, N. J.; Martin, R. L.; Gordon, J. C. J. Am. Chem. Soc. **2014**, 136, 3505.

⁸ (a) Takemoto, Y. Org. Biomol. Chem. 2005, 3, 4299. (b) Tsogoeva, S. B. Eur. J. Org. Chem. 2007,

1701.

 ⁹ Ru(Msdpen)(hmb)錯体((*R*,*R*)-Ru1b)とマロン酸ジメチル(3a)の反応により生成するイオン 対錯体(Ru6'ba)のリングフリッピングによる相互変換において、Ru6'ba(*aa*)はRu6'ba(*ee*) とほぼ同等の自由エネルギーを有しており (2.9 kcal/mol安定)、活性化自由エネルギーは、 3 kcal/molと見積もられる。また、Ru(Msdpen)(mesitylene)錯体((*R*,*R*)-Ru1i)とアセト酢酸メ チル(3f)との反応により生成するイオン対錯体(Ru6'if)の場合も、Ru6'if(*aa*)とRu6'if(*ee*)と の自由エネルギー差はほとんどなく、活性化自由エネルギーは5 kcal/molと見積もられる。
 ¹⁰ Ito, M.; Osaku, A.; Kobayashi, C.; Shiibashi, A.; Ikariya, T. Organometallics 2009, 28, 390.
 ¹¹ 遷移状態 TS10-S におけるアセト酢酸メチル(3f)のエステル部位とアシル基が逆向きと なった遷移状態 TS10-S'について、遷移状態 TS10-S とのエネルギー差をまとめると下表の ようになる。アレーン配位子が嵩高くなるほど、両遷移状態間のエネルギー差が小さくな る傾向が見られた。

Starting amido complexes	$E_{\mathrm{TS10-S'}}$ – $E_{\mathrm{TS10-S}}$
	(kcal/mol)
Ru(Msdpen)(hmb) (Ru1b)	0.3
Ru(Msdpen)(pmb)	0.5
Ru(Msdpen)(durene)	1.2
Ru(Msdpen)(p-cymene) (Ru1h)	2.8

¹² Handgraaf, J. -W.; Reek, J. N. H; Meijer, E. J. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 3099.

13 長谷川康晴 博士論文 東京工業大学 平成 22 年度.

¹⁴ Hasegawa, Y.; Watanabe, M.; Gridnev, I. D.; Ikariya, T. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 2158.

¹⁵ Hasegawa, Y.; Gridnev, I. D.; Ikariya, T. Angew. Chem., Int. Ed. 2010, 49, 8157.

第五章 環状 α、β-不飽和ケトン類と活性メチレン化合物との不斉マイケル付加反応における 触媒反応機構 *第六章* 総括

第六章

総括

本研究は、金属-NH 部位の酸塩基複合効果に基づく協奏機能を有するキラルル テニウムアミド錯体触媒を用いる効率的な不斉炭素-炭素結合形成反応の開発、ならびに、 その反応機構の解明を目的とした。

第一章「序論」では、アミド錯体の金属-NH 結合に由来する酸塩基複合効果に よる協奏機能作用を水素の授受を基軸とする触媒反応に基づいて概説した。さらに、アミ ド錯体による、適度な酸性プロトンを有する炭素-水素結合の活性化機構について、これ までの研究例をもとに概説し、本研究の目的と意義について述べた。

第二章「協奏機能キラルルテニウムアミド錯体の合成と性質」では、ケトン類 の水素移動型不斉還元反応において、従来、ほとんど検討されてこなかった、多置換アレ ーン配位子をもつキラルルテニウムアミド錯体、および、スルホニル基上に多置換アリー ルを有するキラルルテニウムアミド錯体を合成し、錯体構造が触媒反応に与える影響につ いて考察した。さらに、キラルルテニウムアミド錯体の化学的性質として熱的安定性につ いて調査し、スルホニル基上にアリール基を有する錯体は熱安定性に欠け、加熱によりア リール基のオルト位 C-H 切断反応が起こり、ルテニウムメタラサイクル錯体を容易に与え ることを示した。この結果は、キラルルテニウムアミド錯体触媒による高効率な触媒系を 構築する上での重要な知見である。

第三章「キラルルテニウムアミド錯体を用いる環状 α、β-不飽和ケトン類と活性 メチレン化合物との不斉マイケル付加反応」では、キラルルテニウムアミド錯体とマロン 酸エステル、および、β-ケトエステルとの化学量論反応を NMR 分光法により精査し、溶 液中で生成するアミン錯体の構造や動的挙動について述べた。また、キラルルテニウムア ミド錯体触媒による環状エノン類と 1,3-ジカルボニル化合物との高効率な不斉マイケル 付加反応を開発した。

ルテニウムアミド錯体とマロン酸ジメチルとの反応では、Scheme 6-1 に示すように、マロン酸ジメチルのメチレン炭素とルテニウムが結合した *C*-bound 型錯体が単離され、単結晶 X 線構造解析にてその構造を明らかにした。生成する可能性があるもう一つの 錯体種である、マロン酸ジメチルの酸素部位がルテニウムに結合した *O*-bound 型エノラー ト錯体は、NMR 分光法においても観測することができなかった。

178



Scheme 6-1. Stoichiometric Reaction of Ru Amido Complexes with Malonate

ー方、ルテニウムアミド錯体と β-ケトエステルとの化学量論反応を精査したと ころ、Scheme 6-2 に示すように *O*-bound 型エノラート錯体が単離され、単結晶 X 線構造 解析にてその構造を明らかにした。また、NMR 分光法においては、*C*-bound 型錯体と *O*-bound 型エノラート錯体の両方が観測された。

このように、マロン酸ジメチルの場合は *C*-bound 型錯体がエネルギー的に安定 な構造であるのに対して、β-ケトエステルの場合は *C*-bound 型錯体と *O*-bound 型エノラ ート錯体がともに安定構造であり、溶液中では平衡混合物として存在していることがわか った。



Scheme 6-2. Stoichiometric Reaction of Ru Amido Complexes with β-Ketoester

これらの諸検討で得られた知見は、第五章にて述べた不斉マイケル付加反応の 反応機構の解明において、計算化学に基づく解析結果と組み合わせることにより、詳細な 反応機構を議論するのに生かされている。

環状エノン類と1,3-ジカルボニル化合物(マロン酸エステル、β-ケトエステル) との不斉マイケル付加反応では、触媒反応を円滑に進行させるためには錯体上のアレーン 配位子が極めて重要であり、ケトン類の水素移動型不斉還元反応では反応性が極端に低下 する多置換アレーン配位子が、本反応の反応性やエナンチオ選択性を劇的に向上させるこ とがわかった。Scheme 6-3 に示すように、アレーン配位子としてヘキサメチルベンゼン配 位子をもつキラルルテニウムアミド錯体の存在下、環状エノン類と種々の1,3-ジカルボニ ル化合物とが円滑に反応し、最高 99% ee のエナンチオ選択性で対応するマイケル付加体 を与えた。本反応は、S/C(基質/触媒モル比)=1,000 でも高収率、高エナンチオ選択的に 反応が進行する、高効率な不斉炭素-炭素結合形成反応である。また、マイケル供与体と してα-ニトロ酢酸エステルを用いることも可能であり、錯体のスルホニル基上に強力な 電子求引性基(CF₃)を導入することで、高エナンチオ選択的に反応が進行することがわかっ た。さらに、基質の適用範囲を精査した結果について述べた。



Scheme 6-3. Asymmetric Michael Addition of Cyclic Enones

第四章:「キラルルテニウムアミド錯体を用いるニトロアルケン類と活性メチレン化合物との不斉マイケル付加反応」では、キラルルテニウムアミド錯体触媒によるニトロアルケン類と種々の 1,3-ジカルボニル化合物との触媒的不斉マイケル付加反応を開発

した。本反応には、多置換アレーン配位子だけでなく、スルホニル基上に多置換アリール 基を有する錯体が適することがわかった。特に、アリール基の2,6位がアルキル基によっ て置換されたアミド錯体が良好な反応性とエナンチオ選択性を示し、Scheme 6-4 に示すよ うにペンタメチルフェニルスルホニルジアミン配位子と組み合わせた錯体が最良の触媒 性能を示した。さらに、基質の適用範囲を精査した結果について述べた。





本マイケル反応の特徴として高い触媒効率、高い原子効率など優れた実用性が 挙げられる。実際、Scheme 6-5 に示すように Ru[(*S*,*S*)-PMsdpen](hmb)錯体の存在下(S/C = 100)、抗うつ剤ロリプラム中間体がグラムスケールの反応でも良好な収率、および、エナ ンチオ選択性で得られた。



Scheme 6-5. Synthesis of Rolipram Intermediate

第五章:「環状 α, β-不飽和ケトン類と活性メチレン化合物との不斉マイケル付加 反応における触媒反応機構」では、第三章で述べた環状エノンとマロン酸エステル、また は、β-ケトエステルとの不斉マイケル付加反応の反応機構について、第三章の第二節で述 べたように NMR 分光法による実験化学的な手法から得られた知見と、第五章の計算化学 により得られた解析結果とを組み合わせて考察することにより、触媒サイクルの各段階に おいて、触媒反応に関与する錯体構造を明らかにするとともに、不斉発現の機構について も詳述した。

反応機構は Scheme 6-6 に示すようにまとめられる。まず最初に、ルテニウムア ミド錯体によるマロン酸エステルの脱プロトン化の結果、2 つのアミンプロトンとの水素 結合によってマロン酸エステルがキレートしたイオン対錯体が生成する。実験化学的には *C*-bound 型錯体や、しばしば触媒反応の反応中間体として取り上げられる *O*-bound 型エノ ラート錯体が観測されたものの、DFT 計算ではこれらの錯体は触媒中間体ではないことが 明らかとなった。このルテニウム錯体は、電子受容体(環状エノン)を受け入れる Lewis 酸として機能し、両方の基質が同時に活性化された、3 成分が組み合わさった錯体を与え る。不斉発現は環状エノンの配向によって規定され、特にアレーン配位子の嵩高さとジア ミン上のフェニル基が立体識別能に多大な影響を与えることがわかった。このように、2 つの機能性を有するルテニウムアミド錯体は、2 つの反応基質を同時に活性化しながら、 触媒反応の不斉発現を規定するユニークな3次元のキラルな反応場を作り出すことがわか った。

182





結論

金属-NH 結合に由来する酸塩基複合効果をもつ協奏機能分子触媒は、Scheme 6-7 に示すように、アミン錯体-アミド錯体の2つの触媒種の相互変換により、ケトン類やイ ミン類の不斉還元・不斉水素化反応のような水素の授受を基軸とする触媒反応だけでなく、 不斉炭素-炭素結合形成反応や不斉炭素-窒素結合形成反応など様々な触媒反応を効率良 く進行させることができる。

本論文では、キラルルテニウムアミド錯体の存在下、マイケル供与体として1,3-ジカルボニル化合物や α-ニトロ酢酸エステルを用い、電子受容体である環状エノン類やニ トロアルケン類との不斉マイケル付加反応を開発した。これらの反応はグラムスケールで も良好に進行し、特に、1,3-ジカルボニル化合物と環状エノンとの反応では S/C(基質/触 媒モル比)=1,000 で高収率、高エナンチオ選択的に反応が進行するなど、高効率な不斉炭 素-炭素結合形成反応を構築できた。これらの反応を可能にしたのは、アミド錯体のアレ ーン配位子としてへキサメチルベンゼン配位子を用いたことによる。ケトン類の水素移動 型還元反応において触媒活性の低いヘキサメチルベンゼン錯体が、不斉マイケル付加反応 で優れた触媒性能を示したことは、反応に応じて構造最適化が可能という、本触媒系の特 徴であるといえる。

さらに、NMR分光法による実験化学的手法と計算化学的な解析手法とを併用し、 1,3-ジカルボニル化合物と環状エノン類との不斉マイケル付加反応の触媒反応機構を明ら かにした。触媒中間体となるアミン錯体は、Scheme 6-7 に示すように、第三章・第二節で 実験化学的に観測された中性錯体(*C*-bound 型錯体や *O*-bound エノラート型錯体)では なく、DFT 計算により 2 つのアミンプロトンとの水素結合によって 1,3-ジカルボニル化合 物がキレート形成したイオン対錯体であることがわかった。この結果は、長谷川らによっ て報告された α-シアノ酢酸エステルをマイケル供与体とする不斉炭素-炭素結合形成反応 や不斉炭素-窒素結合形成反応における触媒中間体が、ツヴィッターイオン型錯体であっ たこととは対照的である。しかしながら、ごく最近になってこのようなイオン対錯体は、 水素移動型不斉還元反応や不斉水素化反応における触媒中間体であることが Dub らによ って明らかにされている。触媒活性種や触媒中間体となるアミン錯体の構造は、アミド錯 体の構造と電子供与体の性質によって異なることを示唆しているとともに、触媒活性種や 触媒中間体としてのイオン対錯体の重要性を示している。

第一章・第四節にて、これまでの報告例をまとめると、アミド錯体による酸性 プロトンをもつ有機化合物の C-H 結合活性化(脱プロトン化)では、最初にイオン対錯 体が生成し、これを起点として中性錯体、または、ツヴィッターイオン型錯体が生成する ことを述べた。本研究において、アミンプロトンによるマイケル供与体の活性化と、中心 金属による電子受容体の活性化を伴うイオン対錯体からの触媒反応機構が提示されたこ とは、ツヴィッターイオン型錯体を経由しない触媒反応を構築していく上での大きな設計 指針になるものと考えられる。

本研究で用いられた協奏機能分子触媒は、Scheme 6-7 に示すようにアミド錯体 による電子供与体(H-Nu)の脱プロトン化反応において、アミド錯体と電子供与体の立 体的、および、電子的な性質が相互的に作用しあい、複数のアミン錯体をとりうる。さら に、アミン錯体の構造に応じてアミンプロトン(Brønsted 酸点)、または、中心金属(Lewis 酸点)が電子受容体の活性化部位として機能することにより、電子受容体の基質適応性が 拡張され、様々な触媒反応が可能になったものと考えられる。すなわち、反応基質の性質 や構造に応じて様々なアミン錯体をとりうることこそが、協奏機能分子触媒が多機能性を 示す理由であると考えられる。

184



Scheme 6-7. Reaction Intermediates of Asymmetric Reaction with Chiral Amido Complexes

第六章 総括

実験項

Experimental Section

General

All manipulation of oxygen- and moisture-sensitive materials were conducted under argon atmosphere by the use of standard Schlenk techniques. Reagents were purchased from Kanto Chemicals, Aldrich, Tokyo Kasei Industry, Wako, Fluka, Lancaster Synthesis, or Avocado.

¹H and ¹³C {¹H} spectra were recorded on a JEOL JNM-LA300, JNM-LA400 and JNM-ECX400. ¹H NMR shifts are relative to the signal of the solvent: CDCl₃, δ 7.26; CD₂Cl₂, δ 5.32; C₆D₆, δ 7.15, C₆D₅CD₃, δ 2.09; CD₃CN, δ 1.93. ¹³C {¹H} NMR shifts are relative to the signal of the solvent: CDCl₃, δ 77.00; CD₂Cl₂, δ 53.5; C₆D₆, δ 128.00. Peak multiplicities were given as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; hept. heptet; m, multiplet. Broad peaks are represented as; br. The coupling constants were described in hertz (Hz). Optical rotations were measured with a JASCO DIP-360 or JASCO DIP-370 spectrometer. High pressure chromatographic (HPLC) analyses were conducted on a JASCO PU-980 or JASCO PU-1580 equipped with a UV-970 detector. Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO FT/IR-610 spectrometer. X-ray diffraction experiments were performed on a Rigaku Saturn CCD area detector with graphite monochromated Mo-Kα radiation ($\lambda = 0.710$ 70 Å). Elemental analyses were performed by the Analytical Facility at the Research Laboratory of Resources Utilization, Tokyo Institute of Technology or on a Perkin-Elmer 2400II CHN analyzer. Mass spectra analyses were performed on Waters LCT PremierTm XE. ESI mass spectra were measured on JEOL Accu. TOF CS (JMS-T100LC).

188

Chapter 2

Chapter 2 Section 2

N-substituted DPEN ligands¹ and Ruthenium amido complexes² were prepared according to the literatures.

Synthesis of (S,S)-PMsDPEN ((S,S)-(CH₃)₅C₆-SO₂NHCHPhCHPhNH₂)

A dry CH_2Cl_2 solution (50 mL) of pentamethylphenylsulfonyl chloride (3.48 g) was added dropwisely for 5 h to a mixture of (*S*,*S*)-DPEN (3.0 g) and triethylamine (2.2 mL) in dry CH_2Cl_2 (100 mL) at 0 °C. After the reaction mixture was stirred at 0 °C for 12 h, the solution was washed with water and saturated NaCl solution and then dried with Na₂SO₄. The solvent were completely removed under reduced pressure to give the crude yellow solid product (5.94 g). Purified by column chromatography and recrystalization gave white precipitate of the desired product, 2.87 g (48 %).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2.06 (s, 6H, C₆(CH₃)₅ x 2), 2.16 (s, 3H, C(CH₃)₅ x 1), 2.37 (s, 6H, C(CH₃)₅ x 2), 4.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, CHC*H*NH₂), 4.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, CHC*H*NHPMs), 6.86-7.10 (m, 10H, C₆H₅ x 2).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 16.8, 17.6, 18.8, 60.4, 63.7, 126.7, 127.0, 127.1, 127.3, 127.6, 128.2, 133.9, 134.2, 133.9, 134.2, 136.2, 138.4, 138.9.

MS (Cl/isobutane) m/z 423.21 (M + H⁺).

Ru[(*R*,*R*)-Msdpen](hmb) ((*R*,*R*)-Ru1b)



¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂, ppm): δ 2.30 (s, 18H, C₆(*CH*₃)₆), 2.21 (s, 3H, SO₂C*H*₃), 3.86 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, CHPhC*H*PhNH), 4.21 (s, 1H, MsNC*H*PhCHPh), 5.96 (br, 1H, N*H*), 7.15–7.41 (m, 10H, C₆*H*₅ x 2).

For crystallographic data, see Table 7-1.

Ru[(*S*,*S*)-PMsdpen](hmb) ((*R*,*R*)-Ru1p)



¹H NMR (300 MHz, C₆D₆, ppm): δ 1.84 (s, 6H, SO₂C₆(CH₃)₅), 1.89 (s, 3H, SO₂C₆(CH₃)₅), 2.08 (s, 18H, C₆(CH₃)₆), 2.25 (s, 6H, SO₂C₆(CH₃)₅), 3.80 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, CHC*H*NH), 4.15 (s, 1H, CHC*H*NPMs), 5.31 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, N*H*), 7.03–7.09 (m, 5H, C₆H₅ x 2), 7.18–7.26 (m, 3H, C₆H₅ x 2), 7.50 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, C₆H₅ x 2).

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂, ppm): δ 15.2, 16.9, 17.3, 19.4, 72.2, 79.0, 88.7, 126.3, 127.1, 127.4, 128.0, 133.5, 135.1, 137.0, 137.6, 146.0, 146.5.

IR (KBr): 3450, 3316, 3294 cm⁻¹ (v_{NH}), 3054, 3017, 2910 cm⁻¹ (v_{arene C-H}).

Anal. Calcd for $C_{37}H_{46}N_2O_2RuS \cdot (CH_2Cl_2)$: C, 59.36; H, 6.29; N, 3.64. Found: C, 59.59; H, 6.19; N, 3.62.

For crystallographic data, see Table 7-1.

Cyclometalated Ru[(*S*,*S*)-Tsdpen](hmb) ((*S*,*S*)-Ru2a)



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2.15 (s, 18H, C₆(CH₃)₆), 2.35 (s, 3H, SO₂C₆H₃CH₃), 2.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H, NH), 3.65–3.80 (m, 2H, CHCHNH, CHCHNPMs), 6.73–7.23 (m, 13H, SO₂C₆H₃CH₃, C₆H₅ x 2). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 15.6, 21.7, 69.0, 72.8, 93.9, 124.6, 126.2, 126.8, 127.5, 128.0, 128.5, 128.7, 138.0, 138.6, 139.5, 143.8, 148.4, 171.0. IR (KBr): 3444 cm⁻¹ (v_{NH}), 3027, 2918 cm⁻¹ (v_{arene C-H}).

Chapter 3

Chapter 3 Section 2-1

Preparation of Ru malonato complex

$Ru[CH(CO_2CH_3)_2][(1R,2R)-N-(p-toluenesulfonyl)-1,2-diphenylethylenediamine](mesitylene)$ ((R,R)-Ru3fa)

Dimethyl malonate (0.78 mL, 0.68 mmol) and acetone (4 mL) were added to Ru[(1R,2R)-Tsdpen](mesitylene) (50 mg, 0.085 mmol) and the reaction mixture was then stirred at room temperature for 10 min. The dark orange solution was concentrated under reduced pressure to ca 1 mL giving a yellow crystalline compound. The crystalline solid was dried under reduced pressure to give 43 mg,

 $Ru[CH(COOCH_3)_2][(1R,2R)-N-(p-toluenesulfonyl)-1,2-diphenylethylenediamine](mesitylene).$ Isolated yield, 70 %. Single crystals suitable for X-ray structural analysis was obtained by recrystallization from acetone.



¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) δ: 2.07 (s, 9H, CH₃ x 3), 2.25 (s, 3H, CH₃ of Ts), 3.70 (br. m, 7H, OCH₃, NHH), 3.87 (br. m, 1H, CHPh), 4.15 (br. s, 1H, CH-Ru), 4.31 (d, 1H, CHPh), 5.0 (s, 3H, mesitylene), 6.68 (br. m, 1H, NHH), 6.6–7.5 (m, 14H, aromatic)
¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) δ: 18.03 (3 CH₃), 18.63 (CH₃, tosyl) 28.82 (CH-Ru), 50.49 (OCH₃), 51.60 (OCH₃), 67.97 (CHPh), 75.46 (CHPh), 85.67 (3CH of mesitylene), 94.19 (3C of mesitylene), 126.12, 126.66, 127.07, 127.24, 127.49, 127.62, 127.88, 128.09, 128.29, 128.43 (aromatic CH), 138.88, 139.63, 139.94, 140.44, 141.74, 144.61 (aromatic C), 178.04 (C=O), 181.93 (C=O).

Elemental analysis: calcd. for C₃₅H₄₀N₂O₆SRu: C 58.56, H 5.62, N 3.90; found: C 58.78, H 5.53, N 3.81.

Priority for the assignment of absolute configuration at Ru; Mesitylene>NTs>NH₂>CH. For crystallographic data, see Table 7-1.

Ru[CH(CO₂CH₃)₂][(1*R*,2*R*)-*N*-(methanesulfonyl)-1,2-diphenylethylenediamine](hmb).

((*R*,*R*)-Ru3ba)

$Ru[CH(CO_2CH_3)_2][(R,R)-Msdpen](hmb)$



¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 223 K) δ: 1.79 (br. s, 3H, CH3 of mesyl), 1.98 (s, 18H, 6CH3), 3.34 (br. m, 4H, OCH3, NH), 3.49 (s, 3H, OCH3), 3.80 (br. m, 1H, CHPh), 3.95 (br. s, 1H, CH-Ru), 4.08 (d, 1H, CHPh), 6.45 (br. m, 1H, NH), 6.69 (d, 1H, *ortho*), 6.96 (t, 1H, *meta*), 7.09 (t, 1H, *para*), 7.32 (t, 1H. meta), 7.45 (d, 1H, *ortho*), 7.0–7.3 (m, 5H, C6H5) ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂, 223 K) δ: 14.72 (6 Me), 27.04 (CH-Ru), 40.32 (OCH3), 43.87 (CH3

of mesyl), 52.82 (OCH3), 66.11 (CHPh), 70.41 (CHPh), 90.72 (6C of hmb), 123.57 (br., CH ortho),

125.95 (br., CH *meta*), 126.74 (br., CH *para*), 127.21 (CH *meta*), 130.92 (CH *ortho*), 138.61 (C *tert*), 144.13 (C *tert*), 126.24, 126.44, 127.88 (5CH of another phenyl), 176.16 (C=O), 181.84 (C=O).

Chapter 3 Section 2-2



For crystallographic data, see Table 7-1.

Chapter 3 Section 3

Experimental procedure for Michael reaction of 2-cyclopenten-1-one with dimethyl malonate catalyzed by

Ru[(1*R*,2*R*)-*N*-methanesulfonyl-1,2-diphenylethylenediamine](hexamethylbenzene)

((*R*,*R*)-Ru1b)

Dimethyl malonate (228 mL, 2.0 mmol), 2-cyclopenten-1-one (168 mL, 2.0 mmol) and *t*-butyl alcohol (1.0 mL) were added to

Ru[(1R,2R)-*N*-methanesulfonyl-1,2-diphenylethylenediamine](hexamethylbenzene) ((*R*,*R*)-Ru1b) (11.0 mg, 0.02 µmol) and the mixture was degassed by freeze-thaw cycles. The mixture was stirred at 30 °C for 72 h, then was evaporated with a vacuum pump and purified with column chromatography (silica gel, eluent: *n*-hexane/acetone = 9:1) to give

(S)-3-di(methoxycarbonyl)methyl-1-cyclopentanone with 98% ee in 99% isolated yield. The reaction under otherwise identical conditions except for 60 °C gave

(S)-3-di(methoxycarbonyl)methyl-1-cyclopentanone with 97% ee in 99% isolated yield for 24 h.

(S)-3-di(methoxycarbonyl)methyl-1-cyclopentanone ((S)-4aa)

97% ee, 99% yield.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 1.60–1.75 (m, 1H, cyclopentanone ring proton), 2.01 (ddd, *J* = 1.2, 11.2, 18.3 Hz, 1H, cyclopentanone ring proton), 2.12–2.44 (m, 3H, cyclopentanone ring protons), 2.52 (dd, *J* = 7.8, 18.6 Hz, 1H, cyclopentanone ring proton), 2.78–2.97 (m, 1H, cyclopentanone ring proton), 3.39 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, C*H*(COOCH₃)₂), 3.75, 3.78 (s, 3H x 2, C*H*₃ x 2).

HPLC separation conditions (column: CHIRALPAK AS (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent: *n*-hexane/2-propanol = 80:20, flow rate: 1.0 ml/min, temp.: 30 °C, detection: UV 210 nm); retention times: (*R*) 25.1 min, (*S*) 33.0 min.

 $[\alpha]_D^{21}$ -96.3 (c 0.54, CHCl₃) (lit. $[\alpha]_D^{23.6}$ +98.8 (c 0.54, CHCl₃, >99% ee (*R*)), Kim, S. Y.; Matsunaga, S.; Das, J.; Sekine, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. J. Am. Chem. Soc. **2000**, 122, 6506.).

Experimental procedure for Michael reaction of 2-cyclohexen-1-one with dimethyl malonate catalyzed by

Ru[(1R,2R)-N-methane sulfonyl-1,2-diphenylethylene diamine](hexamethylbenzene)((R,R)-Ru1b)

Dimethyl malonate (114 mL, 1.0 mmol), 2-cyclohexen-1-one (97 ml, 1.0 mmol) and *t*-butyl alcohol (1.0 mL) were added to

Ru[(1R,2R)-*N*-methanesulfonyl-1,2-diphenylethylenediamine](hexamethylbenzene) ((*R*,*R*)-Ru1b) (11.0 mg, 0.02 µmol). The reaction mixture was degassed by freeze-thaw cycles and was stirred at 30 °C for 48 h. The mixture was evaporated with a vacuum pump and purified with column chromatography (silica gel, eluent: *n*-hexane/acetone = 9:1) to give

(S)-3-di(methoxycarbonyl)methyl-1-cyclohexanone with 98% ee in 99% isolated yield.

(S)-3-di(methoxycarbonyl)methyl-1-cyclohexanone ((S)-4ba)

98% ee, 99% yield.

¹H NMR (300 MHz, CHCl₃, ppm): δ 1.40–1.60 (m, 1H, cyclohexanone ring proton), 1.60–1.80 (m, 1H, cyclohexanone ring proton), 1.89–2.01(m, 1H, cyclohexanone ring proton), 2.02–2.15 (m, 1H, cyclohexanone ring proton), 2.19–2.35 (m, 2H, cyclohexanone ring protons), 2.35–2.65 (m, 3H, cyclohexanone ring protons), 3.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, C*H*(COOCH₃)₂), 3.75, 3.76 (s, 3H x 2, C*H*₃ x 2).

HPLC separation conditions (column: CHIRALPAK AS (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent: *n*-hexane/2-propanol = 85:15, flow rate: 0.5 ml/min, temp.: 30 °C, detection: UV 210 nm); retention times: (*R*) 32.9 min, (*S*) 48.8 min.

 $[\alpha]_D^{23}$ -3.45 (c 2.44, CDCl₃) (lit. $[\alpha]_D^{24}$ +3.99 (c 2.10, CDCl₃, >99% ee (*R*)), Kim, S. Y.; Matsunaga, S.; Das, J.; Sekine, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. J. Am. Chem. Soc. **2000**, 122, 6506.).

Experimental procedure for Michael reaction of 2-cyclohepten-1-one with dimethyl malonate catalyzed by

Ru[(1R,2R)-N-methane sulfonyl-1,2-diphenylethylene diamine](hexamethylbenzene)((R,R)-Ru1b)

Dimethyl malonate (114 mL, 1.0 mmol), 2-cyclohepten-1-one (114 mL, 1.0 mmol) and *t*-butyl alcohol (1.0 mL) were added to Ru[(1R,2R)-*N*-methanesulfonyl-1,2-diphenylethylenediamine](hexamethylbenzene) (**1f**) (11.0 mg, 0.02 mmol) and the mixture was degassed by freeze-thaw cycles. The mixture was stirred at 30 °C for 72 h, then was evaporated with a vacuum pump and purified with column chromatography (silica gel, eluent: *n*-hexane/acetone = 9:1) to give (*S*)-3-di(methoxycarbonyl)methyl-1-cycloheptanone with >99% ee in 75% isolated yield.

(S)-3-di(methoxycarbonyl)methyl-1-cycloheptanone ((S)-4ca)

CO₂CH₃ CO₂CH₃

>99% ee, 75% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.30–1.65 (m, 3H, cycloheptanone ring protons), 1.80–2.05 (m, 3H, cycloheptanone ring protons), 2.40–2.65 (m, 5H, cycloheptanone ring protons), 3.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, C*H*(COOCH₃)₂), 3.75, 3.76 (s, 3H x 2, CH₃ x 2).

The enantiomeric excess was determined by the relative intensities of diastereomeric ketals obtained by the reaction of 3-di(methoxycarbonyl)methyl-1-cycloheptanone with (2R,3R)-butanediol in the presence of *p*-TsOH in toluene.

Ketal of (*R*)-di(methoxycarbonyl)methyl-1-cycloheptane with (2*R*,3*R*)-butanediol, ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 16.4, 16.5, 22.3, 28.3, 33.6, 34.2, 40.3, 43.2, 52.2, 58.1, 110.7, 169.0, 169.2. Ketal of (*S*)-3-di(methoxycarbonyl)methyl-1-cycloheptane with (2*R*,3*R*)-butanediol, ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 16.6, 16.8, 22.2, 26.6, 32.2, 33.5, 40.4, 42.7, 52.2, 57.6, 110.2, 169.0, 169.3. [α]_D²⁷ –45.2 (*c* 1.76, CDCl₃) (lit. [α]_D^{21.2} +49.7 (*c* 1.76, CDCl₃, >99% ee (*R*)), Kim, S. Y.; Matsunaga, S.; Das, J.; Sekine, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, *122*, 6506.).

Optically active 3,3-Dimethyl-4-di(methoxycarbonyl)methyl-1-cyclopentanone (4da)

CO₂CH₃ CO₂CH₂

>99% ee, 83% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.01, 1.11 (s, 3H x 2, CH₃ x 2), 2.06–2.28 (m, 3H, cyclopentanone ring protons), 2.57 (dd, J = 8.3, 19.1 Hz, 1H, cyclopentanone ring proton), 2.75–2.92 (m, 1H, cyclopentanone ring proton), 3.51(d, J = 9.5 Hz, 1H, CH(COOCH₃)₂), 3.73, 3.77 (s, 3H x 2, CH₃ x 2).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 21.6, 27.6, 38.7, 41.3, 45.3, 52.3, 52.7, 52.8, 55.3, 168.7, 169.0, 215.5.

The enantiomeric excess was determined by a HPLC analysis after transformation to ethylene ketal by reaction with 2-ethyl-2-methyl-1,3-dioxolane in the presence of *p*-TsOH.

HPLC separation conditions (column: CHIRALCEL OD (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent: *n*-hexane/2-propanol = 97:3, flow rate: 0.5 ml/min, temp.: 30 °C, detection: UV 210 nm); retention times of two enantiomers: (minor) 17.6 min, (major) 19.7 min.

 $[\alpha]_{D}^{25}$ –101.6 (*c* 1.04, CDCl₃).

MS (EI, 70 eV) 242 (M⁺), 227, 182, 153, 132, 111, 95, 83, 59.

(S)-3-Di(ethoxycarbonyl)methyl-1-cyclopentanone ((S)-4ab)

CO₂C₂H₅

96% ee, 96% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.27, 1.29 (q, J = 7.2 Hz, 3H x 2, CH₃CH₂COO), 1.57–1.78 (m, 1H, cyclopentanone ring proton), 2.03 (ddd, J = 1.2, 11.2, 18.3 Hz, 1H, cyclopentanone ring proton), 2.10–2.45 (m, 3H, cyclopentanone ring protons), 2.52 (dd, J = 7.6, 18.3 Hz, 1H, cyclopentanone ring proton), 2.75–2.98 (m, 1H, cyclopentanone ring proton), 3.34 (d, J = 9.3 Hz, 1H, CH(COOC₂H₅)₂), 4.21, 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H x 2, CH₃CH₂OCO x 2)..

The enantiomeric excess was determined by a HPLC analysis after derived to ethylene ketal by the reaction with 2-ethyl-2-methyl-1,3-dioxolane in the presence of *p*-TsOH.

HPLC separation conditions (column: CHIRALCEL OD (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent: n-hexane/2-propanol = 97:3, flow rate: 0.5 ml/min, temp.: 30 °C, detection: UV 210 nm); retention times: (*R*) 17.9 min, (*S*) 19.5 min.

 $[\alpha]_D^{25}$ -79.3 (*c* 1.06, CDCl₃) (lit. $[\alpha]_D^{24}$ -82.7 (*c* 1.00, CDCl₃, 98% ee (*S*)), Nara, S.; Toshima, H.; Ichihara, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9509.).

Optically active 3-[1,1-Di(methoxycarbonyl)ethane-1-yl]-1-cyclopentanone (4ac)

Ο CO₂CH₃ CO₂CH₃

97% ee, 51% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.46 (s, 3H, CH₃C(COOCH₃)₂), 1.63–1.85 (m, 1H, cyclopentanone ring proton), 2.03–2.30 (m, 3H, cyclopentanone ring protons), 2.30–2.520 (m, 2H, cyclopentanone ring protons), 2.76–2.95 (m, 1H, cyclopentanone ring proton), 3.74, 3.75 (s, 3H x 2, CH₃ x 2).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 17.9, 24.6, 38.4, 40.7, 41.6, 52.6, 55.5, 171.6, 171.7, 217.4. The enantiomeric excess was determined by a HPLC analysis.

HPLC separation conditions (column: CHIRALPAK AS (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent: n-hexane/2-propanol = 80:20, flow rate: 1.5 ml/min, temp.: 30 °C, detection: UV 210 nm); retention times of two enantiomers: (minor) 18.9 min, (major) 36.6 min.

 $[\alpha]_{D}^{25}$ -87.2 (*c* 1.00, CDCl₃).

MS (CI, 70 eV) 229 (M+1).

Chapter 3 Section 4

Typical experimental procedure for Michael reaction of cyclic enones with β -ketoesters catalyzed by chiral Ru amido complexes.

Isobutyrylacetic acid methyl ester (**3j**) (142 μ l, 1.0 mmol), 2-cyclopentene-1-one (**1a**) (84 μ l, 1.0 mmol), and toluene (1.0 ml) were added to Ru[(1*S*,2*S*)-Tsdpen](hmb) (**Ru1a**) (13.0 mg, 0.02 mmol) and the mixture was degassed by freeze-thaw cycles. The mixture was stirred at 30 °C for 24 h, then was evaporated with a vacuum pump and purified with flash column chromatography (silica gel, eluent: *n*-hexane/acetone = 9:1) to give

(*R*)-4-methyl-3-oxo-2-(3-oxocyclopentyl)pentanoic acid methyl ester (4aj) in 95% isolated yield with 95% ee.

Optically active 3-[(Acetyl)(methoxycarbonyl)methyl]-1-cyclopentanone (4af)

91% ee, 99% yield, a 1:1 mixture of diastereomers.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.52–1.65 (m, 2H), 1.84 (dd, *J* = 10.5, 18.0 Hz, 1H), 1.96 (dd, *J* = 11.0, 17.9 Hz, 1H), 2.13–2.51 (m, 8H), 2.26 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.81–2.93 (m, 2H), 3.48 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 27.11, 27.23, 29.07, 29.34, 35.54, 35.62, 37.73, 37.86, 42.43,

 $42.59,\,52.34,\,63.90,\,64.19,\,168.55,\,168.65,\,201.21,\,201.37,\,216.71,\,216.72.$

HPLC separation conditions (column: CHIRALPAK AS (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent:

n-hexane/2-propanol = 80:20, flow rate: 1.0 ml/min, temp.: 30 °C, detection: UV 210 nm);

retention times for the four stereoisomers: (major) 22.8 min, 35.8 min, (minor) 29.4 min, 41.8 min.

 $[\alpha]_D^{25}$ -83.5 (*c* 1.35, CHCl₃) (91% ee, dr = 1:1).

Stereochemistry of the stereogenic center of cyclopentanone ring was determined by converting to a known diketone, (R)-3-(2-oxyopropyl)cyclopentanone.

 $[\alpha]_D^{29}$ –79.1 (c 0.5, benzene) (lit. $[\alpha]_D$ –70.6 (benzene, 92% ee (*R*)), Yamamoto, K.; Kanoh, M.; Yamamoto, N.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6347.).

(R)-3-[(Acetyl)(*tert*-butoxycarbonyl)methyl]-1-cyclopentanone ((R)-4ag)

OC(CH₃)₃

72% ee, 93% yield, a 1:1 mixture of diastereomers.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.47 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 1.63–2.02 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.16–2.34 (m, 8H), 2.45 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.50 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.81–2.87 (m, 2H), 3.32 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 27.13, 27.62, 27.76, 27.80, 28.95, 29.17, 35.63, 35.71, 37.95, 38.12, 42.55, 42.99, 65.76, 65.96, 82.49, 82.52, 167.44, 167.50, 201.64, 201.77, 217.30.

 $[\alpha]_D^{25}$ -50.6 (*c* 1.10, CHCl₃) (72% ee, dr = 1:1).

MS (CI, 70 eV) 241(M+1).

The enantiomeric excess was determined by the relative intensities of diastereomeric ketals

obtained by the reaction of (R)-3-(2-oxyopropyl)cyclopentanone, the decarboxylation adduct of

3-[(acetyl)(tert-butoxycarbonyl)methyl]-1-cyclopentanone, with (2R,3R)-butanediol catalyzed by

p-TsOH in toluene (lit. Kim, Y. S.; Matsunaga, S.; Das, J.; Sekine, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M.

J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 6506.).

Ketal of (R)-3-(2-oxyopropyl)cyclopentanone with (2R,3R)-butanediol,

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃, ppm): δ 16.47, 16.87, 17.04, 17.14, 26.08, 31.24, 33.02, 37.28, 45.56, 46.08, 77.82, 78.05, 78.20, 78.49, 117.03.

Ketal of (S)-3-(2-oxyopropyl)cyclopentanone with (2R, 3R)-butanediol,

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 16.46, 16.82, 17.06, 17.13, 25.98, 31.68, 33.47, 37.93, 45.87, 45.92, 77.80, 78.05, 78.07, 78.45, 116.94.

Absolute configuration of cyclopentanone ring was determined by converting to a known diketone, (R)-3-(2-oxyopropyl)cyclopentanone.

 $[\alpha]_D^{29}$ –77.6 (*c* 0.5, CHCl₃) (lit. $[\alpha]_D$ –70.6 (benzene, 92% ee (*R*)), Yamamoto, K.; Kanoh, M.; Yamamoto, N.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6347.).

3-(Diacetylmethyl)-1-cyclopentanone (4an)

COCH₃ CH₃OC

0% ee, 99% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.30–1.41 (m, 1 H), 1.56–1.65 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.95–2.22 (m, 4H), 2.70–2.78 (m, 1H), 3.51 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 27.02, 29.12, 29.39, 240 35.79, 37.51, 42.19, 74.00, 202.27, 202.48, 216.28.

(R)-3-Oxo-2-(3-oxocyclopentyl)pentanoic acid methyl ester ((R)-4ai)



Colorless oil: 89% ee, 90% yield; a 1:1 mixture of diastereomers.

HPLC separation conditions (column: CHIRALPAK AS-H (4.6 mm i.d \times 250 mm), eluent: *n*-hexane/2-propanol = 85:15, flow rate: 0.44 ml/min, temp.: 30 °C, detection: UV 210 nm); retention times: (minor) 42.1 min, 67.1 min, (major) 45.3 min, 70.0 min.

 $[\alpha]_D^{29}$ +73.2 (c 1.04, CHCl₃) (89% ee, dr = 1:1) (lit. $[\alpha]_D^{24}$ -64.9 (c 0.81, CHCl₃, 89% ee (S)), Majima, K.; Takita, R.; Okada, A. Ohshima, T.; Shibasaki, M. J. Am. Chem. Soc. **2003**, 125, 15837.).

(R)-4-Methyl-3-oxo-2-(3-oxocyclopentyl)pentanoic acid methyl ester ((R)-4aj)



Colorless oil: 95% ee, 95% yield; a 1:1 mixture of diastereomers.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.45–2.00 (m, 4H), 2.12-2.52 (m, 8H), 2.72–2.97 (m, 4H), 3.64 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.76 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm):

δ 17.52, 17.54, 17.91, 18.08, 27.10, 27.50, 35.83, 35.99, 37.82, 37.97, 40.73, 41.03, 42.46, 42.82, 52.25, 61.20, 61.43, 168.38, 168.49, 207.26, 207.37, 216.78, 216.82.

HRMS (TOF(+)) calcd. For C₁₂H₁₈O₄Na (M+Na⁺): 249.2587; found, 249.0638.

HPLC separation conditions (column: CHIRALPAK AS-H (4.6 mm i.d × 250 mm), eluent:

n-hexane/2-propanol = 80:20, flow rate: 0.44 ml/min, temp.: 30 °C, detection: UV 210 nm);

retention times: (minor) 24.0 min, 35.0 min, (major) 25.6 min, 41.0 min.

 $[\alpha]_D^{28}$ +73 (*c* 1.00, CHCl₃) (95% ee, dr = 1:1).

Absolute configuration was determined by comparison of the sign of its optical rotation with that of the one derived from Michael adduct of dimethyl malonate to cyclopentenone (lit. Majima, K.; Takita, R.; Okada, A. Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15837.).

4,4-Dimethyl-3-oxo-2-(3-oxocyclopentyl)pentanoic acid methyl ester (4ak)



(absolute configuration was not determined) colorless oil: 97% ee, 100% yield; a 1:1 mixture of diastereomers.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.10 (s, 9H), 1.12 (s, 9H), 1.29–1.76 (m, 2H), 1.90–2.36 (m, 10 H), 2.83–2.99 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.79 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 25.94, 25.96, 27.10, 28.18, 37.25, 37.44, 38.16, 38.29, 42.40, 43.40, 45.31, 45.33, 52.43, 52.45, 57.41, 57.65, 168.56, 168.72, 208.12, 208.21, 216.83, 216.86. HRMS (TOF(+)) calcd. For C₁₃H₂₀O₄Na (M+Na⁺): 263.2853; found, 263.0691. HPLC separation conditions (column: CHIRALPAK AS-H (4.6 mm i.d × 250 mm), eluent: *n*-hexane/2-propanol = 80:20, flow rate: 0.44 ml/min, temp.: 30 °C, detection: UV 210 nm);

retention times: (minor) 21.0 min, 31.3 min, (major) 26.5 min, 43.0 min.

 $[\alpha]_D^{29}$ +90 (*c* 1.13, CHCl₃) (97% ee, dr = 1:1).

(R)-Methyl-3-oxo-2-(3-oxocyclopentyl)-3-phenylpropionate ((R)-4al)



Colorless oil: 96% ee, 91% yield, a 1:1 mixture of diastereomers.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.41–1.79 (m, 2H), 1.96–2.52 (m, 10H), 3.01–3.06 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.40–7.56 (m, 6H),

7.92-7.97 (m, 4H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm):

δ 27.38, 27.79, 36.44, 36.64, 39.03, 38.15, 42.76, 43.13, 52.59, 58.56, 58.89, 128.52, 128.85, 133.8 6, 135.98, 136.17, 168.83, 168.92, 193.30, 193.53, 216.98, 217.02. HRMS (TOF(+)) calcd. For C₁₅H₁₆O₄Na (M+Na⁺): 283.2749; found, 283.0535. HPLC separation conditions (column: CHIRALPAK AS-H (4.6 mm i.d × 250 mm), eluent: *n*-hexane/2-propanol = 80:20, flow rate: 0.44 ml/min, temp.: 30 °C, detection: UV 210 nm); retention times: (minor) 44.7 min, 51.5 min, (major) 63.4 min, 67.9 min. [α]_D²⁹ +60 (*c* 1.00, CHCl₃) (96% ee, dr = 1:1).

Absolute configuration was determined by comparison of the sign of its optical rotation with that of the one derived from the Michael adduct of dimethyl malonate to cyclopentenone (lit. Majima, K.; Takita, R.; Okada, A. Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15837.).

(R)-Ethyl-3-oxo-2-(3-oxocyclopentyl)-3-phenylpropionate ((R)-4am)



Colorless oil: 97% ee, 99% yield, a 1:1 mixture of diastereomers.

HPLC separation conditions (column: CHIRALPAK AS-H (4.6 mm i.d \times 250 mm), eluent:

n-hexane/2-propanol = 85:15, flow rate: 0.44 ml/min, temp.: 30 °C, detection: UV 210 nm);

retention times: (minor) 38.0 min, 48.3 min, (major) 51.7 min, 61.4 min.

 $[\alpha]_D^{29}$ +61 (*c* 1.01, CHCl₃) (97% ee, dr = 1:1).

Absolute configuration was determined by comparison of the sign of its optical rotation with that of the one derived from the Michael adduct of diethyl malonate to cyclopentenone (lit. Majima, K.; Takita, R.; Okada, A. Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15837.).

Chapter 3 Section 5

Typical experimental procedure for the reaction of 2-cyclopentenone with ethyl nitroacetate catalyzed by

Ru[(*1R*,*2R*)-*N*-trifluoromethanesulfonyl-1,2-diphenylethylenediamine](hexamethylbenzene) ((*R*,*R*)-Ru1c).

Ethyl nitroacetate (**3r**) (111 μ l, 1.0 mmol), 2-cyclopentenone (**1a**) (84 μ l, 1.0 mmol) and *t*-butyl alcohol (1.0 ml) were added to

Ru[(1R,2R)-N-trifluoromethanesulfonyl-1,2-diphenylethylenediamine](hexamethylbenzene) ((R,R)-Ru1c) (12.0 mg, 0.02 mmol) and the mixture was degassed by freeze-thaw cycles. The mixture was stirred at 30 °C for 24 h, then evaporated with a vacuum pump and purified with flash column chromatography (silica gel, eluent: *n*-hexane/ethyl acetate = 5:1) to give 3-[(ethoxycarbonyl)(nitro)methyl]-1-cyclopentanone (**4ar**) with 91% ee as 1:1 mixture of two diastereomers in 98% isolated yield.

3-[(Ethoxycarbonyl)(nitro)methyl]-1-cyclopentanone (4ar)

92% ee, 95% yield, a 1:1 mixture of diastereomers.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H),1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.76–1.88(m, 2H), 2.07–2.61 (m, 10H), 3.15–3.18 (m, 2H), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.13 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 13.64, 13.67, 25.41, 26.17, 37.12, 37.36, 37.70, 40.87, 41.39, 63.07, 63.10, 90.68, 90.89, 163.13, 163.20, 214.66, 214.85.

 $[\alpha]_D^{24}$ -78.5 (*c* 1.5, CHCl₃) (92% ee, dr = 1:1).

The enantiomeric excess was determined by the relative intensities of diastereomeric ketals obtained by the reaction of the denitration product with (2R,3R)-butanediol catalyzed by *p*-TsOH in toluene.

Major ketal compound: ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 14.16, 16.76, 17.03, 30.11, 34.08, 37.68,

40.17, 44.26, 60.06, 78.18, 116.64, 172.68. Minor ketal compound: ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 14.16, 16.86, 17.03, 29.71, 33.65, 37.29, 40.35, 43.93, 60.06, 78.30, 116.64, 171.92.

Chapter 4

The *trans*- β -substituted nitroalkenes **2a**–**2g** were prepared according to literatures³. *N*-substituted DPEN ligand¹, amido complexes² were prepared according to the literatures. Absolute configuration was referred from the literatures⁴.

Chapter 4 Section 2

Experimental procedure for the enantioselective Michael addition of dimethyl malonate (3a) to *trans*-β-nitrostyrene (2a) with

Ru[(1S,2S)-N-pentamethylbenzenesulfonyl-1,2-diphenylethylenediamine]-

(hexamethylbenzene) ((*R*,*R*)-Ru1p).

Under an argon atmosphere, to a solution of *trans*- β -nitrostyrene (2a) (149 mg, 1.0 mmol) and dimethyl malonate (3a) (137 µL, 1.2 mmol) in dry toluene (1.0 mL) was added chiral Ru cat ((*R*,*R*)-Ru1p) (13.7 mg, 0.02 mmol, S/C = 50) at -20 °C and the mixture was degassed by freeze-thaw cycles. The reaction mixture was stirred at -20 °C for 48 h. After evaporation of the solvent with a vacuum pump, the reaction product was purified with column chromatography (silica gel, eluent: CH₂Cl₂) to give (*R*)-Methyl 2-carbomethoxy-4-nitro-3-phenylbutyrate (5aa) with 95% ee in 97% isolated yield. The NMR yield was determined to be 99% by using hexamethylbenzene (162 mg, 1 mmol) as an internal standard.

(R)-Methyl-2-di(carbomethoxy)-4-nitro-3-phenylbutyrate ((R)-5aa)

 $CH(CO_2CH_3)_2$ $_{NO_{2}}$

95% ee, 97% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3.54 (s, 3H, OC*H*₃), 3.74 (s, 3H, OC*H*₃), 3.84 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, C*H*(CO₂CH₃)₂), 4.25 (td, *J* = 5.6, 9.3 Hz, 1H, C*H*CH₂NO₂), 4.82–4.94 (m, 2H, CHC*H*₂NO₂),

205

7.10–7.40 (m, 5H, C₆H₅).

HPLC separation conditions (column: CHIRALPAK AD (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent:

n-hexane/2-propanol = 90:10, flow rate: 0.5 ml/min, temp.: 28 °C, detection: UV 210 nm);

retention times of two enantiomers: (S) 25.8 min, (R) 36.2 min

 $[\alpha]_{D}^{29}$ +5.13 (*c* 1.02, CHCl₃) (lit. $[\alpha]_{D}^{25}$ +4.40 (*c* 1.02, CHCl₃, 93% ee (*R*)), Barns, D. M.; Ji, J.;

Fickes, M. G.; Fitzgerald, M. A.; King, S. A.; Morton, H. E.; Plagge, F. A.; Preskill, M.; Wagaw, S.

H.; Wittenberger, S. J.; Zhang, J. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13097.).

MS (Cl/isobutane) m/z 282 (M + H⁺).

Mp. 59-61 °C.

(+)-Methyl 2-di(carbomethoxy)-4-nitro-3-(4-methylphenyl)butyrate (5ba)



92% ee, 96% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2.28 (s, 3H, CH₃ C₆H₄), 3.54 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H, CH(CO₂CH₃)₂), 4.19 (dt, J = 5.3, 8.8, 1H, CHCH₂NO₂), 4.78–4.91

(m, 2H, CHC H_2 NO₂), 7.09 (s, 4H, C₆ H_4).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 21.0, 42.5, 52.8, 52.9, 54.7, 77.5, 127.6, 129.6, 132.9, 138.1, 167.2, 167.9.

HPLC separation conditions (column: CHIRALPAK AD (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent:

n-hexane/2-propanol = 90:10, flow rate: 0.5 ml/min, temp.: 32 °C, detection: UV 210 nm);

retention times of two enantiomers: (minor) 22.2 min, (major) 29.1 min.

 $[\alpha]_{D}^{29}$ +3.25 (*c* 2.00, CHCl₃).

MS (Cl/isobutane) m/z 296 (M + H⁺).

Mp. 92–94 °C.

(+)-Methyl 2-di(carbomethoxy)-4-nitro-3-(4-methoxylphenyl)butyrate (5ca)

 $CH(CO_2CH_3)_2$ NO_2 CH₂O

96% ee, 85% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3.55 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.74, 3.75 (s, 3H each, CH₃OC₆H₄ & CO₂CH₃), 3.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, C*H*(CO₂CH₃)₂), 4.18 (dt, *J* = 9.0, 5.1 Hz, 1H, C*H*CH₂NO₂), 4.84 (dq, *J* = 5.1, 12.9 Hz, 2H, CHCH₂NO₂), 6.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, C₆H₄), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, C₆H₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 42.2, 52.7, 52.9, 54.8, 55.1, 77.6, 114.3, 127.8, 128.9, 159.3, 167.2, 167.8.

HPLC separation conditions (column: CHIRALPAK AD (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent: *n*-hexane/2-propanol = 60:40, flow rate: 1.0 ml/min, temp.: 22.5 °C, detection: UV 220 nm); retention times of two enantiomers: (minor) 7.8 min, (major) 11.6 min. $[\alpha]_{D}^{28}$ +4.39 (*c* 1.09, CHCl₃).

(R)-Methyl 2-carbomethoxy-4-nitro-3-(4-fluoropheny)butyrate ((R)-5da)

CH(CO₂CH₃)₂ $_{2}NO_{2}$

93% ee, 99% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3.56 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, C*H*(CO₂CH₃)₂), 4.23 (dt, *J* = 5.1, 9.3 Hz, 1H, C*H*CH₂NO₂), 4.79–4.94 (m, 2H, CHCH₂NO₂), 6.97–7.04 (m, 2H, C₆H₄), 7.19–7.25 (m, 2H, C₆H₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 42.2, 52.9, 53.1, 54.6, 77.4, 115.8, 116.1, 129.6, 129.7, 131.8, 160.8, 164.1, 167.1, 167.7.

HPLC separation conditions (column: CHIRALPAK AD (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent:

n-hexane/2-propanol = 90:10, flow rate: 0.5 ml/min, temp.: 30 °C, detection: UV 210 nm);

retention times of two enantiomers: (S) 37.3 min, (R) 60.0 min.

 $[\alpha]_{D}^{28}$ +5.50 (*c* 1.05, CHCl₃).

MS (Cl/isobutane) m/z 300 (M + H⁺).

Mp. 46–49 °C.

The absolute configuration of adduct was determined by conversion to ethyl

2-carboethoxy-4-nitro-3-(4-fluorophenyl)butyrate, which had a optical rotation of $[\alpha]_D^{29}$ +7.59 (*c*

1.0, CHCl₃, 93% ee (*R*)) (lit. $[\alpha]_D^{28}$ -7.20 (*c* 1.0, CHCl₃, 92% ee (*S*)), Okino, T.; Hoashi, Y.;

Takemoto, Y. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 12672.).
(+)-Methyl 2-carbomethoxy-4-nitro-3-(4-chloropheny)butyrate (5ea)

93% ee, 93% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3.59 (s, 3H, OC*H*₃), 3.76 (s, 3H, OC*H*₃), 3.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, C*H*(CO₂CH₃)₂), 4.22 (td, *J* = 5.3, 9.0 Hz, 1H, C*H*CH₂NO₂), 4.80–4.94 (m, 2H, CHC*H*₂NO₂), 7.10–7.35 (m, 4H, C₆*H*₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 42.3, 52.9, 53.1, 54.5, 77.4, 129.2, 129.3, 134.4, 134.6, 167.0, 137.6.

HPLC separation conditions (column: CHIRALPAK AD (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent:

n-hexane/2-propanol = 90:10, flow rate: 0.5 ml/min, temp.: 30 °C, detection: UV 210 nm);

retention times of two enantiomers: (minor) 39.0 min, (major) 54.4 min.

 $[\alpha]_{D}^{29}$ +5.04 (*c* 2.02, CHCl₃)

MS (Cl/isobutane) m/z 316 (M + H⁺).

Mp. 88–91 °C.

(+)-Methyl 2-carbomethoxy-4-nitro-3-(2-chloropheny)butyrate (5fa)

96% ee, 99% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.14 (d, J = 7.0 Hz, 1H, CH(CO₂CH₃)₂), 4.78 (dt, J = 4.4, 8.5 Hz, 1H, CHCH₂NO₂), 4.98 (dd, J = 4.4, 13.7 Hz, 1H, CHCH₂NO₂), 5.15 (dd, J = 8.5, 13.7 Hz, 1H, CHCH₂NO₂), 7.26–7.29 (m, 3H, C₆H₄), 7.42–7.45 (m, 1H, C₆H₄).

HPLC separation conditions (column: CHIRALPAK AD-H (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent: *n*-hexane/2-propanol = 90:10, flow rate: 0.5 ml/min, temp.: 30 °C, detection: UV 210 nm); retention times of two enantiomers: (minor) 21.5 min, (major) 44.2 min.

 $[\alpha]_{D}^{27}$ +5.71 (*c* 1.33, CHCl₃).

MS (Cl/isobutane) m/z 338.04 (M + Na⁺).

Methyl 2-carbomethoxy-4-nitro-3-(2,6-dimethylpheny)butyrate (5la)

39% ee, 50% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2.41 (s, 3H, CH₃), 248 (s, 3H, CH₃), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 3.79

(s, 3H, OCH₃), 4.09 (d, J = 10.8 Hz, 1H, CH(CO₂CH₃)₂), 4.80 (dt, J = 3.9, 11.7 Hz, 1H,

CHCH₂NO₂), 4.90–5.00 (m, 2H, CH₂NO₂), 6.94–7.06 (m, 3H, C₆H₅).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 21.0, 21.3, 37.7, 52.3, 53.0, 77.1, 128.0, 129.1, 130.3, 132.5, 136.1, 138.8, 167.0, 168.1,

HPLC separation conditions (column: CHIRALPAK OD-H (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent:

n-hexane/2-propanol = 90:10, flow rate: 0.5 ml/min, temp.: 30 °C, detection: UV 210 nm);

retention times of two enantiomers: (minor) 24.6 min, (major) 34.2 min

 $[\alpha]_{D}^{28}$ +14.6 (*c* 1.01, CHCl₃)

MS (Cl/isobutane) m/z 332.11 (M + Na⁺).

Methyl 2-carbomethoxy-4-nitro-3-(2,6-dichloropheny)butyrate (5ma)

31% ee, 99% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3.49 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.45 (d, J = 11.5 Hz, 1H, CH(CO₂CH₃)₂), 4.97 (dd, J = 4.9, 13.4 Hz, 1H, CH₂NO₂), 5.15 (dd, J = 4.7, 13.4 Hz, 1H, CH₂NO₂), 5.33–5.41 (m, 1H, CHCH₂NO₂), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H, C₆H₅), 7.29 (dd, J = 1.5, 8.0, 2H, C₆H₅), 7.37 (dd, J = 1.2, 7.8, 2H, C₆H₅).

HPLC separation conditions (column: CHIRALPAK AD-H (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent: *n*-hexane/2-propanol = 99:1, flow rate: 0.5 ml/min, temp.: $34 \,^{\circ}$ C, detection: UV 210 nm); retention times of two enantiomers: (major) 69.0 min, (minor) 71.1 min.

(+)-Methyl 2-carbomethoxy-4-nitro-3-(4,5-methylenedioxyphenyl)butyrate (5ia)

95% ee, 99% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3.60 (s, 3H, OC*H*₃), 3.76 (s, 3H, OC*H*₃), 3.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H, C*H*(CO₂CH₃)₂), 4.12 (dt, J = 5.1, 9.3 Hz, 1H, C*H*CH₂NO₂), 4.80 (dq, J = 9.3, 13.2 Hz, 2H, CHC*H*₂NO₂), 5.95 (s 2H, OC*H*₂O), 6.62–6.68 (m, 3H, C₆*H*₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 42.7, 52.8, 52.9, 54.7, 77.5, 101.2, 108.0, 108.5, 121.3, 129.5,

147.5, 148.0, 167.1, 167.7.

HPLC separation conditions (column: CHIRALPAK AS-H (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent:

n-hexane/2-propanol = 90:10, flow rate: 1.0 ml/min, temp.: 30 °C, detection: UV 210 nm);

retention times of two enantiomers: (minor) 34.8 min, (major) 39.1 min.

 $[\alpha]_{D}^{29}$ +2.58 (*c* 1.07, CHCl₃)

MS (Cl/isobutane) m/z 326 (M + H⁺).

Mp. 86.0-87.5 °C

(-)-Methyl 2-carbomethoxy-4-nitro-3-(2-thienyl)butyrate (5ga)

$$\overset{\mathsf{CH}(\mathsf{CO}_2\mathsf{CH}_3)_2}{\swarrow} \overset{\mathsf{NO}_2}{\checkmark} \overset{\mathsf{NO}_2}{\ast}$$

97% ee, 98% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3.66 (s, 3H, OC*H*₃), 3.76 (s, 3H, OC*H*₃), 3.91 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, C*H*(CO₂CH₃)₂), 4.56 (td, *J* = 5.9, 7.8 Hz, 1H, C*H*CH₂NO₂), 4.86–5.00 (m, 2H, CHC*H*₂NO₂), 6.85–7.00 (m, 2H, thienyl), 7.23 (dd, *J* = 1.7, 4.7 Hz, 1H, thienyl).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 38.3, 53.0, 55.2, 77.2, 77.8, 125.6, 126.7, 127.0, 138.3, 167.0, 167.5.

HPLC separation conditions (column: CHIRALPAK AD (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent:

n-hexane/2-propanol = 90:10, flow rate: 0.5 ml/min, temp.: 30 °C, detection: UV 254 nm);

retention times of two enantiomers: (minor) 31.1 min, (major) 36.3 min.

 $[\alpha]_{D}^{26.5}$ –11.4 (*c* 1.01, CHCl₃)

MS (Cl/isobutane) m/z 288 (M + H⁺).

(-)-Methyl 2-carbomethoxy-4-nitro-3-(2-furyl)butyrate (5ha)

98% ee, 96% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3.67 (s, 3H, OC*H*₃), 3.74 (s, 3H, OC*H*₃), 3.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, C*H*(CO₂CH₃)₂), 4.37 (dt, *J* = 5.4, 7.8 Hz, 1H, C*H*CH₂NO₂), 4.83–4.94 (m, 2H, CHC*H*₂NO₂), 6.20 (dd, *J* = 1.0, 3.2 Hz, 1H, furyl), 6.27 (dd, *J* = 2.0, 3.2 Hz, 1H, furyl), 7.33 (dd, *J* = 1.0, 2.0 Hz, 1H, furyl).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 36.7, 52.5, 52.9, 75.2, 77.2, 108.3, 110.5, 142.8, 149.3, 167.1, 167.4.

HPLC separation conditions (column: CHIRALPAK OD-H (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent:

n-hexane/2-propanol = 90:10, flow rate: 0.5 ml/min, temp.: 30 °C, detection: UV 210 nm);

retention times of two enantiomers: (major) 20.4 min, (minor) 50.4 min.

 $[\alpha]_{D}^{25.5}$ -8.94 (*c* 1.03, CHCl₃)

MS (Cl/isobutane) m/z 272(M + H⁺).

(R)-Ethyl-2-di(carboethoxy)-4-nitro-3-phenylbutyrate ((R)-5ab)

93% ee, 90% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.02 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, (CO₂CH₂CH₃)₂), 1.24 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, (CO₂CH₂CH₃)₂), 3.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, CH(CO₂C₂H₃)₂), 3.98 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 4.13–4.28 (m, 3H, CHCH₂NO₂, CO₂CHHCH₃ x 2), 4.78 (dq, *J* = 9.0, 13.2 Hz, 2H, CHCH₂NO₂), 7.20–7.29 (m, 5H, C₆H₅).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 13.7, 13.9, 42.9, 54.9, 61.9, 62.1, 77.2, 77.6, 128.0, 128.3, 128.9, 136.2, 166.8, 167.4.

The % ee value was determined by HPLC analysis.

HPLC separation conditions (column: CHIRALPAK AD (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent:

n-hexane/2-propanol = 90:10, flow rate: 0.5 ml/min, temp.: 33 °C, detection: UV 210 nm);

retention times of two enantiomers: (S) 29.6 min, (R) 40.1 min.

[α]_D²⁸+6.04 (*c* 1.10, CHCl₃) (lit. [α]_D²⁵+7.09 (*c* 1.00, CHCl₃, 95% ee (*R*)), Barns, D. M.; Ji, J.;
Fickes, M. G.; Fitzgerald, M. A.; King, S. A.; Morton, H. E.; Plagge, F. A.; Preskill, M.; Wagaw, S. H.; Wittenberger, S. J.; Zhang, J. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13097.)

(-)-Methyl -2-carboethoxy-2-methyl-4-nitro-3-phenylbutyrate (5ac)

97% ee, 95% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.35 (s, 3H, CC*H*₃), 3.72 (s, 3H, OC*H*₃), 3.77 (s, 3H, OC*H*₃), 4.17 (dd, J = 5.3, 9.2 Hz, 1H, CHCH₂NO₂), 5.00–5.10 (m, 2H, CO₂CH₂NO₂), 7.14–7.17 (m, 2H, C₆H₅), 7.28–7.31 (m, 3H, C₆H₅).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 20.3, 48.3, 52.8, 53.0, 56.7, 77.5, 128.5, 128.8, 128.9, 134.9, 170.7, 171.3.

The % ee value was determined by HPLC analysis.

HPLC separation conditions (column: CHIRALPAK OD-H (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent:

n-hexane/2-propanol = 90:10, flow rate: 0.25 ml/min, temp.: 30 °C, detection: UV 210 nm);

retention times of two enantiomers: (major) 32.5 min, (minor) 60.0 min.

 $[\alpha]_D^{29}$ –34.7 (*c* 1.01, CHCl₃) (lit.⁴ $[\alpha]_D^{32}$ +32.3 (c 1.06, CHCl₃, 93% ee)), Okino, T.; Hoashi,

Y.; Takemoto, Y. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 12672.).

MS (CI/isobutane) m/z 296 (M + H⁺).

Mp. 128.0-129.5 °C.

(+)-Methyl-2-di(carbobenzoxyl)-4-nitro-3-phenylbutyrate (5ad)

 $CH(CO_2CH_2C_6H_5)_2$ $>NO_2$

94% ee, 99% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H, CH(CO₂CH₂C₆H₅)₂), 4.25 (q, J = 7.8 (8.8)Hz, 1H, CHCH₂NO₂), 4.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H, CHCH₂NO₂), 4.86 (s, 1H, CHCH₂NO₂), 4.94 (s, 2H, CH₂C₆H₅), 5.16 (s, 2H, CH₂C₆H₅), 7.07–7.35 (m, 15H, C₆H₅ x 3).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 29.7, 42.9, 54.9, 67.6, 67.8, 127.9, 128.3, 128.3, 128.4, 128.5,

128.5, 128.6, 129.0, 134.6, 135.9, 166.5, 167.1.

HPLC separation conditions (column: CHIRALPAK AD-H (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent: *n*-hexane/2-propanol = 95:5, flow rate: 1.0 ml/min, temp.: 30 °C, detection: UV 215 nm); retention times of two enantiomers: (minor) 63.0 min, (major) 71.3 min.

 $[\alpha]_{\rm D}^{28}$ +20.4 (*c* 0.4, CHCl₃).

MS (Cl/isobutane) m/z 456.14 (M + Na⁺).

Methyl-2-di(carbo-t-butoxy)-4-nitro-3-phenylbutyrate (5ae)

49% ee, 7% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.22 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.47 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.61 (d, J = 9.8 Hz, 1H, CH(CO₂CH₃)₂), 4.12 (dt, J = 4.4, 9.8 Hz, 1H, CHCH₂NO₂), 4.79 (dd, J = 3.2, 12.7 Hz, 1H, CHCH₂NO₂), 4.93 (dd, J = 8.3, 12.7 Hz, 1H, CHCH₂NO₂), 7.22–7.33 (m, 5H, C₆H₅). HPLC separation conditions (column: CHIRALPAK AD (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent: *n*-hexane/2-propanol = 90:10, flow rate: 1.0 ml/min, temp.: 32 °C, detection: UV 210 nm); retention times of two enantiomers: (minor) 6.9 min, (major) 13.8 min.

2 G scale preparation of the intermediate of (*R*)-rolipram (5ja).

Under an argon atmosphere, to a solution of dimethyl malonate (3a) (1.10 mL, 9.6 mmol) and 3-cyclopentyloxy-4-methoxy- β -nitrostyrene (2j) (2.11 g, 8.0 mmol) in dry toluene (16 mL) was added chiral Ru cat ((*R*,*R*)-Ru1p) (54.7 mg, 0.08 mmol, S/C = 100) at -20 °C and the mixture was degassed by freeze-thaw cycles. The mixture was stirred at -20 °C for 48 h, then was evaporated with a vacuum pump and purified with column chromatography (silica gel, eluent: CH₂Cl₂) to give (*R*)-Methyl

2-carbomethoxy-4-nitro-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)butyrate in 94% yield (2.97g) with 95% ee.

(R)-Methyl 2-carbomethoxy-4-nitro-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)butyrate ((R)-5ja)

95% ee, 99% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.53–1.72 (m, 2H), 1.73–2.05 (m, 6H), 3.58 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.85 (d, *J* = 9.0Hz, 1H, *CH*(CO₂CH₃)₂), 4.16 (ddd, *J* = 9.0, 5.4, 3.7 Hz, 1H, CHCH₂NO₂), 4.68–4.78 (m, 1H, cyclopentane ring proton), 4.78–4.95 (m, 2H, *CH*₂NO₂),

 $6.68-6.88 \text{ (m, 3H, } C_6H_3\text{)}.$

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 24.0, 32.7, 42.6, 52.8, 52.9, 54.8, 55.8, 77.6, 80.4, 112.0, 114.7, 119.9, 128.1, 147.6, 149.9, 167.3, 167.9.

HPLC separation conditions (column: CHIRALCEL OJ-H (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent: *n*-hexane/2-propanol = 90:10, flow rate: 1.0 ml/min, temp.: 35 °C, detection: UV 210 nm);

retention times of two enantiomers: (S) 26.2 min, (R) 30.9 min.

 $[\alpha]_{D}^{29}$ +6.94 (*c* 1.15, CHCl₃).

MS (Cl/isobutane) m/z 396 (M + H⁺).

Mp. 97–98 °C.

The absolute configuration was determined by HPLC analysis of ethyl

2-carboethoxy-4-nitro-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)butyrate obtained by

transesterification of its methyl ester (lit. Seebach, D.; Hungerbühler, E.; Naef, R.;

Schnurrenberger, P.; Weidmann, B.; Züger, M. Synthesis 1982, 138.).

HPLC separation conditions (column: CHIRALPAK AD (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent:

n-hexane/EtOH = 90:10, flow rate: 1.0 ml/min, temp.: 35 °C, detection: UV 210 nm);

retention times of two enantiomers: (S) 6.6 min, (R) 8.5 min.

(lit. column: CHIRALPAK AD, eluent: *n*-hexane/EtOH = 90:10, flow rate: 1.0 ml/min,

detection: UV 210 nm; retention times: (S) 7.1 min, (R) 9.8 min. Barns, D. M.; Ji, J.; Fickes,

M. G; Fitzgerald, M. A.; King, S. A.; Morton, H. E.; Plagge, F. A.; Preskill, M.; Wagaw, S.

H.; Wittenberger, S. J.; Zhang, J. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13097.)

Chapter 4 Section 3

(+)-Methyl 2-(2-nitro-1-phenylethyl)-3-oxobutanoate (5af)

58% ee, 95% yield, a 1:1 mixture of diastereomers.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2.05 (s, 3H, COC*H*₃), 2.29 (s, 3H, COC*H*₃), 3.53 (s, 3H, OC*H*₃), 3.77 (s, 3H, OC*H*₃), 4.05 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, C*H*(CO₂CH₃)), 4.14 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, C*H*(CO₂CH₃)), 4.17–4.28 (m, 2H, C*H*CH₂NO2), 4.74–4.80 (m, 2H, C*H*₂NO₂), 7.15–7.40 (m, 10H, C₆*H*₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 30.3, 30.4, 42.3, 42.6, 52.8, 53.0, 61.5, 61.8, 77.7, 77.8,

127.8, 127.9, 128.3, 128.4, 129.0, 129.2, 136.3, 136.4, 167.4, 168.0, 200.2, 201.1.

 $[\alpha]_D^{30}$ +15.4 (*c* 1.06, CHCl₃) (58% ee, dr = 1:1).

```
MS (Cl/isobutane) m/z 266 (M + H<sup>+</sup>).
```

Mp. 76–77 °C.

The % ee value was determined by HPLC analysis of 1-nitro-2-phenyl-4-pentanone obtained by decarboxylation of methyl 2-(2-nitro-1-phenylethyl)-3-oxobutanoate.

HPLC separation conditions (column: CHIRALPAK AS (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent:

n-hexane/2-propanol = 90:10, flow rate: 1.0 ml/min, temp.: 30 °C, detection: UV 210 nm);

retention times of two enantiomers: (major) 20.5 min, (minor) 27.1 min.

Ethyl 2-(2-nitro-1-phenylethyl)-3-oxopentanoate (5ah)

58% ee, 94% yield, a 1:1.2 mixture of diastereomers.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0.98 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃, major), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃, minor), 2.03 (s, 3H, CO₂CH₃, minor), 2.28 (s, 3H, CO₂CH₃, major), 3.91–4.24 (m, 8H, CH₂CH₃ (major & minor), CH(COCH₃)(CO₂Et) (major & minor), CHCH₂NO₂ (major & minor)), 4.73 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, CHCH₂NO₂, major), 4.79–4.82 (m, 2H, CHCH₂NO₂, minor), 7.17–7.23 (m, 10H, C₆H₅, major and minor).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 13.6 (major), 14.0 (minor), 30.1 (major), 30.3 (minor), 42.3 (major), 42.5 (minor), 61.7 (minor), 61.9 (major), 62.2, 77.2, 77.8, 77.9, 127.9 (minor), 127.9 (major), 128.3 (major), 128.3 (minor), 128.9 (major), 129.1 (minor), 136.3 (major), 136.4 (minor), 166.8 (major), 167.5 (minor), 200.3, 201.1.

The % ee value was determined by HPLC analysis of 1-nitro-2-phenyl-4-pentanone obtained by decarboxylation of ethyl 2-(2-nitro-1-phenylethyl)-3-oxobutanoate.

HPLC separation conditions (column: CHIRALPAK AS (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent: *n*-hexane/2-propanol = 90:10, flow rate: 1.0 ml/min, temp.: 30 °C, detection: UV 210 nm); retention times of two enantiomers: (major) 20.5 min, (minor) 27.1 min.

(+)-Methyl 2-(2-nitro-1-phenylethyl)-3-oxopentanoate (5ai)



89% ee, 97% yield, a 1:1.5 mixture of diastereomers.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0.82 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃, minor), 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃, major), 2.05–2.20 (m, 1H, CH₂CH₃, minor), 2.40–2.55 (m, 2H, CH₂CH₃, major and minor), 2.58–2.75 (m, 1H, CH₂CH₃, major), 3.52 (s, 3H, OCH₃, major), 3.75 (s, 3H, OCH₃, minor), 4.04 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, CH(CO₂CH₃), minor), 4.13 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, CH(CO₂CH₃), major), 4.19–4.29 (m, 2H, CH(CH₂CH₃), major and minor), 4.75–4.92 (m, 4H, CH₂NO₂, major and minor), 7.10–7.40 (m, 10H, C₆H₅, major and minor).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.15 (minor), 7.35 (major), 36.7 (major), 37.0 (minor), 42.4 (major), 42.7 (minor), 52.6 (major), 52.8 (minor), 60.5 (minor), 60.8 (major), 77.5 (major), 77.7 (minor), 127.7 (major), 127.8 (minor), 128.2 (major), 128.3 (minor), 128.9 (major), 129.0 (minor), 136.3 (minor), 136.5 (major), 167.5 (major), 168.0 (minor), 203.1 (minor), 204.1 (major). [α]_D³⁰ +39.8 (*c* 1.08, CHCl₃) (89% ee, dr = 1.5:1).

MS (Cl/isobutane) m/z 280 (M + H⁺).

The % ee value was determined by HPLC analysis of 1-nitro-2-phenyl-4-hexanone obtained by decarboxylation of methyl 2-(2-nitro-1-phenylethyl)-3-oxopentanoate.

HPLC separation conditions (column: CHIRALCEL OJ-H (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent:

n-hexane/2-propanol = 90:10, flow rate: 1.0 ml/min, temp.: 35 °C, detection: UV 210 nm);

retention times of two enantiomers: (minor) 17.6 min, (major) 19.7 min.

Experimental procedure for enantioselective Michael addition of methyl isobutyrylacetate (3j) to *trans*-β-nitrostyrene (2a) with

Ru[(1*S*,2*S*)-*N*-pentamethylbenzenesulfonyl-1,2-diphenylethylenediamine](hexamethylbenzen e) ((*R*,*R*)-Ru1p).

Under an argon atmosphere, to a solution of *trans*- β -nitrostyrene (**2a**) (149 mg, 1.0 mmol) and isobutyrylacetic acid methyl ester (**3j**) (171 μ L, 1.2 mmol) in dry toluene (1.0 mL) was added chiral Ru cat ((*R*,*R*)-Ru1p) (13.7 mg, 0.02 mmol, S/C = 50) at -20 °C and the mixture was degassed by freeze-thaw cycles. The mixture was stirred at -20 °C for 24 h. After the solvent was evaporated with a vacuum pump the reaction product was purified with column chromatography (silica gel, eluent: *n*-hexane/acetone = 9:1) to give methyl 4-methyl-2-(2-nitro-1-phenylethyl)-3-oxopentanoate (**5aj**) with 94% ee in 97% isolated yield.

(+)-Methyl 2-(2-nitro-1-phenylethyl)-4-methyl-3-oxopentanoate (5aj)



94% ee, 97% yield, a 1:1.3 mixture of diastereomers.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0.69 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH(C*H*₃)₂, major), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(C*H*₃)₂, major), 1.03 (d, J = 7.1 Hz, 3H CH(C*H*₃)₂, minor, 1.08 (d, J = 6.6Hz, 3H, CH(C*H*₃)₂, minor), 2.43 (m, 1H, C*H*(CH₃)₂, major), 2.71 (m, 1H, C*H*(CH₃)₂, minor), 3.53 (s, 3H, OC*H*₃, minor), 3.75 (s, 3H, OC*H*₃, major), 4.16 (d, J = 10.0 Hz, 1H, C*H*(CO₂CH₃)₂, major), 4.20–4.30 (m, 3H, C*H*(CO₂CH₃)₂, C*H*CH₂NO₂), 4.72–4.92 (m, 4H, CHC*H*₂NO₂), 7.14–7.36 (m, 10H, C₆*H*₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.73 (major), 17.6 (minor), 17.7(major), 18.1 (minor), 41.4 (minor), 41.9 (major), 42.6 (minor), 42.9 (major), 52.7 (minor), 52.8 (major), 59.5 (major), 59.6 (minor), 77.2 (minor), 77.5 (major), 127.8 (minor), 128.1 (major), 128.3 (major), 128.9 (minor), 129.0 (major), 136.4 (minor), 136.5 (major), 167.5 (minor), 167.9 (major), 206.2 (major), 207.4 (minor).

 $[\alpha]_D^{28}$ +44.8 (*c* 1.02, CHCl₃) (94% ee, dr = 1.3:1).

MS (Cl/isobutane) m/z 294 (M + H⁺).

Mp. 84–104 °C.

The % ee value was determined by HPLC analysis of 1-nitro-2-phenyl-4-pentanone obtained by decarboxylation of methyl 2-(2-nitro1-phenylethyl)-3-oxobutanoate.

HPLC separation conditions (column: CHIRALCEL OJ-H (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent: *n*-hexane/2-propanol = 95:5, flow rate: 1.0 ml/min, temp.: 35 °C, detection: UV 210 nm); retention times of two enantiomers: (major) 25.9 min, (minor) 42.8 min.

(-)-Ethyl 2-phenylcarbonyl-4-nitro-3-phenylbutyrate (5am)

$$Ph$$
 NO_2

92% ee, 96% yield, a 1:1.5 mixture of diastereomers.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃, major), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃, minor), 3.80–3.94 (m, 2H, CH₂CH₃, major), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₃, minor), 4.40–4.55 (m, 2H, CHCH₂NO₂, major and minor), 4.72–4.86 (m, 3H, CHCH₂NO₂ and CH(CO₂C₂H₅)), 4.88–5.02 (m, 3H, CHCH₂NO₂ and CH(CO₂C₂H₅)), 7.10–7.70 (m, 8H, C₆H₅, major and minor), 7.80–7.90 (m, 2H, C₆H₅, minor), 8.00–8.10 (m, 2H, C₆H₅, major). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 13.5, 13.8, 43.0, 65.3, 57.0, 61.9, 62.2, 77.9, 127.9, 128.1, 128.2, 128.3, 128.5, 128.7, 128.8, 128.9, 133.8, 134.2, 135.7, 135.9, 136.2, 136.7, 166.9, 167.6, 192.7.

HPLC separation conditions (column: CHIRALPAK AD (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent: *n*-hexane/EtOH = 95:5, flow rate: 1.0 ml/min, temp.: 35 °C, detection: UV 210 nm); retention times of four enantiomers: (major) 14.1 min, 19.7 min, (minor) 25.3 min, 37.9 min. The % ee value was determined by 92% concerning the stereogenic centers at the benzylic positions.

 $[\alpha]_D^{30}$ –1.46 (*c* 1.09, CHCl₃) (92% ee, dr = 1.5:1) (lit. $[\alpha]_D^{25}$ –2.31 (*c* 1.03, CHCl₃, 87% ee), Barns, D. M.; Ji, J.; Fickes, M. G; Fitzgerald, M. A.; King, S. A.; Morton, H. E.; Plagge, F. A.; Preskill, M.; Wagaw, S. H.; Wittenberger, S. J.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13097.)

MS (Cl/isobutane) m/z 342 (M + H⁺).

Mp. 92–102 °C.

(+)-3-Methylcarbonyl-1-nitro-2-phenyl-4-pentanone (5an)

7% ee, 90% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.94 (s, 3H, COC*H*), 2.30 (s, 3H, COC*H*), 4.20–4.28 (m, 1H, C*H*CH₂NO₂), 4.38 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, C*H*(COCH₃)₂), 4.58–4.69 (m, 2H, CHCH₂NO₂), 7.17–7.20 (m, 2H, C₆H₅), 7.29–7.36 (m, 3H, C₆H₅).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 29.5. 30.4. 42.7. 70.6. 78.1. 128.0. 128.5. 129.3. 135.9. 201.0. 201.7.

HPLC separation conditions (column: CHIRALCEL AS-H (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent:

n-hexane/2-propanol = 90:10, flow rate: 0.5 ml/min, temp.: 30 °C, detection: UV 210 nm);

retention times of two enantiomers: (major) 34.8 min, (minor) 51.7 min.

 $[\alpha]_{D}^{29}$ +9.64 (c 1.11, CHCl₃, 7% ee) (lit. $[\alpha]_{D}^{RT}$ -31.9 (c 1.0–1.1, acetone, 30% ee), Brunner,

H.; Kimel, B. Monatsh. Chem. 1996, 127, 1063.).

MS (Cl/isobutane) m/z 250 (M + H⁺).

Mp. 101–105 °C.

(+)-2-Methyl-3-methylcarbonyl-1-nitro-2-phenyl-4-pentanone (5aq)

C(CH₃)(COCH₃)₂ $_{NO_{2}}$

50% ee, 74% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.42 (s, 3H, CC*H*₃), 2.03 (s, 3H, COC*H*), 2.09 (s, 3H, COC*H*), 4.22 (dd, *J* = 3.7, 10.7 Hz 1H, C*H*CH₂NO₂), 4.77 (dd, *J* = 3.7, 13.4 Hz, 1H, CHC*H*₂NO₂), 4.88 (dd, *J* = 10.7, 13.4 Hz, 1H, CHC*H*₂NO₂), 7.16–7.19 (m, 2H, C₆*H*₅), 7.27–7.33 (m, 3H, C₆*H*₅). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 18.3, 27.1, 28.8, 67.7, 76.7, 128.4, 128.8, 129.2, 134.9, 205.6, 208.0.

HPLC separation conditions (column: CHIRALCEL AD-H (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent: *n*-hexane/2-propanol = 90:10, flow rate: 0.5 ml/min, temp.: 30 °C, detection: UV 210 nm); retention times of two enantiomers: (minor) 21.7 min, (major) 24.2 min. $[\alpha]_D^{29}$ +12.6 (*c* 1.45, CHCl₃).

(+)-3-Ehtylcarbonyl-1-nitro-2-phenyl-4-hexanone (5ao)

97% ee, 98% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0.77 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂C*H*₃), 1.06 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂C*H*₃), 2.05–2.20 (m, 1H, C*H*₂CH₃), 2.23–2.40 (m, 1H, C*H*₂CH₃), 2.43–2.68 (m, 2H, C*H*₂CH₃), 4.20–4.40 (m, 2H, COC*H*CO, C*H*CH₂NO₂), 4.58–4.75 (m, 2H, C*H*₂NO₂), 7.10–7.40 (m, 5H, C₆*H*₅).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.24, 7.43, 36.4, 36.8, 42.9, 69.1, 77.9, 127.9, 128.4, 129.2, 136.2, 203.9, 204.5.

HPLC separation conditions (column: CHIRALCEL OJ-H (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent:

n-hexane/2-propanol = 90:10, flow rate: 1.0 ml/min, temp.: 35 °C, detection: UV 210 nm);

retention times of two enantiomers: (major) 32.1 min, (minor) 47.0 min.

 $[\alpha]_{D}^{29}$ +150.65 (*c* 1.19, CHCl₃).

MS (Cl/isobutane) m/z 278 (M + H⁺).

Mp. 97–98 °C.

Experimental procedure for the enantioselective Michael addition of 2,6-dimethyl-3,5-heptanedione (3p) to *trans*-β-nitrostyrene (2a) with Ru[(1*S*,2*S*)-*N*-pentamethyl-benzenesulfonyl-1,2-diphenylethylenediamine]-(hexamethylbenze ne) ((*R*,*R*)-Ru1p).

Under an argon atmosphere, to a solution of *trans*- β -nitrostyrene (**2a**) (149 mg, 1.0 mmol) and 2,6-dimethyl-3,5-heptanedione (**3p**) (206 µl, 1.2 mmol) in dry toluene (1.0 mL) was added chiral Ru cat ((*R*,*R*)-Ru1p) (13.7 mg, 0.02 mmol, S/C = 50) at -20 °C and the mixture was degassed by freeze-thaw cycles. The mixture was stirred at -20 °C for 24 h. After the solvent was evaporated with a vacuum pump, the reaction product was purified with column chromatography (silica gel, eluent: *n*-hexane/acetone = 9:1) to give 3-isopropylcarbonyl-5-methyl-1-nitro-2-phenyl-4-hexanone (**5ap**) with 97% ee and in 98% isolated yield.

(+)-1-Isopropyl-3-isopropylcarbonyl-1-nitro-2-phenyl-4-hexanone (5ap)

97% ee, 99% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(C*H*₃)), 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH(C*H*₃)), 1.07 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H, CH(C*H*₃)), 1.09 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H, CH(C*H*₃)), 2.49 (m, 1H, C*H*(CH₃)), 2.74 (m, 1H, C*H*(CH₃)), 4.30 (ddd, *J* = 9.8, 9.4, 4.3 Hz, 1H, C*H*CH₂NO₂), 4.53 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, COC*H*CO), 4.63 (dd, *J* = 12.8, 4.3 Hz, 1H, C*H*₂NO₂), 4.73 (dd, *J* = 12.8, 9.4 Hz, 1H, C*H*₂NO₂), 7.15–7.40 (m, 5H, C₆H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 17.8, 18.0, 18.2, 18.7, 40.9, 41.0, 43.3, 67.3, 77.7, 128.2,

128.4, 129.1, 136.4, 207.4, 207.9.

HPLC separation conditions (column: CHIRALCEL OJ-H (4.6 mm i.d. x 250 mm), eluent:

n-hexane/2-propanol = 90:10, flow rate: 1.0 ml/min, temp.: 35 C, detection: UV 210 nm); retention times of two enantiomers: (major) 14.0 min, (minor) 18.5 min.

 $[\alpha]_D^{28}$ +142.8 (*c* 1.00, CHCl₃).

MS (Cl/isobutane) m/z 306 (M + H⁺).

Mp. 127.5–128.5 °C.

Crystallography

Single crystals suitable for X-ray analyses were mounted on glass fibers. Intensity data were corrected for Lorentz polarization effects and absorption. Details of crystal and data collection parameters are summarized in Table 7-1. Structure solution and refinements were carried out by using the CrystalStructure program package. The heavy-atom positions were determined by a direct method program (SIR92) and remaining non-hydrogen atoms were found by subsequent Fourier syntheses. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically by full-matrix least- squares techniques based on F^2 . Hydrogen atoms were placed at calculated positions and included in the refinements with a riding model. For (*S*,*S*)-Ru1p,(*R*,*R*)-Ru1b, and (*R*,*R*)-Ru4ff, the *R*1 and w*R*2 parameters remain relatively high values due to the poor quality of the crystals.



Figure 7-1. Amido complexes ((*S*,*S*)-Ru1p, (*R*,*R*)-Ru1b), *C*-bound complex ((*R*,*R*)-Ru3fa), and *O*-bound complex ((*R*,*R*)-Ru3fa).

	(<i>S</i> , <i>S</i>)-Ru1p	(<i>R</i> , <i>R</i>)-Ru1b	(<i>R</i> , <i>R</i>)-Ru3fa	(<i>R</i> , <i>R</i>)-Ru4ff
Formula	C ₃₇ H ₄₆ N ₂ O ₂ SRu	$C_{27}H_{34}N_2O_2SRu$	$\overline{C_{35}H_{40}N_2O_6SRu}$	$C_{35}H_{42}N_2O_5SRu$
M	683.91	551.71	717.84	703.86
Crystal system	monoclinic	monoclinic	monoclinic	orthorhombic
Space group	$P2_{1}$	<i>P</i> 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁	$P2_{1}2_{1}2_{1}$
Crystal size (mm ³)	$0.4 \times 0.3 \times 0.3$	0.8 imes 0.5 imes 0.15	$0.2 \times 0.2 \times 0.2$	0.2 imes 0.2 imes 0.2
a (Å)	15.823(7)	10.797(4)	8.098(2)	9.319(3)
<i>b</i> (Å)	13.130(6)	17.610(7)	22.593(6)	14.771(4)
<i>c</i> (Å)	15.908(7)	13.620(6)	17.761(5)	23.304(2)
α (°)	90	90	90	90
β (°)	91.321(5)	102.068(5)	90.575(5)	90
γ (°)	90	90	90	90
$V(\text{\AA}^3)$	3304.0(25)	2532.3(18)	3249.4(15)	3207.5(14)
<i>T</i> (K)	193	193	293	293
Ζ	4	4	4	4
μ (Mo K α) (mm ⁻¹)	0.573	0.728	0.595	0.599
$D_{\rm c} ({\rm g}{\rm cm}^{-3})$	1.375	1.447	1.467	1.457
<i>F</i> (000)	1432	1144	1488	1464
transmission factors	0.729–0.842	0.742-0.897	0.705-0.888	0.750-0.887
No. of unique	16108	19907	13628	8888
reflections				
<i>R</i> _{int}	0.077	0.039	0.077	0.104
No. of valuables	869	663	891	397
$R1 [I > 2\sigma(I)]$	0.0970	0.0350	0.0900	0.0860
wR2 (all data)	0.1800	0.0830	0.2080	0.2140
GOF on F^2	1.003	1.087	1.049	1.077
largest difference	6.29/-2.73	1.53/-1.19	2.44/-2.17	1.45/-0.64
peak/hole [e Å ⁻³]				
Flack parameter	0.01(6)	0.09(3)		0.05(5)

 Table 7-1.
 Crystallographic data

Computational Details.

All computations were carried out using the hybrid Becke functional (B3)⁵ for electron exchange and the correlation functional of Lee, Yang, and Parr (LYP),⁶ as implemented in the GAUSSIAN 09 software package.⁷ For ruthenium, the SDD basis set with the associated effective core potential was employed.⁸ All other atoms were modeled at the 6-31G(d) level of theory.⁹ Test optimizations at several levels of theory for the compounds (R,R)-Ru3fa and (R,R)-Ru4ff with available X-ray structures were carried out for calibration purposes. It has been found that the introduction of the diffusion functions for the main group elements notably improves the reproducibility of the experimental bond lengths and valent angles within the B3LYP fucnctional. The recently developed M052X functional¹⁰ has been also tried. Since the results obtained with M052X/ SDD(Ru)/6-31G*(C,H,N,O,S) were almost identical with those obtained with B3LYP/SDD(Ru)/6-31G*(C,H,N,O,S), the latter functional has been chosen as the one most frequently used in the computational studies of the transition metal catalytic reactions. Geometry optimizations were performed without any symmetry constraints (C1 symmetry). Starting geometries for the transition state search were located either by QST2 or QST3 procedures, or by the guess based on the structure of the previously found TS. The transition states were subsequently fully optimized as saddle points of first order, employing the Berny algorithm.¹¹ Frequency calculations were carried out to confirm the nature of the stationary points, yielding zero imaginary frequencies for all Ru complexes and one imaginary frequency for all transition states, which represented the vector for the C-C bond formation or for the proton transfer in all respective cases. Zero-point energy corrections were carried out for all computed energies. The solvent influence has been checked by several single-point CPCM-SCRF calculations for THF and EtOH. The relative energies computed in the gas phase or either of the solvents were found to be almost the same; hence the solvent influence was further neglected, and all shown data correspond to the zero-point energy corrected gas phase values, as has been suggested in a recent work for a similar catalytic reaction.¹²

224

参考文献

- ¹ Oda, T.; Irie, R.; Katsuki, T.; Okawa, T. Synlett 1992, 641.
- ² Haack, K. -J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 285.
- ³ (a) Worral, D. E. Organic Synthesis, 2nd ed.; Blatt, A. H., Ed.; John Wiley & Sons: New York,
- 1941; Collect. Vol. 1, pp 413. (b) Barnes, D. M.; Ji, J.; Fickes, M. G.; Fitzgerald, M. A.; King, S.

A.; Morton, H. E.; Plagge, F. A.; Preskill, M.; Wagaw, S. H; Wittenberger, S. J.; Zhang, J. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13097.

- ⁴ Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 12672.
- ⁵ (a) Becke, A. D. J. Chem. Phys. **1993**, 98, 1372. (b) Becke, A. D. J. Chem. Phys. **1993**, 98, 5648.
- ⁶ Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Phys. ReV. B 1988, 37, 785.
- ⁷ Frisch, M. J.; et al. *Gaussian 09*, revision A.02; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.
- ⁸ Andrae, D.; Haeussermann, U.; Dolg, M.; Stoll, H.; Preuss, H. Theor. Chim. Acta 1990, 77, 123.
- ⁹ (a) Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. J. Chem. Phys. 1971, 54, 724. (b) Hehre, W. J.;
- Ditchfield, R.; Pople, J. A. J. Chem. Phys. 1972, 56, 2257. (c) Hariharan, P. C.; Pople, J. A. Theor.
- Chim. Acta 1973, 28, 213. (d) Hariharan, P. C.; Pople, J. A. Mol. Phys. 1974, 27, 209. (e) Gordon,
- M. S. Chem. Phys. Lett. 1980, 76, 163.
- ¹⁰ Zhao, Y.; Truhlar, D. G. Acc. Chem. Res. 2008, 41, 157.
- ¹¹ Peng, C. Y.; Schlegel, B. Isr. J. Chem. **1994**, 34, 449.
- ¹² Hamza, A.; Schubert, G.; Soós, T.; Pápai, I. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 13151.

業績リスト

本論文に関する原著論文

1) Enantioselective Michael Reaction Catalyzed by Well-Defined Chiral Ru Amido Complexes: Isolation and Characterization of the Catalyst Intermediate, Ru Malonato Complex Having a Metal–Carbon Bond. <u>Watanabe M.</u>; Murata, K.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7508. (第三章)

2) Asymmetric Michael reactions of α-substituted acetates with cyclic enones catalyzed by dynamically multifunction chiral Ru amido complexes. Ikariya, T.; Wang, H.; <u>Watanabe, M.</u>; Murata, K. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 1377. (第三章)

3) The Catalytic Enantioselective Michael Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroalkenes Catalyzed by Well-Defined Chiral Ru Amido Complexes. <u>Watanabe, M.</u>; Ikagawa, A.; Wang, H.; Murata, K.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11148. (第四章)

4) Asymmetric 1,4-addition of β-keto esters to cyclic enones catalyzed by Ru amido complexes. Wang, H.; <u>Watanabe, M.</u>; Ikariya, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 963. (第三章)

5) Mechanism of Enantioselective C-C Bond Formation with Bifunctional Chiral Ru Catalysts: NMR and DFT Study. Gridnev, I. D.; <u>Watanabe, M.</u>; Wang, H.; Ikariya, T. J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 16637. (第三章、第五章)

6) A Practical Asymmetric Conjugate Addition to Cyclic Enones with Chiral Bifunctional Ru Amido Catalysts. Dub, P. A.; Wang, H.; <u>Watanabe, M.</u>; Gridnev, I. D.; Ikariya, T. *Tetrahedron Lett*. **2012**, *53*, 3452. (第三章)

その他の論文リスト

 Practical Synthesis of Optically Active Amino Alcohols via Asymmetric Transfer Hydrogenation of Functionalized Aromatic Ketones, <u>Watanabe, M.</u>; Murata, K.; Ikariya, T. *J. Org. Chem.* 2002, *67*, 1712. Asymmetric Hydrogenation of α-Hydroxy Ketones Catalyzed by MsDPEN-Cp*Ir(III) complex,
 Ohkuma, T.; Utsumi, N.; <u>Watanabe, M.</u>; Tsutsumi, K.; Arai, N.; Murata, K. Org. Lett. 2007, 9,
 2565.

3) Enantioselective Direct Amination of α-Cyanoacetates Catalyzed by Bifunctional Chiral Ru and Ir Amido Complexes. Hasegawa, Y.; <u>Watanabe, M.</u>; Gridnev, I. D.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2158.

4) Asymmetric Hydrogenation of Aromatic Heterocyclic Ketones Catalyzed by the MsDPEN-Cp*Ir(III) complex, Utsumi, N.; Tsutsumi, K.; <u>Watanabe, M.</u>; Murata, K.; Arai, N.: Kurono, N.; Ohkuma, T. *Heterocycles* **2010**, *80*, 141.

その他の著作

1) 動的機能ルテニウム錯体を用いる触媒的不斉マイケル反応, 渡辺 正人, 村田 邦彦, 碇 屋 隆雄, THE CHEMICAL TIMES 2005, 196, 9.

キラルルテニウムアミド触媒による不斉炭素--炭素結合生成反応,渡辺 正人,村田 邦
 彦,碇屋 隆雄,ケミカルエンジニヤリング 2006, 51, 685.

3) カルボニル化合物の高効率な還元的アミノ化触媒の開発, 渡辺 正人, THE CHEMICAL TIMES 2013, 228, 19.

学会発表

1) 日本化学会第81回春季年会 平成14年3月26日 早稲田大学(1G4-27) 官能基を有する芳香族ケトンの不斉還元を鍵反応とする光学活性アミノアルコールの合成

渡辺 正人、村田 邦彦、碇屋 隆雄

2)日本化学会第83回春季年会 平成15年3月18日 早稲田大学(1G4-15)
 キラルルテニウムアミド錯体を用いる触媒的不斉マイケル反応
 渡辺 正人、村田 邦彦、碇屋 隆雄

228

業績リスト

3) The 4th International Forum on chemistry of Functional Organic Chemicals (IFOC-4) 平成 15 年 11 月 17 日 東京大学本郷キャンパス

Dynamic Multi-Functional Chiral Molecular Catalysts for Asymmetric Catalysis Masahito Watanabe, Kunihiko, Murata, Hui Wang, Takao Ikariya

4)日本化学会第84回春季年会 平成16年3月28日 関西学院大学(3B8-29) キラルルテニウムアミド錯体を用いるα-置換酢酸エステル類とエノン類との触媒的不済 マイケル反応

王 輝、渡辺 正人、碇屋 隆雄

5) 日本化学会第84回春季年会 平成16年3月28日 関西学院大学(3B8-30) キラルルテニウムアミド錯体によるマロン酸ジエステルのニトロアルケンへの触媒的不 斉マイケル付加反応

<u>五十川 文子</u>、渡辺 正人、村田 邦彦、碇屋 隆雄

6) 日本プロセス化学会 2004 サマーシンポジウム 平成 16 年 7 月 16 日 京都テルサ(P2-43)
 キラルアミド触媒による不斉炭素--炭素結合生成反応
 渡辺 正人、五十川 文子、王 輝、碇屋 隆雄

7) 第 51 回有機金属化学討論会 平成 16 年 10 月 22 日 学習院大学(PB134)
 キラルルテニウムアミド触媒による不斉炭素-炭素結合生成反応
 渡辺 正人、王 輝、五十川 文子、碇屋 隆雄

8) 日本化学会第85回春季年会 平成17年3月26日 神奈川大学(1A6-39) キラルルテニウムアミド錯体による脂肪族ニトロアルケン類の触媒的不斉マイケル反応 五十川 文子、渡辺 正人、碇屋 隆雄

9) 第 54 回有機金属化学討論会 平成 19 年 10 月 28 日 広島大学東広島キャンパス (PA232)
 Ru や Ir アミド触媒を用いた不斉炭素-窒素結合形成反応
 長谷川 康晴、渡辺 正人、グリドネフ イリヤ、碇屋 隆雄

229

業績リスト

10) 第4回ノーベルキラルケミストリーズジャパン 2012 平成 24 年 3 月 15 日
Highly Efficient Iridium Catalysts for Reductive Amination of Ketones
渡辺 正人

11) 日本プロセス化学会2012サマーシンポジウム 平成24年7月19日 京都テルサ(1P-32)
 高効率な還元的アミノ化触媒の開発
 渡辺 正人、田中 浩一、村田 邦彦

12)日本プロセス化学会2012サマーシンポジウム 平成24年7月20日 京都テルサ(2P-30) 水素源の選択および不斉 Ru 触媒の改良を鍵とする野依水素移動型不斉還元反応の高効率 化

<u>畠山 泰斗</u>、片山 武昭、内海 典之、堀 順一、堤 邦彦、渡辺 正人、村田 邦彦

13) 平成25年度 触媒学会ファインケミカルズ合成触媒研究会セミナー
 平成25年5月18日 首都大学東京 秋葉原サテライトキャンパス
 アミン化合物の効率的合成

渡辺 正人

14) 日本プロセス化学会 2014 サマーシンポジウム 平成 26 年 7 月 31 日 タワーホール船堀 (1P-23)

MeO-F₁₂-BIPHEPの大量合成法の開発と酒石酸トルテロジン合成法への応用

竹本 年秀、安田 俊尚、畠山 泰斗、田中 浩一、渡辺 正人、堤 邦彦、是永 敏伸

15) 日本プロセス化学会 2014 サマーシンポジウム 平成 26 年 7 月 31 日 タワーホール船堀 (1P-43)

かさ高いケトン基質に適応可能な還元的アミノ化触媒の開発

渡辺 正人、田中 浩一、村田 邦彦、堤 邦彦

- 16) 日本プロセス化学会 2014 サマーシンポジウム 平成 26 年 8 月 1 日 タワーホール船堀 (2P-43)
- Cp*イリジウム触媒によるアルコールの酸化反応
- 大澤 康子、渡辺 正人、堤 邦彦、藤田 健一、山口 良平

謝辞

本研究を遂行するにあたり、終始温かくご指導、ご助言をいただきました碇屋 隆雄 教授に厚く御礼申し上げます。教授には、日々の研究室生活において数多くの有益 なご助言、ご支援を賜りました。さらに私が帰社した後も懇切丁寧にご指導いただき、本 博士論文作成の際には幾度となくご指導いただきました。大学では、化学に対する様々な 考え方を学ぶことができ、さらに教授の化学に対する熱意に触れられ、大いに刺激を受け ました。碇屋教授のもとで研究することができて大変感謝しております。

桑田繁樹 准教授には、在学中においては本研究への有益なご意見、ご助言をい ただくとともに、実験手法や基礎知識などをご指導いただき、本研究を進めるうえで大変 勉強になりました。さらに、本博士論文作成の際にも、細部にわたり懇切丁寧なご指導と ご助言をいただきました。心より厚く御礼申し上げます。

本論文の審査および完成にあたり、本論文をご精読いただいて貴重なご意見や ご助言をいただきました、東京工業大学 伊藤繁和 准教授、高尾俊郎 准教授、田中健 教 授、田中浩士 准教授に厚く御礼申し上げます。

伊藤正人 准教授(現 九州大学)、榧木啓人 助教には、本研究に対する有益な ご意見、ご助言をいただくとともに、様々な議論を通して大いに刺激を受けました。深く 感謝申し上げます。

共同研究者であります、Ilya D. Gridnev 准教授(現 東北大学)には、本論文第 三章、第五章の研究で多大なるお力添えと懇切丁寧なご指導をいただきました。反応機構 に関する項目は、先生のお力添えのうえに成り立っております。王輝 博士には、本論文 第三~五章の触媒反応の開発と錯体化学的な研究で多大なるお力添えをいただきました。 五十川文子さんには本論文第四章の研究で、Pavel A. Dub 博士には本論文第三章の研究で 多大なるお力添えをいただきました。長谷川康晴 博士とは、本論文には含まれないもの の、共同研究の成果を発表することができました。共同研究者の皆様には、厚く御礼申し 上げます。

231

秘書の池田訓子さんには、事務手続きなど様々な面でご配慮いただき、大変感 謝しております。常日頃から快く接してくれた倉怜史さんをはじめ、碇屋研究室では大変 にご面倒をおかけした学生の皆様に大変感謝いたします。

関東化学株式会社では、1年半もの間、大学で勉強する機会を与えていただきま した野澤俊太郎 会長、野澤学 社長のご温情に厚く御礼申し上げます。在学中や帰社後も 手厚くご配慮いただきました佐藤勝彦 上席執行役員に深く御礼申し上げます。碇屋研究 室で本論文の礎となる研究をされた村田邦彦 中央研究所 所長には、在学中はもとより、 帰社後も懇切丁寧にご指導、ご助言をいただきました。心より厚く御礼申し上げます。

以上の諸先生、諸氏、およびこの紙面の都合上ご紹介できなかった方々のお力 添えによって、これまでの研究成果を本論文にまとめることができました。皆様には心よ り御礼申し上げます。

平成 27 年 3 月

渡辺 正人