

論文 / 著書情報
Article / Book Information

| | |
|-------------------|---|
| 題目(和文) | 含窒素ヘテロ環構造をもつルテニウムおよび銅触媒の開発と炭素 - 酸素不飽和結合の水素化反応への応用 |
| Title(English) | Development of Ru and Cu Catalysts Supported by Nitrogen Heterocycle Structures and Their Application to Hydrogenation of Carbon Oxygen Unsaturated Bonds |
| 著者(和文) | 亘理龍 |
| Author(English) | Ryo Watari |
| 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4166号, 授与年月日:2020年4月30日, 学位の種別:論文博士, 審査員:桑田 繁樹,小坂田 耕太郎,田中 健,本倉 健,横井 俊之 |
| Citation(English) | Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:乙第4166号, Conferred date:2020/4/30, Degree Type:Thesis doctor, Examiner:,,,, |
| 学位種別(和文) | 博士論文 |
| Type(English) | Doctoral Thesis |

令和元年度 博士論文

含窒素ヘテロ環構造をもつルテニウムおよび銅触媒の開発
と炭素－酸素不飽和結合の水素化反応への応用

Development of Ru and Cu Catalysts Supported by Nitrogen Heterocycle Structures and
Their Application to Hydrogenation of Carbon–Oxygen Unsaturated Bonds

亘理 龍

-目次-

| | |
|---|-----|
| 第一章 序論 | 1 |
| 第一節 緒言 ー均一系触媒による不飽和結合の水素化反応ー | 2 |
| 第二節 均一系触媒による難還元性炭素ー酸素不飽和結合の水素化反応 | 6 |
| 第三節 3d 遷移金属を利用した炭素ー酸素不飽和結合の水素化反応 | 37 |
| 第四節 本研究の目的 | 53 |
| 第二章 プロテックアミンキレート配位子(LN ^H)をもつ Cp*Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラク톤の水素化反応の開発 | 55 |
| 第一節 緒言 ープロテックアミンを有する協奏機能 Cp*Ru 触媒による極性官能基の水素化反応ー | 56 |
| 第二節 ピコリルアミンが配位した Cp*Ru 錯体を触媒とするエステルおよびラク톤の水素化反応 | 63 |
| 第三節 カルボニル α 位にプロトンを有するラク톤の動的速度論的光学分割を伴う不斉水素化反応 | 73 |
| 第四節 結論 | 93 |
| 第三章 NHCーアミンキレート配位子を有する Cp*Ru(CN ^H)錯体触媒を用いたカルボン酸アミドおよびラクタムの水素化反応 | 95 |
| 第一節 緒言 ーNHC 構造を導入した金属錯体とその性質ー | 96 |
| 第二節 エステル還元触媒 Cp*Ru(LN ^H)錯体を用いる <i>N</i> -フェニル-2-ピロリジノンの水素化反応 | 103 |
| 第三節 新規 NHCーアミンキレート配位子を有する Cp*Ru(CN ^H)錯体の合成 | 104 |
| 第四節 Cp*Ru(CN ^H)錯体を用いるカルボン酸アミドおよびラクタムの水素化反応 | 110 |
| 第五節 結論 | 117 |
| 第四章 銅塩と 1,8-Diazabicyclo [5.4.0]undec-7-ene (DBU) の協働による二酸化炭素の水素化反応 | 119 |
| 第一節 緒言 | 120 |
| 第二節 水素化反応条件の検討 | 123 |
| 第三節 DBU-Cu 種の合成と触媒活性種に関する考察 | 129 |
| 第四節 結論 | 135 |

| | |
|---|-----|
| 第五章 多座アミジン配位子を有する Cu 錯体触媒を用いた二酸化炭素の水素化反応 | 137 |
| 第一節 緒言 | 138 |
| 第二節 sp^2 -窒素二座配位子存在下における二酸化炭素の水素化反応によるギ酸塩合成 | 144 |
| 第三節 多座アミジン配位子を有する Cu ならびに Mn 錯体の合成 | 146 |
| 第四節 多座アミジン—Cu 錯体を用いた二酸化炭素の水素化反応によるギ酸塩合成 | 152 |
| 第五節 結論 | 155 |
| 第六章 DBU 修飾ポリスチレン担持 Cu 触媒による炭素—酸素不飽和結合の水素化反応 | 157 |
| 第一節 緒言 | 158 |
| 第二節 DBU 修飾ポリスチレン存在下におけるケトンの水素化反応の検討 | 160 |
| 第三節 固定化 Cu 触媒の合成と構造解析 | 164 |
| 第四節 固定化 Cu 触媒によるケトンおよびアルデヒドの水素化反応 | 173 |
| 第五節 結論 | 182 |
| 第七章 総括 | 185 |
| 第八章 実験項 | 195 |
| 謝辞 | 249 |

第一章

序論

第一節 緒言 ―均一系触媒による不飽和結合の水素化反応―

第二節 均一系触媒による難還元性炭素―酸素不飽和結合の水素化反応

第三節 3d 遷移金属を利用した炭素―酸素不飽和結合の水素化反応

第四節 本研究の目的

第一節 緒言 一均一系触媒による不飽和結合の水素化反応—

有機化合物中の不飽和結合の還元反応は、有機合成化学の分野で重要な変換反応の一つである。特に、分子状水素を水素源として用いた還元反応、いわゆる水素化反応は、同様の不飽和結合の還元的変換法であるヒドロホウ素化・ヒドロシリル化・ヒドロアルミニウム化とは異なり、廃棄物を出さない高原子効率・低環境負荷型の手法として重要である。これまで水素化反応は、アルケン、アルキン、芳香環といった無極性の炭素—炭素不飽和結合から、ニトロ基、シアノ基、カルボニル基、イミノ基などの官能基の分極した炭素—ヘテロ元素不飽和結合に至るまで、ニッケル、白金、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、コバルト、鉄、銅などの金属の活性化された微粉末、もしくはそれらを活性炭、シリカゲル、アルミナなどの担体に担持した固体触媒を用いた不均一系で幅広く実施されてきた。

不均一系触媒は、反応後の生成物の分離が容易であること、触媒回転数が高いことなど、実用性に優れた特長を持っており、バルクケミカルズの商業的生産において広く利用されている。しかし、反応の官能基選択性が低いことが有機合成上、大きな問題点である。一方、遷移金属錯体による均一系触媒反応は、金属に結合した配位子の選択により、金属錯体の電子密度・立体的かさ高さを調節することができるため、高選択的な反応が達成できると同時に、反応条件も温和にできることが多い。特に、不斉水素化反応に代表されるエナンチオ選択的な反応は均一系触媒が優位性を示す事例の一つであり、実用化されているファインケミカルズ合成プロセスにおいて遷移金属錯体を基本とする分子触媒は欠かせない存在となっている。最近では、緻密な構造設計に基づく堅牢かつ高活性な遷移金属錯体触媒が見いだされているほか、均一系触媒の知見を不均一系触媒に応用した報告もみられ、今後より広範なプロセスでの利用が期待される。グリーンサステナブルケミストリーの提唱に基づき、反応プロセスの省エネルギー化など、環境調和性を意識した触媒設計は重要になっており、より温和な反応条件で高い活性を示す分子触媒設計を進めていく必要がある。

遷移金属錯体触媒による炭素—炭素不飽和結合の水素化反応は、1965 年、Wilkinson らにより発表された Rh 錯体の利用に端を発する。有機溶媒に可溶な $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ 錯体が分子状水素を活性化して触媒としてはたらき、立体障害の比較的小さいアルケンやアルキンを穏やかな条件で還元する¹。同年に、中心金属の異なる $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ によるオレフィンの水素化反応も報告された²。水素化反応の機構解明が錯体化学的に進むにつれて、他の遷移金属錯体でも水素化反応への適用が進んだ。Ir を中心金属にもつ均一系触媒として、Crabtree 触媒に代表される単座ホスフィンとピリジンを支持配位子とするカチオン性錯体が、反応性の低い四置換オレフィンの水素化に利用可能な触媒として開発された (Figure 1-1 左)³。こ

¹ (a) J. F. Young, J. A. Osborn, F. H. Jardine, G. Wilkinson, *Chem. Commun.* **1965**, 131. (b) J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711.

² (a) D. Evans, J. A. Osborn, F. H. Jardine, G. Wilkinson, *Nature* **1965**, 208, 1203. (b) P. S. Hallman, B. R. McGarvey, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* **1968**, 3143.

³ R. Crabtree, *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 331.

第一章 序論

これらの均一系水素化触媒の黎明期における成果をもとに、さまざまな配位子設計が進み、触媒活性や反応選択性が改良されてきた。主要な研究開発の対象は、(1) 光学活性な配位子を利用した不斉水素化反応の確立、(2) 炭素—炭素不飽和結合以外の難還元性不飽和結合還元への展開、(3) Mn や Fe などの 3d 遷移金属の利用に大別できる。

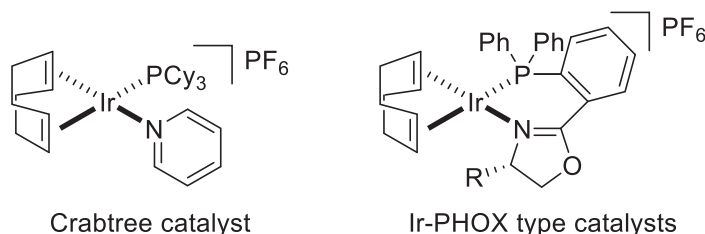


Figure 1-1 オレフィンの水素化反応に利用可能な Ir 錯体触媒

プロキラルな不飽和基質に対する水素付加の立体化学を制御する不斉水素化反応への展開として、二座の光学活性ホスフィンを用いる Rh や Ru 錯体触媒系が多数開発された。Knowles らは、二座ホスフィン配位子 (*R,R*)-DIPAMP を用い⁴、Rh 触媒によるデヒドロアミノ酸の不斉水素化反応により 97.5% ee という非常に高い立体選択性でプロキラルなアルケンを還元し、パーキンソン病治療薬である L-DOPA の工業生産に成功した (Scheme 1-1 上)⁵。また野依らは、C₂ 対称性をもつ軸不斉トリアリールホスフィン配位子 BINAP を開発し、この配位子を有する Ru(OAc)₂{(*S*)-binap} 触媒による不斉水素化反応により、 α,β -不飽和カルボン酸から抗炎症薬である (*S*)-ナプロキセンを 97% ee で合成できることを見いだした (Scheme 1-1 下)⁶。さらに Crabtree 触媒の単座ホスフィンとピリジンから派生したリン—窒素二座キレート配位子として、二座のホスフィン—オキサゾリン配位子が Pfaltz らにより合成され、高活性かつエナンチオ選択的な触媒が開発された (Figure 1-1 右)⁷。このように触媒量の不斉源から大量の光学活性化合物を合成できる不斉触媒の技術が発展した。

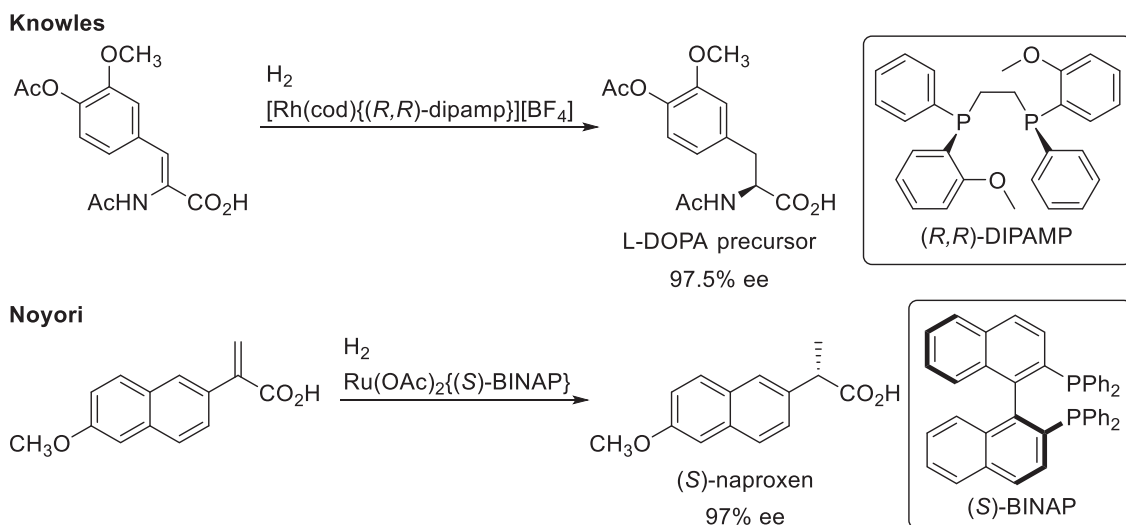
⁴ B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5946.

⁵ Monsanto Company Patent: US4008281 A1, February 15th, 1977.

⁶ T. Ohta, H. Takaya, M. Kitamura, K. Nagai, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3174.

⁷ S. J. Roseblade, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1402.

Scheme 1-1 光学活性ジホスフィンを利用した **Rh** および **Ru** 錯体による不斉水素化反応



これらの例にみられるように、遷移金属錯体触媒による水素化反応は、アルケンやアルキンといった炭素—炭素不飽和結合の還元を中心に進められていた。1990 年代後半になり、プロティックアミンを有する配位子を利用することでアルデヒドやケトンなどの炭素—酸素不飽和結合の水素化反応が可能になった。大熊・碓屋・野依らは、種々の Ru(diamine)(phosphine)₂あるいは Ru(diamine)(diphosphine)型の Ru 錯体 (Figure 1-2) から生じるジヒドリド錯体が、分極した炭素—酸素二重結合の還元に有効であることを明らかにした。

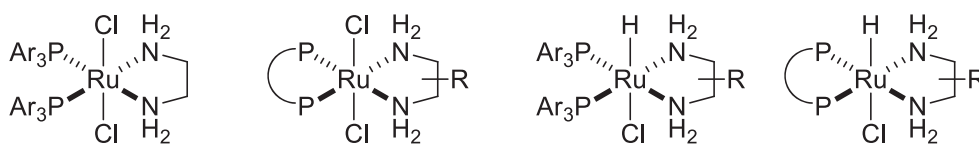
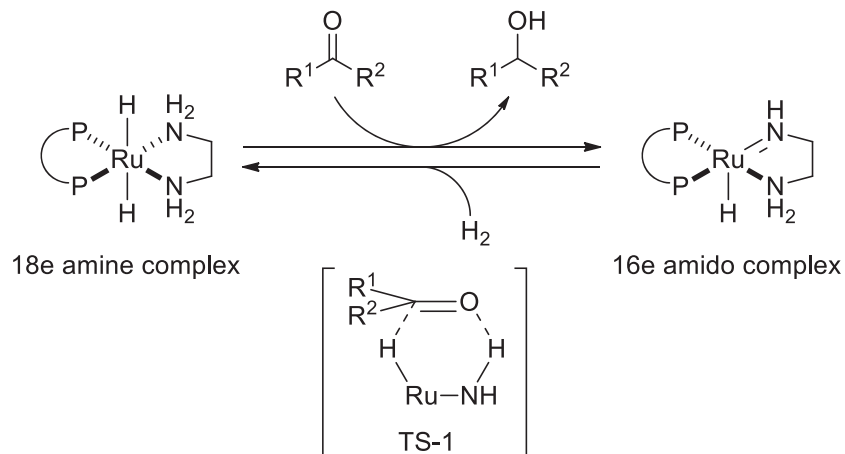


Figure 1-2 炭素—酸素不飽和結合の水素化反応の触媒前駆体となるプロティックアミンをもつ **Ru** 錯体

これらの錯体による水素化反応の機構に関する研究が、野依らや Morris らのグループにより活発に行われた。数多くの実験的事実および理論計算によって、18 電子アミンジヒドリド錯体と 16 電子アミド錯体の相互変換を駆動力として進行するものと推定されている (Scheme 1-2)。ジヒドリド錯体によりケトンが水素化還元される素過程では、TS-1 に示すようにプロティックアミン配位子が Brønsted 酸点としてはたらいて基質を活性化し、Ru 上のヒドリド配位子がカルボニル炭素を求核攻撃する六員環遷移状態を経由して進行するとされている。すなわち、基質が金属に配位することなく、配位圏外でアミンプトンおよび Ru 上のヒドリドと相互作用し、協奏的な機構により還元される結果、高いカルボニル基選択性

およびエナント選択性が発現するものと考えられている⁸。

Scheme 1-2 協奏機能 Ru アミン触媒による水素化反応の機構



このように、プロテックアミンを有する協奏機能 Ru 錯体触媒により、温和な条件でアルデヒドやケトンといった分極した炭素—酸素不飽和結合をアルコールに還元することが可能になった。

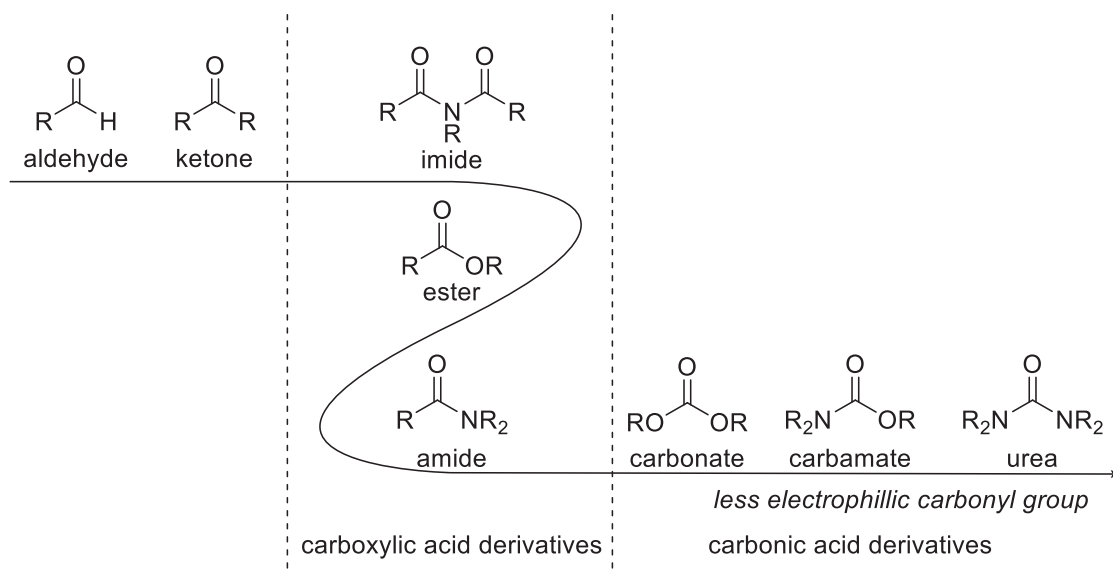
次節以降では、炭素—酸素不飽和官能基の水素化反応に関連し、主に 2000 年代後半以降に発展した分子触媒技術に着目し、最近の研究開発の潮流を記述し、本研究で取り組む課題を整理する。

⁸ (a) K. Abdur-Rashid, M. Faatz, A. J. Lough, R. H. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7473. (b) K. Abdur-Rashid, S. E. Clapham, A. Hadzovic, J. N. Harvey, A. J. Lough, R. H. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15104. (c) C. A. Sandoval, T. Ohkuma, K. Muniz, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13490.

第二節 均一系触媒による難還元性炭素—酸素不飽和結合の水素化反応

前節にてアミンプロトンを有する協奏機能 Ru 触媒が、アルデヒド・ケトンの水素化反応に高い活性を示すことを述べた。しかし、分極した炭素—酸素不飽和結合を有する官能基はこのほかにも数多く存在する (Scheme 1-3)。イミド・エステル・カルボン酸アミドといったいわゆるカルボン酸誘導体、およびカーボネート・カーバメート・ウレアといった炭酸誘導体は、アルデヒド・ケトンと比べカルボニル炭素の求電子性が低いため、その還元反応はより困難とされている。事実、これらの官能基の触媒的還元反応の報告例はアルデヒド・ケトンの還元に比べ少なく、適用される触媒も限られている。

Scheme 1-3 分極した炭素—酸素不飽和結合を有する官能基



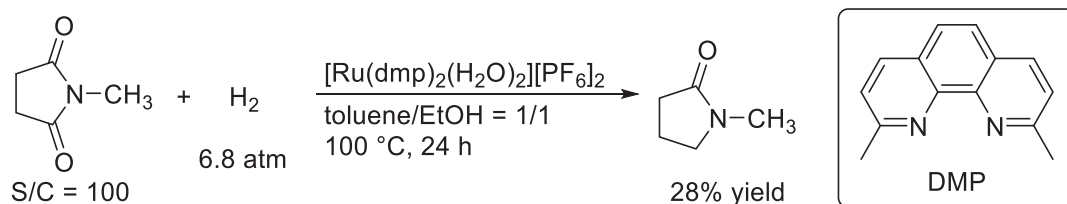
実際に、実験室においてこれらの官能基の還元は NaBH_4 、 LiAlH_4 に代表される金属ヒドリド化合物を化学量論量用いる方法に依存している。これらの方法は、反応後に生じる大量の金属塩生成物と目的物との分離が煩雑であり、また一部のヒドリド試薬は、その不安定性のために取り扱いに注意を要するなど問題点が多い。工業的には、不均一系触媒である銅クロマイト ($\text{CuO/CuCr}_2\text{O}_4$) が一般的に利用されるが、 200°C 以上かつ 200 気圧以上の過酷な条件を必要とするだけでなく、Cr の高い毒性が安全面において懸念されている。

最近これらの難還元性の極性官能基の触媒的水素化反応が、低環境負荷・高効率な分子変換技術として注目されており、精力的に研究されている。本節では、3d 遷移金属を除いた均一系触媒の報告例について、水素化基質の官能基ごとに分類して紹介する。さらに、二酸化炭素の水素化還元によるギ酸、ならびに、メタノール合成について研究状況をまとめる。

(1) イミドの触媒的水素化反応

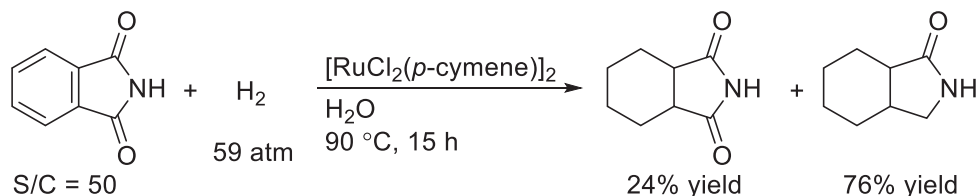
1993 年に Drago らは、 $[\text{Ru}(\text{dmp})_2(\text{H}_2\text{O})_2][\text{PF}_6]_2$ 錯体を触媒とし、*N*-メチルスクシンイミドがモノデオキシ化され、*N*-メチルピロリジンを与えることを報告した⁹。しかし、その収率は 28%と低く、基質一般性についても言及されていない (Scheme 1-4)。

Scheme 1-4 Ru 錯体触媒による *N*-メチルスクシンイミドの水素化反応



2005 年には、Bruneau らが、 $[\text{Ru}_4\text{H}_6(p\text{-cymene})_4]\text{Cl}_2$ および $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ を用いたイミドの水素化反応により、ラクタムが収率よく得られることを報告した¹⁰。しかし、アリールイミドを基質とすると、イミドと同時に芳香環も水素化還元を受けるなど、反応の官能基選択性に問題がある (Scheme 1-5)。

Scheme 1-5 Ru 錯体触媒によるフタルイミドの水素化反応



これに対し、碓屋・桑田研究室では、プロテックアミンキレート配位子を有するハーフサンドイッチ型ペンタメチルシクロペンタジエニル Ru 錯体 (Cp^*Ru 錯体) を用いた、イミドの化学選択的な水素化反応により、炭素—窒素結合が開裂した生成物としてヒドロキシアミドが触媒的に得られることを 2007 年に報告している¹¹。プロテックアミン配位子によりイミド部位のカルボニル基の一方が還元を受けたあと開環し、生じるアルデヒドがさらに水素化を受ける二段階反応である。化学選択性、収率が極めて高く、60 °C で反応が完結する。また、対称イミドの不斉水素化反応による非対称化にも成功している (Scheme 1-6)¹²。

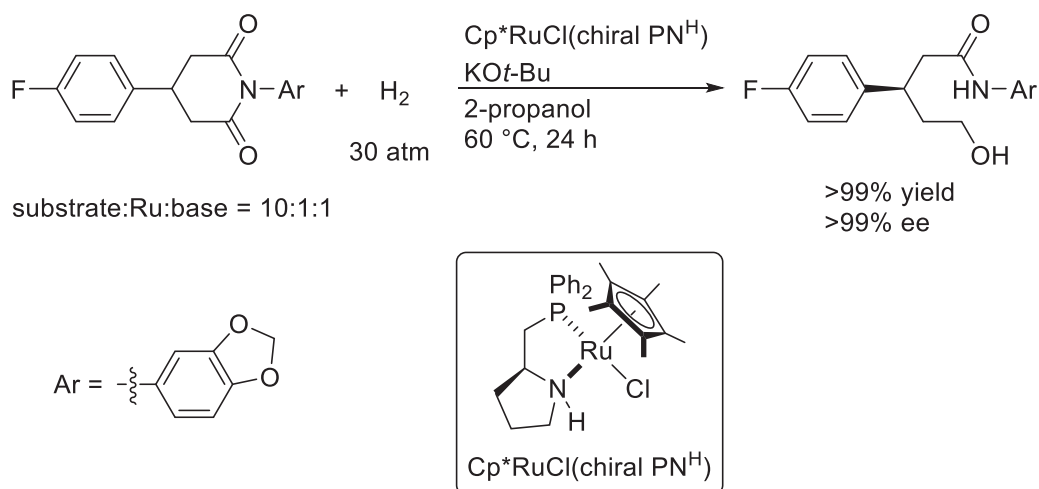
⁹ D. E. Patton, R. S. Drago, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1993**, 1611.

¹⁰ R. Aoun, J.-L. Renaud, P. H. Dixneuf, C. Bruneau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2021.

¹¹ M. Ito, A. Sakaguchi, C. Kobayashi, T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 290.

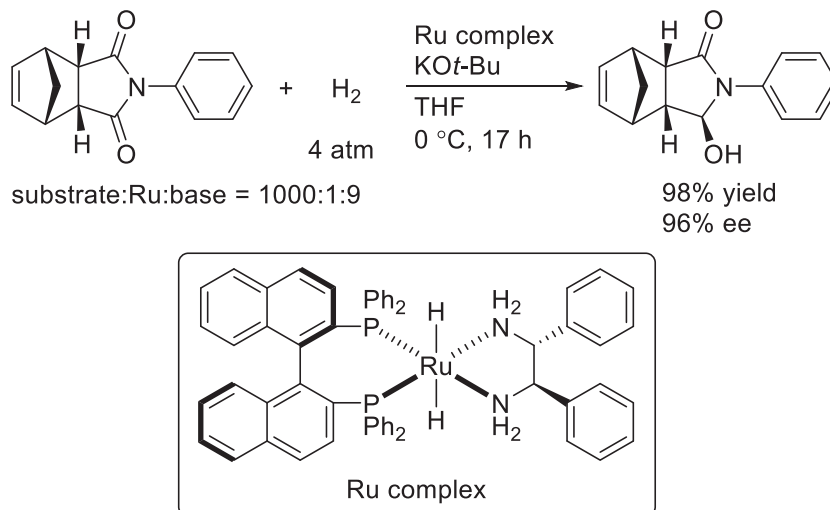
¹² M. Ito, C. Kobayashi, A. Himizu, T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11414.

Scheme 1-6 $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{chiral PN}^{\text{H}})$ 触媒による対称イミドの不斉水素化反応



一方、2010 年に Bergens らは、 $\text{Ru}(\text{diamine})(\text{diphosphine})$ 錯体を用いた対称イミドの非対称化を伴う水素化反応により光学活性ヒドロキシラクタムが得られることを報告した¹³。本反応では、Scheme 1-6 に示す反応とは異なり、イミドの 1 段階目の水素化によりヒドロキシラクタムが選択的に得られる (Scheme 1-7)。

Scheme 1-7 協奏機能 Ru アミン触媒による対称イミドの不斉水素化反応



(2) エステルおよびラクトンの触媒的水素化反応

エステルやラクトンの還元には、古くから化学量論量の LiAlH_4 を用いるのが一般的である¹⁴。

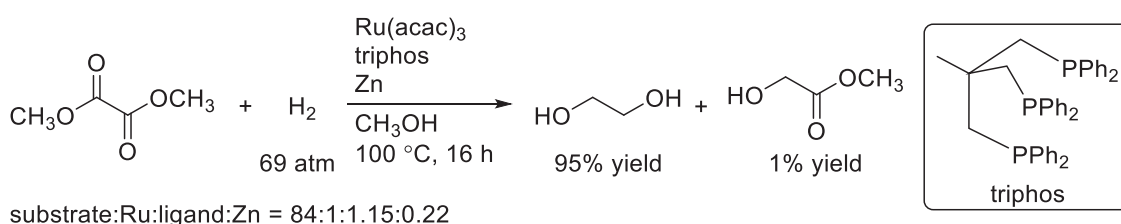
¹³ S. Takebayashi, J. M. John, S. H. Bergens, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12832.

¹⁴ (a) S. N. Ege, *Organic Chemistry*, DC Health & Company, Lexington, 1989, p. 596. (b) J. March,

第一章 序論

1980 年代に、特定のエステル基質に対する触媒的水素化反応が報告され、電子求引性置換基を有する脂肪族エステルのアルコールへの還元や¹⁵、1,2-ジエステルのヒドロキシエステルへの還元¹⁶などに対して Ru 触媒が適用された。1990 年代後半から単純エステルの水素化反応が検討され始めたが、Elsevier¹⁷および野村ら¹⁸による 2 例にとどまった¹⁹。Elsevier らの例を Scheme 1-8 に示す。本反応では、シュウ酸ジメチルの水素化反応により、2 つのカルボニル基が還元されたエチレングリコールが定量的に得られている。これらは、3 価の Ru 前駆体に対しホスフィン配位子と添加物として Zn を加えた触媒系であり、触媒活性種の構造は不明である。

Scheme 1-8 Ru と Zn を用いたシュウ酸ジメチルの水素化反応



2000 年代後半から、エステルやラク톤の水素化反応は精力的に研究され Ru 錯体触媒を中心に高活性な触媒が見いだされた。その反応機構は、(a) 上述したプロテックアミン—Ru による協奏機能型のメカニズムを経る触媒系のほか、(b) PNP- あるいは PNN-ピンサー型配位子のピリジル基の芳香環化／脱芳香環化を伴う金属—配位子協働効果、(c) Ru(II)ジヒドリド錯体を活性種とする基質の配位と錯体内圏における還元を伴う触媒系に大別される。

上記(b)の金属—配位子協働作用に基づくピンサー型錯体による水素化反応は、Milstein らにより精力的に研究が進められた。そのメカニズムは Scheme 1-9 に示すように一般化されている。ジヒドリド錯体により炭素—酸素二重結合が水素化される素過程では、TS-2 に示すようにピリジン環に隣接するメチレン部位が Brønsted 酸点として働いて基質を活性化し、Ru 上のヒドリド配位子がカルボニル炭素を求核攻撃する遷移状態を経由することで効率的に進行する。すなわち、プロテックアミン—Ru 触媒と同様に基質が金属に配位することなく、配位圏外で協奏的な機構により還元される。

Advanced Organic Chemistry, Wiley/Interscience, New York, 1992.

¹⁵ R. A. Grey, G. P. Pez, A. Wallo, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7536.

¹⁶ U. Matteoli, M. Bianchi, G. Menchi, P. Frediani, F. Piacenti, *J. Mol. Catal.* **1984**, 22, 353.

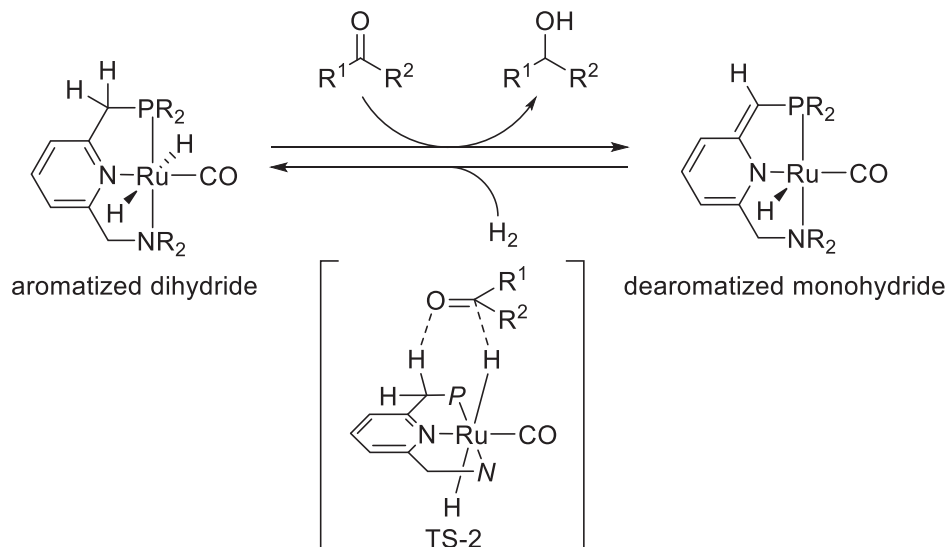
¹⁷ (a) H. T. Teunissen, C. J. Elsevier, *Chem. Commun.* **1998**, 1367. (b) M. C. van Engelen, H. T. Teunissen, J. G. de Vries, C. J. Elsevier, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, 206, 185.

¹⁸ K. Nomura, H. Ogura, Y. Imanishi, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, 178, 105.

¹⁹ 1990 年代から 2000 年代初頭にかけては、ヒドロシリル化によるエステルの還元の研究が盛んに行われていた。

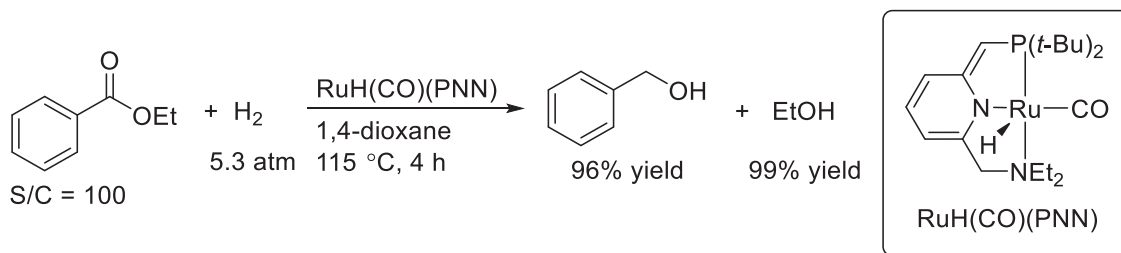
For review see: D. Addis, S. Das, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6004.

Scheme 1-9 芳香環化／脱芳香環化を伴う金属—配位子協働効果



2006 年、Milstein らは、ピンサー型 $\text{RuH}(\text{CO})(\text{PNN})$ 錯体が、基質／触媒比 100、1,4-ジオキサン中、反応温度 115°C 、水素圧 5.3 atm という比較的温和な条件下、脂肪族および芳香族エステルの触媒的水素化反応に有効であることを見いだした²⁰。この触媒系は、酸や塩基、金属などの添加物を必要とせず、廃棄物の少ない非常に有用な触媒反応といえる (Scheme 1-10)。

Scheme 1-10 PNN ピンサー型 Ru 錯体触媒によるエステルの水素化反応

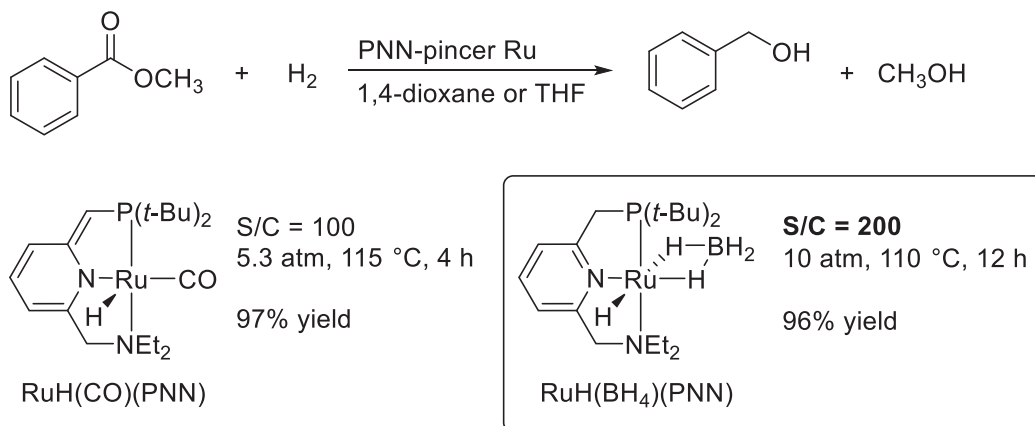


2011 年には、CO 配位子をもたないテトラヒドロボレート錯体が合成され、少ない触媒添加量でエステルの水素化還元が可能になった (Scheme 1-11)²¹。ヒドリドの求核性向上を反映した結果と考えられる。

²⁰ J. Zhang, G. Leitun, Y. Ben-David, D. Milstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1113.

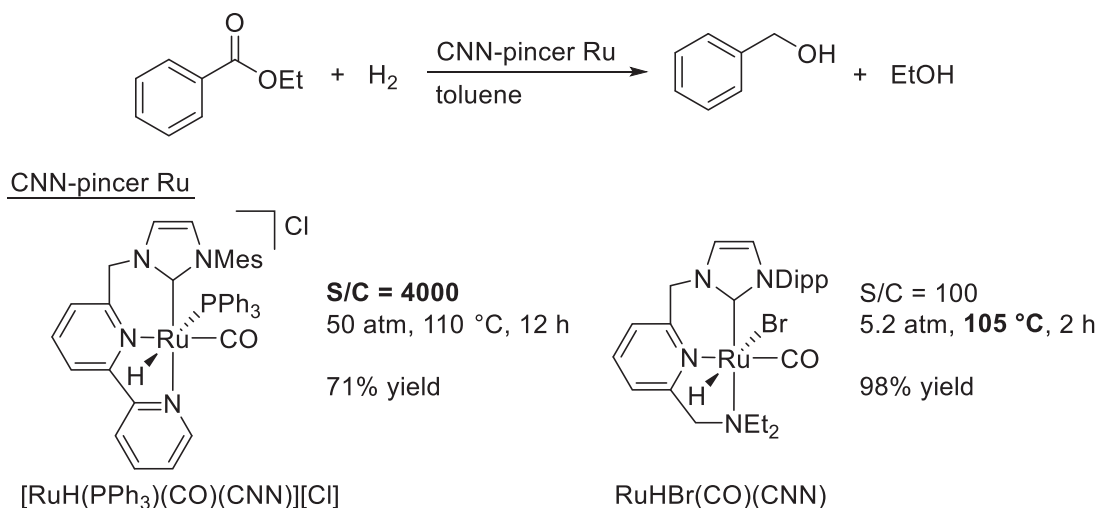
²¹ J. Zhang, E. Balaraman, G. Leitun, D. Milstein, *Organometallics* **2011**, 30, 5716.

Scheme 1-11 CO 配位子をもたない PNN ピンサー型 Ru 錯体によるエステルの水素化反応



金属上の電子密度を向上させ、ヒドリド還元力を強化する試みとして、*N*-ヘテロ環状カルベン (NHC) 部位をピンサー型配位子に導入した Ru 錯体触媒が Milstein²²や Song²³らによりそれぞれ報告された (Scheme 1-12)。NHC を有する [RuH(PPh₃)(CO)(CNN)][Cl] 錯体、RuHBr(CO)(CNN) 錯体は、活性種生成のため塩基として KO*t*-Bu を必要とするが、NHC をもたないピンサー型 Ru 錯体に比べ反応温度条件を緩和できる。ホスフィン配位子が NHC 配位子に置き換わり、中心金属の電子密度が向上したためと考えられる。

Scheme 1-12 NHC を有するピンサー型 Ru 触媒によるエステルの水素化反応



²² (a) E. Fogler, E. Balaraman, Y. Ben-David, G. Leituss, Linda, J. W. Shimon, D. Milstein, *Organometallics* **2011**, 30, 3826. (b) E. Balaraman, E. Fogler, D. Milstein, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1111.

²³ Y. Sun, C. Koehler, R. Tan, V. T. Annibale, D. Song, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 8349.

Chianese らは、NHC をもつ CNN ピンサー型配位子について、NHC 上とアミンの置換基が触媒活性に与える影響を検証した (Figure 1-3)²⁴。その結果、置換基のかさ高さが触媒活性に影響をあたえることが明らかになり、NHC 上は検討した中で最もかさ高い 2,6-ジイソプロピルフェニル基が最適な置換基であり、ジエチルアミノ基ならびにジイソプロピルアミノ基をもつ配位子がジメチルアミノ基より高い触媒活性をもたらした。

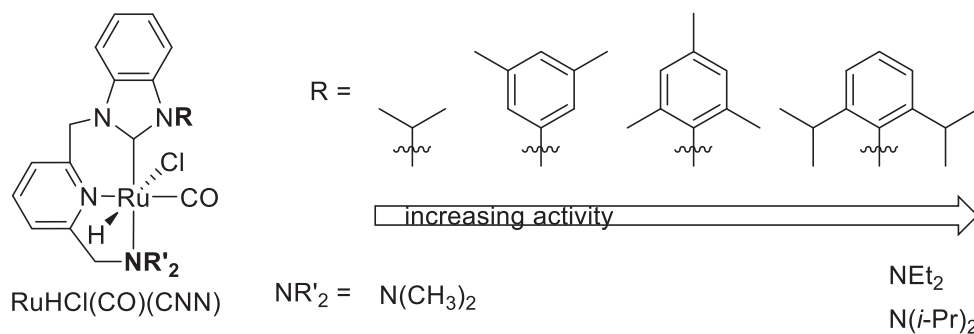


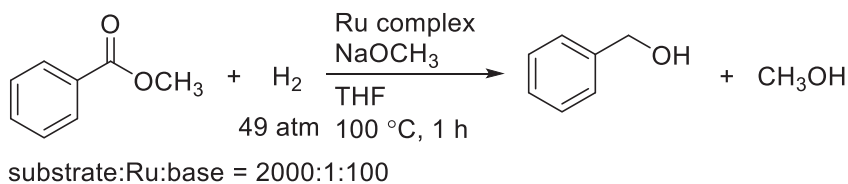
Figure 1-3 エステルの水素化反応における CNN ピンサー型配位子の置換基効果

プロティックアミン配位子をもつ協奏機能型の錯体触媒によるエステルの水素化反応は、2007 年に Saudan らにより初めて報告された。Scheme 1-13 に示すアミンプロトンをもつ Ru 錯体触媒が、エステルおよびラク톤の水素化反応に対して非常に高い活性を示すことを報告した²⁵。アミン-3 級ホスフィンキレート配位子を有する二座または四座配位した Ru 錯体は、安息香酸メチルの水素化反応を円滑に進行させ、これまでの触媒系よりも高い活性を示した (TOF = 1980 h⁻¹)。一方で興味深いことに、ケトンの水素化反応に適用されてきた Ru(diamine)(diphosphine)型の錯体はエステルの水素化にはほとんど活性を示さない。この触媒系の特徴として、NaOCH₃ による塩基性条件下で反応を行うことで高い触媒活性が発現する点が挙げられる。

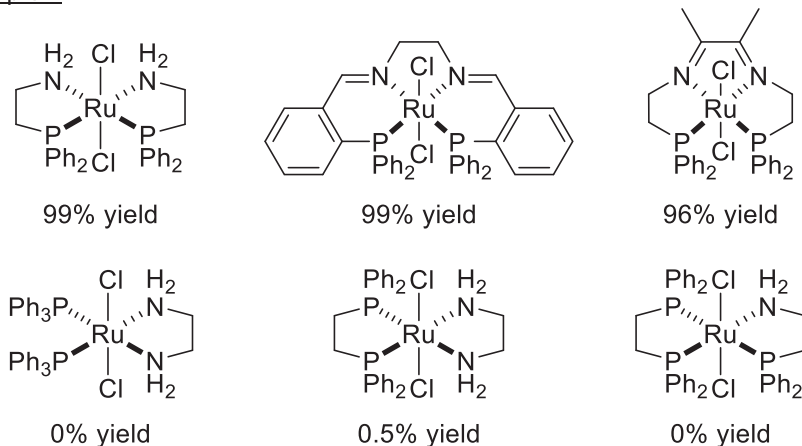
²⁴ L. Le, J. Liu, T. He, D. Kim, E. J. Lindley, T. N. Cervarich, J. C. Malek, J. Pham, M. R. Buck, A. R. Chianese, *Organometallics* **2018**, 37, 3286.

²⁵ L. A. Saudan, C. M. Saudan, C. Debicux, P. Wyss, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7473.

Scheme 1-13 協奏機能 Ru アミン触媒によるエステルの水素化反応



Ru complex



2010 年には、高砂香料工業株式会社の研究グループが Ru(diamine)(diphosphine)型の錯体を²⁶、また Morris らは独自に開発した NHC-アミンキレート配位子を有する触媒をそれぞれ用いて²⁷、エステルの水素化反応が効率よく進行することを報告している (Figure 1-4)。

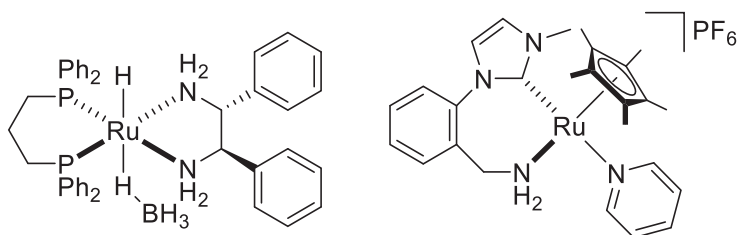


Figure 1-4 エステルの水素化反応に有効な、アミンプロトンを有する Ru 錯体触媒

2012 年、Gusev らは単離された Ru-ヒドリド錯体を用いた中性条件下、基質／触媒比 2000、テトラヒドロフラン中、反応温度 40 °C、水素圧 50 bar という温和な条件下、安息香酸メチルの還元が進行することを報告した²⁸。この錯体は、Scheme 1-14 に示すように、三座配位子が架橋した二核錯体であり、反応温度 100 °C では、基質／触媒比を 20000 まで上げるこ

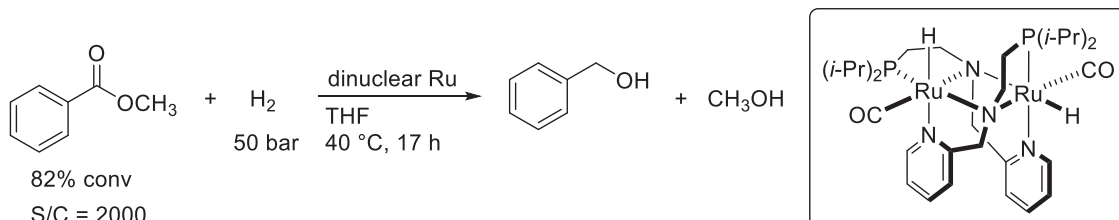
²⁶ W. Kuriyama, Y. Ino, O. Ogata, N. Sayo, T. Saito, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 92.

²⁷ (a) W. W. N. O, A. J. Lough, R. H. Morris, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 8240. (b) W. W. N. O, A. J. Lough, R. H. Morris, *Organometallics* **2012**, 31, 2137. (c) W. W. N. O, R. H. Morris, *ACS Catal.* **2013**, 3, 32.

²⁸ D. Spasyuk, S. Smith, D. G. Gusev, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2772.

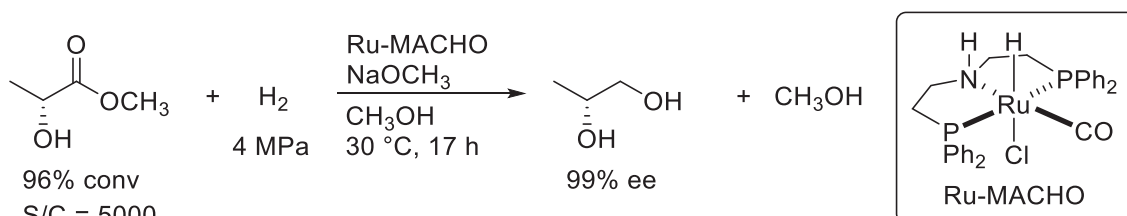
とが可能である。この二核錯体は水素雰囲気下で、ヒドリド配位子をもつ単核ピンサー型プロティックアミン錯体を形成し、これを活性種としてエステル還元が進行すると考えられている。

Scheme 1-14 反応系中でプロティックアミンを形成する Ru 錯体触媒



上記に加え、最近では三座配位子を利用した水素化触媒の開発が盛んになっている。特に、PN^{HP} ピンサー型配位子 (MACHO) が高活性な遷移金属錯体を形成する有用な配位子として注目されている。高砂香料の研究グループは、Ru-MACHO 錯体を報告し、この錯体の存在下、室温でエステルの水素化反応が進行することを見いだした (Scheme 1-15)²⁹。高い触媒活性のおかげで、基質のカルボニルα位が光学活性な基質を用いても、光学純度を全く損なうことなく水素化生成物を得ることができる。

Scheme 1-15 Ru-MACHO を用いたエステルの水素化反応

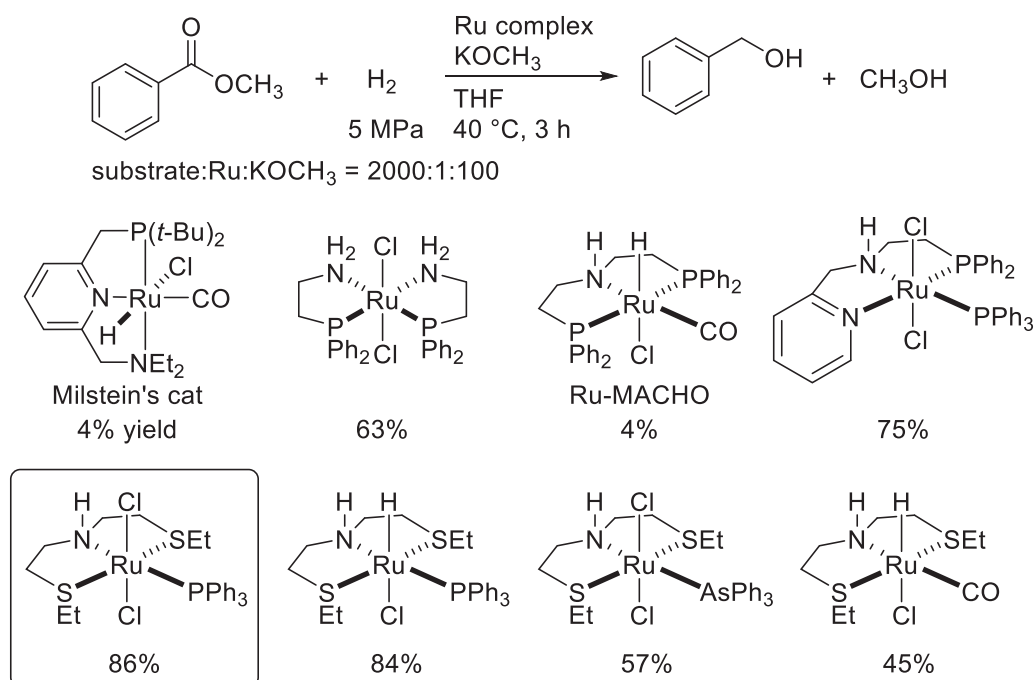


2013 年に Gusev らは、協奏機能 Ru 触媒を用いた、安息香酸メチルの水素化反応において Ru-MACHO のような PN^{HP} ピンサー配位子のホスフィン部分をピリジンや、硫黄原子に置き換えると、40 °C、3 h という非常に温和な条件かつ短時間で高効率にベンジルアルコールが得られることを報告した³⁰。また、SN^{HS} ピンサー配位子のアミン部位のトランス位の配位子をカルボニル配位子から、より電子供与能の高いトリフェニルアルシン、トリフェニルホスフィンへと置き換えることで活性が向上することも見いだしている (Scheme 1-16)。

²⁹ T. Kuriyama, T. Matsumoto, T. Ogata, Y. Ino, K. Aoki, S. Tanaka, K. Ishida, N. Sayo, T. Saito, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, 16, 166.

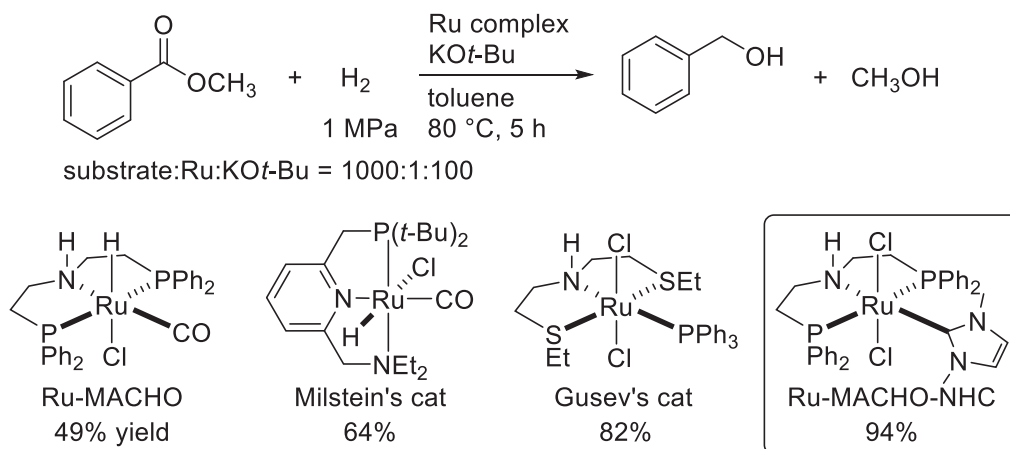
³⁰ D. Spasyuk, S. Smith, D. G. Gusev, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 2538.

Scheme 1-16 SN^{HS} ピンサー型配位子などを利用したエステルの水素化反応



高砂香料と榎木は、 $\text{PN}^{\text{H}}\text{P}$ -ピンサー型配位子に組み合わせる L 型単座配位子として、電子供与能の高い NHC をもつ Ru 錯体を合成し、CO や PPh_3 配位子よりも高い触媒活性をもたらすことを明らかにした (Scheme 1-17)³¹。さらに、常圧下でのエステル水素化反応が、この Ru-MACHO-NHC 錯体を用いた THF 溶媒中、基質／触媒比 50, 反応温度 50 $^\circ\text{C}$ の条件において、初めて達成された。

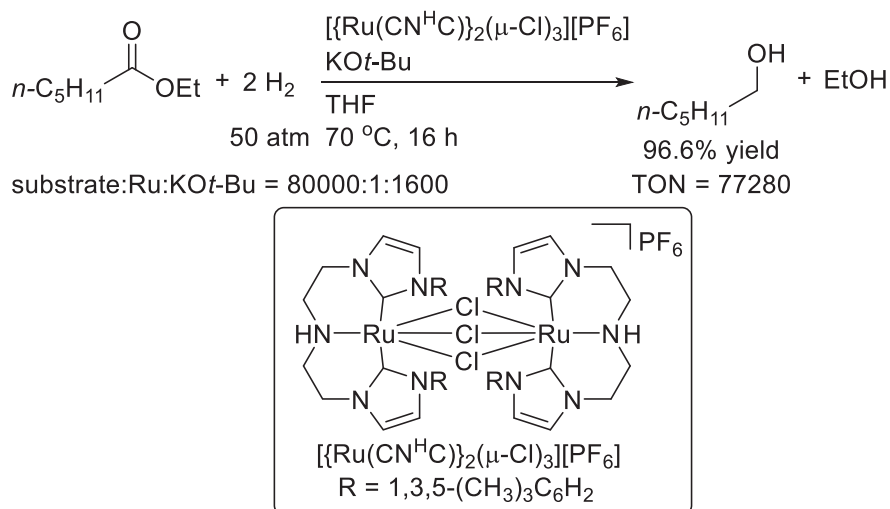
Scheme 1-17 Ru-MACHO-NHC によるエステルの水素化反応



³¹ O. Ogata, Y. Nakayama, H. Nara, M. Fujiwhara, Y. Kayaki, *Org. Lett.* **2016**, 18, 3894.

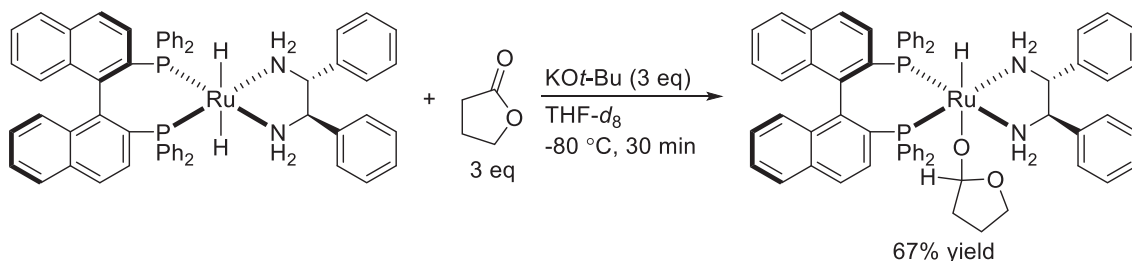
多座配位子に NHC を導入した例として、Pidko らは NHC 構造を両端のアンカーとし中央にプロテックアミンをもつ $\text{CN}^{\text{H}}\text{C}$ ピンサー型 Ru 錯体を合成し、この錯体が種々の脂肪族および芳香族カルボン酸エステルの水素化反応に対し、高い触媒活性を示すことを報告している。特にカブロン酸エチルの水素化反応では、70 °C、16 h の条件で、TON = 77280 に達し、触媒活性および耐久性が高いことが示された (Scheme 1-18)³²。

Scheme 1-18 $\text{CN}^{\text{H}}\text{C}$ ピンサー型配位子をもつ Ru 錯体によるエステルの水素化反応



これらアミンプロトンを有する Ru 錯体触媒によるエステルおよびラク톤の水素化反応の機構が Bergens らにより考察されている。2009 年には、Ru(diamine)(diphosphine)錯体を用いたラクトンとの化学量論反応により、反応中間体を観測している³³。すなわち、Scheme 1-19 に示すように、*trans*-[Ru(H)₂]{(*R*)-binap}{(*R,R*)-dppe}錯体に対し、THF-*d*₈ 溶媒中-80 °C の条件下、3 当量のγ-ブチロラクトンと 3 当量の KOt-Bu を添加すると、30 分後にヘミアセタロキシド錯体が 67%収率で生成することが各種 NMR 測定により確認される。

Scheme 1-19 Ru ジヒドリド錯体とラクトンとの量論反応

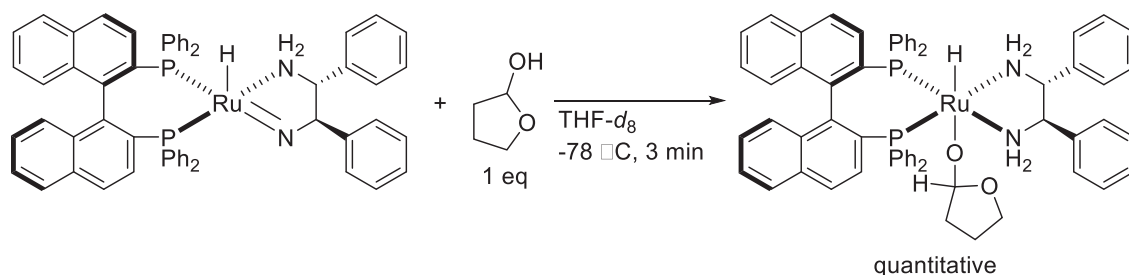


³² G. A. Filonenko, M. J. B. Aguilá, E. N. Schulpen, R. van Putten, J. Wiecko, C. Müller, L. Lefort, E. J. M. Hensen, E. A. Pidko, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 7620.

³³ S. Takebayashi, S. H. Bergens, *Organometallics* **2009**, 28, 2349.

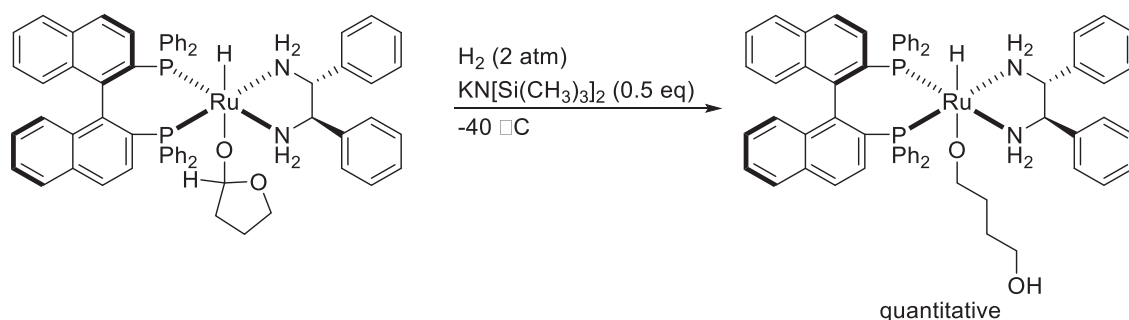
このヘミアセタロキシド錯体は、Scheme 1-20 に示すようにアミド錯体とヘミアセタールとの量論反応でも観測される。

Scheme 1-20 Ru アミド錯体とヘミアセタールとの量論反応



また、このヘミアセタロキシド錯体を水素雰囲気下、塩基を作用させると-40 °C で定量的にヘミアセタールが水素化されたジオールが配位したアルコキシド錯体が得られる。この結果から、ヘミアセタロキシド錯体からヘミアセタールを脱離させるために塩基性条件が必須であることが示唆された (Scheme 1-21)。

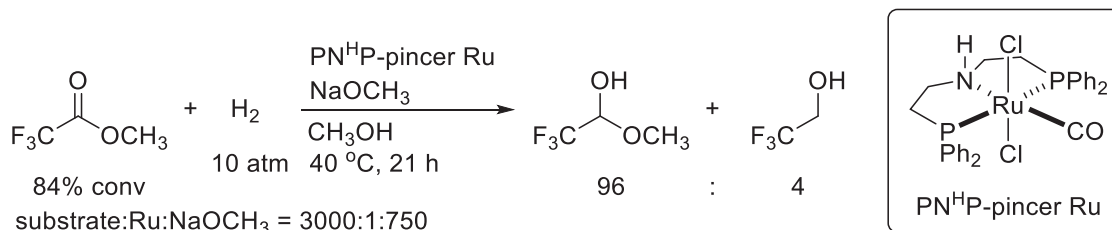
Scheme 1-21 Ru ヘミアセタロキシド錯体と水素、塩基との反応



これまで紹介したように、エステルの水素化反応において中間体のヘミアセタールは通常単離されない。しかしセントラル硝子株式会社と碓屋らは、カルボニル炭素の α 位に電子求引性の高いフッ素を導入すると、反応条件によって高選択的にヘミアセタールを与えることを見いだしている³⁴。プロティックアミン配位子を有する PN^HP-ピンサー型 Ru 錯体 (Ru-MACHO のヒドリド配位子がクロリドで置換された錯体) が、トリフルオロ酢酸メチルの水素化反応において塩基性条件下、水素圧 10 atm、反応温度 40 °C という温和な条件で Scheme 1-22 に示したヘミアセタールを主生成物として与えることを明らかにしている。

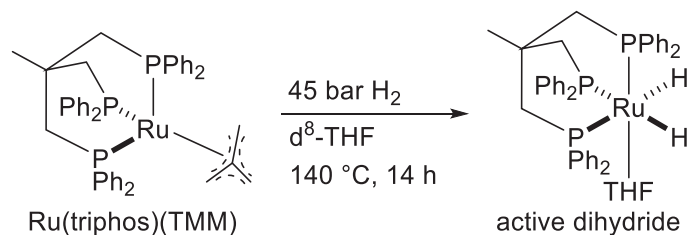
³⁴ T. Otsuka, A. Ishii, P. A. Dub, T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 9600.

Scheme 1-22 協奏機能 Ru 錯体を用いたエステル還元によるヘミアセタールの生成



プロテックアミンをもたない Ru 錯体触媒の例として、Leitner らは三座の triphos 配位子をもつ $\text{Ru}(\text{triphos})(\text{TMM})$ 錯体 (TMM = トリメチレンメタン) を用いた安息香酸メチルの水素化反応を行い、高選択的にベンジルアルコールを得ている。触媒活性種は水素存在下 THF 中で形成する溶媒配位ジヒドリド錯体と考えられている (Scheme 1-23)³⁵。本触媒系は、後述するようにカルボン酸の水素化反応にも有効である。

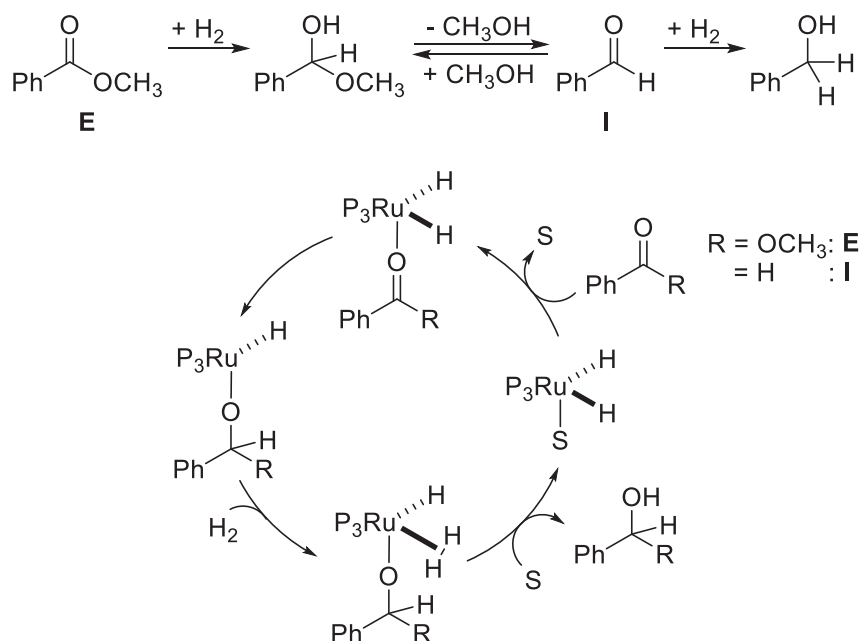
Scheme 1-23 エステルの水素化反応に有効な三座ホスフィン—Ru 前駆体とその活性種



この触媒系では、Scheme 1-24 に示すように、活性種に対する基質の配位とヒドリド挿入を伴う内圏機構でアルコキシド中間体を生成し、つづく水素配位錯体の形成とその不均等開裂により還元が進行すると考えられている。

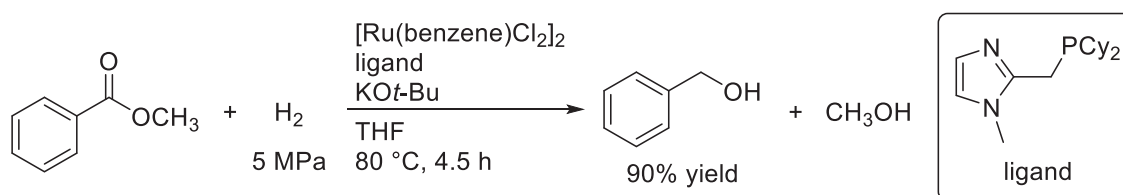
³⁵ T. vom Stein, M. Meuresch, D. Limper, M. Schmitz, M. Hölscher, J. Coetzee, D. J. Cole-Hamilton, J. Klankermayer, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 13217.

Scheme 1-24 triphos-Ru ジヒドリド錯体を活性種とするエステル水素化反応の反応機構



同様のメカニズムで水素化反応が進行していると考えられる例として、Beller らはアミンプロトンをも有していないホスフィノイミダゾール配位子を添加した三元系の Ru 触媒系を報告している。この触媒では 80 °C、5.0 MPa の条件で高効率に安息香酸メチルの水素化反応を達成している (Scheme 1-25)³⁶。

Scheme 1-25 ホスフィノイミダゾール配位子を用いた Ru 錯体触媒によるエステルの水素化反応

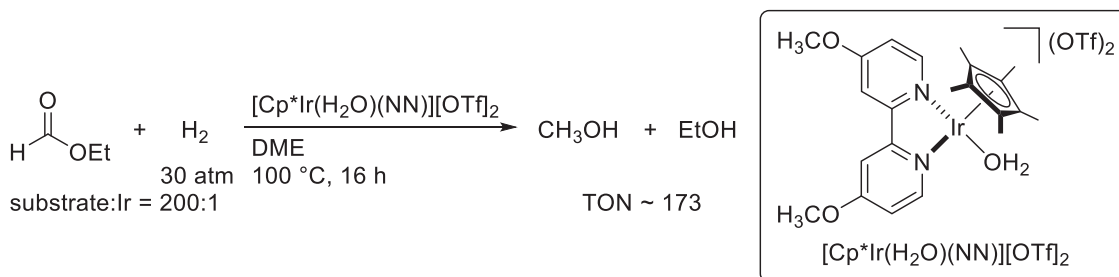


Ir 錯体触媒では、Sanford、Goldberg らによりジカチオン性の[Cp*Ir(OH₂)(NN)][OTf]₂ 錯体が、塩基を添加しない条件でもエステルの水素化反応を促進することが見いだされている (Scheme 1-26)³⁷。

³⁶ K. Junge, B. Wendt, F. A. Westerhaus, A. Spannenberg, H. Jiao, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 9011.

³⁷ T. P. Brewster, N. M. Rezayee, Z. Culakova, M. S. Sanford, K. I. Goldberg, *ACS Catal.* **2016**, 6, 3113.

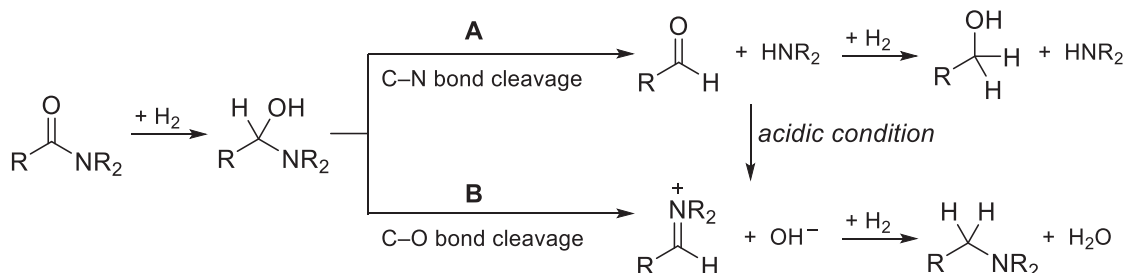
Scheme 1-26 Ir 錯体触媒によるエステルの水素化反応



(3) カルボン酸アミド・ラクタムの触媒的水素化反応

カルボン酸アミドはエステル類よりもさらに求電子性が低く、還元を受けにくい官能基であり、その触媒的還元の例は少ない。また、カルボン酸アミドの水素化反応では、反応の化学選択性が生じる。すなわち、アミドが一段階水素化還元され生じるヘミアミナールから、C-N 結合が切断されアミンが脱離する経路 **A** と、C-O 結合が切断され水が脱離する経路 **B** の2つの反応経路が考えられる (Scheme 1-27)。 **A** の経路では、アルデヒドが中間体として生じた後、直ちに水素化還元を受け、最終的にアルコールを与える。 **B** の経路では、脱水してイミンを生じ、続くイミンの水素化還元により脱酸素化されたアミンが生成する。このほか、一部の酸性条件下における水素化反応では、アミドの水素化還元により生じるヘミアミナール中間体から、先に経路 **A** の反応でアミンとアルデヒドが生成し、脱水縮合によるイミン生成と続く水素化還元によりアミンが生成する。優先的に進行する経路は、用いる触媒や反応条件によって決まる。なお、加熱条件で LiAlH_4 を用いる化学量論的還元反応では一般的に、アミドの C-O 二重結合が開裂しアミンと水を与える。

Scheme 1-27 カルボン酸アミドの水素化反応における化学選択性

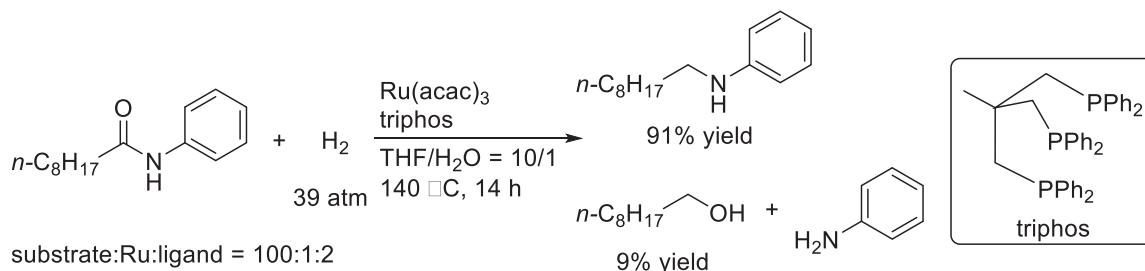


カルボン酸アミドの固体触媒による水素化反応は、Rh もしくは Ru に対し、共触媒として Re, W, もしくは Mo を加えた混合金属型の触媒を用いて行われる。脱水を伴う水素化分解により脱酸素化されたアミン生成物を与える。しかし、高温・高圧条件を必要とし、また芳香環を有する基質については、芳香環も還元される点が問題である³⁸。

³⁸ (a) C. Hirose, N. Wakasa, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6749. (b) G. Beamson, A. J. Papworth, C. Philipps, A. M. Smith, R. J. Whyman, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 869. (c) G.

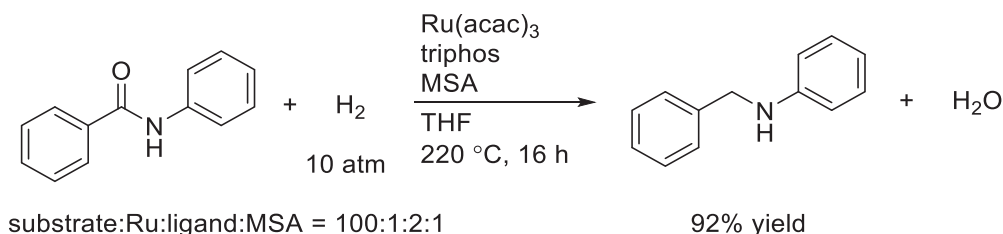
均一系触媒によるカルボン酸アミドの水素化反応³⁹としては、2007 年の Cole-Hamilton らによる Ru 前駆体と三座ホスフィン配位子を用いた触媒系が報告されており、こちらも脱水を伴う還元が進行した生成物を与えるが、高温・高圧条件が必要であり、適用基質も 2 例しか示されていない (Scheme 1-28)⁴⁰。

Scheme 1-28 Ru 錯体触媒によるカルボン酸アミドの水素化反応



2013 年に、Leitner、Cole-Hamilton らは、上記の系にメタンスルホン酸を添加した酸性条件下でベンズアミドの水素化反応を行い、高選択的に *N*-フェニルベンジルアミンが生成することを報告している (Scheme 1-29)⁴¹。

Scheme 1-29 Brønsted 酸性条件下における Ru 錯体触媒によるアミドの水素化反応



Beller らは同様の触媒系として、ルイス酸の Yb(OTf)₃ を添加した条件でベンズアミドの水素化反応を行い *N*-フェニルベンジルアミン生成を報告している。本反応では水素圧力と反応温度が緩和されている (Scheme 1-30)⁴²。

Beamson, A. J. Papworth, C. Philipps, A. M. Smith, R. J. Whyman, *J. Catal.* **2010**, 269, 93. (d) G. Beamson, A. J. Papworth, C. Philipps, A. M. Smith, R. J. Whyman, *J. Catal.* **2011**, 278, 228.

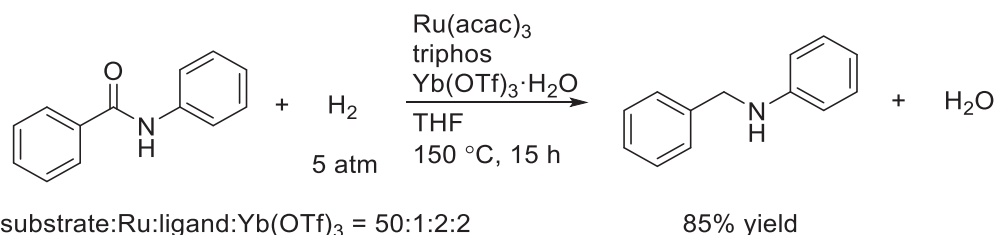
³⁹ 遷移金属を用いたヒドロシリル化による還元が 1990 年代後半から数多く報告されている。最近では、安価で豊富な金属資源である鉄の錯体を触媒として用いている例もあり注目に値する。(a) S. Zhou, K. Junge, D. Addis, S. Das, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9507. (b) Y. Sunada, H. Kawakami, T. Imaoka, Y. Motoyama, H. Nagashima, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9511.

⁴⁰ A. A. Núñez Magro, G. R. Eastham, D. J. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.* **2007**, 3154.

⁴¹ J. Coetzee, D. L. Dodds, J. Klankermayer, S. Brosinski, W. Leitner, A. M. Z. Slawin, D. J. Cole-Hamilton, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 11039.

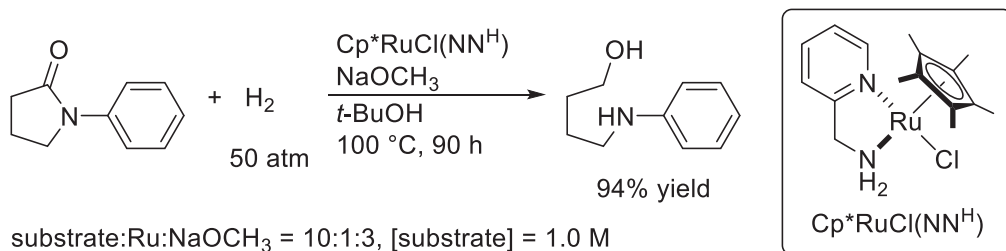
⁴² J. R. Cabrero-Antonino, E. Alberico, K. Junge, H. Junge, M. Beller, *Chem. Sci.* **2016**, 7, 3432.

Scheme 1-30 Lewis 酸性条件下における Ru 錯体触媒によるアミドの水素化反応



これらの手法に対し、碓屋・桑田研究室では、NaOCH₃ による塩基性条件下、協奏機能 Cp^{*}RuCl(NN^H)触媒が *N*-アリールラクタムの水素化反応に活性を示すことを見いだした。上記の例と異なり C–N 結合開裂を伴う還元が進行し、対応するアミンおよびアルコールを与える (Scheme 1-31)⁴³。

Scheme 1-31 協奏機能 Cp^{*}Ru 触媒による *N*-アリールラクタムの水素化反応

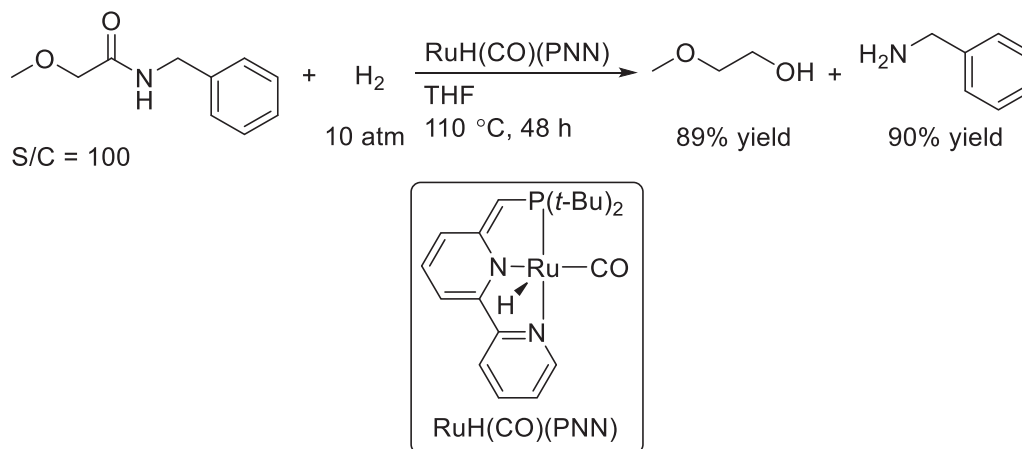


2010 年には Mistein らも分子性ピンサー型 Ru(PNN)触媒が、同様に C–N 結合開裂を伴うカルボン酸アミドの水素化反応を報告した。本反応は基質／触媒比 100、水素圧 10 atm、反応温度 110 °C の THF 中で進行し、塩基を加える必要はない。他の報告と比べ基質一般性は高いが、メトキシ酢酸由来のアミドなど隣接位に配位性官能基をもつ基質を中心に検討されていることから、近傍の配位性官能基がヒドリドルテニウム中間体に対する配位一挿入を促し、高い活性が得られた可能性がある (Scheme 1-32)⁴⁴。

⁴³ (a) M. Ito, T. Ikariya, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2008**, *66*, 1042. (b) T. Ikariya, M. Ito, T. Ootsuka, PCT Int. Pat. Appl. WO 2010/073974 A1, July 1st, **2010**.

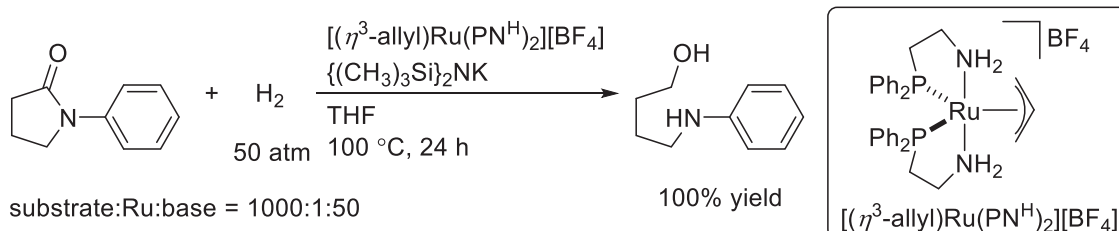
⁴⁴ E. Balaraman, B. Gnanaprakasam, L. J. W. Shimon, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16756.

Scheme 1-32 ピンサー型 Ru 錯体触媒によるカルボン酸アミドの水素化反応



2011 年、Bergens らは、プロテックアミン-3 級ホスフィンキレート配位子を有する新規に開発した Ru 錯体を用いて、触媒量を抑えた基質／触媒比 = 1000 の条件下でも、ラクタムの水素化反応が進行し、対応するアミノアルコールが得られることを報告している (Scheme 1-33)⁴⁵。本触媒系の活性種は $\text{RuH}_2(\text{PN}^{\text{H}})_2$ であると考えられており、同じ活性種を形成可能な $\text{RuCl}_2(\text{PN}^{\text{H}})_2$ を触媒前駆体として用いても同等程度の活性が得られることが示されている。

Scheme 1-33 協奏機能 Ru アミン触媒によるラクタムの水素化反応

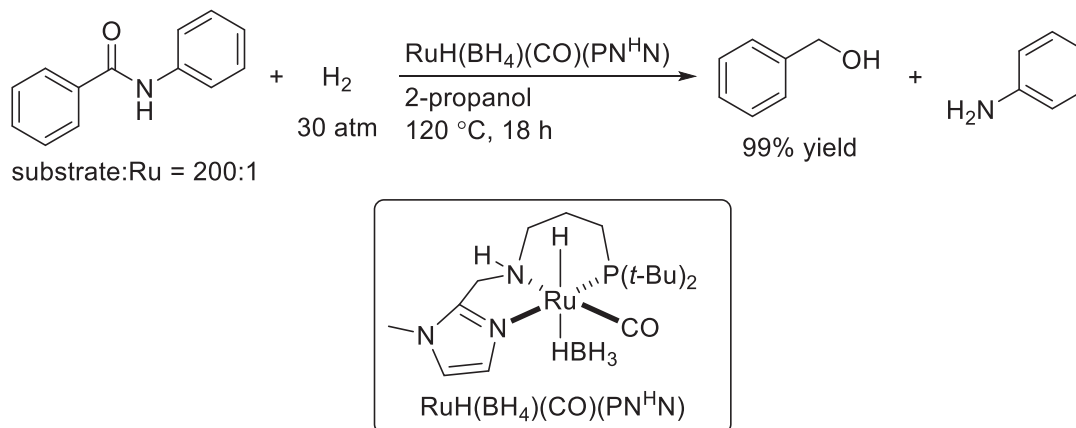


2016 年に、Beller らはプロテックアミンとホスフィンならびにイミダゾールにより構成された $\text{PN}^{\text{H}}\text{N}$ ピンサー型配位子をもつ Ru 錯体触媒を開発した。触媒前駆体としてテトラヒドロボレート錯体を用いており、120 °C の高温条件を要するものの、塩基の添加が不要という特徴がある (Scheme 1-34)⁴⁶。

⁴⁵ J. M. John, S. H. Bergens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10377.

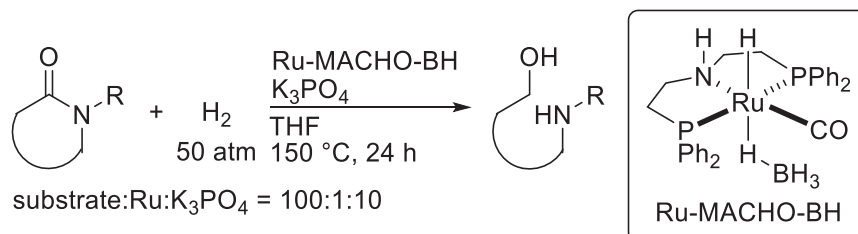
⁴⁶ J. R. Cabrero-Antonino, E. Alberico, H. J. Drexler, W. Baumann, K. Junge, H. Junge, M. Beller, *ACS Catal.* **2016**, 6, 47.

Scheme 1-34 プロテックアミンをもつ $\text{PN}^{\text{H}}\text{N}$ ピンサー型 Ru 錯体によるアミドの水素化反応



このほか、プロテックアミンをもつピンサー型配位子の適用例として、 $\text{PN}^{\text{H}}\text{P}$ ピンサー型配位子をもつテトラヒドロボレート錯体 (Ru-MACHO-BH) がラクタム類の水素化反応に高活性であることが Tu らにより報告された (Scheme 1-35)⁴⁷。

Scheme 1-35 Ru-MACHO-BH によるラクタムの水素化反応

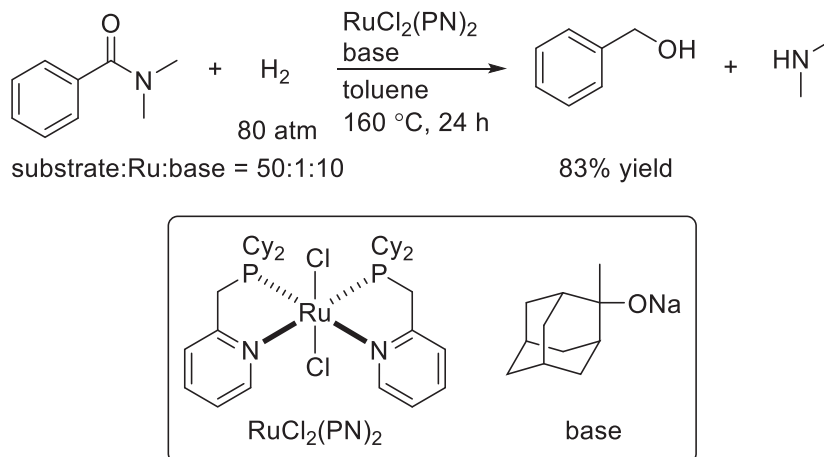


プロテックアミン配位子をもたない Ru 錯体触媒として、斎藤らは 2013 年、塩基性条件下、ホスフィンとピリジン環でキレート配位した新規錯体が、種々のカルボン酸アミドの水素化反応に活性を示し、対応するアミンおよびアルコールを与えることを報告した (Scheme 1-36)⁴⁸。しかしながら、水素圧 8 MPa、反応温度 160 °C、基質／触媒比 20 という過酷な条件のほか、かさ高い塩基が必要など、プロテックアミンをもつ触媒系に対する優位性があるとは言い難い。

⁴⁷ J. Chen, J. Wang, T. Tu, *Chem. Asian J.* **2018**, 13, 2559.

⁴⁸ T. Miura, I. E. Held, S. Oishi, M. Naruto, S. Saito, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2674.

Scheme 1-36 PN キレート配位子を有する Ru 錯体によるカルボン酸アミドの水素化反応



これまでに報告されたカルボン酸アミドの水素化反応を概観すると、ラクタム基質については適用範囲が広く、反応条件が 100 °C 程度の報告例がある一方、鎖状のカルボン酸アミド基質は、実施例が限られており、反応温度は 100 °C 以上を要する。ラクタムは環構造に由来するアミド基のひずみにより窒素原子からのカルボニル基への共鳴効果が比較的小さく、鎖状のアミドと比べてヒドリド還元を受けやすいためとみられる。鎖状のカルボン酸アミドをより温和な条件で水素化還元可能な触媒の開発に検討の余地がある。

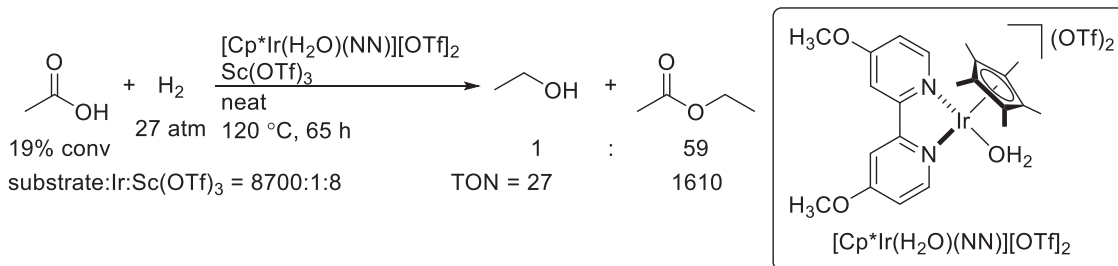
(4) カルボン酸の水素化反応

カルボン酸の水素化反応は、エステルやアミドなどのカルボン酸誘導体の水素化反応に比べて報告例が少なく、その反応活性や選択性は満足のいく水準に達していない。これは、活性種の金属ヒドリド種とカルボン酸が反応することで生じるカルボキシラト錯体が、金属に対し強く配位し、本来のヒドリド錯体の性能が損なわれることが一因と考えられる。特に、プロテックアミン配位子をもつ触媒系による報告例はない。不均一系触媒では、一般にアルコール生成物に加え、炭化水素への変換も併発しやすく、選択性制御が困難である⁴⁹。均一系触媒によるカルボン酸の水素化反応の例として、Scheme 1-37 に示すように、Goldberg らは Ir 錯体を用いた酢酸の水素化反応を報告しているが、アルコール生成物の他に、エステルが副生しており、その選択性は低い⁵⁰。

⁴⁹ J. Ullrich, B. Breit, *ACS Catal.* **2018**, 8, 785.

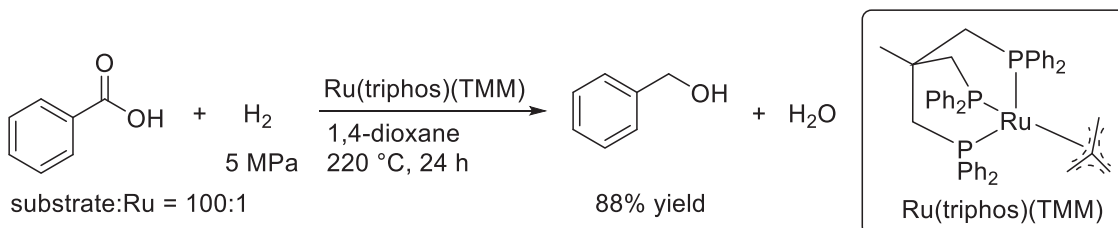
⁵⁰ T. P. Brewster, A. J. M. Miller, D. M. Heinekey, K. I. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 16022.

Scheme 1-37 ジカチオン性 Cp*Ir 触媒による酢酸の水素化反応



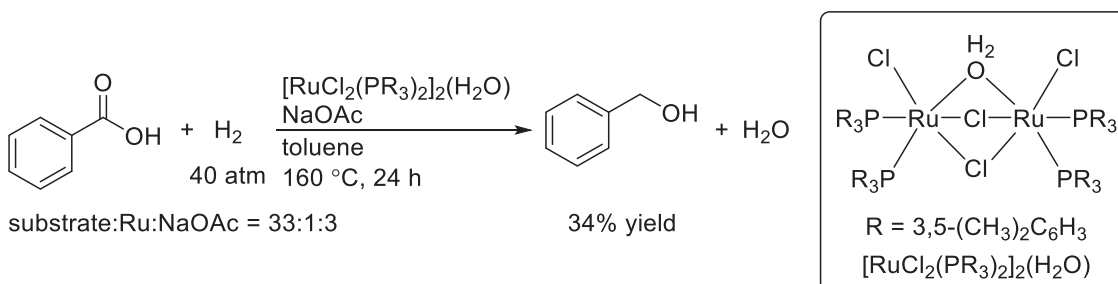
Leitner らは三座の triphos 配位子をもつ Ru 触媒を用いた安息香酸の水素化反応を行い 220 °C と高温条件ではあるものの、高選択的にベンジルアルコールを得ている (Scheme 1-38)⁵¹。

Scheme 1-38 triphos-Ru 錯体による安息香酸の水素化反応



斎藤らは、単座ホスフィンをもつ Ru 二核錯体が安息香酸類の水素化反応によるベンジルアルコール合成に有用であることを報告している (Scheme 1-39)⁵²。基質の安息香酸がカルボキシラト配位子として Ru に配位した状態から配位圏内で還元がおくとされている。

Scheme 1-39 単座ホスフィンをもつ二核 Ru 錯体を用いた安息香酸の水素化反応



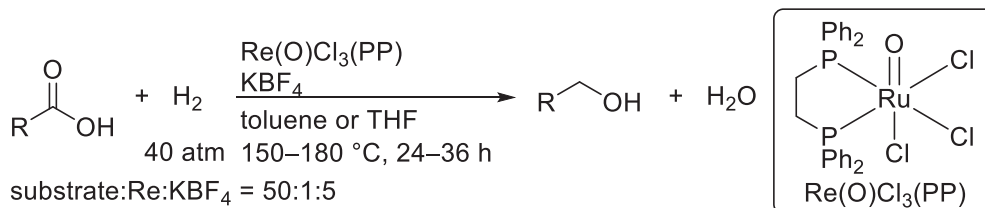
2017 年には、ジホスフィンをもつ Re 錯体が種々のカルボン酸の水素化反応に適用された (Scheme 1-40)⁵³。上述の Ru 錯体触媒系と同様に内圏メカニズムで還元が進行する。

⁵¹ T. vom Stein, M. Meuresch, D. Limper, M. Schmitz, M. Hölscher, J. Coetzee, D. J. Cole-Hamilton, J. Klankermayer, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 13217.

⁵² M. Naruto, S. Saito, *Nat. Commun.* **2015**, 6, 8140.

⁵³ M. Naruto, S. Agrawal, K. Toda, S. Saito, *Sci. Rep.* **2017**, 7, 3425.

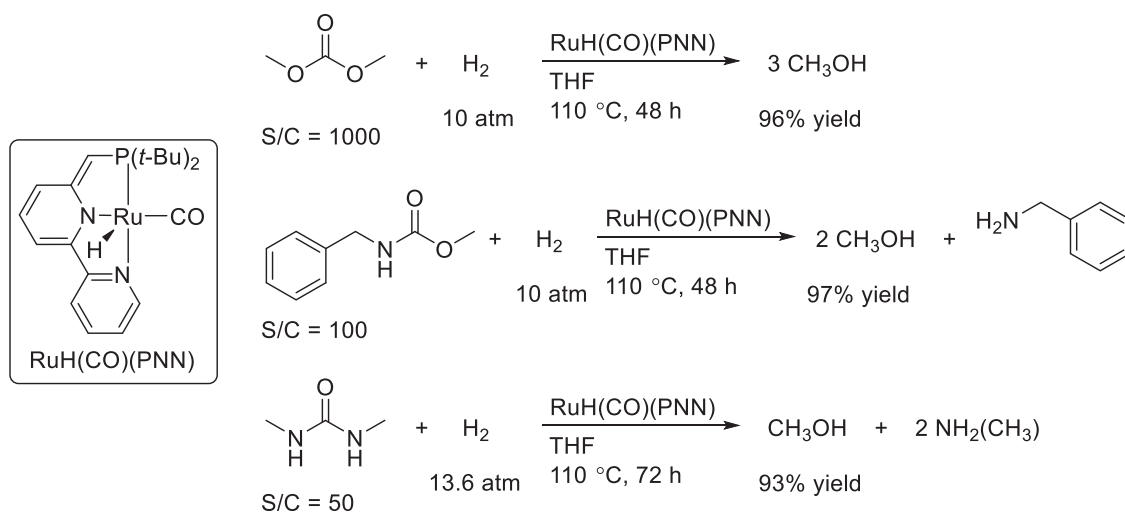
Scheme 1-40 Re 錯体触媒によるカルボン酸の水素化反応



(5) カーボネート・カーバメート・ウレアの還元反応

カーボネート・カーバメート・ウレアなどの炭酸誘導体の触媒的水素化反応は、2011 年、Milstein らにより初めて報告された (Scheme 1-41)⁵⁴。水素圧 10–13.6 atm、反応温度 110 °C、THF 溶媒を標準条件とし、炭酸ジメチルの水素化反応では、基質／触媒比 1000、反応時間 48 時間で定量的にメタノールが得られる。また、*N*-ベンジルカルバミン酸メチルの水素化反応では、基質／触媒比 100、反応時間 48 時間で定量的にメタノールとベンジルアミンが得られる。さらに、*N,N'*-ジメチルウレアについても、基質／触媒比 50、反応時間 72 時間の条件で水素化反応が効率よく進行し、高収率でメタノールとメチルアミンが得られる。

Scheme 1-41 ピンサー型 Ru 錯体触媒による炭酸誘導体の水素化反応

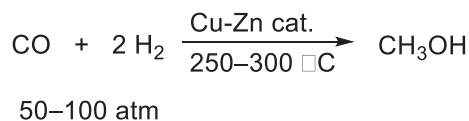


本触媒系は、メタノール合成の代替法として期待される。すなわち、Scheme 1-42 に示すように、高温・高圧条件下、合成ガスからメタノールを合成する従来の手法に代わり、二酸化炭素と 2 当量のメタノールから触媒的に炭酸ジメチルを合成した後、本触媒系による水素化反応により、温和な反応条件で 3 当量のメタノールを得ることができる。

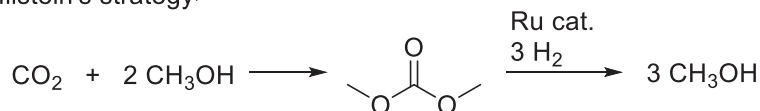
⁵⁴ カーボネート・カーバメートの水素化反応: E. Balaraman, C. Gunanathan, J. Zhang, L. J. W. Shimon, D. Milstein, *Nature Chemistry* **2011**, 3, 609. ウレアの水素化反応: E. Balaraman, Y. Ben-David, D. Milstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 11702.

Scheme 1-42 二酸化炭素の還元によるメタノール合成

<Conventional method>

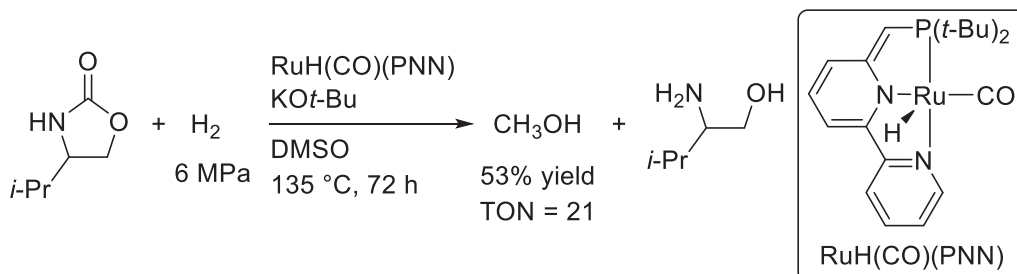


<Milstein's strategy>



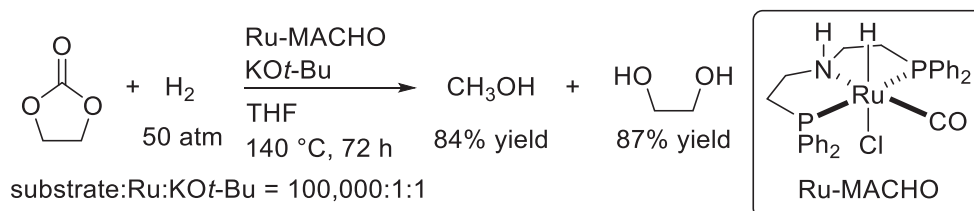
2015 年には、炭酸セシウム触媒を用いた二酸化炭素とアミノエタノールの脱水環化反応による環状ウレタン合成と、この環状ウレタンの水素化反応によるメタノール合成をワンポットで実証した⁵⁵。この Ru 触媒系では、二酸化炭素ガス存在下では環状ウレタンの水素化反応が進行しないため、環状ウレタン生成後に気相を置換する必要がある。また、ウレタン化合物のカルボニル炭素の求電子性が低いため、その加水素分解は難しく、メタノールの生成効率は TON = 21 に留まっている (Scheme 1-43)。

Scheme 1-43 環状ウレタンの水素化反応によるメタノール合成



同様のメタノール合成戦略は、Ding らによっても提唱されている。二酸化炭素とエチレンオキシドから容易に調製できるエチレンカーボネートを水素化反応に供し、Ru-MACHO 錯体が高活性を示すことを報告している (Scheme 1-44)⁵⁶。

Scheme 1-44 エチレンカーボネートの水素化反応によるメタノール合成



⁵⁵ J. R. Khusnutdinova, J. A. Garg, D. Milstein, *ACS Catal.* **2015**, 5, 2416.

⁵⁶ Z. Han, L. Rong, J. Wu, L. Zhang, Z. Wang, K. Ding, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 13041.

しかし、二酸化炭素からこれらの炭酸誘導体を経由して直接的にメタノールを合成している例はない。実際には、次項で紹介するギ酸誘導体を経由する直接的な二酸化炭素からメタノールへの変換の方が効率的である。

(6) 二酸化炭素の水素化反応

最近、二酸化炭素の水素化反応によるギ酸、あるいは、メタノールへの変換は、C1 資源の有効利用の観点で注目されている分野である。Scheme 1-45 に示すように、炭素原子の酸化状態が+4 の二酸化炭素から、1 分子の水素が付加したギ酸が生成する。Table 1-1 に示すように、ギ酸への変換は熱力学的に不利であるため、カルボン酸の状態では通常単離されないが、反応条件によっては多様なギ酸誘導体として得ることができる。例えば、塩基性条件においてギ酸塩が得られるほか、アルコール性媒体中では、ギ酸との脱水縮合によりギ酸エステルが生成しうる。同様に第 1 級あるいは第 2 級アミンの存在下ではギ酸アミドが生成する。これらギ酸誘導体は、さらに 1 分子の水素と反応するとホルムアルデヒドを中間体として形成し、3 分子目の水素付加により、酸化状態+1 のメタノールまで還元される。二酸化炭素からメタノールへの変換では、これまで述べてきたカルボン酸誘導体やカルボニル化合物が中間体として生成しており、効率的な変換には各過程の活性化エネルギーを下げる触媒設計が必要になると同時に、目的のメタノールのみを選択的に得る工夫が必要である。

Scheme 1-45 二酸化炭素の水素化反応により得られる化合物群

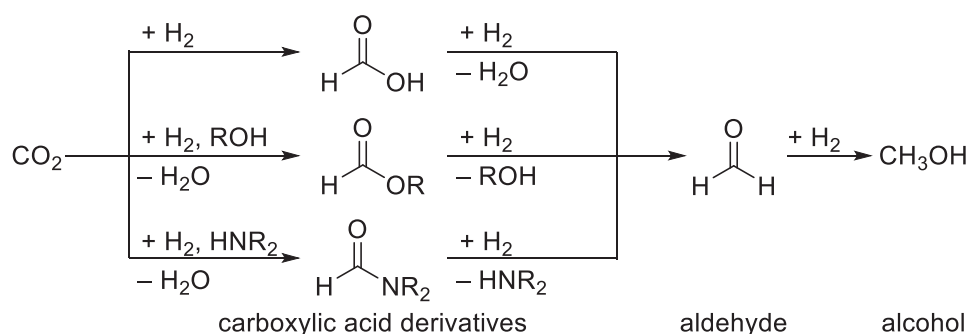


Table 1-1 二酸化炭素還元熱力学⁵⁷

| | | | | | | | ΔG° (kJ/mol) |
|---------------------|---|----------------------|---|------------------------|---|------------------------|---------------------------|
| CO ₂ (g) | + | H ₂ (g) | → | HCO ₂ H (l) | | | 32.8 |
| CO ₂ (g) | + | H ₂ (g) | → | CO (g) | + | H ₂ O (l) | 20.4 |
| CO ₂ (g) | + | 3 H ₂ (g) | → | CH ₃ OH (l) | + | H ₂ O (l) | −9.5 |
| CO ₂ (g) | + | 4 H ₂ (g) | → | CH ₄ (g) | + | 2 H ₂ O (l) | −130.8 |

⁵⁷ (a) W.-H. Wang, Y. Himeda, J. T. Muckerman, G. F. Manbeck, E. Fujita, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 12936. (b) S. Roy, A. Cherevotan, S. C. Peter, *ACS Energy Lett.* **2018**, *3*, 1938.

二酸化炭素の水素化反応としては、不均一系固体触媒によるメタノールへの変換が古くから探求されてきたが、上述のような複数過程を経る変換であるために、現在の触媒技術をもってしても 250 °C 程度の高温条件が必要である。この温度域では、Table 1-1 の条件の熱力学パラメータとは異なり生成系が気相となるため、メタノール生成の熱力学的な利得が小さくなる。そのため、化学選択性の制御は難しく、一酸化炭素やメタンの生成が競合してくる。特に、逆水性ガスシフト反応による一酸化炭素の副生は不均一系メタノール合成における低選択性の主要因となっている。一般的には Cu-Zn 系触媒が比較的高選択的な触媒として知られており、シリカやアルミナ、ジルコニアといった種々の担体に固定された Cu-Zn 系触媒の最適な反応条件やメタノール選択性が報告されている⁵⁸。なかでも、工業的な水素化触媒として多用されている Cu/ZnO/Al₂O₃ に関して活性種の同定が進み、Cu 粒子表面に形成される Cu-Zn 合金が活性点として作用することが明らかになっている⁵⁹。最近では、より高活性な触媒として、化学蒸着により調製した Cu-CeO_x 界面を活性点とする Cu/CeO_x/TiO₂(110)触媒⁶⁰や、ハイスループットスクリーニングにより見いだされた Cu-Ga₂O₃-Ho₂O₃/γ-Al₂O₃ 触媒⁶¹が報告されているが、温度条件は緩和されておらず実用的な触媒は開発途上といえる。

一方、均一系金属錯体触媒を用いた炭素一酸素不飽和結合の水素化反応では、これまで紹介してきたように室温から 200 °C 程度までの、熱力学的にメタノール生成に有利な低温条件が適用できる。低温条件においては、一酸化炭素の生成を伴うことなく選択的にメタノールを合成できる点においても優位性がある。その際、ギ酸誘導体中間体を効率よく水素化可能な触媒設計が鍵になる。

これまで、主に Ru や Ir を用いた遷移金属錯体触媒が二酸化炭素からギ酸誘導体への水素化に高活性かつ高選択的であることが報告されている。例えば、野依、碓屋らは、ホスフィン-Ru 錯体を用いた、超臨界二酸化炭素中での二酸化炭素の水素化反応を開発し、高効率なギ酸アミド合成を達成している (Scheme 1-46)⁶²。

⁵⁸ W. Wang, S. Wang, X. Ma, J. Gong, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 3703.

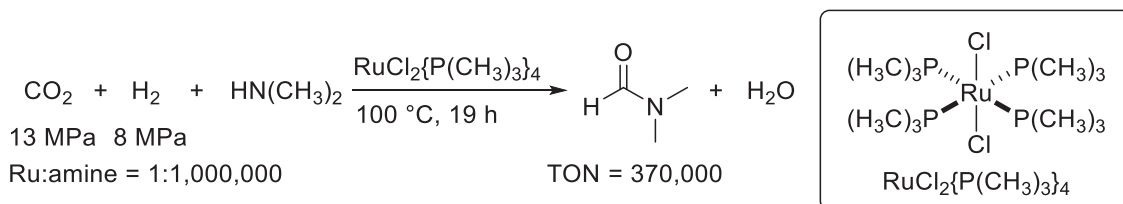
⁵⁹ M. Behrens, F. Studt, I. Kasatkin, S. Kühl, M. Hävecker, F. Abild-Pedersen, S. Zander, F. Girgsdies, P. Kurr, B.-L. Kniep, M. Tovar, R. W. Fischer, J. K. Nørskov, R. Schlögl, *Science*, **2012**, 336, 893.

⁶⁰ J. Graciani, K. Mudiyanse, F. Xu, A. E. Baber, J. Evans, S. D. Senanayake, D. J. Stacchiola, P. Liu, J. Hrbek, J. Fernández Sanz, J. A. Rodríguez, *Science* **2014**, 345, 546.

⁶¹ B. Zohour, I. Yilgor, M. A. Gulgun, O. Birer, U. Unal, C. Leidholm, S. Senkan, *ChemCatChem* **2016**, 8, 1464.

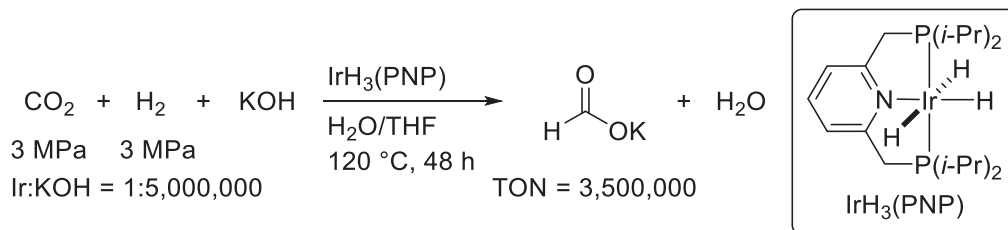
⁶² P. G. Jessop, Y. Hsiao, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8851.

Scheme 1-46 単座ホスフィンをもつ Ru 錯体による超臨界二酸化炭素中における DMF 合成



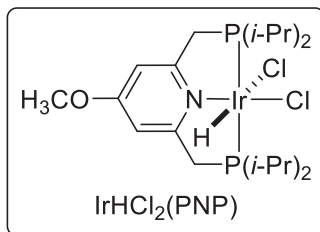
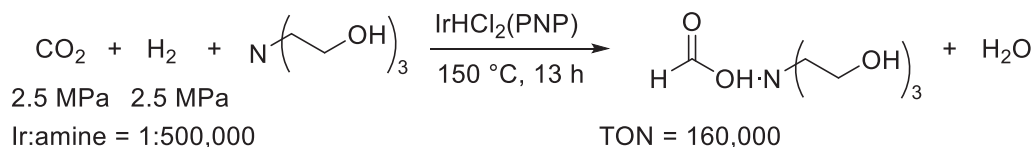
また、野崎らは PNP ピンサー骨格をもつ Ir 錯体触媒を用いると、ギ酸カリウム合成の触媒回転数が 3,500,000 に達することを報告している (Scheme 1-47)⁶³。

Scheme 1-47 PNP ピンサー Ir 錯体を用いた二酸化炭素の水素化反応によるギ酸カリウム合成



塩基としてアミンを用いた場合は、ギ酸のアミン塩が得られる。ギ酸生成物としてカリウム塩を得るよりも活性は通常低くなるが、生成物の蒸留操作によりギ酸が単離可能である。野崎らは、構造を改良した PNP ピンサー型 Ir 錯体とトリエタノールアミンを塩基として用いて、ギ酸塩を TON = 160,000 で得ている (Scheme 1-48)⁶⁴。

Scheme 1-48 PNP ピンサー Ir 錯体を用いた二酸化炭素の水素化反応によるギ酸塩合成

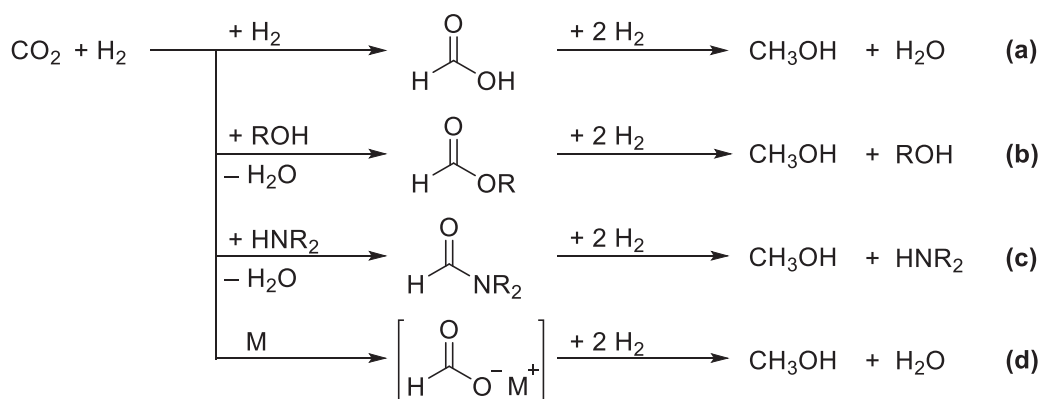


⁶³ R. Tanaka, M. Yamashita, K. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14168.

⁶⁴ W. Aoki, N. Wattanavinnin, S. Kusumoto, K. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2016**, *89*, 113.

最近では、既述のエステルやカルボン酸アミドの加水素分解に適用できる高活性な水素化触媒開発が進展したため、ギ酸誘導体よりもさらに酸化状態の低いメタノールへの変換に関心が集まるようになった。先に Table 1-1 に示したように、二酸化炭素と水素分子からメタノールと水が生成する反応は発熱的であるものの、複数の炭素—酸素結合の切断を伴うため、速度論的に非常に難しい反応である。そのため、温和な条件下でのメタノール合成において、活性化エネルギーの障壁を下げる適切な反応経路の選択と、それを実現する緻密な分子触媒設計が重要である。これまでに報告された二酸化炭素からのメタノール合成系を中間体となり得るギ酸誘導体によって分類すると、Scheme 1-49 のようにまとめられる。

Scheme 1-49 種々のギ酸誘導体を経由する二酸化炭素水素化反応によるメタノール合成



(a) ギ酸を経由するメタノール合成

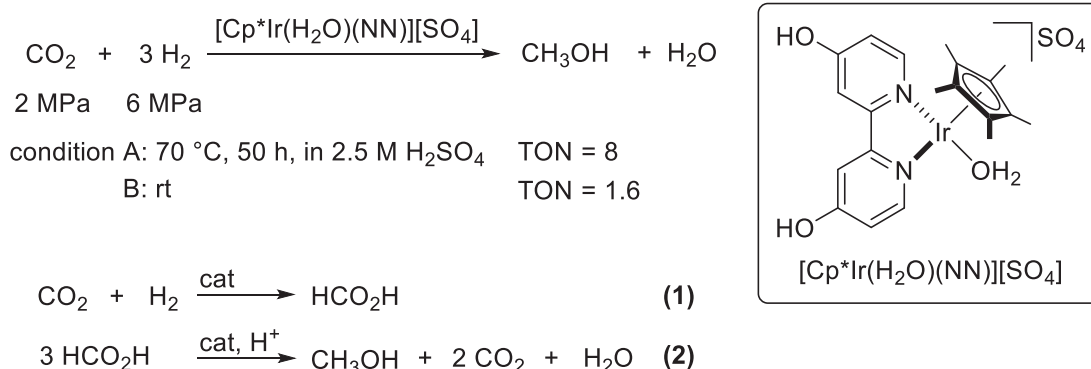
前項で示したように、カルボン酸誘導体の水素化還元の有効な均一系触媒の開発を契機として、二酸化炭素から段階的にギ酸類を経るメタノール合成が検討されるようになった。

姫田、Laurency らは、二酸化炭素からギ酸を経由するメタノール合成を報告している (Scheme 1-50)⁶⁵。この系では、ビピリジン配位子をもつジカチオン性 Cp^*Ir 錯体を用いて、水系での二酸化炭素の水素化反応によるギ酸生成(式 1)と、強酸性条件でのギ酸の不均化反応(式 2)によりメタノールを合成している。触媒として用いている Ir 錯体は系の酸性度により反応性が変化し、塩基性条件下では二酸化炭素の水素化反応によるギ酸塩生成に触媒活性を示し、酸性条件下では、ギ酸の分解による水素発生反応の触媒として有効であることがわかっている⁶⁶。この触媒系は、均一系金属触媒を用いた二酸化炭素からのメタノール合成を室温下、ワンポットで達成した初めての例である。しかし、その触媒活性は極めて低く、室温下での触媒回転数 (TON) は 1.6 にとどまる。また、反応温度 70 °C に上げ、2.5 M の硫酸酸性条件下において反応を行っても、50 h 後の TON は 8 であった。

⁶⁵ K. Sordakis, A. Tsurusaki, M. Iguchi, H. Kawanami, Y. Himeda, G. Laurency, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 15605.

⁶⁶ J. F. Hull, Y. Himeda, W. H. Wang, B. Hashiguchi, R. Periana, D. J. Szalda, J. T. Muckerman, E. Fujita, *Nat. Commun.* **2012**, 4, 383.

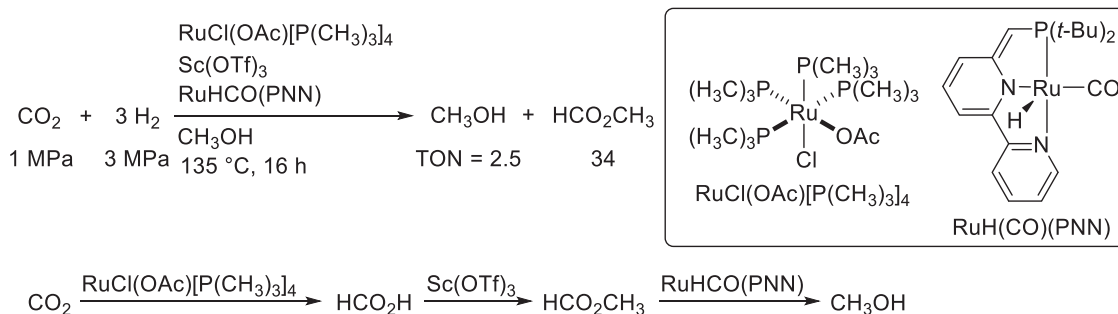
Scheme 1-50 ギ酸を経由するジカチオン性 Cp*Ir(NN)錯体を用いたメタノール合成



(b) ギ酸エステルを経由するメタノール合成

Sanford らは、2 種類の Ru 触媒とトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウムにより構成される三元系触媒を用いた、ギ酸メチルを経由するメタノール合成を報告している (Scheme 1-51)⁶⁷。この系では、RuCl(OAc)[P(CH₃)₃]₄ を用いた二酸化炭素の水素化反応によるギ酸生成と、Sc(OTf)₃ をルイス酸触媒としたギ酸のエステル化反応、そして RuHCO(PNN) によるギ酸エステルの水素化反応の三段階の反応によりメタノールを合成している。生成物にはギ酸メチルとメタノールが含まれるが、TON はそれぞれ、34、2.5 と低活性にとどまり、ギ酸エステル生成効率が低いことが示唆される。

Scheme 1-51 ギ酸メチルを経由する Ru, Sc, Ru 触媒を用いたメタノール合成



(c) ギ酸アミドを経由するメタノール合成

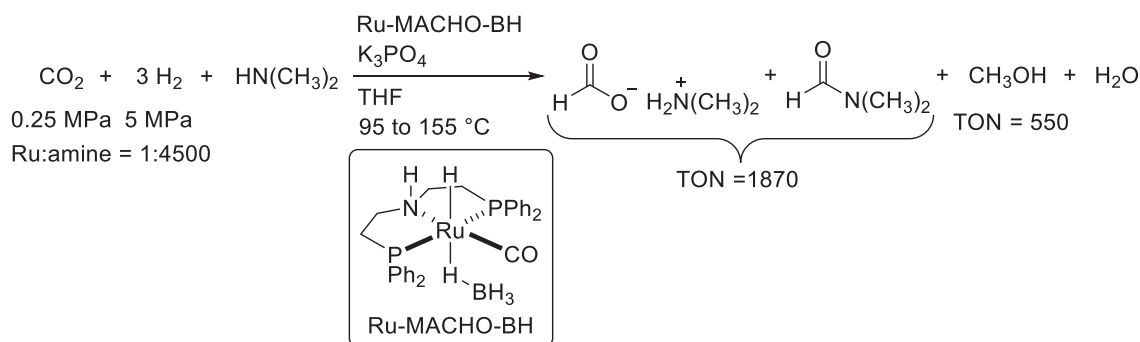
Sanford らは、ジメチルアミン存在下におけるギ酸アミドを経由するメタノール合成も報告している (Scheme 1-52)⁶⁸。この系では、Ru-MACHO 錯体を用いて、95 °C での二酸化炭素からのギ酸アミド生成と、続く 155 °C でのアミドの水素化反応によりメタノールを合成している。メタノールの生成効率は TON = 550 であり、先に紹介したギ酸経由やエステル

⁶⁷ C. A. Huff, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 18122.

⁶⁸ N. M. Rezayee, C. A. Huff, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 1028.

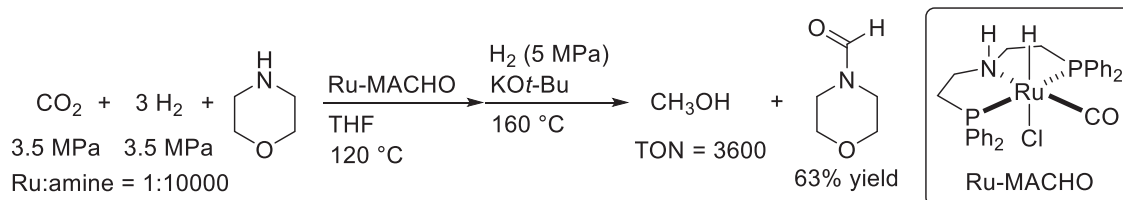
経由に比べ高効率である。しかし、この系はワンポットであるものの、反応開始から一定時間後に昇温を必要とする。また、活性向上のために無機塩基を添加する点など、反応条件に関して改善の余地が残されている。

Scheme 1-52 DMF を経由する Ru-MACHO-BH を用いたメタノール合成



Ding らは類似の $\text{PN}^{\text{H}}\text{P}$ ピンサー型 Ru 錯体を用い、アミンとしてモルホリンを用いたギ酸アミド経由でのメタノール合成を報告している (Scheme 1-53)⁶⁹。メタノール生成効率は $\text{TON} = 3600$ と高いが、一段階目の水素化反応によりギ酸アミドを合成した後、二段階目のアミドの水素化反応を行う前に、二酸化炭素を反応系から除き、塩基を添加して水素を再加圧する必要がある。

Scheme 1-53 N-ホルミルモルホリンを経由する Ru-MACHO を用いたメタノール合成

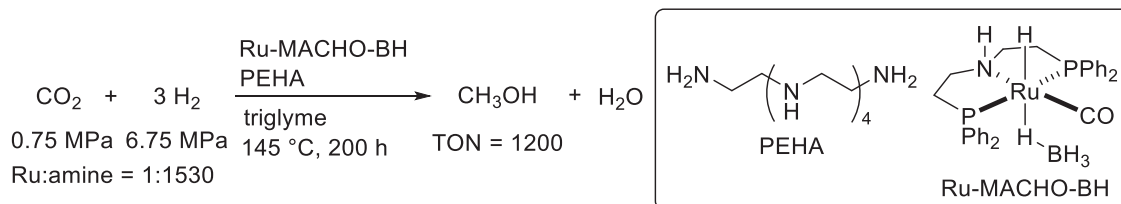


その後、Olah らは分子量の大きいポリアミンを用い、二酸化炭素をカルバミン酸塩として吸着させた後、水素化反応を行うとメタノールが生成すると報告した (Scheme 1-54)⁷⁰。この系では、蒸留によりメタノール生成物とアミンやギ酸誘導体との分離が可能である特徴をもつほか、触媒およびアミンの再利用実験を行っている。また、Sanford らの系と違い、反応途中で昇温する必要がなく、最初から高温条件でワンポット直接メタノール合成を達成している。

⁶⁹ L. Zhang, Z. Han, X. Zhao, Z. Wang, K. Ding, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 6186.

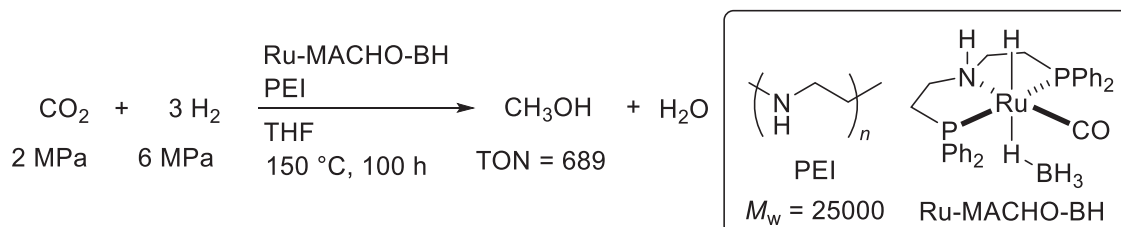
⁷⁰ J. Kothandaraman, A. Goeppert, M. Czaun, G. A. Olah, G. K. S. Prakash, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 778.

Scheme 1-54 ポリアミンを塩基媒体とする二酸化炭素水素化反応によるメタノール合成



Ru-MACHO 型の錯体触媒を利用する、ギ酸アミド経由でのメタノール合成は、他のギ酸誘導体を経由する反応と比べて効率が高い場合が多い。桑田研究室の吉村は、各種のアミンポリマーを反応場として用いた二酸化炭素の触媒的水素化反応によるメタノール合成をおこなった(Scheme 1-55)⁷¹。ポリエチレンイミン (PEI) 存在下の反応において Ru-MACHO-BH 錯体が高い活性を示し、CO₂ 圧を 2 MPa、H₂ 圧を 6 MPa として、THF 溶媒中、150 °C、20 h の条件においてメタノールを直接合成している。Ru 触媒に対するアミンポリマーの添加量を最適化すると、アミンユニットあたり約 3 当量のメタノールが得られ、Ru 触媒だけでなくアミン添加物も触媒的に作用し得ることを実証した。この反応系では、ポリマー上でギ酸誘導体を形成するため、反応混合物のろ過によりアミンポリマーが回収可能であり、生成物のメタノールを容易に分離することができる。

Scheme 1-55 PEI を塩基媒体とする二酸化炭素水素化反応によるメタノール合成



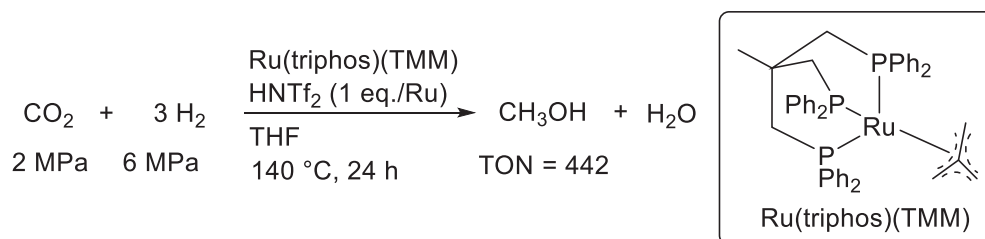
(d) 直接メタノール合成系（反応中間体として生じるホルマト錯体の直接還元を経由）

Leitner らはトリホスフィン配位子 (triphos) をもつ Ru 触媒を用いた直接メタノール合成を報告している (Scheme 1-56)⁷²。この系では、TON = 442 でメタノールが生成しているほか、有機相と水相の相分離を利用した触媒の回収・再利用も行っている。また、反応中間体モデルの理論計算により、錯体上（配位圏内）で二酸化炭素から生じるホルマト配位子の還元が進行し、メタノールを与える機構を提案している。

⁷¹ A. Yoshimura, R. Watari, S. Kuwata, Y. Kayaki, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, 2375.

⁷² S. Wesselbaum, V. Moha, M. Meuresch, S. Brosinski, K. M. Thenert, J. Kothe, T. vom Stein, U. Englert, M. Hölscher, J. Klankermayer, W. Leitner, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 693.

Scheme 1-56 種々のギ酸誘導体を経由する二酸化炭素水素化反応によるメタノール合成



このように種々のギ酸誘導体を中間体とするメタノール合成が、主にピンサー型配位子を有する Ru 錯体により達成されており、140～160 °C 程度の条件で活性を示す。

上述したように Ru, Ir に代表される金属種と多座配位子を基本として緻密に設計された堅牢な触媒により、これまで難しいとされてきたカルボン酸誘導体や二酸化炭素の変換が高効率に行われるようになってきている。

第三節 3d 遷移金属を利用した炭素—酸素不飽和結合の水素化反応

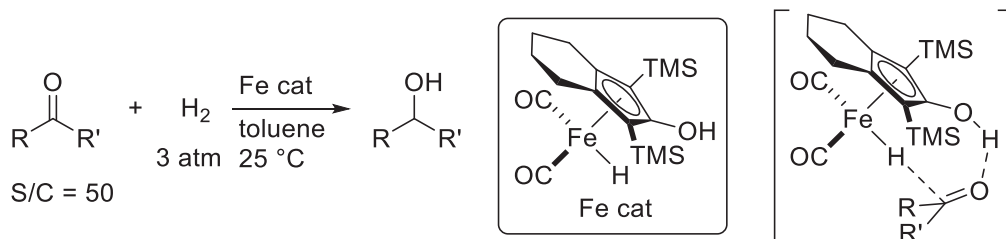
第一項 Fe、Mn、Co、Ni 錯体触媒を利用した炭素—酸素不飽和結合の水素化反応

前節までに、主に Ru、Rh、Ir を中心金属とする水素化触媒について述べた。特に、カルボン酸誘導体などの難還元性の炭素—酸素結合の還元に対して、Ru 錯体が有効な分子触媒として開発されている。その触媒設計として、PN^{HP}-ピンサー型配位子に代表される多座配位子を適用することで、堅牢かつ高活性な触媒が多数報告されている。

Ru 錯体における多座配位子設計は、3d 遷移金属を利用した分子触媒設計にも大きく寄与している。3d 遷移金属は、Ru や Ir と比べ資源量が豊富で安価な金属種として、近年の錯体触媒開発において注目されている。特に、冒頭で述べた均一系触媒のバルクケミカル生産を視野に入れると、入手容易な金属種の利用は大きな意義がある。堅牢な分子触媒を形成する多座配位子は、一般に置換活性で不安定な 3d 遷移金属錯体を利用するうえで重要な研究戦略といえる。分子状水素の均等開裂による古典的な水素の活性化手法に代わり、水素の不均等開裂によるヒドリド金属種の生成に関する理解が深まり、3d 遷移金属錯体を水素化反応に適用する例が報告されるようになった。本節では、Mn、Fe、Co、Ni、Cu を中心金属とする均一系水素化触媒の開発動向を概観し、本研究で取り組むべき課題を抽出した。

Fe 錯体を用いた炭素—酸素不飽和結合の水素化反応は、Casey らにより 2007 年に初めて見いだされた⁷³。シクロペンタジエノン配位子とする金属—配位子協働効果を利用することで、ケトン水素化反応が S/C = 50, 3 atm, 25 °C の条件で達成された (Scheme 1-57)。基質中に存在するエポキシドやエステルなど他の炭素—酸素結合は水素化をうけない。Fe 上のヒドリドと配位子上のヒドロキシプロトンが基質を活性化する協奏機能型のメカニズムが提唱されている。後年、de Vries らにより、シクロペンタジエノンをもつ Fe 錯体が活性化されたエステル基質の水素化反応に適用可能であることが示されている⁷⁴。

Scheme 1-57 シクロペンタジエノン骨格をもつ Fe 錯体によるケトンの水素化反応



⁷³ C. P. Casey, H. Guan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5816.

⁷⁴ P. Gajewski, A. Gonzalez-de-Castro, M. Renom-Carrasco, U. Piarulli, C. Gennari, J. G. de Vries, L. Lefort, L. Pignataro, *ChemCatChem* **2016**, 8, 3431.

その後、炭素—酸素不飽和結合の水素化反応に有効な数多くの Fe 錯体が開発された。多くは多座配位子設計に基づいており、代表的な構造を Figure 1-5 に示している。四座の PNP 配位子は、水素化反応系中においてその炭素—酸素二重結合が還元され、プロテックアミン部位を形成すると考えられている。プロテックアミン構造は、いずれの配位子においても中央の配位座に存在し、金属からの解離を防ぐ設計になっていると同時に、両端の配位座はホスフィンになっている。後述する Mn 錯体を用いた一例を除いて PN^{H} などの二座キレート配位子は今のところ用いられていない。

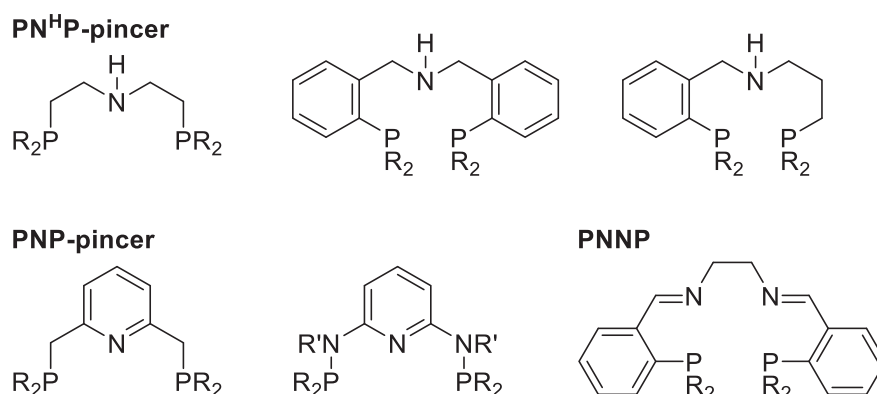
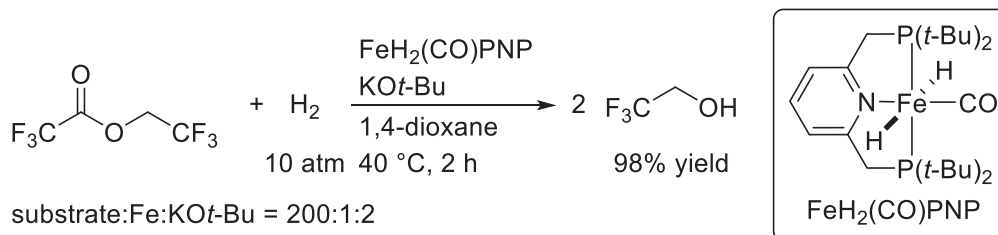


Figure 1-5 炭素—酸素不飽和結合の水素化反応に用いられた Fe 錯体の配位子構造

水素化反応の例として、ここでは難還元性のエステルの還元を紹介する。2014 年に Milstein らは、PNP ピンサー型配位子を有する Fe 錯体がフッ素置換されたエステルの水素化反応に活性があることを示した (Scheme 1-58)⁷⁵。

Scheme 1-58 PNP ピンサー型配位子をもつ Fe 錯体による活性化エステルの水素化反応



同年、Guan ら⁷⁶と Beller ら⁷⁷は独立に PN^{H} ピンサー型配位子をもつ Fe テトラヒドロボレート錯体を用いたエステルの水素化反応を報告した (Scheme 1-59)。注目すべき点とし

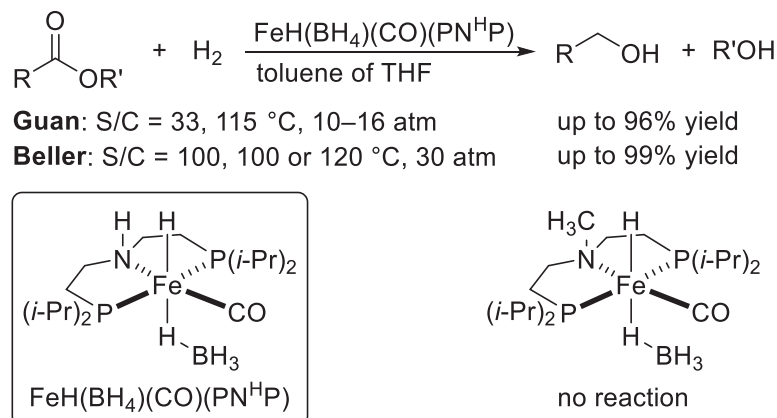
⁷⁵ T. Zell, Y. Ben-David, D. Milstein, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 4685.

⁷⁶ S. Chakraborty, H. Dai, P. Bhattacharya, N. T. Fairweather, M. S. Gibson, J. A. Krause, H. Guan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 7869.

⁷⁷ (a) S. Werkmeister, K. Junge, B. Wendt, E. Alberico, H. Jiao, W. Baumann, H. Junge, F. Gallou,

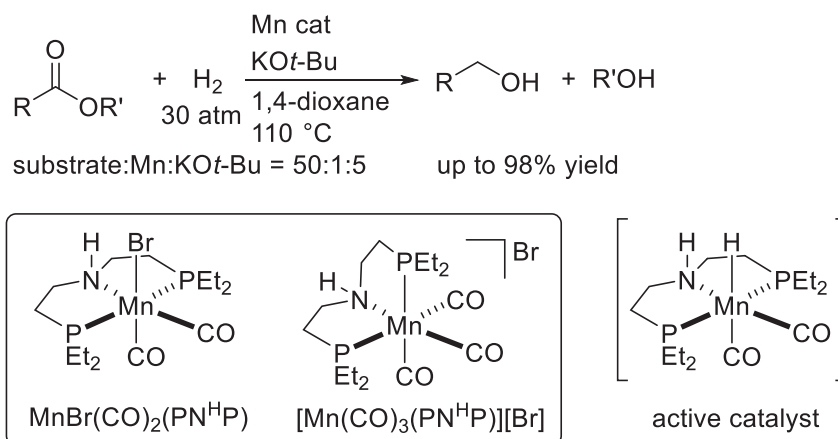
て、Beller らは、配位子上のプロティックアミンをメチル基に置換した Fe 錯体では全く水素化反応が進行しないことを明らかにしている。したがって、この Fe 触媒系においても Ru 触媒系で有効だったプロティックアミン—金属による協奏的な基質の還元がおきていると考えられる。

Scheme 1-59 PN^HP ピンサー型配位子をもつ Fe 錯体によるエステルの水素化反応



ホスフィン上がエチル基で置換されたほぼ同等の構造の PN^HP ピンサー型配位子が Mn 錯体によるエステルの水素化反応に適用されている (Scheme 1-60)⁷⁸。ジカルボニル錯体、カチオン性トリカルボニル錯体ともに水素化反応を促進し、いずれも触媒活性種であるヒドリドジカルボニル錯体が系中で形成されることが計算化学により示唆されている。

Scheme 1-60 PN^HP ピンサー型配位子をもつ Mn 錯体によるエステルの水素化反応

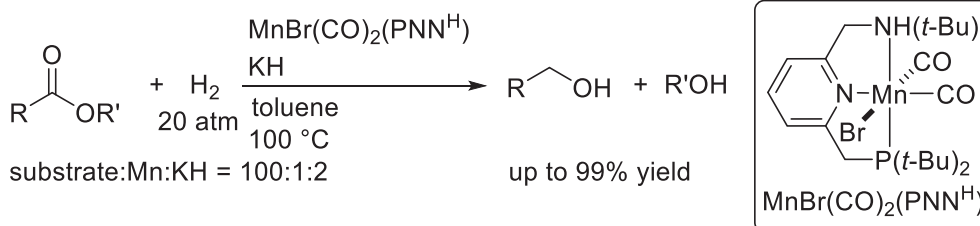


M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 8722. (b) S. Elangovan, B. Wendt, C. Topf, S. Bachmann, M. Scalone, A. Spannenberg, H. Jiao, W. Baumann, K. Junge, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 820.

⁷⁸ S. Elangovan, M. Garbe, H. Jiao, A. Spannenberg, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 15364.

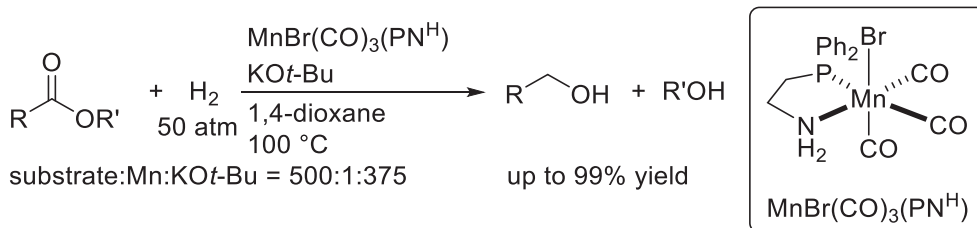
Milstein らも Mn 錯体によるエステルの水素化反応を報告している (Scheme 1-61)⁷⁹。彼らがこれまで開発してきた PNN ピンサー型配位子と異なり、本触媒系に適用された配位子はプロテックアミンを有している (PNN^H ピンサー型)。実際に、本触媒系ではピリジル基の芳香環化/脱芳香環化を伴う金属-配位子協働効果ではなく、プロテックアミン-Mn ヒドリドによる基質の還元が進行すると考えられている。

Scheme 1-61 PNN^H ピンサー型配位子をもつ Mn 錯体によるエステルの水素化反応



Beller、Pidko らは、ホスフィノアミンキレート配位子 (PN^H配位子) がエステルの水素化反応に資する有効な配位子であることを示した (Scheme 1-62)⁸⁰。3d 遷移金属を利用した炭素-酸素不飽和結合の水素化反応において、二座キレート配位子が適用された初めての例である。

Scheme 1-62 PN^H キレート配位子をもつ Mn 錯体によるエステルの水素化反応



Co 錯体については、三座配位子設計によるエステルの水素化反応が三例報告されている。2015 年に Milstein らは、Mn 錯体の事例と同じ構造の PNN^H ピンサー型配位子をもつ Co 錯体がエステルの水素化反応に活性を示すことを報告した (Scheme 1-63)⁸¹。特徴的な点として、プロテックアミンをもつピンサー型配位子が、他の PNP あるいは PNN 配位

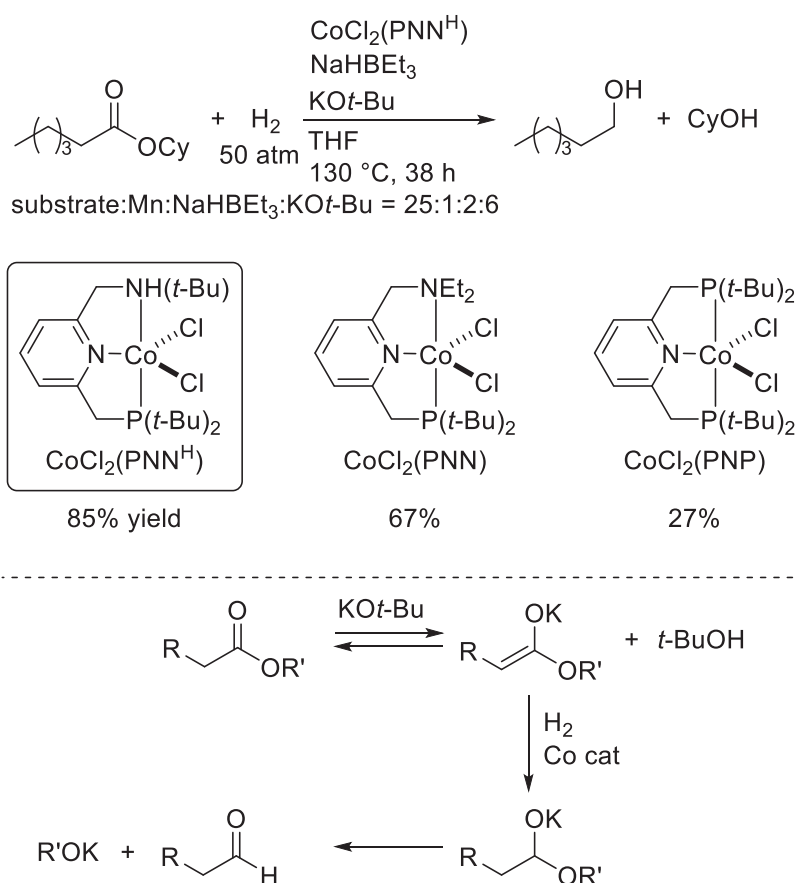
⁷⁹ N. A. Espinosa-Jalapa, A. Nerush, L. J. W. Shimon, G. Leituss, L. Avram, Y. Ben-David, D. Milstein, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 5934.

⁸⁰ R. van Putten, E. A. Uslamin, M. Garbe, C. Liu, A. Gonzalezde-Castro, M. Lutz, K. Junge, E. J. M. Hensen, M. Beller, L. Lefort, E. A. Pidko, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 7531.

⁸¹ D. Srimani, A. Mukherjee, A. F. G. Goldberg, G. Leituss, Y. Diskin-Posner, L. J. W. Shimon, Y. Ben David, D. Milstein, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 12357.

子よりも高活性である点があげられる。しかしながらその優位性はわずかであり、本触媒系は必ずしもプロテックアミン—Co ヒドリドによる基質の還元が活性の向上に寄与しているとはいえない。また、本触媒系が適用可能な基質は、カルボニルα位にプロトンを有する基質に限られており、塩基により基質が異性化したエノールの炭素—炭素二重結合の還元を経て、水素化反応が進行していると考えられている。

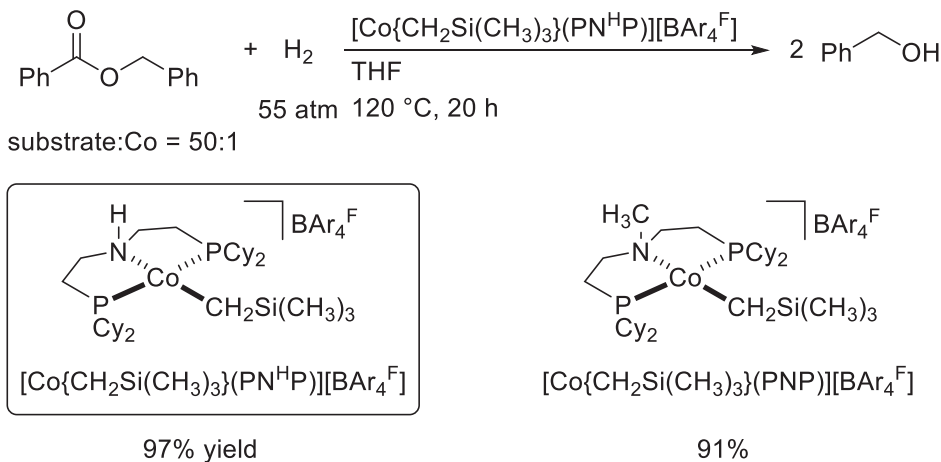
Scheme 1-63 PNN^H ピンサー型配位子をもつ Co 錯体によるエステルの水素化反応



一方 Jones らは、PN^HP ピンサー型配位子をもつ Co 錯体を合成し、エステルの水素化反応に適用した (Scheme 1-64)⁸²。安息香酸エステルなどカルボニルα位にプロトンをもたない基質も水素化可能である。この触媒系でもプロテックアミン部位をもたない配位子が同等の活性を示しており、プロテックアミン—Co ヒドリドによる協奏機能型の過程で進行しているとは必ずしもいえない。

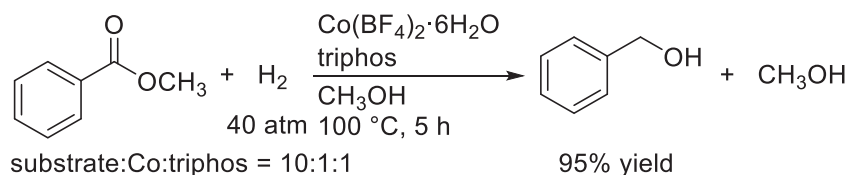
⁸² J. Yuwen, S. Chakraborty, W. W. Brennessel, W. D. Jones, *ACS Catal.* **2017**, 7, 3735.

Scheme 1-64 PN^HP ピンサー型配位子をもつ Co 錯体によるエステルの水素化反応



Elsevier, de Bruin らは、三座ホスフィン triphos と Co(BF₄)₂·6H₂O からなる二元系触媒を報告した (Scheme 1-65)⁸³。Scheme 1-24 に示した Ru 錯体の例と同様に、基質の配位と金属ーヒドリド結合への挿入により反応が進行していると考えられる。

Scheme 1-65 三座ホスフィンをもつ Co 錯体触媒によるエステルの水素化反応



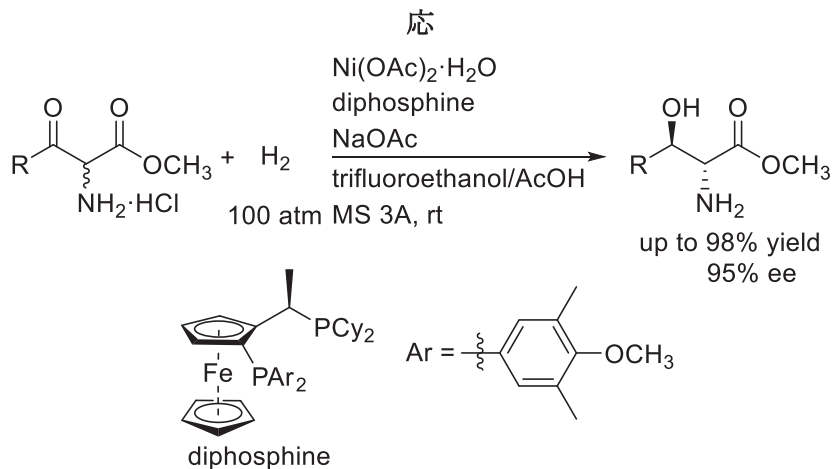
Mn、Fe、Co にみられる六配位構造を基本とする 3d 遷移金属錯体について、多座配位子設計による炭素ー酸素不飽和結合に対する水素化反応の研究開発が進んでいる。Ru における配位子設計がそのまま適用された例が多いが、各々の金属種に特徴的な配位子設計が行われた例もある。注目すべき点として、Ru 錯体によるエステル水素化反応において威力を発揮していたプロティックアミン配位子を鍵とする協奏機能型の触媒が、Mn および Fe 錯体において同様には有効にはたらいっている一方、Co 錯体では必ずしもプロティックアミン配位子の効果は確認できていないことがあげられる。

Ni 錯体による炭素ー酸素不飽和結合の水素化反応は、ケトン基質に限られる。2008 年に濱田らは、ラセミ体ケトエステル基質の動的速度論的光学分割 (DKR) を伴う水素化反応を報告した (Scheme 1-66)⁸⁴。DKR については、第二章で詳細を述べる。

⁸³ T. J. Korstanje, J. Ivar van der Vlugt, C. J. Elsevier and B. de Bruin, *Science* **2015**, 350, 298.

⁸⁴ Y. Hamada, Y. Koseki, T. Fujii, T. Maeda, T. Hibino, K. Makino, *Chem. Commun.* **2008**, 6206.

Scheme 1-66 ジホスフィン-Ni によるラセミ体ケトエステルの DKR を伴う不斉水素化反応



第二項 Cu 触媒を利用した炭素—酸素不飽和結合の水素化反応

上記の金属種と異なり、Cu 触媒による炭素—酸素不飽和結合の水素化反応の研究開発は不均一系で古くから探求されている。1920 年代に考案された Co や Ni のラネー合金に代表されるスポンジ触媒において、Co 触媒はニトリルなど炭素—窒素不飽和結合の水素化反応、Ni 触媒は炭素—硫黄結合など比較的極性の小さい結合の還元／開裂にそれぞれ有効であることが経験的に知られている。一方、ラネー-Cu はアルデヒドの水素化反応に活性を示し、炭素—酸素不飽和結合の還元で Cu 触媒が有効であることが示唆されていた。炭素—酸素結合の水素化反応において最も利用されてきた古典的な Cu 触媒が Cu クロマイト (CuO/CuCr₂O₄) である。1931 年に Adkins らが CuO/CuCr₂O₄ がアルデヒドとケトンの水素化反応に有効であることを初めて示した⁸⁵。反応条件は水素圧が 100–150 気圧、温度が 150–180 °C であり、検討されたほとんどの基質が 3 h でほぼ完全にアルコールに転化する。エステル類の水素化反応も同年報告されたが、220 気圧、250 °C という相当に過酷な条件を要する⁸⁶。Cu クロマイトのほか、Cu/SiO₂、Cu/Al₂O₃ や二酸化炭素の水素化反応に有効な Cu-Zn 系触媒が研究されてきた。これらの触媒を用いた炭素—酸素結合の水素化反応の例を Table 1-2 にまとめる。フルフラールは Cu クロマイトにより、アルデヒド基が還元されてフルフリルアルコールに転化する (entry 1)。一方、Cu/Zn/Al/Ca/Na を触媒として用いると、250 °C、1 atm の条件でフルフリルアルコールのアルコールの還元まで水素化反応が進行し、2-メチルフランが主生成物として得られる (entry 2)⁸⁷。同様に、グリセロールの水素化反応では、Cu クロマイト⁸⁸や Cu/Al₂O₃ 触媒⁸⁹により、1 位の炭素—酸素結合が切断

⁸⁵ H. Adkins, R. Connor, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, 53, 1091.

⁸⁶ H. Adkins, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, 53, 1095.

⁸⁷ H.-Y. Zheng, Y.-L. Zhu, B.-T. Teng, Z.-Q. Bai, C.-H. Zhang, H.-W. Xiang, Y.-W. Li, *J. Mol. Catal. A* **2006**, 246, 18.

⁸⁸ Z. Xiao, C. Li, J. Xiu, X. Wang, C. T. Williams, C. Liang, *J. Mol. Catal. A* **2012**, 365, 24.

⁸⁹ Y. Feng, H. Yin, L. Shen, A. Wang, Y. Shen, T. Jiang, *Chem. Eng. Technol.* **2013**, 36, 73.

第一章 序論

されて、1,2-プロパンジオールが得られる (entries 3 and 4)。エステル基の水素化反応では、いずれの触媒でも 200 °C 以上の高温条件を要するが、圧力条件には幅がある。レブリン酸エチルやスクシン酸ジエチルの水素化反応では、Cu クロマイト触媒による高温高压条件下で還元が進行し、それぞれ対応するジオールが得られる (entries 5 and 6)⁹⁰。シュウ酸ジメチルの水素化反応では、Cu/SiO₂ 触媒が比較的有効な触媒であり、19 atm の水素圧でエチレングリコールが高収率で得られる (entry 7)⁹¹。一酸化炭素や二酸化炭素の水素化反応に有効な Cu-Zn/Al₂O₃ が、ステアリン酸エチルに対して 30 気圧の条件で触媒として作用することが報告されている (entry 8)⁹²。カルボン酸の水素化反応の事例として、乳酸から 1,2-プロパンジオールへの変換⁹³、ならびに、プロピオン酸からプロパノールへの変換⁹⁴ が、それぞれ Cu/SiO₂, Cu/ZnO を用いて達成されているが、いずれも 200 °C 以上の高温を要している (entries 10 and 11)。

⁹⁰ H. Adkins, *Org. React.* **1954**, 1.

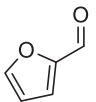
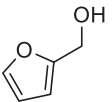
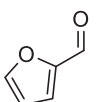
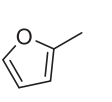
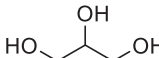
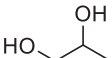
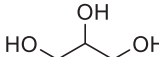
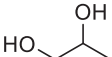
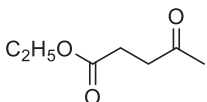
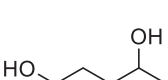
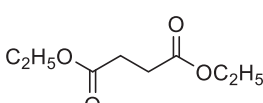
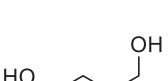
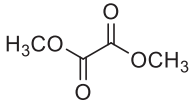
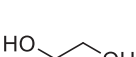
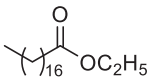
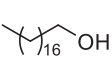
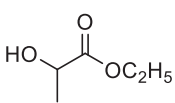
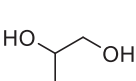
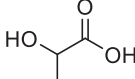
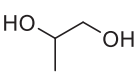
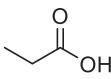
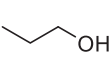
⁹¹ US Patent, US4614728.

⁹² L. He, H. Cheng, G. Liang, Y. Yu, F. Zhao, *Appl. Catal. A* **2013**, 452, 88.

⁹³ R. D. Cortright, M. Sanchez-Castillo, J. A. Dumesic, *Appl. Catal. B* **2002**, 39, 353.

⁹⁴ G. Vedage, K. Klier, *J. Catal.* **1982**, 77, 558.

Table 1-2 古典的な Cu 固体触媒を用いた炭素—酸素結合の水素化反応の例

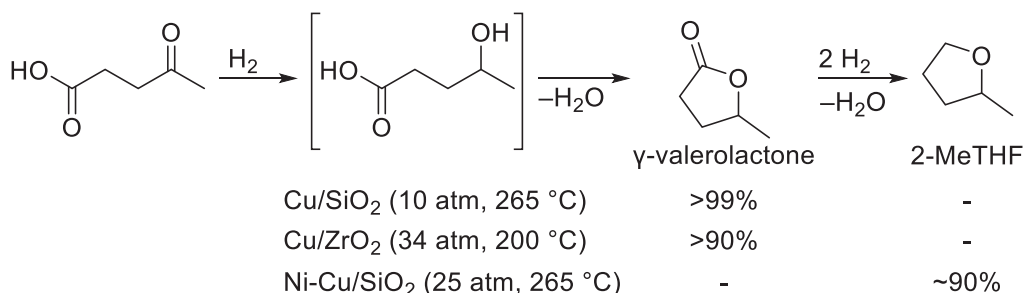
| Entry | Substrate | Product | Catalyst | P_{H_2} [atm] | T [°C] | t [h] | Yield [%] |
|-------|---|---|--------------------------------------|-----------------|----------|---------|-----------------|
| 1 |  |  | CuO/CuCr ₂ O ₄ | 100–150 | 150 | 2 | 100 |
| 2 |  |  | Cu/Zn/Al/Ca/Na | 1 | 250 | - | 87 |
| 3 |  |  | CuO/CuCr ₂ O ₄ | 41 | 210 | 10 | 85 |
| 4 |  |  | CuO/Al ₂ O ₃ | 1 | 180 | - | ~88 |
| 5 |  |  | CuO/CuCr ₂ O ₄ | 252 | 250 | 4 | 60 |
| 6 |  |  | CuO/CuCr ₂ O ₄ | 225 | 250 | 6.5 | 81 |
| 7 |  |  | Cu/SiO ₂ | 19 | 220 | - | 95 |
| 8 |  |  | Cu-Zn/Al ₂ O ₃ | 30 | 230 | 4 | >98 |
| 9 |  |  | CuO/CuCr ₂ O ₄ | 272 | 250 | 3.5 | 91 |
| 10 |  |  | Cu/SiO ₂ | 7 | 200 | - | 88 |
| 11 |  |  | Cu/ZnO | 75 | 250 | - | 63 ^a |

^a Conversion.

最近の不均一系 Cu 触媒の研究開発では、(a) 新規な担体の探索、(b) ナノ構造の制御、(c) バイメタリック触媒の利用が活発に検討されており、活性の向上や反応条件の緩和が可能になってきている。

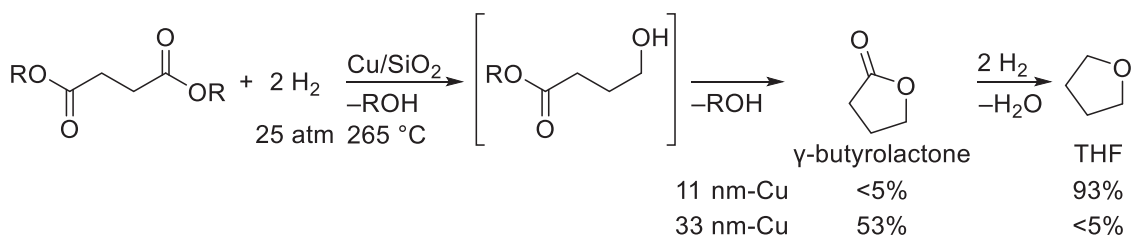
例えば、レブリン酸の水素化反応において、Cu/SiO₂ 触媒や Cu/ZrO₂ 触媒⁹⁵を用いるとケトン基の還元と脱水環化が進行して γ -バレロラクトンが 90%以上の高収率で得られるが、バイメタリックな Ni-Cu/SiO₂ 触媒を用いると、さらに γ -バレロラクトンの脱水的水素化反応が進行し、主生成物として 2-メチルテトラヒドロフランが 90%程度の高収率で得られることが、Hwang、Chang らにより報告されている (Scheme 1-67)⁹⁶。

Scheme 1-67 Cu 触媒ならびにバイメタリック Ni-Cu 触媒によるレブリン酸の水素化反応



また、担体上の Cu ナノ構造を制御し、反応の選択性を変化させた例として、Scheme 1-68 に示すスクシン酸ジメチルの水素化反応がある⁹⁷。平均 Cu 粒子径が 11 nm に制御された Cu/SiO₂ を用いるとテトラヒドロフランが 93%の高収率で得られるのに対し、平均 Cu 粒子径が 33 nm の Cu/SiO₂ では、同反応条件下 53%収率で γ -ブチロラクトンまでで反応が終了する。直接的な比較にならないものの、Cu クロマイトを用いたスクシン酸ジエチルの水素化反応 (Table 1-2, entry 6) に対して、圧力条件が大幅に緩和されている。

Scheme 1-68 ナノ構造制御された Cu/SiO₂ 触媒によるスクシン酸ジメチルの水素化反応



同様に、乳酸エチルの水素化反応による 1,2-プロパンジオールの合成においても、ナノ構造制御された Cu/SiO₂ 触媒の有用性が明らかになっている。Scheme 1-69 に示すように、Zhu ら⁹⁸、ならびに、Hwang、Chang ら⁹⁹により独立に報告された Cu/SiO₂ 触媒系では、定

⁹⁵ A. M. Hengne, C. V. Rode, *Green Chem.* **2012**, *14*, 1064.

⁹⁶ P. P. Upare, J.-M. Lee, Y. K. Hwang, D. W. Hwang, J.-H. Lee, S. B. Halligudi, J.-S. Hwang, J.-S. Chang, *ChemSusChem* **2011**, *4*, 1749.

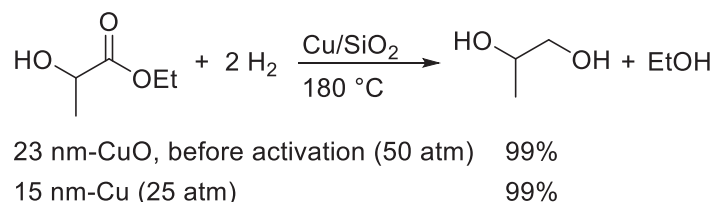
⁹⁷ P. Kasinathan, D. W. Hwang, U.-H. Lee, Y. K. Hwang, J.-S. Chang, *Catal. Commun.* **2013**, *41*, 17.

⁹⁸ L. Huang, Y. Zhu, H. Zheng, M. Du, Y. Li, *Appl. Catal. A* **2008**, *349*, 204.

⁹⁹ P. Kasinathan, J.-W. Yoon, D. W. Hwang, U.-H. Lee, J.-S. Hwang, Y. K. Hwang, J.-S. Chang, *Appl. Catal. A: Gen.* **2013**, *451*, 236.

量的にエステル基の水素化反応が進行し、Cu クロマイトを用いた場合 (Table 1-2, entry 9) と比べて水素圧と温度条件が格段に緩和されている。

Scheme 1-69 ナノ構造制御された Cu/SiO₂ 触媒による乳酸エチルの水素化反応



シュウ酸ジメチルの水素化反応では、種々の担体上の Cu 触媒が有効であることが示されている (Scheme 1-70)。六方晶シリカ (HMS)¹⁰⁰やゼオライトの HZSM-5¹⁰¹、フィロケイ酸塩ナノチューブ (CSNTs)¹⁰²、ならびに、メソポーラスシリカ SBA-15¹⁰³を担体とする比較的新規な担体が適用されている。これらの高活性だった Cu 触媒はナノ構造が制御されており、いずれも 10 nm 以下の平均 Cu 粒子径である。CSNTs やバイメタリック触媒でもある Cu-Au/SBA-15 においては、反応条件が均一系 Ru 錯体触媒にかなり近づいてきている。注目すべき点として Cu 粒子の Cu⁺/Cu⁰ 比の制御が Cu 固体触媒の開発において重要な要素となっていることがあげられる。Cu/SiO₂ 触媒を検討した例において、Cu⁺成分が多い触媒ほど高い活性を示している¹⁰⁴。Cu⁰ が分子状水素の均等開裂に寄与する一方で、Cu⁺ が基質の活性化に寄与すると考えられている。

¹⁰⁰ A. Yin, X. Guo, K. Fan, W.-L. Dai, *ChemCatChem* **2010**, 2, 206.

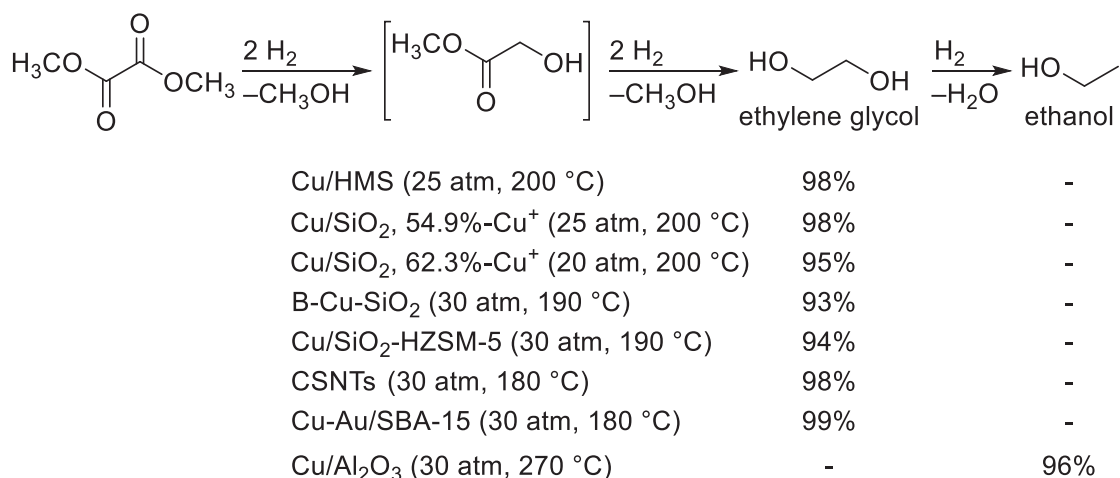
¹⁰¹ H. Lin, X. Zheng, Z. He, J. Zheng, X. Duan, Y. Yuan, *Appl. Catal. A* **2012**, 445–446, 287.

¹⁰² X. Gong, M. Wang, H. Fang, X. Qian, L. Ye, X. Duan, Y. Yuan, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 6933.

¹⁰³ Y. Wang, X. Duan, J. Zheng, H. Lin, Y. Yuan, H. Ariga, S. Takakusagi, K. Asakura, *Catal. Sci. Technol.* **2012**, 2, 1637.

¹⁰⁴ (a) L.-F. Chen, P.-J. Guo, M.-H. Qiao, S.-R. Yan, H.-X. Li, W. Shen, H.-L. Xu, K.-N. Fan, *J. Catal.* **2008**, 257, 172. (b) B. Zhang, S. Hui, S. Zhang, Y. Ji, W. Li, D. Fang, *J. Nat. Gas Chem.* **2012**, 21, 563.

Scheme 1-70 種々の担体上の Cu 固体触媒によるシュウ酸ジメチルの水素化反応

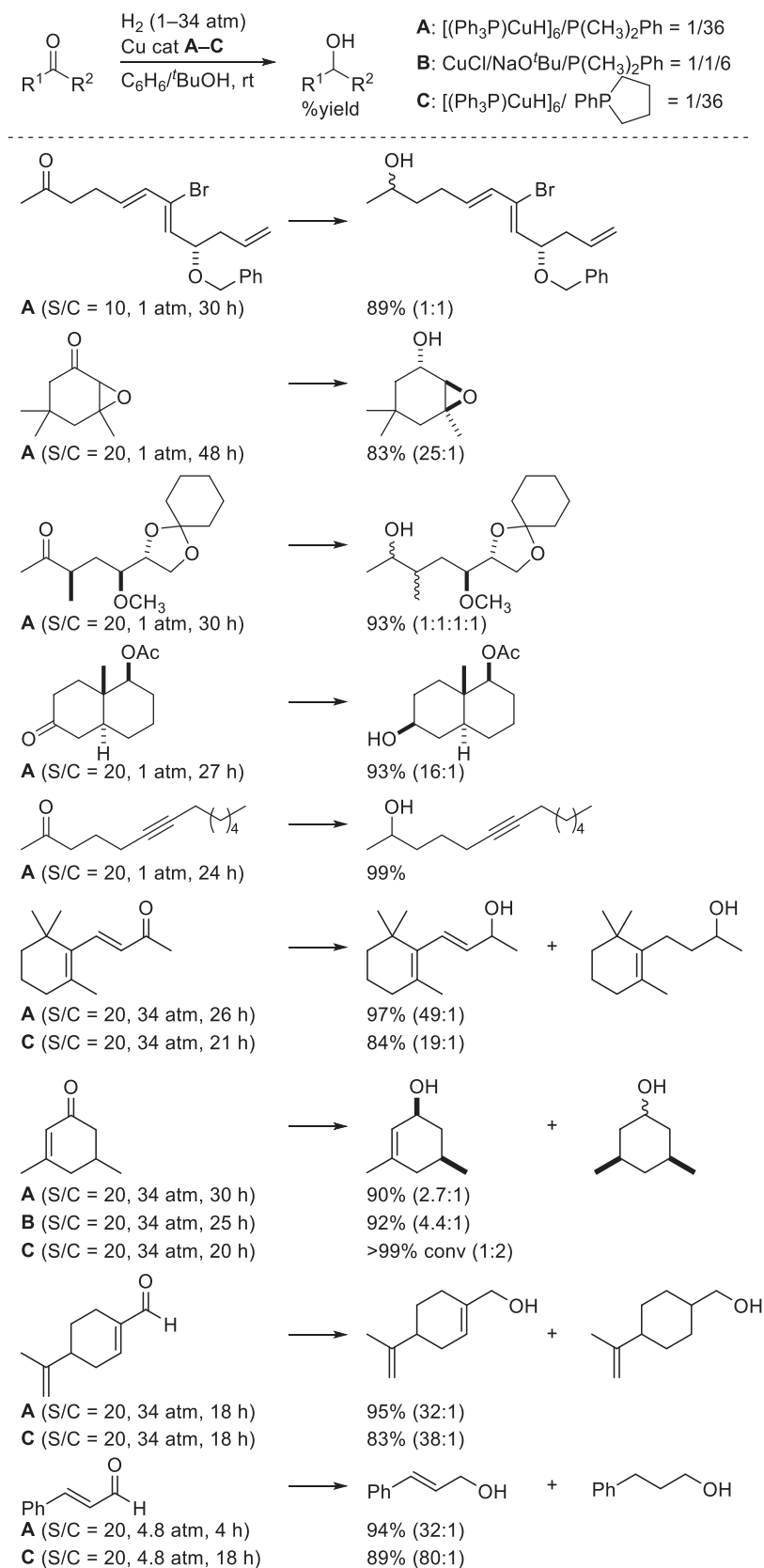


以上のように、これまで炭素—酸素不飽和結合の水素化触媒開発では、3d 遷移金属の中でも不均一系 Cu 触媒系に研究が集中している。最近では、Cu 粒子中の Cu⁺-Cu⁰ がそれぞれ基質と水素を活性化する鍵としてはたらくことが示唆されるなど、興味深いメカニズムも提案されている。

一方、均一系 Cu 錯体触媒による炭素—酸素結合に対する水素化反応の研究開発は、単座あるいは二座のホスフィン配位子の利用に限られる。1989 年に単離されたトリフェニルホスフィンを有するヒドリド錯体の 6 量体[(Ph₃P)CuH]₆が α, β -不飽和カルボニル化合物の 1,4-還元に関与していることが知られていたが、ジメチルフェニルホスフィンなどの単座ホスフィンを系中に添加すると、アルデヒドやケトン水素化反応に利用可能であることが 2000 年に Stryker らによって示された (Scheme 1-71)¹⁰⁵。室温で反応は進行するが、基質/触媒比が 20 と低く、必ずしも高活性とはいえない。

¹⁰⁵ (a) J.-X. Chen, J. F. Daeuble, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *Tetrahedron* **2000**, 56, 2153. (b) J.-X. Chen, J. F. Daeuble, J. M. Stryker, *Tetrahedron* **2000**, 56, 2789.

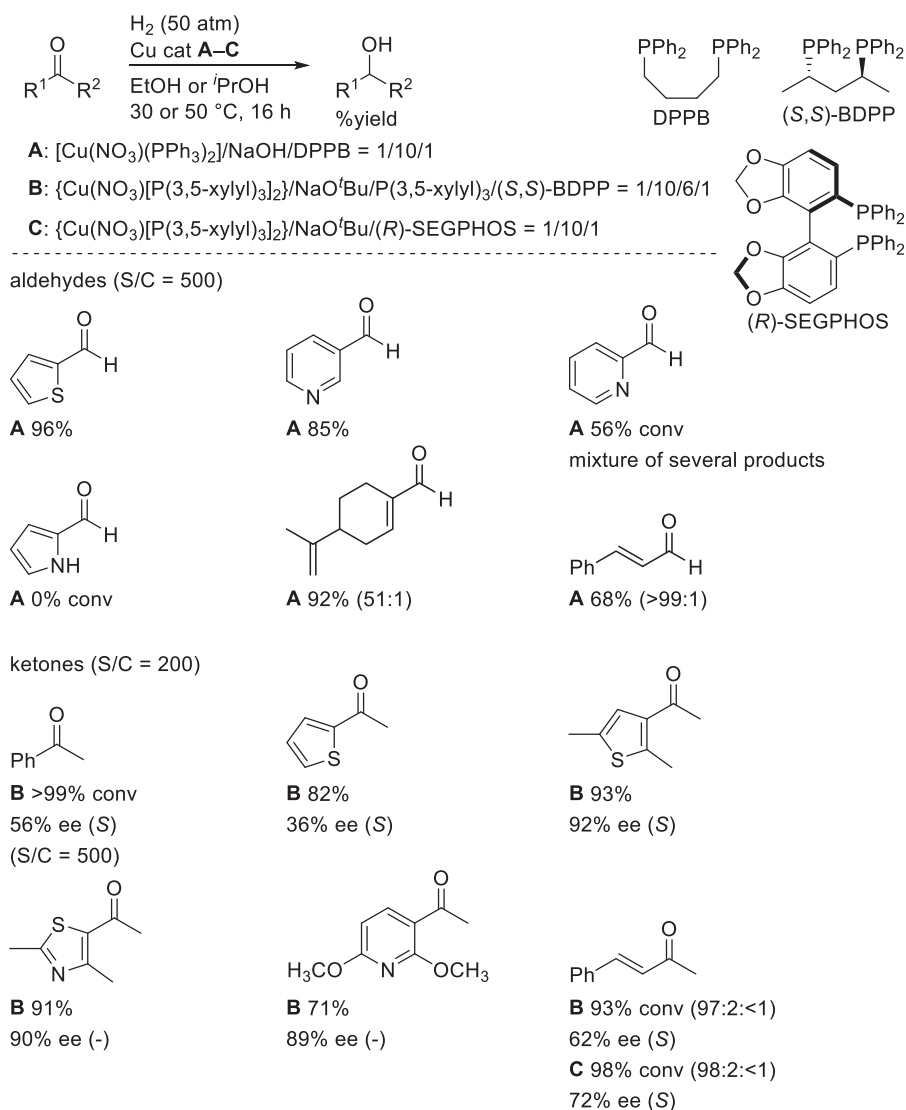
Scheme 1-71 Stryker によるホスフィン—Cu によるアルデヒド・ケトンの水素化反応



第一章 序論

高砂香料の研究グループは、キラルジホスフィンを経中に添加することでエナンチオ選択的な水素化反応を試みている (Scheme 1-72)¹⁰⁶。生成物の光学純度は必ずしも高くないが、基質/触媒比が 200~500 に改善されている。配位子はモノホスフィンとジホスフィンが同時に系中に存在しており、触媒の失活を防いでいるとみられる。ピリジンやチオフェン、チアゾールなどの複素芳香環を有する基質でも良好に反応が進行する。本触媒系において、 α, β -不飽和カルボニル化合物は高い 1,2-選択性で水素化され、対応するアリールアルコールが得られる。

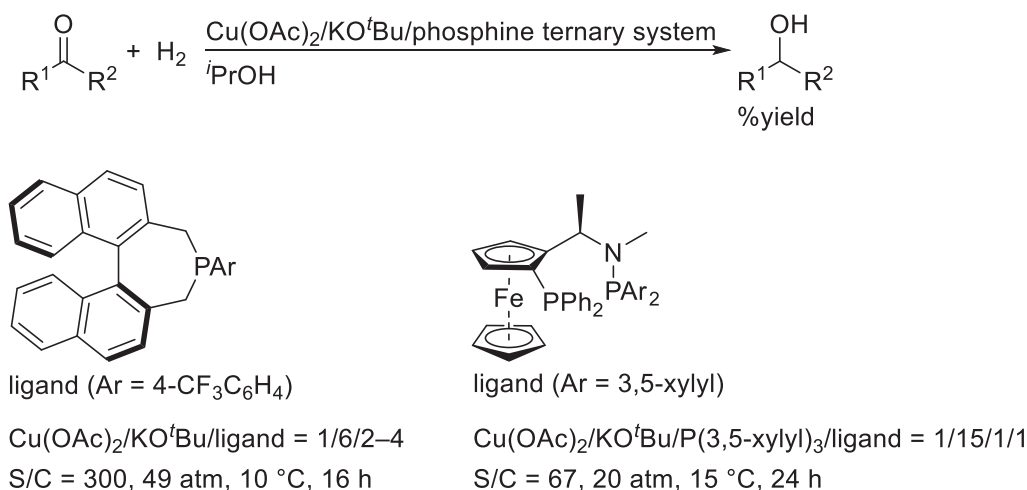
Scheme 1-72 種々のジホスフィン—Cu によるアルデヒド・ケトンの水素化反応



¹⁰⁶ (a) H. Shimizu, D. Igarashi, W. Kuriyama, Y. Yusa, N. Sayo, T. Saito, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1655–1657. (b) H. Shimizu, T. Nagano, N. Sayo, T. Saito, T. Ohshima, K. Mashima, *Synlett* **2009**, 3143. (c) H. Shimizu, N. Sayo, T. Saito, *Synlett* **2009**, 1295.

その後、Beller ら¹⁰⁷、ならびに Johnson ら¹⁰⁸により独立にエナンチオ選択的なケトンの水素化反応が報告された。いずれも $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ に加えて塩基として KO^tBu 、ならびにホスフィン配位子からなる三元系触媒が適用されており、 $10\sim 15\text{ }^\circ\text{C}$ という非常に低温でも機能する利点がある。用いられた配位子の構造と反応条件を Scheme 1-73 に示している。

Scheme 1-73 ケトンの水素化反応に用いられた $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{KO}^t\text{Bu}$ /ホスフィン三元系触媒



上記の例のように、Cu 錯体によるカルボニル化合物の水素化反応は、常に Cu に対しホスフィン配位子を 2 当量以上、場合によっては 36 当量まで加えて水素化反応が行われている。これは、ホスフィン—Cu が置換活性であると同時に、Cu 種どうしが会合して複核化しやすい性質があり、活性種とみられる単核種を形成しやすくするためである。

均一系 Cu 錯体触媒による炭素—酸素結合の水素化反応は Mn や Fe に先んじて報告されたものの、その後必ずしも精力的に探索されてきたわけではなく、検討の余地がある。実際に、カルボン酸誘導体や二酸化炭素などの難還元性分子の水素化反応に利用された例は報告されていない。不均一系触媒による炭素—酸素結合の水素化反応では、Cu 触媒が主に用いられてきた経緯を鑑みると、均一系触媒においても Cu 触媒の利用可能性を検討することは有意義である。また、難還元性分子の水素化反応において、Ru 錯体における研究開発の動向から推察できるように、金属中心の電子密度を高める触媒設計は有効であろう。3d 遷移金属のなかで Cu は Ni とならび電気陰性度が最も大きいため (Table 1-3)、形成するヒドリド錯体は、支持配位子から強く電子供与を受けることで中心金属が電子豊富であり、高活性な水素化触媒を創製するうえで好適な金属種と考えられる。

¹⁰⁷ K. Junge, B. Wendt, D. Addis, S. Zhou, S. Das, S. Fleischer, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 101.

¹⁰⁸ S. W. Krabbe, M. A. Hatcher, R. K. Bowman, M. B. Mitchell, M. S. McClure, J. S. Johnson, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4560–4563.

第一章
序論

Table 1-3 Allred-Rochow 電気陰性度

| 元素 | Sc | Ti | V | Cr | Mn | Fe | Co | Ni | Cu | Zn |
|-------|------|------|------|------|------|------|------|-------------|-------------|------|
| 電気陰性度 | 1.20 | 1.32 | 1.45 | 1.56 | 1.60 | 1.64 | 1.70 | 1.75 | 1.75 | 1.66 |

第四節 本研究の目的

以上のように、均一系触媒による炭素—酸素不飽和結合の水素化反応の対象はアルデヒドやケトンにとどまらず、さらに還元が困難とされる様々な官能基へと広がりつつある。碓屋・桑田研究室で推進してきたプロティックアミンキレート配位子をもつ協奏機能型の Cp^*Ru 錯体を用いた触媒系も同様に、キレート配位子の選択により広範な基質に適用可能な実用的な手法へと展開されてきている。現代社会において、分子触媒には、バルクケミカル生産に求められる高耐久性と高活性に加え、グリーンサステナブルケミストリーの観点から、変換に要するエネルギー消費の低減や反応廃棄物の削減、遍在資源の利用を実現する必要がある。

これまでの研究成果を俯瞰すると、より求核性の高いヒドリド種を系中で発生させる触媒前駆体をデザインできれば、さらに高活性な触媒を開発できる可能性がある。錯体の中心金属をより電子豊富にすることができれば、ヒドリドの求核性は向上すると予想される。

本論文では、温和な反応条件において効率よく機能する炭素—酸素不飽和結合の水素化触媒を開発することを指向し、金属上の電子密度を高める触媒設計により、難還元性の分子を還元可能な金属—ヒドリド種を形成しうる遷移金属触媒の開発を行った。研究は 2 つのアプローチからおこなった (Figure 1-6)。まず、 Cp^*Ru 錯体を基盤とするキレート配位子として、プロティックアミンをもつ新規な NN^{H} 配位子、ならびに、*N*-ヘテロ環カルベンを有する CN^{H} キレート配位子を適用し、カルボン酸誘導体の水素化反応に取り組んだ。さらに、金属中心を 3d 遷移金属に置き換え、特に電気陰性度の高い Cu を中心金属とする新規水素化触媒の開発に取り組んだ。本論文は、その研究成果を取り纏め「含窒素ヘテロ環構造をもつルテニウムおよび銅触媒の開発と炭素—酸素不飽和結合の水素化反応への応用」と題し、全八章で構成した。

Development of hydrogenation catalysts with high e^- density at metal center

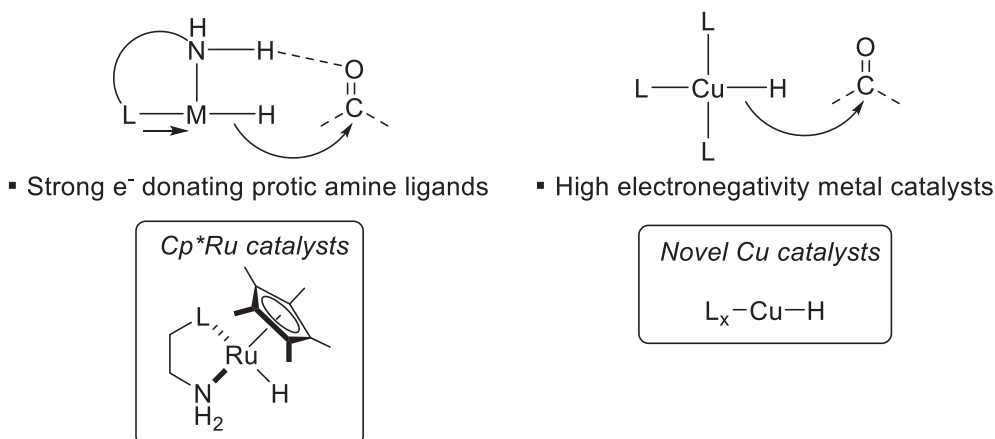


Figure 1-6 炭素—酸素結合の水素化反応に資する新規触媒開発における設計方針

第一章 序論

第一章は序論とし、遷移金属錯体触媒による極性官能基の還元反応について概観し、本研究の意義を述べた。

第二章では、 Cp^*Ru 錯体による難還元性炭素—酸素不飽和結合の水素化反応を達成することを目的に、エステルおよびラク톤を基質とする触媒系に焦点を当てた。還元の有効なキレート配位子の探索と触媒前駆体となる新規 Ru 錯体の合成を試み、高い活性と基質一般性をもたらす触媒の開発をめざした。さらに、光学活性なキレート配位子を用いる水素化反応として、動的速度論的分割を伴うエステル類の不斉還元反応を立案し、実験的に検証した。

第三章では、さらに還元の困難なカルボン酸アミドの水素化反応を高効率で実現することを目的に、 Ru 金属への強い電子供与性が期待できる NHC をキレート配位子に導入した新規 $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CN}^{\text{H}})$ 錯体触媒の開発に取り組んだ。単離・構造決定した新規錯体について既存の $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{PN}^{\text{H}})$ ならびに $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{NN}^{\text{H}})$ 錯体と電子状態を比較検証し、 NHC 導入の効果を裏付けると同時に、触媒活性試験をとおして、温和な条件で機能する高活性な触媒の創製を目指した。

第四章では、3d 遷移金属を利用した二酸化炭素の水素化反応を達成することを目的に、これまでに例のない均一系 Cu 錯体触媒の開発に取り組んだ。 Cu 錯体による二酸化炭素のヒドロシリル化から着想を得て、ホスフィン— Cu ならびに NHC — Cu 錯体の水素化能を検証すると同時に、アミジン塩基を活用した新規 Cu 触媒による二酸化炭素還元系の開拓をめざした。

第五章では、3d 遷移金属を利用した堅牢かつ高活性な触媒設計に有用な多座配位子設計を試みた。第四章で得た知見から着想を得て、複数のアミジン構造を含む新規配位子を創製し、その Cu 錯体を水素化触媒とするギ酸合成への利用を計画した。多座アミジンをもつ新規 Cu 錯体を単離・同定し、アミジン配位子の Cu に対する配位挙動を明らかにすると同時に、触媒活性試験によって多座アミジン配位子の有用性を示して、ホスフィン— Cu 錯体に代わる新たな均一系水素化触媒を構築することを目的とした。

第六章では、均一系触媒設計において得られた知見をもとに、温和な条件において機能する不均一系 Cu 水素化触媒の開発を試みた。アミジン類の優れた Cu に対する配位能力を活かし、 DBU 修飾されたポリマーを初めて担体として利用し、堅牢かつ操作性に優れた Cu ナノ粒子触媒を得ると同時に、水素化触媒系としての能力を評価することによって、アミジン類と Cu の親和性を利用する触媒開発の可能性を追究した。

第七章を総括とし、第八章を実験項とした。

第二章

プロテックアミンキレート配位子(LN^H)をもつCp*Ru錯体 触媒を用いたエステルおよびラク톤の水素化反応の開発

第一節 緒言 —プロテックアミンを有する協奏機能 Cp*Ru 触媒による極性官能基の水素化反応—

第二節 ピコリルアミンが配位した Cp*Ru 錯体を触媒とするエステルおよびラク톤の水素化反応

第三節 カルボニル α 位にプロトンを有するラク톤の動的速度論的光学分割を伴う不斉水素化反応

第四節 結論

第二章

プロティックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp*Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラク톤の水素化反応の開発

第一節 緒言 —プロティックアミンを有する協奏機能 Cp*Ru 触媒による極性官能基の水素化反応—

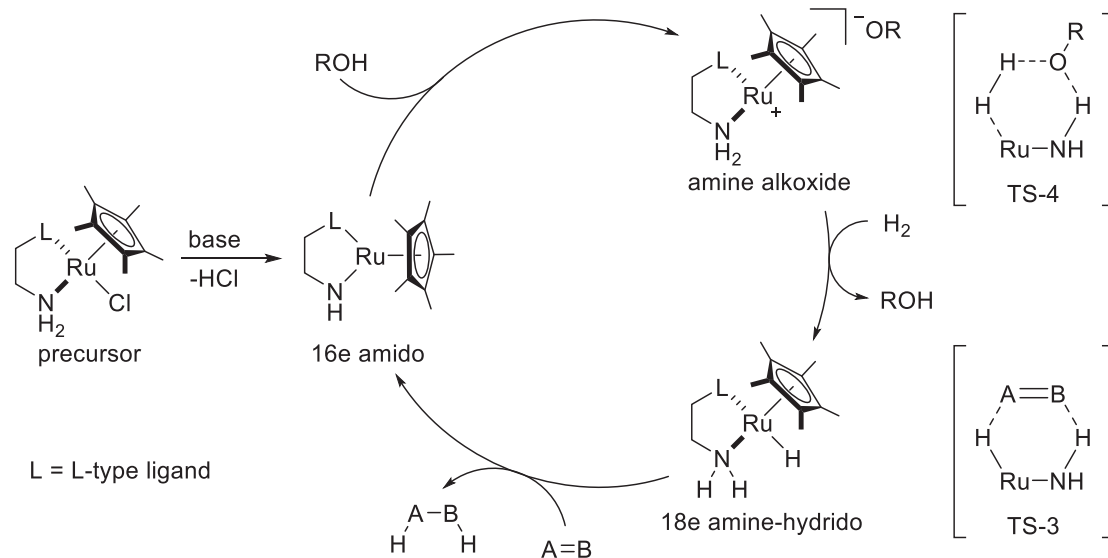
碓屋・桑田研究室では、分極した炭素—酸素結合の還元に有効な分子触媒として、プロティックアミンキレート配位子(LN^H)を有するハーフサンドイッチ型ペンタメチルシクロペンタジエニル Ru 錯体 (Cp*Ru 錯体) を開発してきた。一連の Cp*Ru 錯体と塩基による二元素触媒では、第一章で述べた Ru(diamine)(diphosphine)触媒と同様に、プロティックアミン配位子が酸点、脱プロトン化されたアミド配位子が塩基点として作用する「酸-塩基複合効果」により、水素分子からプロトンとヒドリドへの不均等開裂と配位圏外での基質の活性化を伴う水素付加が円滑に進行することを明らかにしている¹。Scheme 2-1 に示すように、その推定反応機構では、まず触媒前駆体である Cp*RuCl(LN^H)錯体が 1 当量の塩基と反応してプロティックアミン配位子が脱プロトン化され、配位的に不飽和な 16 電子アミド錯体を与える。このアミド錯体が触媒活性種としてはたらき、アルコール溶媒中で分子状水素を不均等に開裂することにより、18 電子アミン (ヒドリド) 錯体が生じる。TS-3 に示すように、さらに Brønsted 酸として機能するアミンプロトンが δ^- 性を帯びたカルボニル酸素と相互作用すると同時に、その近傍に位置する Ru 上のヒドリドが δ^+ 性を帯びた炭素に協奏的に付加して水素化生成物を与え、アミド錯体が再生する。すなわち、触媒サイクルは、配位不飽和な 16 電子アミド錯体と 18 電子アミン (ヒドリド) 錯体の相互変換を駆動力とするものであると考えられている。また、本反応は溶媒のアルコールによる顕著な反応の促進効果が見られたことから、アミド錯体により分子状水素が不均等開裂する素過程では、アミンアルコキシド錯体を經由し Scheme 2-1 中の TS-4 に示すようなアルコール溶媒分子を介した遷移状態が関与することが 2001 年に提唱された。¹ このユニークな機構について、Andersson らは計算化学の手法を活用し、アルコールが水素の不均等開裂を促進することを証明している。その後、野依らも同様のアルコール媒体の効果を認めている²。本節では、Cp*Ru(LN^H)錯体を活性種とする均一系水素化触媒の開発動向を紹介し、本研究で取り組むべき課題を整理した。

¹ M. Ito, M. Hirakawa, K. Murata, T. Ikariya, *Organometallics* **2001**, 20, 379.

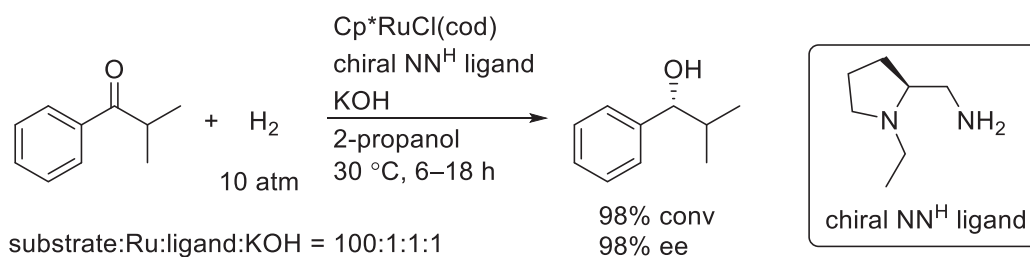
² (a) M. Ito, T. Ikariya, *Chem. Commun.* **2007**, 5134. (b) C. Hedberg, K. Källström, P. I. Arvidsson, P. Brandt, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15083. (c) C. A. Sandoval, Y. Yamaguchi, T. Ohkuma, K. Kato, R. Noyori, *Magn. Reson. Chem.* **2006**, 44, 66.

第二章

プロテックアミンキレート配位子(LN^{H})をもつ Cp^*Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラク톤の水素化反応の開発

Scheme 2-1 協奏機能 Cp^*Ru 触媒による水素化反応の推定機構

Cp^*Ru 錯体とプロテックアミンキレート配位子を利用する水素化触媒系は2001年に初めて報告された¹。 $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{LN}^{\text{H}})$ 錯体の前駆体となる置換活性な1,5-シクロオクタジエン配位子をもつ $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$ とキラルな第一級アミン-第三級アミンキレート配位子、塩基を混合して触媒活性種を生じる三元系触媒で、プロキラルなケトンの不斉水素化反応が達成されている (Scheme 2-2)。

Scheme 2-2 $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{chiral NN}^{\text{H}})$ 触媒によるケトンの不斉水素化反応

プロテックアミン配位子として第三級ホスフィンとのキレート配位子(PN^{H})を添加すると、第一級アミン-第三級アミンキレート配位子(NN^{H})では進行しない種々の極性官能基の水素化反応を実現することができる。例えば、Scheme 2-3 に示すように、碓屋・桑田研究室の平川は、2-(ジフェニルホスフィノ)エチルアミンを添加した三元系触媒がエポキシドの水素化反応に高活性を示すことを明らかにしている³。キレート配位子のプロテックアミン側でない部位を第三級アミンから第三級ホスフィンに変えたことで、Ru から配位子への電子の逆供与が大きくなって中心金属の電子密度が下がった結果、アミンプロトンの

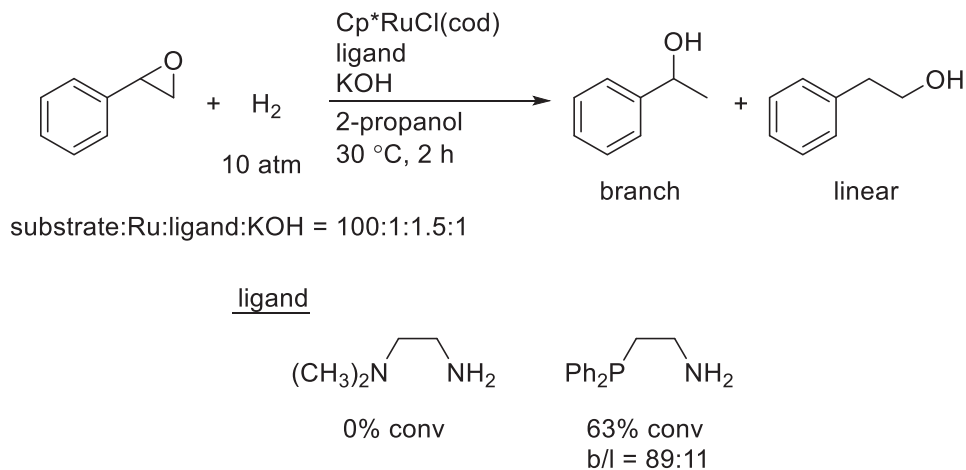
³ M. Ito, M. Hirakawa, A. Osaku, T. Ikariya, *Organometallics* **2003**, 22, 4190.

第二章

プロテックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp^{*}Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラク톤の水素化反応の開発

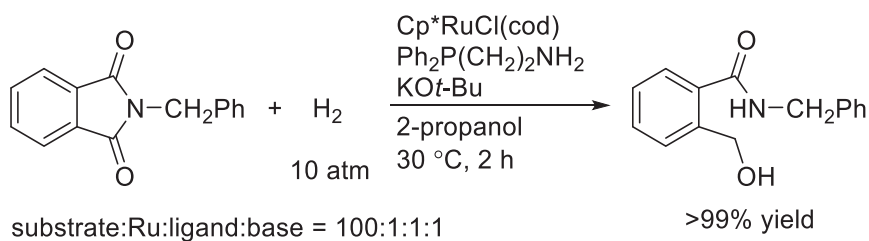
Brønsted 酸性が高まり、基質適用範囲に変化が生じたと考察されている。

Scheme 2-3 Cp^{*}RuCl(PN^H)触媒によるエポキシドの水素化反応



碓屋・桑田研究室の坂口は本触媒系が、カルボン酸誘導体であるイミドの水素化反応にも有効であることを見いだしている⁴。反応は 30 °C の温和な条件で速やかに進行し、ヒドロキシアミドを選択的に与える (Scheme 2-4)。

Scheme 2-4 Cp^{*}RuCl(PN^H)触媒によるイミドの水素化反応



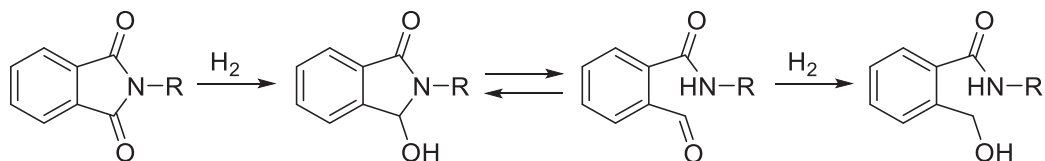
Scheme 2-5 に示すように、このヒドロキシアミドは、2 段階の還元を経て生成することがわかっている。すなわち、1 段階目の水素化反応により生成したヒドロキシラクタムは、系中でアルデヒドアミドとの平衡状態にあり、このアルデヒドアミドのアルデヒド部位が 2 段階目の水素化を受けることによりヒドロキシアミドが生成する。

⁴ M. Ito, A. Sakaguchi, C. Kobayashi, T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 290.

第二章

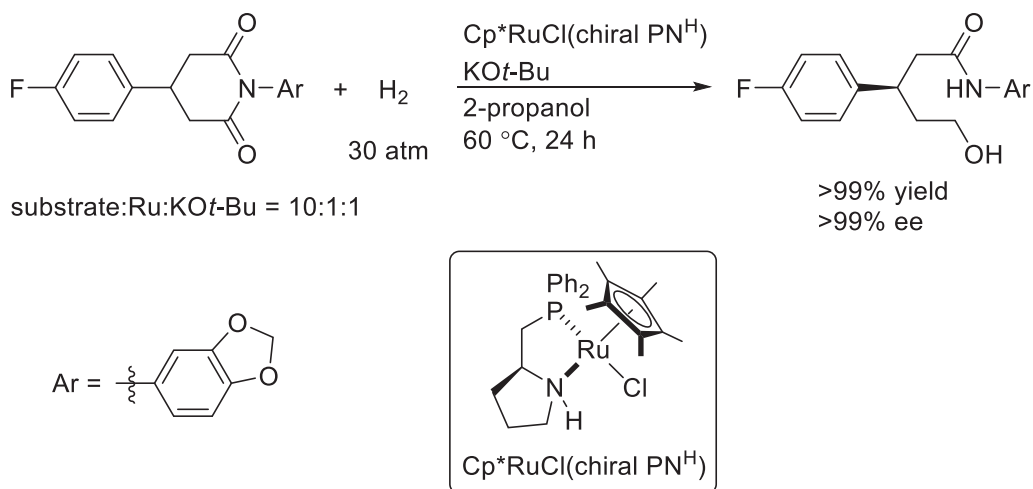
プロテックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp^{*}Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラク톤の水素化反応の開発

Scheme 2-5 ヒドロキシアミドの生成機構



さらに本反応は、碓屋・桑田研究室の小林・日水により不斉反応へと展開された⁵。キラルプロテックアミン-第三級ホスフィンキレート配位子(chiral PN^H)を有する Cp^{*}Ru 触媒を用いて、対称イミドの不斉水素化による非対称化が報告されている。この不斉水素化反応では、1段階目の還元が進行する際に、キラル触媒が2つのプロキラルなカルボニル基を識別するため、光学活性ヒドロキシアミドが生成する。反応の立体選択性は対称なグルタリイミド基質の窒素上の置換基の影響を大きく受け、アリール基、なかでも3,4-メチレンジオキシフェニル基が置換した基質に対して最も高いエナンチオ選択性をもたらす (Scheme 2-6)。

Scheme 2-6 Cp^{*}RuCl(chiral PN^H)触媒による対称イミドの不斉水素化反応



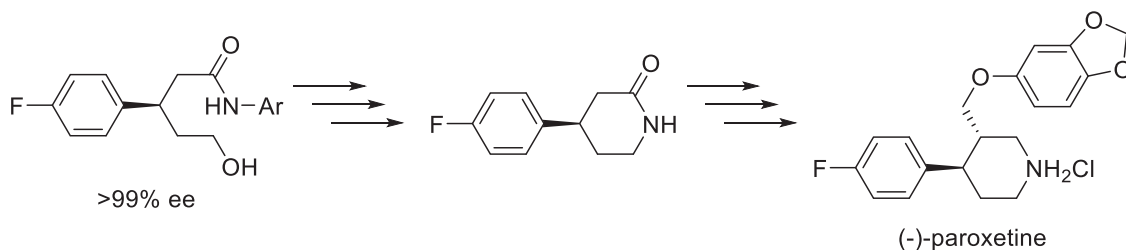
本不斉反応を利用すると、3 位に *p*-フルオロフェニル基をもつグルタリイミドから、最大 >99% ee で抗鬱剤である(-)-パロキセチンの合成中間体を得られる (Scheme 2-7)。

⁵ M. Ito, C. Kobayashi, A. Himizu, T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11414.

第二章

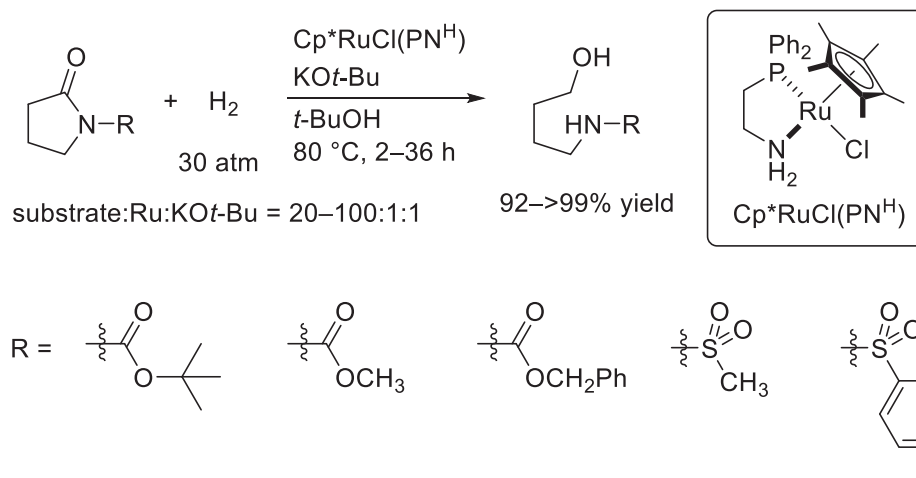
プロテックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp^{*}Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラク톤の水素化反応の開発

Scheme 2-7 (-)-パロキセチンの合成



碓屋・桑田研究室の許・日水はイミドの類縁体を基質とする反応を検討し、窒素上にアルコキシカルボニル基、スルホニル基といった電子求引性置換基を有するラクタムが Cp^{*}RuCl(PN^H)/KO^t-Bu の二元系触媒により水素化されることを見いだした⁶。本反応はイミド基質に比べやや高温条件 (80 °C) を要するものの、ラクタム環内の炭素—窒素結合が選択的に還元的開裂を受け、アミノアルコールが得られる (Scheme 2-8)。

Scheme 2-8 Cp^{*}RuCl(PN^H)触媒による *N*-アルコキシカルボニルおよび *N*-スルホニルラクタムの水素化反応



これまでに種々のホスフィノアミンが配位した Cp^{*}RuCl(PN^H)触媒が、単離可能な錯体として合成・構造決定されている。Ru に強く配位するリン原子を導入したアミン配位子はジアミン配位子に比べて熱的安定性が向上する傾向がある。そのため、上記の例のようにケトンの水素化反応に比べて反応温度の高い条件でも触媒機能を発揮し、ジアミン錯体よりも高い活性を示すとみられる。

以上のように、プロテックアミン配位子を有する Cp^{*}Ru 触媒と分子状水素を用いたカ

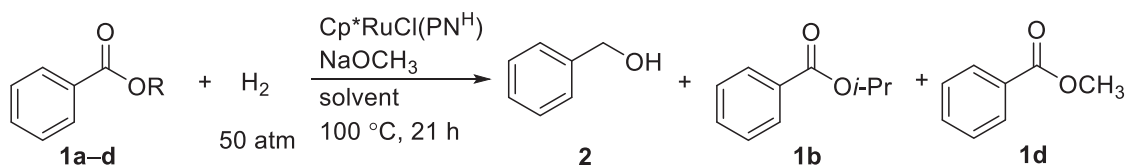
⁶ M. Ito, L.-W. Koo, A. Himizu, C. Kobayashi, A. Sakaguchi, T. Ikariya, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1324.

第二章

プロテックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp^{*}Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラク톤の水素化反応の開発

ルボニル化合物の水素化反応は、アルデヒドやケトン基質からイミドのようなカルボン酸誘導体への展開が図られている。そこで本研究では、より求電子性の低いエステルやカルボン酸アミドの水素化反応の触媒として、プロテックアミン配位子をもつ Cp^{*}Ru 錯体を利用することを試みた。関連する研究として、碓屋・桑田研究室の大塚により、イミドやエポキシドの水素化反応に有効な Cp^{*}RuCl(PN^H)錯体が、アルカリ金属アルコキシドが共存する塩基性条件下、安息香酸メチル、安息香酸エチルおよびフタリドの水素化反応を促進することを見いだしている⁷。同様のアルカリ金属アルコキシドの効果は同時期に Saudan らも報告している⁸。安息香酸エチル (**1a**) の水素化反応は、強塩基性条件で促進され、Scheme 2-9 に示すように、反応系中の塩基の濃度を 0.10 M から 0.25 M にすると、水素化生成物であるベンジルアルコール (**2**) の収率が 12%から 61%に劇的に向上する。さらに、溶媒を 2-プロパノールから THF に変えると水素化還元と競合するエステル交換が抑制され、**2** がほぼ定量的に得られる。一方、同じ反応条件においても、比較的高いアルコキシ基を有する安息香酸エステル (**1b**, **1c**) では水素化反応が全く進行しない。*t*-ブチルアルコール溶媒中で安息香酸メチル (**1d**) の水素化反応を行うとほぼ定量的に **2** が得られ、基質の構造に応じて適切な反応溶媒を選択する必要がある。

Scheme 2-9 Cp^{*}RuCl(PN^H)触媒による安息香酸エステルの水素化反応



substrate:Ru:NaOCH₃ = 100:1:10–25, [substrate] = 1.0 M

| R | Ru:NaOCH ₃ | solvent | conv [%] ^a | yield [%] ^a | | |
|-------------------------------|-----------------------|----------------|-----------------------|------------------------|-----------|-----------|
| | | | | 2 | 1b | 1d |
| Et (1a) | 1:10 | 2-propanol | 18 | 12 | 7 | 0 |
| Et (1a) | 1:25 | 2-propanol | 97 | 61 | 36 | 0 |
| Et (1a) | 1:25 | THF | 100 | 99 | 0 | 0 |
| <i>i</i> -Pr (1b) | 1:25 | THF | 10 | 0 | - | 7 |
| <i>t</i> -Bu (1c) | 1:25 | THF | 6 | 0 | - | 5 |
| CH ₃ (1d) | 1:25 | <i>t</i> -BuOH | 99 | 96 | - | - |

^aDetermined by GC (area%).

また、フタリド (**3a**) を基質とする水素化反応において、基質／触媒比 100、NaOCH₃ を

⁷ (a) M. Ito, T. Ikariya, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2008**, 66, 1042. (b) T. Ikariya, M. Ito, T. Ootsuka, PCT Int. Pat. Appl. WO 2010/073974 A1, July 1st, **2010**.

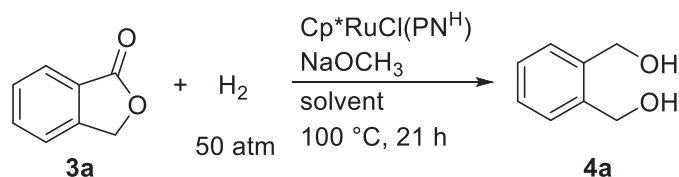
⁸ L. A. Saudan, C. M. Saudan, C. Debieux, P. Wyss, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7473.

第二章

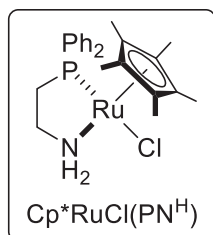
プロティックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp*Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラク톤の水素化反応の開発

基質に対して 25 mol% 添加し、基質濃度 1.0 M の各種溶媒中で反応温度 100 °C の条件で 21 時間反応させると、定量的にキシリレングリコール (**4a**) が得られる (Scheme 2-10)。Ru 錯体に対して 1 当量の塩基を添加する従来のケトン水素化触媒系では、アルコール溶媒による顕著な反応促進効果が認められていた。これに対し、塩基を Ru 触媒に対し過剰量作用させるエステル水素化反応では、エーテル系溶媒やトルエン溶媒中でも問題なく反応が進行しており、塩基が反応促進の要因のひとつであることがわかる。

Scheme 2-10 Cp*RuCl(PN^H)触媒によるフタリドの水素化反応



substrate:Ru:NaOCH₃ = 100:1:25, [substrate] = 1.0 M



| solvent | conv [%] |
|---------------------------------|----------|
| CH ₃ OH | 99 |
| 2-propanol | 99 |
| <i>t</i> -BuOH | 98 |
| 1,4-dioxane | 99 |
| THF | 80 |
| diethyl ether | 98 |
| toluene | 98 |
| CH ₂ Cl ₂ | 0.5 |

これまで述べたように、Cp*RuCl(PN^H)錯体は、エステルおよびラク톤の水素化反応の触媒として作用することが示されているものの、限られた基質に対する検討にとどまり、その一般性は実験的に明らかにされていない。そこで本章では、汎用性の高いプロティックアミンキレート配位子を調査し、難還元性分子に対する高活性かつ高選択的な加水素分解手法を確立することを目的とした。さらに、エステルおよびラク톤の水素化触媒として選定した配位子構造をもとに、光学活性な配位子を用いる不斉触媒反応への展開を図った。

第二章

プロティックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp*Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラク톤の水素化反応の開発

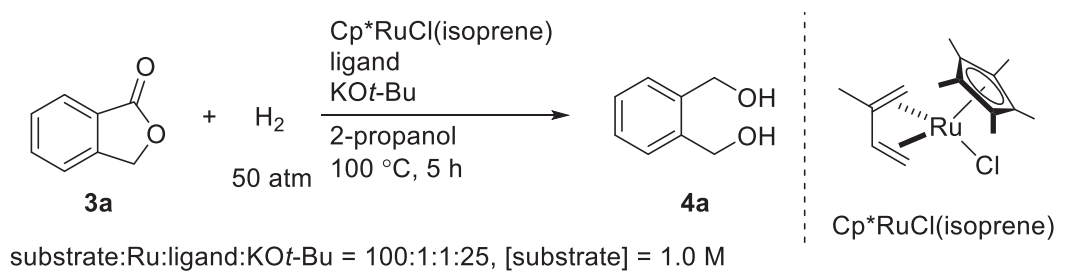
第二節 ピコリルアミンが配位した Cp*Ru 錯体を触媒とするエステルおよびラク톤の水素化反応

第一節で示したように、アルカリ金属アルコキシドを用いた塩基性条件で、Cp*RuCl(PN^H)触媒によるフタリドの水素化反応が促進されることが明らかにされている。そこで Cp*Ru 触媒に様々なアミン系配位子を添加し、同じ条件でより高い触媒活性を発現するホスフィノアミン以外の配位子を探索した。また、Cp*RuCl(PN^H)触媒とともに用いる塩基の添加効果は、プロティックアミン錯体触媒系に共通する作用と考えられることから、アルコキシド塩基を変えて触媒活性を比較した。

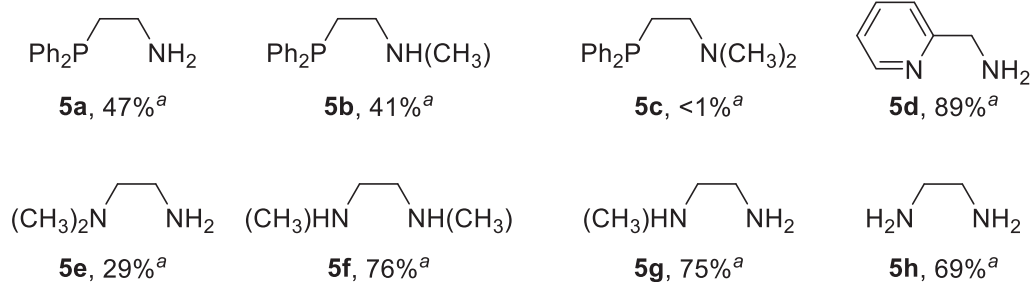
(1) 配位子検討

まず、キレート配位子が Cp*Ru 触媒の水素化活性に及ぼす効果を比較するために、Cp*RuCl(isoprene)錯体と 1 当量のキレート配位子、塩基を用いた三元系触媒で反応を行った。モデル基質としてフタリド (**3a**) を使い、基質/触媒比 100、塩基として KO^t-Bu を基質に対して 25 mol% 添加し、水素圧 50 atm、反応温度 100 °C の条件下、基質濃度 1.0 M の 2-プロパノール中 5 時間反応させた後のジオール生成物の収率を比較した。反応混合物に対し、内部標準物質としてトリフェニルメタンを添加し、その ¹H NMR スペクトルの積分比をもとに生成物を定量した。その結果を Scheme 2-11 に示す。

Scheme 2-11 Cp*RuCl(isoprene)錯体、KO^t-Bu、配位子からなる三元系触媒によるフタリドの水素化反応



ligand



^aYield of **4a** determined by ¹H NMR using triphenylmethane as an internal standard.

第二章

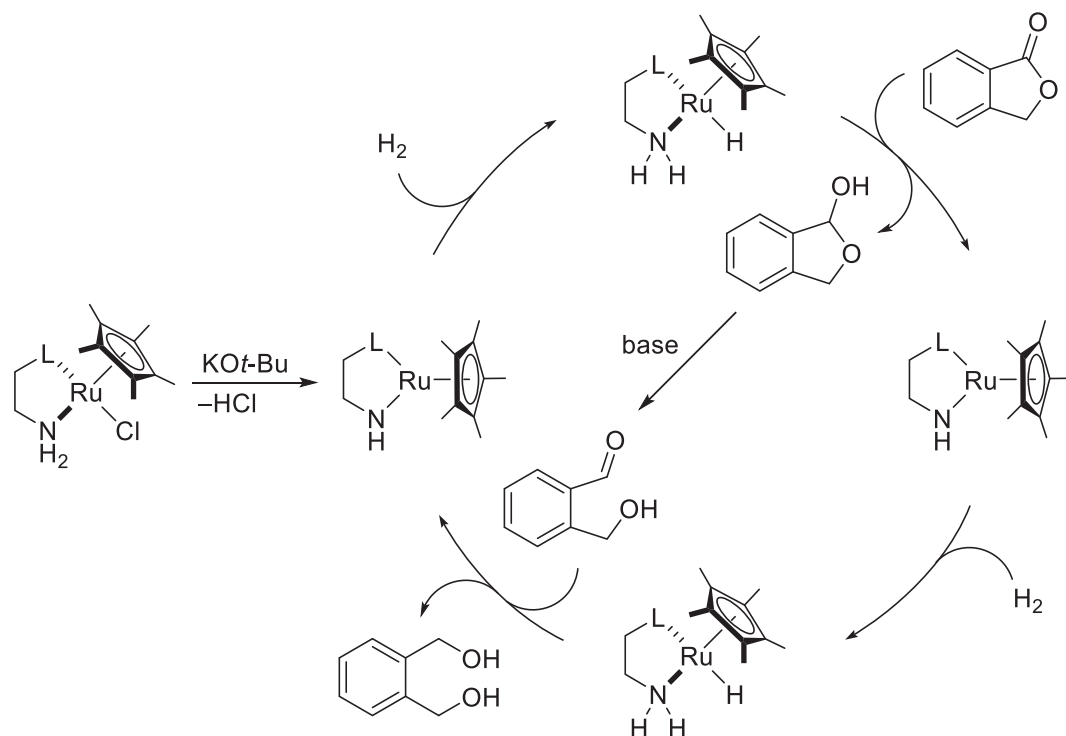
プロテックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp*Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラク톤の水素化反応の開発

アミンプロトンをもつホスフィノアミン配位子 (**5a**, **5b**) は、いずれも水素化反応に有効であり、キシリレングリコール (**4a**) を単一の生成物としてそれぞれ 47%, 41% 収率で与えた。アミンプロトンをもたないホスフィノアミン配位子 (**5c**) を用いると全く反応が進行せず原料が回収された。この結果は、錯体の窒素上のアミンプロトンが必須であり、第一節に示したこれまでの協奏機能 Cp*Ru 触媒によるケトン類の水素化反応と同様に、金属—配位子間の協働効果がエステルおよびラク톤の水素化反応においても重要であることを示している。Scheme 2-12 に示すように、16 電子アミド錯体と 18 電子アミンヒドリド錯体の相互変換により、フタリドは二段階の水素化を受けてキシリレングリコールまで還元されたと考えられる。一段階目の還元で生成するヘミアセタールはアルデヒドアルコールに異性化し、このカルボニル基が二段階目の還元を受けてジオールが生成するとみられる。関連研究であるプロテックアミンをもつ PN^HP ピンサー型 Ru 錯体によるエステルの水素化反応では⁹、比較的安定なヘミアセタールを形成するトリフルオロ酢酸メチルの水素化反応において、塩基の添加量に応じて主生成物がヘミアセタールから二段階の水素化を受けたアルコールに変化することから、塩基性条件がヘミアセタール中間体の異性化を促進すると考えられる。また碓屋・桑田研究室の椎橋らは、Cp*RuCl(PN^H)錯体が本水素化反応の逆反応にあたるジオールの酸化的水素化反応を触媒することを見いだしており¹⁰、そのなかでヘミアセタール中間体からラクトンへの酸化は、ジオールからアルデヒドアルコール中間体への酸化に比べ遅いことが示唆されている。本水素化反応では、アルデヒドアルコール中間体が反応後に観測されなかったため、ジオールからアルデヒドアルコール中間体への酸化、ならびに、それよりも遅いヘミアセタールからラクトンへの酸化は進行せず、水素化段階は不可逆的であると考えられる。

⁹ T. Otsuka, A. Ishii, P. A. Dub, T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9600.

¹⁰ M. Ito, A. Osaku, A. Shiibashi, T. Ikariya, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1821.

Scheme 2-12 フタリドの水素化の推定機構



さらに **5a** のジフェニルホスフィノ基をピリジル基に置き換えたピコリルアミン配位子 (**5d**) を有する触媒が最も高い活性を示し、**4a** の収率は 89% に達した。ピコリルアミン配位子が高活性をもたらした理由は、ピリジン環がホスフィンよりも電子供与性が高く、系中で発生するヒドリド錯体のヒドリド求核性が増したためと考えられる。エチレンジアミン誘導体の中では、片方のアミノ基にのみプロトンを有する配位子 (**5e**) より両方のアミノ基にプロトンを有する配位子 (**5f-h**) のほうが明らかに触媒活性向上をもたらした。

以上の結果から、ラクトンの水素化反応に対してプロテックアミンを有する配位子が効果的に作用し、ジオール生成物を与えることがわかった。特に、2-ピコリルアミン (**5d**) が最も高い触媒活性をもたらしたことから、予め **5d** が配位した錯体 Cp^{*}RuCl(NN^H) (Figure 2-1) を合成し、これと塩基から構成される二元系の触媒系で後の水素化反応を行うことにした。

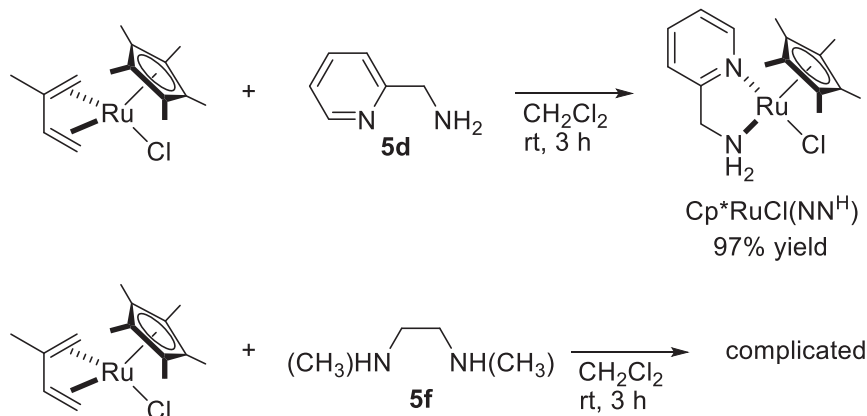
Cp^{*}RuCl(NN^H)錯体は、ジクロロメタンに溶解させた Cp^{*}RuCl(isoprene)に対し、ジクロロメタンに溶解させた 1 当量のピコリルアミンを添加し、3 時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去して得られる残渣を、ヘキサンおよびジエチルエーテルで洗浄することによって 97% の高収率で得られた (Scheme 2-13)。同様に、配位子検討で活性の高かった *N,N'*-ジメチルエチレンジアミンを有する Cp^{*}Ru 錯体の単離・構造決定も試みたが、純粋な単一化合物として得ることができなかった。ジアミン配位子では、ピコリルアミンと比べて安定なキレート構造を維持することが難しいことが示唆される。水素化反応の配位子をスクリーニング

第二章

プロティックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp^{*}Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラク톤の水素化反応の開発

した際に、第三級のアミンを有するジアミン配位子を用いると活性が低かった理由として、触媒反応条件下でジアミン配位子が容易に解離し、金属-配位子間の協働作用が働かなかった可能性が考えられる。

Scheme 2-13 Cp^{*}RuCl(NN^H)錯体の合成



Cp^{*}RuCl(NN^H)錯体は、ジクロロメタン/*n*-ヘキサン溶媒から再結晶により精製したところ、角柱状の赤色結晶が得られた。単結晶 X 線構造解析によりその立体構造を明らかにした結果、Ru にピコリルアミンがキレート配位子していることが裏付けられた (Figure 2-1)。

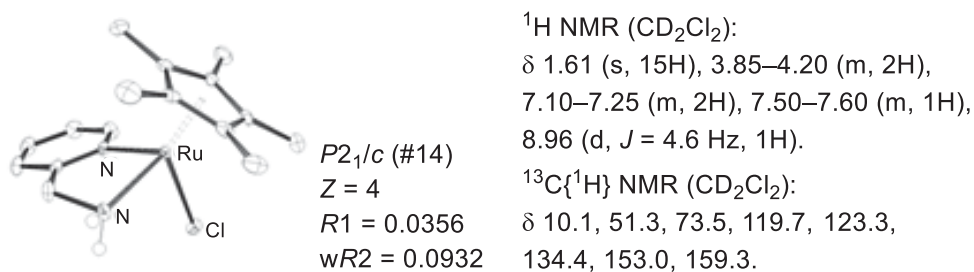


Figure 2-1 Cp^{*}RuCl(NN^H)の単結晶 X 線構造解析

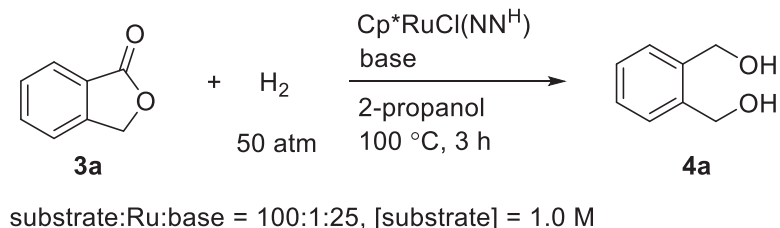
(2) 塩基の検討

次に、上述の水素化反応において用いた KO^{*t*}-Bu の代わりに種々のアルコキシド塩基を添加し、反応時間 3 時間で水素化反応を行った。

第二章

プロテックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp*Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラクトンの水素化反応の開発

Scheme 2-14 Cp*RuCl(NN^H)を用いるフタリドの水素化反応における塩基の検討



| entry | base | conv [%] ^a | yield [%] ^a |
|-------|--------------------|-----------------------|------------------------|
| 1 | LiOCH ₃ | 25 | 25 |
| 2 | NaOCH ₃ | 5 | 5 |
| 3 | KOCH ₃ | 97 | 97 |
| 4 | KOt-Bu | 99 | 99 |

^aDetermined by ¹H NMR

その結果、Scheme 2-14 に示すように、リチウム、ナトリウム、カリウムを対カチオンとするメトキシド(entries 1–3) で反応を比較したところ、LiOCH₃ および NaOCH₃ では反応は完結せず原料が残った。一方、KOCH₃ を用いると反応時間 3 時間で、ほぼ原料は消失した。カリウムアルコキシドのアルコキシ基をメトキシ基から *t*-ブトキシ基に変化させても反応性にほとんど変化が見られなかった (entries 3, 4)。本反応では、最も塩基性が高いカリウムアルコキシドが添加剤として適していることがわかった。

そこで、最も良好な結果を与えた触媒として Cp*RuCl(NN^H)、塩基として KOt-Bu を用いて基質適用範囲を調べた。

(3) ラクトンの基質適用範囲

基質／触媒比 100、反応温度 100 °C、水素圧 50 atm、基質濃度 1.0 M の 2-プロパノール溶液中における反応を標準条件として、種々のラクトン化合物を基質とする水素化反応を検討した。

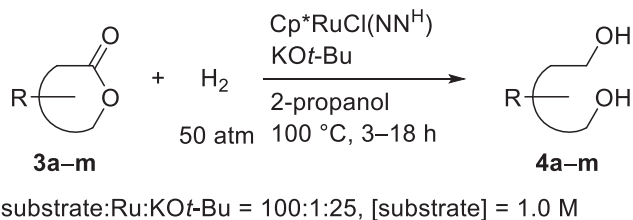
その結果、Scheme 2-15 に示すように、芳香族ラクトン (**3a**) に加え、脂肪族の 5 員環・6 員環ラクトン (**3b**, **3c**) でも良好に反応が進行した。しかし、アリールオキシ基が脱離基となる基質 (**3d**) では、目的のヒドロキシアルキル側鎖をもつフェノール (**4d**) はわずか 4% 収率に留まり、基質に溶媒の 2-プロパノールが付加した 3-(2-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸イソプロピル (**1h**) が高収率で生成していた。第一節で述べたように、本触媒系はアルコール媒体中で生成するアミン—アルコキシド錯体が水素の活性化に寄与していると考えられる。水素化生成物 **4d** はフェノール性水酸基をもつため、Scheme 2-16 に示すように、Ru 触媒に優先的に配位し安定なアミン—アリールオキシド錯体となり、触媒活性種であるヒドリド錯体の生成が抑制されたと考えられる。水素化生成物による反応阻害が起こった

第二章

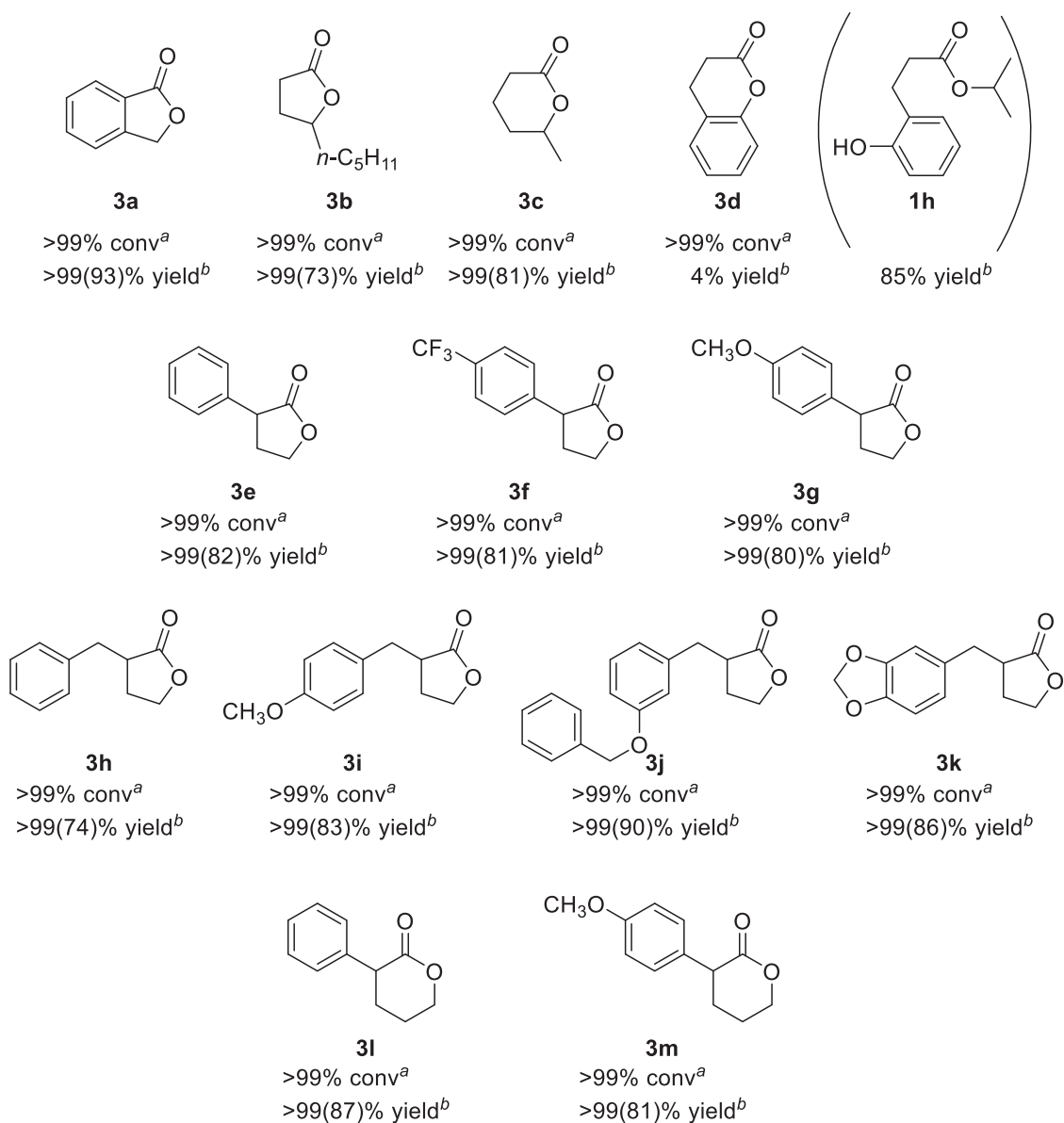
プロテックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp*Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラクトンの水素化反応の開発

後、残りの基質と溶媒による **1h** 生成が進行したとみられる。

Scheme 2-15 Cp*RuCl(NN^H)を用いる水素化触媒系に適用可能なラクトン基質

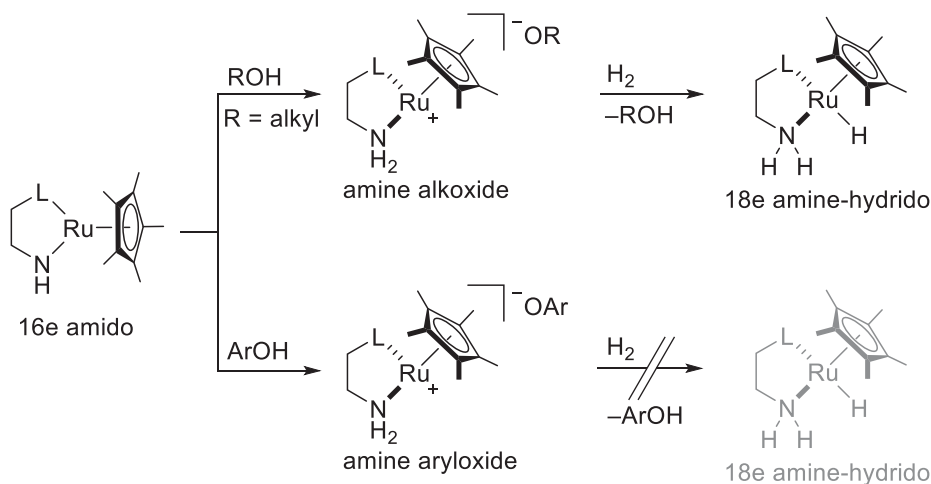


substrate



^aDetermined by ¹H NMR, ^bDetermined by ¹H NMR and Isolated yield in parenthesis.

Scheme 2-16 系中に存在するアルコールが水素活性化にもたらす影響

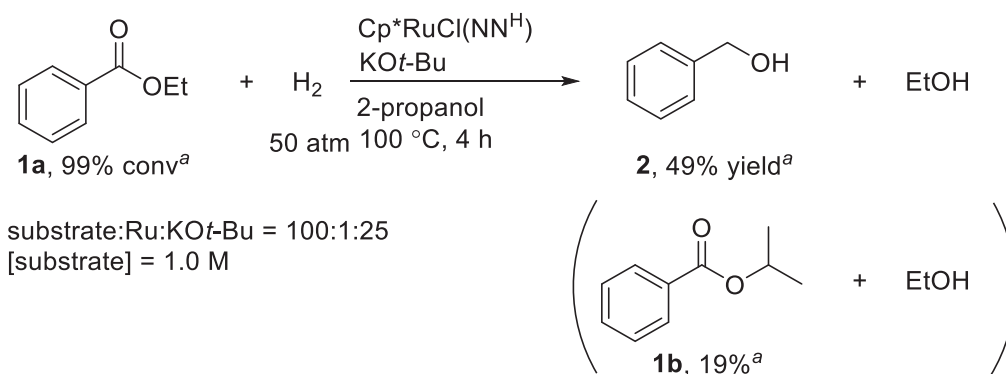


カルボニルα位に比較的嵩高いアリール基 (**3e-g**) や、ベンジリックな置換基 (**3h-k**) を有する 5 員環ラク톤は、本反応条件において円滑に水素化反応が進行し、目的物を定量的に与えた。通常、接触水素化還元で加水素分解を受ける *O*-ベンジル基 (**3j**) は全く分解せず、化学選択的に反応が進行した。さらに、カルボニルα位にアリール基を有する 6 員環ラクトン (**3l, 3m**) も同様に対応するジオールのみが生成物として得られた。

(4) エステルの基質適用範囲

本触媒系におけるエステル基質の適用範囲を明らかにする目的で、モデル基質として安息香酸エチル (**1a**) の水素化反応を上述の標準条件で試みた (Scheme 2-17)。

Scheme 2-17 Cp^{*}RuCl(NN^H)触媒を用いる安息香酸エチルの水素化反応



^aDetermined by ¹H NMR using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

その結果、目的物であるベンジルアルコール (**2**) の収率は 49%と中程度であり、溶媒の

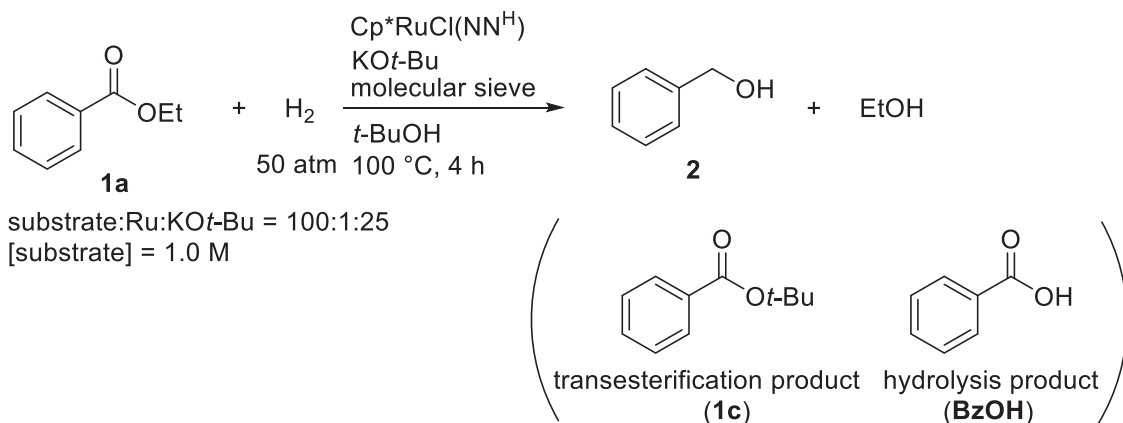
第二章

プロテックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp^{*}Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラク톤の水素化反応の開発

2-プロパノールによる基質のエステル交換生成物である安息香酸イソプロピル (**1b**) が 19%の収率で得られていることがわかった。また、反応終了後、ラク톤の水素化反応では見られなかった白色粉末が、反応混合物中に微量に析出していた。濾取した粉末を D₂O 溶媒中 ¹³C NMR により分析したところ、安息香酸カリウムであることがわかった。安息香酸塩の生成は、反応系中に微量の水が含まれ、基質が加水分解を受けたことを示唆している。

そこで、目的物であるベンジルアルコールの収率の向上を目的として、溶媒および添加物の検討を行った (Scheme 2-18)。溶媒を 2-プロパノールよりかさ高い *t*-ブチルアルコールに変えると、エステル交換生成物が 3%にまで抑えられ、ベンジルアルコールの収率が 77%に改善された (entry 1)。2-プロパノール溶媒を用いた場合、系中で KO*i*-Pr が生成し、これがエステル交換反応を引き起こしたと考えられるが、*t*-ブチルアルコール溶媒では、系中の KO*t*-Bu の求核性が低いためエステル交換が抑えられたと考えられる。一方、塩の副生は *t*-ブチルアルコール溶媒でも見られ、酸処理により安息香酸が 16%生成していることがわかった。そこで、系中の水を捕捉するため、添加物としてモレキュラーシーブ (以下、MS) を加え反応を行った (entries 2–4)。MS 4A を基質 1 mmol に対し 100 mg 加えても反応の化学選択性に大きな変化は見られなかったものの、さらに基質 1 mmol に対し 400 mg まで量を増やすと、明らかに化学選択性が改善された。より細孔の小さい MS 3A を添加するとさらに選択性は向上し、ベンジルアルコールが 98%収率で得られた。

Scheme 2-18 安息香酸エチルの水素化反応における *t*-ブチルアルコールと添加物の効果



| entry | molecular sieve ^a | conv [%] ^b | 2 [%] ^b | 1c [%] ^b | BzOH [%] ^b |
|-------|------------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------------|------------------------------|
| 1 | - | 97 | 77 | 3 | 16 |
| 2 | MS 4A (100 mg / 1 mmol) | 98 | 83 | 1 | 14 |
| 3 | MS 4A (400 mg / 1 mmol) | >99 | 91 | <1 | 9 |
| 4 | MS 3A (400 mg / 1 mmol) | >99 | 98 | <1 | 2 |

^aActivated by heating at 280 °C under reduced pressure.

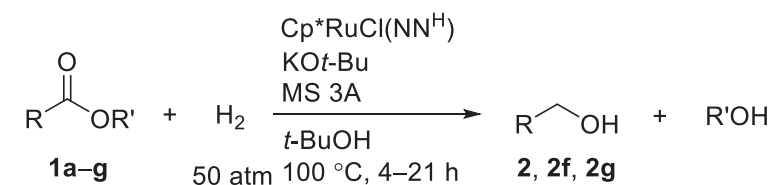
^bDetermined by ¹H NMR.

第二章

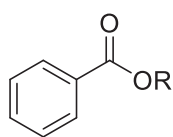
プロテックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp*Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラク톤の水素化反応の開発

この条件を用いて、種々のエステルの水素化反応を試みた結果を Scheme 2-19 に示す。脱離基としてメトキシ基 (**1d**)、エトキシ基 (**1a**)、イソプロポキシ基 (**1b**) をもつ安息香酸エステルの水素化反応は、いずれも反応時間 4 時間で定量的に進行した。比較的高い *t*-ブチルエステル (**1c**) でも反応時間を 21 時間に延長すると原料は消失し、高収率で目的物が得られた。一方、安息香酸フェニル (**1e**) は反応時間 4 時間で 71%が消費されたが、ベンジルアルコールは全く得られなかった。その代わりに、フェノールが 58%、安息香酸ベンジルが 27%収率でそれぞれ生成していた。これらの生成物は Scheme 2-20 に示すように、2 分子の安息香酸フェニルから 1 分子の安息香酸ベンジルと 2 分子のフェノールが生成したと考えられる。反応系中にフェノールが含まれると、Scheme 2-16 で示したように、ヒドリド錯体の生成を阻害する一方、水素化生成物のベンジルアルコール (**2**) による未反応の原料 **1e** のエステル交換反応 (eq. 2) が水素化反応と競合し、安息香酸ベンジルを与えたと考えられる。一方、配位性置換基の 2-ピリジル基を有する基質 (**1f**) は定量的に水素化反応が進行し、ピリジン環の存在は許容された。脂肪族エステルとして 3-フェニルプロピオン酸エチル (**1g**) の水素化反応を試みた結果、反応時間 18 時間で 3-フェニル-1-プロパノールを定量的に与えた。

Scheme 2-19 Cp*RuCl(NN^H)を用いる水素化触媒系に適用可能なエステルの基質



substrate:Ru:KO*t*-Bu = 100:1:25, [substrate] = 1.0 M



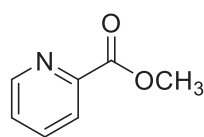
R = CH₃ (**1d**), >99% conv^a, 97% yield^b

R = Et (**1a**), >99% conv^a, 98% yield^b

R = *i*-Pr (**1b**), >99% conv^a, 98% yield^b

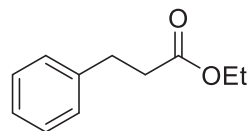
R = *t*-Bu (**1c**), >99% conv^a, 95% yield^b

R = Ph (**1e**), 71% conv^a, 0% yield^b



1f

>99% conv^a, >99(56)% yield^b

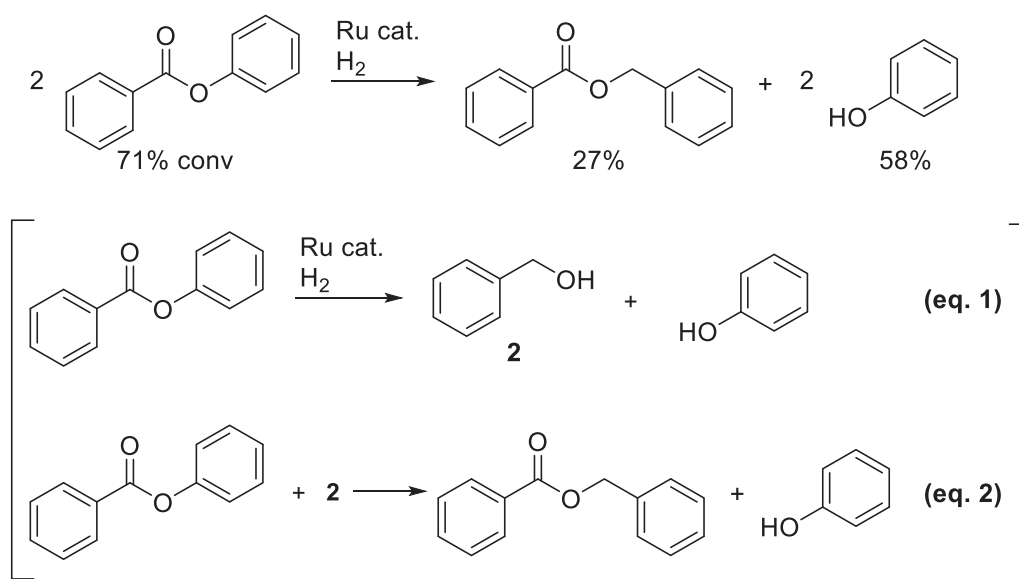


1g

>99% conv^a, >99(83)% yield^b

^aDetermined by ¹H NMR, ^bDetermined by ¹H NMR and Isolated yield in parentheses.

Scheme 2-20 安息香酸フェニルの水素化における生成物の推定生成機構



以上の結果から、種々のアリアルエステルやアルキルエステルについて本触媒系が有効にはたらし、対応するアルコールが得られることが明らかになった。系中に水が含まれると加水分解反応によりカルボン酸（塩）の生成を伴うが、脱水剤として MS 3A を添加すれば副反応を抑制できることがわかった。

第二章

プロティックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp*Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラク톤の水素化反応の開発

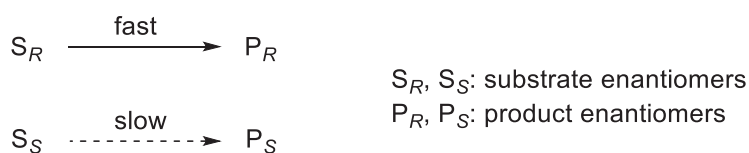
第三節 カルボニル α 位にプロトンを有するラク톤の動的速度論的光学分割を伴う不斉水素化反応

これまでの結果から、Cp*RuCl(NN^H)錯体と KO^t-Bu から調製される二元系触媒が種々のエステルおよびラク톤の水素化反応に対して有効であることが明らかになった。また、第二級-第二級ジアミン配位子として *N,N'*-ジメチルエチレンジアミンを用い、Cp*RuCl(isoprene)、塩基からなる三元系触媒もフタリドの水素化反応において、同等程度の活性を示した。種々のプロティックアミンキレート配位子を有する Cp*Ru 触媒が、塩基性条件下、エステルおよびラク톤の水素化反応に有効であることを踏まえ、本節ではキラル配位子を有する Cp*Ru 触媒を用いたラセミ体ラク톤の動的速度論的分割 (Dynamic Kinetic Resolution: DKR) による光学活性ジオールの合成を検討した。

まず、DKR について概説する¹¹。近年の合成化学研究において、光学活性化合物の簡便な不斉合成法の開発は重要な課題の一つである。不斉合成法として、プロキラル化合物からの光学活性化合物の合成が挙げられる一方、ラセミ体化合物の分割による光学活性化合物の入手も重要な手法の一つである。

光学分割による不斉合成法の代表例として速度論的分割 (Kinetic Resolution) が挙げられる (Scheme 2-21)。速度論的分割は、ラセミ体の2つのエナンチオマーを異なる速度比で変換させることにより、一方のエナンチオマーを優先的に得る手法である。すなわち、効率よく速度論的分割が行われた場合、ラセミ体の一方のエナンチオマーが目的物へと変換され、もう一方のエナンチオマーは原料のまま回収される。そのため、速度論的分割では目的物の収率は理論上最大 50%である。しかし、エナンチオマー間の速度定数の比 ($k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}}$) が不十分な場合、反応後期においてエナンチオマーの消費速度が拮抗し、選択性が低下する。

Scheme 2-21 速度論的分割



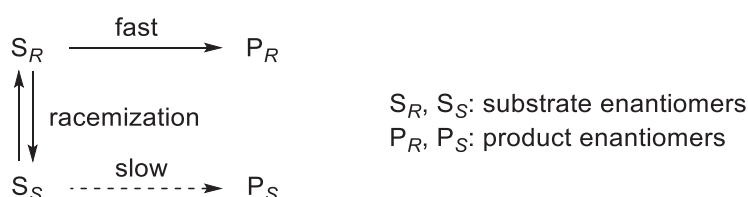
¹¹ Reviews: (a) R. Noyori, M. Tokunaga, M. Kitamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 36. (b) R. S. Ward, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1475. (c) S. Caddick, K. Jenkins, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 447. (d) F. F. Huerta, A. B. E. Minidis, J.-E. Bäckvall, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 321. (e) M. T. El Gihani, J. M. J. Williams, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, 3, 11. (f) R. Azerad, D. Buisson, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, 11, 565. (g) H. Stecher, K. Faber, *Synthesis* **1997**, 1. (h) M. J. Kim, Y. Ahn, J. Park, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2002**, 13, 578. (i) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2003**, 59, 8291. (j) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2008**, 64, 1563. (k) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2011**, 67, 3769. (l) P.-G. Echeverris, T. Ayad, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, *Synthesis* **2016**, 48, 2523. (m) V. Bhat, E. R. Welin, X. Guo, B. M. Stoltz, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 4528.

第二章

プロティックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp*Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラクトンの水素化反応の開発

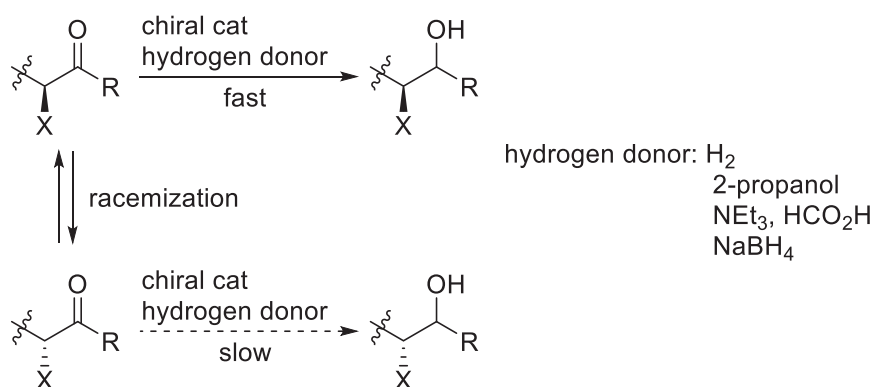
この制約を取り払い、目的物を高収率かつ高エナンチオ選択的に得る手法が DKR である。この手法では、基質 S_R , S_S が反応系中ですばやく相互変換可能な条件下、基質のエナンチオマー間の変換速度の違いを利用して一方のエナンチオマーを選択的に合成することができる (Scheme 2-22)。この場合、理論的には最大 100% の収率で一方のエナンチオマーのみが得られる。自発的あるいは触媒的に進行する基質のラセミ化が前平衡として十分に速ければ系中における基質のエナンチオマーの存在比は常に一定であるため、反応後期でも光学分割の効率は低下しない。

Scheme 2-22 動的速度論的分割



これまで、多様な触媒系による DKR が報告されているが、カルボニル α 位のラセミ化を伴う不斉還元反応による DKR の例が最も多い (Scheme 2-23)。この場合、比較的酸性度の高いカルボニル α 位のプロトンがエノラートを介して、自発的あるいは塩基触媒によりラセミ化する。同時に、キラル触媒による基質のエナンチオマー間の立体識別により、片方のエナンチオマー基質のみ反応が進行する。水素源として、分子状水素のほか、2-プロパノール、ギ酸／トリエチルアミン、水素化ホウ素ナトリウムを用いる DKR が報告されている。

Scheme 2-23 カルボニル α 位のラセミ化を伴う不斉還元反応による DKR



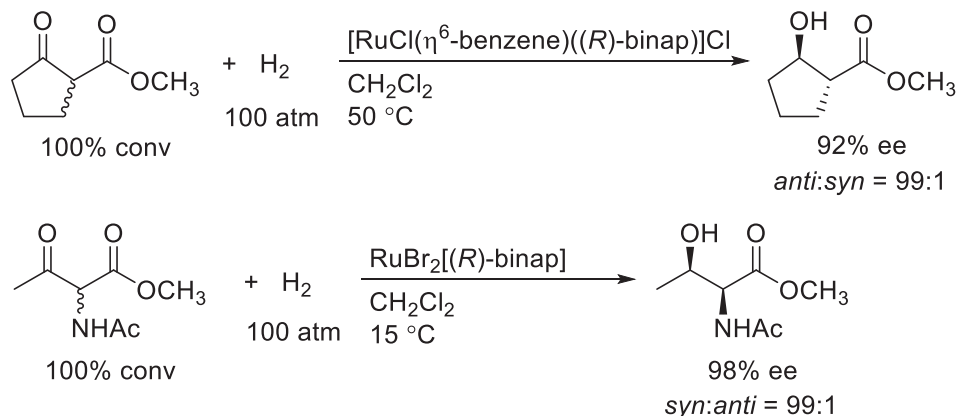
カルボニル α 位のラセミ化を伴う不斉還元反応による DKR は、均一系 Ru 触媒を用いた研究が最も多い。以下にこれまでの主要な研究を紹介するとともに、Ru 以外の各種遷移金属触媒を用いた DKR の報告についても脚注で引用する。不斉水素化反応による初めての DKR

第二章

プロテックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp*Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラク톤の水素化反応の開発

は、1989 年に野依らおよび Genêt らにより報告された¹²。野依らの例を以下に示す (Scheme 2-24)。

Scheme 2-24 カルボニルα位にアルキル基およびアミド基を有するケトエステルの不斉水素化反応による DKR



カルボニルα位の立体配置が容易にラセミ化するβ-ケトエステルを基質とし、BINAP-Ru触媒を用いて高压の水素下で還元すると、DKRにより連続する中心性不斉の制御が可能であり、光学活性なα-置換β-ヒドロキシエステルが得られる。カルボニルα位にアルキル基¹³およびアミド基¹⁴が置換した基質いずれを用いた場合もエナンチオ・ジアステレオ選択性は高い。

¹² (a) R. Noyori, T. Ikeda, M. Ohkuma, M. Widhalm, H. Kitamura, S. Akutagawa, N. Sayo, T. Saito, T. Taketomi, H. Kumobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134. (b) J.-P. Genêt, S. Mallart, S. Jugé, French Patent, 8911159, 1989. (c) J.-P. Genêt, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 908.

¹³ カルボニルα位にアルキル基を有するケトエステルを基質とした DKR の別報: (a) M. Kitamura, T. Ohkuma, M. Tokunaga, R. Noyori, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 1. (b) J.-P. Genêt, X. Pfister, V. Ratovelomanana-Vidal, C. Pinel, J. A. Laffitte, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4559. (c) K. D. Sugi, T. Nagata, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Org. Lett.* **1996**, 1081. (d) D. Laverne, C. Mordant, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1909. (e) Y. Ohtsuka, D. Miyazaki, T. Ikeno, T. Yamada, *Chem. Lett.* **2002**, 24. (f) T. Yamada, T. Nagata, K. D. Sugi, K. Yoroze, T. Ikeno, Y. Ohtsuka, D. Miyazaki, T. Mukaiyama, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4485. (g) C. Mordant, S. Reymond, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9715.

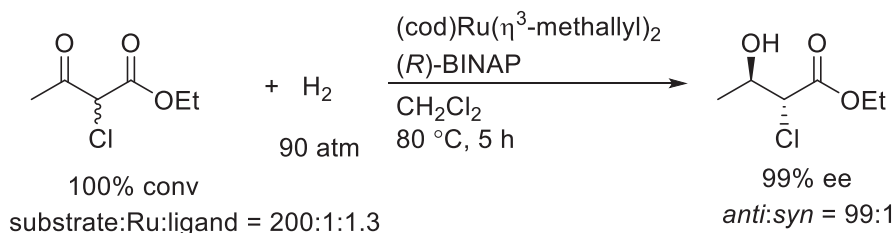
¹⁴ カルボニルα位にアミド基を有するケトエステルを基質とした DKR の別報: (a) A. Girard, C. Greck, D. Ferroud, J.-P. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7667. (b) E. Coulon, M. C. Cano de Andrade, V. Ratovelomanana-Vidal, J. P. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6467. (c) K. Makino, N. Okamoto, O. Hara, Y. Hamada, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1757. (d) B. Mohar, A. Valleiz, J. R. Desmurs, M. Felemez, A. Wagner, C. Mioskowski, *Chem. Commun.* **2001**, 2572. (e) H. Tone, M. Buchotte, C. Mordant, E. Guittet, T. Ayad, V. Ratovelomanana-Vidal, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1995. カルボニルβ位にアミド基を有するケトエステルを基質とした DKR: (a) K. Mashima, Y. Matsumura, K. Kusano, H. Kumobayashi, N. Sayo, Y. Hori, T. Ishizaki, S. Akutagawa, H. Takaya, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 609. (b) I. Plantan, M. Stephan, U. Urleb, B. Mohar, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2676. (c) B. Mohar, M. Stephan, U. Urleb, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4144.

第二章

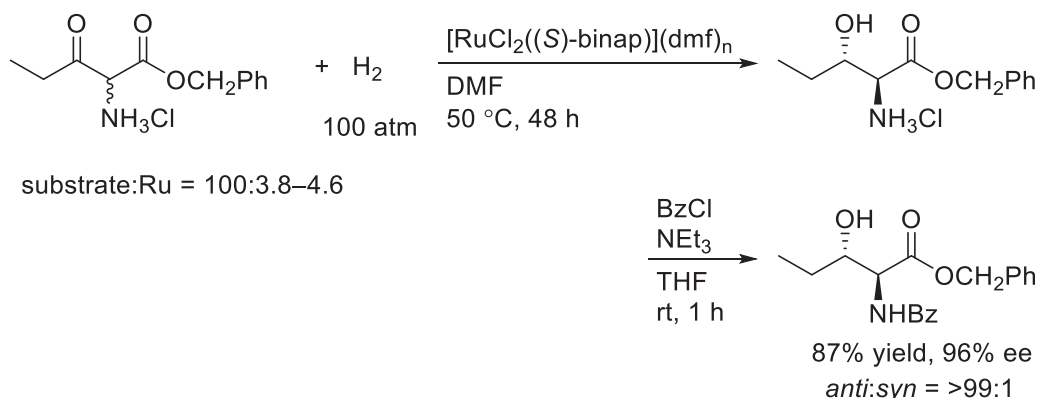
プロテックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp*Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラク톤の水素化反応の開発

カルボニル α 位にハロゲン¹⁵ (Scheme 2-25) やアンモニウム¹⁶ (Scheme 2-26) が置換した β -ケトエステルを基質とする DKR についても報告されている。これらの反応ではジアステレオ選択性もほぼ完璧に制御されている。

Scheme 2-25 カルボニル α 位にハロゲンを有するケトエステルの不斉水素化反応による DKR



Scheme 2-26 カルボニル α 位にアミン塩酸塩を有するケトエステルの不斉水素化反応による DKR



いずれの基質を用いた場合も触媒として BINAP 配位子を有する Ru 触媒が有効であり、高収率・高エナンチオ選択的に対応するアルコールが得られる。このように、ハロゲンやアミンといった反応性の高い官能基を損なうことなくエナンチオマー過剰率の高いキラル

¹⁵ J.-P. Genêt, M. C. Cano de Andrade, V. Ratovelomanana-Vidal, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2063. カルボニル α 位にハロゲンを有するケトエステルを基質とした DKR の別報: (a) N. Sayo, N. Sano, H. Kumobayashi, EP519763A2, 1992. (b) J.-P. Genêt, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 908.

¹⁶ K. Makino, T. Goto, Y. Hiroki, Y. Hamada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 882. カルボニル α 位にアミン塩酸塩を有するケトエステルを基質とした DKR の別報: (a) C. Mordant, P. Dünkemann, V. Patovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, *Chem. Commun.* **2004**, 1296. (b) C. Mordant, P. Dünkemann, V. Patovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3017. (c) O. Lebeeuw, P. Phansavath, J.-P. Genêt, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1899. (d) K. Makino, Y. Hiroki, Y. Hamada, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5784. (e) K. Makino, M. Iwasaki, Y. Hamada, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4573. (f) K. Makino, T. Goto, Y. Hiroki, Y. Hamada, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2816. (g) Y. Hamada, Y. Koseki, T. Fujii, T. Maeda, T. Hibino, *Chem. Commun.* **2008**, 6206.

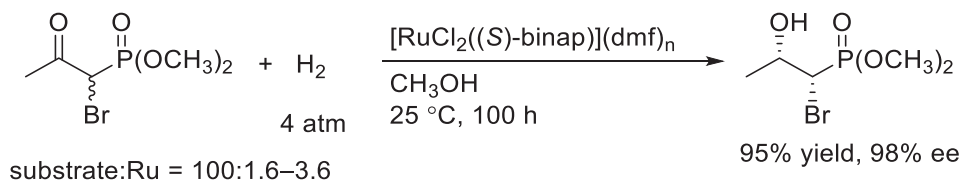
第二章

プロテックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp*Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラク톤の水素化反応の開発

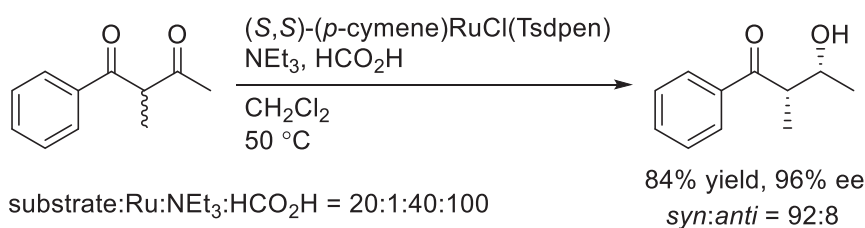
化合物が得られる。

また、β-ケトエステル以外の活性メチンを有する基質としてβ-ケトホスホネート¹⁷ (Scheme 2-27) や 1,3-ジケトン¹⁸ (Scheme 2-28)、β-ケトスルホン¹⁹ (Scheme 2-29)、β-ケトアミド²⁰ (Scheme 2-30) の不斉還元反応による DKR が報告されている。

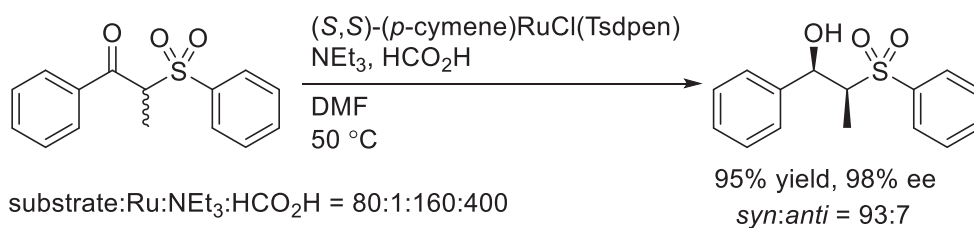
Scheme 2-27 β-ケトホスホネートの不斉水素化反応による DKR



Scheme 2-28 1,3-ジケトンの不斉水素移動還元反応による DKR



Scheme 2-29 β-ケトスルホンの不斉水素移動還元反応による DKR



¹⁷ M. Kitamura, M. Tokunaga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2931.

¹⁸ F. Eustache, P. I. Dalko, J. Cossy, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1263. 1,3-ジケトンの DKR の別報: (a) J. Cossy, F. Eustache, P. I. Dalko, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5005. (b) Y. Ohtsuka, K. Koyasu, T. Ikeno, T. Yamada, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2543. (c) F. Eustache, P. I. Dalko, J. Cossy, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9994. (d) F. Eustache, P. I. Dalko, J. Cossy, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8823.

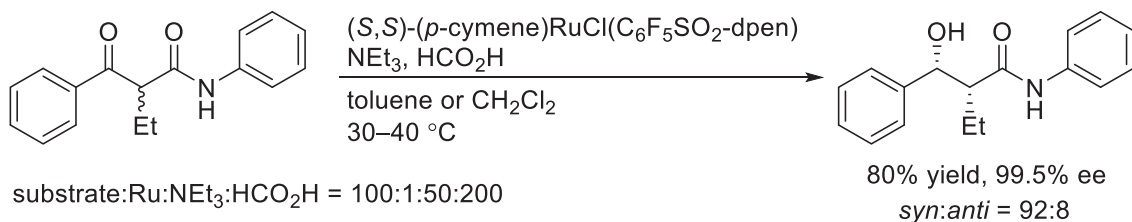
¹⁹ Z. Ding, J. Yang, T. Wang, Z. Shen, Y. Zhang, *Chem. Commun.* **2009**, 571. β-ホルミルスルホンの DKR: G. Wu, J. Zhu, Z. Ding, Z. Shen, Y. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 427.

²⁰ J. Limanto, S. W. Krska, B. T. Dorner, E. Vazquez, N. Yoshikawa, L. Tan, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 512.

第二章

プロテックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp*Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラク톤の水素化反応の開発

Scheme 2-30 β-ケトアミドの不斉水素移動還元反応による DKR

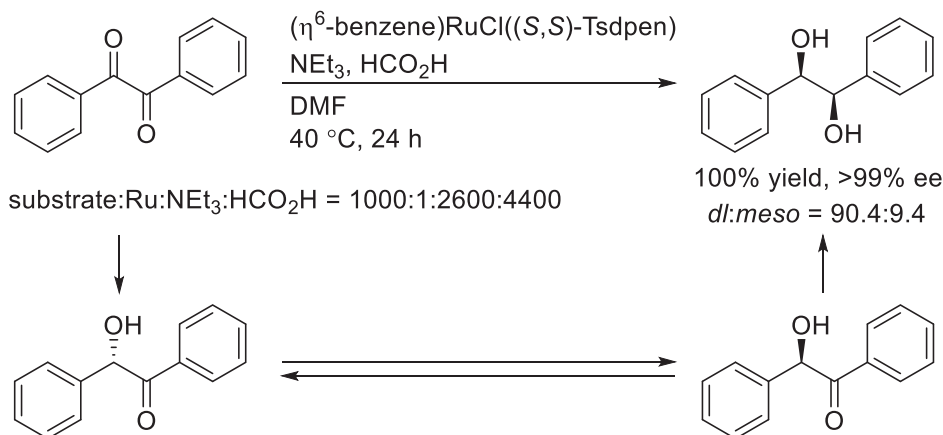


β-ケトホスホネートの場合、(*S*)-BINAP をキラル配位子とする Ru 触媒を用いると高選択的に水素化反応が進行し、ホスホネートα位にハロゲンをもつアルコールを合成できる。

(*S,S*)-TsDPEN をキラル配位子とする Ru 触媒を用いたギ酸／トリエチルアミンによる水素移動型還元反応により、1,3-ジケトンから光学活性アルコールが高選択的に得られる (Scheme 2-28)。2つのカルボニル基のうち片方のみを位置選択的に還元している。同じ触媒を用いると、β-ケトスルホンに対しても 1,3-ジケトンとほぼ同様の条件下で不斉水素移動還元が可能であり、*syn* 体のヒドロキシスルホンが選択的に得られる (Scheme 2-29)。β-ケトアミドの場合、(*S,S*)-TsDPEN 配位子の Ts 基をペンタフルオロフェニルスルホニル基に修飾したキラル配位子が高い活性を示し、ギ酸／トリエチルアミンによる水素移動型還元反応により高いジアステレオ・エナンチオ選択性でβ-ヒドロキシアミドが得られる (Scheme 2-30)。

また、碓屋らは 1,2-ジケトンを経験とする DKR を報告している (Scheme 2-31)²¹。

Scheme 2-31 1,2-ジケトンの不斉水素移動還元反応による DKR



本反応では、まずギ酸／トリエチルアミンによる水素移動型還元反応により 1,2-ジケトンがα-ヒドロキシケトンへと変換される。このα-ヒドロキシケトンのカルボニルα位は反応系中でラセミ化し、一方のエナンチオマーのみがさらに還元される結果、光学活性 1,2-ジオール

²¹ (a) K. Murata, K. Okano, M. Miyagi, H. Iwane, R. Noyori, T. Ikariya, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1119.

(b) T. Koike, K. Murata, T. Ikariya, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3833.

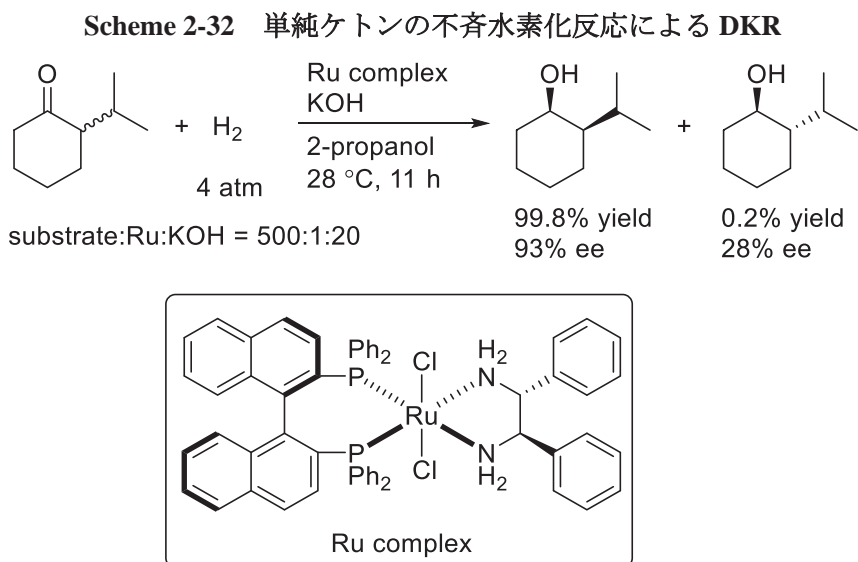
第二章

プロテックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp*Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラク톤の水素化反応の開発

ルが得られる。反応条件を変えることによって、 α -ヒドロキシケトンおよび 1,2-ジオールを特異的に得ることが可能である。

これらの基質は、カルボニル α 位に電子求引性の高い置換基を有しており、反応条件下、自発的にラセミ化が進行する。一方、塩基性条件で不斉還元反応を行い、単純ケトンの α 位をラセミ化させて行う DKR も報告されている。 α 位にアリール基やアルキル基を有する単純ケトン DKR の報告例を以下に示す。

単純ケトンを基質とする DKR は 1996 年に大熊、野依らにより報告された (Scheme 2-32)²²。カルボニル α 位にイソプロピル基を有するシクロヘキサノン基質に対して、KOH を加えた塩基性条件下、Ru(diamine)(diphosphine)型の RuCl₂[(*S*)-binap][(*R,R*)-dpen]を不斉水素化触媒として用い、高収率かつ高エナンチオ・ジアステレオ選択的に *cis*-アルコールを合成している。



この報告以来、さまざまな手法によるケトン²³、および、アルデヒド²⁴の DKR を伴う不斉

²² T. Ohkuma, H. Ooka, M. Yamakawa, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4872.

²³ カルボニル α 位にアリール基を有するケトンの DKR: (a) R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 40. (b) N. J. Alcock, I. Mann, P. Peach, M. Wills, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2485. (c) T. Ohkuma, J. Li, R. Noyori, *Synlett* **2004**, 1383. (d) J.-H. Xie, S. Liu, X.-H. Huo, X. Cheng, H.-F. Duan, B.-M. Fan, L.-X. Wang, Q.-L. Zhou, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2967. (e) P. Peach, D. J. Cross, J. A. Kenny, I. Mann, I. Houson, L. Campbell, T. Walsgrove, M. Wills, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1864. カルボニル α 位にアルキル基を有するケトンの DKR: (a) M. Scalone, P. Waldmeier, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 418. (b) T. Ohkuma, T. Hattori, H. Ooka, T. Inoue, R. Noyori, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2681. (c) N. Arai, H. Ooka, T. Inoue, T. Ohkuma, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 939. カルボニル α 位にハロゲン基を有するケトンの DKR: A. Ros, A. Magriz, H. Dietrich, R. Fernandez, E. Alvarez, J. M. Lassaletta, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 127. カルボニル α 位にフタルイミド基を有するケトンの DKR: A. Lei, S. Wu, M. He, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1626. カルボニル α 位にアミド基を有するケトンの DKR: (a) H. Ooka, N. Arai, K. Azuma, N. Kurono, T. Ohkuma, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9084. (b) V. I. Chihara, N. Haraguchi, S. Itsuno, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1391. カルボニル α 位にアミノ基を有するケトンの DKR: (a) J.-H. Xie, S. Liu, W.-L.

第二章

プロテックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp*Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラク톤の水素化反応の開発

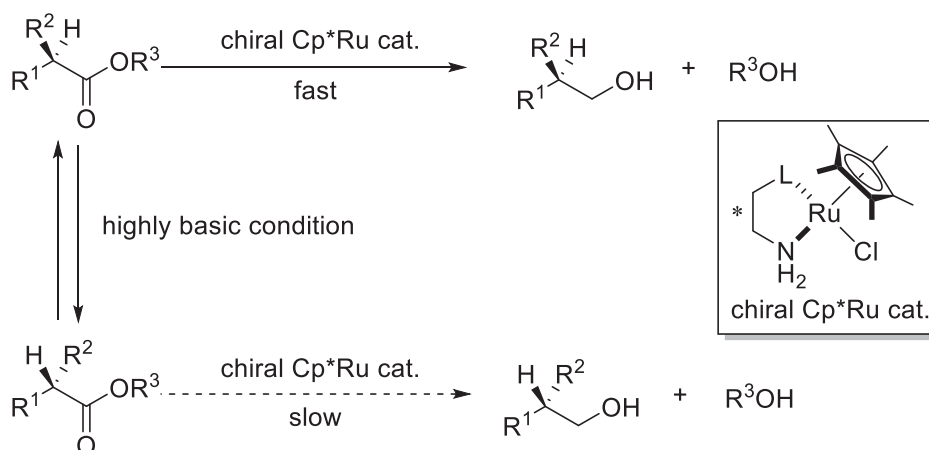
水素化反応が報告されている。それらのほとんどはカルボニル α 位にアリール基などの電子求引基が置換した基質を用いている。

このように Ru 触媒を用いたカルボニル化合物の還元による DKR の対象として、さまざまな置換基を導入した基質が検討されてきたが、本研究に着手するまで単純エステル・ラク톤のカルボニル α 位のラセミ化を伴う不斉水素化反応により、光学活性アルコールを得る手法は報告されていなかった。

(1) 光学活性エステルの水素化反応

不斉還元触媒による効率的な DKR を達成するには以下の2つの条件を満たす必要がある (Scheme 2-33)。①基質のラセミ化反応が水素化反応と比べて十分に速いこと、②エナンチオメリックな基質がキラル触媒により適切に識別されることである。

Scheme 2-33 単純エステルのカルボニル α 位のラセミ化を経る DKR



- The rate of racemization should be faster than that of hydrogenation.
- Efficient enantiomer discrimination by chiral Cp*Ru cat.

そこで、第二章で検討したエステルの水素化反応が、DKR に要求される第一の条件を満

Kong, W.-J. Bai, X.-C. Wang, L.-X. Wang, Q.-L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4222. (b) T. Hibino, K. Makino, T. Sugiyama, Y. Hamada, *ChemCatChem* **2009**, *1*, 237. カルボニル α 位にアルコキシ基を有するケトンの DKR: H. Ooka, N. Arai, K. Azuma, N. Kurono, T. Ohkuma, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9084. カルボニル α 位にアリールオキシ基を有するケトンの DKR: W.-J. Bai, J.-H. Xie, Y.-L. Li, S. Liu, Q.-L. Zhou, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 81. カルボニル α 位にアルキル基を有する α,β -不飽和ケトン基質の共役還元による DKR: V. Jurkauskas, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2892.

²⁴ カルボニル α 位にアリール基を有するアルデヒドの DKR: (a) J.-H. Xie, Z.-T. Zhou, W.-L. Kong, Q.-L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1868. (b) X. Li, B. List, *Chem. Commun.* **2007**, 1739. カルボニル α 位にアリールオキシ基を有するアルデヒドの DKR: Z.-T. Zhou, J.-H. Xie, Q.-L. Zhou, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 363.

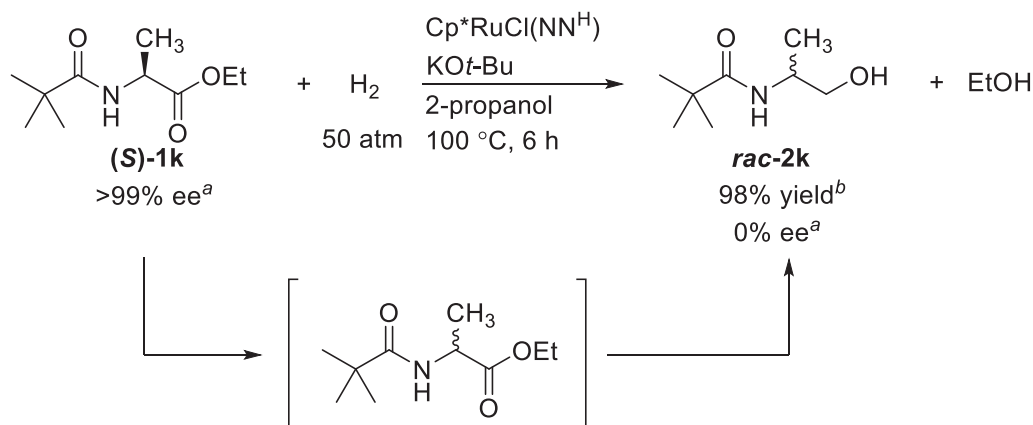
第二章

プロテックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp*Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラク톤の水素化反応の開発

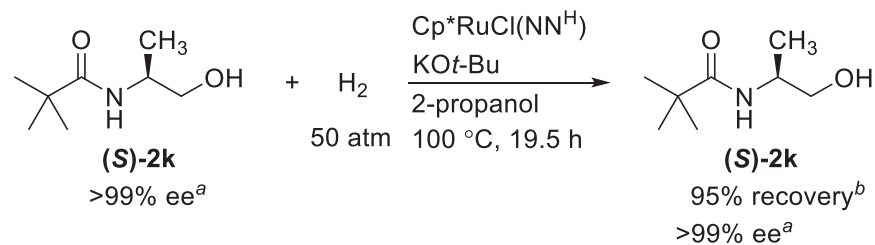
たすか否かを明らかにするために、アキラルなピコリルアミン配位子をもつ Cp*Ru 触媒を用い、光学活性エステルの水素化反応における生成物の光学純度を調べた (Scheme 2-34)。容易に調製可能な光学活性エステル基質として、(*S*)-アラニンから誘導される >99% ee の (*S*)-*N*-ピバロイルアラニンエチルエステル ((*S*)-**1k**) を用いた。触媒として Cp*RuCl(NN^H)、塩基として KO*t*-Bu を基質に対し 25 mol%用い、基質/触媒比 100、水素圧 50 atm、基質濃度 1.0 M の 2-プロパノール溶媒中で 6 時間反応を行ったところ、ラセミ体の *N*-ピバロイルアラニノール (*rac*-**2k**) が得られた。この結果から水素化反応の条件下で、基質のラセミ化反応が速やかに進行していることがわかった。

一方、水素化生成物に相当する光学活性な *N*-ピバロイルアラニノール ((*S*)-**2k**) を >99% ee の光学純度で別途合成し、同様の水素化反応条件下における変化を ¹H NMR スペクトルおよびキラルカラムを装着したガスクロマトグラフィーにより追跡したところ、19.5 時間経過させても反応しないまま回収され、光学純度の低下も見られなかった。これらの結果は、(*S*)-**1k** の水素化反応ではエステルの還元在先立ってカルボニルα位の塩基による脱プロトン化/プロトン化によるラセミ化がおこっていることを裏付けている。

Scheme 2-34 Cp*RuCl(NN^H)触媒を用いる光学活性エステルの水素化反応



substrate:Ru:KO*t*-Bu = 100:1:25, [substrate] = 1.0 M



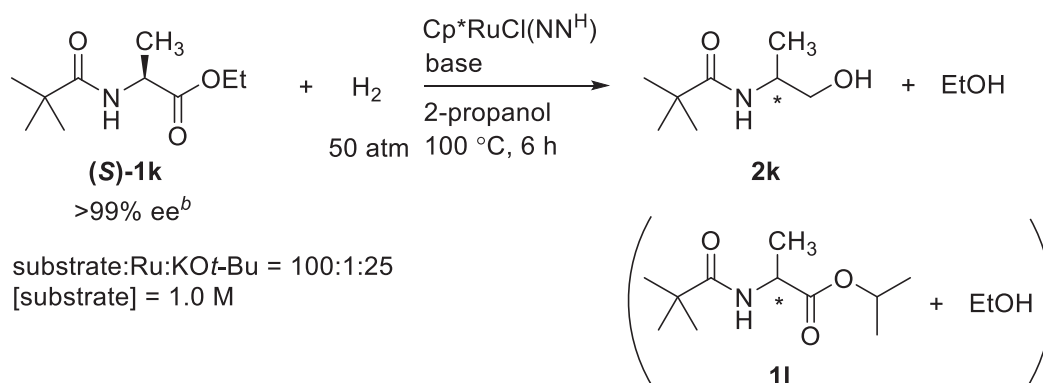
^aDetermined by GLC, ^bDetermined by ¹H NMR

第二章

プロティックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp^{*}Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラクトンの水素化反応の開発

次に塩基の種類が基質のラセミ化の効率に与える影響を調べるため、添加するアルカリ金属アルコキシド塩基を変えて**(S)-1k**の水素化反応を検討した (Scheme 2-35)。アルカリ金属メトキシドの対カチオンの影響を比較したところ、LiOCH₃およびNaOCH₃を用いた反応では、水素化生成物 (**2k**) の収率が低く、その光学純度が完全には失われておらず、ラセミ化の効率が低いことがわかった。一方、KOCH₃では水素化反応が完結し、ラセミ体の**2k**が得られた。カリウムアルコキシドのアニオン部分をメトキシドから*t*-ブトキシドに変えても、化学選択性および生成物の光学純度は同等であったことから、塩基性度の高いカリウムアルコキシドの添加がカルボニルα位のラセミ化を高速に進める上で重要であることがわかった。

Scheme 2-35 エステル基質のラセミ化反応における塩基の効果



| entry | base | conv [%] ^a | yield (2k) [%] ^a | ee (2k) [%] ^b |
|-------|--------------------|-----------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| 1 | LiOCH ₃ | 94 | 54 | 24 |
| 2 | NaOCH ₃ | 90 | 31 | 88 |
| 3 | KOCH ₃ | >99 | >99 | 0 |
| 4 | KO <i>t</i> -Bu | >99 | 98 | 0 |

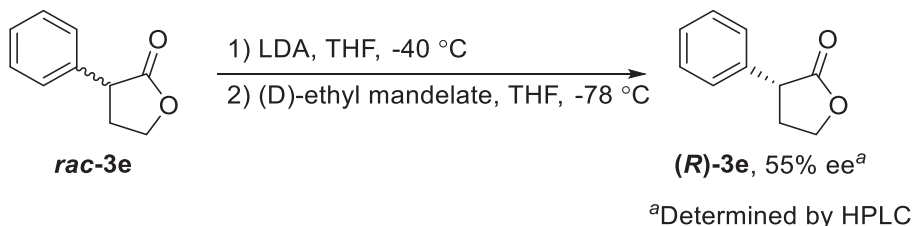
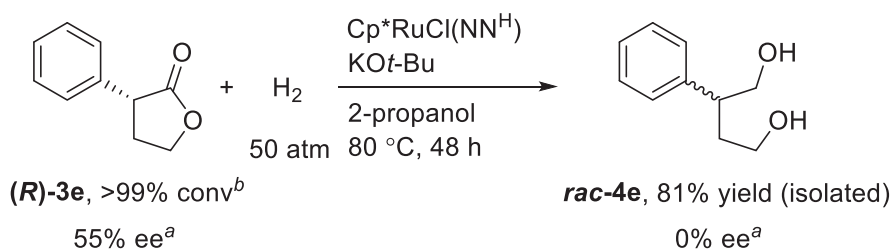
^aDetermined by ¹H NMR, ^bDetermined by GLC

そこで、DKRに適した塩基として KO*t*-Bu を使用し、α位にキラリティーをもつ単純ラクトンの不斉水素化反応を検討した。モデル基質として、α-フェニル-γ-ブチロラクトン (**3e**) に焦点を当て、はじめに光学活性体のラセミ化反応と水素化反応の相対的な速度を評価した。まず Scheme 2-36 に示すように、Hünig らにより報告されたエノラートの不斉プロトン化により、55% ee の(*R*)-α-フェニル-γ-ブチロラクトン ((*R*)-**3e**) を合成した²⁵。この光学活性ラクトン ((*R*)-**3e**) のアキラル触媒による水素化反応を行った結果を Scheme 2-37 に示す。

²⁵ U. Gerlach, T. Haubenreich, S. Hünig, N. Klaunzer, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 1989.

第二章

プロテックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp^{*}Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラク톤の水素化反応の開発

Scheme 2-36 光学活性 α -フェニル- γ -ブチロラク톤の合成Scheme 2-37 アキラルな NN^H 配位子をもつ Cp^{*}Ru 触媒による光学活性 α -フェニル- γ -ブチロラク톤の水素化反応

substrate:Ru:KOt-Bu = 50:1:12.5, [substrate] = 1.0 M

^aDetermined by HPLC, ^bDetermined by ¹H NMR

基質／触媒比 50、反応温度 80 °C で 48 時間反応を行ったところ、ラセミ体の 2-フェニル-1,4-ブタンジオール (**rac-4e**) が 81% の単離収率で得られた。この結果から、単純ラクトンも KOt-Bu によって十分速やかにラセミ化してから、水素化還元を受けることがわかった。以降、不斉水素化反応の基質として **rac-3e** を用いることにした。

(2) ラク톤の不斉水素化反応における配位子検討

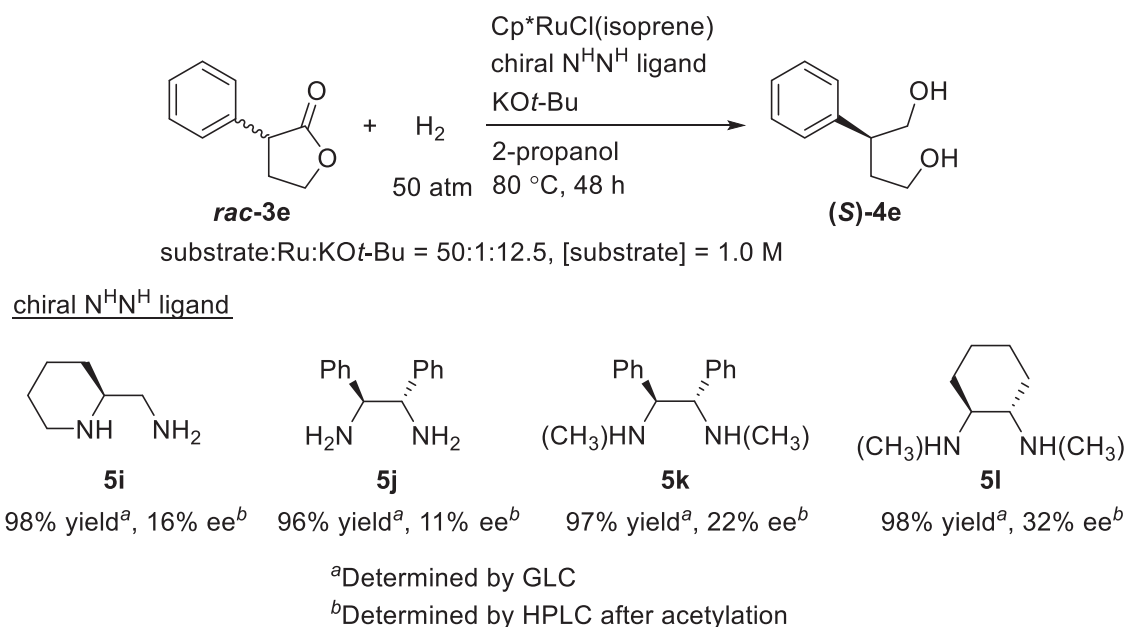
種々のキラルジアミン配位子を用い、Cp^{*}RuCl(isoprene) と塩基からなる三元系触媒による水素化反応を検討した。モデル基質としてラセミ体の α -フェニル- γ -ブチロラクトン (**rac-3e**) を用い、基質／触媒比 50、塩基として KOt-Bu を基質に対し 25 mol% 添加し、反応温度 80 °C、基質濃度 1.0 M の 2-プロパノール中で 48 時間反応を行った。Scheme 2-38 に示すように、(*S*)-2-アミノメチルピペリジン (**5i**) を配位子として用いたところ、原料はほぼ消失し、98% 収率で 2-フェニル-1,4-ブタンジオール (**4e**) が得られた。得られたジオールのエナンチオマー過剰率を正確に測定するために、反応後の混合物を無水酢酸／ピリジン溶液中で 30 分程度攪拌して水酸基をアセチル化し、精製後のジエステルをキラル HPLC によって分析した。その結果、生成物のエナンチオマー過剰率は 16% ee であった。ジオールの旋光度測定結果を既知のデータと比較した結果、その絶対立体配置は *S* 体と決定した。得られたジオールの光学純度は十分に高いとは言いが、収率は 50% を超えており、本反

第二章

プロティックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp^{*}Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラク톤の水素化反応の開発

応では DKR を伴う不斉水素化反応が進行したといえる。(S,S)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン配位子 (**5j**) では、生成物の収率は 96%と良好ではあるもののエナンチオマー過剰率は 11%にとどまり、**5i** よりも低い値となった。しかし、この配位子のアミノ基をメチル化し、第二級ジアミンに誘導したところ (**5k**)、ee は 22%にまで向上した。N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン配位子 (**5l**) を用いると、さらに生成物の立体選択性は向上し 32% ee で光学活性ジオールが得られた。用いた配位子は、いずれもアミノ基のα位の立体配置が(S)のジアミンであり、全て(**S**)-**4e** を優先して与えた。キレート配位したジアミンの不斉情報が同じ形式で水素化生成物に反映されていると考えられる。

Scheme 2-38 α-フェニル-γ-ブチロラク톤の不斉水素化におけるキラルジアミン配位子の効果



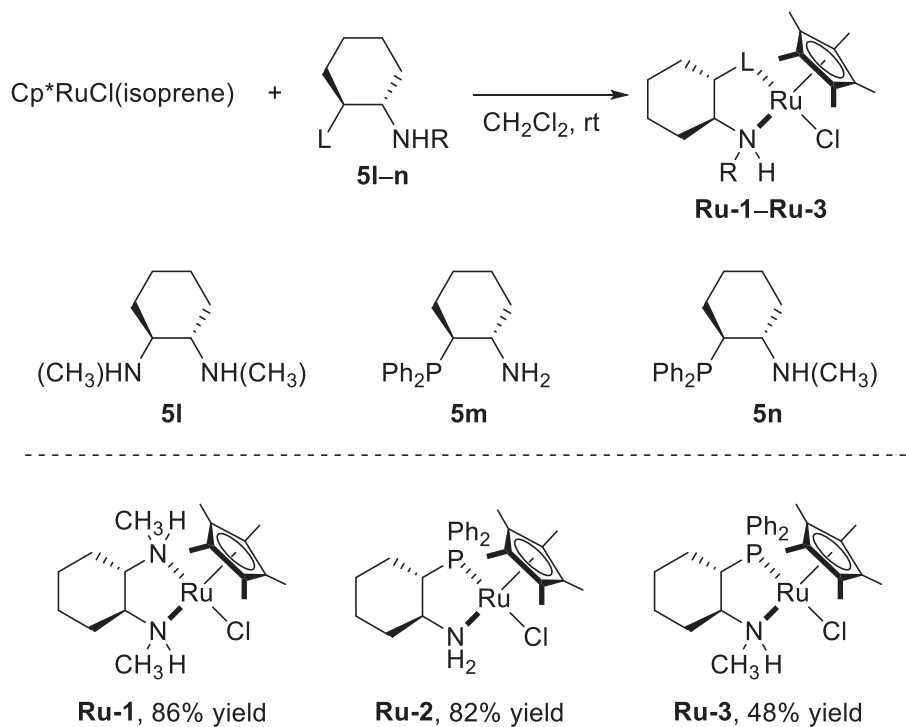
以上の結果から、本不斉反応では第二級アミノ基を有するキラル配位子が第一級アミノ基を有するものより高い立体選択性を与えることがわかった。そこで、先の配位子検討で最も高い立体選択性を示した配位子 (**5l**) を有する錯体、および **5l** と類似のシクロヘキサン骨格を部分構造として含むホスフィノアミン配位子 (**5m**, **5n**) を有する新規錯体の合成を試みた (Scheme 2-39)。Cp^{*}RuCl(NN^H)触媒と同様に、Cp^{*}RuCl(isoprene)錯体のジクロロメタン溶液に配位子のジクロロメタン溶液を室温下で滴下し、反応後に溶媒を留去した。得られた残渣をジクロロメタン/ジエチルエーテル、もしくはジクロロメタン/ヘキサン混合溶媒系で再結晶すると、48–86%収率でそれぞれ新規クロリドアミン錯体 (**Ru-1–Ru-3**) を単離することができた。いずれも単結晶 X 線構造解析の結果、五員環キレート構造をもつ三脚ピアノ椅子型錯体であることが確かめられた (Figure 2-2)。Scheme 2-13 に示したように、

第二章

プロティックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp*Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラク톤の水素化反応の開発

N,N'-ジメチルエチレンジアミンではキレート配位錯体を単一生成物として得ることができなかったが、**5l** ではキレート骨格を構成するシクロヘキサン環により 2 つのアミノ基の配向が規制されているため、二座配位した単核錯体 **Ru-1** が優先的に生成し、比較的容易に単離できたと考えられる。

Scheme 2-39 新規キラル Cp*Ru 錯体の合成



第二章

プロティックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp*Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラク톤の水素化反応の開発

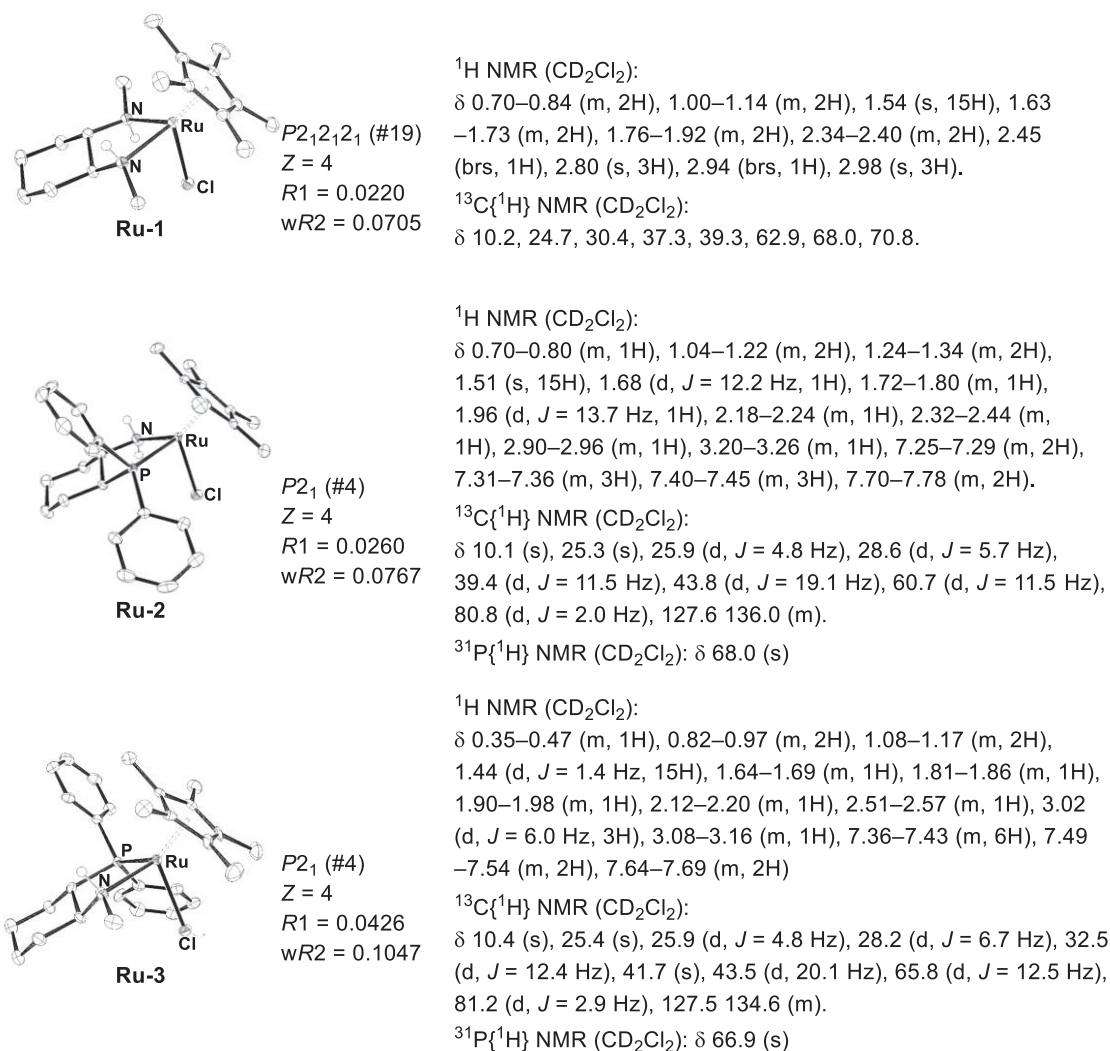
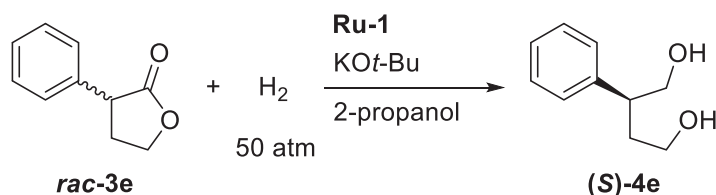


Figure 2-2 光学活性な新規 Cp*Ru 錯体の単結晶 X 線構造解析

反応の立体選択性の向上をめざし、得られた錯体 **Ru-1** を用いて DKR の反応条件の最適化を図った。まず Scheme 2-40 に示すように、ジアミン配位子を有するルテニウム錯体 (**Ru-1**) と塩基による二元系触媒を用いた場合、その生成物の光学純度は三元系で行った場合と同じ 32% ee であった (entry 3)。三元系触媒の検討において、ジアミンがキレート配位した錯体が不斉触媒としてはたらいだことを裏付ける結果である。次に、反応温度を 80 °C に固定し、基質／触媒比を 10–100 からまで変化させたところ (entries 1–4)、触媒量を増やすほど反応の立体選択性は向上し、基質／触媒比 10 においてこれまで検討した中で最も高い 47% ee の生成物が得られた。一方、基質／触媒比を 10 あるいは 50 に設定し、反応温度を 80 °C から 60 °C に下げて反応を行ったが (entry 1 vs. 5, 3 vs. 6)、生成物のエナンチオマ一過剰率にほとんど変化は見られなかった。

Scheme 2-40 ラセミ体の α -フェニル- γ -ブチロラク톤の DKR の反応条件の検討

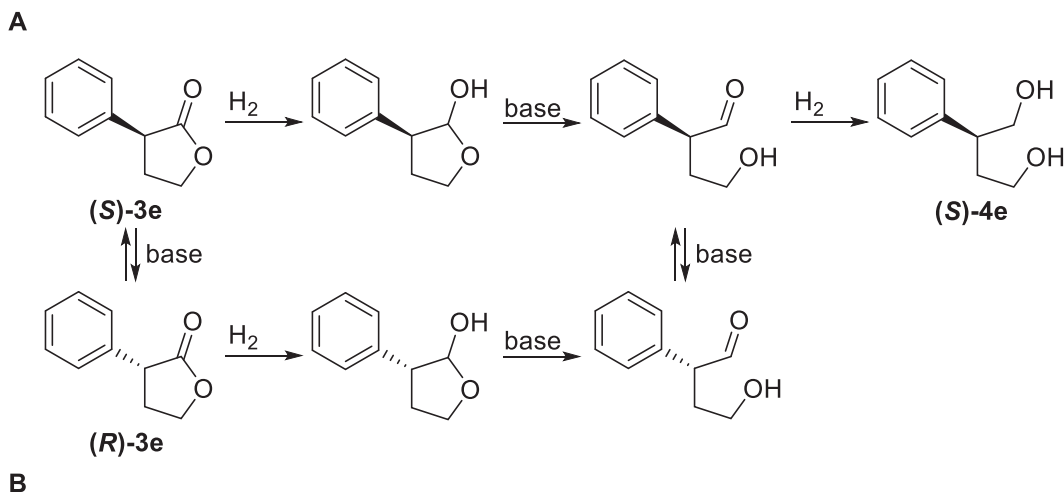
substrate:KOt-Bu = 100:25, [substrate] = 1.0 M

| entry | S/C | temp [°C] | time [h] | yield [%] ^a | ee [%] ^b |
|-------|-----|-----------|----------|------------------------|---------------------|
| 1 | 10 | 80 | 6 | 70 | 47 |
| 2 | 20 | 80 | 48 | 86 | 35 |
| 3 | 50 | 80 | 48 | 80 | 32 |
| 4 | 100 | 80 | 72 | 78 | 15 |
| 5 | 10 | 60 | 90 | 86 | 45 |
| 6 | 50 | 60 | 90 | 87 | 29 |

^aisolated yield, 96→99% conv^bDetermined by HPLC after acetylation.

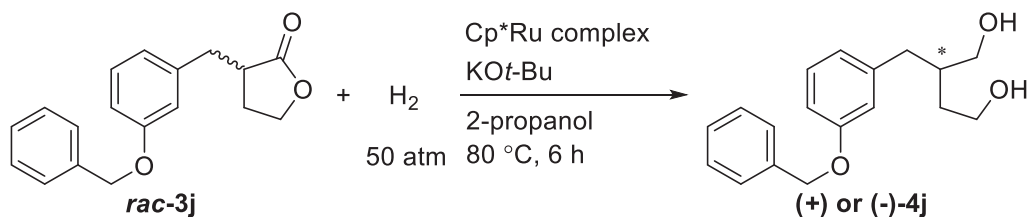
Scheme 2-12 で示したように、ラク톤は二段階の水素化還元によりアルデヒド→アルコールを経てジオールに変換されていると考えられる。構造上の自由度が低いラク톤環は、キラル触媒による立体識別が比較的容易にみえるものの、カルボニル α 位のラセミ化反応は、ラク톤より酸性度が高いアルデヒド中間体の方がおこりやすい。そのため、ラク톤と開環したアルデヒドのどちらの水素化反応の段階が光学分割において支配的か明らかにすることは難しい。Scheme 2-41 に示すように、*S*体のジオールを優先的に与える反応経路として、(A) 基質の DKR により **(S)-3e** が優先的に水素化され、還元を受けやすいアルデヒド→アルコール中間体はラセミ化が進行する前に速やかに水素化されるケースと、(B) ラク톤基質がラセミ体のままアルデヒド→アルコールを与え、この中間体に対する DKR により *S*体のアルデヒドが優先的に水素化を受けるケースが想定される。Scheme 2-40 において基質／触媒比を変化させた結果、触媒量を増やすほど生成物のエナンチオ選択性が向上する傾向が見られたことから、水素化還元過程を促進するとラセミ化反応による立体選択性の低下を抑制することが示唆される。従って、アルデヒド中間体のラセミ化が起こらないことが望ましい(A)が支配的と考えられる。

Scheme 2-41 ラク톤の不斉水素化反応による DKR において想定される反応経路



次に、単離した錯体 **Ru-1–Ru-3** を用いて、 α -フェニル- γ -ブチロラクトン (**rac-3e**) の不斉水素化反応の立体選択性を比較した。その結果、Scheme 2-42 に示すように、*S* 体のジアミン配位子を用いた場合に得られたジオールの絶対立体配置は *S* 体であったのに対し、類似の構造を有する *S* 体のホスフィノアミン配位子を有する触媒 (**Ru-2, 3**) では *R* 体の生成物が得られた。ホスフィノアミン配位子の場合でもジアミン配位子と同様に、第一級アミン配位子よりも第二級アミン配位子のほうが高いエナンチオ選択性を発現した (entry 3 vs. 4)。また、触媒添加量が多い条件でより高い光学純度のジオールが得られ、entry 5 の条件において生成物の光学純度は 50% ee に達した²⁶。触媒濃度が高い方が生成物のエナンチオ選

²⁶ ラセミ体の α -(3-ベンジルオキシフェニルメチル)- γ -ブチロラクトン (**rac-3j**) を基質とする **Ru-1–Ru-3** を用いた不斉水素化反応でも、生成物の絶対立体配置や立体選択性の触媒添加量依存性について同様の傾向が見られた。ただし、ジアミン配位子を有する **Ru-1** で最も高い立体選択性を示した点は異なる。



substrate:Ru:KOt-Bu = 50:1:12.5, [substrate] = 1.0 M

| entry | Cp [*] Ru complex | yield [%] ^a | ee [%] ^b |
|-------|----------------------------|------------------------|---------------------|
| 1 | Ru-1 | 81 | 24 (-) |
| 2 | Ru-2 | 73 | 3 (+) |
| 3 | Ru-3 | 81 | 18 (+) |

^aisolated yield, >99% conv

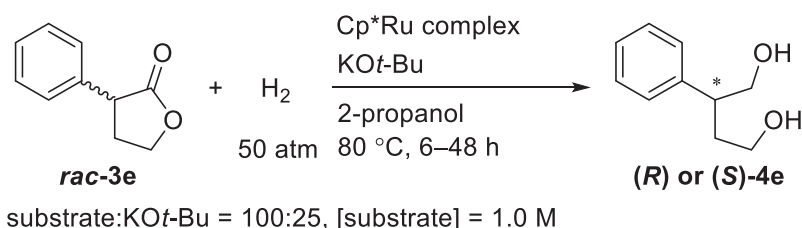
^bDetermined by HPLC.

第二章

プロティックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp^{*}Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラクトンの水素化反応の開発

択性が高かったため、ジアミン配位子と同様にホスフィノアミン配位子でもラクトン基質の立体識別が選択性制御において支配的と考えられる。一方、ジアミン配位子とホスフィノアミン配位子で得られる生成物の立体化学が逆転した理由は不明であるが、ひとつの可能性として、Figure 2-3 に示すように、ラクトンの炭素—酸素不飽和結合に相互作用可能なアミンヒドリド錯体のプロティックアミンの絶対立体配置が、ジアミン配位子とホスフィノアミン配位子で異なることが考えられる。

Scheme 2-42 新規キラル Cp^{*}Ru 触媒による α -フェニル- γ -ブチロラクトンの不斉水素化反応による DKR



| entry | Cp [*] Ru complex | S/C | yield [%] ^a | ee [%] ^b |
|-------|----------------------------|-----|------------------------|---------------------|
| 1 | Ru-1 | 50 | 80 | 32 (S) |
| 2 | Ru-1 | 10 | 70 | 47 (S) |
| 3 | Ru-2 | 50 | 76 | 27 (R) |
| 4 | Ru-3 | 50 | 84 | 39 (R) |
| 5 | Ru-3 | 10 | 88 | 50 (R) |

^aisolated yield, >99% conv

^bDetermined by HPLC after acetylation.

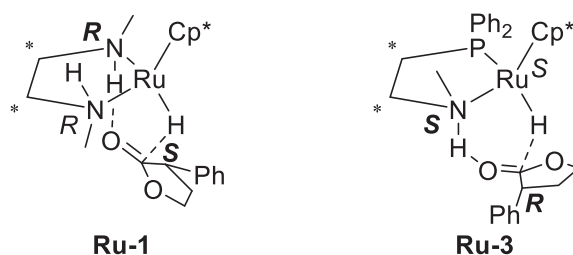


Figure 2-3 想定されるキラル錯体とラクトン基質との相互作用の例

本不斉反応を利用した高付加価値化合物の合成を視野に入れ、カルボニル α 位にベンジル性置換基を有する種々の γ -ブチロラクトン (**rac-3h–k**) を基質とし、**Ru-1** を用いた不斉水素化反応を検討した。本反応により得られるジオールは、Cp^{*}RuCl(PN^H-2)触媒による位置選択的ラクトン化を経てラクトンリグナン合成へと応用できる (Scheme 2-43)²⁷。エンテロラ

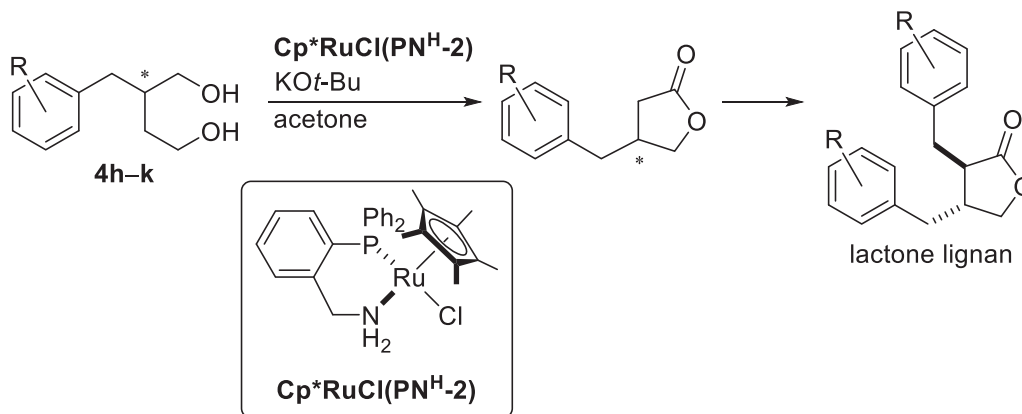
²⁷ M. Ito, A. Shiibashi, T. Ikariya, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2134.

第二章

プロティックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp*Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラクトンの水素化反応の開発

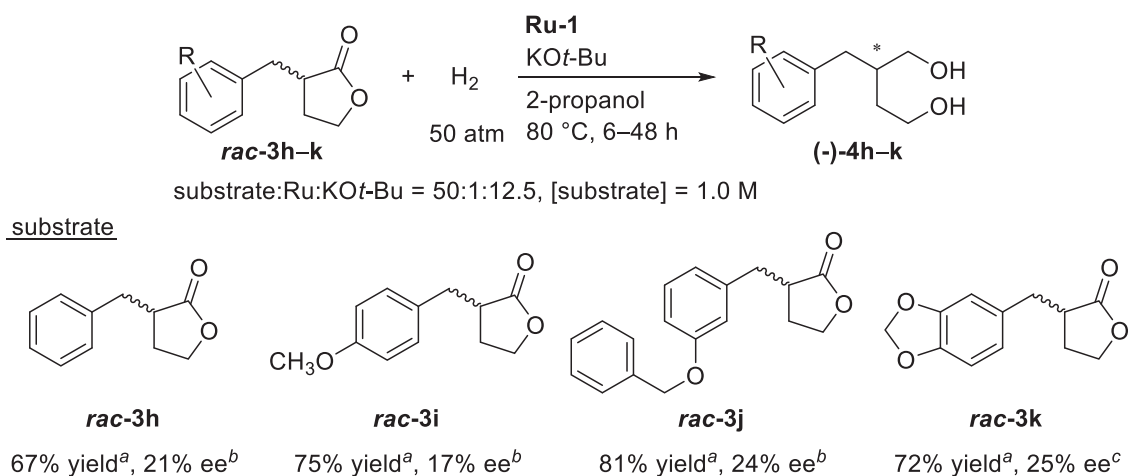
クトンなどのラクトンリグナン類は、優れた抗酸化作用により健康食品の有効成分として利用されている。

Scheme 2-43 ラクトンリグナン合成への応用



Scheme 2-44 に示すように、すべての α -置換ラクトン基質について反応が定量的に進行し、それぞれ高収率で対応するジオール ((-)-4h-k) が 17–25% ee で単離できた。しかし、いずれも α -フェニル- γ -ブチロラクトンの場合より低い光学純度であった。カルボニル α 位にアリール基が置換した基質の方が、アルキル置換基の場合よりもカルボニル α 位の酸性度が高く、塩基による基質のラセミ化の効率が低いこと、もしくはカルボニル近傍にアリール基が存在すると、触媒による基質のエナンチオマー間の立体識別が容易になることが理由として挙げられる。

Scheme 2-44 カルボニル α 位にベンジル性置換基を有する γ -ブチロラクトンの不斉水素化反応による DKR



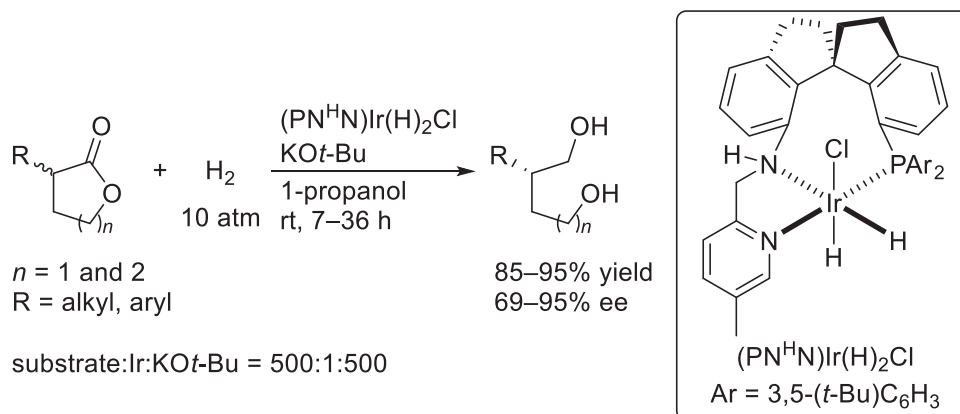
^aIsolated yield, >99% conv, ^bDetermined by HPLC, ^cDetermined by HPLC after acetylation

第二章

プロティックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp*Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラク톤の水素化反応の開発

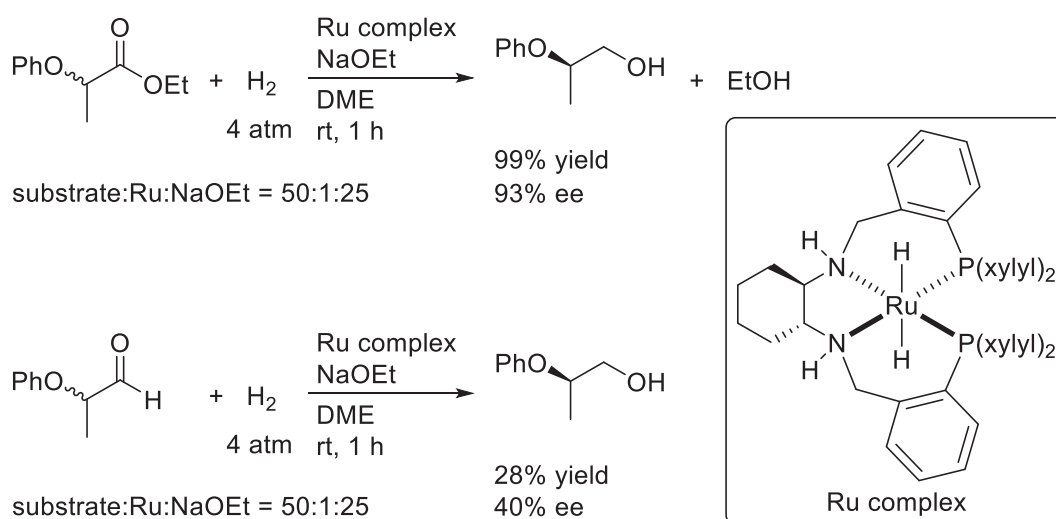
ラクトン基質の DKR を伴う不斉水素化反応による光学活性なジオール合成は、本触媒系によって初めて達成された。本成果の論文発表後、Zhou らは光学活性な PN^HN 三座配位子を有する Ir 錯体を用いたラクトン基質の DKR を報告し、種々のジオールが高い光学純度で得られることを報告している (Scheme 2-45)²⁸。

Scheme 2-45 Zhou らによるラク톤の不斉水素化反応による DKR



ごく最近、Bergens らは、光学活性な四座 PN^HN^HP 配位子をもつ Ru ジヒドリド錯体を用いて、カルボニル α 位にアリールオキシを有する鎖状エステルの DKR を伴う不斉水素化反応を報告した (Scheme 2-46)²⁹。注目すべき点として、水素化反応の中間体とみられるアルデヒド基質について同条件で水素化反応を行うと、アルコール生成物の光学純度の低下がみられ、エステルの還元段階において生成物の絶対立体配置が決定されるメカニズムを支持する結果が得られている。

Scheme 2-46 Bergens らによる鎖状エステルの不斉水素化反応による DKR



²⁸ X.-H. Yang, H.-T. Yue, N. Yu, Y.-P. Li, J.-H. Xie, Q.-L. Zhou, *Chem. Sci.* **2017**, 8, 1811.

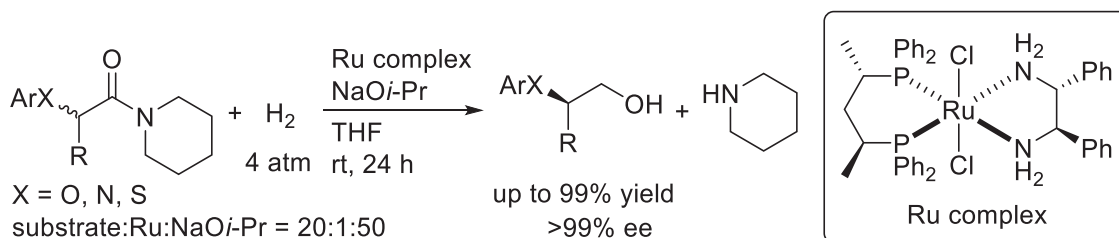
²⁹ R. T. Endean, L. Rasu, S. H. Bergens, *ACS Catal.* **2019**, 9, 6111.

第二章

プロティックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp*Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラク톤の水素化反応の開発

同様に Bergens らは、Ru(diamine)(diphosphine)型の光学活性 Ru 錯体を用い、エステルより水素化が困難な鎖状カルボン酸アミドの DKR を伴う不斉水素化反応にも成功している (Scheme 2-47)³⁰。

Scheme 2-47 Bergens らによるカルボン酸アミドの不斉水素化反応による DKR



いずれの例においても、塩基性度の高い金属アルコキシドを基質に対して 0.25–2.5 当量添加し、基質のカルボニル α 位のラセミ化を促進することが、DKR の効率を高める上で重要であることがわかっている。

³⁰ L. Rasu, J. M. John, E. Stephenson, R. Endean, S. Kalapugama, R. Clément, S. H. Bergens, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 3065.

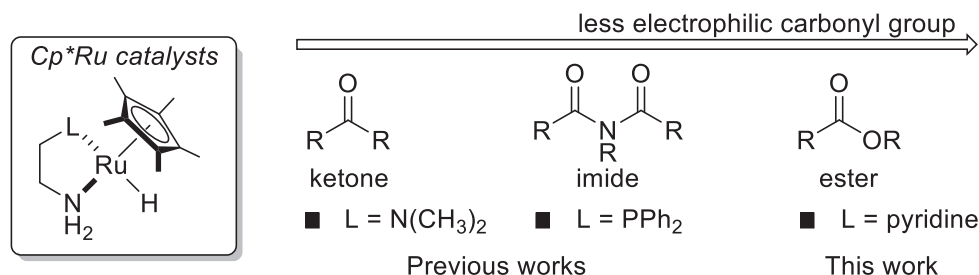
第二章

プロティックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp*Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラクTONの水素化反応の開発

第四節 結論

本章では、プロティックアミンを有する Cp*Ru(LN^H)触媒が、求電子性が低く還元を受けにくいエステルおよびラクTONの水素化反応を塩基性条件において高効率に促進することを明らかにした (Scheme 2-48)。特に、塩基としてカリウムアルコキシド、触媒として 2-ピコリルアミン配位子をもつ Cp*Ru 錯体を用いた場合に最も良好な結果を与えた。2-ピコリルアミン配位子は、これまで用いられてきたホスフィノアミンと比べて金属からの π -逆供与が小さく、高い電子供与能を有し、ヒドリドルテニウム中間体の還元力向上に寄与していると考えられる。

Scheme 2-48



Scheme 2-49 に示すように、基質／触媒比 100、KO^t-Bu を基質に対し 25 mol%添加し、水素圧 50 atm、反応温度 100 °C、基質濃度 1.0 M の 2-プロパノール中の条件下、種々の芳香族ラクTONおよび脂肪族ラクTONが選択的に水素化され、対応するジオールを与えることを見いだした。また、エステルの水素化反応では、加水分解を抑えるために MS 3A の添加が有効であり、高選択的に対応するアルコール生成物が得られることを明らかにした。反応条件を最適化した結果、ラクTONと同等の条件で反応溶媒として *t*-ブチルアルコールを用いると、安息香酸やピリジンカルボン酸由来の芳香族エステルだけでなく、より求電子性が乏しい脂肪族エステルに対しても 95%以上の収率で還元できることがわかった。

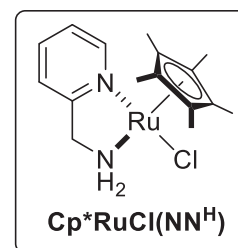
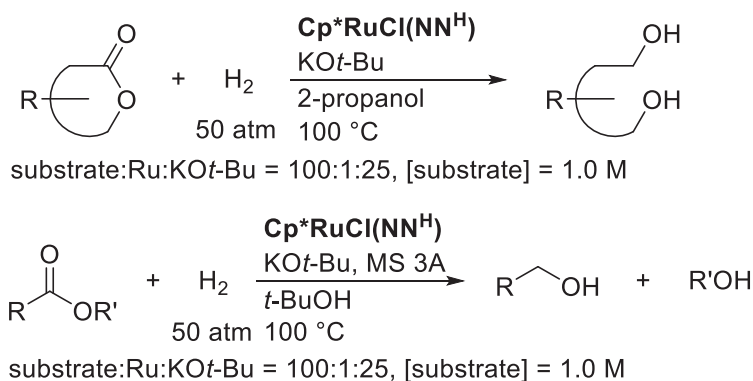
さらに光学活性アミン配位子をもつ Cp*Ru 触媒を用いて、カルボニル α 位に中心性不斉を有するラクTONの水素化反応を行うと、DKR を伴いながら還元が進行し、光学活性ジオールが得られることがわかった (Scheme 2-50)。本不斉反応は単純ラクTONのカルボニル α 位のラセミ化を伴う DKR に成功した初めての例である。まず、アキラルな配位子を用いて光学活性エステルの水素化反応を行い、得られる生成物の光学純度が低下する現象をもとに、エステルのラセミ化速度を評価した結果、カリウムアルコキシドを塩基として用いると、水素化反応に先んじて基質を効率良くラセミ化できることを明らかにした。その上で、キラルなキレートアミン配位子を適用し、キラルな第一級アミン配位子よりも第二級アミン配位子のほうが基質のエナンチオマー間の立体識別能が高いことを見いだした。実際に、*N,N'*-ジメチルシクロヘキサンジアミン配位子や *N*-メチル-2-(ジフェニルホスフィノ)-1-アミ

第二章

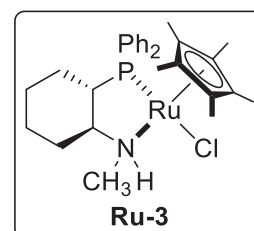
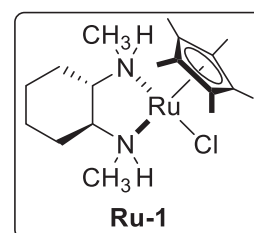
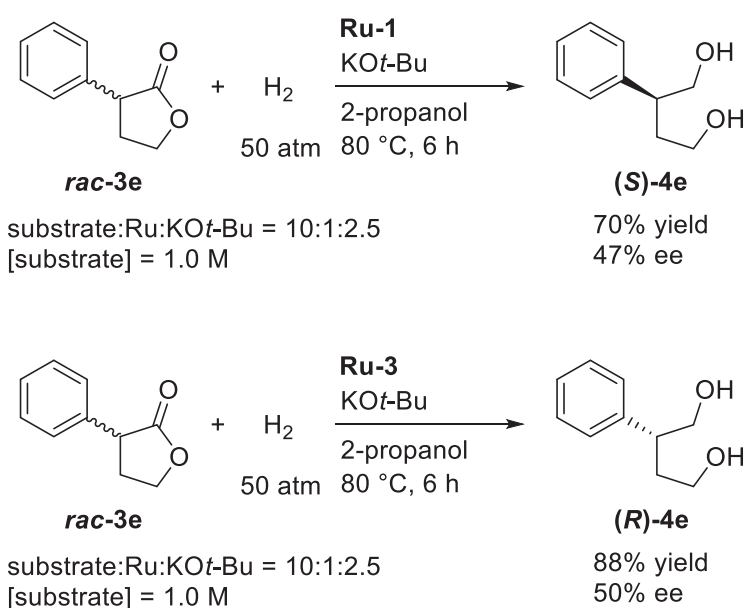
プロテックアミンキレート配位子(LN^H)をもつ Cp*Ru 錯体触媒を用いたエステルおよびラク톤の水素化反応の開発

ノシクロヘキサン配位子を有する Cp*Ru 錯体を新規に合成し、触媒前駆体として利用できることを確かめた。その結果、 α -フェニル- γ -ブチロラク톤の DKR を伴う水素化反応により、光学活性な 2-フェニル-1,4-ブタンジオールを 88%収率、最大 50% ee の選択性で合成することができた。

Scheme 2-49



Scheme 2-50



第三章

NHC—アミンキレート配位子を有する $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CN}^{\text{H}})$ 錯体触媒を用いたカルボン酸アミドおよびラクタムの水素化反応

第一節 緒言 —NHC 構造を導入した金属錯体とその性質—

第二節 エステル還元触媒 $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{LN}^{\text{H}})$ 錯体を用いる *N*-フェニル-2-ピロリジノンの水素化反応

第三節 新規 NHC—アミンキレート配位子を有する $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CN}^{\text{H}})$ 錯体の合成

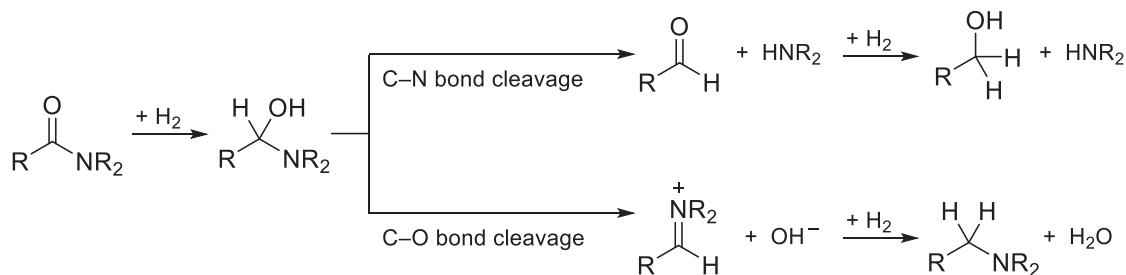
第四節 $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CN}^{\text{H}})$ 錯体を用いるカルボン酸アミドおよびラクタムの水素化反応

第五節 結論

第一節 緒言

第二章で述べたように、プロテックアミン配位子を有する協奏機能 Cp^*Ru 触媒は、塩基性条件下において種々のエステルおよびラクTONの水素化反応にも有効であることが見いだされた。そこで本章では、さらに還元を受けにくいカルボニル基を有するカルボン酸アミドおよびラクタムの水素化反応へと研究を展開した。第一章で述べたように、カルボン酸アミドの水素化反応は均一系触媒として Ru 錯体を中心に研究が進められ¹、還元生成物として、脱アミノ化されたアルコールを与える場合と脱酸素化されたアミン生成物を与える場合がある。酸が併用されることが多い Ru -triphos 錯体による水素化反応²では、後者が選択的に得られる。これに対し、プロテックアミン配位子をもつ Ru 錯体など、他の触媒系では炭素—窒素結合の開裂を経てアルコールとアミンが生成する。

Scheme 3-1 カルボン酸アミドの水素化反応における化学選択性



カルボン酸アミドはカルボン酸エステルと同じ酸化段階であるものの、カルボニル炭素の求電子性がエステルに比べて著しく低く、水素化反応を進めるには、より厳しい条件を要する傾向がある。効率的な水素化反応を達成するひとつの方法として、カルボニル酸素が窒素からの電子供与により比較的電子豊富であることを利用し、酸性条件を適用することがあげられる。一例として Beller らは、ルイス酸として $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ を添加した条件で Ru -triphos 錯体によるベンズアニリドの水素化反応を行い^{2f}、基質をルイス酸によって活性化し、カルボニル炭素の求電子性を高めて Ru ヒドリドによる還元を可能にしている (Figure 3-1 左)。しかし、 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ を用いた本触媒系においても 150°C の高温条件が必要であった。本論文では、難還元性のカルボン酸アミドの水素化反応を高効率に行うために、カルボニ

¹ Y. Zhou, R. Khan, B. Fan, L. Xu, *Synthesis* **2019**, 51, 2491.

² (a) A. A. Núñez Magro, G. R. Eastham, D. J. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.* **2007**, 43, 3154. (b) D. L. Dodds, J. Coetzee, J. Klankermayer, S. Brosinski, W. Leitner, D. J. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 12249. (c) J. Coetzee, D. L. Dodds, J. Klankermayer, S. Brosinski, W. Leitner, A. M. Z. Slawin, D. J. Cole-Hamilton, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 11039. (d) T. vom Stein, M. Meuresch, D. Limper, M. Schmitz, M. Hçlscher, J. Coetzee, D. J. Cole-Hamilton, J. Klankermayer, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 13217. (e) M. Meuresch, S. Westhues, W. Leitner, J. Klankermayer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 1392. (f) J. R. Cabrero-Antonino, E. Alberico, K. Junge, H. Jungea, M. Beller, *Chem. Sci.* **2016**, 7, 3432. (g) M.-L. Yuan, J.-H. Xie, S.-F. Zhu, Q.-L. Zhou, *ACS Catal.* **2016**, 6, 3665. (g) M.-L. Yuan, J.-H. Xie, Q.-L. Zhou, *ChemCatChem* **2016**, 8, 3036.

第三章

NHC—アミンキレート配位子を有する $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CN}^{\text{H}})$ 錯体触媒を用いたカルボン酸アミドおよびラクタムの水素化反応

ル酸素原子と相互作用可能なプロテックアミン構造をもちつつ、触媒活性種であるヒドリド錯体の求核性を高める触媒分子設計が有効であると考えた (Figure 3-1 右)。金属中心の電子密度向上に伴いヒドリド錯体の求核性を高める配位子として *N*-ヘテロ環状カルベン (NHC) に着目した。

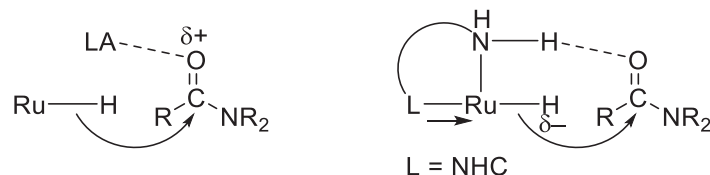


Figure 3-1 高効率なカルボン酸アミドの水素化反応を達成するための方法

カルベンは二価の炭素化合物であり、価電子数 6 の炭素はオクテット則に従っていないため、通常不安定な化学種である。しかし、カルベン炭素の隣接位に窒素原子が置換した場合、カルベンの空軌道と窒素の孤立電子対との共役効果と、窒素の高い電気陰性度によって生じる誘起効果により、この特異な電子構造が安定化される。さらに環状化合物として配座固定すると、その安定性は大幅に向上する。このような含窒素複素環構造のカルベンを、*N*-ヘテロ環状カルベン (NHC) と総称する³。イミダゾリン-2-イリデンはイミダゾール由来の NHC であり、近年最も汎用されているカルベンである (Figure 3-2)。2つの窒素原子により挟まれたカルベン炭素は、高い安定性と高い電子供与能を示すために、様々な金属錯体の支持配位子として利用されている⁴。

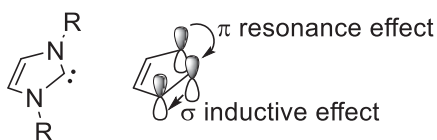


Figure 3-2 イミダゾリン-2-イリデン型 NHC の電子状態

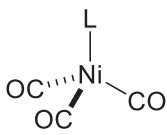

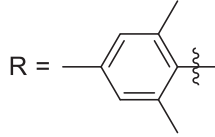
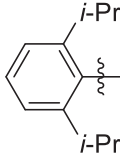
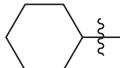
NHC 配位子は金属に対して 2 電子を供与する L 型配位子であり、ホスフィン配位子に比べ高い電子供与能をもち、金属に対し強固に配位する傾向がある。ホスフィン配位子と NHC 配位子との電子供与性の詳細な比較が Nolan らによって行われている。Ni カルボニル錯体における検討結果を Table 3-1 に示す⁵。

³ (a) W. A. Herrmann, C. Köcher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 2162. (b) F. E. Hahn, M. C. Jahnke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3122.

⁴ M. N. Hopkinson, C. Richter, M. Schedler, F. Glorius, *Nature* **2014**, 510, 485.

⁵ R. Dorta, E. D. Stevens, N. M. Scott, C. Costabile, L. Cavallo, C. D. Hoff, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2485.

Table 3-1 Ni 錯体を用いた NHC 配位子とホスフィン配位子との電子供与性の比較

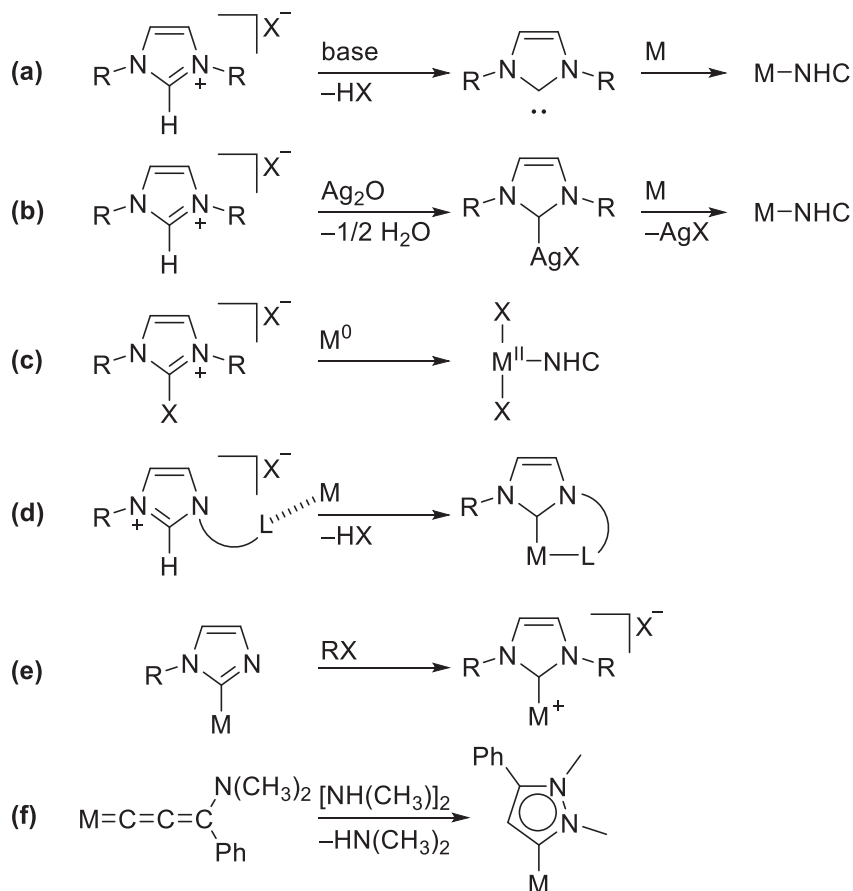
| | | | |
|---|--|--|-------|
|  | |  | |
| L | ν_{CO} [cm^{-1}] | R = | |
| IMes | 2050.7 |  | IMes |
| SIMes | 2051.5 | | SIMes |
| IPr | 2051.5 |  | IPr |
| SIPr | 2052.2 | | SIPr |
| ICy | 2049.6 | | |
| $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ | 2056.1 | | |
| PCy_3 | 2056.4 |  | ICy |
| PPh_3 | 2068.9 | | |

Nolan らは、 $\text{NiL}(\text{CO})_3$ 錯体の CO 伸縮に帰属される赤外吸収スペクトルの波数をもとにして、NHC 配位子ならびにホスフィン配位子の電子供与能を相対的に評価した。ホスフィン配位錯体は、リン原子上がすべてアルキル置換された比較的高い電子供与性をもつ場合でも、CO 伸縮振動のバンドは 2056 cm^{-1} 程度にあらわれる。一方、NHC 配位錯体では、CO 配位子は金属からより強く π 逆供与を受け、さらに低波数側の 2050 cm^{-1} 付近に CO 伸縮振動が観測される。これらの比較結果をもとに、NHC がホスフィンより優れた電子供与能を示す配位子として認識されている。

このような配位子の強力な電子供与性がもたらす触媒機能に関心が集まり、NHC 配位子をもつ遷移金属錯体が数多く合成されてきた (Scheme 3-2)⁶。NHC 錯体の合成方法は、(a) イミダゾリウム塩に対し、塩基を作用させて生成する遊離のカルベンを金属に配位させる方法、(b) イミダゾリウム塩と Ag_2O から得られる NHC–Ag 錯体のトランスメタル化反応、(c) 2-ハロイミダゾール誘導体の金属に対する酸化的付加、ならびに、(d) 配向基をもつイミダゾールのシクロメタル化反応による C–H 結合切断を利用した方法などがあげられる。最近では、(e) 2-イミダゾリル錯体の窒素上をアルキル化する方法や、(f) アレニリデン錯体に対するジメチルヒドラジンの付加環化反応による合成も報告されている。

⁶ O. Schuster, L. Yang, H. G. Raubenheimer, M. Albrecht, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3445.

Scheme 3-2 NHC が配位した遷移金属錯体の合成方法



最近では、イミダゾール-2-イリデンよりも、さらに電子供与能の高いカルベン配位子の開発も行われている。イミダゾール由来の異なる位置にカルベンが生じたアブノーマル NHC のほか、ピラゾール由来のカルベン配位子やカルベンの隣接位に sp^3 炭素をもつピロリジン由来の環状アルキルアミノカルベン (CAAC) など、さまざまな含窒素複素環化合物由来のカルベン配位子が報告されている (Figure 3-3)⁷。

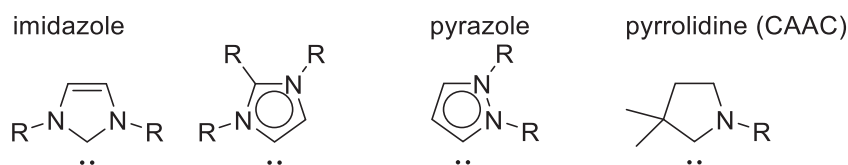


Figure 3-3 含窒素複素環化合物由来の NHC

NHC 配位子をもつ錯体は、中心金属の電子密度が向上するだけでなく、NHC 配位子が強く配位することにより錯体の安定性が向上する場合が多く、カップリング反応をはじめ、

⁷ D. J. Nelson, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 6723.

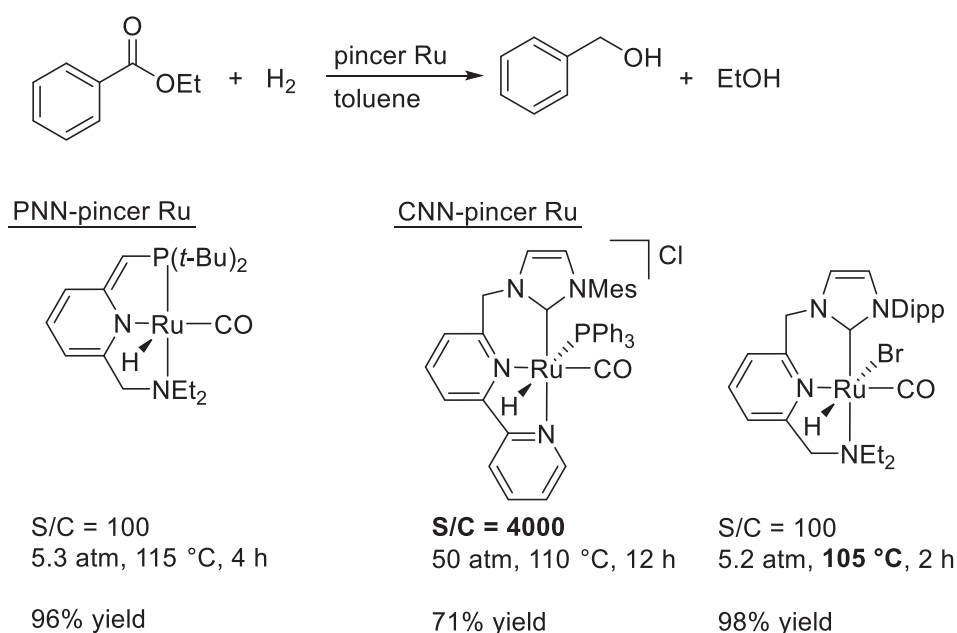
第三章

NHC—アミンキレート配位子を有する Cp*Ru(CN^H) 錯体触媒を用いたカルボン酸アミドおよびラクタムの水素化反応

様々な反応の触媒として有効であることがわかっている⁸。

第一章で紹介したように、NHC 部位を配位子に導入して金属上の電子密度を向上させ、ヒドリド還元力を強化する試みがエステル類の水素化反応において検討されている。Milstein⁹や Song¹⁰らにより、NHC 部位を有するピンサー型配位子をもつ Ru 錯体触媒がそれぞれ報告された (Scheme 3-3)。NHC を有する CNN ピンサー型錯体は、NHC をもたない PNN ピンサー型 Ru 錯体¹¹に比べ、少ない触媒添加量や低い反応温度条件において有効に機能している。

Scheme 3-3 NHC を有するピンサー型 Ru 触媒によるエステルの水素化反応



また、プロテックアミノ基を部分構造として含むピンサー型 PN^HP–Ru 錯体は、炭素—酸素不飽和結合の水素化反応において高い活性をもたらす。さらにこの錯体に単座の NHC を導入した Ru 錯体では、エステルの水素化活性が向上することが明らかになっている (Scheme 3-4)¹²。

⁸ E. Peris, *Chem. Rev.* **2018**, 118, 9988.

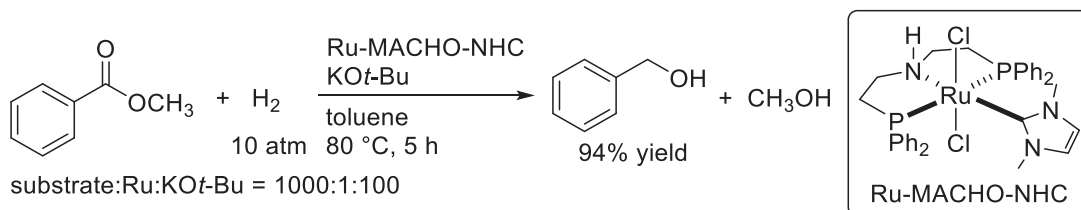
⁹ (a) E. Fogler, E. Balaraman, Y. Ben-David, G. Leituss, Linda, J. W. Shimon, D. Milstein, *Organometallics* **2011**, 30, 3826. (b) E. Balaraman, E. Fogler, D. Milstein, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1111.

¹⁰ Y. Sun, C. Koehler, R. Tan, V. T. Annibale, D. Song, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 8349.

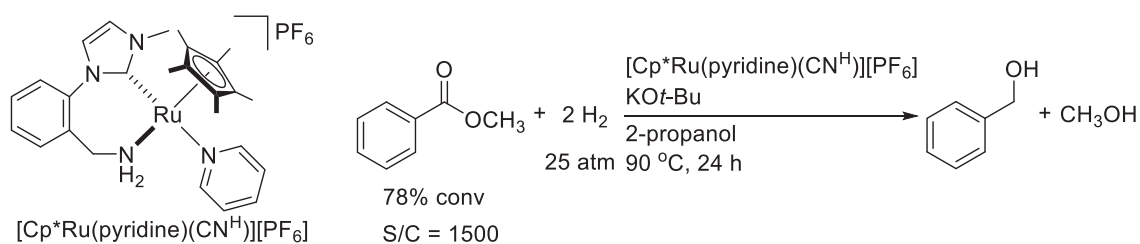
¹¹ J. Zhang, G. Leituss, Y. Ben-David, D. Milstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1113.

¹² O. Ogata, Y. Nakayama, H. Nara, M. Fujiwhara, Y. Kayaki, *Org. Lett.* **2016**, 18, 3894.

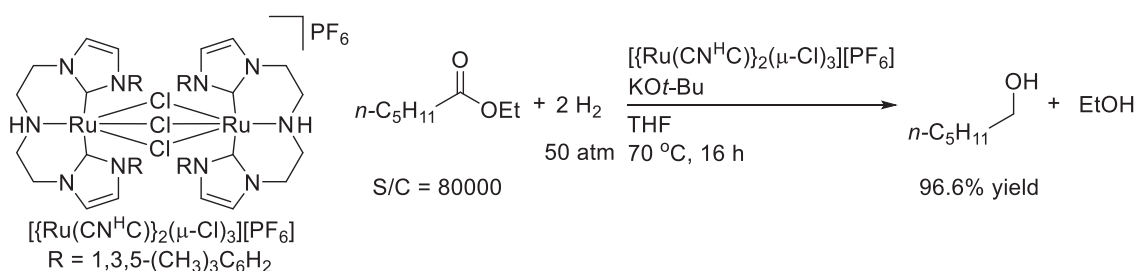
Scheme 3-4 エステルの水素化に利用された単座 NHC 配位錯体



また、プロティックアミンと NHC からなる多座配位子をもつ錯体は、いくつか報告例があり¹³、それらを用いたエステルの水素化が試みられている (Scheme 3-5)。Morris らは、 Cp^*Ru あるいは $(\text{arene})\text{Ru}$ に対し NHC-アミンキレート配位子が 7 員環メタラサイクルを形成した錯体を開発している¹⁴。Pidko らは、三座配位子として $\text{CN}^{\text{H}}\text{C}$ ピンサー型配位子を利用した水素化触媒を報告し、基質/触媒比 80000 の非常に触媒添加量が少ない条件において効率よく還元生成物を与えることを見いだしている¹⁵。しかし、カルボン酸アミドの水素化反応にプロティックアミン—NHC を有する Ru 錯体が適用された例はない。

Scheme 3-5 プロティックアミン—NHC 配位子をもつ Ru 触媒を用いたエステルの水素化
Morris

Pidko



そこで本章では、はじめにエステルおよびラクTONの水素化反応の触媒として機能する

¹³ B. Ramasamy, P. Ghosh, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, 1448.

¹⁴ (a) W. W. N. O, A. J. Lough, R. H. Morris, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 824. (b) H. Ohara, W. W. N. O, A. J. Lough, R. H. Morris, *Dalton. Trans.* **2012**, 41, 8797. (c) W. W. N. O, R. H. Morris, *ACS Catal.* **2013**, 3, 32.

¹⁵ G. A. Filonenko, M. J. B. Aguilá, E. N. Schulpen, R. van Putten, J. Wiecko, C. Müller, L. Lefort, E. J. M. Hensen, E. A. Pidko, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 7620.

第三章

NHC—アミンキレート配位子を有する $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CN}^{\text{H}})$ 錯体触媒を用いたカルボン酸アミドおよびラクタムの水素化反応

協奏機能 Cp^*Ru 触媒を用い、ラクタムをモデル基質として水素化反応活性を評価した。得られた知見を踏まえ、 Cp^*Ru 錯体上のヒドリド配位子の求核性を向上させる目的で、プロテックアミンキレート配位子に高いドナー性を有する *N*-ヘテロ環状カルベン (NHC) を導入した新規触媒を合成し、カルボン酸アミドの水素化触媒として適用した。

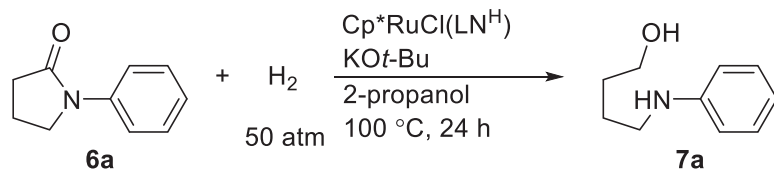
第三章

NHC—アミンキレート配位子を有する $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CN}^{\text{H}})$ 錯体触媒を用いたカルボン酸アミドおよびラクタムの水素化反応

第二節 エステル還元触媒 $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{LN}^{\text{H}})$ 錯体を用いる *N*-フェニル-2-ピロリジノンの水素化反応

第二章においてエステル水素化反応の触媒として高い活性を示した $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{NN}^{\text{H}})$ 錯体をラクタムの水素化反応に適用した。その結果 Scheme 3-6 に示すように、*N*-フェニル-2-ピロリジノン (**6a**) の化学選択的な水素化反応を促進することを見いだした。KO t -Bu による塩基性条件下、水素圧 50 atm、反応温度 100 °C、基質濃度 1.0 M の 2-プロパノール中で 24 時間反応を行い、触媒種と触媒添加量の検討を行った。 $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{NN}^{\text{H}})$ 錯体を 1 mol% 用いた場合には、触媒の失活が見られ、水素化反応はほとんど進行しなかったが (entry 1)、添加量を 5 mol% とすると、炭素—窒素結合開裂を伴う水素化分解が選択的に進行し、69% 収率で対応するアミノアルコール (**7a**) が得られた (entry 2)。さらに触媒量を 10 mol% にまで増やすと、84% の高収率で反応が進行した (entry 3)。エステルの水素化反応に適用されたホスフィノアミンやジアミンを有する Cp^*Ru 錯体と触媒活性を比較した結果 (entries 4 and 5)、いずれも 2-ピコリルアミン配位子の触媒活性には及ばなかった。更なる活性向上のためには新たな触媒設計が必要であると考えた。

Scheme 3-6 Cp^*Ru 触媒による *N*-フェニル-2-ピロリジノンの水素化反応



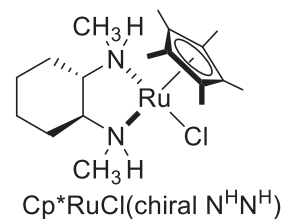
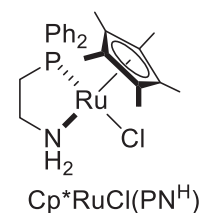
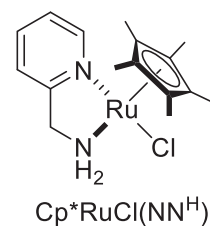
substrate:Ru:KO t -Bu = 100:1–10:25, [substrate] = 1.0 M

| entry | Cp^*Ru complex | Ru [mol%] | conv [%] ^a | yield [%] ^{a, b} |
|----------------|---|-----------|-----------------------|---------------------------|
| 1 ^c | $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{NN}^{\text{H}})$ | 1 | 37 | 5 |
| 2 | $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{NN}^{\text{H}})$ | 5 | 69 | 69 |
| 3 | $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{NN}^{\text{H}})$ | 10 | 84 | 84 (73) |
| 4 | $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PN}^{\text{H}})$ | 10 | 43 | 43 |
| 5 | $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{chiral N}^{\text{H}}\text{N}^{\text{H}})$ | 10 | 72 | 72 |

^aDetermined by ^1H NMR.

^bIsolated yield in parentheses.

^cBlack precipitates were observed in reaction mixture.



第三章

NHC—アミンキレート配位子を有する $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CN}^{\text{II}})$ 錯体触媒を用いたカルボン酸アミドおよびラクタムの水素化反応

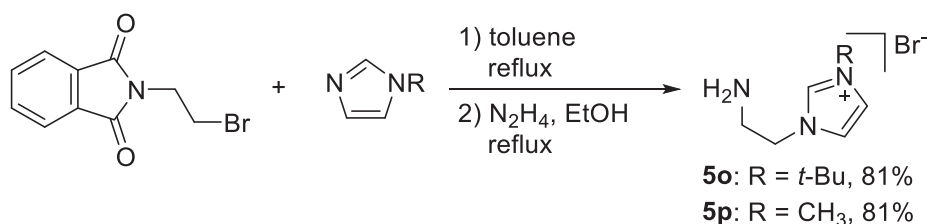
第三節 新規 NHC—アミンキレート配位子を有する $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CN}^{\text{II}})$ 錯体の合成

(1) プロテックアミン—NHC 配位子の合成

第一節で紹介したように顕著な電子供与能を特徴とする NHC 配位子を導入した錯体は、ヒドリド錯体の求核性が高められ、水素化触媒活性が向上すると期待される。Morris らはイミダゾール由来の NHC と第一級アミノ基をつないだキレート配位子をもつ Cp^*Ru 錯体が、エステル水素化反応の触媒として高い活性を示すことを明らかにしている¹⁴。しかし、フェニレン骨格を含む七員環キレート構造による立体的な歪みが生じる点や、ジアルキル置換 NHC 配位子よりも電子供与性が劣ることから、配位子設計の観点から改善の余地が残されている。また Cp^*Ru 誘導体ではピリジンが配位した配位的に飽和なカチオン性錯体として単離された錯体を水素化触媒として利用している。ピリジンは安定化配位子としての効果があるものの、水素化触媒の活性種を与えるために解離する必要があり、触媒効率の低下を招く要因になり得る。そこでヒドリド求核力のさらなる強化を期待して、ジアルキル置換 NHC と第一級アミン部分で六員環キレート配位が可能な配位子の合成をおこなった。

Scheme 3-7 に示すように、イミダゾール骨格にアミノアルキル側鎖を導入するために、1-*t*-ブチルイミダゾール、あるいは 1-メチルイミダゾールに *N*-(2-ブロモエチル)フタルイミドを付加させた。反応は、トルエン還流条件下で円滑に進行し、第一級アミノ基が保護されたイミダズリウム塩が得られた。続いて生成物をヒドラジンで処理してフタロイル基を脱保護すると、第一級アミノ基を有する配位子前駆体 (**5o**, **5p**) がいずれも二段階収率 81% で得られた。

Scheme 3-7 第一級アミン—NHC キレート配位子の合成



なお Morris らは、配位子前駆体 **5p** の対アニオンが異なるイミダズリウム塩を合成し、対応する NHC—Ag 錯体に誘導した後、(*p*-cymene)Ru フラグメントへのトランスメタル化を経て、[(*p*-cymene)RuCl(CN^{II})] [PF₆] 錯体 (**Ru-4**) を合成している (Scheme 3-8)¹⁶。この錯体は、ケトンの水素移動還元反応および水素化反応の触媒として機能することが明らかになっているが、エステルの還元反応には用いられていない。(p-cymene)Ru(II) 錯体は対応する $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{II})$ 錯体よりも金属上の電子密度が低く、活性種のヒドリド錯体がカチオン性錯体であるため、エステルを還元するために必要な高い求核力を備えていないと考えられる。ま

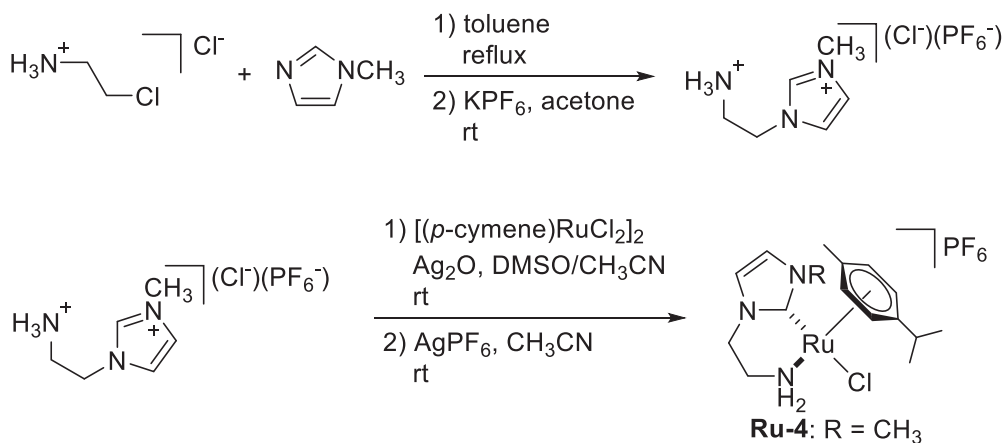
¹⁶ H. Ohara, W. W. N. O, A. J. Lough, R. H. Morris, *Dalton Trans.* **2012**, 41, 8797.

第三章

NHC—アミンキレート配位子を有する $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CN}^{\text{H}})$ 錯体触媒を用いたカルボン酸アミドおよびラクタムの水素化反応

た、Morris らの配位子合成手法では、2-クロロエチルアミン塩酸塩に対し 1-メチルイミダゾールを過剰に 5 当量加えているものの、収率は 60%と中程度にとどまる。この点においても Scheme 3-7 の合成法は改善されている。

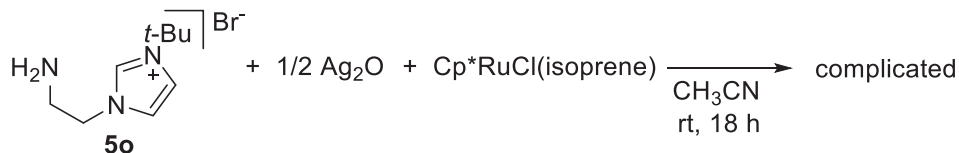
Scheme 3-8 Morris らによる $[(p\text{-cymene})\text{RuCl}(\text{CN}^{\text{H}})](\text{PF}_6)$ 錯体の合成



(2) 1-*t*-ブチルイミダゾールから誘導されるプロテックアミン—NHC 配位子をもつ Ru 錯体の合成

第一節で紹介したように、NHC—Ru 錯体の合成法として NHC—Ag 錯体からのトランス金属化反応が知られている。この方法に倣い、アセトニトリル中、窒素上に *t*-ブチル基を有する配位子前駆体 (**5o**) に対して Ag 原子換算で 1 当量の Ag_2O を作用させ、NHC—Ag 錯体を生成させた後、 $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{isoprene})$ を加えて室温下で攪拌し、NHC 配位子を含む第一級アミンキレート Cp^*Ru 錯体の合成を検討した (Scheme 3-9)。反応後に得られた茶色の固体の ^1H NMR スペクトルは複雑なシグナルを示し、複数の化合物の混合物であることが示唆された。

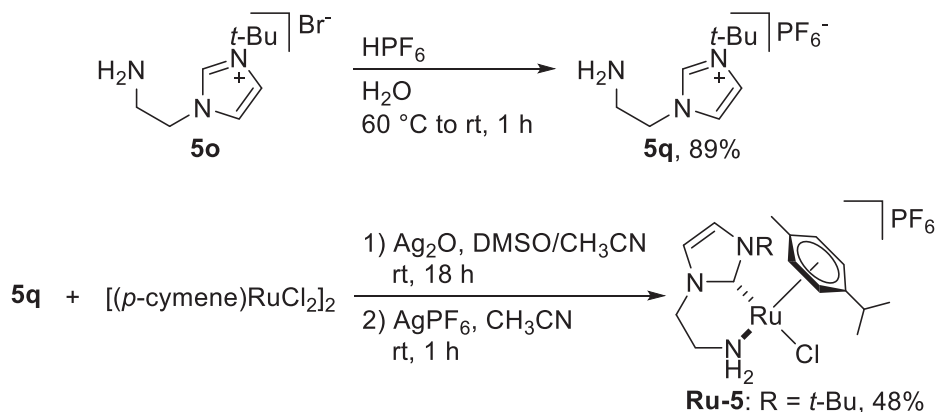
Scheme 3-9 *t*-ブチル基が置換した NHC—プロテックアミン配位子をもつ Cp^*Ru 錯体の合成検討



またその他に、NHC—Ag 錯体を経由しない合成方法として、アルコキシド塩基を用いて系中で発生させたカルベンの配位の試みや、 $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{isoprene})$ 以外の錯体前駆体を用いた検討を行ったが、目的の NHC を有する Cp^*Ru 錯体の合成には至らなかった。そこで、**5o** の配

位子前駆体としての有効性を検証する目的で、Scheme 3-8 で示した合成法に倣い、(*p*-cymene)Ru フラグメントに対する錯形成を試みた (Scheme 3-10)。

Scheme 3-10 *t*-ブチル基を有する NHC 配位子を含む(*p*-cymene)Ru 錯体の合成



Morris らの手法を参考に、ヘキサフルオロリン酸イオンを対アニオンとするイミダゾリウム塩 **5q** を合成した。**5q** から NHC—Ag 錯体を系中で形成させて、[(*p*-cymene)RuCl₂]₂ に対する錯形成を試みた。得られた反応混合物をテトラヒドロフラン／ペンタン溶媒から再結晶により精製したところ、橙色結晶が 48%収率で得られた。単結晶 X 線構造解析により、*t*-ブチル基が置換した NHC—アミンがキレート配位した[(*p*-cymene)RuCl(CN^H)]PF₆ (**Ru-5**) の詳細な構造を決定した。その ORTEP 図を Morris らのメチル置換基をもつ類縁体 (**Ru-4**) の構造とともに Figure 3-4 に示す。

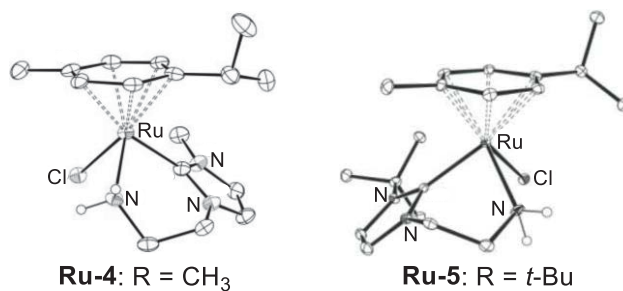


Figure 3-4 [(*p*-cymene)RuCl(CN^H)]PF₆ の単結晶 X 線構造解析

メチル基をもつ Morris らの錯体 (Figure 3-4 左) では *p*-cymene のイソプロピル基が NHC 側に向いているのに対し、新たに合成した NHC から *t*-ブチル基が張り出した錯体 (Figure 3-4 右) ではイソプロピル基が NHC の *t*-ブチル基を避ける配座で結晶化している。また、NHC のカルベン炭素と Ru の結合距離は、Morris らの錯体では 2.041 Å であるのに対し、*t*-ブチル置換体では 2.100 Å と幾分長い。置換基間の立体障害によってキレート配位が弱くなってい

第三章

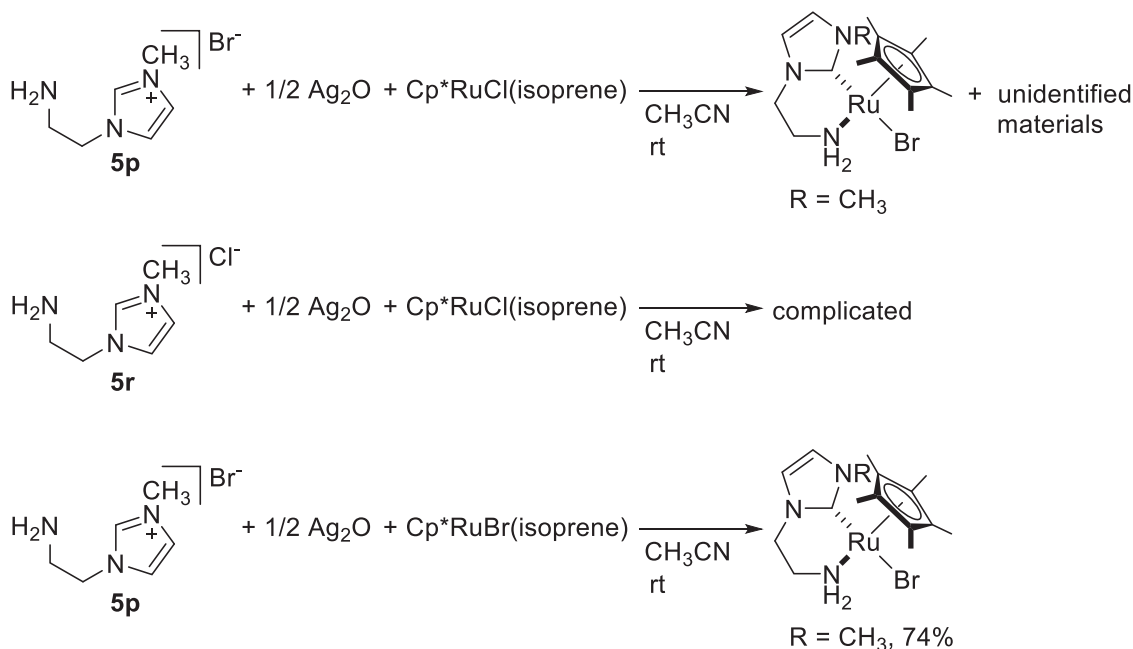
NHC—アミンキレート配位子を有する $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CN}^{\text{H}})$ 錯体触媒を用いたカルボン酸アミドおよびラクタムの水素化反応

ることが示唆される。上述のように配位子 **5o** が Cp^*Ru フラグメントに配位した錯体の合成には至らなかったが、*p*-cymene 配位子よりさらにかさ高い Cp^* 配位子が、*t*-ブチル基との立体反発によってキレート配位を阻害した可能性がある。

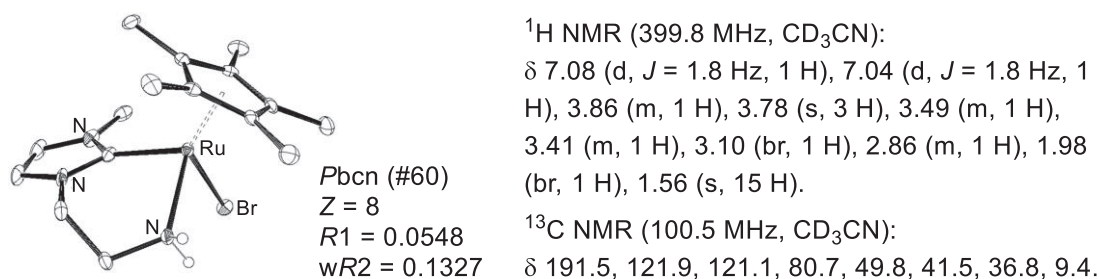
(3) 1-メチルイミダゾールから誘導されるプロテックアミン—NHC 配位子をもつ Cp^*Ru 錯体の合成

前項の実験結果を踏まえ、置換基のかさ高さを抑えた配位子前駆体として 1-メチルイミダゾールから誘導されるイミダゾリウム塩 (**5p**) を用い、NHC—Ag 錯体を経由する $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{isoprene})$ との反応を試みた (Scheme 3-11 上段)。

Scheme 3-11 メチル基を有する NHC 配位子を含む Cp^*Ru 錯体の合成



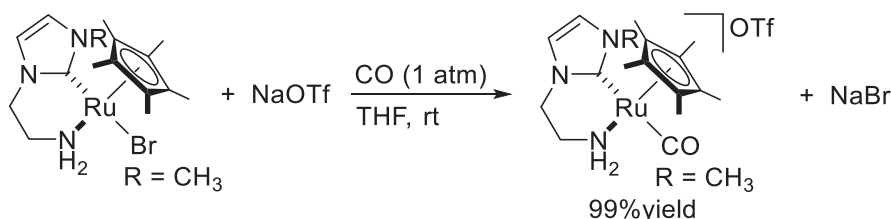
反応後、生じる銀ハロゲン化物をろ過により取り除き、溶媒を留去後テトラヒドロフランにより抽出した結果、橙色の固体が得られた。その ^1H NMR スペクトル測定の結果、配位子のエチレン鎖のジアステレオトピックな 4 つのプロトンがすべて非等価に観測されたことから、第一級アミノ基と NHC でキレート配位していることが裏付けられた。しかし、副生成物に由来すると考えられる同定できない複数のシグナルも観測された。そこで生成物をテトラヒドロフラン/ペンタン溶媒からの再結晶により精製したところ、ブロック状の橙色結晶が得られた。単結晶 X 線構造解析によりその構造を明らかにした結果、Ru に結合したハロゲン原子は $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{isoprene})$ 由来の塩素ではなく、配位子前駆体由来の臭素に置き換わった $\text{Cp}^*\text{RuBr}(\text{CN}^{\text{H}})$ 錯体であることがわかった (Figure 3-5)。

Figure 3-5 $\text{Cp}^*\text{RuBr}(\text{CN}^{\text{H}})$ の単結晶 X 線構造解析

そこで、対アニオンが塩化物イオンであるイミダゾリウム塩 (**5r**) を別途調製し、同様の手法で錯形成を試みたが、得られた固体の ^1H NMR スペクトルは複雑になり、同定できなかった (Scheme 3-11 中段)。 $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CN}^{\text{H}})$ 錯体はハロゲン配位子が異なるとその安定性が大きく変化し、安定なブロミド錯体のみが単離できたと考えられる。ブロミド錯体にクロリド錯体が混入する可能性も考慮し、錯体前駆体としてブロミド錯体 $\text{Cp}^*\text{RuBr}(\text{isoprene})$ 錯体¹⁷ を用いて **5p** との錯形成を行ったところ、反応混合物から目的生成物をテトラヒドロフランによって抽出することが可能であり、ブロミド錯体を収率 74% で得ることに成功した (Scheme 3-11 下段)。本反応により得られた $\text{Cp}^*\text{RuBr}(\text{CN}^{\text{H}})$ 錯体の ^{13}C NMR 測定で、カルベン炭素に帰属されるシグナルを 191.5 ppm に確認できた。以後、 $\text{Cp}^*\text{RuBr}(\text{isoprene})$ を前駆体とする方法で調製した $\text{Cp}^*\text{RuBr}(\text{CN}^{\text{H}})$ 錯体を用いて、その電子状態や触媒活性を評価した。

(4) カルボニル配位子をもつカチオン性錯体 $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CO})(\text{CN}^{\text{H}})]^+[\text{OTf}]^-$ の合成

NHC 配位子が中心金属の電子密度に及ぼす影響を調べる目的で、カチオン性カルボニル錯体を合成した (Scheme 3-12)。

Scheme 3-12 カチオン性 $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CO})(\text{CN}^{\text{H}})$ 錯体の合成

テトラヒドロフランに溶解した $\text{Cp}^*\text{RuBr}(\text{CN}^{\text{H}})$ 錯体に 1.1 当量のトリフルオロメタンスルホン酸ナトリウムを加え、一酸化炭素 1 atm の条件下で攪拌した。溶媒留去後に得られた黄色い固体の ^1H NMR スペクトルによって新たな NHC 錯体の生成を確認した。特に、2.13 および 3.25 ppm に非等価なアミンプロトンのシグナルが 1H 分ずつの強度であらわれ、二座キレートしたアミン配位子の構造を維持していることが裏付けられた。また ^{13}C NMR スペ

¹⁷ C. Gemel, K. Mereiter, R. Schmid, K. Kirchner, *Organometallics* **1995**, *14*, 1405.

第三章

NHC—アミンキレート配位子を有する $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CN}^{\text{H}})$ 錯体触媒を用いたカルボン酸アミドおよびラクタムの水素化反応

クトルではカルベン炭素のシグナルとともに 204.1 ppm にカルボニル炭素に帰属されるシグナルを観測した。さらに ^1H - ^{13}C 二次元-HMQC スペクトルによりキレート鎖上のプロトン (3.50 ppm 2H, 3.60 ppm 1H, 4.03 ppm 1H)、およびヘテロ環のメチル置換基 (3.65 ppm) のシグナルも決定した。これらの結果は、カルボニル配位子をもつカチオン性の $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CO})(\text{CN}^{\text{H}})][\text{OTf}]$ が Scheme 3-12 に示す構造であることを示している。

(5) $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CN}^{\text{H}})$ 錯体の中心金属の電子密度の評価

カルボニル錯体 $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CO})(\text{CN}^{\text{H}})][\text{OTf}]$ の赤外吸収スペクトル (IR) 測定を行ったところ、 1928 cm^{-1} に CO 伸縮振動に帰属されるバンドを観測した。この結果と、碓屋・桑田研究室の平川、足洗が合成・評価した $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CO})(\text{NN}^{\text{H}})][\text{OTf}]$ 錯体、 $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CO})(\text{PN}^{\text{H}})][\text{OTf}]$ 錯体の IR スペクトルを比較し、Ru からカルボニル配位子への逆供与の大きさを評価した (Figure 3-6)¹⁸。PN^H 配位錯体と NN^H 配位錯体の CO 伸縮振動に帰属される吸収はそれぞれ、 1948 cm^{-1} 、 1938 cm^{-1} である。新たに合成した CN^H 配位錯体では、これらより低波数側に吸収があらわれており、カルボニル配位子への逆供与が強いことが示唆された。すなわち、NHC 配位子の導入が、中心金属の電子密度の向上をもたらしたと考えられる。

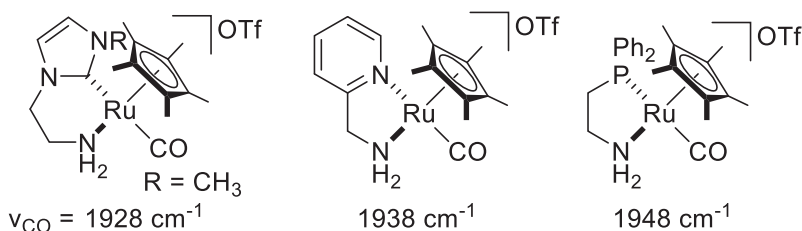


Figure 3-6 $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CO})(\text{LN}^{\text{H}})][\text{OTf}]$ 錯体の CO 伸縮振動の比較

また、フェニレン部位を含む七員環キレート錯体と IR スペクトルを比較した。Morris らが合成した $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CO})(\text{CN}^{\text{H}})][\text{PF}_6]$ 錯体¹⁹のカルボニルの伸縮振動に帰属される吸収は 1940 cm^{-1} に観測される (Figure 3-7)。対アニオンの違いを考慮する必要があるものの、今回合成した芳香環が置換していない NHC をもつ六員環キレート配位子は、予想通り中心金属の電子密度をさらに高める効果をもたらしたといえる。

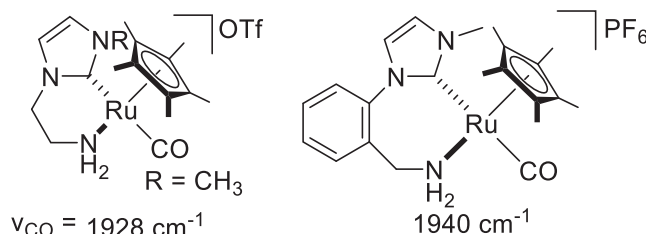


Figure 3-7 $[\text{Cp}^*\text{RuCO}(\text{CN}^{\text{H}})][\text{OTf}]$ 錯体のカルボニルの伸縮振動の比較

¹⁸ M. Ito, M. Hirakawa, A. Osaku, T. Ikariya, *Organometallics* **2003**, 22, 4190.

¹⁹ W. W. N. O, A. J. Lough, R. H. Morris, *Organometallics* **2012**, 31, 2137.

第三章

NHC—アミンキレート配位子を有する $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CN}^{\text{H}})$ 錯体触媒を用いたカルボン酸アミドおよびラクタムの水素化反応

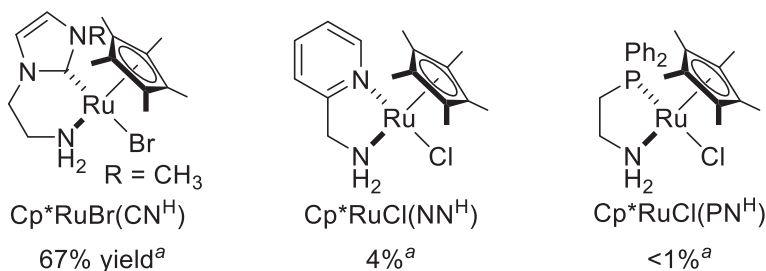
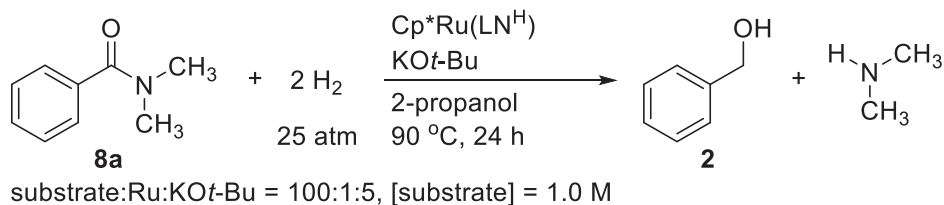
第四節 $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CN}^{\text{H}})$ 錯体を用いるカルボン酸アミドおよびラクタムの水素化反応

前節で合成した $\text{Cp}^*\text{RuBr}(\text{CN}^{\text{H}})$ を用いて、カルボン酸アミドおよびラクタム基質に対する水素化触媒活性を評価した。NHC 導入によるヒドリド還元能力の向上を見込み、従来よりも触媒濃度を下げて、基質／触媒比 100 の条件で触媒反応を検討した。

(1) カルボン酸アミドの触媒的水素化反応における新規錯体の活性の評価

Scheme 3-13 に示すように、*N,N*-ジメチルベンズアミド **8a** を基質とし、 $\text{KO}t\text{-Bu}$ を基質に対し 5 mol% 添加し、基質濃度 1.0 M の 2-プロパノール溶液中、90 °C、水素圧 25 atm の条件で水素化反応を行い、反応時間 24 時間の収率をもとに $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{LN}^{\text{H}})$ 錯体間で活性を比較した。収率は ^1H NMR スペクトルにおけるベンジルアルコール **2** の定量結果から算出した。NHC を有する $\text{Cp}^*\text{RuBr}(\text{CN}^{\text{H}})$ 錯体を用いると、目的のアルコールが 67% 収率で得られた。同様の条件で $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{NN}^{\text{H}})$ 、ならびに、 $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PN}^{\text{H}})$ 錯体を触媒として水素化反応を試みたが、得られたアルコールはそれぞれ 4%、ならびに痕跡量であった。このように、NHC を導入したキレート配位子がカルボン酸アミドの水素化活性の向上に寄与することが明らかとなり、Ru 金属上の電子密度を高める触媒設計の合理性が実証された。

Scheme 3-13 $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{LN}^{\text{H}})$ 錯体を用いる *N,N*-ジメチルベンズアミドの水素化反応



^aYield of **2** determined by ^1H NMR.

次項では、 $\text{Cp}^*\text{RuBr}(\text{CN}^{\text{H}})$ 錯体を用いて基質一般性を検証した結果を述べる。

(2) カルボン酸アミドの水素化反応

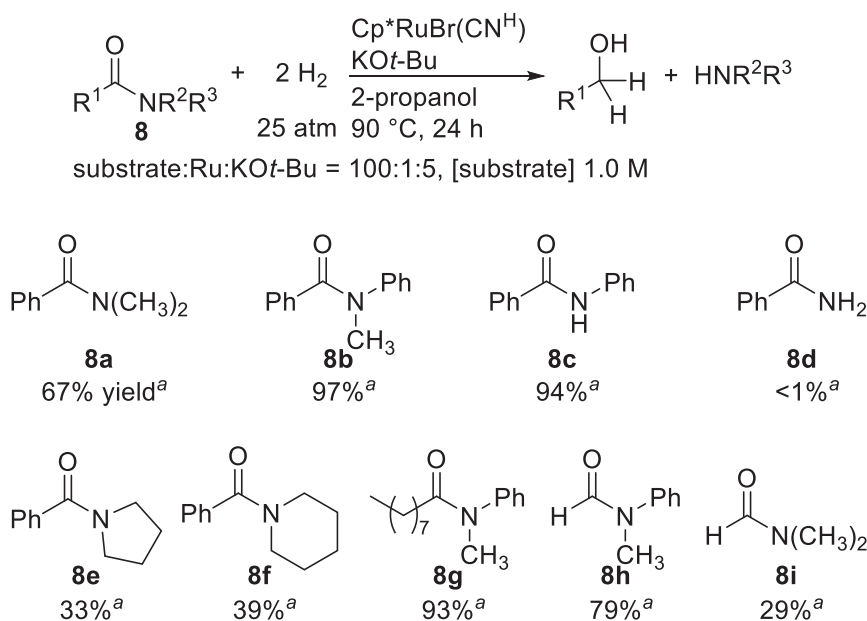
Scheme 3-14 に種々のカルボン酸アミドの水素化を検討した結果をまとめた。*N,N*-ジメチ

第三章

NHC—アミンキレート配位子を有する $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CN}^{\text{H}})$ 錯体触媒を用いたカルボン酸アミドおよびラクタムの水素化反応

ルベンズアミド **8a** を基質として検討した Scheme 3-13 と同じ条件で生成するアルコールの収率を示す。第三級ならびに第二級のベンズアニリド (**8b**, **8c**) の水素化反応ではそれぞれ 97%、94%と高収率でベンジルアルコール **2** が得られた。一方、第一級のベンズアミド **8d** の水素化反応は全く進行しなかった。塩基性条件で脱プロトン化した **8d** が Ru に配位した carboxamido–Ru 錯体を形成し、触媒が失活したと考えられる²⁰。脂肪族アミン由来のアミド基質 (**8a**, **8e**, **8f**) の水素化反応は、33~67%収率にとどまり、*N*-アリアルカルボン酸アミドに比べてカルボニル炭素の求電子性が低いこれらの基質は、ヒドリド Ru 錯体による還元を受けにくいことが示唆される。一方、脂肪族カルボン酸やギ酸由来のアニリド誘導体 **8g**, **8h** は効率よく水素化され、対応する脂肪族アルコールおよびメタノールが高収率で得られることがわかった。*N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) **8i** はメタノールに変換されたものの、収率は 29%にとどまった。以上の結果より、本触媒反応の効率は基質の構造に大きく影響を受け、特に、カルボニル炭素への電子供与が小さく、比較的アミノ基の脱離能が高い基質の方が高い反応性を示す傾向が明らかになった。

Scheme 3-14 $\text{Cp}^*\text{RuBr}(\text{CN}^{\text{H}})$ 錯体を用いるカルボン酸アミドの水素化反応



^aYield of corresponding alcohols determined by ¹H NMR.

(3) *N*-アリアルカルボン酸アミドおよびラクタムの水素化反応

N-アリアルカルボン酸アミドについて、置換基効果などを検討した。前項で 90 °C で水素化反応を実施した結果を踏まえ、比較的反応性が高いこれらの基質に対しては、反応温度

²⁰ S. Kamezaki, S. Akiyama, Y. Kayaki, S. Kuwata, T. Ikariya, *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 1169.

第三章

NHC—アミンキレート配位子を有する $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CN}^{\text{H}})$ 錯体触媒を用いたカルボン酸アミドおよびラクタムの水素化反応

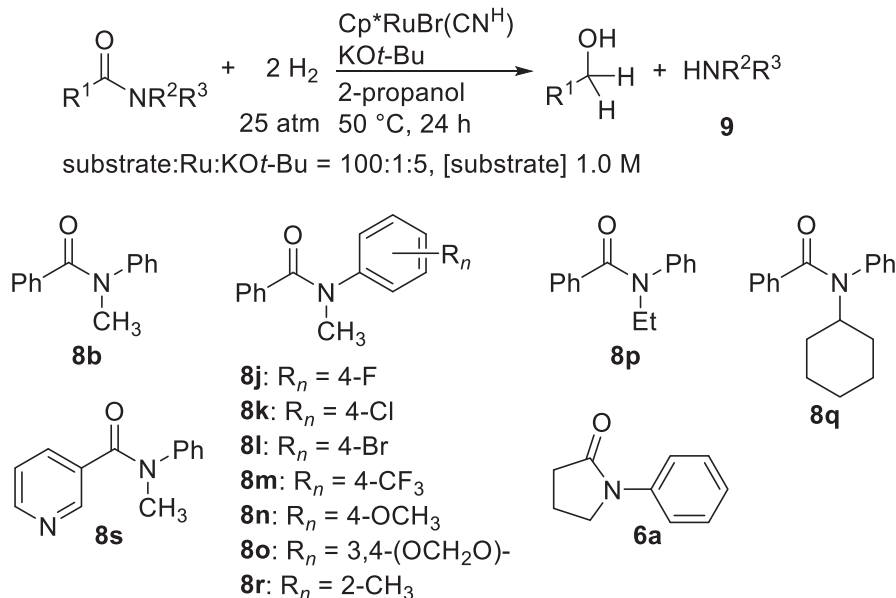
を 50 °C に設定し、その他は同じ条件で水素化反応を行った (Scheme 3-15)。収率は生成するアルコールとアニリン誘導体の ^1H NMR スペクトルによる定量結果から算出した。

まず、*N*-メチルベンズアニリド **8b** の水素化反応は、50 °C の反応条件で定量的に進行し、ほぼ完全な収率でベンジルアルコール **2** と *N*-メチルアニリン **9b** が得られた (entry 1)。反応温度をさらに 30 °C に下げても、高収率で水素化生成物が得られた (entry 2)。この結果は、ほぼ室温の条件でカルボン酸アミドの水素化を達成した初めての例である。次に、*N*-アリール基のパラ位に種々の置換基を有する *N*-メチルベンズアミド誘導体の水素化反応を検討した。フルオロ基 (**8j**)、クロロ基を有する基質 (**8k**) は、定量的に目的のアルコールおよびアミンに変換された (entries 3 and 4)。一方、ブロモ基が置換された基質 (**8l**) では、わずかに脱臭素化によって水素に置換した生成物が確認されたが、目的のアルコールとアミンは 90% の高収率で得られた (entry 5)。電子求引性のトリフルオロメチル基をもつ基質 (**8m**) から収率よくアルコールおよびアミン生成物が得られた一方、電子供与性のメトキシ基を有する基質 (**8n**) はやや転化率が低く、未反応の原料が 10% 程度確認された (entries 6 and 7)。このように、*N*-アリールカルボン酸アミド基質においても、カルボニル炭素への電子供与能が高い基質は還元を受けにくくなる傾向が見られた。メチレンジオキシ基を有する基質 (**8o**) は、アセタール部位を保ったまま水素化生成物が得られた (entry 8)。

また、アミド窒素近傍の置換基のかさ高さも反応性に影響を与えることがわかった (entries 9-11)。窒素上のアルキル基をメチル基からエチル基に変えた基質 (**8p**) では、反応効率の低下は見られず定量的に水素化反応が進行するものの、シクロヘキシル基が置換すると (**8q**) 反応温度 90 °C で水素化を試みても、転化率は 10% 程度にとどまった。同様に、*N*-アリール基のオルト位にメチル基が置換した基質 (**8r**) でも反応は著しく阻害され、50 °C の条件で 10% 程度の収率にとどまった。

配位性のピリジン環をもつニコチン酸由来の基質 (**8s**) を原料に用いたところ、90 °C に昇温しても収率は 40% 程度にとどまった (entry 12)。この結果は、ピリジン類が水素化反応を阻害することを明確に表している。Morris らが開発した $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{pyridine})(\text{CN}^{\text{H}})][\text{PF}_6]$ 錯体のように、ピリジン配位子をもつ触媒前駆体は本来の活性が抑制されている可能性が高く、触媒設計において重要な指針を与える結果である。

ラクタム基質の *N*-フェニルピロリジノン **6a** の水素化反応は定量的に進行し、アミノアルコール **7a** が完全な収率で得られた (entry 13)。

Scheme 3-15 *N*-アリールカルボン酸アミドの基質適用範囲

| entry | substrate | alcohol | yield of alcohol [%] ^a | amine | yield of amine [%] ^a |
|-----------------|-----------|---|-----------------------------------|-----------|---------------------------------|
| 1 | 8b | 2 | 99 | 9b | 100 |
| 2 ^b | 8b | 2 | 86 | 9b | 84 |
| 3 | 8j | 2 | 100 | 9j | 98 |
| 4 | 8k | 2 | 100 | 9k | 100 |
| 5 | 8l | 2 | 90 | 9l | 90 |
| 6 | 8m | 2 | 95 | 9m | 97 |
| 7 | 8n | 2 | 90 | 9n | 91 |
| 8 | 8o | 2 | 94 | 9o | 96 |
| 9 | 8p | 2 | 100 | 9p | 99 |
| 10 ^c | 8q | 2 | n.d. | 9q | 11 |
| 11 | 8r | 2 | 12 | 9r | 12 |
| 12 ^c | 8s | 3-(HOCH ₂)C ₅ H ₄ N | 39 | 9s | 41 |
| 13 | 6a | 7a | 100 | - | - |

^aDetermined by ¹H NMR. ^b30 °C. ^c90 °C.

以上のように、触媒前駆体として Cp*RuBr(CN^H)、塩基として KO*t*-Bu を用いた二元系触媒が、基質／触媒比 100 の条件で種々のカルボン酸アミドの水素化反応に有効であることが明らかとなった。本触媒系は、これまで報告された触媒より温和な条件 (90 °C) で機能し、基質によっては 30 °C でも水素化還元が可能な高活性を示すことを見いだした。

(4) エステルの水素化反応

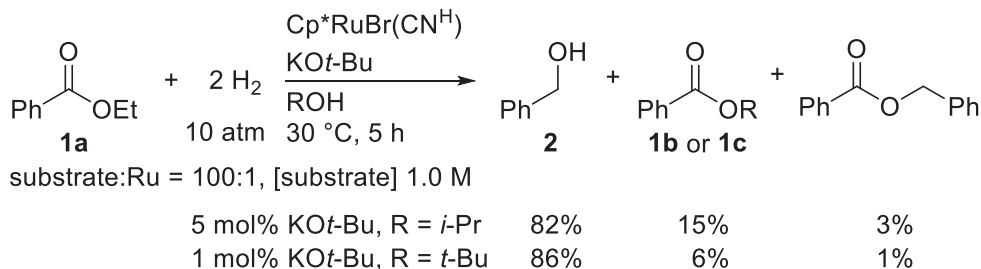
ピコリルアミンをもつ Cp*RuCl(NN^H)錯体に比べてヒドリド錯体が高い求核性を示す、Cp*RuBr(CN^H)と KO*t*-Bu からなる二元系触媒を用いた水素化反応の適用範囲を明らかにす

第三章

NHC—アミンキレート配位子を有する $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CN}^{\text{H}})$ 錯体触媒を用いたカルボン酸アミドおよびラクタムの水素化反応

るために、エステルの水素化能を評価した。より温和な条件における還元を目指し、安息香酸エチルをモデル基質として、反応温度 30 °C、水素圧 10 atm で検討をおこなった (Scheme 3-16)。

Scheme 3-16 $\text{Cp}^*\text{RuBr}(\text{CN}^{\text{H}})$ による安息香酸エチルの水素化反応



溶媒として 2-プロパノールを用い、塩基を基質に対し 5 mol% 加えた条件において、反応開始 5 時間後にベンジルアルコール (**2**) が収率 82% で得られた。しかし同時に、エステル交換により生成した安息香酸イソプロピル (**1b**) が 15%、生成物 **2** と基質とのエステル交換生成物である安息香酸ベンジルが 3% 生成していた。第二章で得られたエステル水素化反応の知見を参考に、エステル交換を抑制して収率と選択性の向上を図るため、塩基の量を基質に対し 1 mol% に減らすとともに、 t -ブチルアルコールを溶媒として用いることとした。その結果、目的物である **2** の収率は 86% に向上し、他のエステル交換生成物の収率は 10% 未満に抑えることができた。ピコリルアミン触媒とは異なり MS 3A を加えることなく高収率で水素化生成物が得られた。なお、テトラヒドロフランを溶媒として用いたところ、水素化反応は全く進行しなかったことから、本触媒系にはアルコール溶媒分子を介した分子状水素の不均衡開裂を伴う Scheme 3-17 の素過程が含まれていると考えられる。また、前項までに検討したカルボン酸アミドの水素化反応において、2-プロパノールを溶媒として用いたものの、反応混合物中にエステル交換生成物に相当するイソプロピルエステルが確認された例はなかった。アミド水素化反応の条件でエステル交換が併発したとしても、エステル水素化とは異なり生成物の選択性への負の影響はみられない。

[illegible]

(5) 二酸化炭素の水素化反応

²² (a) L. A. Saudan, C. M. Saudan, C. Debieux, P. Wyss, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7473. (b) G. A. Filonenko, M. J. B. Aguila, E. N. Schulpen, R. van Putten, J. Wiecko, C. Müller, L. Lefort, E. J. M. Hensen, E. A. Pidko, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7620.

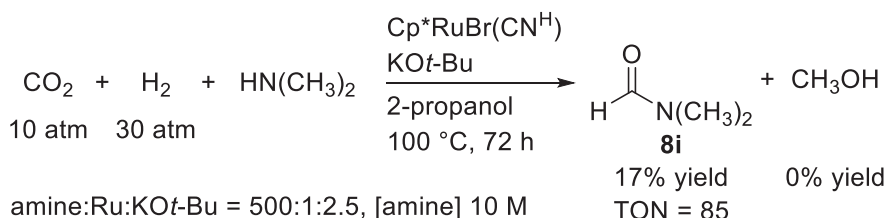
第三章

NHC—アミンキレート配位子を有する $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CN}^{\text{H}})$ 錯体触媒を用いたカルボン酸アミドおよびラクタムの水素化反応

られるほか、さらに還元が進行したメタノールへの変換も報告されている。特に、本触媒系で低収率ながら DMF の水素化が進行したことを鑑みると、アミン存在下での二酸化炭素の水素化還元の結果ギ酸アミドが生じれば、これが本触媒によってさらに水素化を受け、メタノールまで還元される可能性がある。

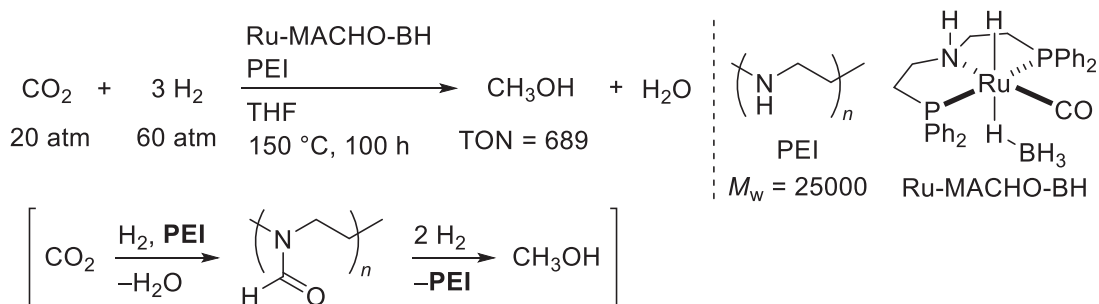
Scheme 3-18 に示すように、 $\text{Cp}^*\text{RuBr}(\text{CN}^{\text{H}})$ に対し、2.5 当量の $\text{KO}t\text{-Bu}$ 、ならびに、500 当量のジメチルアミンを添加し、 CO_2 圧 10 atm, 水素圧 30 atm の条件下、2-プロパノール中 $100\text{ }^\circ\text{C}$ で 72 h 加熱撹拌した。その結果、添加したアミンに対し 17% 収率で DMF (**8i**) が生成し、二酸化炭素の水素化反応によるギ酸アミド生成が $\text{Cp}^*\text{RuBr}(\text{CN}^{\text{H}})$ により促進されることがわかった。しかし、逐次的な還元によるメタノールの生成は確認できず、この条件では DMF の水素化還元反応は進行しなかった。本触媒のメタノール合成への応用の道を拓くには、ギ酸アミドの生成効率を改善することが必要である。

Scheme 3-18 ジメチルアミン存在下における二酸化炭素の触媒的水素化反応



なお第一章で紹介したように、その後本知見を活用し、桑田研究室の吉村とともにアミンが集積したポリマーを反応場として利用する二酸化炭素の水素化反応へと研究を展開させた²³。その結果、プロテックアミンを含む $\text{PN}^{\text{H}}\text{P}$ 三座キレート型 Ru-MACHO-BH 錯体を触媒に用い、ポリエチレンイミンがホルミル化されたポリマーを同定するとともに、続くポリマー上のホルムアミドに対する加水素分解による逐次的変換系を確立した。さらに二酸化炭素からギ酸アミドを経由する直接的なメタノール合成に成功し、アミンポリマーも触媒的に機能することを実証している (Scheme 3-19)。

Scheme 3-19 PEI を塩基媒体とする二酸化炭素水素化反応によるメタノール合成



²³ A. Yoshimura, R. Watari, S. Kuwata, Y. Kayaki, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, 2375.

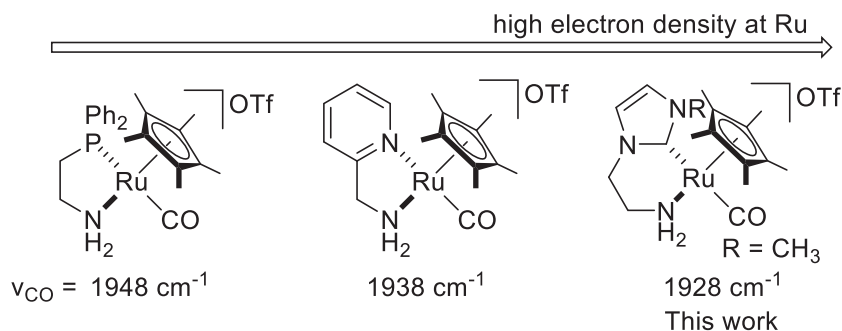
第三章

NHC—アミンキレート配位子を有する $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CN}^{\text{H}})$ 錯体触媒を用いたカルボン酸アミドおよびラクタムの水素化反応

第五節 結論

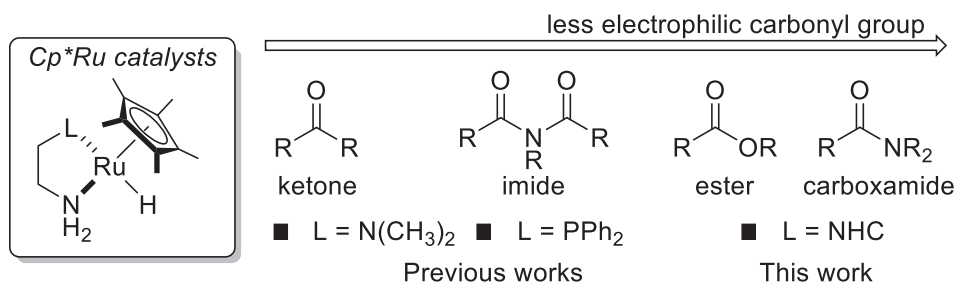
本章では、NHC の金属中心への高い電子供与能に起因する高いヒドリド還元能力を期待し、NHC が置換したプロテックアミンキレート配位子を活用する水素化触媒系を構築した。まず、1-メチルイミダゾールから調製可能なアミノエチル側鎖をもつ NHC を用い、新規な $\text{Cp}^*\text{RuBr}(\text{CN}^{\text{H}})$ 錯体の合成に成功した。得られた錯体の単結晶 X 線構造解析を行い、NHC と第一級アミンを含む六員環キレート骨格をもつ構造を確認した。さらに類似の $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CO})(\text{LN}^{\text{H}})]^+$ 型錯体について、IR スペクトルの CO 伸縮振動波数を比較し、プロテックアミン—NHC キレート配位子をもつ錯体は、ホスフィノアミン (PN^{H}) やピコリルアミン (NN^{H}) をもつ錯体に比べ、Ru からカルボニル配位子への逆供与が大きいことを明らかにした (Scheme 3-20)。これらの結果から、NHC 構造の導入により中心金属の電子密度が向上していることが示唆された。

Scheme 3-20



$\text{Cp}^*\text{RuBr}(\text{CN}^{\text{H}})$ と $\text{KO}t\text{-Bu}$ からなる二元系触媒は、カルボン酸アミドならびにラクタムの水素化反応に有効であり、エステル水素化触媒として第二章で用いたピコリルアミンをもつ $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{NN}^{\text{H}})$ 錯体よりもはるかに高い活性を示すことがわかった (Scheme 3-21)。難還元性基質の水素化還元におけるプロテックアミンキレート配位子設計として、ドナー性の高い NHC 構造の導入が有効であることが裏付けられた。

Scheme 3-21



第三章

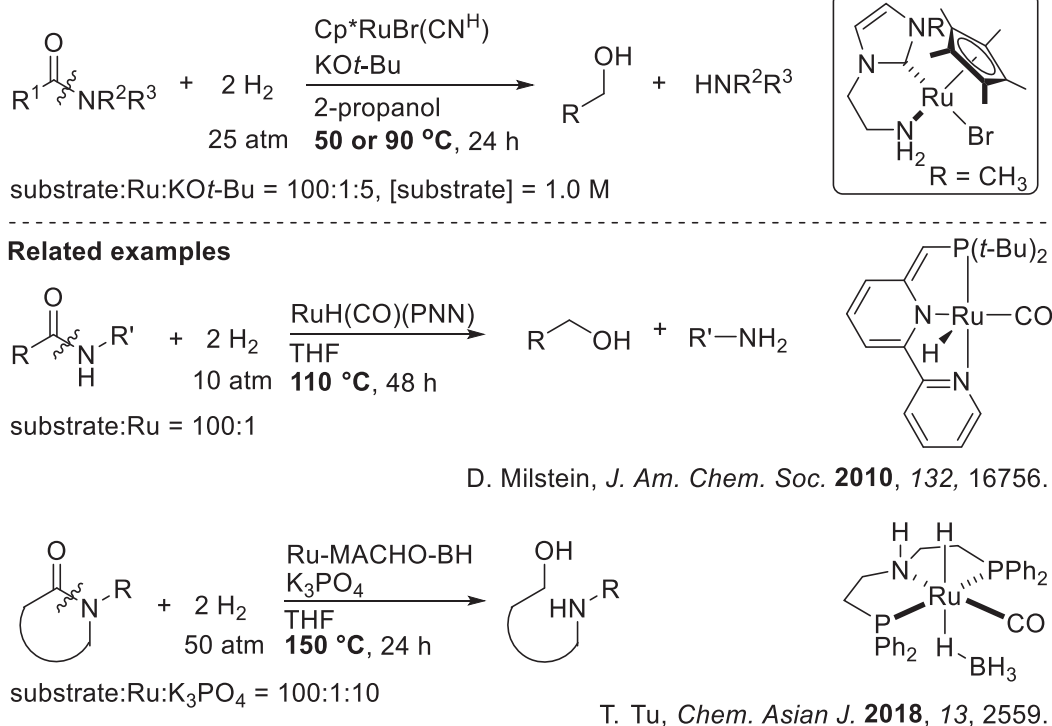
NHC—アミンキレート配位子を有する Cp*Ru(CN^H) 錯体触媒を用いたカルボン酸アミドおよびラクタムの水素化反応

Scheme 3-22 に示すように、基質／触媒比 100、KO*t*-Bu を基質に対し 5 mol% 添加し、水素圧 25 atm、反応温度 90 °C、基質濃度 1.0 M の 2-プロパノール溶媒中で、種々のカルボン酸アミドおよびラクタムが水素化され、炭素—窒素結合の開裂を伴って対応するアルコールおよびアミンが選択的に得られた。これまで報告されたカルボン酸アミドやラクタムの水素化触媒系に比べ、穏やかな温度条件で還元が進行し、本触媒系の極めて高い能力を実験的に裏付けた。窒素上がアリール置換された第三級ベンズアニリド誘導体の水素化は特に効率よく進行し、反応温度 50 °C においても対応するアルコールとアミンが高収率で得られた。

また Cp*RuBr(CN^H) と KO*t*-Bu からなる二元系触媒は、エステル触媒的水素化反応に関しても高い活性をもつことを明らかにした。安息香酸エチルの水素化が、基質／触媒比 100、KO*t*-Bu を基質に対し 1 mol% 添加し、水素圧 10 atm、反応温度 30 °C、基質濃度 1.0 M の *t*-ブチルアルコール溶媒中で効率よく進行した。

またジメチルアミンの存在下、本触媒系によって二酸化炭素の水素化反応をおこなうと、アミン基準収率 17% で DMF が得られた。生じた DMF の逐次水素化によるメタノールの生成は確認できなかったものの、本触媒系による DMF の水素化自体は低活性ながら進行することをカルボン酸アミドの水素化反応の基質適用範囲の検討過程において確認している。今後の更なる触媒系の改良によって、二酸化炭素からの直接的なメタノール合成への展開も期待される。

Scheme 3-22



第四章

銅塩と 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) の協働による二酸化炭素の水素化反応

第一節 緒言

第二節 水素化反応条件の検討

第三節 DBU-Cu 種の合成と触媒活性種に関する考察

第四節 結論

第一節 緒言

第二章および第三章では、プロテックアミンキレート配位子をもつ Cp^*Ru 錯体によるカルボン酸誘導体の水素化反応を検討した結果、アミンと対をなす L 型配位子の電子供与性が触媒活性に大きな影響を及ぼすことが明らかとなった。これは金属上の電子密度の向上に伴い、触媒活性種であるヒドリド錯体の求核力が高められたためと考えられる。これらの知見を踏まえ、本章以降では、ルテニウムよりも電気陰性度が大きく、中心金属が支持配位子から強く電子供与を受けると考えられる 3d 遷移金属に着目して、その新規錯体触媒の創製を試みた。特に安価で入手容易な Cu に関して、アルデヒド・ケトンの水素化に利用されてきたホスフィン—Cu 錯体触媒を凌ぐ水素化能を示す触媒系の開発に取り組んだ。

第一章で述べたように、炭素—酸素不飽和結合の水素化反応に利用可能な不均一系 Cu 触媒は 1930 年代から現在に至るまで活発に研究されてきた。一方、均一系水素化反応に関連する Cu 錯体の反応性に関する研究はそれほど多くない。Caulton らは Cu 錯体による分子状水素の活性化に関連し、溶液中で発生させた Cu アルコキシドが水素ガスと反応し、Cu ヒドリド錯体を生成することを 1981 年に報告した (Scheme 4-1 上段)¹。その後、単離可能な Cu ヒドリド種としてトリフェニルホスフィンが配位した錯体²を用いたアルデヒド・ケトンの水素化およびヒドロシリル化反応が広く検討されるようになったものの、他の炭素—酸素不飽和結合の水素化には適用されなかった。Sadighi らは、1 気圧の二酸化炭素雰囲気下、NHC を支持配位子とする二核 Cu ヒドリド錯体に対し二酸化炭素が挿入し、ホルマト架橋二核 Cu 錯体を形成することを報告している (Scheme 4-1 下段)³。また、多核 Cu ヒドリドクラスターに対する二酸化炭素挿入も研究が進んでいる⁴。これらの結果は、適切な支持配位子をもつ Cu 錯体の設計より、水素の活性化と二酸化炭素の挿入によるギ酸合成が可能であることを示唆している。

実際、ヒドロシランやヒドロボランを水素源として、系中で Cu ヒドリド錯体を発生させ、触媒的に二酸化炭素を還元する手法が報告されている。例えば、本倉、馬場らは、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ とジホスフィン配位子の 1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)ベンゼンによる二元系触媒を用いる二酸化炭素のヒドロシリル化反応を報告している。反応混合物を水で処理すると、ギ酸が触媒回転数 $\text{TON} = 8100$ で得られる (Scheme 4-2 上段)。さらに、ジホスフィン配位子のジフェニルホスフィノ基をジイソプロピル基に構造修飾することで、TON は 62000 まで向上し、銅/ジホスフィン二元系触媒が非常に高い活性をもたらすことを明らかにしている⁵。

¹ G. V. Goeden, K. G. Caulton, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7354.

² D. M. Brestensky, D. E. Huseland, C. McGettigan, J. M. Stryker, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3749.

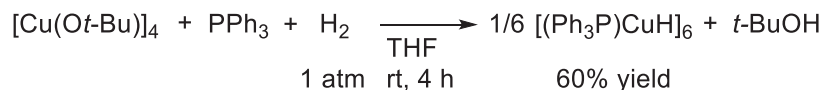
³ C. M. Wyss, B. K. Tate, J. Bacsá, T. G. Gray, J. P. Sadighi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12920.

⁴ (a) K. Nakamae, B. Kure, T. Nakajima, Y. Ura, T. Tanase, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 3106. (b) K. Nakamae, M. Tanaka, B. Kure, T. Nakajima, Y. Ura, T. Tanase, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 9457.

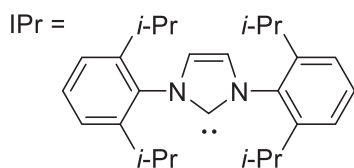
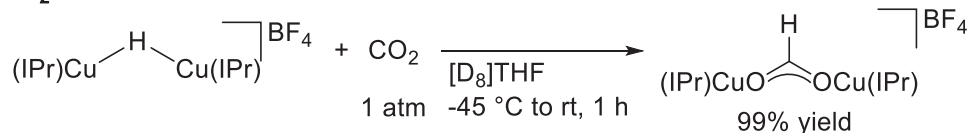
⁵ (a) K. Motokura, D. Kashiwame, A. Miyaji, T. Baba, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2642. (b) K. Motokura, D. Kashiwame, N. Takahashi, A. Miyaji, T. Baba, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10030.

Scheme 4-1 Cu 錯体による水素活性化と二酸化炭素挿入

H₂ Activation

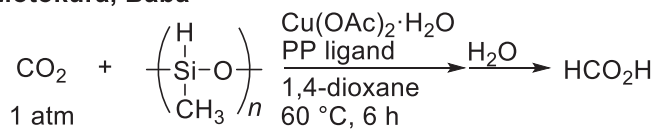


CO₂ Insertion

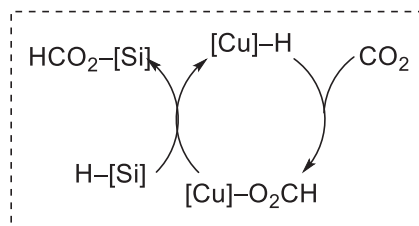
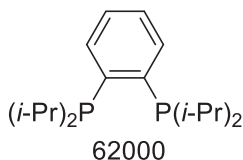
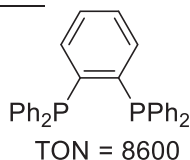


Scheme 4-2 Cu 錯体による二酸化炭素のヒドロシリル化反応

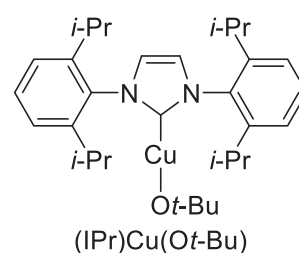
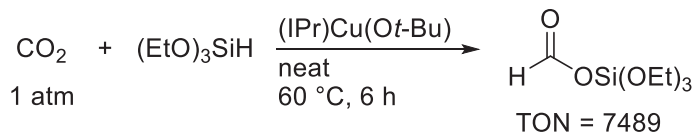
Motokura, Baba



PP ligand



Hou



侯らは、NHC 配位子を有する Cu アルコキシド錯体を用いてトリエトキシシランをヒドリド源とするヒドロシリル化反応により、TON = 7489 でギ酸塩が得られることを見いだしている (Scheme 4-2 下段)⁶。ヒドロシリル化反応は、一般的に化学量論量のヒドロシランを還元剤として用いるため、反応後にシラノールやシロキサンといった廃棄物が生成し、水素化反応に比べると原子効率が低い問題がある。しかし、ヒドロシランの強いヒドリド供

⁶ L. Zhang, J. Cheng, Z. Hou, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 4782.

第四章

銅塩と 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) の協働による二酸化炭素の水素化反応

与能のため、温和な条件で反応が進行することが多く、取り扱いが容易で高圧装置も不要であるなど実用性のある手法の一つである。一方、野崎らは、同じ(IPr)Cu(O*t*-Bu)錯体がピナコールボランの存在により、二酸化炭素のヒドロボリル化を促進することを見いだしている⁷。これらの例はいずれも、Cu ヒドリドへの二酸化炭素挿入と、金属水素化物による Cu ヒドリドの再生により反応が進行すると考えられている。

Jessop らは二酸化炭素の水素化反応に対して活性な 3d 遷移金属を明らかにするため、種々の二座配位子との組み合わせによるハイスループットスクリーニングを実施している。その結果、Co や Ni などの金属塩が還元活性を示す一方、Cu 塩は不活性な金属種と評価されている⁸。実際に、二酸化炭素の水素化反応では、他の 3d 遷移金属とは異なり均一系 Cu 触媒の報告は皆無であった。

Scheme 4-3 3d 遷移金属塩と二座配位子のマトリックスによる二酸化炭素水素化のハイスループットスクリーニング



active:

Co(OAc)₂, CoCl₂, CrCl₃, FeCl₃, InCl₃, Mo₂(OAc)₄, MoCl₃, NbCl₅,
NiCl₂, WCl₄, WCl₆, W(CO)₆

inactive:

Cu(OAc)₂, Fe(OAc)₂, Mn(OAc)₂, Ni(OAc)₂, Zn(OAc)₂, ZnCl₂

そこで第四章では、均一系 Cu 触媒による二酸化炭素の水素化反応によるギ酸塩合成を取り上げ、Cu 触媒前駆体や塩基の選択などの反応条件探索をもとに還元反応の促進に効果を及ぼす因子を特定し、Cu 触媒の有用性を明らかにする目的で研究を行った。

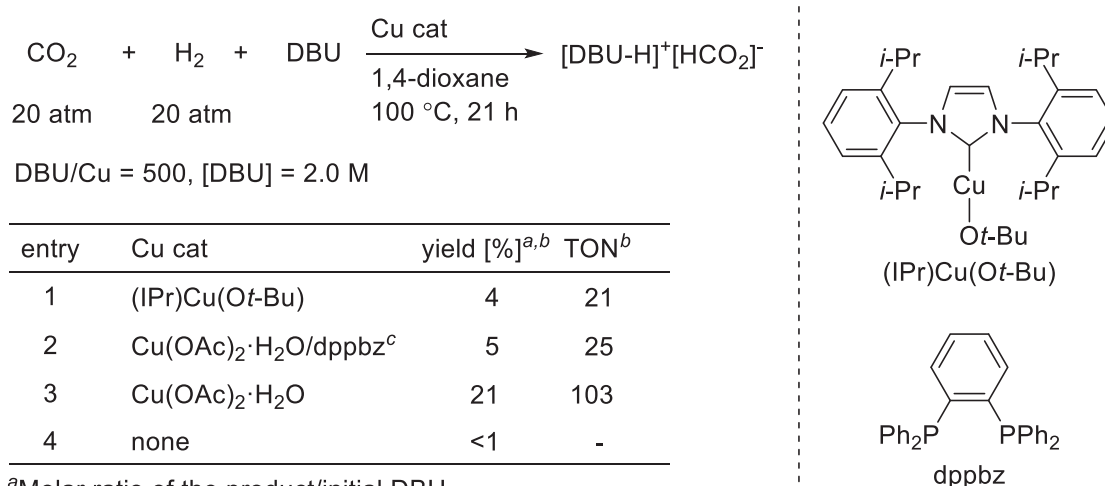
⁷ R. Shintani, K. Nozaki, *Organometallics* **2013**, 32, 2459.

⁸ (a) C.-C. Tai, T. Chang, B. Roller, P. G. Jessop, *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 7340. (b) M. A. Affan, P. Jessop, *Inorg. Chem.* **2017**, 56, 7301.

第二節 水素化反応条件の検討

前節で述べたように、本倉、馬場らのグループや侯らは、ジホスフィン配位子や NHC 配位子をもつ Cu 錯体が二酸化炭素のヒドロシリル化反応を促進することを明らかにしている。まず、これらの Cu 錯体が二酸化炭素の水素化反応に活性を示すか検証した。

Scheme 4-4 Cu 錯体による二酸化炭素水素化反応の検討



^aMolar ratio of the product/initial DBU.

^bDetermined by ¹H NMR.

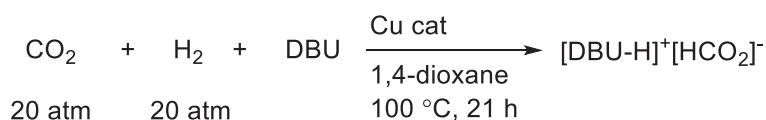
^cUsing 3 equiv. to Cu.

生成するギ酸を捕捉する塩基として 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU) を選択した。まず、Cu 錯体 0.02 mmol に対し塩基として 500 当量の DBU を加え、水素圧 20 atm、CO₂ 圧 20 atm、反応温度 100 °C、塩基濃度 2.0 M の 1,4-ジオキサン中で 21 時間反応を行った。生成するギ酸と DBU の塩 ([DBU-H]⁺[HCO₂]⁻) を ¹H NMR スペクトルによって定量し、触媒回転数 (TON) に換算して触媒活性を比較した。二酸化炭素および水素からのギ酸生成は熱力学的に不利であり、塩基の量以上に得られないことから、加えた塩基の物質量を基準としてギ酸塩の収率を計算した。その結果、Scheme 4-4 に示すように、NHC をもつ (IPr)Cu(O*t*-Bu) 錯体や、Cu 塩とジホスフィンからなる二元系触媒 Cu(OAc)₂·H₂O/dppbz を用いると、二酸化炭素の水素化反応がわずかに進行し TON ~ 20 程度でギ酸塩が得られた (entries 1 and 2)。しかし、支持配位子を加えずに Cu(OAc)₂·H₂O 単独で検討したところ水素化反応が顕著に促進され、TON が 103 まで向上した (entry 3)。Entry 4 に示すように、Cu 塩を添加しない条件では全く反応が進行しなかったことから、本水素化条件においてジホスフィン配位子や NHC 配位子をもたない Cu 錯体が高い活性を有することが明らかになった。

そこで用いる Cu 塩の種類を変えて DBU 存在下における触媒活性を比較した。種々の 1

価、ならびに 2 価の Cu 塩の存在下で二酸化炭素の水素化反応を行った結果、Scheme 4-5 に示すようにいずれの Cu 塩を用いても良好に反応が進行し、上述の Cu-NHC あるいは Cu-ホスフィン錯体よりも高活性を示した。なかでも 1 価および 2 価の酢酸銅は、いずれも TON ~ 100 でギ酸生成を促進し、高い活性を示すことがわかった (entries 1–3)。Cu(NO₃)₂ や Cu(OCH₃)₂ など、アニオンの塩基性度が異なる種々の Cu(II)塩を entries 4–7 で検討したが、酢酸銅よりもやや低い活性を示した。アニオン部分は分子状水素のヘテロリシスによるヒドリド Cu 種の生成に影響を及ぼすと考えられるが、これらの Cu 塩を構成するアニオンの塩基性度と触媒活性との相関はみられなかった。1 価のハロゲン銅についても同様に塩基性度と触媒活性との相関は見られず、いずれも TON ~ 60 程度の活性だった (entries 8–10)

Scheme 4-5 二酸化炭素の水素化反応における Cu 塩の検討



DBU/Cu = 500, [DBU] = 2.0 M

| entry | Cu cat | yield [%] ^{a,b} | TON ^b |
|-------|--|--------------------------|------------------|
| 1 | Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O | 21 | 103 |
| 2 | Cu(OAc) ₂ | 20 | 96 |
| 3 | Cu(OAc) | 19 | 101 |
| 4 | Cu(NO ₃) ₂ ·2.4H ₂ O | 18 | 88 |
| 5 | Cu(OTf) ₂ | 17 | 82 |
| 6 | Cu(acac) ₂ | 19 | 92 |
| 7 | Cu(OCH ₃) ₂ | 18 | 91 |
| 8 | CuCl | 11 | 53 |
| 9 | CuBr | 14 | 66 |
| 10 | CuI | 12 | 61 |

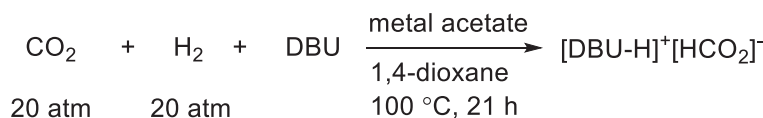
^aMolar ratio of the product/initial DBU.

^bDetermined by ¹H NMR.

Cu 以外の 3d 遷移金属や、Cu と同じ 11 族元素の Ag について、Cu 塩と同様の活性を示すか検証することを目的に、各種金属の酢酸塩を添加して二酸化炭素の水素化反応を検討した。その結果、Scheme 4-6 に示すように、いずれの金属塩を用いても収率 2%以下、TON = 10 以下であった。特に、これまで二酸化炭素水素化触媒として報告例のある Mn, Fe, Co, Ni 塩を用いた場合、生成物の ¹H NMR スペクトルにおいて、ギ酸に由来するシグナルが観測されるものの、これらは触媒としてほとんど機能しなかった (entries 1–4)。一方、Zn や Ag

では、わずかに触媒作用を示すものの、Cu に比べてその活性は 1/10 以下であった (entries 5 and 6)。

Scheme 4-6 Cu 以外の金属酢酸塩を用いた二酸化炭素の水素化反応の検討



DBU/metal acetate = 500, [DBU] = 2.0 M

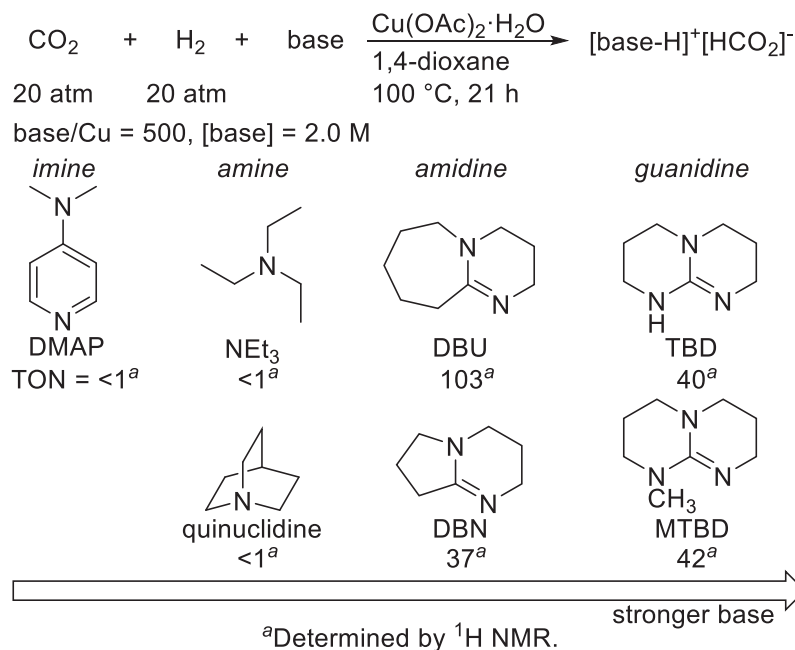
| entry | metal acetate | yield [%] ^{a,b} | TON ^b |
|-------|---|--------------------------|------------------|
| 1 | Mn(OAc) ₂ | <1 | 1 |
| 2 | Fe(OAc) ₂ | <1 | 2 |
| 3 | Co(OAc) ₂ | <1 | <1 |
| 4 | Ni(OAc) ₂ ·4H ₂ O | <1 | 2 |
| 5 | Zn(OAc) ₂ | 2 | 8 |
| 6 | Ag(OAc) | 2 | 8 |

^aMolar ratio of the product/initial DBU.

^bDetermined by ¹H NMR.

顕著な触媒活性を発現した Cu(OAc)₂·H₂O を用いる触媒系について、添加する塩基の影響を調べた。種々の有機塩基を検討し、その塩基性度とギ酸塩の収率を比較した結果を Scheme 4-7 にまとめた。アミジン化合物として、DBU と同等の塩基性度を有する 1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン (DBN) を添加した場合、ギ酸塩の収率は顕著に低下し、反応後の混合物に白色の析出物が観測された。この析出物は常温空気下で時間経過とともに発泡しながら消失したことから、DBN と二酸化炭素の付加体と考えられ、二酸化炭素下で DBN が反応溶液から相分離したことが触媒活性低下の原因と考えられる。より塩基性度の高いグアニジン塩基として、1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]-5-デセン (TBD) や 7-メチル-1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]-5-デセン (MTBD) を用いた場合は、均一系で水素化反応が進行していたが、その TON は低かった。塩基は反応を熱力学的に生成系に偏らせるために添加されるため、一般に塩基性度が高いほど二酸化炭素の水素化反応は促進されることが期待される。本検討結果は、本反応の促進効果は、用いる塩基の塩基性の強さに応じてもたらされるのではなく、DBU 塩基に特有な作用があることを示唆している。他の塩基として、アミン塩基を検討対象として拡大したところ、トリエチルアミン、キヌクリジン、4-ジメチルアミノピリジンのいずれを用いても水素化反応が進行しなかった。Cu 塩と DBU の組み合わせが特異的に二酸化炭素の水素化反応を促進し、特に、酢酸銅が高い活性を示すことがわかったため、以下の検討では、Cu 塩として Cu(OAc)₂·H₂O、塩基として DBU を用いることとした。

Scheme 4-7 酢酸銅を用いた二酸化炭素の水素化反応における塩基の効果



反応条件の最適化を図り、溶媒の効果を検討した。Scheme 4-8 に示すように、1,4-ジオキサンが最も高い TON を与えたものの、他のエーテル系溶媒や *N,N*-ジメチルアセトアミド (DMAc) でも同等の活性が得られた (entries 1–5)。極性溶媒の方が良好な結果を与える傾向があるものの、entry 7 に示した非極性溶媒のトルエンでも活性が得られた。一方、アルコール系溶媒では反応がほとんど進行しなかった (entries 8 and 9)。

Scheme 4-8 酢酸銅を用いた二酸化炭素の水素化反応における溶媒の効果

$$\text{CO}_2 + \text{H}_2 + \text{DBU} \xrightarrow[\text{solvent, 100 } ^\circ\text{C, 21 h}]{\text{Cu(OAc)}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}} [\text{DBU-H}]^+ [\text{HCO}_2]^-$$

20 atm 20 atm
 DBU/Cu = 500, [DBU] = 2.0 M

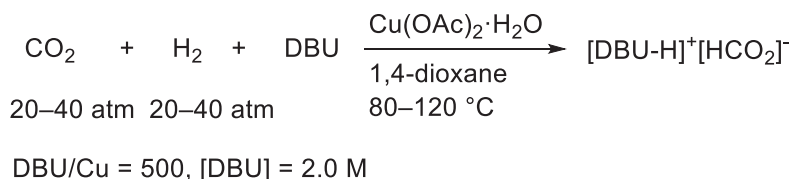
| entry | solvent | yield [%] ^{a,b} | TON ^b |
|-------|--------------------|--------------------------|------------------|
| 1 | 1,4-dioxane | 21 | 103 |
| 2 | THF | 20 | 97 |
| 3 | DME | 17 | 81 |
| 4 | diglyme | 21 | 98 |
| 5 | DMAc | 20 | 99 |
| 6 | CH ₃ CN | 13 | 62 |
| 7 | toluene | 14 | 66 |
| 8 | CH ₃ OH | <1 | <1 |
| 9 | 2-propanol | <1 | 4 |

^aMolar ratio of the product/initial DBU.

^bDetermined by ¹H NMR.

Cu 塩として $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、塩基として DBU、溶媒を 1,4-ジオキサンとしてギ酸塩の収率改善を図った (Scheme 4-9)。まず、これまで標準的な条件として統一してきた反応時間を 21 時間から 116 時間に延長したところ、収率・TON は約 1.5 倍に増加し、33%収率・TON = 167 となった (entry 2)。反応時間をのばしても、これ以上の収率の向上は見込めなかったため、次に、反応温度による触媒活性への影響を検討した。反応温度を 80 °C に下げると、触媒活性は顕著に低下した (entry 3)。一方、反応温度を 120 °C まで上げた場合においても、触媒活性は 100 °C より低い結果となった (entry 4)。反応終了時の反応混合物中に金属光沢のある析出物がみられたため、Cu 触媒の凝集による失活が TON 低下の原因と考えられる。圧力条件について、 CO_2/H_2 比を 1/1 のまま全圧を挙げて検討を行った。その結果、全圧を 60 atm とした場合に反応時間 21 時間で 32%収率、TON = 163 に向上した (entry 5)。全圧を 80 atm まで上げた場合も、ほぼ同等の触媒活性だったため (entry 6)、全圧 60 atm が最適圧力であるとみられる。このとき 1 時間あたりの触媒回転頻度 TOF = 7.8 h^{-1} であり、これまでの検討で最も高い触媒活性が得られた。

Scheme 4-9 酢酸銅を用いた二酸化炭素の水素化反応における反応条件の最適化



| entry | $P(\text{CO}_2/\text{H}_2)$ [atm] | T [°C] | t [h] | yield [%] ^{a,b} | TON ^b |
|----------------|-----------------------------------|----------|---------|--------------------------|------------------|
| 1 | 20/20 | 100 | 21 | 21 | 103 |
| 2 | 20/20 | 100 | 116 | 33 | 167 |
| 3 | 20/20 | 80 | 21 | 5 | 26 |
| 4 | 20/20 | 120 | 21 | 13 | 81 |
| 5 | 30/30 | 100 | 21 | 32 | 163 |
| 6 | 40/40 | 100 | 21 | 34 | 165 |
| 7 ^c | 30/30 | 100 | 21 | 60(54) ^d | 60 |

^aMolar ratio of the product/initial DBU.

^bDetermined by ^1H NMR.

^cDBU/Cu = 100.

^dIsolated yield.

entry 7 では、収率の向上を目標に触媒量を増やして反応を行ったところ、これまでで最大の 60%収率でギ酸塩が得られた。反応混合物を一晩放置すると、Figure 4-1 のように生成物の塩が析出し、Ar 雰囲気下におけるろ過操作によってギ酸のアミジニウム塩が 54%収率

第四章

銅塩と 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) の協働による二酸化炭素の水素化反応

で単離できた。

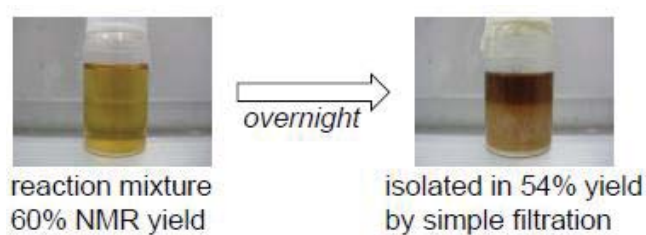


Figure 4-1 反応混合物からの[DBU-H]⁺[HCO₂]⁻の析出

以上の検討の結果、これまで報告例のなかった二酸化炭素の触媒的水素化によるギ酸塩合成に有効な均一系 Cu 触媒を初めて見いだした。酢酸銅が Cu 塩として最も有効であり、ジホスフィンや NHC を有する Cu 錯体よりも高い活性を示した。塩基として DBU を用いると反応が顕著に促進され、最適条件下で、TON = 163、触媒回転頻度 TOF = 7.8 h⁻¹ に達した。

第三節 DBU-Cu 種の合成と触媒活性種に関する考察

前節で見いだした Cu 塩による二酸化炭素の水素化反応は、有機強塩基である DBU を用いることが反応促進において重要であった。DBU は生成物のギ酸を中和し、熱力学的に有利なギ酸塩を生成物として与えることや、配位した水素分子からヒドリド錯体を与える脱プロトン化剤として関与すると考えられる。さらに、ホスフィンや NHC 配位子をもつ錯体よりも Cu 塩と DBU の組み合わせが高い触媒活性を示したことから、DBU が錯体を形成し触媒種として作用した可能性がある。そこで本節では、本水素化反応の反応機構と DBU の役割を考察することを目的に、DBU-Cu 錯体の合成・構造決定を行った。

Scheme 4-10 に示すように、CuI に対し 3 当量の DBU をアセトニトリル中で加え、室温で 15 時間攪拌すると、ほぼ透明な均一系溶液が得られた。溶媒を留去した後、残渣をジエチルエーテルにより洗浄し、真空下で乾燥すると薄黄色の固体が得られた。この固体をテトラヒドロフラン/ジエチルエーテル中で再結晶した結果、無色の針状結晶が 88% 収率で得られた。単結晶 X 線構造解析の結果、この結晶は Cu に対し DBU が 2 当量配位した単核の平面三角形型の錯体であることがわかった (Figure 4-2)。

Scheme 4-10 (dbu)₂CuI 錯体の合成

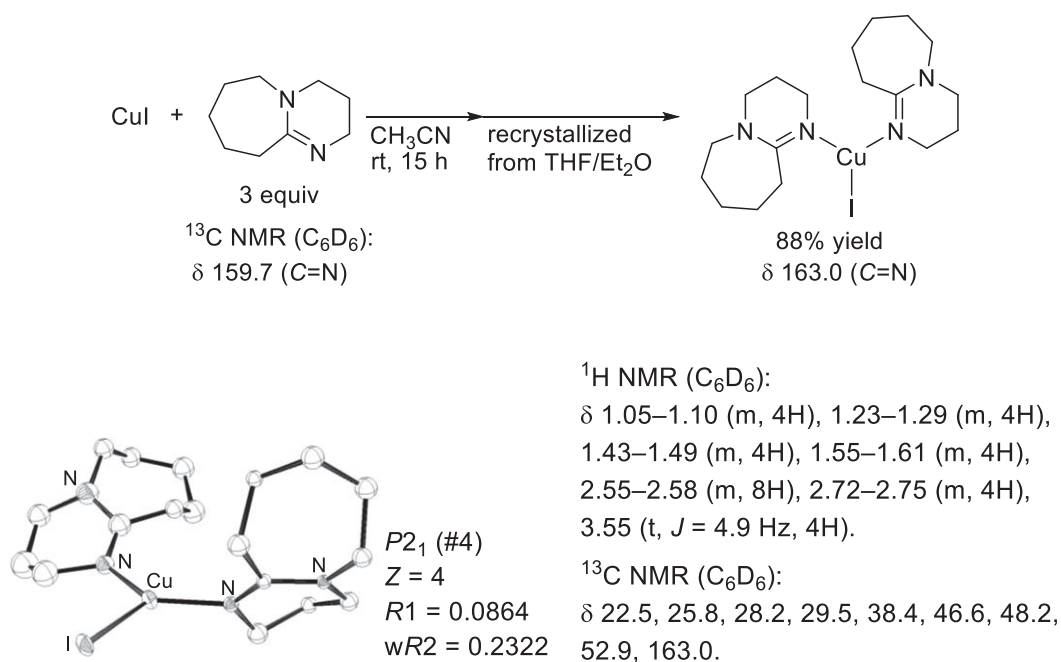


Figure 4-2 (dbu)₂CuI 錯体の単結晶 X 線構造解析

また、精製後の錯体の元素分析結果も、理論値と一致した。結晶構造では DBU の *sp*² 性の窒素原子が Cu に対し配位しており、重ベンゼン溶液の ¹³C NMR スペクトルでは、アミジン炭素に帰属されるシグナルは、遊離の DBU とは異なる化学シフトにあらわれ、配位に

より 159.7 ppm から 163.0 ppm に低磁場シフトしていた。このことから溶液状態でも DBU が配位した構造を維持していると考えられる。

一方、 $(\text{dbu})_2\text{CuI}$ 錯体にメタノールを加え室温で攪拌すると、一旦溶解した後すぐに白色粉末が析出し始め、これを $-20\text{ }^\circ\text{C}$ で放置すると 67% 収率で新たな錯体が無色結晶として得られた (Scheme 4-11)。本錯体は、溶解性が低く溶液状態で酸化を受けやすかったため NMR スペクトルによる同定はできなかったものの、単結晶 X 線構造解析の結果、Cu に対し DBU が 1 当量配位したヨウ素架橋二核錯体であることが判明した (Figure 4-3)。アルコール溶液中では、単核錯体から DBU が解離しやすく、二核錯体として結晶化したと推定される。前節、Scheme 4-8 で示したように、アルコール溶媒中で Cu 触媒の二酸化炭素の水素化活性が失われたことから、アルコール溶液からの Cu 錯体の再結晶条件で DBU が解離した結果と合わせて考えると、DBU の Cu への配位がギ酸生成に重要な役割を果たしていることが示唆される。

Scheme 4-11 メタノール中での $(\text{dbu})_2\text{CuI}$ 錯体の挙動

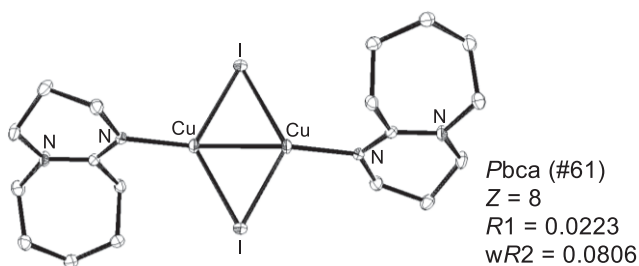
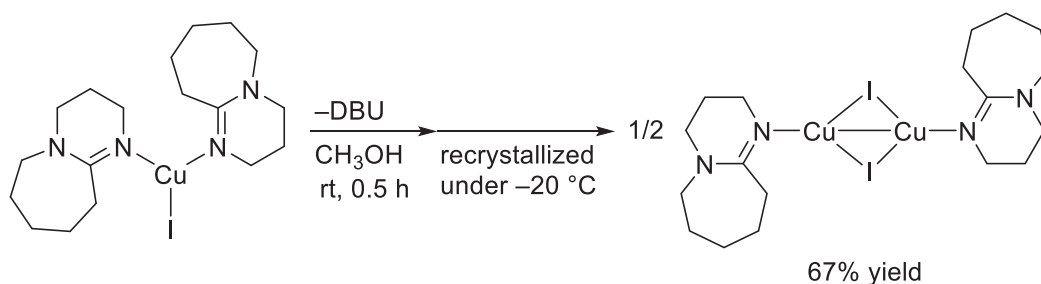


Figure 4-3 $[(\text{dbu})\text{CuI}]_2$ 錯体の単結晶 X 線構造解析

二酸化炭素の水素化反応で活性の高かった酢酸銅に対する DBU の配位錯体は単離できなかったが、同等の安息香酸銅から DBU-Cu 種を単離することに成功した。Scheme 4-12 に示すように、 $\text{Cu}(\text{OBz})_2 \cdot 1.8\text{H}_2\text{O}$ に対し 3 当量の DBU を添加すると、CuI の場合と同様に DBU が 2 分子配位した DBU-Cu 種が 61% 収率で得られ、単結晶 X 線構造解析により、DBU が互いにトランス位に配位した単核の平面四配位錯体であることが明らかになった (Figure 4-4)。

Scheme 4-12 (dbu)₂Cu(OBz)₂ 錯体の合成

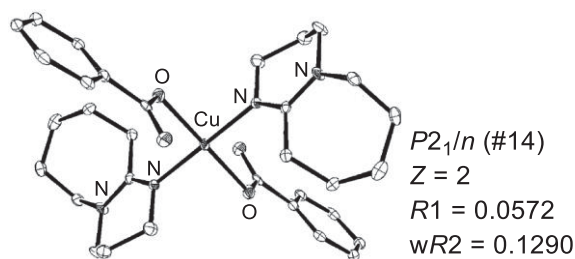
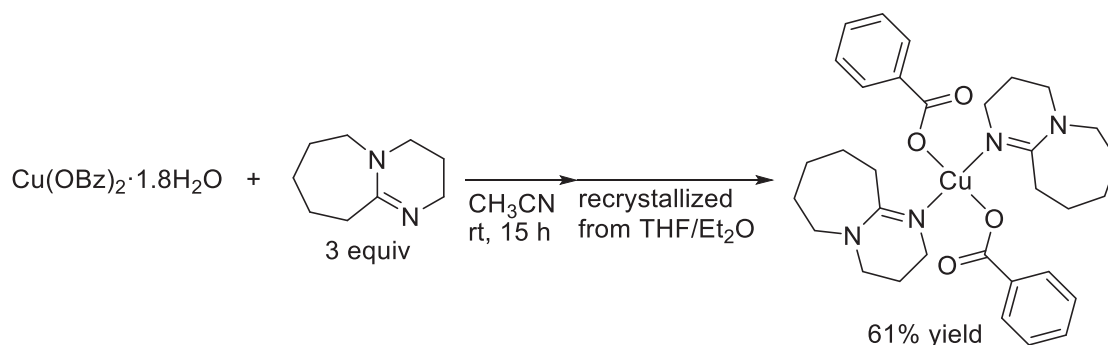
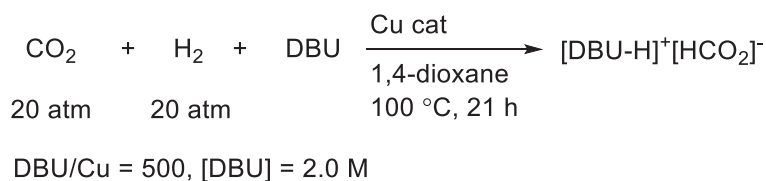


Figure 4-4 (dbu)₂Cu(OBz)₂ 錯体の単結晶 X 線構造解析

得られた DBU-Cu 錯体について、二酸化炭素の水素化反応における活性を原料の Cu 塩と比較した (Scheme 4-13)。その結果、ヨウ化銅と (dbu)₂CuI 錯体を触媒として用いた際の TON はそれぞれ 61、64 であり同等の触媒活性だった。(dbu)₂Cu(OBz)₂ 錯体の TON は 102 に達し、Cu(OAc)₂·H₂O を触媒前駆体として用いた結果 (TON ~ 100) と極めて類似していた。これらの DBU-Cu 錯体と対応する銅塩との比較は、二酸化炭素の水素化条件において DBU が Cu の支持配位子としてはたっていることを支持する。有機強塩基として利用される DBU などのアミジン類は、電子豊富な π 共役系をもつため、*sp*² 性の窒素原子が金属と結合形成することで、金属からの逆供与が小さく、金属への高い電子供与能が期待される。その結果、ホスフィン配位子と比べてヒドリド活性種の求核力が増し、高い触媒活性をもたらしたと考えられる。

Scheme 4-13 二酸化炭素の水素化反応における DBU-Cu 錯体の触媒活性の検証



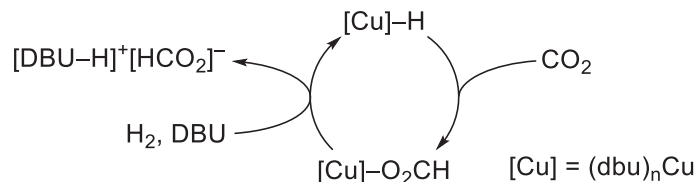
| entry | Cu cat | yield [%] ^{a,b} | TON ^{a,b} |
|-------|---|--------------------------|--------------------|
| 1 | CuI | 12 | 61 |
| 2 | (dbu) ₂ CuI | 12 | 64 |
| 3 | Cu(OAc) ₂ | 20 | 96 |
| 4 | Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O | 21 | 103 |
| 5 | (dbu) ₂ Cu(OBz) ₂ | 21 | 102 |

^aMolar ratio of the product/initial DBU.

^bDetermined by ¹H NMR.

以上の結果より、第二節で見いだした二酸化炭素の水素化反応において、DBU-Cu 錯体が触媒活性種として作用していると考えられる。本反応では、1 価と 2 価の酢酸銅で同等の触媒活性が得られており、また Figure 4-1 で示したように、反応直後の混合物が薄黄色溶液だったことを鑑みると、水素化条件では Cu(I)種が支配的に作用していることが示唆される。Scheme 4-14 に示すように、本触媒系のメカニズムとして、Cu(I)ヒドリド錯体への二酸化炭素挿入による Cu(I)ホルミル錯体の形成過程と、Cu(I)ホルミル錯体が水素を活性化しヒドリド錯体とギ酸塩を与える過程により構成される触媒サイクルが想定される。DBU は、配位子としてはたつき求核性の高いヒドリド錯体の形成、ならびにホルミル錯体からの水素活性化の素過程に関与していると考えている。

Scheme 4-14 DBU 存在下における Cu 塩による二酸化炭素の水素化反応の想定機構

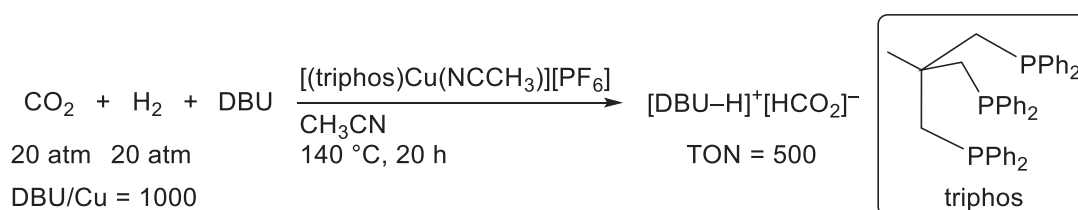


本触媒反応の結果と DBU 錯体合成を主題とする論文を発表後、Appel らは三座ホスフィンをもつ Cu 錯体[(triphos)Cu(NCCH₃)]⁺[PF₆]⁻が、同様に DBU 存在下に二酸化炭素の水素化反応を促進することを報告した。その TON は最大で 500 に達する (Scheme 4-15)⁹。第二節に

⁹ (a) C. M. Zall, J. C. Linehan, A. M. Appel, *ACS Catal.* **2015**, 5, 5301. (b) C. M. Zall, J. C. Linehan

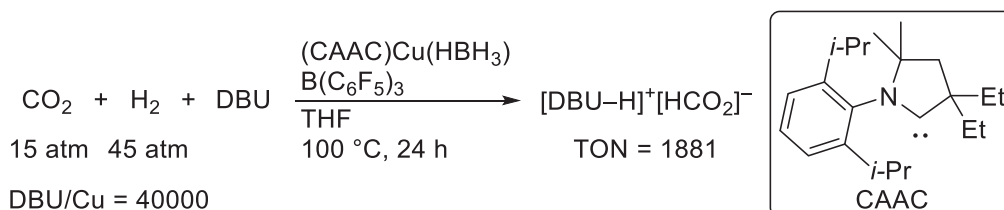
おける検討では、銅触媒に対するホスフィン配位子効果は乏しいと評価したが、Appel らの例では、多座ホスフィンにより錯体の熱的安定性を高め、140 °C の高温条件でも Cu 金属の凝集による失活を抑制し、高い TON をもたらしたと考えられる。実際に Scheme 4-9 に示したように、DBU を配位子とする触媒系では、100 °C を超える条件で金属性の析出物がみられ活性が低下したため、支持配位子の電子供与能だけでなく、多座配位子を利用し活性種の失活を防ぐことも反応の高効率化において重要であることが示唆される。

Scheme 4-15 Appel らによる三座ホスフィンをもつ Cu 錯体を用いた二酸化炭素の水素化反応



また Bertrand らは、イミダゾール由来の NHC よりも電子供与能の高い環状アルキルアミノカルベン (CAAC)¹⁰が配位した Cu 錯体(CAAC)Cu(HBH₃)の触媒機能を明らかにしている。DBU 存在下で二酸化炭素の水素化反応が進行し、特に助触媒としてトリスペンタフルオロフェニルボラン (BCF) を添加した条件で TON が 1881 に達する (Scheme 4-16)¹¹。CAAC 配位子の高い電子供与性が Cu ヒドリド種への二酸化炭素挿入に有効に作用すると同時に、DBU と BCF による Frustrated Lewis Pair 様の水素分子の活性化¹²が Cu ヒドリドの再生を担うユニークなメカニズムを提案している (Scheme 4-17)。

Scheme 4-16 Bertrand らによる CAAC をもつ Cu 錯体を用いた二酸化炭素の水素化反応



and A. M. Appel, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9968.

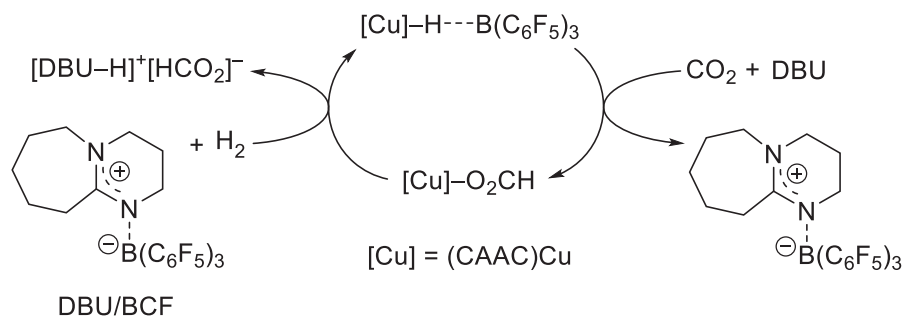
¹⁰ V. Lavallo, Y. Canac, C. Prasang, B. Donnadieu, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5705.

¹¹ E. A. Romero, T. Zhao, R. Nakano, X. Hu, Y. Wu, R. Jazzar, G. Bertrand, *Nat. Catal.* **2018**, *1*, 743.

¹² C. Jiang, O. Blacque, T. Fox, H. Berke, *Organometallics* **2011**, *30*, 2117.

Scheme 4-17 CAAC-Cu 錯体と DBU/BCF Lewis pair による二酸化炭素の水素化反応の想定

メカニズム



第四節 結論

本章では、難還元性の炭素—酸素不飽和結合の水素化反応が可能な 3d 遷移金属触媒の開発を目的として、電気陰性度の高い Cu に焦点を当てた触媒設計を試みた。特に、二酸化炭素の水素化反応に不活性とみなされてきた均一系 Cu 触媒に対し、電子豊富な金属ヒドリド種の形成を鍵とするギ酸合成法を探索し、触媒活性発現に支配的な因子を明らかにすることから研究に着手した (Figure 4-5)。

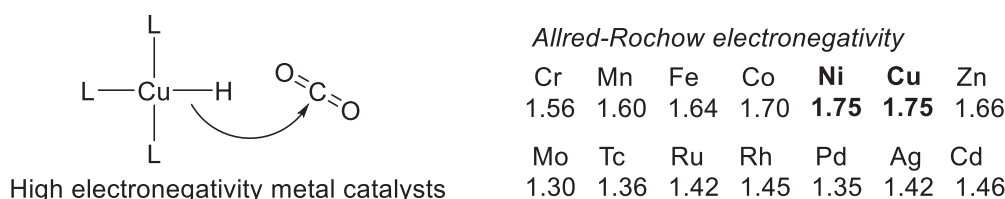
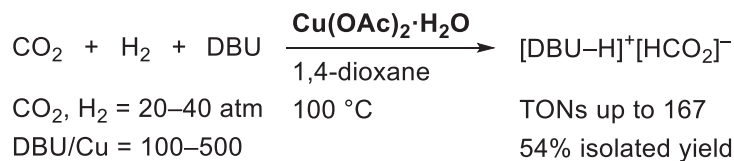


Figure 4-5

その結果、有機強塩基である DBU の存在下、種々の Cu 塩が触媒としてはたらく反応温度 100 °C の条件で二酸化炭素の水素化反応を促進することを見いだした。ジホスフィンや NHC を有する Cu 錯体では、低い触媒活性にとどまる一方、Scheme 4-18 に示すように、酢酸銅を用いた場合に最も高い触媒活性を示し、最大で TON = 167 で生成物の [DBU-H]⁺[HCO₂]⁻ が得られた。DBU 以外の有機強塩基では、活性が著しく低下したため、DBU が特異な機能を発現していることが裏付けられた。

触媒活性種を同定する試みとして、これまで単離例の無かった DBU-Cu 種を CuI ならびに Cu(OBz)₂ からそれぞれ合成し、単離・構造決定した (Scheme 4-19)。これらの DBU-Cu 錯体は、対応する Cu 塩と同等の触媒活性を有していたことから、反応系中で DBU は配位した状態で錯体触媒として機能していると考えられる。DBU は塩基として二酸化炭素の水素化反応の生成物であるギ酸を中和するだけでなく、水素分子の不均等開裂過程にも関与し得る。さらに DBU がアミジン¹³配位子としても作用する多機能な助触媒として、Cu 水素化触媒系に特徴的な役割を担うことが示唆された。

Scheme 4-18

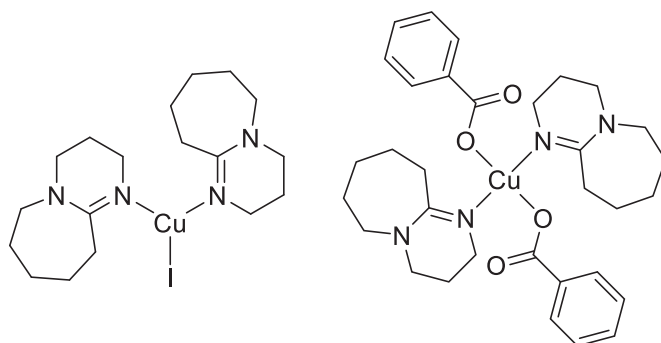


¹³ V. B. Birman, *Aldrichimica Acta* **2016**, 49, 23.

第四章

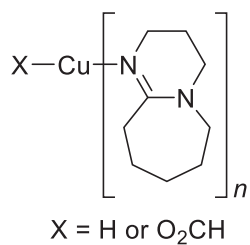
銅塩と 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) の協働による二酸化炭素の水素化反応

Scheme 4-19

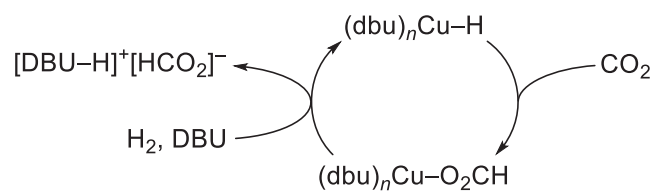


- DBU–Cu complexes were isolated firstly.
- Catalytic activities were displayed comparable to corresponding Cu salts.

Possible Catalyst



Plausible Mechanism



第五章

多座アミジン配位子を有する Cu 錯体触媒を用いた二酸化炭素の水素化反応

第一節 緒言

第二節 sp^2 -窒素二座配位子存在下における二酸化炭素の水素化反応によるギ酸塩合成

第三節 多座アミジン配位子を有する Cu ならびに Mn 錯体の合成

第四節 多座アミジン—Cu 錯体を用いた二酸化炭素の水素化反応によるギ酸塩合成

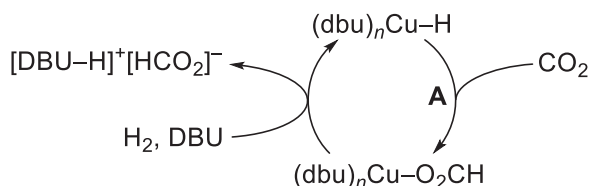
第五節 結論

第一節 緒言

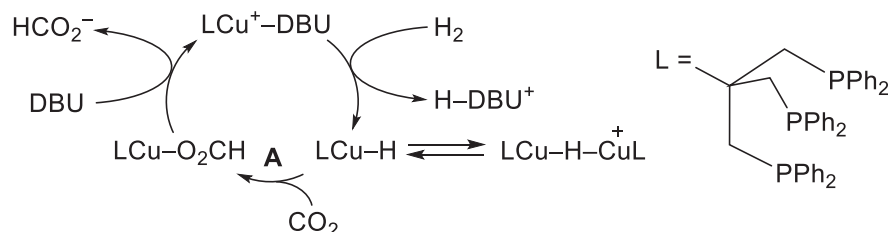
第四章では、Cu 塩と 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU) からなる二元系触媒が、二酸化炭素の水素化反応によるギ酸塩合成に有効であることを明らかにした。本触媒系において DBU は、生成するギ酸を塩として中和し反応を熱力学的に有利に進めるだけでなく、水素分子の不均衡開裂過程にも関与し得る。また別途合成・単離した DBU-Cu 錯体が前駆体の Cu 塩と同等の触媒活性をもたらしたことから、DBU は Cu に配位して活性種を形成する役割を担っていることが示唆された。その後 Appel¹らや Bertrand²らによりそれぞれ発表された Cu 錯体触媒による二酸化炭素の水素化反応においても、DBU の存在が触媒反応の促進に寄与していることが明らかにされている。これら 3 例における想定反応メカニズムを Scheme 5-1 にまとめている。

Scheme 5-1 Cu 錯体触媒を用いた二酸化炭素の水素化反応における想定メカニズムと DBU の役割

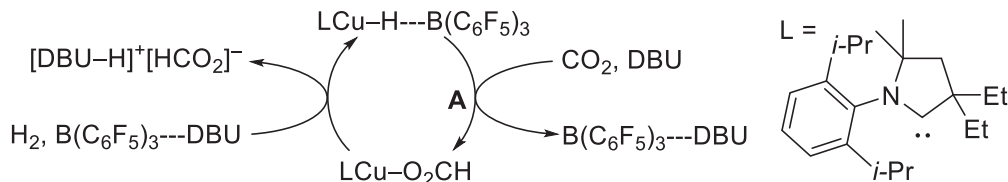
This work



Appel



Bertrand



Appel らは、鍵中間体である三座ホスフィンをもつホルマト Cu 錯体に対して DBU が置換し、生成したカチオン性錯体 $\text{LCu}^+\text{-DBU}$ が水素を活性化して Cu ヒドリド種が再生するメカ

¹ (a) C. M. Zall, J. C. Linehan, A. M. Appel, *ACS Catal.* **2015**, 5, 5301. (b) C. M. Zall, J. C. Linehan, A. M. Appel, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 9968.

² E. A. Romero, T. Zhao, R. Nakano, X. Hu, Y. Wu, R. Jazzar, G. Bertrand, *Nat. Catal.*, **2018**, 1, 743.

ニズムを想定している。また Cu ヒドリド種には、触媒活性を示す単核種と触媒不活性な二核種との間で平衡が存在し、DBU が単核錯体の生成を促すことによって触媒機能が維持されると推定している。一方 Bertrand らは、環状アルキルアミノカルベン (CAAC) が配位したホルマト Cu 錯体について、トリス(ペンタフルオロフェニル)ボラン-DBU 複合体が、Frustrated Lewis Pair 様の水素活性化を経由して、Cu ヒドリド錯体が再生するメカニズムを提唱している。いずれの例においても、水素活性化に DBU が大きな役割を果たしていることが述べられている。一方、二酸化炭素挿入段階 (Scheme 5-1 A) の活性種は、DBU が配位していない三座ホスフィン-Cu ヒドリドや CAAC-Cu ヒドリドが想定されており、第四章で論じたホスフィンやカルベンを含まない DBU 配位錯体が支配的な触媒サイクルとは明確な違いがある。そこで本章では、はじめに DBU などのアミジン類が配位子として利用された錯体の先行研究例を紹介し、水素化触媒としてアミジン配位子の有用性を検証した。

Figure 5-1 に示すように、DBU に含まれるアミジン構造は、N=C-N 間で共役した π 平面をもち、 sp^2 窒素がプロトン化を受けると、正電荷が 2 つの窒素原子間に非局在化して安定化するため、一般に強い塩基性を示す。アミジン構造の sp^2 窒素が金属に配位した場合、この π 共役系が電子豊富なため、金属からの逆供与が小さく、金属への高い電子供与能が期待できる。アミジン構造は加水分解を受けて対応するカルボン酸アミドに変換されやすいため、非環式アミジンは合成化学的にはほとんど利用されていないが、DBU や 1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン (DBN) のように複素環骨格を構成する場合、比較的安定で扱いやすく、有機強塩基としてしばしば用いられる。類似の複素環化合物として、生体内タンパク中のヒスチジン残基に含まれ、金属に配位して金属タンパクを形成するイミダゾールがある。イミダゾールも N=C-N 間で共役した π 平面をもつが、複素芳香環を形成しているため、その塩基性度はアミジン類と大きく異なる。同様に、*N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン (DMAP) はアミジンのビニローグと捉えることができるが、アミジンほどの塩基性度はもっていない。

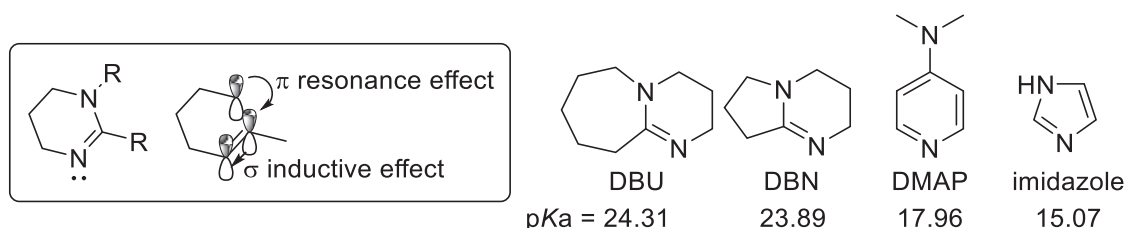


Figure 5-1 アミジン類の電子状態と共役酸のアセトニトリル中における pKa 値³

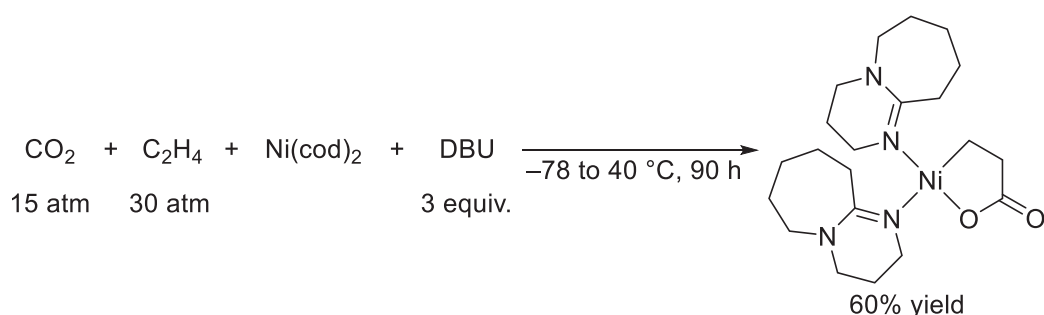
イミダゾールが金属に配位した錯体は多数の単離例がある一方で、DBU 配位錯体の報告例は限られている。Cu 触媒系において、DBU の添加が触媒反応の活性向上に有効な例は多

³ S. Tshepelevitsh, A. Kütt, M. Lõkov, I. Kaljurand, J. Saame, A. Heering, P. G. Plieger, R. Vianello, I. Leito, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 6735.

数あり、その中には、DBU が配位子としてはたらくことを想定している例もある⁴。しかし、そのような例においても DBU が Cu に配位した化学種は同定されていない。

第四章で述べたように、(dbu)₂CuI ならびに (dbu)₂Cu(OBz)₂ 錯体は、DBU が Cu に配位した錯体が単離された初めての例である。他の金属種について、Mg⁵ならびに Zn⁶のフタロシアニン錯体のアキシャル位に DBU が 1 分子配位した錯体が Janczak らにより構造決定されているものの、これらの反応性は明らかにされていない。Ni(cod)₂ に対し 3 当量の DBU 存在下で二酸化炭素とエチレンの酸化的環化が進行し、2 分子の DBU が配位したニッケララクトンが形成することが知られている (Scheme 5-2)⁷。同様の酸化的環化は、ホスフィン配位子でも進行することが知られており、DBU が支持配位子として環化を促進していると考えられる。その後、Hoberg ら⁸、山本ら⁹、森ら¹⁰により独立に Ni と DBU による化学量論的なカルボキシル化反応が研究された。しかし、これまで DBU 配位錯体の触媒的な利用は報告されていない。

Scheme 5-2 Ni⁰/DBU 存在下における二酸化炭素とエチレンの酸化的環化によるニッケララクトンへの変換

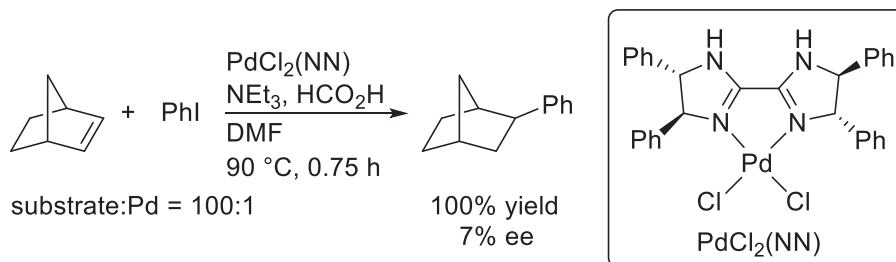


一方、複数のアミジン構造をもつ多座配位子が均一系触媒反応に利用された例がいくつか報告されている。Dupont らは、キレート配位可能な光学活性アミジン化合物としてビスイミダゾリン誘導体を合成し、その Pd 錯体を触媒として用いたノルボルネンの不斉ヒドロ

- ⁴ (a) G. Sekar, A. Datta-Gupta, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8435. (b) D. Fournier, M.-L. Romagne, S. Pascual, V. Montembault, L. Fontaine, *Eur. Polym. J.* **2005**, 41, 1576. (c) K. G. Thakur, G. Sekar, *Synthesis* **2009**, 2785. (d) E. Feng, H. Huang, Y. Zhou, D. Ye, H. Jiang, H. Liu, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2846. (e) W. Wei, X.-Y. Hu, X.-W. Yan, Q. Zhang, M. Cheng, J.-X. Ji, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 305. (f) F.-W. Li, Q.-L. Suo, H.-L. Hong, N. Zhu, Y.-Q. Wang, L.-M. Han, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 3878. (g) K. H. Oh, S. M. Kim, S. Y. Park, J. K. Park, *Org. Lett.* **2016**, 18, 2204.
- ⁵ J. Janczak, R. Kubiak, *Polyhedron* **2013**, 56, 200.
- ⁶ J. Janczak, R. Kubiak, J. Lisowski, *Polyhedron* **2011**, 30, 253.
- ⁷ H. Hoberg, Y. Peres, C. Kruger, Y. H. Tsay, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1987**, 26, 771.
- ⁸ H. Hoberg, Y. Peres, A. Milchereit, *J. Organomet. Chem.* **1986**, 307, C38.
- ⁹ S. Saito, S. Nakagawa, T. Koizumi, K. Hirayama, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3975.
- ¹⁰ K. Shimizu, M. Takimoto, M. Mori, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2323.

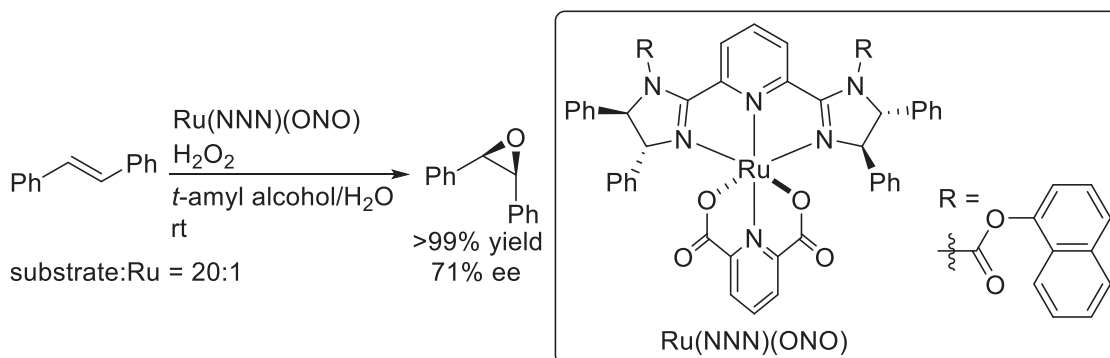
アリール化反応を報告している (Scheme 5-3)¹¹。本反応は、二座アミジンを有する均一系触媒反応の初めての例である。反応の収率は高いものの、生成物の光学純度は 7% ee と低いため、錯体の立体識別能か光学活性配位子の配位力に問題があると考えられる。

Scheme 5-3 二座アミジンをもつ Pd 錯体を用いたノルボルネンの不斉ヒドロアリール化



Beller らは、ピリジンの 2,6-位にイミダゾリン環が置換した NNN ピンサー型配位子を開発し、剛直なキラル空間を形成するこの三座配位子をオレフィンの不斉エポキシ化反応に適用した (Scheme 5-4)¹²。イミダゾリン環の sp^3 -窒素上の置換基は、ベンジル基、スルホニル基、カルボキシル基、オキシカルボニル基が検討されており、なかでも、1-ナフトキシカルボニル基で置換された配位子が最も立体識別能が高く、*trans*-スチルベンのエポキシ化が、>99%収率、71% ee で進行する。

Scheme 5-4 複数のアミジン構造を含む NNN ピンサー型配位子を有する Ru 錯体を用いた不斉エポキシ化反応



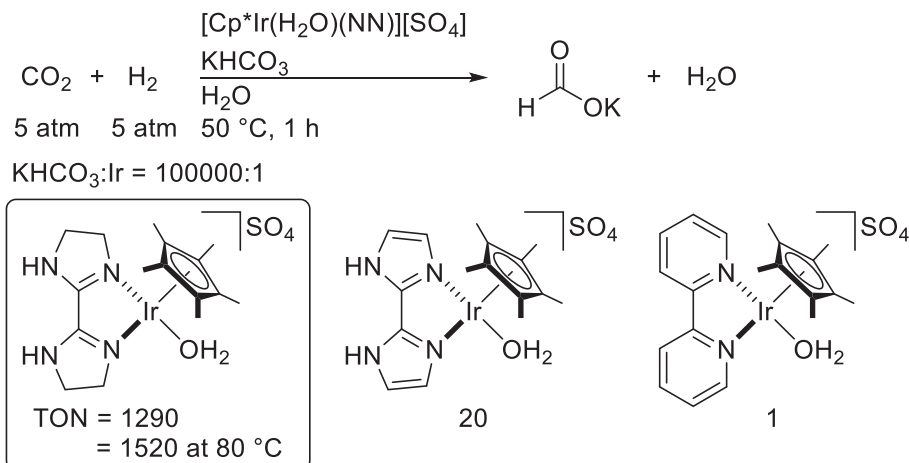
このように、多座アミジンは光学活性配位子として、炭素—炭素ならびに炭素—酸素結合形成触媒に用いられてきたが、最近になって水素化触媒の支持配位子としての利用例が報告された。姫田らは、 Cp^*Ir 錯体を用いた二酸化炭素の水素化反応によるギ酸カリウム合

¹¹ J. Dupont, G. Ebeling, M. R. Delgado, C. S. Consorti, R. Burrow, D. H. Farrar, A. J. Lough, *Inorg. Chem. Commun.* **2001**, 4, 471.

¹² S. Bhor, G. Anilkumar, M. K. Tse, M. Klawonn, C. Döbler, B. Bitterlich, A. Grotevendt, M. Beller, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3393.

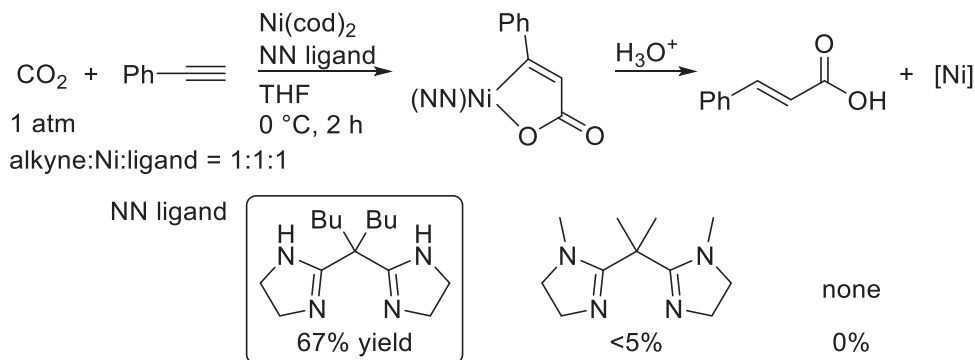
成において、二座アミジン化合物であるビスイミダゾリンをもつ錯体が、ビピリジンやビスイミダゾール配位子をもつ錯体よりもはるかに高い触媒活性を示すことを明らかにした (Scheme 5-5)¹³。イミダゾリンの高い電子供与能が高い触媒活性をもたらすと説明されている。

Scheme 5-5 二座アミジンを有する Cp*Ir 錯体を用いた二酸化炭素の水素化反応



一方、岩澤らは、アルキレンで連結されたイミダゾリン環からなる二座アミジン化合物を合成し、Ni による化学量論的な二酸化炭素とアルキンのカップリング反応の配位子に利用している (Scheme 5-6)¹⁴。ビスアミジンが配位した錯体は単離されていないものの、ビスアミジンが存在しない条件において生成物のケイ皮酸は全く得られないことから、その配位が反応を促進していると考えられる。本反応には適さなかったが、窒素上がすべてアルキル基で置換された二座アミジンも検討されている。

Scheme 5-6 Ni⁰/二座アミジン存在下における二酸化炭素とアルキンの酸化的カップリング



¹³ S. Xu, N. Onishi, A. Tsurusaki, Y. Manaka, W.-H. Wang, J. T. Muckerman, E. Fujita, Y. Himeda, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 5591.

¹⁴ M. Aoki, M. Kaneko, S. Izumi, K. Ukai, N. Iwasawa, *Chem. Commun.* **2004**, 2568.

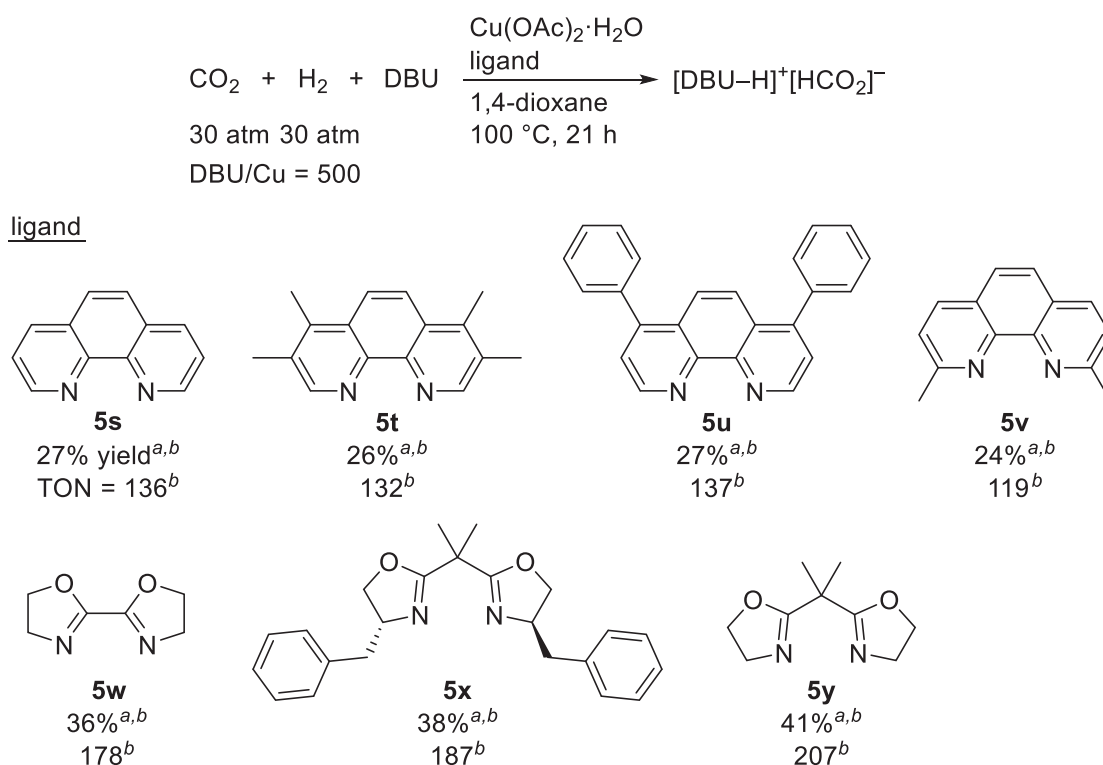
第五章 多座アミジン配位子を有する Cu 錯体触媒を用いた二酸化炭素の水素化反応

上記の例のように、複数のアミジン構造をもつ多座配位子は、金属に対し強固に結合するため、Ru、Pd、Ir、Ni の支持配位子として利用されている。本章では、はじめに sp^2 -窒素配位子として頻繁に利用される 1,10-フェナントロリンならびにビス(2-オキサゾリン)構造をもつ二座配位子を用い、二酸化炭素の水素化反応における配位子効果を検証した。得られた知見を踏まえ、高い電子供与能が期待される複数のアミジン構造を含む新規キレート配位子を創製し、その Cu 錯体を水素化触媒とするギ酸合成への利用を試みた。特に、Cu 触媒を用いる水素化反応に有効であった DBU と同様、アミジン窒素上の置換基がすべてアルキル基であるアミジン類に着目した。多座アミジンをもつ新規 Cu 錯体を単離・同定し、アミジン配位子の Cu に対する配位挙動を明らかにするとともに、触媒活性試験によって多座アミジン配位子の有用性を示して、ホスフィン-Cu 錯体に代わる新たな均一系水素化触媒の開発を目指した。

第二節 sp^2 -窒素二座配位子存在下における二酸化炭素の水素化反応によるギ酸塩合成

多座アミジンと同様に利用可能な sp^2 -窒素配位子として、1,10-フェナントロリンならびにビス(2-オキサゾリン)構造をもつ二座配位子を二酸化炭素の水素化反応に適用した。Scheme 5-7 に示すように、1,4-ジオキサン中、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ に対し 500 当量の DBU を添加し、 CO_2 圧 30 atm、水素圧 30 atm 下、100 °C で 21 時間攪拌し、得られたギ酸の DBU 塩の収率と触媒回転数 (TON) を比較した。その結果、1,10-フェナントロリン (**5s**) やその誘導体 (**5t-v**) を添加しても、第四章で述べた配位子フリーの場合 (32% yield, TON = 163) よりも、低い収率と TON にとどまった。すなわち、1,10-フェナントロリン類が Cu に配位した錯体の触媒活性は DBU-Cu 種よりも低い。特に、2,9-ジメチル-1,10-フェナントロリン (**5v**) を用いると最も低活性であり、配位子による金属周りの立体障害が触媒作用を阻害したと認められる。一方、ビス(2-オキサゾリン)構造をもつ **5w-y** を添加した場合、一様に触媒活性の向上が見られた。二つのオキサゾリンをプロピリデン部位でつないだ 6 員環キレート配位子 (**5x, y**) が、ビス(2-オキサゾリン) (**5w**) よりも高い収率と TON をもたらし、立体障害の小さい **5y** によって 41%収率、TON = 207 に達した。

Scheme 5-7 sp^2 -窒素二座配位子存在下における二酸化炭素の水素化反応



^aMolar ratio of the product/initial DBU. ^bDetermined by ¹H NMR.

第五章

多座アミジン配位子を有する Cu 錯体触媒を用いた二酸化炭素の水素化反応

このように、ビス(2-オキサゾリン)構造をもつ二座配位子が、1,10-フェナントロリン誘導体より一様に高い触媒活性を示したことから、配位子の電子供与能が触媒活性の向上に重要であると考えられる。従ってオキサゾリン構造より高い電子供与能が期待されるアミジン構造をもつ配位子を利用すれば、触媒活性のさらなる向上が見込めると考え、次節以降で検討することとした。

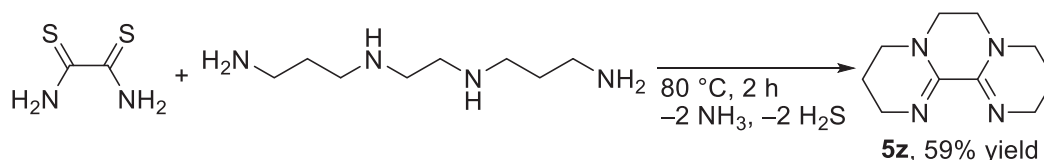
第三節 多座アミジン配位子を有する Cu ならびに Mn 錯体の合成

(1) 複数のアミジン構造をもつ多座配位子の合成

多座のアミジン含有配位子は、安定なキレート配位錯体の形成が可能であると同時に、アミジンの塩基性に由来する高い電子供与能が期待できる。これまで用いられてきた多座配位子は、アミジン窒素上にアリアル置換基やプロトンを配したもののや、イミダゾリン環が芳香環に縮環した構造が多い。多座アミジン配位子の電子供与性をさらに高めるため、まず、アミジン窒素上の置換基がすべてアルキル基の配位子の合成を行った。

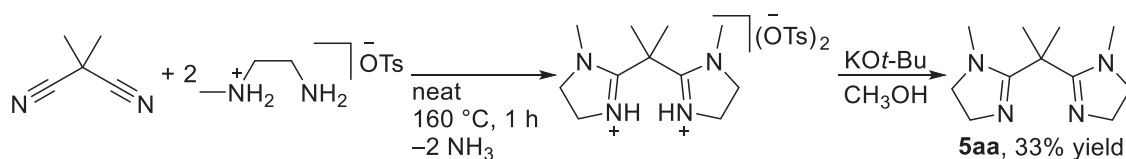
Weisman、Wong らの手法に従い、Scheme 5-8 に示すように、三環式ビスアミジン (**5z**) をジチオオキサミドと *N,N'*-ビス-(3-アミノプロピル)-1,2-エチレンジアミンから合成した¹⁵。

Scheme 5-8 三環式ビスアミジンの合成



また、プロピリデンで連結されたビスアミジン (**5aa**) を、ジメチルマロノニトリルと *N*-メチルエチレンジアミンのモノ *p*-トルエンスルホン酸塩から合成した。岩澤らはマロノジイミダートを經由する **5aa** の多段階合成を報告しているが¹⁵、本合成において適用した Oxley らによる 1,ω-ビス(イミダゾリン-2-イル)アルカンの合成法¹⁶によって、市販の化合物から短行程、33%収率で得ることができた。

Scheme 5-9 プロピリデンテザー型ビスアミジンの合成

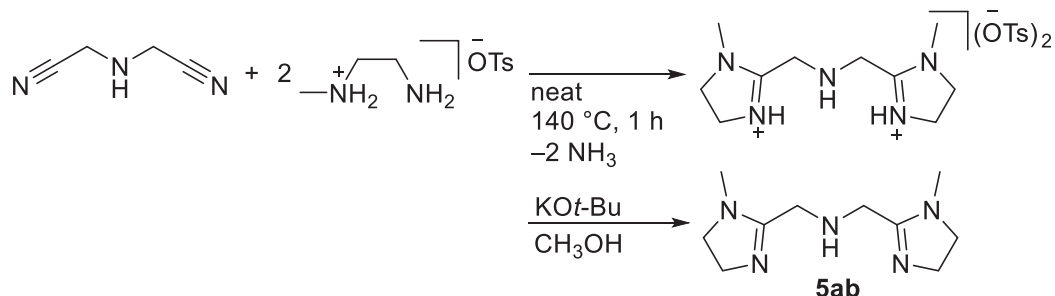


さらに、Scheme 5-10 に示すように、プロティックアミン部位を併せもつ配位子として、イミノジアセトニトリルと *N*-メチルエチレンジアミンのモノトルエンスルホン酸塩から同様の手法によって NN^{HN} 三座配位子 (**5ab**) を合成した。

¹⁵ J. Li, D. W. Widlicka, K. Fichter, D. P. Reed, G. R. Weisman, E. H. Wong, A. DiPasquale, K. J. Heroux, J. A. Golen, A. L. Rheingold, *Inorg. Chim. Acta* **2010**, 364, 185.

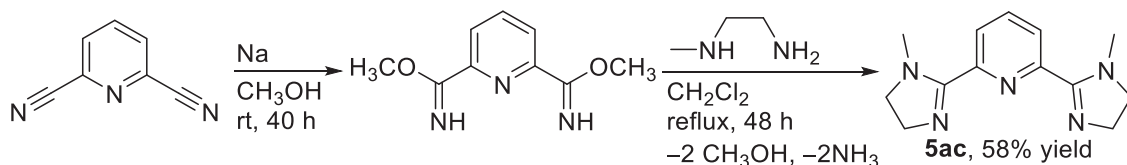
¹⁶ P. Oxley, W. F. Short, *J. Chem. Soc.* **1947**, 497.

Scheme 5-10 プロテックアミンをもつ NN^HN 三座配位子の合成



Beller らの報告した、ピリジンの 2,6-位にイミダゾリン環が置換した NNN 三座配位子について、イミダゾリン環上がメチル基の配位子 **5ac** を新たに調製した。合成法は Beller らの手法に倣い¹²、メタノール存在下 2,6-ジシアノピリジンに対応するイミデートに誘導した後、*N*-メチルエチレンジアミンによる求核置換反応により 58%収率で合成した。

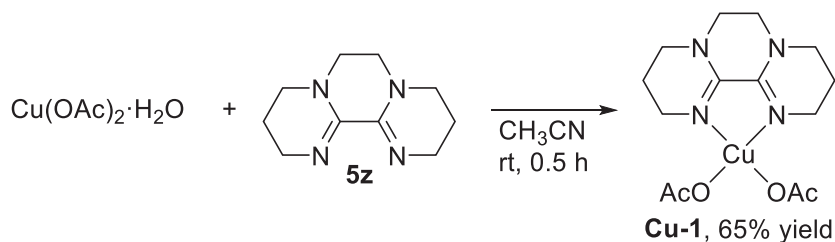
Scheme 5-11 ピリジン環をもつ NNN 三座配位子の合成

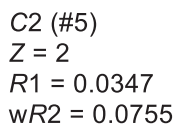


(2) Cu 錯体の合成

合成した配位子と Cu 塩との錯形成をおこなった。Cu(OAc)₂·H₂O のアセトニトリル溶液に対し、1 当量のビスアミジン配位子を添加し攪拌した後、溶媒を留去し、ジクロロメタン／ジエチルエーテルを用いる再結晶操作によって、対応するキレート錯体を収率よく単離した (Scheme 5-12、Scheme 5-13)。**5z** から得られたキレート錯体 **Cu-1** の単結晶 X 線構造解析の結果を Figure 5-2 に示す。Cu(II)中心にはキレート配位した **5z** とともに 2 つのアセタト配位子が κ^1 -配位し、歪んだ平面四配位構造をとっている。

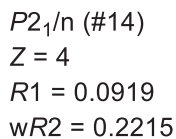
Scheme 5-12 三環式二座アミジンをもつ Cu 錯体の合成




$$\tau_4 = 0.20$$

同様に、**5aa** から得られたキレート配位錯体 **Cu-2** の構造を Figure 5-3 に示す。平面四配位構造からの歪みを表すパラメータである τ_4 値¹⁷⁾は **Cu-1**、**Cu-2** でそれぞれ、0.20、0.25 であり、**Cu-2** のほうが平面四配位構造からの歪みが大きい。

Scheme 5-13 プロピリデンテザー二座アミジンをもつ Cu 錯体の合成


$$\tau_4 = 0.25$$

一方、**5ab** と $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ との反応生成物を同様に処理しても、結晶性の生成物を得ることができなかった (Scheme 5-14 上段)。生成物は $\text{Cu}(\text{II})$ の常磁性化合物であるために、 ^1H NMR スペクトルから詳細な情報を得ることは難しいが、混合物であると判断した。そこで、 Cu 錯体原料を CuI に変えて **5ab** との錯形成をおこなった。反応混合物をアセトニトリル／

¹⁷ 0(平面四配位型)–1(四面体型)の値を取る:L. Yang, D. R. Powell, R. P. Houser, *Dalton Trans.* **2007**, 955.

ジエチルエーテルから再結晶した結果、オイル状生成物とともに低収率ながら単結晶が得られた (Scheme 5-14 下段)。本錯体は、低溶解性かつ溶液状態で酸化を受けやすかったため、NMR スペクトルを得ることができなかったが、その予備的な単結晶 X 線構造解析の結果、**5ab** のアミン部位は配位しておらず、アミジン部位のみが配位した二核錯体であることがわかった (Figure 5-4)。Cu(OAc)₂·H₂O との反応において単一生成物が得られなかったのは、同様に **5ab** が二座キレート配位子として振る舞い、非配位部位が別の Cu 中心に配位した結果、架橋構造を形成したためと考えられる。

Scheme 5-14 プロティックアミンをもつ三座 NN^HN 配位子を有する Cu 錯体の合成

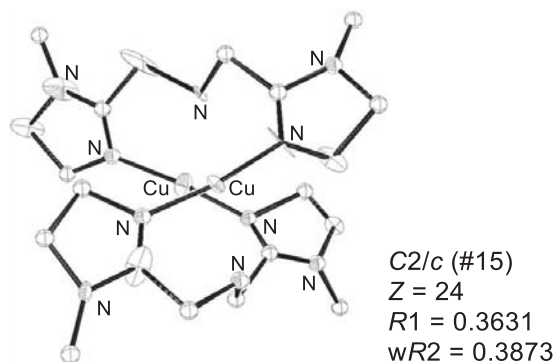
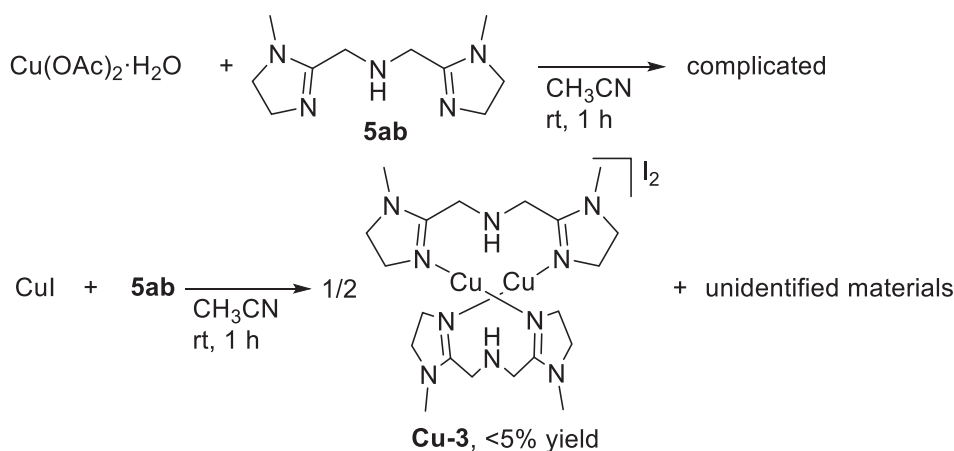


Figure 5-4 プロティックアミンをもつ三座 NN^HN 配位子を有する Cu 錯体 (**Cu-3**) の X 線単結晶構造解析

同様に、Cu(OAc)₂·H₂O に対し **5ac** の錯形成を試みたところ、結晶性の生成物を得ることはできず、混合物であると判断した (Scheme 5-15 上段)。**5ac** と CuI との反応生成物からは、ジクロロメタン/ジエチルエーテルからの再結晶の結果、濃赤色の結晶と不溶性の黄色粉末が得られた (Scheme 5-15 下段)。結晶の X 線単結晶構造解析により、三座配位子のピリジンとひとつのイミダゾリン環の sp²-窒素が Cu に対しキレート配位した一方、残りのイミダ

ゾリン環が他の Cu 原子に互いに配位した二核構造であることがわかった。この結果から同時に得られた不溶性固体は、さらに核数の多い錯体になっていることが考えられる。

Scheme 5-15 ピリジン環をもつ三座 NNN 型配位子を有する Cu 錯体の合成

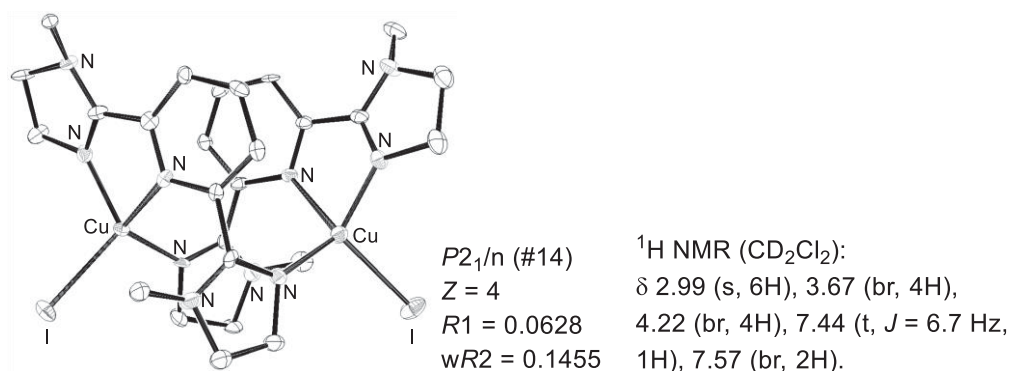
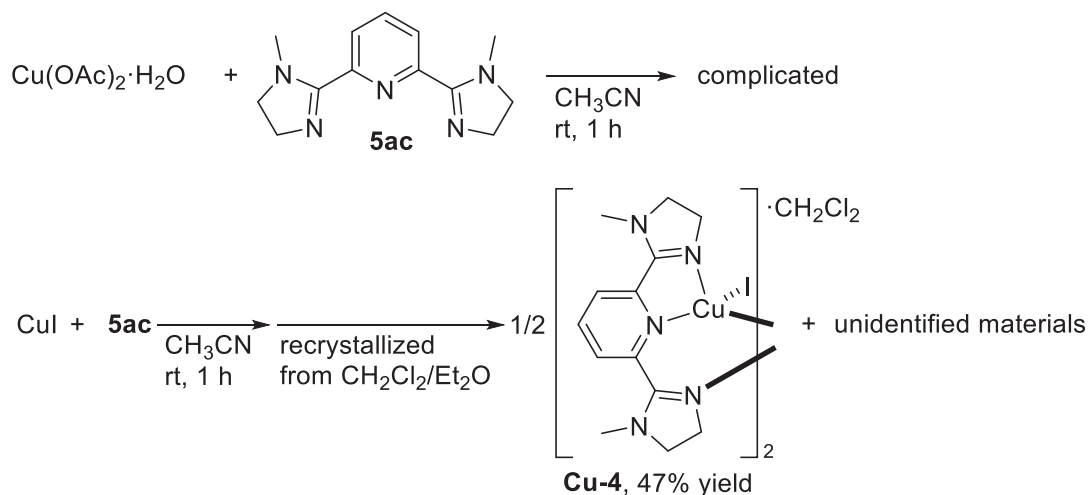


Figure 5-5 ピリジン環をもつ三座 NNN 型配位子を有する Cu 錯体 (**Cu-4**) の X 線単結晶構造解析

このように、二座キレート型のビスアミジン配位子からは、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ との錯形成によって対応するキレート配位錯体が良好な収率で得られた。一方、今回合成した三座キレート型のアミジン含有配位子からは、単一の錯体を得ることが難しく、二核構造に加えてさらに核数の多い化学種の混合物となることが示唆された。プロテックアミンを有する三座キレート配位子では、アミジン構造のみが配位し、アミン部位の配位はみられなかった。

(3) Mn 錯体の合成

上述したとおり Cu に対しては、プロテックアミン部位をもつ **5ab** のアミジン部位以外

での配位を確認することができなかったため、**5ab** の三座キレート配位能力の検証を目的として、Cu 以外の種々の第一周期遷移金属錯体と **5ab** の反応を検討した。その結果、 $\text{MnBr}(\text{CO})_5$ との反応において、**5ab** が facial 三座キレート配位した錯体が 74% 収率で得られた (Scheme 5-16)。粗生成物を少量のエタノール中に溶解させ、 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ で静置して得られた結晶を用いた単結晶 X 線構造解析の結果を Figure 5-6 に示す。

Scheme 5-16 プロティックアミンをもつ三座 $\text{NN}^{\text{H}}\text{N}$ 配位子を有する Mn 錯体の合成

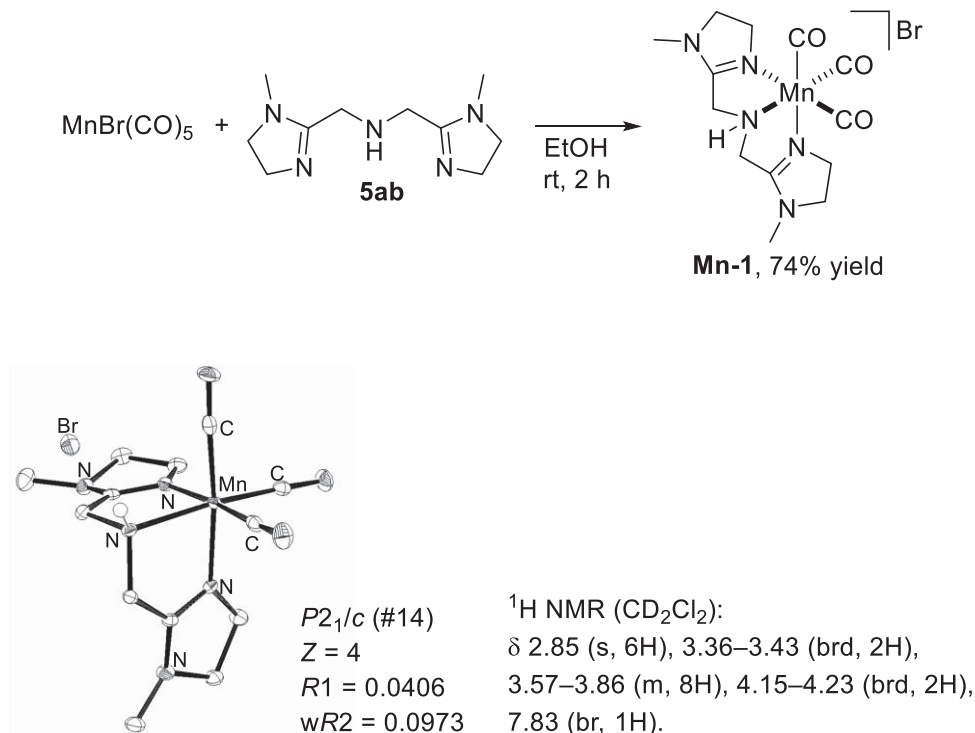


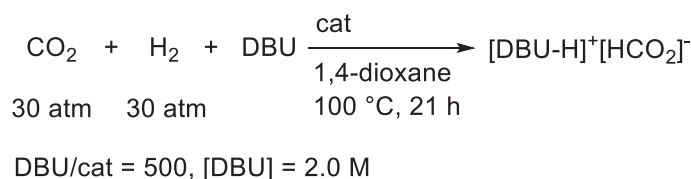
Figure 5-6 プロティックアミンをもつ三座 $\text{NN}^{\text{H}}\text{N}$ 配位子を有する Mn 錯体 (**Mn-1**) の X 線単結晶構造解析

六配位錯体を形成する Mn 前駆体に対しては、**5ab** が三座配位した錯体を得られた。配位数の異なる錯体を形成した Cu について安定な三座配位錯体を選択的に合成するには、環状アミジンユニット間のテザー長さや骨格の柔軟性を変化させるなどの構造を改良する必要があると考えられる。

第四節 二酸化炭素の水素化反応によるギ酸塩合成

前節で合成した複数のアミジン配位部位をもつ Cu 錯体ならびに Mn 錯体について、CO₂ の水素化反応によるギ酸塩合成に供し、その活性を比較した。Scheme 5-17 に示すように、1,4-ジオキサン中に溶解させた錯体に対し 500 当量の DBU を添加し、CO₂ 圧 30 atm、H₂ 圧 30 atm に加圧し、反応温度 100 °C で 21 時間撹拌した。Entry 1 には比較のために、第四章で述べた、Cu(OAc)₂·H₂O による反応結果を示す。これに対し、三環式のビスアミジン配位子 **5z** をもつ **Cu-1** を用いた場合、収率 16%、TON = 81 となり、Cu(OAc)₂·H₂O と比べて活性は低下した (entry 2)。一方、プロピリデンリンカー型のビスアミジン配位子 **5aa** をもつ **Cu-2** は Cu(OAc)₂·H₂O よりも高い活性を示し、41%収率、TON = 210 となった (entry 3)。**Cu-3** は、TON = 111 で二酸化炭素の水素化を促進した (entry 4)。第四章の結果のように、二核錯体であること、あるいは、対アニオンがヨウ素であることが低活性の理由と考えられる。同様に、entry 5 に示した **Cu-4** も触媒活性は低かった。プロテックアミンをもつ三座配位子 **5ab** を有する Mn 錯体 (**Mn-1**) の触媒活性は、Cu 錯体と比べて低いことがわかった。

Scheme 5-17 多座アミジン配位子をもつ金属錯体を用いた二酸化炭素の水素化反応



| entry | cat | yield [%] ^{a,b} | TON ^b | TOF [h ⁻¹] ^b |
|-------|--|--------------------------|------------------|-------------------------------------|
| 1 | Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O | 32 | 163 | 7.8 |
| 2 | Cu-1 | 16 | 81 | 3.9 |
| 3 | Cu-2 | 41 | 210 | 10.0 |
| 4 | Cu-3 | 25 | 111 | 5.3 |
| 5 | Cu-4 | 19 | 93 | 4.4 |
| 5 | Mn-1 | 6 | 28 | 1.3 |

^aMolar ratio of the product/initial DBU.^bDetermined by ¹H NMR.

配位子 **5aa** をもつ **Cu-2** は、触媒回転頻度 (Turnover Frequency, TOF) においても、Cu(OAc)₂·H₂O や他のアミジン配位錯体より高い値を示しており、高活性な触媒前駆体であることがわかった。二座アミジンによる触媒構造の安定化に起因して Cu(OAc)₂·H₂O を上回る高い活性をもたらしたと考えられる。Scheme 5-18 に示すように、**Cu-2** を用いて反応条件

の最適化をおこなったところ、反応温度を 100 °C から 80 °C に低下させると活性は低下した (entries 1 and 2)。つづいて、反応圧力を 60 atm に保ちつつ CO₂ と H₂ の分圧を変化させて、最適条件を検討した (entries 1, 3, and 4)。その結果、CO₂ 分圧を下げた場合に活性が向上し、CO₂ 圧 20 atm、H₂ 圧 40 atm のときに TON = 239 まで向上した。しかし CO₂ 圧 10 atm、H₂ 圧 50 atm まで CO₂ 分圧を下げると、活性は逆に低下した。CO₂ 供給が律速になり、活性が低下したとみられる。Entry 3 の条件で、反応時間を 88 h に延長すると収率は 59% まで向上した一方、**Cu-2** の代わりに Cu(OAc)₂·H₂O を用いた場合には、反応時間延長による収率の向上がみられなかったため、二座キレート型アミジンが反応中も配位構造を維持し、触媒の安定化と耐久性の向上に寄与していると考えられる。また、反応時間を 3 h に短縮した場合においても、**Cu-2** (11% 収率) が Cu(OAc)₂·H₂O (8%) に対し優位な活性を示し、耐久性の点だけでなく触媒機能も高いことがわかった。

Scheme 5-18 Cu-2 を用いた二酸化炭素の水素化反応における反応条件の最適化

$$\text{CO}_2 + \text{H}_2 + \text{base} \xrightarrow[\substack{\text{1,4-dioxane} \\ 21 \text{ h}}]{\text{Cu-2}} [\text{base-H}]^+ [\text{HCO}_2]^-$$

| entry | base | base/cat | <i>P</i> (CO ₂ /H ₂) [atm] | <i>T</i> [°C] | yield [%] ^{a,b} | TON ^b |
|-------|----------------------------|----------|---|---------------|--------------------------|--------------------------|
| 1 | DBU | 500 | 30/30 | 100 | 41 | 210 |
| 2 | DBU | 500 | 30/30 | 80 | 12 | 65 |
| 3 | DBU | 500 | 20/40 | 100 | 46 | 239 |
| 4 | DBU | 500 | 10/50 | 100 | 39 | 212 |
| 5 | NEt ₃ | 500 | 20/40 | 100 | <1 | <1 |
| 6 | BTMG | 500 | 20/40 | 100 | <1 | <1 |
| 7 | TBD | 500 | 20/40 | 100 | 19 | 95 |
| 8 | KO ^{<i>t</i>} -Bu | 250 | 20/40 | 100 | 5 | 27 |
| 9 | DBU | 40000 | 20/40 | 100 | 4 | 1660 (79.0) ^c |

^aMolar ratio of the product/initial base.

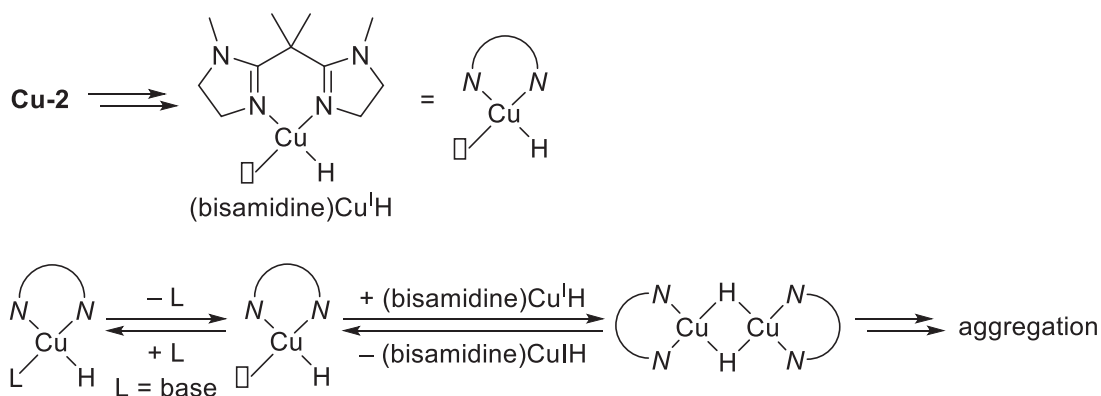
^bDetermined by ¹H NMR.

^cTOF value [h⁻¹] in parentheses.

そこで CO₂ 圧 20 atm、H₂ 圧 40 atm を最適条件とし、添加する塩基の検討を行った。トリエチルアミンを用いたところ、水素化反応は全く進行せず、また反応後に Cu の凝集が目視で観察され、錯体が分解していることが示唆された (entry 5)。つづいて DBU よりも高い塩基性度をもつグアニジン塩基として、2-*tert*-ブチル-1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (BTMG) と 1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン (TBD) を検討した。かさ高い BTMG を用いた場合、水素化反応は全く進行せず、反応後に Cu の凝集が見られたため、錯体は触

媒条件下で単核構造を維持していないと考えられる (entry 6)。一方、TBD を用いると、水素化反応が進行し、TON = 95 で対応するギ酸塩が得られた (entry 7)。無機塩基である KO t -Bu も検討したが、その活性は低かった (entry 8)。第四章における酢酸銅を用いた二元系触媒と同様に、塩基性度の高いグアニジン類や KO t -Bu よりも DBU が高い活性をもたらすことがわかった。特に、かさ高い BTMG を用いた場合に凝集による触媒失活が起きたことから、塩基の Cu に対する配位力が高活性に関連していることが示唆された。第四章で論じたように、本反応は 1 価の Cu ヒドリド錯体が活性種であると考えられるが、Scheme 5-19 に示すように、二座キレート型のアミジンが配位した 1 価のヒドリド錯体には Cu 上に空配位座が 1 つ残されている。Cu に対する配位能力をもつ塩基の存在が、ヒドリド錯体の二核化などによる不活性種の生成や凝集による失活を抑制している可能性が考えられる。空配位座をもたない単核 Cu ヒドリド種を生じうる適切な三座キレート型アミジン含有配位子を開発できれば、強力な塩基を用いて反応を熱力学的により有利に進めたり、安価な無機塩基を利用できる可能性がある。

Scheme 5-19 想定される配位性塩基の効果



触媒回転数を最大化するために、触媒の添加量を DBU の 1/40000 当量まで減らして水素化を試みたところ、収率は 4%にまで低下するものの TON = 1660、TOF = 79.0 h⁻¹ で反応が進行した (entry 9)。この値は、均一系 Cu 錯体触媒によるギ酸塩合成における最高値である Bertrand らの成果 (TON = 1881, TOF = 78.4 h⁻¹)² とほぼ同等であり、二座キレート型アミジンの支持配位子としての有用性を示している。

第五節 結論

本章では、均一系 Cu 触媒による二酸化炭素の水素化反応に対するアミジン配位子の有用性を実証する目的で、複数のアミジン部位をもつ多座キレート Cu 錯体の合成を試みた。特に、電子供与性に富むアミジン配位子が Cu 触媒に高い電子供与能と安定性をもたらすことと期待して、すべての窒素上にアルキル基が置換した配位子を中心に、水素化触媒への適用を試みた。

まず、アミジン構造間のテザー鎖数が異なるビスアミジンのほか、ピリジンならびにプロテックアミンをもつ三座キレート型配位子を調製し、これらのアミジン配位子と Cu 塩との錯形成を行い、X 線単結晶構造解析により構造決定を行った。Cu(OAc)₂·H₂O との錯形成の結果、二座キレート型のビスアミジンからは期待した単核錯体が高収率で得られた (Scheme 5-20)。一方、三座キレート型配位子からは、複雑な混合物となり構造決定には至らなかった。別途、CuI との錯形成により、これら三座キレート配位子は低～中程度の収率で二核錯体を形成することがわかり、単核種を得るには、環状アミジンユニット間のテザー鎖長や、骨格の柔軟性を変化させるなどの構造を改良する必要があると考えられる。プロテックアミン部位をもつ三座キレート型 NN^HN 配位子は、そのアミン部位が Cu に配位しなかったものの、配位数、配位構造が異なる MnBr(CO)₅ に対しては、強固に facial 三座キレート配位することもわかった。

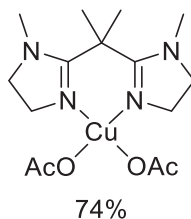
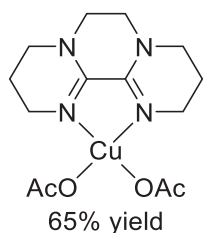
単離した一連の Cu-アミジン錯体を用いて、二酸化炭素の水素化反応によるギ酸塩合成の能力を評価した結果、プロピリデンリンカー型のビスアミジンを有する錯体 **Cu-2** が最も高い活性を示し、Cu(OAc)₂·H₂O 単独で使用するよりも触媒として有効であることがわかった (Scheme 5-21)。反応条件の最適化により、反応時間 21 h において、収率は最大で 46%、TON については最大で 1660 に達した。これまで最も活性が高いとされていた均一系 Cu 触媒に匹敵する値であり、ヒドリド錯体の求核性を高めるために、高い電子供与性をもつアミジンをキレート配位構造によって強固に結合させる触媒設計が妥当であることが裏付けられた。これらの実験結果から、多座アミジンをもつ Cu 錯体が、ホスフィン—Cu 錯体に代わる新たな均一系水素化触媒として利用可能であることが初めて明らかになった。

第五章

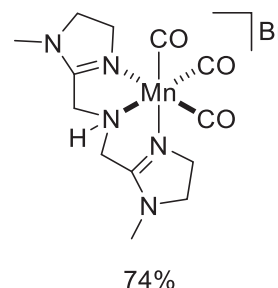
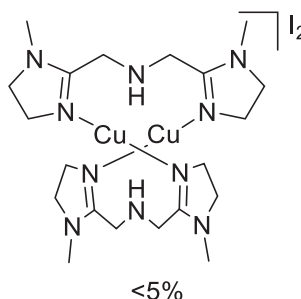
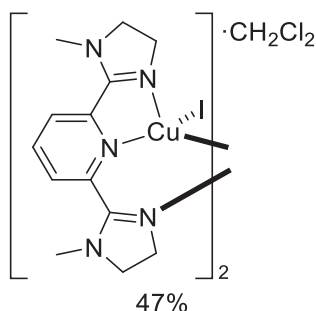
多座アミジン配位子を有する Cu 錯体触媒を用いた二酸化炭素の水素化反応

Scheme 5-20

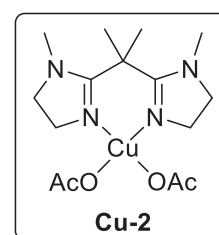
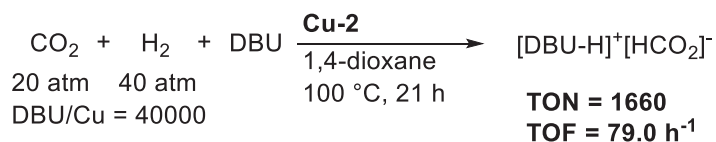
bisamidines



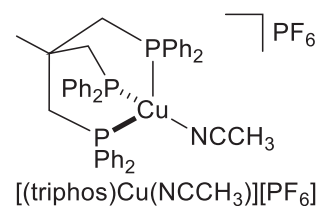
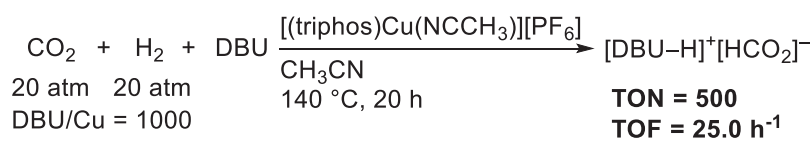
amidine-containing tridentate ligands



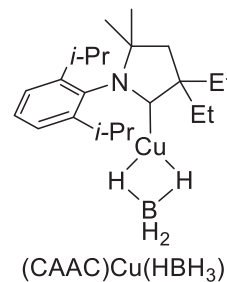
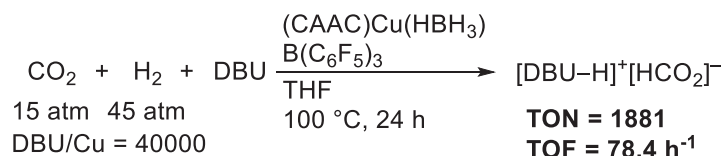
Scheme 5-21



Related examples



A. M. Appel, *ACS Catal.* **2015**, 5, 5301; A. M. Appel, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 9968.



G. Bertrand, *Nat. Catal.* **2018**, 1, 743.

第六章

DBU 修飾ポリスチレン担持 Cu 触媒による炭素一酸素不飽和結合の水素化反応

第一節 緒言

第二節 DBU 修飾ポリスチレン存在下におけるケトンの水素化反応の検討

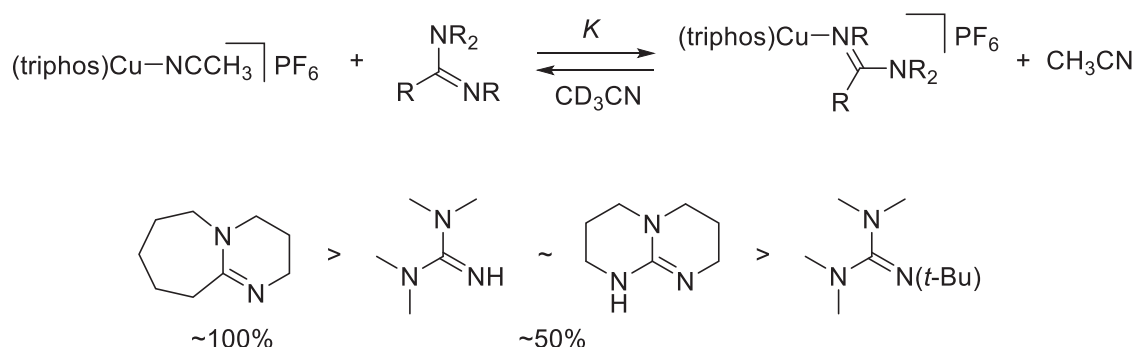
第三節 固定化 Cu 触媒の合成と構造解析

第四節 固定化 Cu 触媒によるケトンおよびアルデヒドの水素化反応

第五節 結論

第一節 緒言

第四章および第五章において、3d 遷移金属の Cu に対してアミジン構造を有する分子が比較的強固な支持配位子としてはたらく、アミジン—Cu 錯体を形成することが裏付けられた。さらに、アミジン配位子の電子供与性が二酸化炭素の水素化触媒活性の発現に寄与することが示唆された。これらの知見は、アミジン類が新たな配位子群として分子触媒反応に利用できることを示している。関連する Cu 錯体触媒による二酸化炭素の水素化反応の研究では、水素活性化における DBU 分子の関与が議論されるとともに、Cu の DBU に対する親和性が他の有機強塩基に比べて明らかに高いことが Scheme 6-1 に示す配位子交換実験において認められている¹。そこで本章では、強固なアミジン—Cu 結合を活かして新たな不均一系触媒の開発を試みた。具体的には、DBU 修飾ポリスチレンを金属の固定化担体として利用し、その固定化能力と炭素—酸素不飽和結合をもつ基質に対する水素化活性を検証した。

Scheme 6-1 Appel らによる[(triphos)Cu(NCCH₃)]PF₆に対する有機強塩基の配位子交換

均一系触媒における 3d 遷移金属の利用は、4d, 5d 金属の性質と比較する科学的な興味だけでなく、安価で汎用性の高い金属触媒の工業的応用を見据えたうえでも注目されている。同様に、錯体触媒における配位子設計の知見を活かし、ポリマー担体に金属を固定することも実用触媒として意義がある。ポリマー担体を利用する不均一系触媒には、錯体構造を維持した固定化のほかに、加熱や焼成を行いナノ粒子として固定化する例も知られている。これらの Cu を含む例を Scheme 6-2 に示す。前者では、末端アルキンの二量化において、2 価の Cu をトリアジン由来 dendritic 担体に固定化した触媒を利用した例が Mohammadpoor-Baltork, Khosropour らにより報告されている²。後者においては、大洞らにより、DMF 溶媒中で CuCl を加熱攪拌して得られる Cu ナノ粒子を触媒とするウルマン反応³や

¹ C. M. Zall, J. C. Linehan, A. M. Appel, *ACS Catal.* **2015**, 5, 5301.

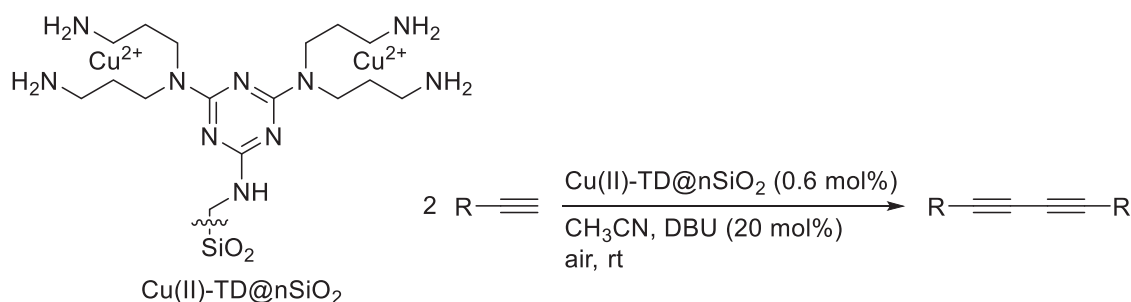
² M. Nasr-Esfahani, I. Mohammadpoor-Baltork, A. R. Khosropour, M. Moghadam, V. Mirkhani, S. Tangestaninejad, V. Agabekov, H. A. Rudbari, *RSC Adv.* **2014**, 4, 14291.

³ Y. Isomura, T. Narushima, H. Kawasaki, T. Yonezawa, Y. Obora, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3784.

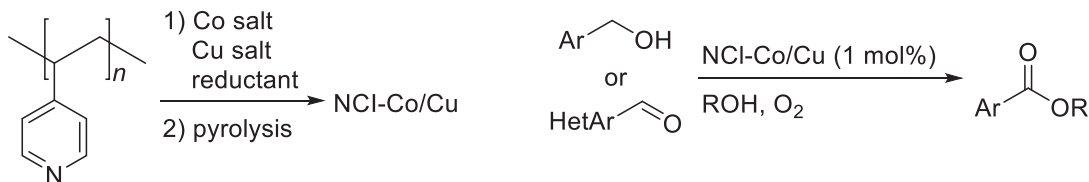
菌頭カップリング反応⁴が報告されている。また、小林らは N ドープカーボン担持 CoCu ナノ粒子を触媒とするアルコールおよびアルデヒドの酸素酸化的エステル化反応を報告している⁵。本例において、ポリ(4-ビニルピリジン)が Cu ナノ粒子形成の媒体として利用されており、つづく焼成により N ドープカーボンへと変換されている。上記のように、窒素含有ポリマーは、Cu 種を固定する担体として有用であることがわかるが、DBU 修飾ポリスチレンを利用した例は報告されていない。また、Cu をポリマー分子に担持した触媒の水素化反応への検討例もない。

Scheme 6-2 窒素含有媒体による固定化 Cu 触媒の報告例

Mohammadpoor-Baltork, Khosropour *Immobilization of Cu species as complexes*



Kobayashi *Immobilization of Cu species as nanoparticles (CuNPs)*



そこで第六章では、固定化 Cu 触媒を用いた炭素—酸素不飽和結合の水素化反応を取り上げ、均一系触媒設計において得られた知見をもとに、温和な条件において機能する Cu 水素化触媒の開発を試みた。アミジン類の優れた Cu に対する配位能力を活かし、DBU 修飾されたポリマーを初めて担体として利用し、高耐久性と操作性に優れた Cu ナノ粒子触媒を得ると同時に、水素化触媒としての能力を評価し、アミジン類と Cu の親和性を利用した触媒開発の可能性を追究した。

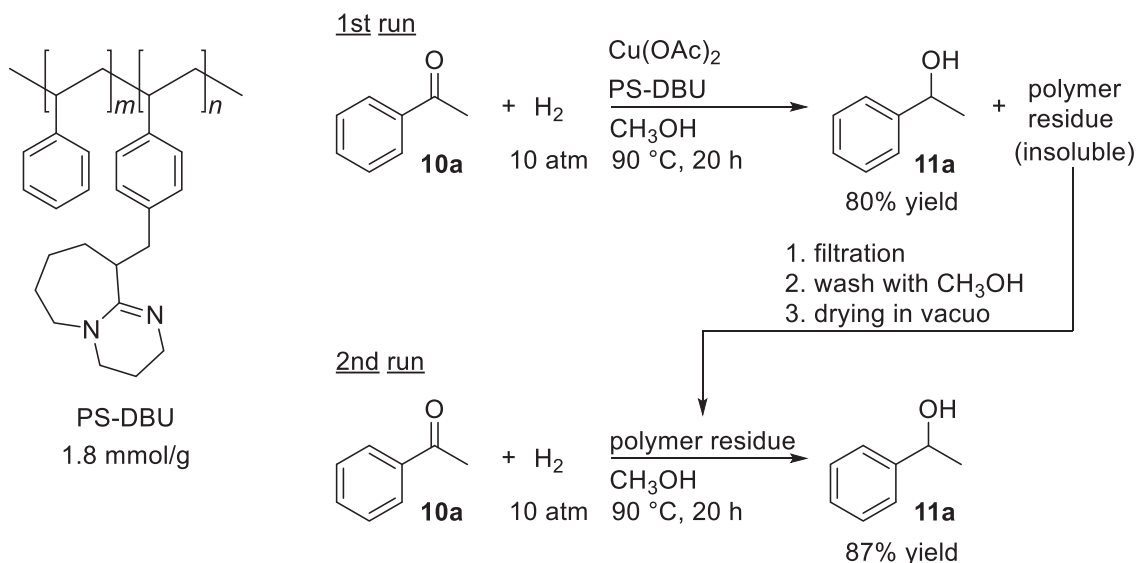
⁴ H. Oka, K. Kitai, T. Suzuki, Y. Obora, *RSC Adv.* **2017**, 7, 22869.

⁵ T. Yasukawa, X. Yang, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2018**, 20, 5172–5176.

第二節 DBU 修飾ポリスチレン存在下におけるケトンの水素化反応の検討

まず、Aldrich 社より市販されている DBU 修飾ポリスチレン (PS-DBU) を Cu 触媒の担体として検討した。その Cu 種の固定化能と水素化活性を明らかにする目的で、Scheme 6-3 に示したアセトフェノン **10a** をモデル基質とする水素化反応を検証した。

Scheme 6-3 PS-DBU 存在下における水素化反応と触媒回収

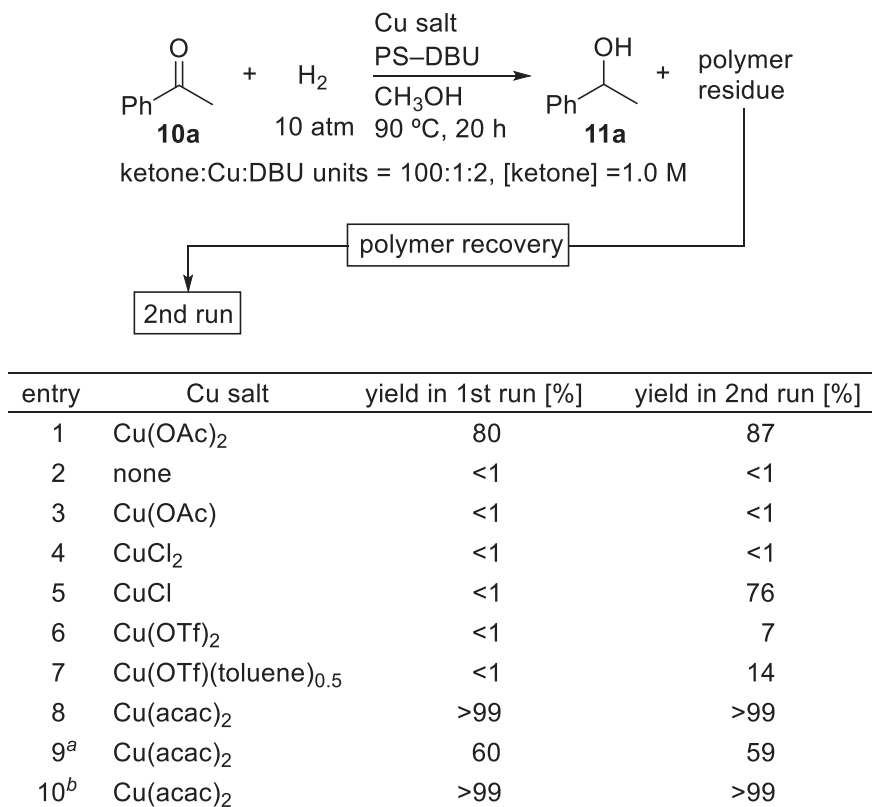


反応条件として、基質／触媒比を 100 とし、CO₂ 水素化において有用な前駆体であった Cu(OAc)₂ に対し、DBU ユニットが 2 当量となるように PS-DBU を加え、水素圧 10 atm、反応温度 90 °C、基質濃度 1.0 M のメタノール中で 20 時間反応を行った。その結果、1-フェニルエタノール **11a** が 80%収率で選択的に得られた。反応混合物は、透明な液相と濃赤褐色の固相からなり、ポリマー残渣の固相をアルゴン下でろ過・洗浄・真空乾燥した後、同反応条件の二次試験に供したところ、一次試験よりわずかに高い 87%収率で目的のアルコール **11a** が得られた。この結果は、水素化反応後も触媒が活性を維持したまま回収されていることを示している。

この結果をうけて、Scheme 6-4 に示した Cu 塩の検討を行った。まず、entry 2 に示した Cu 塩を添加しない条件では全く水素化反応が進行しなかったことから、Scheme 6-3 の検討では Cu 触媒が PS-DBU 上に十分に固定されて活性が発現したことが裏付けられた。良好な活性を示した Cu(OAc)₂ (entry 1) とは対照的に、Cu(OAc) (entry 3) や CuCl₂ (entry 4) は一次・二次試験ともに活性を示さなかった。興味深いことに、CuCl を用いたところ、一次試験では活性が発現しないものの、二次試験において活性を示し 76%収率で 1-フェニルエタノール **11a** が得られた (entry 5)。本結果は、Cu 塩がポリマー上に固定された後に触媒活性種となるまでに誘導期間があることを示している。CuCl では、一次試験の 20 h の間に固定

化が進むものの活性種には至らず、二次試験による 20 h の間に活性種が形成されたとみられる。実際に、CuCl を用いて 40 h の水素化反応を行ったところ、活性が発現し 53% 収率で目的のアルコール **11a** が得られた。同様の現象が Cu(OTf)₂、あるいは Cu(OTf)(toluene)_{0.5} を用いた場合にもみられた (entries 6 and 7)。最終的に、Cu(acac)₂ が最適な Cu 源として見いだされ、一次・二次試験ともに反応が完結した (entry 8)。

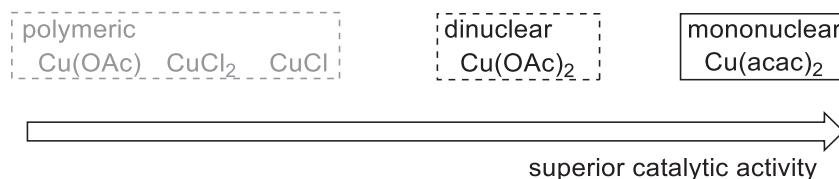
Scheme 6-4 PS-DBU 存在下における種々の Cu 塩を用いた水素化反応の検討



^aCu:DBU units = 1:1. ^bCu:DBU units = 1:3.

これらの触媒活性の違いを用いる Cu 触媒前駆体の構造と関連づけると、Scheme 6-5 に示す傾向がみられた。すなわち、多量体の状態で存在する 1 価の CuOAc や CuCl では活性の発現が遅い一方、分子性の Cu 化合物を作用させた触媒が優れた活性を示し、特に、単核錯体の状態で存在している Cu(acac)₂ が最も優れた前駆体であったと捉えることができる。

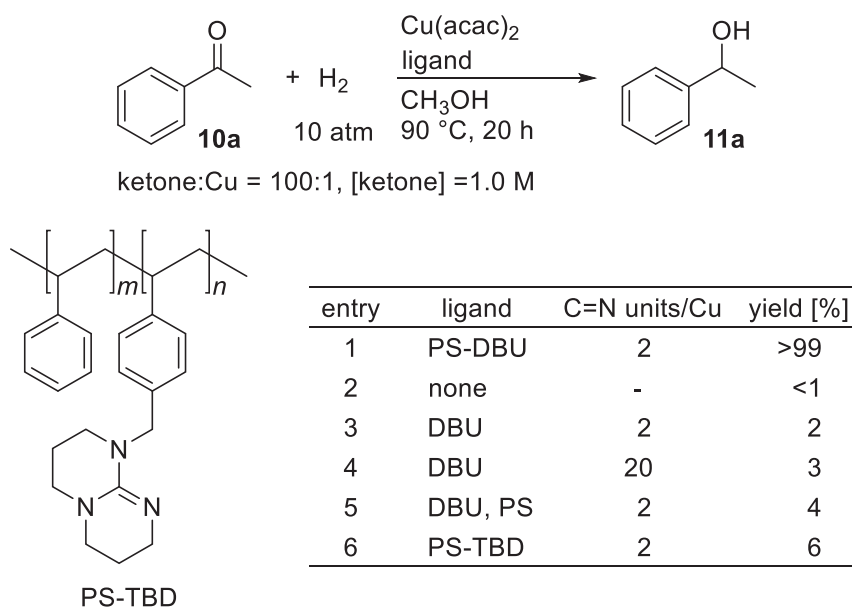
Scheme 6-5 推察される Cu 塩の構造と触媒活性との相関



$\text{Cu}(\text{acac})_2$ に対する DBU 構造の最適比を見いだす目的で、PS-DBU の添加量を変化させたところ、Cu に対して 1 当量の DBU 比の条件では Cu 種の固定化が不十分なためか中程度の収率となった (entry 9 in Scheme 6-4)。2 当量以上の PS-DBU の存在が良好な触媒活性を得るうえで重要であることがわかった (entries 8 and 10)。以降、Cu に対し DBU ユニットを 2 当量の割合になるように触媒調製する条件を最適として検討することとした。

次に、Scheme 6-6 に示すように、PS-DBU の担体としての機能を明らかにするためにコントロール実験を行った。まず、担体を添加しない条件で $\text{Cu}(\text{acac})_2$ のみで反応を試みたが、水素化生成物は得られなかった (entry 2)。均一系反応の試みとして、ポリスチレンを含まない DBU 分子を $\text{Cu}(\text{acac})_2$ に対し 2 当量添加して反応を行ったところ、生成物の収率は 2%にとどまり、反応混合物中に Cu 由来の不溶物の凝集が見られた (entry 3)。DBU の当量を $\text{Cu}(\text{acac})_2$ に対し 20 当量まで増やしても、この凝集は抑えることはできず、低活性に終わった (entry 4)。これらの結果は、DBU 分子の存在により Cu 錯体は活性種へと転化するものの、Cu 金属の凝集により、触媒が失活することが示唆された。DBU 構造がポリスチレン上に固定されていることが、Cu 触媒の活性に好影響を与えていることを確かめる目的で、DBU 分子と修飾されていないポリスチレンを組み合わせ水素化反応を検討したところ、既述の DBU 分子の例と同等の結果であった (entry 5)。ここで回収されたポリスチレンは、二次試験に供しても活性を示さなかった。PS-DBU に類似するグアニジン構造をもつ修飾ポリスチレンとして、PS-TBD を用いたが低活性だったため、これまで示してきた DBU 構造の Cu への高い配位力が、活性の発現や触媒の耐久性において重要な役割を果たしていることが示唆された (entry 6)。

Scheme 6-6 ケトンの水素化反応における担体の検討



第六章

DBU 修飾ポリスチレン担持 Cu 触媒による炭素—酸素不飽和結合の水素化反応

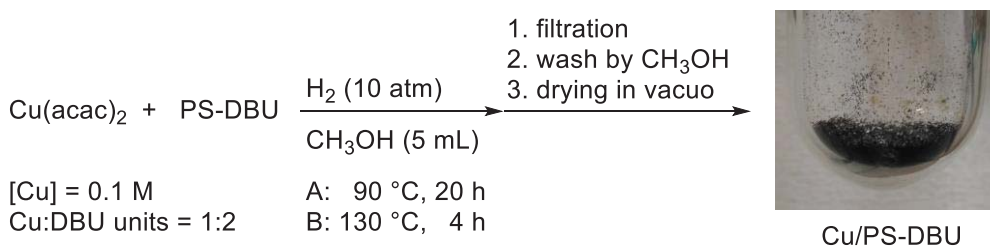
以上の検討の結果、新たに PS-DBU をポリマー担体とする Cu 水素化触媒を創製した。触媒前駆体として $\text{Cu}(\text{acac})_2$ が最も有用であり、他の前駆体と比べ効率よく PS-DBU 中に取り込まれ高い活性を示すことが明らかになった。PS-DBU は特異的に水素化活性の発現に寄与しており、ポリマー上の DBU 構造が触媒固定化の鍵とみられる。さらに、非担持の DBU 分子では低活性であったことから、PS-DBU は活性種を安定化する環境を提供していると考えられた。

第三節 固定化 Cu 触媒の合成と構造解析

前節で見いだした $\text{Cu}(\text{acac})_2$ と PS-DBU を用いた二元系触媒は、PS-DBU 上に Cu 触媒が固定化されたために活性が発現されたことが強く示唆された。本節では、固定化された Cu 触媒の構造に興味を持ち、固定化 Cu 触媒の調製と各種分析により触媒構造を考察した。

$\text{Cu}(\text{acac})_2$ に対し、2 当量の DBU 構造が存在するように PS-DBU を添加し、水素圧 10 atm、Cu 濃度が 0.1 M のメタノール中で加熱攪拌し、温度条件と調製時間が異なる二種類の触媒を調製した (Scheme 6-7)。いずれの条件でも調製後のポリマー残渣は、濃赤褐色になっていた。反応温度 90 °C、反応時間 20 h で調製した Cu/PS-DBU A について、添加した Cu が十分に PS-DBU 上に固定されているか検証するため、誘導結合プラズマ発光分光 (Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectrometry, ICP-AES) と CHN 元素分析により、重量当たりの Cu 含有量、ならびに、DBU 含有量をそれぞれ定量した。その結果、Cu と DBU 構造の存在比は 0.93/2.0 であり、添加した Cu の 93% がポリマー上に固定されたことを表していた。ほぼ同様の結果が、反応温度 130 °C、反応時間 4 h で調製した Cu/PS-DBU B においても得られた。

Scheme 6-7 PS-DBU 上に固定された Cu 触媒 (Cu/PS-DBU) の調製



| conditions | Cu content [mmol-Cu/g] ^a | DBU content [mmol-DBU/g] ^b | ratio of Cu/DBU units | yield of immobilized Cu |
|------------|--|--|--------------------------|----------------------------|
| A | 0.82 | 1.77 | 0.93/2.0 | 93 |
| B | 0.83 | 1.76 | 0.94/2.0 | 94 |

^aDetermined by ICP-AES. ^bDetermined by CHN elemental analysis.

得られた Cu/PS-DBU の高角度散乱暗視野法による走査透過電子顕微鏡 (High-Angle Annular Dark-Field Scanning Transmission Electron Microscopy, HAADF-STEM) 観察により、ポリマー中の Cu の形状・分布を調べた (Figure 6-1)。その結果、高いコントラストでポリマー上に存在する粒子の存在が確認された。HAADF 観察では、重原子ほど明るいコントラストになるため、白色の粒子が Cu 粒子であると考え、白色部分 (1~3) と、対照としてグレー部分 (4) の EDX スペクトルを収集した。その結果、白色部分にはいずれも Cu が含まれているのに対し、グレー部分は Cu が観測されず、ほぼ炭素のみの組成であることが示され

た。

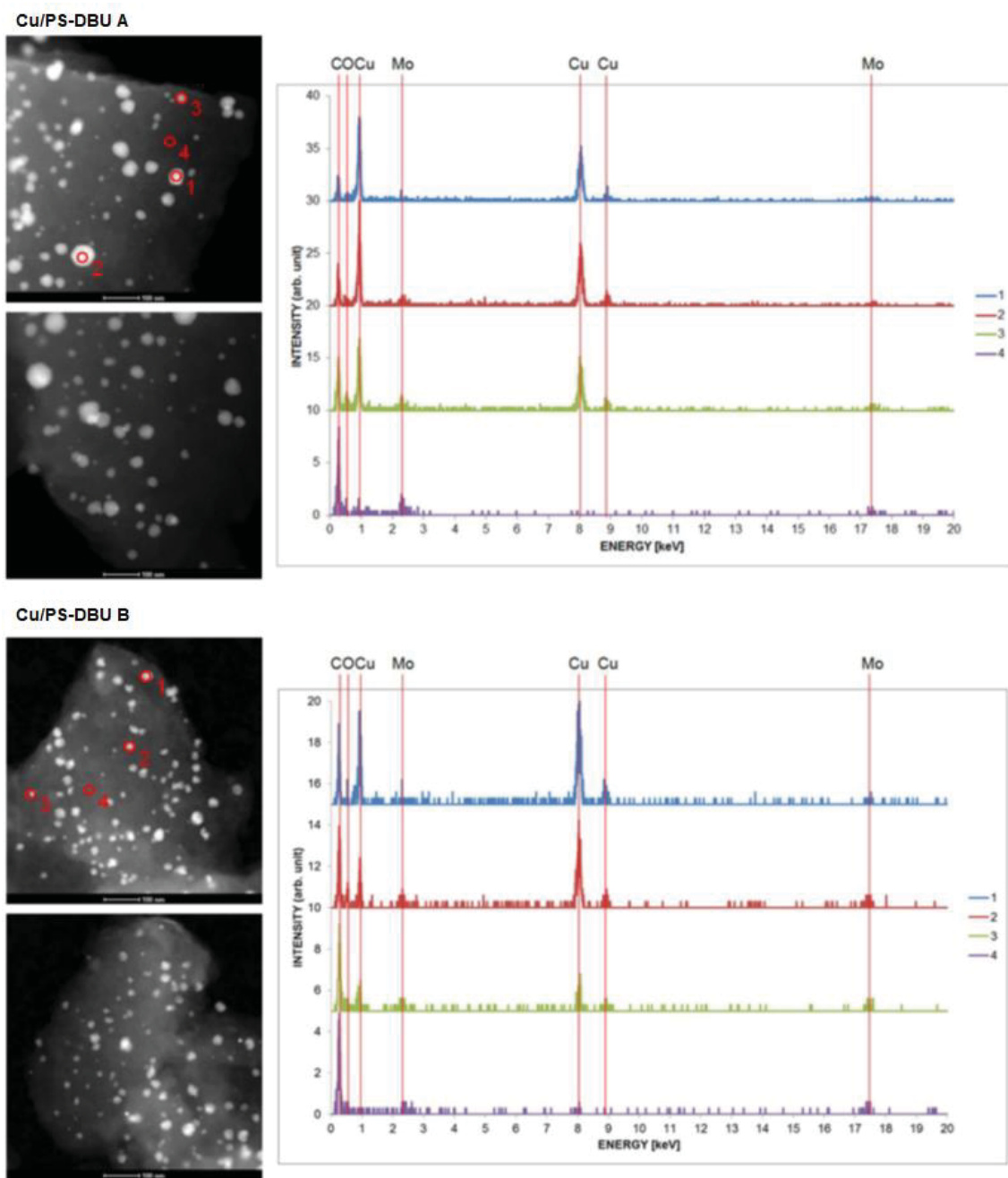


Figure 6-1 Cu/PS-DBU の HAADF-STEM 観察と EDX スペクトル

白色部分が Cu 粒子であることがわかったため、HAADF-STEM 観察から Cu の粒子径を算出し、Figure 6-2 に示すヒストグラムを得た。Cu/PS-DBU A の粒子径分布から、平均粒子径は 25.0 nm であった。一方、Cu/PS-DBU B は、わずかに分布が狭く平均粒子径が 18.6 nm の Cu 粒子が存在していた。Cu ナノ粒子が PS-DBU 上に成長し、固定化されていることが

明らかになった。

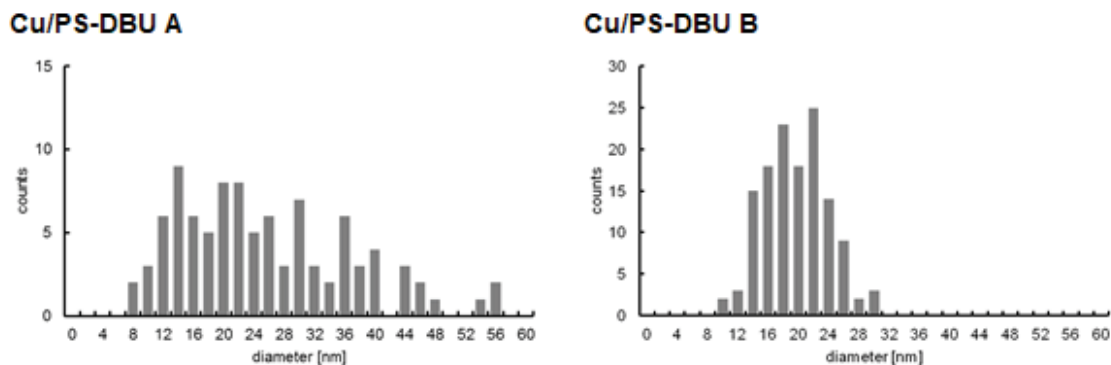


Figure 6-2 HAADF-STEM 観察により算出された Cu/PS-DBU の粒子径分布

X 線光電子分光 (X-ray Photoelectron Spectroscopy, XPS) スペクトルについて、サーベイスキャン分析の結果、Cu/PS-DBU は、構成元素として、炭素、窒素、酸素、Cu が含まれていることが明らかとなった (Figure 6-3)。Cu 元素について、Figure 6-4 に示したナローズキャンスペクトルの結果から、2 価の Cu 種に相当する 938～945 eV 付近に現れる電荷移動サテライトピークが観測されなかったことから、触媒調製条件下、原料の 2 価の Cu(acac)₂ が還元され、0 価あるいは 1 価の Cu ナノ粒子が形成されていることが明らかになった。しかし、本スペクトルから 0 価/1 価比を決定することはできなかった。また、窒素のナローズキャンスペクトルの結果から、*sp*³-窒素 (399.8 eV) ならびに *sp*²-窒素 (398.0 eV) に相当するピークが観測されたことから、DBU 構造を維持していることが示唆された。

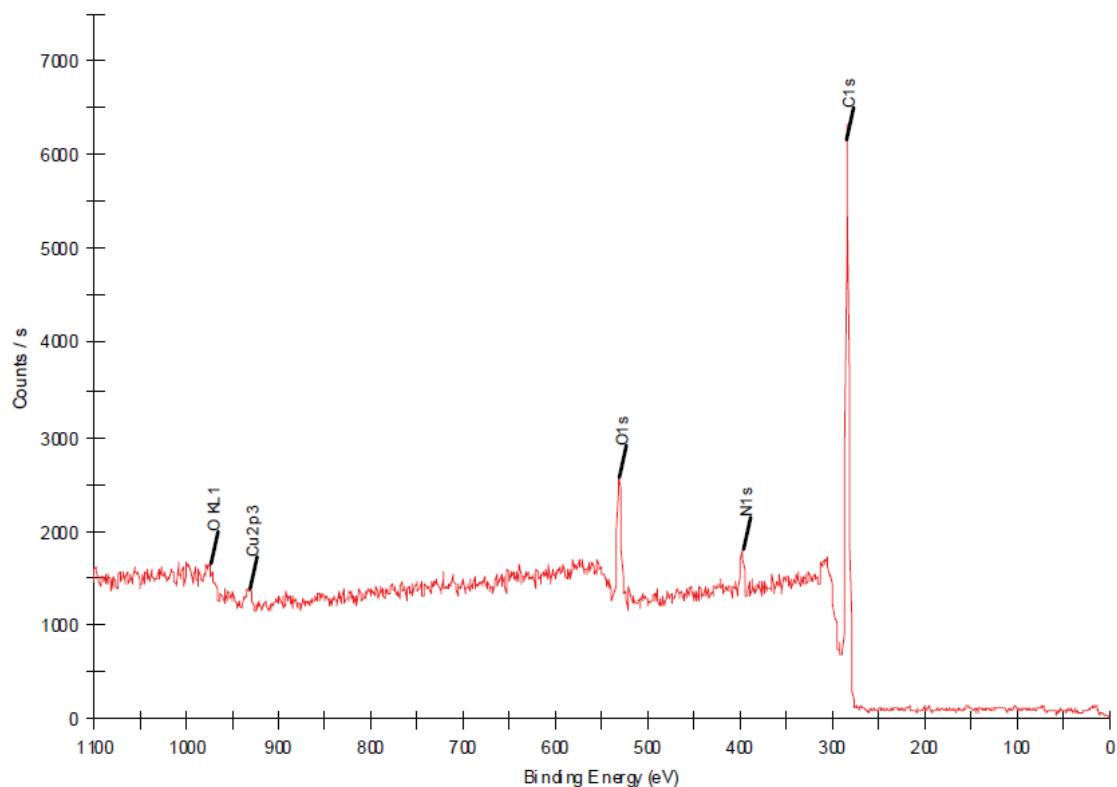


Figure 6-3 Cu/PS-DBU B の XPS サーベイスキャンスペクトル

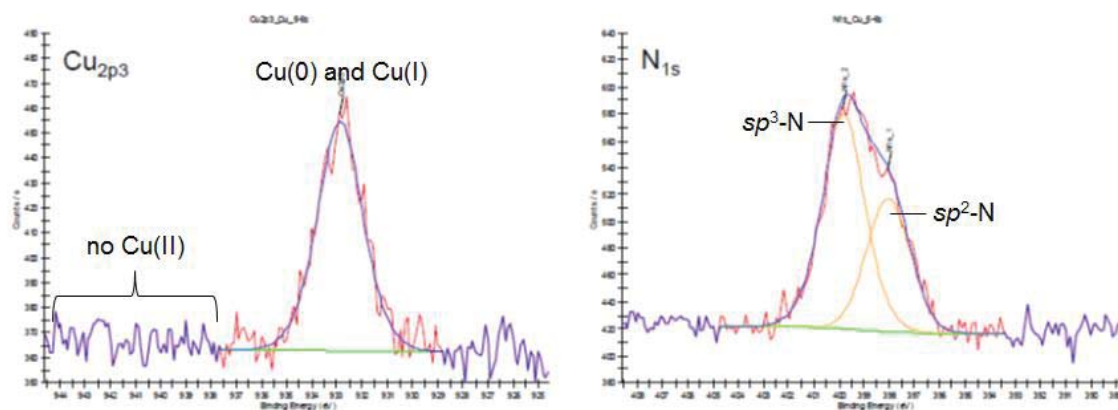


Figure 6-4 Cu/PS-DBU B の XPS ナロースキャンスペクトル

Cu 粒子の価数比は、粒子径と同様に触媒活性に影響を及ぼす重要な要素であることが知られている⁶。XPS 測定により PS-DBU に含まれる炭素、窒素のほか、酸素と Cu が検出されたことから、Cu/PS-DBU には酸素を含む 1 価の Cu 種が存在していると考えられる。まず、

⁶ (a) L.-F. Chen, P.-J. Guo, M.-H. Qiao, S.-R. Yan, H.-X. Li, W. Shen, H.-L. Xu, K.-N. Fan, *J. Catal.* **2008**, 257, 172. (b) B. Zhang, S. Hui, S. Zhang, Y. Ji, W. Li, D. Fang, *J. Nat. Gas Chem.* **2012**, 21, 563.

Cu/PS-DBU に含まれる結晶性 Cu 種を同定するため、放射光による X 線回折 (X-ray diffraction, XRD) 測定を行った (Figure 6-5)。その結果、X 線波長 0.7 \AA において、ポリスチレンに対応するとみられる非晶質成分が $2\theta < 15^\circ$ 領域に最も強く幅広なピークとしてみられたほか、 $2\theta = 20^\circ$ をはじめとする 0 価の結晶性 Cu に対応するピークの存在が確認された。一方、1 価の Cu 種に帰属されるピークは検出されなかった⁷。

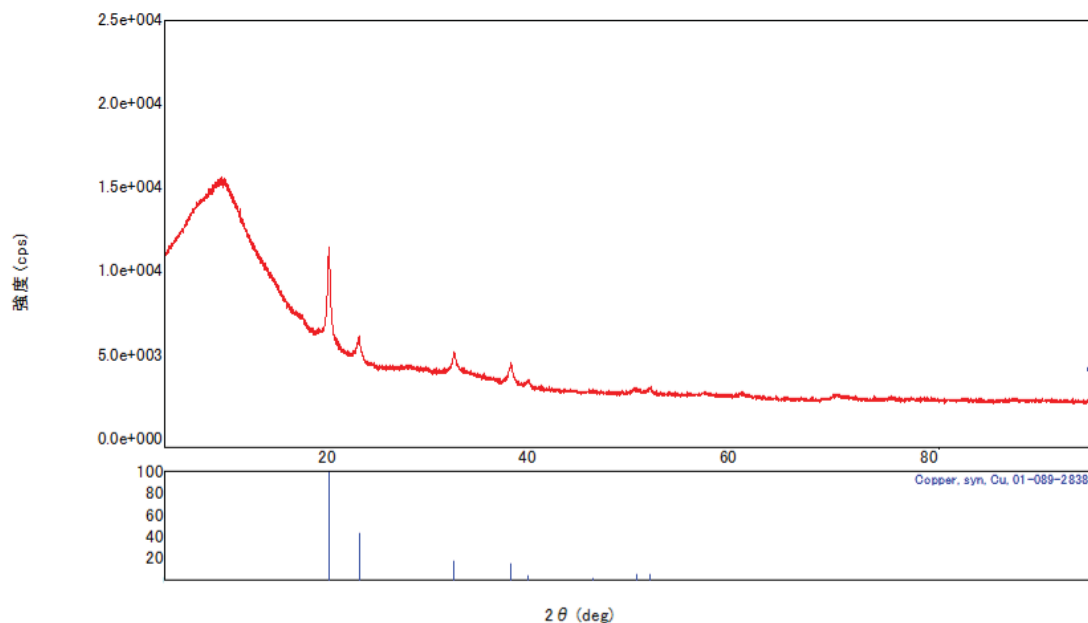


Figure 6-5 Cu/PS-DBU B の XRD スペクトル

非晶質成分を含めて Cu ナノ粒子中の 1 価種の存在を検証するため、X 線吸収微細構造 (X-ray Absorption Fine Structure, XAFS) 解析を行った。XAFS 測定により、調製条件が異なる 2 種類のサンプル Cu/PS-DBU A, B のスペクトルを得たほか、標準試料として XRD で検出された 0 価の Cu (Cu foil)、ならびに、酸素を含む 1 価の Cu 種として Cu_2O とアルコキシド種である $[\text{Cu}(\text{O}i\text{-Bu})_4]$ をそれぞれ測定した (Figure 6-6)。その結果、X 線吸収端近傍構造 (X-ray Absorption Near Edge Structure, XANES) スペクトルでは、Cu/PS-DBU A, B が Cu foil に類似した波形を示したものの、吸収端の位置がわずかに高エネルギー側にシフトしており、0 価以外の Cu 種の存在が示唆された。

⁷ $2\theta = 18^\circ$ 付近にわずかに幅広なピークがみられたため、ラボ XRD を測定したところ、このピークは Cu/PS-DBU 試料を大気下で放置することで強度が増す一方、0 価 Cu ピークの減衰が見られた。そのため、Cu/PS-DBU は大気下で Cu(0) が徐々に酸化をうけ Cu_2O になるとみられる。

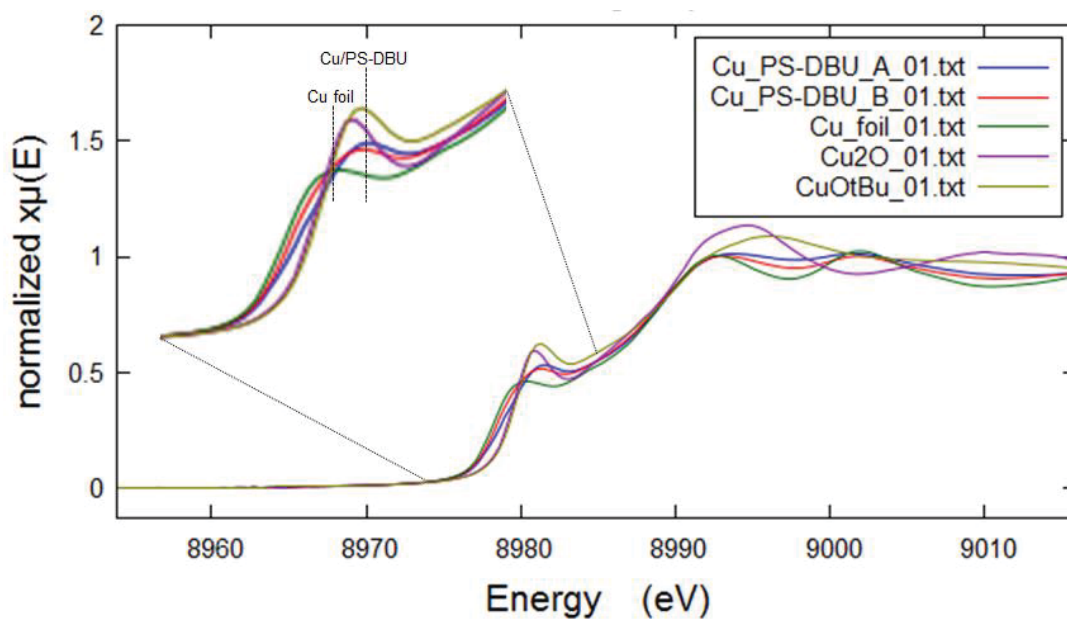


Figure 6-6 Cu/PS-DBU A, B ならびに標準試料の XANES スペクトル

そのため、線形結合フィッティング (Linear Combination Fitting, LCF) を適用して、Cu/PS-DBU に含まれる Cu 種の定性および定量を試みたところ、Figure 6-7 上段に示したように、Cu/PS-DBU A について、Cu 比で Cu foil が 53 at%、 $[\text{Cu}(\text{Ot-Bu})_4]$ が 47 at%の割合で精度よく波形が一致した ($R\text{-factor} = 0.00020$)。一方、Figure 6-7 下段に示したように、Cu foil と Cu_2O で LCF を適用すると、一致精度が著しく低くなったことから ($R\text{-factor} = 0.00238$)、Cu/PS-DBU A には構造的に Cu_2O よりも $[\text{Cu}(\text{Ot-Bu})_4]$ に近い Cu 種が含まれていることが示唆された。

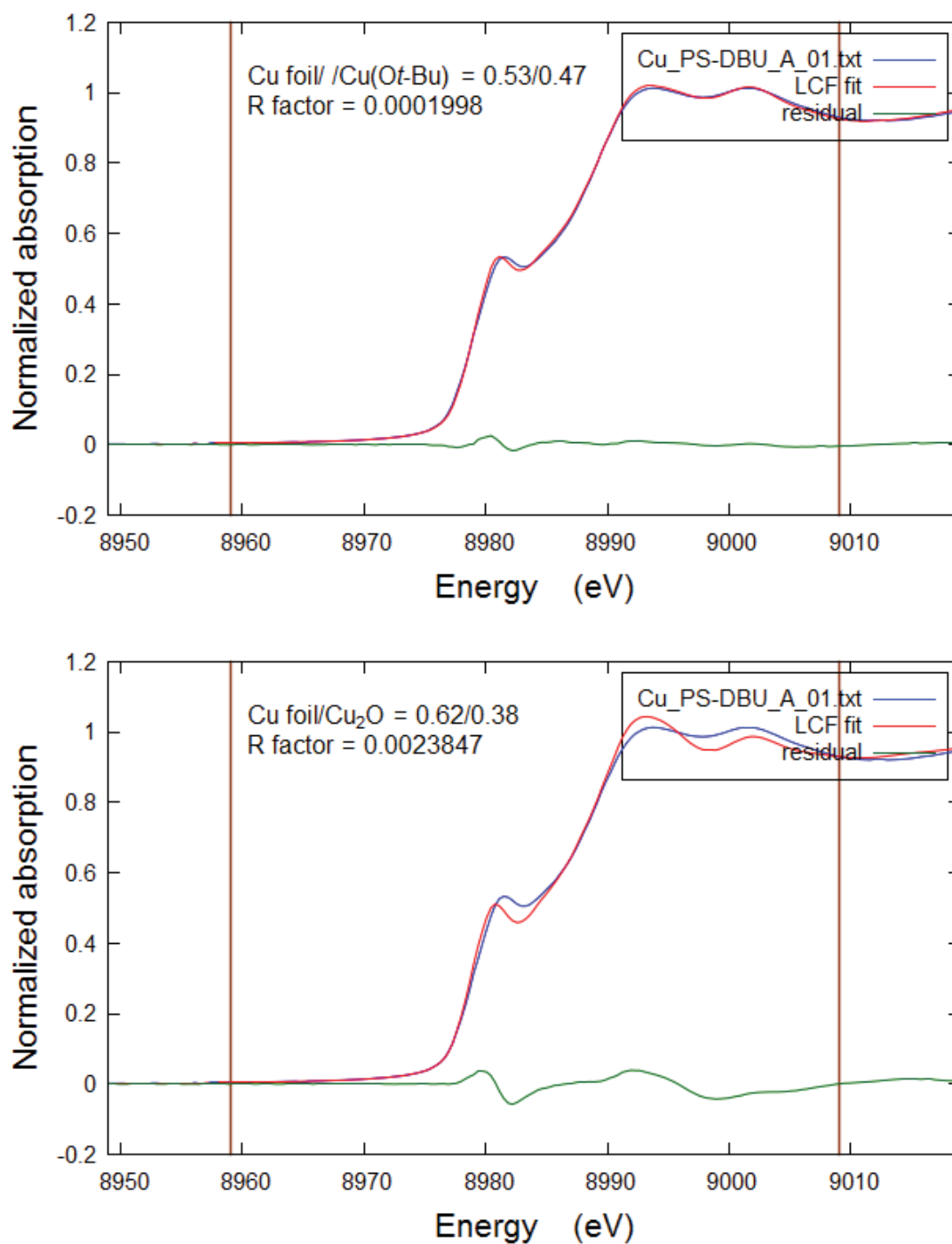


Figure 6-7 Cu/PS-DBU A の Cu foil/Cu(Ot-Bu)ならびに Cu foil/Cu₂O による LCF

同様に Figure 6-8 に示すように、Cu/PS-DBU B について、LCF により Cu foil/Cu(Ot-Bu) = 0.71/0.29 で精度よい波形の一致が見られた (R -factor = 0.00029)。XANES スペクトルから、Cu/PS-DBU A, B に共通して 0 価の Cu のほか 1 価の Cu アルコキシドが含まれていることを示唆する結果が得られた。Scheme 6-7 に示したように、一連の Cu/PS-DBU は水素雰囲気下

第六章

DBU 修飾ポリスチレン担持 Cu 触媒による炭素一酸素不飽和結合の水素化反応

メタノール中で調製しているため、Cu 粒子中に含まれる Cu アルコキシド種は主に $\text{Cu}(\text{OCH}_3)$ と考えると妥当であり、より低温で調製した A のほうが、Cu アルコキシドの存在比が大きいことがわかった。

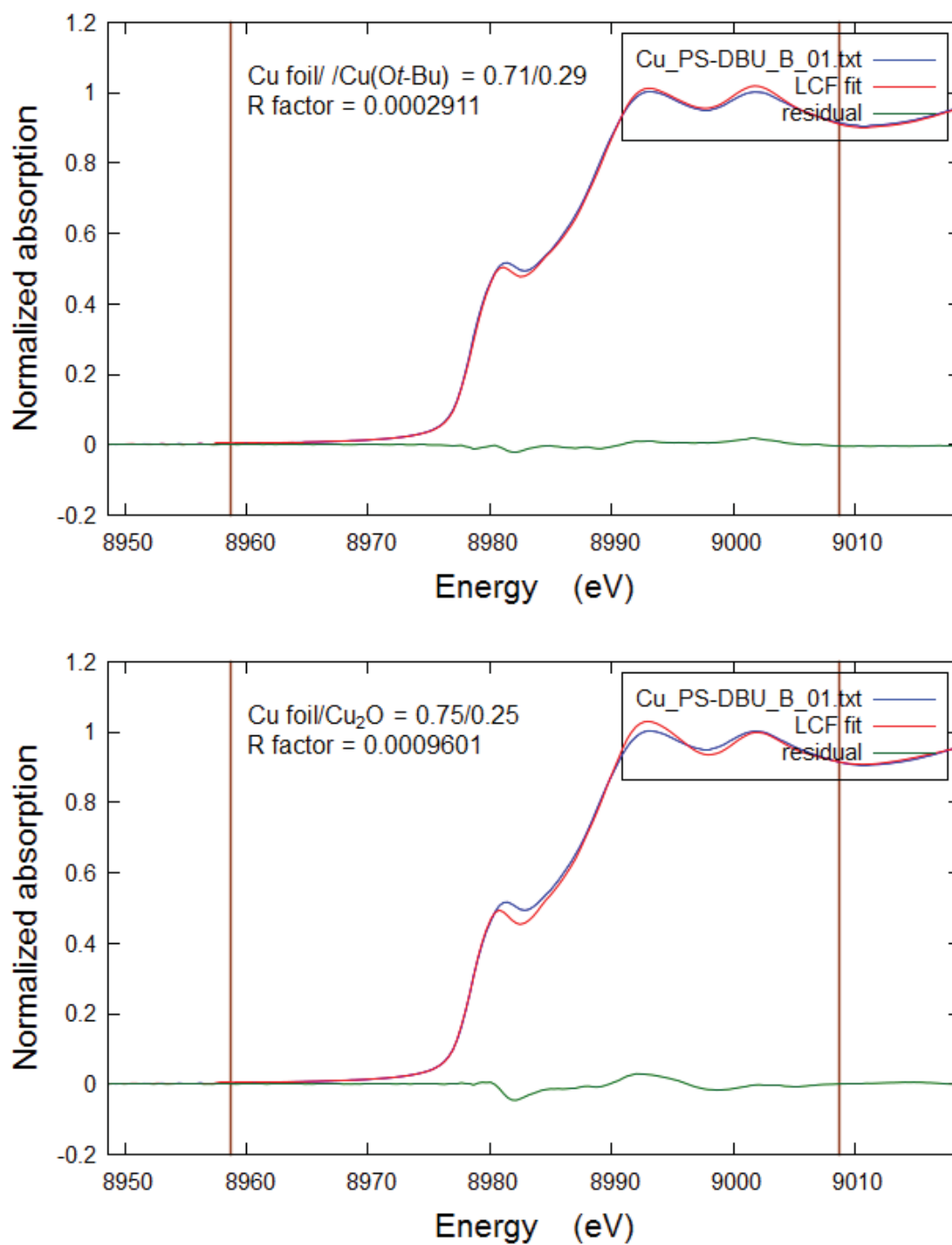


Figure 6-8 Cu/PS-DBU B の Cu foil/Cu(Ot-Bu)ならびに Cu foil/Cu₂O による LCF

Figure 6-9 に示す予備的な広域 X 線吸収微細構造 (Extended X-ray Absorption Fine Structure, EXAFS) の動径分布関数によると、Cu/PS-DBU A, B には、Cu foil の第一近接 Cu 原子に相当する 2.24 \AA のピークが最も強く表れると同時に、 Cu_2O と $[\text{Cu}(\text{Ot-Bu})_4]$ にみられる第一近接酸素原子に相当する 1.50 \AA をトップとする幅広のピークが観測された。このとき、 Cu_2O では第二近接 Cu 原子に相当する 2.73 \AA のピークが第一近接酸素と同等の強度で観測されるが、Cu/PS-DBU にはこれに相当するピークが見られなかった。そのため、Cu/PS-DBU には Cu_2O のような Cu–O–Cu 構造が含まれていないと考えられ、間接的に Cu アルコキシド種の存在が支持された。また、XANES スペクトルから決定した 0 価/1 価比に応じて、ピーク強度の増減がみられた。すなわち、1 価種をより多く含む Cu/PS-DBU A では、B に対し 1.50 \AA をトップとするブロードピークの強度が大きい一方で、 2.24 \AA のピークは小さかった。これらの結果から、Cu/PS-DBU の 1.50 \AA 付近のブロードピークが 1 価の Cu–O 結合に由来し、 $[\text{Cu}(\text{Ot-Bu})_4]$ と同等の構造の Cu アルコキシド種である可能性を支持している。

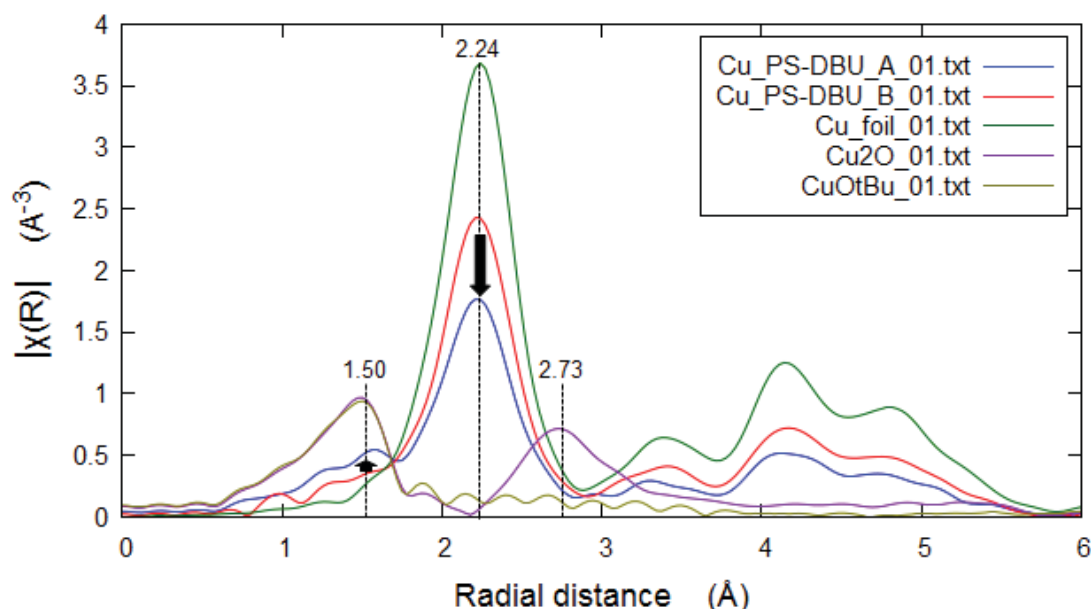


Figure 6-9 Cu/PS-DBU A, B ならびに標準試料の EXAFS 動径分布関数

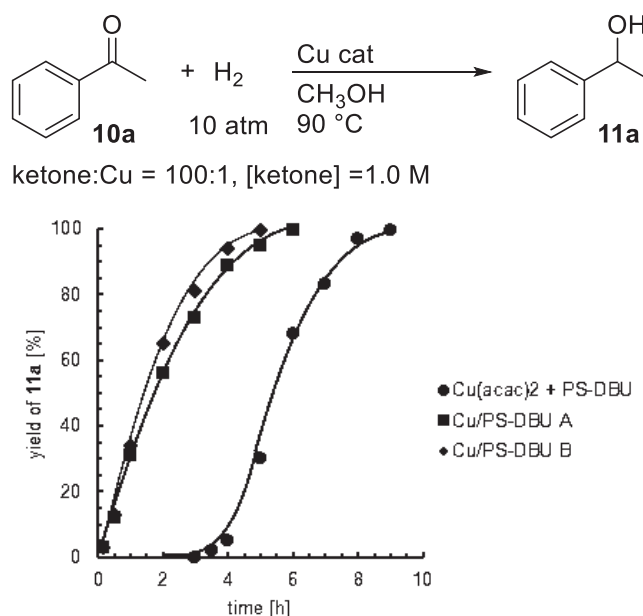
以上の構造解析により、Cu/PS-DBU は、Cu が 20 nm 程度の粒子として固定されており、調製時に還元を受けていること、さらにその組成として、0 価種のほか $\text{Cu}(\text{OCH}_3)$ に相当する 1 価の Cu アルコキシドが含まれていることが示唆された。第四章ならびに第五章で示した、一連の単核および二核のアミジン–Cu 錯体を形成する分子性のアミジン配位子とは異なり、高分子マトリックス中の DBU 上には、複数の価数からなる Cu ナノ粒子が形成されることがわかった。

第四節 固定化 Cu 触媒によるケトンおよびアルデヒドの水素化反応

(1) Cu/PS-DBU 触媒と Cu(acac)₂/PS-DBU 二元系触媒の活性比較

前節で調製した PS-DBU 上に固定化された Cu ナノ粒子 (Cu/PS-DBU) について、第二節の Cu(acac)₂ を用いる二元系触媒と活性を比較した。Cu が 0.02 mmol となるように触媒を添加し、アセトフェノン **10a** を基質/触媒比 100、反応温度 90 °C、水素圧 10 atm、基質濃度 1.0 M のメタノール溶媒中で反応を行った。反応時間と得られた 1-フェニルエチルアルコール **11a** の収率との相関を Scheme 6-8 に示す。その結果、●で示した Cu(acac)₂/PS-DBU 二元系触媒は、活性が発現するまで約 3 h の誘導期が存在していた。一方、■で示した、調製した Cu/PS-DBU A は、反応開始後直ちに活性を示し、反応時間 10 min で基質が 3%転化しており、6 h 以内に完全に水素化が進行した。同様に、◆で示した Cu/PS-DBU B も反応開始後直ちに活性を示し、5 h 以内に反応が完了し、Cu/PS-DBU A よりも幾分高活性だった。別途、Cu/PS-DBU B を用いたアセトフェノンの水素化反応を 2.5 h 行い、熱時ろ過によりポリマー残渣を除去した後、再度水素を充填して 2.5 h 加熱攪拌したところ、再反応の前後で収率 (75%) が変化しなかったことから、固相の分離により反応が停止することがわかった。PS-DBU 上に固定化された Cu(acac)₂ 由来の Cu ナノ粒子が触媒活性種であることを示唆する結果である。

Scheme 6-8 アセトフェノンの水素化における各触媒の反応時間—収率曲線



(2) Cu/PS-DBU 触媒の繰り返し使用試験

調製した Cu ナノ粒子が PS-DBU 上に安定的に固定されているか検証するため、触媒の繰

繰り返し使用試験を行い、使用回数による触媒活性の変化を調べると同時に、Cu の液相中への溶出量を定量した (Figure 6-10)。1 回目の触媒反応試験として、Cu/PS-DBU A (0.82 mmol-Cu/g) を Cu が 0.02 mmol となるように添加 (24 mg) し、アセトフェノン **10a** を基質／触媒比 100、反応温度 90 °C、水素圧 10 atm、基質濃度 1.0 M のメタノール溶媒中で 4 時間反応を行った。反応後の液相の ^1H NMR スペクトルにおいて内部標準物質との積分値をもとにアルコール **11a** の収率を決定するとともに、触媒回転頻度 (TOF) から反応性を評価し、ICP-MS により Cu 濃度を定量した。また、反応後の固相はろ取して次の触媒反応試験に供した。6 回の繰り返し触媒反応試験を行った結果、反応収率は 85~94%、TOF は 21.3~23.0 h^{-1} の範囲にあり、一定の活性を維持していることがわかった。また、各反応後の液相中の Cu 濃度は ICP-MS 分析の結果から全て 1 ppm 未満であったため、Cu は担体上に強固に固定されていることが明らかになった。これらの結果から、DBU 構造の強い Cu への配位力を利用した固体触媒設計の合理性が裏付けられた。

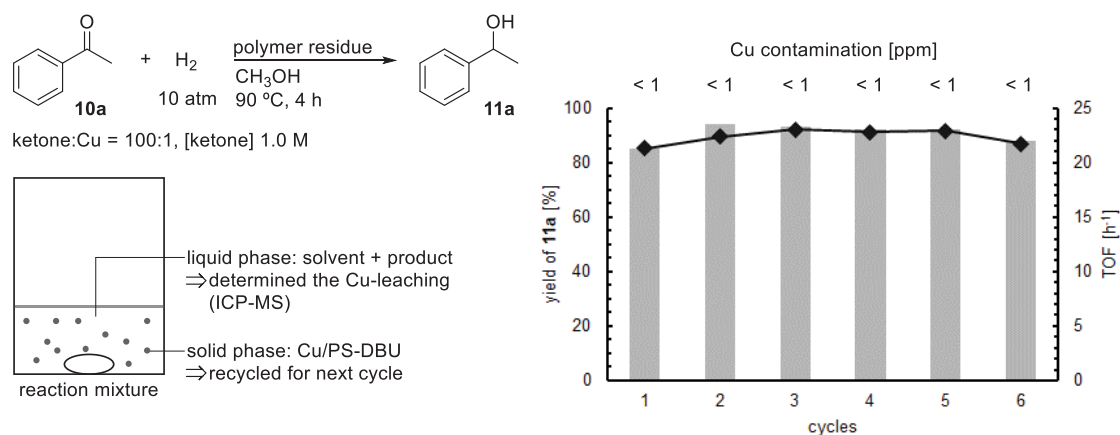


Figure 6-10 Cu/PS-DBU のアセトフェノンの水素化における繰り返し使用試験

さらに、6 回使用後の Cu/PS-DBU 触媒を HAADF-STEM 観察し、粒子径分布と平均粒子径を算出した (Figure 6-11)。その結果、使用前後で分布に変化は見られず、平均径も 24.8 nm であり、使用前の 25.0 nm と同等だったため、固定化されたナノ粒子は、高分子マトリックス中で凝集せず、堅牢な構造であることが示された。Scheme 6-6 の検討において、未修飾のポリスチレン上には活性種が形成しなかったことから、PS-DBU 担持 Cu ナノ粒子は、DBU 構造上に選択的に活性種が形成されることで触媒反応条件における液相への溶出や固相上での凝集が起こらなかったと考えられる。

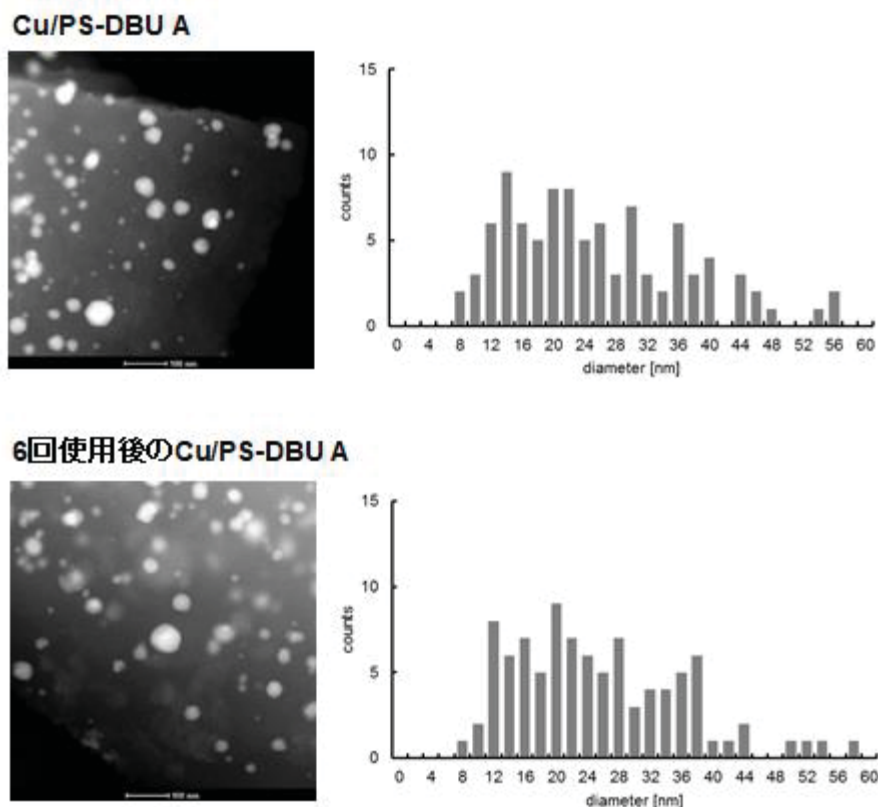
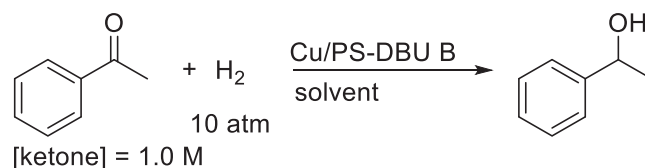


Figure 6-11 触媒使用前後の Cu/PS-DBU の粒子径分布

(3) 溶媒ならびに反応条件の検討

Cu が 0.02 mmol となるように Cu/PS-DBU B (0.83 mmol-Cu/g) の添加量を統一し、水素圧 10 atm、基質濃度 1.0 M の溶媒中におけるアセトフェノン **10a** の水素化反応において、種々の溶媒および反応条件を検討し最適化した (Scheme 6-9)。本触媒系による水素化反応は、用いる溶媒により大きく影響を受けることがわかった (entries 1-6)。アルコール性溶媒では、いずれも反応は進行し、メタノールが最適な溶媒として見いだされた。加えて、エタノール溶媒でも十分な収率で反応が進行した。一方、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、トルエンといった非プロトン性溶媒では、著しく触媒活性が損なわれ、いずれも収率が 5% 未満だった。

Scheme 6-9 Cu/PS-DBU を用いた水素化条件の検討



| entry | solvent | S/C | temp [°C] | time [h] | yield [%] |
|----------------|--------------------|------|-----------|----------|-----------|
| 1 | CH ₃ OH | 100 | 90 | 5 | >99 |
| 2 | ethanol | 100 | 90 | 5 | 96 |
| 3 | 2-propanol | 100 | 90 | 5 | 33 |
| 4 | CH ₃ CN | 100 | 90 | 5 | 2 |
| 5 | THF | 100 | 90 | 5 | <1 |
| 6 | toluene | 100 | 90 | 5 | <1 |
| 7 ^a | CH ₃ OH | 100 | 90 | 5 | <1 |
| 8 | CH ₃ OH | 100 | 60 | 20 | 99 |
| 9 | CH ₃ OH | 1000 | 90 | 50 | 97 |

^aConducted under Ar (10 atm) instead of H₂.

アルコール溶媒は、それ自体が水素源として作用している可能性が考えられる。そこで、最も高い収率を与えたメタノールを最適溶媒として用い、水素の代わりにアルゴンで加圧した条件を検討したところ、全く反応が進行しなかった (entry 7)。この結果から、本触媒系は水素により基質が還元されており、アルコール溶媒からの水素移動反応は起こっていないことが明らかになった。

より温和な条件で触媒が機能するか検証するため、反応温度 60 °C でアセトフェノンの水素化を行ったところ、反応時間 20 時間で 99%の高収率で対応するアルコールが得られた (entry 8)。反応時間を延長する必要はあったものの、Cu/PS-DBU は、不均一系触媒として温和な 60 °C の条件で機能することが明らかになった。触媒添加量を 1/10 とし、基質／触媒比 1000 の条件を試みたところ、反応時間 50 時間後にほぼ基質が消費され、97%収率でアルコール **11a** が得られた。基質／触媒比 100 の条件と触媒回転頻度を比較すると (TOF = 20 h⁻¹, entry 1)、ほぼ同等の TOF = 19 h⁻¹ で水素化が進行した。長時間反応でも活性を維持し、触媒添加量を 1/10 に抑えても失活せずに着実に水素化反応が進むことがわかった。また、触媒回転数はほぼ 1000 まで到達しており、Cu/PS-DBU が他の均一系 Cu 水素化触媒⁸より高

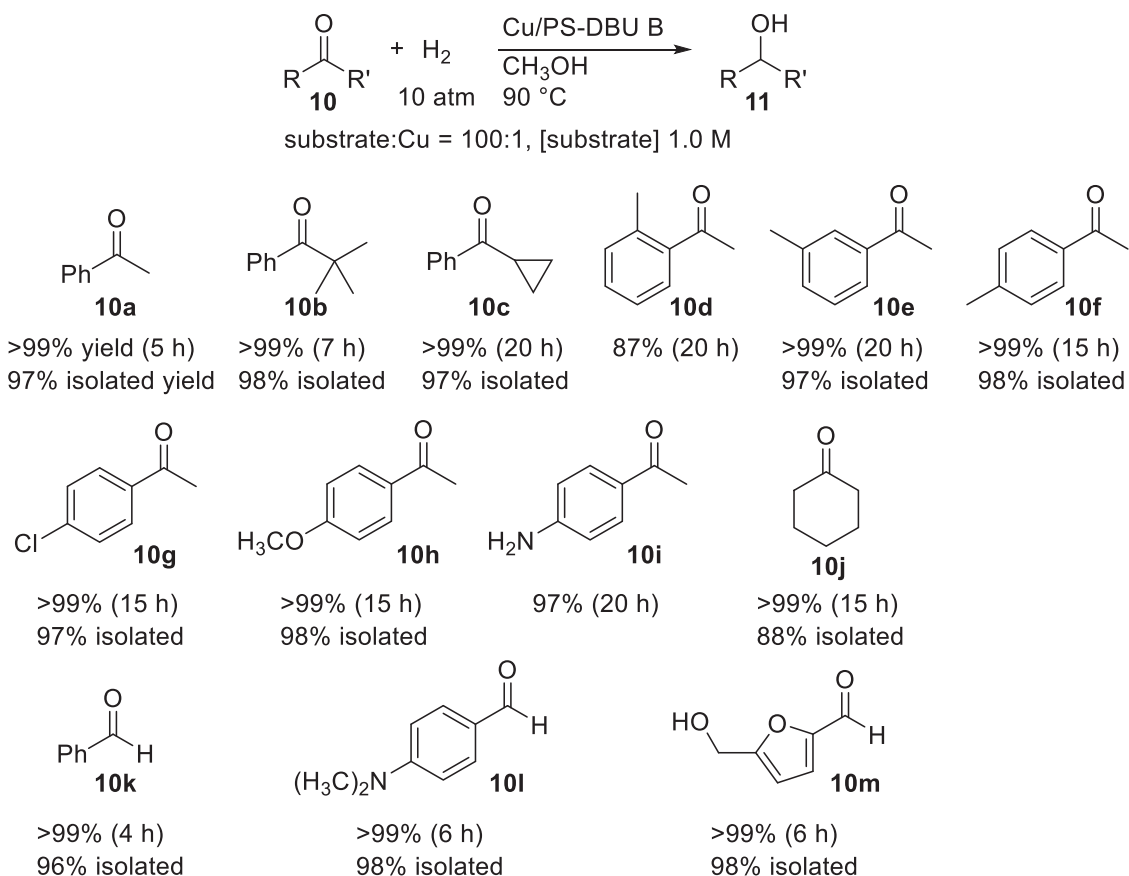
⁸ (a) J.-X. Chen, J. F. Daeuble, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *Tetrahedron* **2000**, 56, 2153. (b) J.-X. Chen, J. F. Daeuble, J. M. Stryker, *Tetrahedron* **2000**, 56, 2789. (c) H. Shimizu, D. Igarashi, W. Kuriyama, Y. Yusa, N. Sayo, T. Saito, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1655. (d) H. Shimizu, N. Sayo, T. Saito, *Synlett* **2009**, 1295. (e) H. Shimizu, T. Nagano, N. Sayo, T. Saito, T. Ohshima, K. Mashima, *Synlett* **2009**, 3143. (f) K. Junge, B. Wendt, D. Addis, S. Zhou, S. Das, S. Fleischer, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 101. (g) S. W. Krabbe, M. A. Hatcher, R. K. Bowman, M. B. Mitchell, M. S. McClure, J. S. Johnson, *Org. Lett.* **2013**, 15, 4560.

い活性を有し、他の不均一系 Cu 触媒⁹と比較して Cu 添加量が少ない条件で機能している。

(4) ケトンおよびアルデヒドの基質適用範囲

Cu が 0.02 mmol となるように Cu/PS-DBU B (0.83 mmol-Cu/g) の添加量を一定にして、基質／触媒比 100、水素圧 10 atm、反応温度 90 °C、基質濃度 1.0 M のメタノール中における反応を標準条件として、種々のケトンおよびアルデヒドを基質とする水素化反応を検討した (Scheme 6-10)。10a と同様に、カルボニル α 位がかさ高い 2,2-ジメチルプロピオフェノン (10b) の水素化反応も容易に進行し、対応する第二級アルコール 11b が得られた。シクロプロピルフェニルケトン (10c) を基質として用いても、シクロプロピル基が開環せずに、完璧な選択性で目的のアルコール 11c が生成した。カルボニル基近傍がかさ高い 2'-メチルアセトフェノン 10d は幾分反応性が低く、反応時間 20 h 後の収率は 87%にとどまった。一方、メチル基がアセチル基に対してメタ位 (10e)、あるいは、パラ位 (10f) に置換された基質は、同条件下で完全に水素化された。アリール基上の置換基の電子的効果が反応性にもたらす影響を確かめるため、電子求引性のクロロ基 (10g)、ならびに、電子供与性のメトキシ基 (10h)、アミノ基 (10i) をもつ基質をそれぞれ検討したところ、置換基の電子的効果に関わらず、20 時間以内の反応時間において高収率で対応するアルコールが選択的に得られた。加えて、一級アミノ基が存在しても問題なく触媒が機能することが明らかになった。脂肪族ケトン 10j は、反応時間 15 時間で完全にシクロヘキシルアルコール 11j に転化された。ケトンと同様に、アルデヒド基質も本触媒系により容易に水素化され、6 時間以内に対応する第一級アルコールが完全な収率で得られた。ベンズアルデヒド 10k だけでなく、三級アミノ基をもつ基質 10l や、バイオリファイナリー化合物として重要なヒドロキシメチルフルフラール 10m も問題なく水素化された。本触媒系は塩基などの添加物を必要としないため、完全にアルコールに転化された基質を対象に、ろ過と溶媒留去の単純な後処理で高純度かつ 88~98%の高収率で水素化生成物が単離できた。

⁹ (a) N. Ravasio, V. Leo, F. Babudri, M. Gargano, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7103. (b) N. Ravasio, R. Psaro, F. Zaccheria, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3943. (c) A. J. Marchi, D. A. Gordo, A. F. Trasarti, C. R. Apesteguía, *Appl. Catal. A* **2003**, 249, 53. (d) F. Zaccheria, N. Ravasio, R. Psaro, A. Fusi, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3695. (e) N. Ravasio, F. Zaccheria, A. Fusi, R. Psaro, *Appl. Catal. A* **2006**, 315, 114. (f) N. M. Bertero, C. R. Apesteguía, A. J. Marchi, *Appl. Catal. A* **2008**, 349, 100.

Scheme 6-10 Cu/PS-DBU を用いる水素化触媒系に適用可能なケトンおよびアルデヒド基質

α, β -不飽和カルボニル化合物として、クロモンを基質として用いたところ、1,4-還元により得られる 4-クロマノンと 4-クロマノールが生成比 1:1 の混合物として得られた。最近、1,2-還元選択的な不均一系水素化触媒として、金属有機構造体 (Metal Organic Framework, MOF) に固定された Pt ナノ粒子が報告されているものの¹⁰、Cu/PS-DBU 触媒の α, β -不飽和カルボニル化合物に対する化学選択性は低かった。

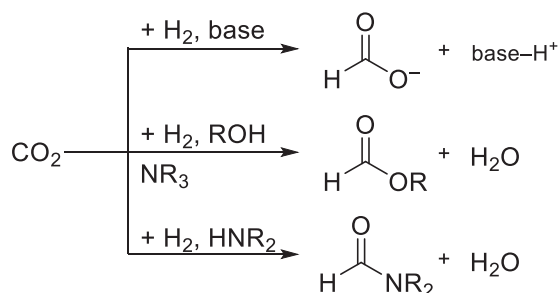
(5) 二酸化炭素の水素化反応

これまで明らかにしたように、新規に合成した Cu/PS-DBU 触媒はケトンやアルデヒドの水素化反応に高い活性を示す。そこで本触媒を難還元性の炭素—酸素不飽和結合の水素化

¹⁰ (a) M. Zhao, K. Yuan, Y. Wang, G. Li, J. Guo, L. Gu, W. Hu, H. Zhao, Z. Tang, *Nature* **2016**, 539, 76. (b) Z. Tian, X. Xiang, L. Xie, F. Li, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2013**, 52, 288. (c) K. R. Kahsar, D. K. Schwartz, J. W. Medlin, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 520. (d) B. Wu, H. Huang, J. Yang, N. Zheng, G. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3440. (e) J. P. Stassi, P. D. Zgolicz, S. R. de Miguel, O. A. Scelza, *J. Catal.* **2013**, 306, 11. (f) G. Kennedy, L. R. Baker, G. A. Somorjai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 3405. (g) C. J. Kliewer, M. Bieri, G. A. Somorjai, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9958.

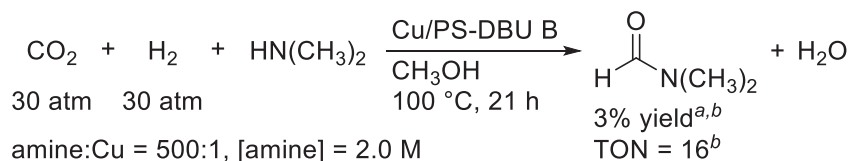
還元に適するため、二酸化炭素の水素化反応を試みた。第一章で紹介したように、二酸化炭素の水素化反応では、反応条件に応じて種々のギ酸誘導体が得られる。Scheme 6-11 に示すように、塩基性条件においてギ酸塩が得られるほか、アルコール性媒体中では、ギ酸との脱水縮合によりギ酸エステルが生成する。これらの反応では、通常水素化を促進するために第三級アミンを添加した条件で行われる。これに対し、第一級あるいは第二級アミンの存在下ではギ酸アミドが生成する。

Scheme 6-11 二酸化炭素の水素化反応により得られるギ酸誘導体

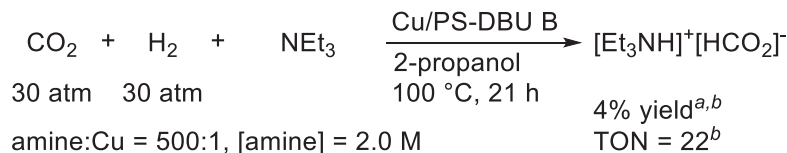
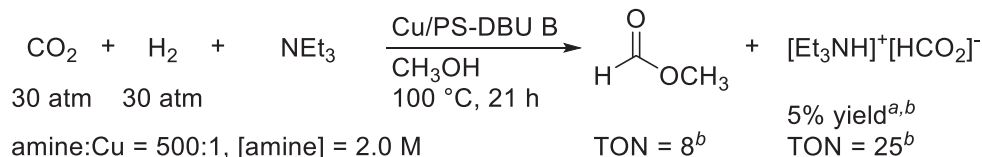


Scheme 6-12 に示すように、Cu/PS-DBU B (0.83 mmol-Cu/g) の Cu に対し、500 当量のアミンを添加し、CO₂ 圧 30 atm、H₂ 圧 30 atm に加圧し、アルコール溶媒中 100 °C で 21 時間加熱撹拌した。その結果、ジメチルアミンを添加した場合、水素化反応とつづくアミンとの脱水縮合により、DMF が添加したアミンに対し 3% 収率で生成した (Scheme 6-12 上段)。しかし、反応混合物のポリマー残渣をろ取して同反応条件の二次試験に供したところ、一次試験より活性が低くなった。第三級アミンのトリエチルアミンを用い、メタノール溶媒中ギ酸メチルの合成を試みたところ、TON = 8 でギ酸メチルが得られた (Scheme 6-12 中段)。しかし同時に、ギ酸のトリエチルアミン塩が添加したアミンに対し 5% 収率、TON = 25 で生成しており、ギ酸メチルよりも収量が多かった。溶媒をメタノールから 2-プロパノールにすると選択的にギ酸塩のみが生成し、メタノール溶媒と同等の収率、TON でギ酸のトリエチルアミン塩が得られた (Scheme 6-12 下段)。反応後のポリマー残渣を二次試験に供しても同等の活性が得られたことから、本反応条件において Cu/PS-DBU が安定的に活性を維持できることが示唆された。

Scheme 6-12 アミン存在下における Cu/PS-DBU による二酸化炭素の水素化反応



■ The resulting polymer residue showed inferior activity (1% yield, TON = 7).

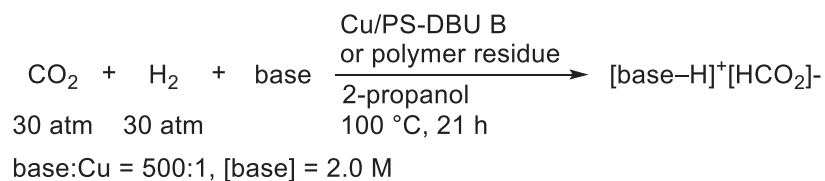


■ The resulting polymer residue showed comparable activity (4% yield, TON = 21).

^aMolar ratio of the product/amine substrate. ^bDetermined by ¹H NMR.

選択的にギ酸塩が得られた 2-プロパノール溶媒中における二酸化炭素の水素化反応について、用いる塩基の種類を検討した。Scheme 6-13 に示すように、種々の塩基の存在下に Cu/PS-DBU B を用いた水素化反応を検討するとともに、反応混合物からポリマー残渣をろ取し、同反応条件の二次試験に供し活性が維持されるか確かめた。Entries 1, 2 のように、トリエチルアミン存在下では、TON が 20 程度で活性を維持する一方、entries 3, 4 のように、DBU を塩基として用いると、一次試験ではトリエチルアミンと比べ高い活性を示すものの、二次試験ではほぼ反応が進行しなかった。DBU は Cu 種への配位力が比較的強固であるため、DBU 存在下では PS-DBU に固定された Cu が溶出していると考えられる。無機塩基の KO^{*t*}-Bu を用いると、ギ酸カリウムが 10%収率、触媒回転数 50 で生成した。二次試験では、活性の低下が見られるものの、7%収率、触媒回転数 30 を示した。

Scheme 6-13 二酸化炭素の水素化反応によるギ酸塩合成における塩基の検討



| entry | Cu cat. | base | yield [%] ^{a,b} | TON ^b |
|-------|-----------------|------------------|--------------------------|------------------|
| 1 | Cu/PS-DBU B | NEt ₃ | 4 | 22 |
| 2 | polymer residue | NEt ₃ | 4 | 21 |
| 3 | Cu/PS-DBU B | DBU | 12 | 58 |
| 4 | polymer residue | DBU | 1 | 3 |
| 5 | Cu/PS-DBU B | KOt-Bu | 10 | 50 |
| 6 | polymer residue | KOt-Bu | 7 | 30 |

^aMolar ratio of the product/initial base.^bDetermined by ¹HNMR.

以上の検討により、Cu/PS-DBU 触媒がケトンやアルデヒドだけでなく、難還元性の二酸化炭素の水素化反応にも活性を示すことが明らかになった。触媒効率の向上を図るにはより詳細な反応条件の検討を要するものの、含窒素塩基であるトリエチルアミン存在下で、PS-DBU に固定された Cu 粒子は繰り返し使用に耐え、活性を維持することがわかった。

第五節 結論

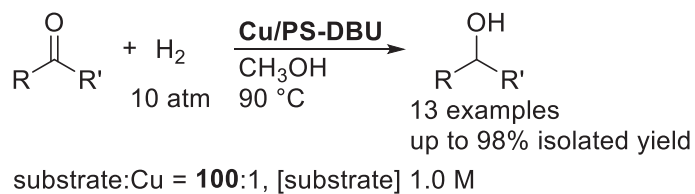
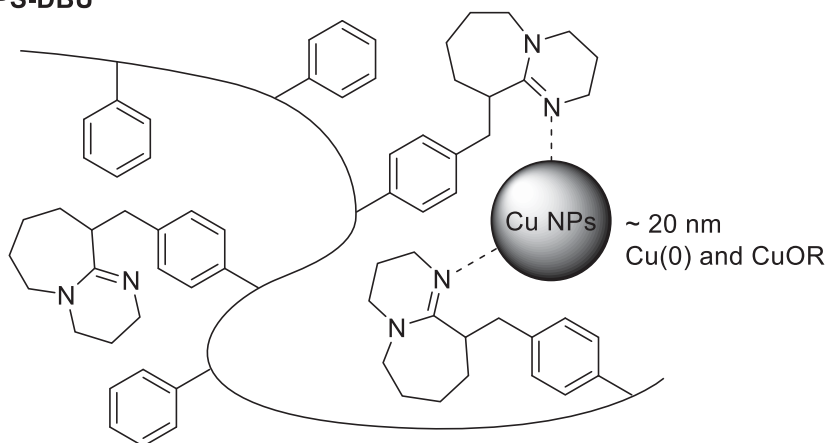
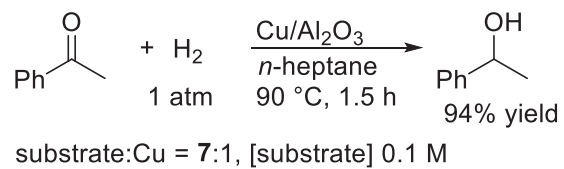
本章では、アミジン類の Cu に対する高い配位力を活かした新たな触媒設計として、ポリマー残基に DBU 構造をもつ DBU 修飾ポリスチレンを用い、Cu 種が固定化された不均一系水素化触媒の創製を試みた。その結果、DBU 修飾ポリスチレンの存在下、Cu(acac)₂ がアセトフェノン水素化触媒としてはたらくことを見いだした。反応後の 1-フェニルエタノールを含む液相を分離後、ポリマー残渣を回収し、再び水素化反応に使用したところ、同じように水素化反応が進行したことから、PS-DBU 上に固定された Cu 種が触媒として機能しつづけていることが示唆された。

別途、事前に Cu(acac)₂ と PS-DBU を水素雰囲気下で加熱攪拌することで、Cu 種が固定された Cu/PS-DBU を調製し、水素化触媒として使用できることもわかった。得られた Cu/PS-DBU の ICP-AES と元素分析の結果から、調製時に添加した Cu の 90%以上が固定化されていることがわかった。また、HAADF-STEM 観察により、ポリマー上に平均粒子径が約 20 nm に制御された Cu ナノ粒子が形成していることを明らかにするとともに、XPS スペクトルの結果から、Cu は 0 価あるいは 1 価の状態で存在しており、ポリマーは DBU 構造を保持していることが裏付けられた。さらに、放射光 XRD ならびに XAFS 解析により、0 価の Cu の存在が確認されたと同時に、1 価種として Cu アルコキシドが含まれていることが示唆された。得られた XANES スペクトルに対し LCF を適用し、Cu アルコキシド種を含む 0 価/1 価比を推定した。

Scheme 6-14 に示すように、調製した Cu/PS-DBU は、種々のケトンおよびアルデヒドの水素化反応に高い活性を示すことも確かめられた。関連研究と比較して、触媒添加量が少ない条件でもケトンの水素化に対して効率よく機能する触媒であることが明らかになった。アセトフェノンの水素化反応を詳細に検討した結果、Cu/PS-DBU 触媒は、反応後直ちに活性を示し、6 回の触媒リサイクル使用試験を通して一定の活性を維持した。Cu の溶液中への溶出や、Cu 粒子径の変化も見られなかったことから、本触媒の PS-DBU による高い Cu 固定化能力と耐久性が裏付けられた。

またトリエチルアミンの存在下、本触媒によって二酸化炭素の水素化反応を行うと、アミン基準収率 4%でギ酸塩が得られた。活性向上の余地はあるものの、含窒素塩基であるトリエチルアミンが存在しても、PS-DBU に固定された Cu 粒子は活性を維持し、繰り返し使用可能であることが明らかになった。

Scheme 6-14

**Cu/PS-DBU****Related example**

N. Ravasio, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3695.

第六章

DBU 修飾ポリスチレン担持 Cu 触媒による炭素—酸素不飽和結合の水素化反応

第七章

総括

有機化合物中の不飽和結合の還元反応は、有機合成化学の分野で重要な変換反応の一つである。特に、分子状水素を水素源として用いた触媒の水素化反応は、化学量論量の金属水素化物による還元比べ、高い原子効率をもたらす低環境負荷型の手法として重要である。不均一系触媒は、反応後の生成物の分離が容易であり、極めて高い活性を示すことなど、実用性に優れた特長があり、バルクケミカルズの商業的生産において広く利用されている。一方、遷移金属錯体による均一系触媒反応は、温和な条件で高選択的な反応を実現できることが知られており、金属に結合した配位子を適切に選択し、金属錯体の電子密度や立体的な高ささを精密に調節する触媒設計が可能である。最近では、両者の枠組みを越えて活性と選択性を両立する触媒開発が進み、熱的に安定で、かつ高活性な遷移金属錯体触媒が見いだされているほか、均一系触媒の開発を通じて得た知見を不均一系触媒に応用する研究アプローチも普及している。触媒的水素化反応が可能な基質は、アルケン、芳香環化合物などの単純炭化水素だけでなく、ヘテロ原子を含む官能基をもつ化合物を含め、還元が困難な「難還元性」分子に対して化学選択性・立体選択性を高度に制御可能な触媒が求められている。

そこで本論文では、炭素—酸素不飽和結合の水素化反応に焦点を当て、温和な条件において効率よく機能する触媒の開発を目的とした。求電子性が低い難還元性基質を還元するための触媒設計指針として、電子供与性の配位子の導入によって触媒金属上の電子密度を高め、高い求核性をもつ金属—ヒドリド種を形成することに主眼をおいた (Figure 7-1)。論文前半では、既にカルボニル化合物の水素化還元実績のある Cp^*Ru 錯体に対し、 σ 供与性が高い新たなプロティックアミンキレート配位子を適用し、難還元性カルボン酸誘導体の水素化反応を検討した。その上で論文後半では、安価で遍在的な 3d 遷移金属として Cu を中心金属とする新規水素化触媒の開発に取り組んだ。

Development of hydrogenation catalysts with high e^- density at metal center

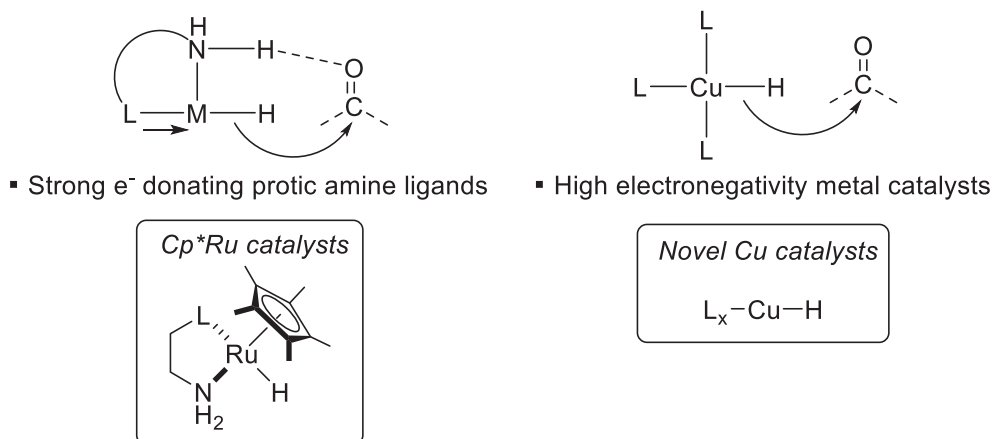


Figure 7-1

第一章では、遷移金属錯体触媒による極性官能基の水素化反応について概観し、さまざまな配位子設計が進み、高い触媒活性と反応選択性をもたらす錯体触媒が開発されてきた経緯を述べた。近年の研究開発の潮流として、(1) 光学活性な配位子を利用した不斉水素化反応の確立、(2) 単純アルケンの水素化反応から難還元性不飽和結合還元への展開、(3) Mn や Fe などの 3d 遷移金属の利用を例に挙げた。

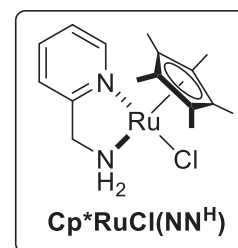
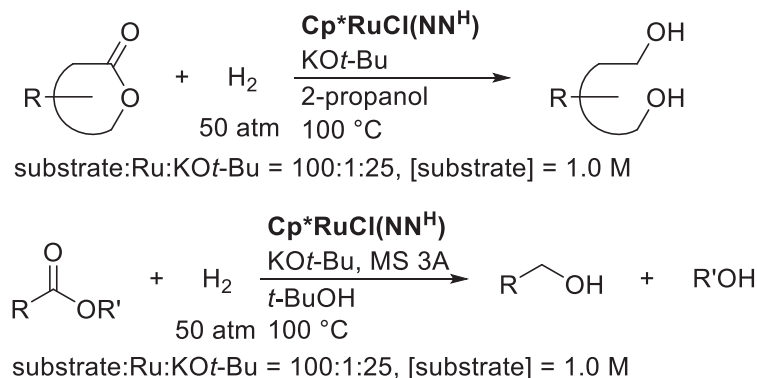
具体的には (2) に関連し、アルデヒドやケトンなどの分極した炭素—酸素不飽和結合の還元について四半世紀にわたる研究展開を整理し、水素化触媒としてプロテックアミンをもつ Ru 錯体が有効であることを論じた。最近の例として、エステルやカルボン酸アミドなどのカルボン酸誘導体やカーボネート、カーバメート、ウレアといった炭酸誘導体、二酸化炭素を含む難還元性化合物の水素化還元、PN^{HP}-ピンサー型配位子をもつ錯体が堅牢かつ高活性な触媒として広く適用できることを紹介した。

また、金属に強固に結合する多座キレート配位子は、一般に置換活性で不安定な 3d 遷移金属錯体を堅牢な触媒として活用するために重要な研究戦略と考えられることを指摘し、Mn、Fe、Co 錯体を中心に水素化錯体触媒の最近の事例をまとめた。一方、不均一系触媒による炭素—酸素結合の水素化反応では、Cu 触媒が主に用いられてきたものの、均一系 Cu 錯体による炭素—酸素結合の水素化反応は限定的であることを踏まえ、カルボン酸誘導体や二酸化炭素など難還元性分子の水素化反応に利用可能な Cu 錯体の開発の意義を述べた。

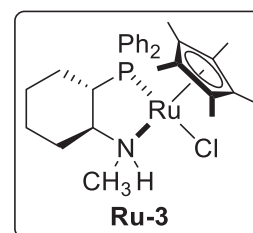
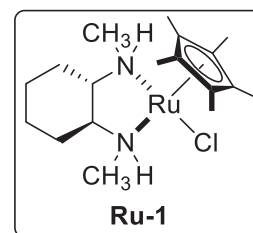
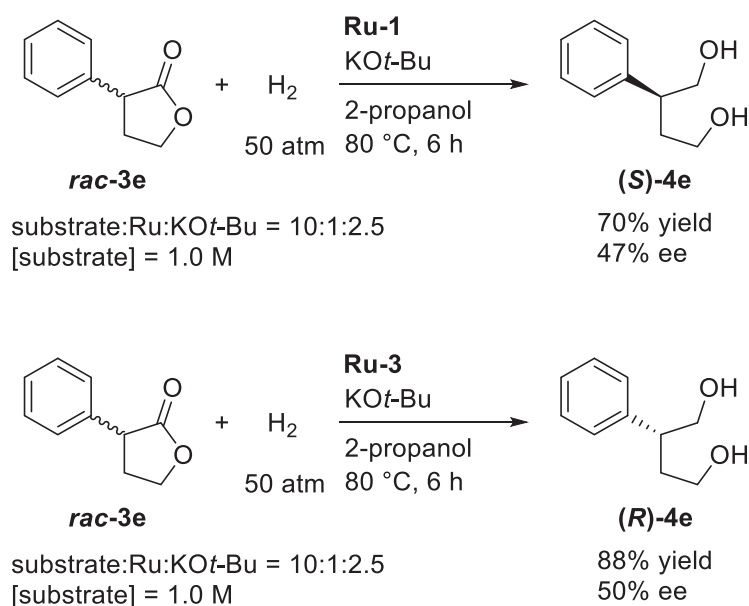
第二章では、プロテックアミンキレート配位子をもつ Cp*Ru 錯体の水素化触媒機能を調べ、エステルおよびラク톤の水素化反応に有効な配位子を明らかにした。アミン—Ru 種の前駆体である Cp*RuCl(isoprene)に対し、種々のキレート配位子と塩基を添加した三元系触媒を検討し、ピコリルアミンあるいは第二級—第二級ジアミンがフタリドの水素化に特に高い活性を示すことを明らかにした。ピコリルアミン配位子は、これまで用いられてきたホスフィノアミンと比べて金属からの π -逆供与が小さく、高い電子供与能を有し、ヒドリドルテニウム中間体の還元力向上に寄与していると考えられる。別途、ピコリルアミンを有する Cp*RuCl(NN^H)錯体を調製し水素化触媒として適用した結果、基質／触媒比 100、KOt-Bu を基質に対し 25 mol%添加し、基質濃度 1.0 M の 2-プロパノールあるいは *t*-ブチルアルコール溶媒中、水素圧 50 atm、反応温度 100 °C の条件で、種々のエステルおよびラクトンが水素化され、高収率でアルコール生成物が得られた (Scheme 7-1)。また、キラルアミン配位子をもつ Cp*Ru 触媒を用い、塩基性条件下、カルボニル α 位に中心性不斉を有するラクトン基質の水素化反応を行うと、動的速度論的光学分割 (DKR) を伴う不斉還元が可能であり、光学活性ジオールが得られることを見いだした (Scheme 7-2)。本不斉反応は単純ラクトンのカルボニル α 位のラセミ化を伴う DKR の初めての例である。種々のキラルキレートアミン配位子を検討した結果、*N,N'*-ジメチルシクロヘキサンジアミン配位子を有する Cp*Ru 触媒 (**Ru-1**) を用いると、 α -フェニル- γ -ブチロラク톤の水素化反応により、最大 47% ee で(*S*)-体の 2-フェニル-1,4-ブタンジオールが得られた。一方、*N*-メチル-2-(ジフェニ

ルホスフィノ)-1-アミノシクロヘキサン配位子を有する Cp^*Ru 触媒 (**Ru-3**) を用いると、50% ee で(*R*)-体のジオールが得られた。

Scheme 7-1



Scheme 7-2



第三章では、Ru 金属への強い電子供与能が期待できる NHC を部分構造としてもつプロテティックアミン—NHC キレート配位子を用い、 Cp^*Ru 触媒がカルボン酸アミドおよびラクタムの水素化反応が温和な条件で進行することを明らかにした。まず、1-メチルイミダゾールから調製可能なアミノエチル側鎖をもつ NHC 前駆体から、新規な $\text{Cp}^*\text{RuBr}(\text{CN}^{\text{H}})$ 錯体の合成に成功した。さらに得られた錯体をカルボニル錯体へと誘導し、NHC 導入による電子的効果を分光学的に調べたところ、第二章で検討したピコリルアミンやホスフィノアミン配位錯体よりも、NHC を有する Ru 錯体の方が金属からカルボニル配位子への逆供与が強く、

金属の電子密度が向上していることが示された (Figure 7-2)。Cp*₂Ru(CN^H)錯体を触媒として用い、基質/触媒比 100、KO^t-Bu を基質に対し 5 mol% 添加し、基質濃度 1.0 M の 2-プロパノール溶媒中、水素圧 25 atm、反応温度 30–90 °C の条件でカルボン酸アミドおよびラクタムの水素化反応を行うと、選択的に炭素—窒素結合が開裂し、加水素分解生成物としてアルコールとアミンが収率よく得られた (Scheme 7-3)。これまで報告された水素化触媒系に比べ、穏やかな温度条件で還元が進行し、本触媒系の極めて高い能力が実験的に裏付けられた。

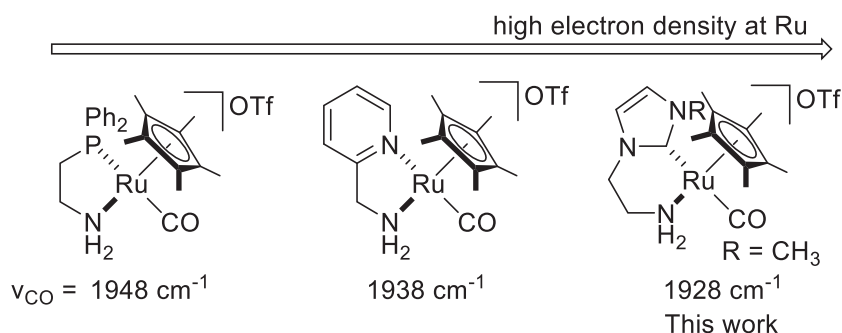
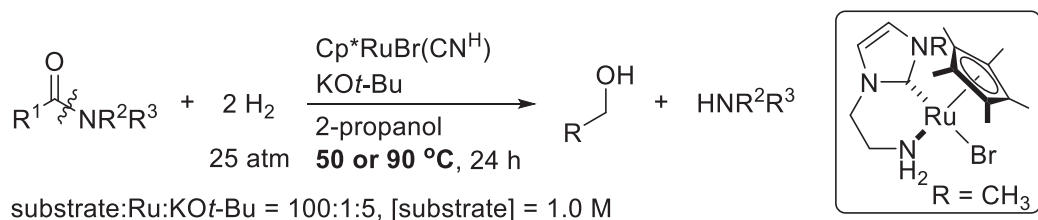
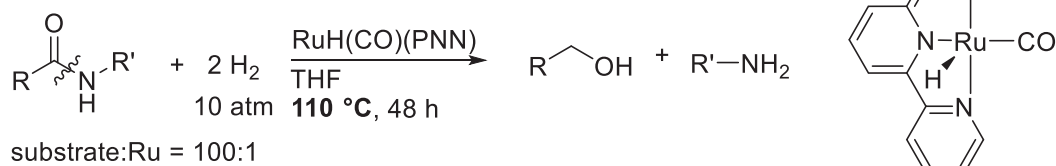


Figure 7-2

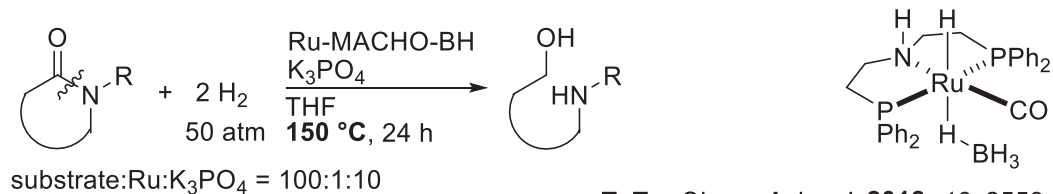
Scheme 7-3



Related examples



D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 16756.

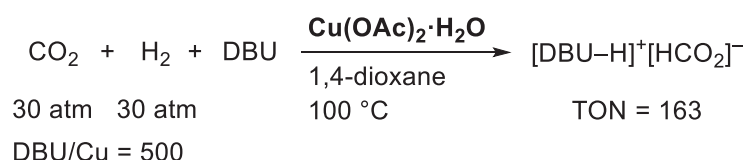


T. Tu, *Chem. Asian J.* **2018**, 13, 2559.

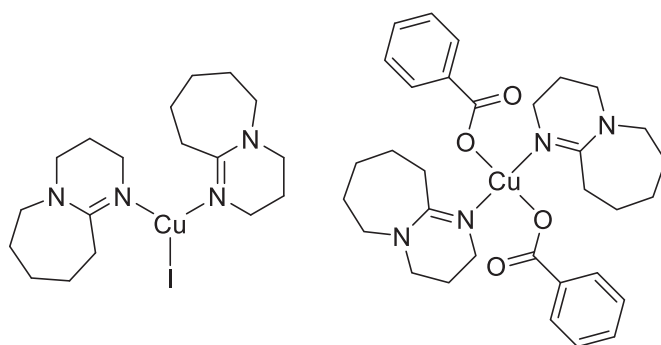
第七章 総括

第四章では、Cu を中心金属とする電子豊富なヒドリド種の形成を期待し、二酸化炭素の水素化反応に有効な Cu 塩と有機塩基からなる二元系触媒を探索した。その結果、Cu(OAc)₂·H₂O に対して DBU を 500 当量添加し、塩基濃度 2.0 M の 1,4-ジオキサン溶媒中、CO₂/H₂ 圧 30/30 atm、反応温度 100 °C の条件で二酸化炭素が水素化され、触媒回転数 (TON) = 163 でギ酸の DBU 塩が得られた (Scheme 7-4)。添加する塩基の塩基性度と触媒活性の間には明確な相関はなく、DBU が特異的に高い活性をもたらすことを明らかにし、均一系 Cu 触媒による二酸化炭素の水素化反応を初めて実現した。さらに、Scheme 7-5 に示す DBU—Cu 錯体を初めて単離構造決定し、この錯体が同等の水素化能力を示すことを確かめた。DBU は、塩基として二酸化炭素の水素化反応の生成物であるギ酸を中和し、反応を熱力学的に促進することに加え、水素分子の不均等開裂過程にも関与し得る。さらに、アミジン構造が配位子としても作用し、Cu 水素化触媒系に特異的な役割を担うことが示唆された。

Scheme 7-4

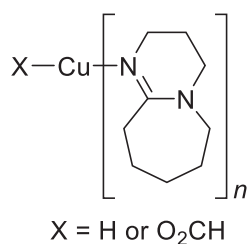


Scheme 7-5

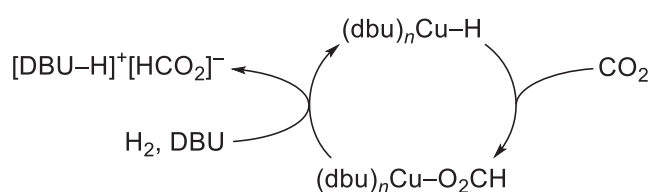


- DBU—Cu complexes were isolated firstly.
- Catalytic activities were displayed comparable to corresponding Cu salts.

Possible Catalyst

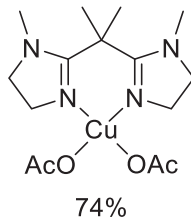
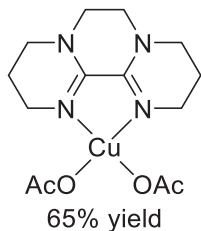


Plausible Mechanism



第五章では、アミジン類の支持配位子としての有用性を立証する目的で、アミジンキレート配位子を有する新規 Cu 錯体を合成し、二酸化炭素の水素化反応を検討した。Cu に強固に結合する多座キレート配位子として、複数のアミジン構造をもつ配位子を着想し、ビスアミジンならびに両端にアミジン構造をもつ新規三座キレート型配位子を調製した。Cu 塩に対する配位挙動を検討した結果、これらの配位子のうち二座キレート性ビスアミジンが $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ に対して配位した単核錯体が収率よく得られ、単離・同定に成功した (Figure 7-3)。三座キレート型配位子からは、CuI との錯形成により、低～中程度の収率で二核錯体を形成した。プロテックアミン部位をもつ三座キレート型 $\text{NN}^{\text{H}}\text{N}$ 配位子の場合、Cu に対してアミン部位は配位しなかったものの、配位数、配位構造が異なる $\text{MnBr}(\text{CO})_5$ に対しては、強固に facial 三座キレート配位することがわかった。Scheme 7-6 に示すように、二座アミジンを有する Cu 錯体に対し DBU を 40000 当量添加し、塩基濃度 2.0 M の 1,4-ジオキサン溶媒中、 CO_2/H_2 圧 20/40 atm、反応温度 100 °C の条件で二酸化炭素が水素化され、触媒回転数 1660 でギ酸の DBU 塩が得られた。ビスアミジン-Cu 触媒は、これまで報告されている均一系 Cu 触媒の中で最も高い触媒活性を示す CAAC-Cu 触媒に匹敵する性能を示し、高い電子供与性をもつアミジンをキレート配位によって強固に結合させ、ヒドリド錯体の求核性を高める触媒設計が妥当であることを裏付ける結果を得た。

bisamidines



amidine-containing tridentate ligands

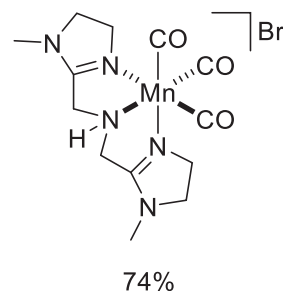
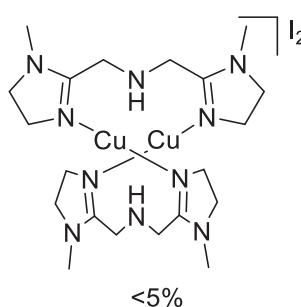
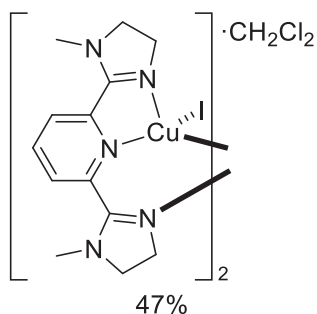
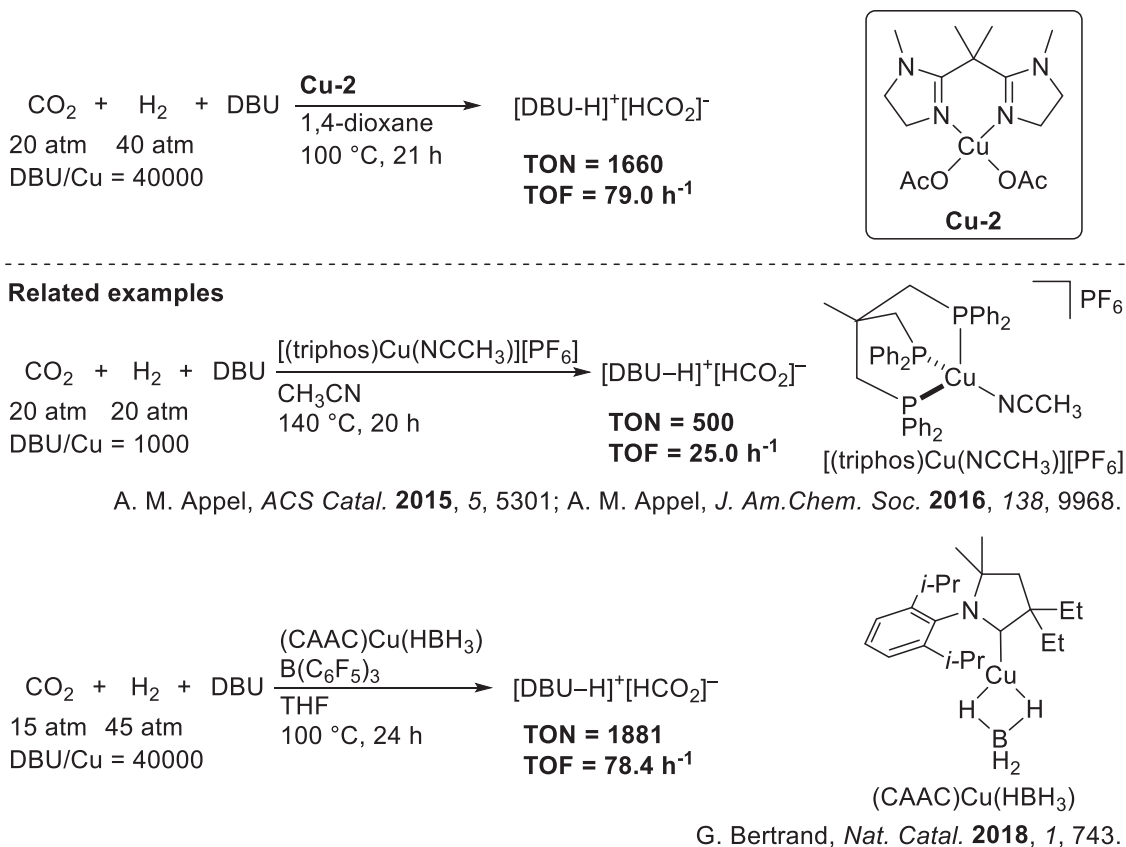


Figure 7-3

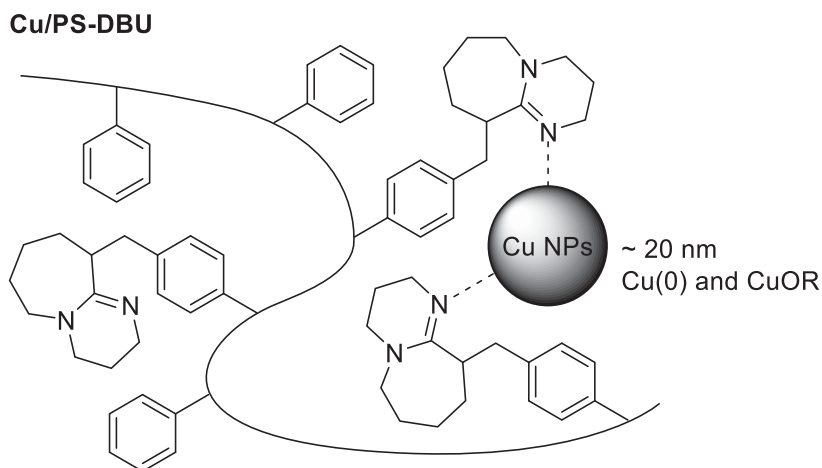
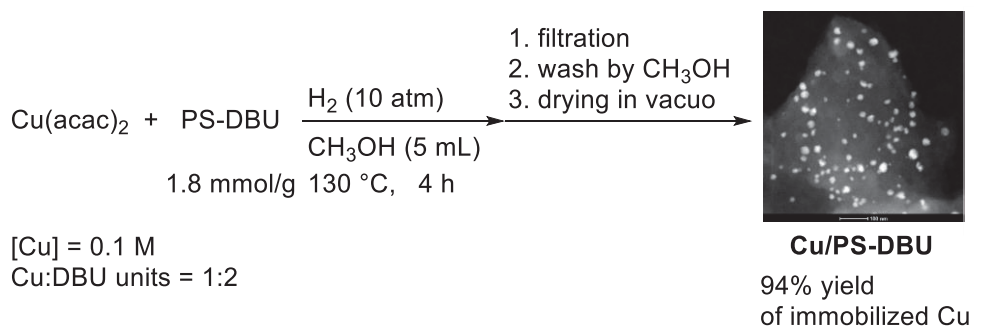
Scheme 7-6



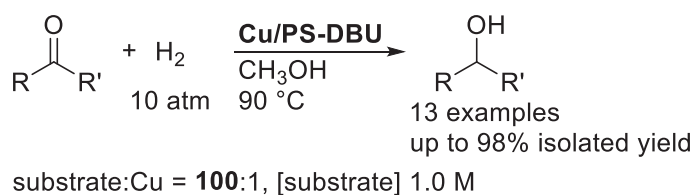
第六章では、アミジン類の優れた Cu に対する配位能力を活かし、ポリマー担体上に DBU 構造をもつ DBU 修飾ポリスチレンを Cu 種の担体とする新たな触媒の創製を試みた。Scheme 7-7 に示すように、DBU 構造を 1.8 mmol/g 含む DBU 修飾ポリスチレンを用いて、0.5 当量の Cu(acac)₂ を添加し、メタノール中、10 atm の水素雰囲気下で加熱攪拌すると、Cu ナノ粒子がポリマー-DBU 上に形成され、調製時に添加した Cu の 90% 以上が固定化されていることがわかった。HAADF-STEM 観察により、ポリマー上に平均粒子径が約 20 nm に制御された Cu ナノ粒子が観察され、XPS による構成元素の同定の結果、Cu ナノ粒子は、0 価あるいは 1 価の状態で存在していることが判明し、ポリマーは DBU 構造を維持していることがわかった。さらに、放射光 XRD ならびに XAFS 解析により、0 価の Cu のほかに 1 価種として Cu アルコキシドが含まれていることが示唆された。この Cu ナノ粒子 (Cu/PS-DBU) を触媒に用いると、種々のケトン基質が、基質／触媒比 100、水素圧 10 atm、反応温度 90 °C、基質濃度 1.0 M のメタノール溶媒中で水素化され、ろ過と溶媒留去の後処理操作のみで対応するアルコールが高収率かつ高純度で単離された (Scheme 7-8)。関連する不均一系 Cu 触媒と比較して、触媒添加量が少ない条件でもケトンの水素化に対して効率よく機能する触媒であることが実験的に示された。また、アセトフェノンの水素化に対し、本触媒は 6 回の繰り返し使用に耐え、Cu 触媒は溶媒中に溶出しない堅牢性を示した。さらに本触媒を用い、

トリエチルアミンを塩基として二酸化炭素の水素化反応を行うと、アミン基準収率 4%でギ酸塩が得られた。配位性塩基の存在下でも、Cu/PS-DBU は繰り返しの使用に耐え活性を維持することが明らかになり、PS-DBU による高い Cu 固定化能力と耐久性が裏付けられた。

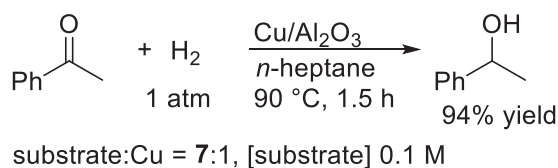
Scheme 7-7



Scheme 7-8



Related example



N. Ravasio, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3695.

以上、本論文では、 Cp^*Ru 錯体ならびに Cu 触媒の機能を精密制御する配位子として、プロテックアミンをもつ NN^{H} キレート配位子、NHC を有する CN^{H} キレート配位子、DBU およびそのポリマー担持体、二座キレート型ビスアミジン配位子を開発し、これら一連の含窒素ヘテロ環構造をもつ触媒を、エステル、カルボン酸アミド、二酸化炭素に代表される難還元性カルボニル化合物の触媒的水素化反応に適用した (Figure 7-4)。NHC やアミジンユニットに由来する強い電子供与性、キレート構造にもとづいた強い配位力などの特性は、水素化反応で想定されるヒドリド触媒種の分解を抑制し、高い求核性を付与すると考えられる。その結果、本論文で新たに開発した触媒が、従来の触媒に比べて高い触媒活性、耐久性を示すことが明らかになった。

Development of hydrogenation catalysts with high e^- density at metal center

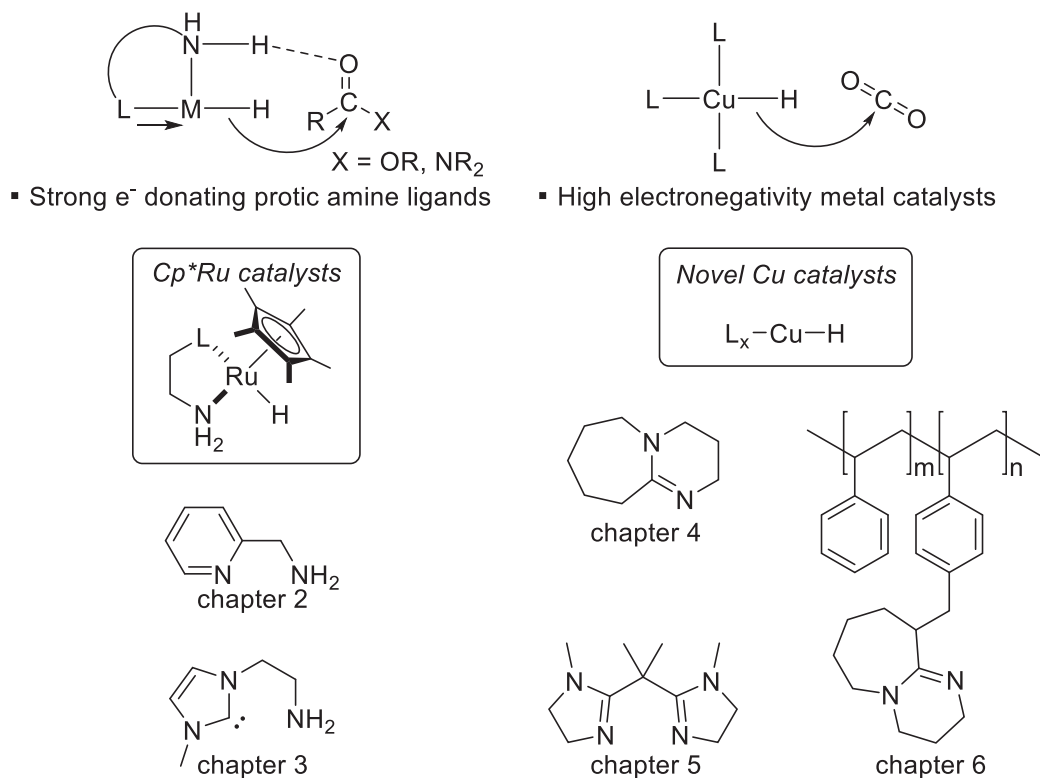


Figure 7-4

これらの研究結果より、比較的求電子性に乏しいカルボニル化合物の水素化反応に際して、電子供与性の含窒素ヘテロ環構造の導入が、金属によらず、また均一系、不均一系触媒に共通する効果的な触媒設計コンセプトであることを明確に示すことができた。

第八章

実験項

Experimental

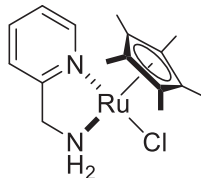
General Procedures

All manipulations of oxygen and moisture-sensitive materials were conducted under purified argon atmosphere (BASF-Catalyst R3-11) using standard Schlenk techniques. All reactions were performed in commercially available anhydrous solvents (Kanto Chemical Co., Ltd.) unless otherwise noted. Solid compounds were used as delivered or prepared. Liquid compounds were distilled under reduced pressure and stored under argon atmosphere. Distilled solvents were dried by refluxing over CaH_2 (2-propanol, *t*-butyl alcohol and *n*-hexane), P_2O_5 (acetonitrile and CH_2Cl_2) or Na/benzophenone (THF and diethyl ether), and stored under argon. Column chromatography was performed using Fuji Silysia silica gel FL100D (neutral) eluting with ethyl acetate and *n*-hexane. NMR spectra were recorded using CDCl_3 at 25 °C on JEOL LA 300 and ECX 400 spectrometers for ^1H (referenced to external $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ via the residual protio impurities), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (referenced to the solvent resonance), ^{19}F (referenced to external $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ at -76.5 ppm), and $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (referenced to external 85% H_3PO_4) signals. Analytical chiral HPLC was performed with a JASCO Gulliver system with UV detector. Optical rotation was performed with a JASCO DIP-370. Recyclable preparative high-performance liquid chromatography (HPLC) was performed on a Japan Analytical Industry LC-9225 NEXT system equipped with JAIGEL-1H and -2H columns using CHCl_3 containing 0.5 % triethylamine as eluent at a flow rate of 14 mL min⁻¹. Elemental analyses were performed on a Perkin-Elmer 2400II CHN analyzer. The electrospray ionization high resolution mass spectrum (ESI-HRMS) was acquired with Bruker Daltonics micrOTOF II and JEOL JMS-T100LC spectrometers. Gas chromatography (GLC) was conducted with a SHIMADZU GC-17A with a flame ionization detector using He as carrier gas. X-ray single crystal structural analyses were made on a Rigaku Varimax diffractometer using graphite monochromated $\text{MoK}\alpha$ radiation. X-ray photoelectron spectroscopy (XPS) was carried out on a Thermo Fisher Scientific VG Theta Probe spectrometer equipped with a monochromatic $\text{AlK}\alpha$ source. Peak binding energies were referenced to the C 1s peak at 284.6 eV. High-angle annular dark-field scanning transmission electron microscopy (HAADF-STEM) images were obtained using FEI TITAN80-300 operating at 200 kV, after the samples were dispersed on Mo grids by wet process. Energy dispersive X-ray (EDX) spectra of the images were carried out on an EDAX r-TEM/SuperUTW detector. Inductively coupled plasma-atomic emission spectroscopy (ICP-AES) and -mass spectrometry (ICP-MS) analyses were performed on a SHIMADZU ICPS-8100 and PerkinElmer ELAN DRC II, respectively, after the analytical solutions were prepared by ashing of the samples.

Chapter 2

Preparation of Ru Complexes

Cp*RuCl(isoprene) [148657-53-8] was prepared according to reported procedure.¹

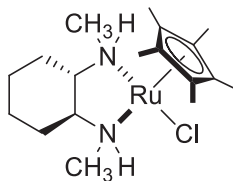
Cp*RuCl(2-picolylamine) (Cp*RuCl(NN^H))

To a solution of Cp*RuCl(isoprene) (374.5 mg, 1.10 mmol) in CH₂Cl₂ (6.0 mL) was added dropwise a solution of 2-picolylamine (119.0 mg, 1.10 mmol) in CH₂Cl₂ (6.0 mL) within a period of 60 min at room temperature. The resulting solution was stirred for additional 2 h and concentrated *in vacuo*. The residue was washed with *n*-hexane (3.0 mL) and diethyl ether (3.0 mL) to give the title compound as a brown powder (408.3 mg, 97% yield). The complex (about 10 mg) was recrystallized from distilled CH₂Cl₂ (2 mL) and distilled *n*-hexane (18 mL) to give dark red/prism crystals suitable for X-ray diffraction study.

¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 1.61 (s, 15H), 3.85–4.20 (m, 2H), 7.10–7.25 (m, 2H), 7.50–7.60 (m, 1H), 8.96 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H).

¹³C{¹H} NMR (CD₂Cl₂) δ 10.1, 51.3, 73.5, 119.7, 123.3, 134.4, 153.0, 159.3.

Anal. Calcd for C₁₆H₂₃ClN₂Ru: C, 50.59; H, 6.10; N, 7.37. Found: C, 50.28; H, 6.05; N, 7.30.

Cp*RuCl[(1*S*,2*S*)-*N,N'*-Dimethylcyclohexane-1,2-diamine] (Ru-1)

To a solution of Cp*RuCl(isoprene) (220.9 mg, 0.65 mmol) in distilled CH₂Cl₂ (15 mL) was added one portion a solution of (1*S*,2*S*)-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (TCI D2460, 94.0 mg, 0.66 mmol) in distilled CH₂Cl₂ (5 mL) at room temperature under argon atmosphere. The resulting solution was stirred for 3 h and concentrated *in vacuo*. The residue was washed with distilled *n*-hexane (15 mL) and distilled diethyl ether (15 mL × 2), and purified by recrystallization with distilled CH₂Cl₂ (0.5 mL) and distilled hexane (20 mL) to give **Ru-1** as orange/platelet crystals (231.1 mg, 0.56 mmol, 86% yield).

¹H NMR (399.78 MHz, CD₂Cl₂) δ 0.70–0.84 (m, 2H), 1.00–1.14 (m, 2H), 1.54 (s, 15H), 1.63–1.73 (m, 2H), 1.76–1.92 (m, 2H), 2.34–2.40 (m, 2H), 2.45 (brs, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.94 (brs, 1H), 2.98 (s,

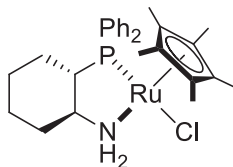
¹ P. J. Fagan, W. S. Mahoney, J. C. Calabrese, I. D. Williams, *Organometallics* **1990**, 9, 1843.

3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.53 MHz, CD_2Cl_2) δ 10.2, 24.7, 30.4, 37.3, 39.3, 62.9, 68.0, 70.8.

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{Ru}$: C, 52.22; H, 8.03; N, 6.77. Found: C, 51.91; H, 8.25; N, 6.85.

$\text{Cp}^*\text{RuCl}[(1S,2S)\text{-}2\text{-(diphenylphosphino)-1-aminocyclohexane}]$ (Ru-2**)**



To a solution of $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{isoprene})$ (169.3 mg, 0.50 mmol) in distilled CH_2Cl_2 (15 mL) was added dropwise a solution of $(1S,2S)\text{-}2\text{-(diphenylphosphino)-1-aminocyclohexane}$ (Strem 15-7154, 141.1 mg, 0.50 mmol) in distilled CH_2Cl_2 (5 mL) within a period of 30 min at room temperature under argon atmosphere. The resulting solution was stirred for additional 1 h and concentrated *in vacuo*. The residue was washed with *n*-hexane (5 mL) and diethyl ether (15 mL), to give **Ru-2** (226.9 mg, 0.41 mmol, 82% yield). The obtained powder was purified by recrystallization from distilled CH_2Cl_2 (1 mL) and distilled diethyl ether (19 mL) to give orange/prism crystals.

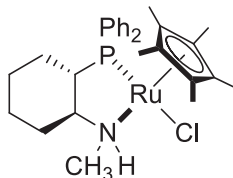
^1H NMR (399.78 MHz, CD_2Cl_2) δ 0.70–0.80 (m, 1H), 1.04–1.22 (m, 2H), 1.24–1.34 (m, 2H), 1.51 (s, 15H), 1.68 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.72–1.80 (m, 1H), 1.96 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.18–2.24 (m, 1H), 2.32–2.44 (m, 1H), 2.90–2.96 (m, 1H), 3.20–3.26 (m, 1H), 7.25–7.29 (m, 2H), 7.31–7.36 (m, 3H), 7.40–7.45 (m, 3H), 7.70–7.78 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.53 MHz, CD_2Cl_2) δ 10.1 (s), 25.3 (s), 25.9 (d, $J = 4.8$ Hz), 28.6 (d, $J = 5.7$ Hz), 39.4 (d, $J = 11.5$ Hz), 43.8 (d, $J = 19.1$ Hz), 60.7 (d, $J = 11.5$ Hz), 80.8 (d, $J = 2.0$ Hz), 127.6–136.0 (m).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (161.83 MHz, CD_2Cl_2) δ 68.0 (s).

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{ClNPRu}$: C, 60.58; H, 6.72; N, 2.52. Found: C, 60.83; H, 6.91; N, 2.74.

$\text{Cp}^*\text{RuCl}[(1S,2S)\text{-}N\text{-methyl-2-(diphenylphosphino)-1-aminocyclohexane}]$ (Ru-3**)**



To a solution of $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{isoprene})$ (170.8 mg, 0.50 mmol) in distilled CH_2Cl_2 (15 mL) was added dropwise a solution of $(1S,2S)\text{-}N\text{-methyl-2-(diphenylphosphino)-1-aminocyclohexane}$ (132.5 mg, 0.45 mmol) in distilled CH_2Cl_2 (5 mL) within a period of 30 min at room temperature under argon atmosphere. The resulting solution was stirred for additional 2 h and concentrated *in vacuo*. The residue was washed with distilled *n*-hexane (15 mL) and distilled diethyl ether (15 mL \times 3), to give

Ru-3 (122.4 mg, 0.22 mmol, 48% yield). The obtained powder was purified by recrystallization from distilled CH_2Cl_2 (1 mL) and distilled *n*-hexane (19 mL) to give orange/prism crystals.

^1H NMR (399.78 MHz, CD_2Cl_2) δ 0.35–0.47 (m, 1H), 0.82–0.97 (m, 2H), 1.08–1.17 (m, 2H), 1.44 (d, $J = 1.4$ Hz, 15H), 1.64–1.69 (m, 1H), 1.81–1.86 (m, 1H), 1.90–1.98 (m, 1H), 2.12–2.20 (m, 1H), 2.51–2.57 (m, 1H), 3.02 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 3.08–3.16 (m, 1H), 7.36–7.43 (m, 6H), 7.49–7.54 (m, 2H), 7.64–7.69 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.53 MHz, CD_2Cl_2) δ 10.4 (s), 25.4 (s), 25.9 (d, $J = 4.8$ Hz), 28.2 (d, $J = 6.7$ Hz), 32.5 (d, $J = 12.4$ Hz), 41.7 (s), 43.5 (d, 20.1 Hz), 65.8 (d, $J = 12.5$ Hz), 81.2 (d, $J = 2.9$ Hz), 127.5–134.6 (m).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (161.83 MHz, CD_2Cl_2) δ 66.9 (s).

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{ClNPRu} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 60.25; H, 6.97; N, 2.42. Found: C, 60.24; H, 6.93; N, 2.62.

Preparation of Ligands

5b, **5c**, **5i**, **5k**, and **5l** were prepared according to the reported procedure.²

2-(Diphenylphosphino)-*N*-methylethanamine (5b) [350021-81-7],

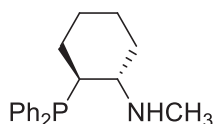
2-(Diphenylphosphino)-*N,N*-dimethylethanamine (5c) [29679-67-2],

(*S*)-(+)-2-Aminomethylpiperidine (5i) [-], **(1*S*,2*S*)-*N,N'*-Dimethyl-1,2-diphenylethylenediamine (5k)** [70749-06-3], **(1*S*,2*S*)-(+)-*N,N'*-Dimethylcyclohexane-1,2-diamine (5l)** [87583-89-9].

5a, **5d–h**, **5j**, and **5m** were commercially available and used without further purification.

2-(Diphenylphosphino)ethylanamine (5a) [4848-43-5]: Aldrich 43162, **2-Picolylamine (5d)** [3731-51-9]: TCI A1161, ***N,N*-Dimethylethylenediamine (5e)** [108-00-9]: TCI D0719, ***N,N'*-Dimethylethylenediamine (5f)** [110-70-3]: TCI D0720, ***N*-Methylethylenediamine (5g)** [109-81-9]: TCI M0518, **Ethylenediamine (5h)** [107-15-3]: TCI E0077, **(1*S*,2*S*)-(-)-1,2-Diphenylethylenediamine (5j)** [29841-69-8]: TCI D2175, **(1*S*,2*S*)-(+)-2-(Diphenylphosphino)-1-aminocyclohexane (5m)** [452304-63-1]: Strem 15-7154.

(1*S*,2*S*)-(+)-*N*-Methyl-2-(diphenylphosphino)-1-aminocyclohexane (5n)



A solution of (1*S*,2*S*)-(+)-2-(diphenylphosphino)-1-aminocyclohexane (Strem 15-7154, 368.8 mg, 1.30 mmol) in ethyl formate (TCI F0053, 10 mL) was refluxed overnight under argon atmosphere. The resulting solution was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in distilled THF (10

² M. Ito, M. Hirakawa, A. Osaku, T. Ikariya, *Organometallics* **2003**, 22, 4190.

mL). To this mixture was added LiAlH₄ (Acros 37732, 2.4 M in THF, 0.8 mL, 1.92 mmol) at room temperature and the resulting solution was refluxed overnight. After the reaction mixture was quenched by adding Na₂SO₄·10H₂O at 0 °C until evolution of gaseous materials ceased, the insoluble materials were removed by filtration through Celite 545, using distilled diethyl ether, under argon atmosphere. The filtrate was concentrated *in vacuo* and distilled by bulb-to-bulb distillation to give the title compound (299.5 mg, 77% yield).

¹H NMR (399.78 MHz, CDCl₃) δ 0.92–1.03 (m, 1H), 1.13–1.32 (m, 3H), 1.64–1.79 (m, 3H), 1.95 (brs, 1H), 2.13–2.31 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 7.27–7.36 (m, 6H), 7.41–7.49 (m, 4H).

¹³C {¹H} NMR (100.53 MHz, CDCl₃) δ 24.0 (s), 25.9 (d, *J* = 3.9 Hz), 26.8 (s), 31.8 (d, *J* = 6.7 Hz), 33.6 (s), 40.2 (d, *J* = 14.3 Hz), 59.7 (d, *J* = 13.4 Hz), 127.8–136.9 (m).

³¹P {¹H} NMR (161.83 MHz, CDCl₃) δ -8.3.

HRMS (EI) calcd for C₁₉H₂₄NP 297.1646, found 297.1646.

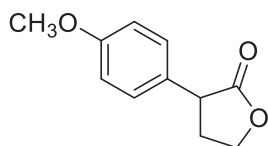
Preparation of Substrates

α-Phenyl-γ-butyrolactone (3e) [6836-98-2] was prepared starting from diethyl phenylmalonate (Aldrich 111996) and 2-(2-bromoethoxy)tetrahydro-2H-pyran (Aldrich 475394) according to the reported method.³ **α-(4-Trifluoromethylphenyl)-γ-butyrolactone (3f)** [524937-59-5] was prepared from 4-(trifluoromethyl)phenylacetic acid (Aldrich 233021) according to the literature procedure.⁴ **α-Phenyl-δ-valerolactone (3l)** [13019-37-9, 112607-09-7] was prepared from phenylacetic acid (Aldrich P16621) according to the published procedure.⁵

1a–g and **3a–d** were commercially available and stored according to general procedure.

Ethyl benzoate (1a) [93-89-0]: TCI B0069, **Isopropyl benzoate (1b)** [939-48-0]: TCI B0073, **Tertiarybutyl benzoate (1c)** [774-65-2]: TCI B0067, **Methyl benzoate (1d)** [93-58-3]: TCI B0074, **Phenyl benzoate (1e)** [93-99-2]: Aldrich 142719, **Methyl pyridine-2-carboxylate (1f)** [2459-07-6]: TCI P0423, **Ethyl 3-phenylpropionate (1g)** [2021-28-5]: TCI P1304, **Phthalide (3a)** [87-41-2]: TCI P0401, **γ-Nonanolactone (3b)** [104-61-0]: TCI N0285, **δ-Hexanolactone (3c)** [823-22-3]: TCI H0759, **3,4-Dihydrocoumarin (3d)** [119-84-6]: TCI P1223.

α-(4-Methoxyphenyl)-γ-butyrolactone (3g)



³ S. R. Gerald, PCT WO 94/12487.

⁴ A. H. Mermerian, G. C. Fu, *J. Am Chem. Soc.* **2003**, 125, 4050.

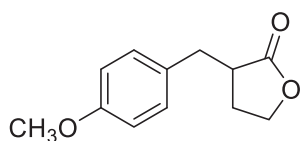
⁵ Y. Ishii, K. Osakada, T. Ikariya, M. Saburi, S. Yoshikawa, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2034.

This compound was prepared according to the reported method⁶ as follows: To a solution of 4-methoxyphenylacetic acid (Aldrich M19201, 0.83 g, 5.0 mmol) in THF (20 mL) was added a solution of hexyllithium in hexane (Aldrich 468568, 2.3 M, 4.3 mL, 10 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring at the same temperature for 1 h, the reaction mixture was warmed up and 2-(2-bromoethoxy)tetrahydro-2H-pyran (Aldrich 475394, 1.15 g, 5.5 mmol) was added at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Then the resulting mixture was stirred at $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 18 h and quenched by adding 1 N NaOH aq. (25 mL). The aqueous layer was separated and acidified by adding 5 N HCl aq. until the pH reached ca. 1. Then the mixture is diluted with THF and stirred for 1 h at $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. The resulting mixture was extracted with diethyl ether and the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , and filtered through a pad of Celite. The filtrate was evaporated and the residue (1.0 g) was purified by silica gel chromatography (Fuji Silysia FL100D neutral) and subsequent bulb-to-bulb distillation to give **3g** as a colorless oil (0.49 g, 51% yield).

^1H NMR δ 2.35–2.42 (m, 1H), 2.61–2.71 (m, 1H), 3.70–3.76 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.30–4.35 (m, 1H), 4.40–4.45 (m, 1H), 6.89 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H) 7.19 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR δ 31.5, 44.6, 55.2, 66.4, 114.2, 128.5, 128.9, 158.9, 177.7.

General procedure for the preparation of α -benzylic- γ -butyrolactones (**3h–3k**)



The preparation of α -(*p*-methoxybenzyl)- γ -butyrolactone (**3i**) is illustrative: To a solution of 4-methoxyphenylboronic acid (Aldrich 417599, 2.51 g, 16.5 mmol) and $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ (Aldrich 227951, 0.37 g, 0.75 mmol) in degassed aqueous 1,4-dioxane (6/1 v/v, 50 mL) was added α -methylene- γ -butyrolactone (TCI M0907, 1.55 g, 15.8 mmol) and triethylamine (2.3 mL, 16.5 mmol). The orange solution was stirred at $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 15 h, and white precipitates were gradually formed. The resulting mixture was quenched with 1 M citric acid aq. (20 mL) and extracted with ethyl acetate (70 mL \times 3). The organic layer was washed with brine (200 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered through a silica plug, and evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography (Fuji Silysia FL100D neutral, 65 g) eluting with gradient mixtures of *n*-hexane/ethyl acetate (100/0 to 50/50) followed by bulb-to-bulb distillation to give **3i** as a colorless oil, which became solidified upon standing (2.33 g, 71 % yield).

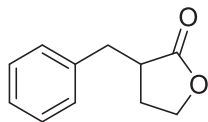
^1H NMR δ 1.95–2.03 (m, 1H), 2.20–2.28 (m, 1H), 2.73 (dd, $J = 13.4, 9.1\text{ Hz}$, 1H), 2.77–2.90 (m, 1H), 3.16 (dd, $J = 13.4, 4.0\text{ Hz}$, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.11–4.23 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.12 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H).

⁶ J. D. Rosen, T. D. Nelson, M. A. Huffman, J. M. McNamara, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 365.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR δ 27.8, 35.1, 41.2, 55.2, 66.5, 114.0, 129.8, 130.3, 158.4, 178.8.

Spectral data for **3i** were identical to those reported.⁷

α -benzyl- γ -butyrolactone (3h)



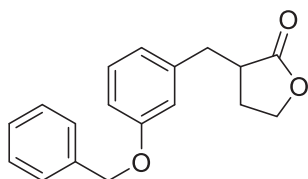
Following the general procedure, the reaction of α -methylene- γ -butyrolactone (1.56 g, 15.9 mmol) with phenylboronic acid (TCI B0857, 2.01 g, 16.5 mmol) was performed in degassed aqueous 1,4-dioxane (6/1 v/v, 50 mL) containing $[\text{RhCl}(\text{cod})_2]$ (0.37 g, 0.75 mmol) and triethylamine (2.3 mL, 16.5 mmol) at 30 °C for 20 h (2.57 g, 92% yield, oil).

^1H NMR δ 1.94–2.04 (m, 1H), 2.21–2.28 (m, 1H), 2.75 (dd, J = 13.7, 9.5 Hz, 1H), 2.81–2.89 (m, 1H), 3.25 (dd, J = 13.7, 4.0 Hz, 1H), 4.11–4.25 (m, 2H), 7.20–7.26 (m, 3H), 7.29–7.33 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR δ 28.0, 36.1, 41.0, 66.5, 126.7, 128.6, 128.8, 138.4, 178.7.

Spectral data for **3h** were identical to those reported.⁸

α -(m-benzyloxybenzyl)- γ -butyrolactone (3j)



Following the general procedure, the reaction of α -methylene- γ -butyrolactone (1.50 g, 15.3 mmol) with 3-(benzyloxy)phenylboronic acid (Aldrich 526339, 3.76 g, 16.5 mmol) was performed in degassed aqueous 1,4-dioxane (6/1 v/v, 50 mL) containing $[\text{RhCl}(\text{cod})_2]$ (0.37 g, 0.75 mmol) and triethylamine (2.3 mL, 16.5 mmol) at 30 °C for 16 h (4.01 g, 93% yield, oil).

^1H NMR δ 1.90–2.00 (m, 1H), 2.17–2.25 (m, 1H), 2.71 (dd, J = 13.7, 9.5 Hz, 1H), 2.78–2.86 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 13.7, 4.0 Hz, 1H), 4.10–4.16 (m, 1H), 4.19–4.24 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 6.81–6.88 (m, 3H), 7.21–7.26 (m, 1H), 7.31–7.44 (m, 5H).

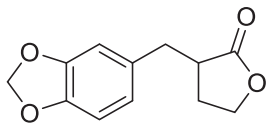
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR δ 28.0, 36.1, 41.0, 66.5, 69.9, 113.0, 115.5, 121.4, 127.5, 127.9, 128.6, 129.7, 136.9, 140.0, 158.9, 178.6.

HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 282.1256, found 282.1256.

⁷ A. Arcadi, M. Chiarini, F. Marinelli, Z. Berente, L. Kollár, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3165.

⁸ X. Verdaguer, M. C. Hansen, S. C. Berk, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8552.

α -(3,4-methylenedioxyphenylmethyl)- γ -butyrolactone (3k)



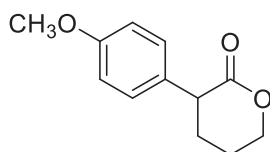
Following the general procedure, the reaction of α -methylene- γ -butyrolactone (1.41 g, 14.4 mmol) with 3,4-(methylenedioxy)phenylboronic acid (Aldrich 499994, 2.74 g, 16.5 mmol) was performed in degassed aqueous 1,4-dioxane (6/1 v/v, 50 mL) containing $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ (0.37 g, 0.75 mmol) and triethylamine (2.3 mL, 16.5 mmol) at 30 °C for 15 h (2.16 g, 68% yield, oil).

^1H NMR δ 1.93–2.04 (m, 1H), 2.21–2.29 (m, 1H), 2.70 (dd, J = 13.8, 9.2 Hz, 1H), 2.75–2.83 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 13.8, 4.3 Hz, 1H), 4.12–4.18 (m, 1H), 4.21–4.26 (m, 1H), 5.94 (s, 2H), 6.64 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR δ 27.8, 35.7, 41.2, 66.5, 100.9, 108.3, 109.2, 121.9, 132.0, 146.3, 147.8, 178.6.

HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$ 220.0736, found 220.0736.

α -(4-Methoxyphenyl)- δ -valerolactone (3m)

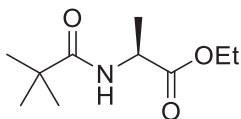


According to the published method⁶, this compound was obtained by the DBU-mediated ring-closure of 5-chloro-2-(4-methoxyphenyl)pentanoic acid, which was prepared by reaction of 4-methoxyphenylacetic acid (Aldrich M19201, 0.83 g, 5.0 mmol) with hexyllithium (Aldrich 468568, 2.3 M, 4.3 mL, 10 mmol), and 1-bromo-3-chloropropane (0.87 g, 5.5 mmol) in dehydrated THF (20 mL), in 44% yield (0.45 g).

^1H NMR δ 1.90–2.10 (m, 3H), 2.17–2.30 (m, 1H), 3.60–3.75 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.35–4.46 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR δ 22.0, 28.2, 46.2, 55.3, 69.0, 114.1, 129.2, 130.9, 158.8, 172.8.

(S)-N-Pivaloylalanine ethyl ester ((S)-1k)



To a solution of (S)-alanine ethyl ester hydrochloride (Aldrich 855669, 3.25 g, 21.2 mmol) and triethylamine (9.0 mL, 64.2 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (40 mL) was added dropwise a solution of pivaloyl chloride (TCI P0677, 2.63 g, 21.8 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (10 mL) within a period of 30 min at 0 °C. The resulting mixture was stirred for additional 2 hours and washed with water,

saturated NH_4Cl aq, and brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered through a cotton plug, and concentrated *in vacuo* to give the title compound (3.30 g, 77% yield) as a white solid. Analytically pure sample was obtained by column chromatography on silica gel using hexane and ethyl acetate as eluent.

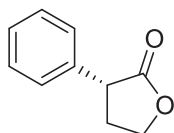
^1H NMR (297.60 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (s, 9H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.40 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.54 (dq, $^3J = 7.1$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, 1H), 6.19 (brs, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.53 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 18.5, 27.4, 38.5, 48.0, 61.4, 173.4, 177.9.

Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: C, 59.68; H, 9.52; N, 6.96. Found: C, 59.73; H, 9.67; N, 7.00.

Enantiomeric excess was determined as >99% by GLC (Varian CP-Chirasil-Dex CB column (df = 0.25 mm i.d. \times 25 m; column temperature was increased from 80 $^\circ\text{C}$ to 130 $^\circ\text{C}$ with a rate of 1.0 $^\circ\text{C}/\text{min}$), $R_t = 31.7$ min for the (*S*)-isomer).

(*R*)- α -Phenyl- γ -butyrolactone ((*R*)-**3e**)



This compound was prepared from (\pm)-**3e** by a slightly modified method of Hünig⁹ as follows: To a solution of LDA in THF/heptane/ethylbenzene (Aldrich 494585, 1.8 M, 2.5 mL, 4.5 mmol) was slowly added a solution of (\pm)-**3e** (250.0 mg, 1.54 mmol) in dehydrated THF (15.0 mL) -40 $^\circ\text{C}$ and the resulting solution was stirred at the same temperature for 45 min and then cooled to -78 $^\circ\text{C}$, to which was added a precooled solution of ethyl (*R*)-(-)-mandelate (TCI M1344, 1.63 g, 9.05 mmol) in dehydrated THF (6.0 mL). After stirring for 20 min at -78 $^\circ\text{C}$, the reaction mixture was quenched by slowly adding a solution of acetic acid (0.3 mL) in dehydrated THF (3.0 mL), warmed up to ambient temperature, washed with sat. NH_4Cl aq. (50 mL \times 2) and brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 , and filtered through a pad of Celite. The filtrate was concentrated *in vacuo* to an oil, which was chromatographed on silica gel (Fuji Silysia FL100D neutral) eluting with gradient mixtures of *n*-hexane/ethyl acetate (50/1 to 50/7) followed by bulb-to-bulb distillation to give the title compound ($R_f = 0.13$, *n*-hexane/ethyl acetate = 5/1 (v/v), 136.0 mg, 54 % yield), whose enantiomeric excess was determined to be 55% (*R*) by HPLC analysis using a Daicel Chiralpak AD-H column (df = 4.6 mm i.d. \times 250 mm; eluent, 96/4 = *n*-hexane/2-propanol; temp. 30 $^\circ\text{C}$, flow rate, 0.5 mL/min; detection (UV), $\lambda = 254$ nm-light), $t_R = 33.1$ min for the (*S*)-**3e** and $t_R = 38.9$ min for the (*R*)-**3e**.

Experiments of Catalytic Reaction

General procedure for hydrogenation

Hydrogenation with a ternary catalyst system of $\text{Cp}^\text{RuCl}(\text{isoprene})$, KOt-Bu , and chelate amine*

⁹ U. Gerlach, T. Haubenreich, S. Hünig, N. Klaunzer, *Chem. Ber.* **1997**, 127, 1989.

ligand: To a mixture of a substrate and Cp*RuCl(isoprene) placed in a 50-mL stainless autoclave was added a solution of base in a distilled solvent containing appropriate chelate amine ligand under argon atmosphere. After argon atmosphere was replaced with H₂ by fill/release cycles, H₂ was introduced. The mixture was stirred vigorously in an oil bath for specified time and cooled. After carefully venting H₂, the solvent was removed under reduced pressure.

Hydrogenation with a pre-formed catalyst: To a mixture of a solid substrate and Cp*RuCl(LN^H) placed in a 50-mL stainless autoclave was added a solution of base in a distilled solvent. In the case of a liquid substrate, a mixture of a base and a substrate in a distilled solvent was transferred to Cp*RuCl(LN^H) placed in an autoclave under argon atmosphere. After argon atmosphere was replaced with H₂ by fill/release cycles, H₂ was introduced. The mixture was stirred vigorously in an oil bath for specified time and cooled. After carefully venting H₂, the solvent was removed under reduced pressure.

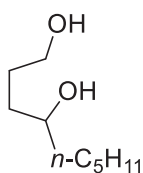
General procedure for isolation of products: The crude mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography eluting with ethyl acetate and *n*-hexane to give an analytically pure product unless otherwise noted.

Spectral data of products

2, **BzOH**, **2f**, **2g**, and **1j** are commercially available.

Benzyl alcohol (2) [100-51-6], **Benzoic acid (BzOH)** [65-85-0], **2-(Hydroxymethyl)pyridine (2f)** [586-98-1], **3-Phenyl-1-propanol (2g)** [122-97-4], **Benzyl benzoate (1j)** [120-51-4], **1,2-Benzenedimethanol (4a)** [612-14-6]

Nonane-1,4-diol (**4b**)



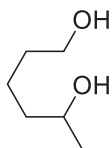
¹H NMR δ 0.87–0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25–1.40 (m, 5H), 1.41–1.55 (m, 4H), 1.60–1.80 (m, 5H), 3.60–3.75 (m, 3H).

¹³C{¹H} NMR δ 14.0, 22.6, 25.4, 29.1, 31.8, 34.4, 37.5, 62.9, 71.9.

Spectral data for **4b** were identical to those reported.¹⁰

¹⁰ M. Ito, A. Osaku, A. Shiibashi, T. Ikariya, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1821.

Hexane-1,5-diol (4c)

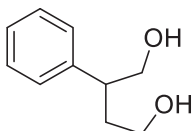


^1H NMR δ 1.20 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.35–1.55 (m, 6H), 1.56–1.67 (brs, 2H, D_2O -exchangeable), 3.66 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.78–3.86 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR δ 21.8, 23.5, 32.4, 38.7, 62.6, 67.9.

Spectral data for **4c** were identical to those reported.¹¹

2-Phenylbutane-1,4-diol (4e)

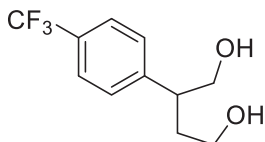


^1H NMR δ 1.67 (brs, 2H, D_2O -exchangeable), 1.85–1.92 (m, 1H), 2.00–2.08 (m, 1H), 2.95–2.98 (m, 1H), 3.58–3.62 (m, 1H), 3.67–3.70 (m, 1H), 3.79 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.23–7.26 (m, 3H), 7.30–7.38 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR δ 35.8, 45.9, 61.0, 67.4, 126.8, 127.8, 128.7, 142.3.

Spectral data for **4e** were identical to those reported.¹²

2-[4-(Trifluoromethyl)phenyl]butane-1,4-diol (4f)



^1H NMR δ 1.82–1.90 (m, 1H), 2.01–2.15 (m, 1H), 2.10 (brs, 2H, D_2O -exchangeable), 3.02–3.06 (m, 1H), 3.50–3.60 (m, 1H), 3.68–3.72 (m, 1H), 3.79 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR δ 35.4, 45.4, 60.4, 66.8, 124.0 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 270 Hz), 125.4, 128.1, 129.0 (q, $^2J_{\text{CF}}$ = 33 Hz), 146.6.

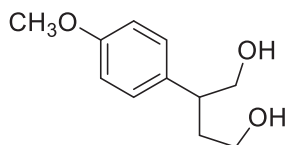
^{19}F NMR δ –62.3.

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2 + \text{H}$ 235.0946, found 235.0947.

¹¹ G. P. Black, P. J. Murphy, A. J. Thornhill, N. D. A. Walshe, C. Zanetti, *Tetrahedron* **1999**, 55, 6547.

¹² J. B. Morgan, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15338.

2-(4-Methoxyphenyl)butane-1,4-diol (4g)

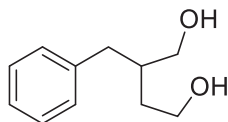


^1H NMR δ 1.80–1.90 (m, 1H), 1.93–2.03 (m, 1H), 1.85–2.00 (brs, 2H, D_2O -exchangeable), 2.89–2.93 (m, 1H), 3.54–3.61 (m, 1H), 3.64–3.70 (m, 1H), 3.74 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR δ 35.8, 45.0, 55.2, 61.1, 67.4, 114.2, 128.8, 134.0, 158.5.

Spectral data for **4g** were identical to those reported.¹³

2-Benzylbutane-1,4-diol (4h)



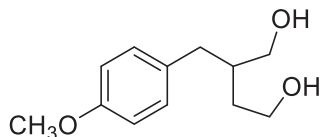
^1H NMR δ 1.55–1.63 (m, 1H), 1.66–1.74 (m, 1H), 1.95–2.04 (m, 1H), 2.54 (dd, J = 13.7, 7.3 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 13.7, 7.3 Hz, 1H), 2.74 (brs, 2H, D_2O -exchangeable), 3.47 (dd, J = 10.7, 6.8 Hz, 1H), 3.59–3.66 (m, 2H), 3.73–3.78 (m, 1H), 7.15–7.21 (m, 3H), 7.25–7.29 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR δ 35.2, 38.2, 41.2, 61.0, 65.5, 126.0, 128.3, 129.1, 140.3.

Spectral data for **4h** were identical to those reported.¹⁴

Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Daicel Chiralcel OD-H column (df = 4.6 mm i.d. \times 250 mm; eluent, 96/4 = *n*-hexane/2-propanol; temp. 40 °C, flow rate, 0.5 mL/min; detection (UV), ν = 254 nm-light), R_t = 37.0 min for the (-)-isomer and R_t = 43.4 min for the (+)-isomer).

2-(4-Methoxybenzyl)butane-1,4-diol (4i)



^1H NMR δ 1.54–1.64 (m, 1H), 1.66–1.74 (m, 1H), 1.90–2.02 (m, 1H), 2.45 (brs, 2H, D_2O -exchangeable), 2.50 (dd, J = 13.7, 7.3 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 13.7, 7.6 Hz, 1H), 3.51 (dd, J =

¹³ A. P. Guzikowski, A. P. Tamiz, M. Acosta-Burrue, S. Hong-Bae, S. X. Cai, J. E. Hawkinson, J. F. W. Keana, S. R. Kesten, C. T. Shipp, M. Tran, E. R. Whittemore, R. M. Woodward, J. L. Wright, Z.-L. Zhou, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 984.

¹⁴ G. P. Reid, K. W. Brear, D. J. Robins, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 793.

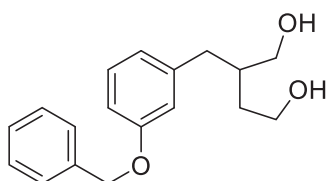
10.8, 6.6 Hz, 1H), 3.62–3.70 (m, 2H), 3.76–3.78 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR δ 35.2, 37.3, 41.3, 55.2, 61.1, 65.6, 113.8, 130.0, 132.3, 157.9.

Spectral data for **4i** were identical to those reported.¹⁵

Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Daicel Chiralcel OD-H column (df = 4.6 mm i.d. \times 250 mm; eluent, 96/4 = *n*-hexane/2-propanol; temp. 40 °C, flow rate, 0.5 mL/min; detection (UV), $\nu = 254$ nm-light), $t_R = 55.2$ min for the (-)-isomer and $t_R = 65.1$ min for the (+)-isomer).

2-[3-(Benzyloxy)benzyl]butane-1,4-diol (**4j**)



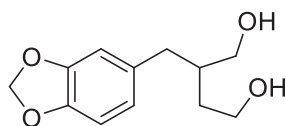
^1H NMR δ 1.55–1.61 (m, 1H), 1.65–1.72 (m, 1H), 1.94–2.05 (m, 1H), 2.52 (dd, $J = 13.8, 7.4$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 13.8, 7.7$ Hz, 1H), 2.80 (brs, 2H, D_2O -exchangeable), 3.46 (dd, $J = 11.0, 6.8$ Hz, 1H), 3.59–3.65 (m, 2H), 3.72–3.78 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.77–6.83 (m, 3H), 7.20 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31–7.44 (m, 5H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR δ 35.2, 38.2, 41.0, 61.0, 65.5, 69.9, 112.2, 115.8, 121.8, 127.5, 127.9, 128.5, 129.3, 137.0, 141.9, 158.8.

HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3$ 286.1569, found 286.1569.

Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Daicel Chiralcel OD-H column (df = 4.6 mm i.d. \times 250 mm; eluent, 96/4 = *n*-hexane/2-propanol; temp. 40 °C, flow rate, 0.5 mL/min; detection (UV), $\nu = 254$ nm-light), $t_R = 80.8$ min for the (-)-isomer and $t_R = 105.1$ min for the (+)-isomer).

2-(3,4-Methylenedioxyphenylmethyl)-1,4-butanediol (**4k**)



^1H NMR δ 1.52–1.64 (m, 1H), 1.66–1.78 (m, 1H), 1.88–2.02 (m, 1H), 2.35 (brs, 2H, D_2O -exchangeable), 2.48 (dd, $J = 13.7, 7.3$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 13.7, 7.6$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 11.0, 6.4$ Hz, 1H), 3.64–3.69 (m, 2H), 3.76–3.81 (m, 1H), 5.92 (s, 2H), 6.61 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR δ 35.1, 37.9, 41.3, 61.1, 65.4, 100.8, 108.1, 109.4, 121.9, 134.0, 145.8, 147.6.

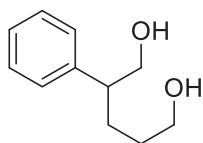
¹⁵ S. Batra, P. Gupta, K. Bose, A. P. Bhaduri, B. S. Setty, *Ind. J. Chem.* **1996**, *35B*, 36.

Spectral data for **4k** were identical to those reported.¹⁶

A mixture of the obtained **4k**, pyridine, and acetic anhydride reacted at room temperature for 30 min, and then quenched by addition of 1 M HCl aq. The crude product was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with distilled water and brine, dried over Na₂SO₄, and filtered through a plug of cotton. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give the diacetylated derivative.

The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Daicel Chiralcel OD-H column (df = 4.6 mm i.d. × 250 mm; eluent, 99/1 = *n*-hexane/2-propanol; temp. 40 °C, flow rate, 0.5 mL/min; detection (UV), ν = 254 nm-light), t_R = 71.3 min for the (+)-isomer and t_R = 78.0 min for the (-)-isomer).

2-Phenylpentane-1,5-diol (**4l**)

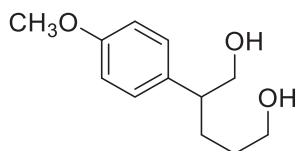


¹H NMR δ 1.41–1.50 (m, 2H), 1.55 (brs, 2H, D₂O-exchangeable), 1.60–1.69 (m, 1H), 1.79–1.87 (m, 1H), 2.76–2.83 (m, 1H), 3.59 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.71–3.79 (m, 2H), 7.20–7.26 (m, 3H), 7.31–7.35 (m, 2H).

¹³C{¹H} NMR δ 28.1, 30.4, 48.4, 62.7, 67.5, 126.8, 128.0, 128.7, 142.0.

Spectral data for **4l** were identical to those reported.¹⁷

2-(4-Methoxyphenyl)pentane-1,5-diol (**4m**)



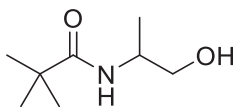
¹H NMR δ 1.20–1.40 (brs, 2H, D₂O-exchangeable), 1.45–1.66 (m, 3H), 1.74–1.85 (m, 1H), 2.73–2.78 (m, 1H), 3.58–3.62 (m, 2H), 3.69–3.71 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H).

¹³C{¹H} NMR δ 28.2, 30.4, 47.4, 55.2, 62.7, 67.6, 114.1, 128.9, 133.9, 158.4.

HRMS (EI) calcd for C₁₂H₁₈O₃ 210.1256, found 210.1261.

¹⁶ L. Shao, S. Miyata, H. Muramatsu, H. Kawano, Y. Ishii, M. Saburi, Y. Uchida, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1441.

¹⁷ A. Rumero, I. Borreguero, J. V. Sinisterra, A. R. Alcántara, *Tetrahedron* **1999**, 55, 14947.

***N*-Pivaloylalaninol (2k)**

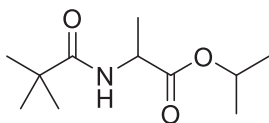
This compound was identified by the ^1H NMR spectrum of reaction mixture and whose yield was calculated based on the signal at 3.53 ppm (dd, $^2J = 10.7$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz, 1H) and 3.68 ppm (dd, $^2J = 10.7$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 1H).

The authentic (*S*)-isomer was synthesized by the following procedure: To a mixture of (*S*)-(+)-2-amino-1-propanol (TCI A1085, 1.17 g, 15.6 mmol) and anhydrous CH_2Cl_2 (22 mL) and triethylamine (4.4 mL, 31 mmol) was added a mixture of pivaloyl chloride (TCI P0677, 1.87 g, 15.5 mmol) and anhydrous CH_2Cl_2 (10 mL) as dropwise at 0 °C. After the resulting mixture was stirred for 1 h 20 min, the suspension was washed with water, sat. NH_4Cl aq., and brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered through a plug of cotton, and concentrated *in vacuo* to give the title compound (0.97 g, 39% yield). Analytically pure sample was obtained by bulb-to-bulb distillation.

^1H NMR (297.60 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.21 (s, 9H), 2.00 (brs, 1H), 3.53 (dd, $^2J = 10.7$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $^2J = 10.7$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 1H), 4.04–4.08 (m, 1H), 5.74 (brs, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.53 MHz, CDCl_3) δ 17.0, 27.4, 38.6, 47.5, 66.9, 179.4.

Enantiomeric excess was determined by GLC (Varian CP-Chirasil-Dex CB column (df = 0.25 mm i.d. \times 25 m; column temperature was increased from 80 °C to 130 °C with a rate of 1.0 °C/min), $R_t = 42.4$ min for the (*R*)-isomer and $R_t = 42.8$ min for the (*S*)-isomer.).

***N*-Pivaloylalanine isopropyl ester (1l) [331755-13-6]**

This compound was identified by the ^1H NMR spectrum of reaction mixture and whose yield was calculated based on the signal at 5.04 ppm (sept, $J = 6.3$ Hz, 1H).

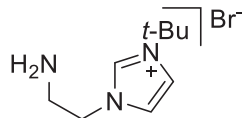
^1H NMR (297.60 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (s, 9H), 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.38 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.50 (quint, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.04 (sept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.20 (brs, 1H).

Spectral data for **1l** were identical to those reported.¹⁸

¹⁸ R. Mazurkiewicz, A. W. Pierwocha, A. Brachaczek, I. Mitrus, *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **2000**, 165, 43.

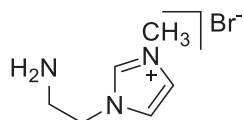
Chapter 3

Preparation of Ligands

1-(2-Aminoethyl)-3-*tert*-butylimidazolium bromide (**5o**)

To a solution of *N*-(2-bromoethyl)phthalimide (3.00 g, 11.8 mmol) in toluene (5 mL) was added 1-*tert*-butylimidazole (1.47 g, 11.8 mmol) at room temperature; the resulting solution was heated overnight under reflux conditions. The imidazolium product was insoluble in toluene and precipitated as a white solid as the reaction proceeded. After cooling the reaction mixture to room temperature, the resulting microcrystals were collected by filtration, washed with THF, and dried *in vacuo*. To a suspension of the obtained white crystals in ethanol (50 mL) was added hydrazine hydrate (1.00 g, 20 mmol). The resulting solution was stirred overnight under reflux conditions. After cooling the reaction mixture to 0 °C, the resulting white insoluble material was collected by filtration and subsequently washed with cold ethanol (3 × 10 mL). The filtrate was evaporated to afford a white solid. The subsequent extraction with CH₂Cl₂ (3 × 15 mL) followed by evaporation gave a yellow liquid in 81% yield.

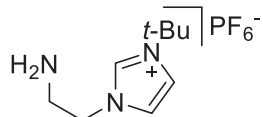
¹H NMR (399.8 MHz, CD₃OD) δ 1.67 (s, 9 H), 3.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 4.28 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 7.66 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 7.84 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 9.14 (s, 1 H).

1-(2-Aminoethyl)-3-methylimidazolium bromide (**5p**)

5p was obtained from 1-methylimidazole in a similar manner to **5o** (81% yield).

¹H NMR (399.8 MHz, CD₃OD) δ 3.07 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 4.24 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 7.56 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 8.96 (s, 1 H).

Spectral data for **5p** were identical to those reported.¹⁹

1-(2'-Aminoethyl)-3-*tert*-butylimidazolium hexafluorophosphate (**5q**)

To a solution of **5o** (3.78 g, 10.0 mmol) in water (60 mL) at 60 °C was added aqueous HPF₆ at 60 °C, and the reaction mixture was stirred for 10 min. After a white powder was formed, the

¹⁹ X. Zhou, T. Wu, K. Ding, B. Hu, M. Hou, B. Han, *Chem. Commun.* **2009**, 1897.

mixture was stirred at room temperature for 30 min. The resulting white precipitate was collected by filtration and subsequently washed with cold water (3×10 mL). The filtrate was dried under reduced pressure to give a white powder as a title compound in 89% yield.

^1H NMR (399.8 MHz, CD_2Cl_2) δ 1.64 (s, 9H), 3.10 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.16 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H).

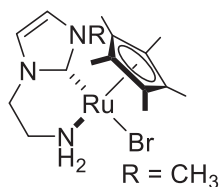
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.5 MHz, CD_2Cl_2) δ 29.5, 41.2, 52.6, 60.4, 119.3, 123.1, 133.7.

Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_3\text{P}$: C, 34.51; H, 5.79; N, 13.42. Found: C, 34.64; H, 5.66; N, 13.34.

Preparation of Ru Complexes

$\text{Cp}^*\text{RuCl}[2\text{-(diphenylphosphino)ethylamine}]$ ($\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PN}^{\text{H}})$) [660398-78-7]²⁰, $\text{Cp}^*\text{RuBr}(\text{isoprene})$ ²¹, and $[(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2]_2$ [52462-29-0]²² were prepared according to reported procedure, respectively.

$\text{Cp}^*\text{RuBr}[1\text{-(2'-aminoethyl)-3-methylimidazol-2-ylidene}]$ ($\text{Cp}^*\text{RuBr}(\text{CN}^{\text{H}})$)



To a solution of **50** (107.2 mg, 0.52 mmol) in CH_3CN (8 mL) under argon in the presence of 3 Å molecular sieves was added silver(I) oxide (66.3 mg, 0.286 mmol) in the dark and with stirring for several minutes at room temperature. To the resulting mixture was added $[\text{Cp}^*\text{RuBr}(\text{isoprene})]$ (180.6 mg, 0.47 mmol) and stirring at room temperature was undertaken for 18 h. The resulting mixture was filtered to give a red-orange solution. After removal of the solvent under reduced pressure, the resulting red-orange solid was extracted with THF (2×50 mL) and the extract was filtered through a pad of Celite. The filtrate was dried under reduced pressure. The desired product was obtained as a red-orange solid in 74% yield (153.1 mg).

^1H NMR (399.8 MHz, CD_3CN) δ 1.56 (s, 15 H), 1.98 (br, 1 H), 2.86 (m, 1 H), 3.10 (br, 1 H), 3.41 (m, 1 H), 3.49 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.86 (m, 1 H), 7.04 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H).

^{13}C NMR (100.5 MHz, CD_3CN) δ 9.4, 36.8, 41.5, 49.8, 80.7, 121.1, 121.9, 191.5.

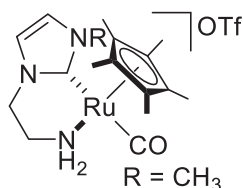
Anal. Calcd for $\text{C}_{52}\text{H}_{86}\text{Br}_3\text{N}_9\text{ORu}_3$ [$3(\text{Cp}^*\text{RuBr}(\text{CN}^{\text{H}})\cdot\text{THF})$]: C, 44.73; H, 6.21; N, 9.03. Found: C, 44.40; H, 6.08; N, 8.95.

²⁰ M. Ito, M. Hirakawa, A. Osaku, T. Ikariya, *Organometallics* **2003**, 22, 4190.

²¹ C. Gemel, K. Mereiter, R. Schmid, K. Kirchner, *Organometallics* **1995**, 14, 1405.

²² M. A. Bennett, A. K. Smith, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1974**, 233.

[CpRu*(CO)(CN^H)]⁺[OTf]⁻**



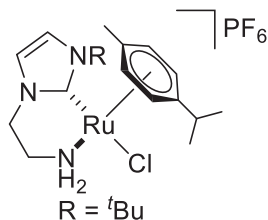
To a solution of **Cp**RuBr*(CN^H)** (81.5 mg, 0.19 mmol) in THF (10 mL) under argon was added NaOTf (33.0 mg, 0.19 mmol) at room temperature. The resulting mixture was purged with an atmospheric pressure of CO and stirred overnight. After removal of the solvent under reduced pressure, the remaining yellow solid was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 2 mL) and the extract was filtered through a pad of Celite. The filtrate was dried under reduced pressure. The desired product was obtained as an orange-yellow solid in 99% yield (98.4 mg).

¹H NMR (399.8 MHz, CD₂Cl₂) δ 1.75 (s, 15 H), 2.13 (m, 1 H), 3.25 (br, 1 H), 3.50 (m, 2 H), 3.60 (m, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 4.03 (m, 1 H), 7.04 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.06 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H).

¹³C NMR (100.5 MHz, CD₂Cl₂) δ 9.7, 37.7, 42.8, 50.2, 94.3, 120.8 (q, *J* = 319 Hz), 122.4, 123.5, 178.0, 204.1.

IR (ATR/cm⁻¹): 1928(s), 1263(s), 1166(m), 1032(m), 804(w).

(*p*-cymene)*Ru*Cl[1-(2'-aminoethyl)-3-*tert*-butylimidazol-2-ylidene]][PF₆]⁻ (Ru-5**)**



To a mixture of Ag₂O (Nacalai 31022-02, 144 mg, 0.62 mmol) and [(*p*-cymene)*Ru*Cl₂]₂ (129 mg, 0.21 mmol) in acetonitrile (6 mL) in the presence of molecular sieve (3 Å) was added a solution of the **5q** (162.9 mg, 0.52 mmol) in DMSO (2 mL) under dark and stirred for 18 h at room temperature. The resulting mixture was filtered through a pad of Celite to give an orange oil. This oil was washed with toluene (3 × 10 mL) and diethyl ether (2 × 5 mL). The oil was subsequently dissolved in dichloromethane (6 mL) and AgPF₆ (Aldrich 227722, 52 mg, 0.21 mmol) was added. After stirring for 1 h, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite, and the solvent was removed to afford a crude orange solid. The product was obtained by extraction with THF and the following precipitation by a slow addition of pentane. The title compound was obtained as orange crystals in 48% yield.

¹H NMR (399.8 MHz, CD₂Cl₂) δ 1.06 (d, 3H, ³*J*_{HH} = 7.0 Hz), 1.22 (d, 3H, ³*J*_{HH} = 7.0 Hz), 1.76 (s, 9H), 1.95 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.73 (sept, 1H, ³*J*_{HH} = 6.7 Hz), 2.90 (br, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.72 (m,

1H), 4.00 (m, 1H), 5.34, 5.41, 5.43, 5.70 (d, 1H), 5.65 (br, 1H), 7.10 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz), 7.33 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz).

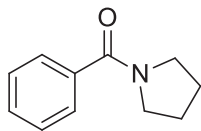
Preparation of Substrates

N-Methylbenzanilide (**8b**)²³ and *N*-ethyl-*N*-phenylbenzamide (**8p**)²⁴ were prepared according to reported procedures, respectively.

6a, **8a**, **8c**, **8d**, **8h**, and **8i** were commercially available and stored according to general procedure.

1-Phenyl-2-pyrrolidinone (6a) [4641-57-0]: Aldrich 307041, *N,N*-Dimethylbenzamide (**8a**) [611-74-5]: TCI D0256, **Benzanilide (8c)** [93-98-1]: TCI B0016, **Benzamide (8d)** [55-21-0]: TCI B1418, *N*-Methylformanilide (**8h**) [93-61-8]: TCI M0552, *N,N*-Dimethylformamide (**8i**) [68-12-2]: TCI D0722.

N-Benzoylpyrrolidine (**8e**) [3389-54-6]



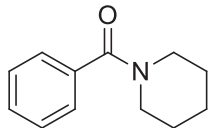
8e was prepared from pyrrolidine (TCI P0576, 765.3 mg, 10.8 mmol) and benzoyl chloride (TCI B0105, 726.5 mg, 5.17 mmol) by the similar method to the preparation of **8f** (832.7 mg, 92%yield). This compound was used without further purification.

¹H NMR (399.78 MHz, CDCl₃) δ 1.83–1.90 (m, 2H), 1.92–1.99 (m, 2H), 3.41 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.64 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.35–7.41 (m, 3H), 7.42–7.52 (m, 2H).

¹³C{¹H} NMR (100.53 MHz, CDCl₃) δ 24.4, 26.4, 46.1, 49.5, 127.0, 128.2, 129.7, 137.3, 169.7.

Spectral data for **8e** were identical to those reported.¹⁹

N-Benzoylpiperidine (**8f**)



To a solution of piperidine (TCI P0453, 980.2 mg, 11.5 mmol) in anhydrous diethyl ether (20 ml) was added benzoyl chloride (TCI B0105, 755.7 mg, 5.38 mmol) at room temperature. After stirring for 30 min, the resulting residue was filtered through a plug of Celite and washed with diethyl ether. Then the filtrate was concentrated in *vacuo* to give the title compound (987.0 mg, 97, %yield). This compound was used without further purification.

²³ S. Zhou, K. Junge, D. Addis, S. Das, M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9507.

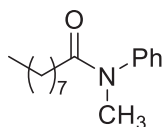
²⁴ M. Lei, X.-L. Tao, Y.-G. Wang, *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 532.

^1H NMR (399.78 MHz, CDCl_3) δ 1.51 (brs, 2H), 1.67 (brs, 4H), 3.33 (brs, 2H), 3.71 (brs, 2H), 7.31–7.40 (m, 5H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.53 MHz, CDCl_3) δ 24.5, 25.6, 26.5, 43.0, 48.7, 126.7, 128.3, 129.3, 136.5, 170.2.

Spectral data for **8f** were identical to those reported.²⁵

N-Methyl-*N*-phenylnonanamide (**8g**)



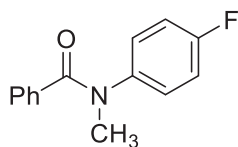
To a solution of nonanoyl chloride (Aldrich 156833, 1.22 g, 6.93 mmol) in anhydrous diethyl ether (15 mL) was added *N*-methylaniline (TCI M0147, 1.6 mL, 14.8 mmol) at 0 °C. Then the reaction mixture was allowed to room temperature and stirred for 2 h. After removal of the residue by filtration, the filtrate was washed with 1 M HCl aq., distilled water and brine. Then the organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered through a plug of cotton and distilled by bulb-to-bulb distillation to give the title compound (1.00 g, 58% yield).

^1H NMR (399.78 MHz, CDCl_3) δ 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.12–1.27 (m, 10H), 1.52–1.60 (m, 2H), 2.06 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 7.15–7.18 (m, 2H), 7.31–7.35 (m, 1H), 7.39–7.43 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.53 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 22.6, 25.5, 29.1, 29.3, 29.3, 31.8, 34.1, 37.3, 127.3, 127.6, 129.7, 144.3, 173.3.

HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}$ 247.1936, found 247.1936.

General procedure for the preparation of aryl-substituted *N*-methylbenzanilides (**8j–o**, **8q–s**)



The preparation of *N*-(4-fluorophenyl)-*N*-methylbenzamide (**8j**) is illustrative: A mixture of benzoyl chloride (2.11 g, 15.0 mmol) and pyridine (2.0 mL) was added to a solution of 4-fluoroaniline (15.0 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) at 0 °C. After stirring for 2 h at room temperature, the reaction mixture was washed with 2 M HCl aq. and brine. Then the organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered through a plug of cotton, and concentrated *in vacuo*. NaH (0.46 g, 19.0 mmol), which was washed twice with *n*-hexane at 0 °C prior to use, was treated with the resulting residue dissolved in THF (40 mL). After stirring for 10 min, CH_3I (12 mL) was added, and then the mixture was stirred at room

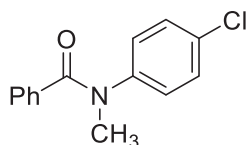
²⁵ T. Ohshima, T. Iwasaki, Y. Maegawa, A. Yoshiyama, K. Mashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2944.

temperature overnight. After concentrated *in vacuo*, the product was extracted with ethyl acetate and washed with water and brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered through a plug of cotton, and concentrated *in vacuo* to give **8j**. Further purification was performed by recrystallization from diethyl ether to obtain 72% yield.

¹H NMR (399.8 MHz, CDCl₃) δ 3.46 (s, 3H), 6.87–6.92 (m, 2H), 6.98–7.01 (m, 2H), 7.15–7.22 (m, 2H), 7.22–7.32 (m, 3H).

Spectral data for **8j** were identical to those reported.²⁶

***N*-(4-Chlorophenyl)-*N*-methylbenzamide (**8k**)**

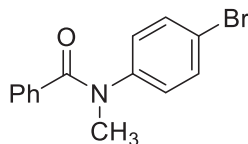


Following the general procedure, this compound was prepared by the reaction of 4-chloroaniline with benzoyl chloride followed by addition of CH₃I and purified by column chromatography with ethyl acetate/*n*-hexane as eluents to obtain 90% yield.

¹H NMR (399.8 MHz, CDCl₃) δ 3.46 (s, 3H), 6.95–6.97 (m, 2H), 7.16–7.20 (m, 4H), 7.23–7.30 (m, 3H).

Spectral data for **8k** were identical to those reported.²⁷

***N*-(4-Bromophenyl)-*N*-methylbenzamide (**8l**)**



Following the general procedure, this compound was prepared by the reaction of 4-bromoaniline with benzoyl chloride followed by addition of CH₃I and purified by recrystallization from diethyl ether to obtain 84% yield.

¹H NMR (399.8 MHz, CDCl₃) δ 3.46 (s, 3H), 6.89–6.91 (m, 2H), 7.17–7.20 (m, 2H), 7.25–7.35 (m, 5H).

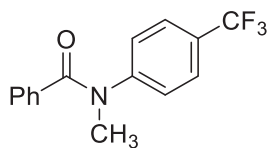
Spectral data for **8l** were identical to those reported.²⁸

²⁶ S. Wang, J. Wang, R. Guo, G. Wang, S.-Y. Chen, X.-Q. Yu, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 6233.

²⁷ Z. Wang, Y. Kunitobu, M. Kanai, *Synlett* **2014**, 25, 1869.

²⁸ Y. Li, F. Jia, Z. Li, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 82.

***N*-Methyl-*N*-(4-(trifluoromethyl)phenyl)benzamide (8m)**

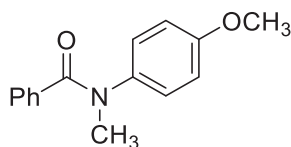


Following the general procedure, this compound was prepared by the reaction of 4-(trifluoromethyl)aniline with benzoyl chloride followed by addition of CH₃I and purified by column chromatography with ethyl acetate/*n*-hexane as eluents to obtain 79% yield.

¹H NMR (399.8 MHz, CDCl₃) δ 3.51 (s, 3H), 7.13–7.15 (m, 2H), 7.16–7.22 (m, 2H), 7.26–7.31 (m, 3H), 7.47–7.49 (m, 2H).

Spectral data for **8m** were identical to those reported.²⁹

***N*-(4-Methoxyphenyl)-*N*-methylbenzamide (8n)**

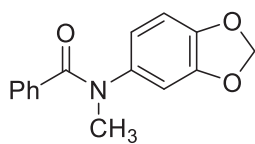


Following the general procedure, this compound was prepared by the reaction of 4-methoxyaniline with benzoyl chloride followed by addition of CH₃I and purified by column chromatography with ethyl acetate/*n*-hexane as eluents to obtain 70% yield.

¹H NMR (399.8 MHz, CDCl₃) δ 3.43 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.71–6.74 (m, 2H), 6.93–6.95 (m, 2H), 7.13–7.33 (m, 5H).

Spectral data for **8n** were identical to those reported.³⁰

***N*-Methyl-*N*-(3,4-methylenedioxyphenyl)benzamide (8o)**



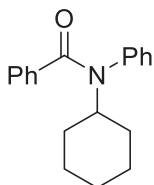
Following the general procedure, this compound was prepared by the reaction of 3,4-methylenedioxyaniline with benzoyl chloride followed by addition of CH₃I and purified by recrystallization from ethyl acetate to obtain 60% yield.

¹H NMR (399.8 MHz, CD₂Cl₂) δ 3.38 (s, 3H), 5.90 (s, 2H), 6.48–6.51 (m, 3H), 7.18–7.33 (m, 5H).

²⁹ J. Symes, T. A. Modro, *Phosphorus and Sulfur* **1988**, 39, 113.

³⁰ L. Ran, Z.-H. Ren, Y.-Y. Wang, Z.-H. Guan, *Chem. Asian J.* **2014**, 9, 577.

***N*-Cyclohexyl-*N*-phenylbenzamide (8q)**

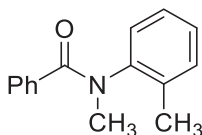


8q was prepared from *N*-cyclohexylaniline with benzoyl chloride and purified by recrystallization from diethyl ether to obtain 96% yield.

^1H NMR (399.8 MHz, CDCl_3) δ 0.99–2.07 (m, 10H), 4.79 (m 1H), 7.07–7.11 (m, 2H), 7.18–7.34 (m, 8H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.5 MHz, CDCl_3) δ 25.5, 26.0, 31.8, 55.6, 127.4, 127.6, 128.1, 128.6, 128.9, 130.9, 137.5, 140.1, 170.7.

***N*-Methyl-*N*-(*o*-tolyl)benzamide (8r)**



8r was prepared from *o*-toluidine (Kanto 40197-30) with benzoyl chloride. Recrystallization of the products from diethyl ether to obtain 81% yield as a mixture of two isomers.

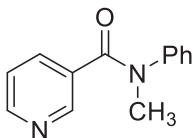
Major isomer

^1H NMR (399.8 MHz, CDCl_3) δ 2.20 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 7.01–7.13 (m, 6H), 7.16–7.22 (m, 1H), 7.25–7.26 (m, 2H).

Minor isomer

^1H NMR (399.8 MHz, CDCl_3) δ 2.33 (s, 6H), 3.23 (s, 3H), 7.40–7.50 (m, 3H), 7.53–7.60 (m, 2H), and other signals were overlapped with those of the major isomer.

***N*-Methyl-*N*-phenylnicotinamide (8s)**



8s was prepared from *N*-methylaniline with nicotinoyl chloride and purified by column chromatography with ethyl acetate/*n*-hexane as eluents.

^1H NMR (399.8 MHz, CD_2Cl_2) δ 3.50 (s, 3H), 7.00–7.28 (m, 6H), 7.58–7.61 (m, 1H), 8.43–8.48 (m, 2H).

Experiments of Catalytic Reaction

General procedure for hydrogenation of carboxamides

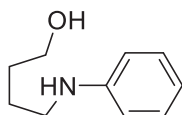
To a mixture of a substrate (1.00 mmol) and a Cp*RuBr(CN^H) (4.4 mg, 0.01 mmol) placed in a 50-mL stainless autoclave was added 0.05 M KO^t-Bu in distilled 2-propanol (1.0 mL, 0.05 mmol) under argon. After the argon atmosphere was replaced with H₂ by fill–release cycles, H₂ (25 atm) was introduced into the autoclave at room temperature. The mixture was stirred vigorously at 50 or 90 °C for 24 h. Then, the autoclave was cooled in an ice bath and the pressure was carefully vented. An aliquot of the resulting mixture was measured by ¹H NMR spectroscopy in CDCl₃ to determine the yield of alcohol and amine products based on the relative integration ratios to the signal at 3.76 ppm due to the methoxy groups of 1,3,5-trimethoxybenzene used as internal standard.

Spectral data of products

2, 9b, 9j–n, and **9p–r** are commercially available.

Benzyl alcohol (2) [100-51-6], **1-Nonanol** [143-08-8], **Methanol** [67-56-1], **3-Pyridinemethanol** [100-55-0], **N-Methylaniline (9b)** [100-61-8], **4-Fluoro-N-methylaniline (9j)** [459-59-6], **4-Chloro-N-methylaniline (9k)** [932-96-7], **4-Bromo-N-methylaniline (9l)** [6911-87-1], **4-(Trifluoromethyl)-N-methylaniline (9m)** [22864-65-9], **N-Methyl-p-anisidine (9n)** [5961-59-1], **N-Ethylaniline (9p)** [103-69-5], **N-Cyclohexylaniline (9q)** [1821-36-9], **N-Methyl-o-toluidine (9r)** [611-21-2].

4-(Phenylamino)butan-1-ol (**7a**)

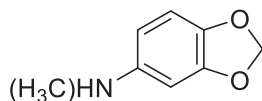


¹H NMR (399.78 MHz, CDCl₃) δ 1.58–1.73 (m, 4H), 2.62 (brs, 2H), 3.15–3.20 (m, 2H), 3.70 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 6.61–6.63 (m, 2H), 6.71–6.73 (m, 1H), 7.18–7.19 (m, 2H).

¹³C{¹H} NMR (100.53 MHz, CDCl₃) δ 26.1, 30.4, 43.9, 62.6, 112.9, 117.5, 129.2, 148.3.

Spectral data for **7a** were identical to those reported.³¹

3,4-Methylenedioxy-N-methylaniline (**9o**)



¹H NMR (399.78 MHz, CDCl₃) δ 3.06 (s, 3H), 3.15 (brs, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.70 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 6.00–6.62 (m, 3H).

³¹ R. A. T. M. Abbenhuis, J. Boersma, G. J. van Koten, *Org. Chem.* **1998**, 63, 4282.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.53 MHz, CDCl_3) δ 39.4, 95.9, 100.5, 104.3, 108.6, 139.4, 144.3, 148.3.

Spectral data for **9o** were identical to those reported.³²

³² Y. Li, I. Sorribes, T. Yan, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12156.

Chapter 4

Materials

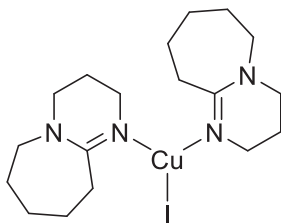
Metal salts, ligands, and organic bases were commercially available and used without further purification.

Cu(OAc)₂·H₂O: Aldrich 229601, **Cu(OAc)₂**: Aldrich 517453, **Cu(OAc)**: Strem 93-2989, **Cu(NO₃)₂·2.4H₂O**: Aldrich 229636, **Cu(OCH₃)₂**: Aldrich 332666, **Cu(OTf)₂**: Aldrich 283673, **CuCl**: Aldrich 229628, **CuBr**: Aldrich 212865, **CuI**: Aldrich 205540, **Cu(OBz)₂·1.8H₂O**: Acros Organics 401910100, **Mn(OAc)₂**: Aldrich 330825, **Fe(OAc)₂**: Strem 93-2678, **Co(OAc)₂**: Alfa Aesar B23218, **Ni(OAc)₂·4H₂O**: Strem 28-1100, **Ag(OAc)**: Strem 93-4701, **1,2-Bis(diphenylphosphino)benzene (dppbz)**: Aldrich 460273, **1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU)**: TCI D1270, **1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN)**: TCI D1313, **7-Methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (MTBD)**: Aldrich 359505, **1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD)**: Aldrich 345571, **Triethylamine**: Kanto 40271-00, **Quinuclidine**: Aldrich 197602, **4-(Dimethylamino)pyridine (DMAP)**: TCI D1450.

Preparation of Cu Complexes

(IPr)Cu(O^tBu) was prepared according to reported procedure.³³

(dbu)₂CuI



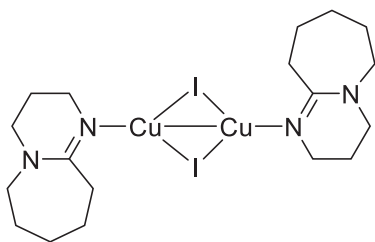
A solution of distilled DBU (609 mg, 4.0 mmol) in distilled CH₃CN (20 mL) was added dropwise over 20 min to a mixture of CuI (248 mg, 1.3 mmol) and distilled CH₃CN (20 mL) at room temperature. The resulting solution was stirred for additional 15 h and concentrated *in vacuo*. The residue was washed with distilled diethyl ether (5 mL) to give a pale-yellow powder. Single crystals of the title compound were obtained by slow diffusion of distilled diethyl ether into a distilled THF solution at room temperature to give colorless prism crystals (564 mg, 1.14 mmol, 88% yield). ¹H NMR (399.78 MHz, C₆D₆) δ 1.05–1.10 (m, 2H), 1.23–1.29 (m, 2H), 1.43–1.49 (m, 2H), 1.55–1.61 (m, 2H), 2.55–2.58 (m, 4H), 2.72–2.75 (m, 2H), 3.55 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H).

¹³C {¹H} NMR (100.53 MHz, C₆D₆) δ 22.5, 25.8, 28.2, 29.5, 38.4, 46.6, 48.2, 52.9, 163.0.

Anal. Calcd for C₁₈H₃₂CuIN₄: C, 43.68; H, 6.52; N, 11.32. Found: C, 43.65; H, 6.41; N, 11.21.

³³ N. P. Mankad, D. S. Laitar, J. P. Sadighi, *Organometallics* **2004**, 23, 3369.

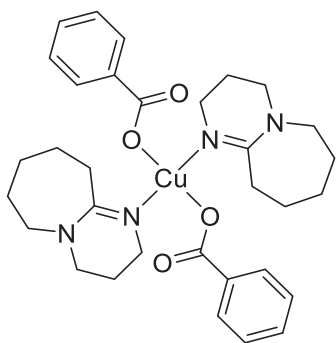
$[(\text{dbu})\text{CuI}]_2$



A solution of $(\text{dbu})_2\text{CuI}$ (35 mg, 0.07 mmol) in CH_3OH (3 mL) was stirred until white precipitate began to form. The resulting mixture was stored under $-20\text{ }^\circ\text{C}$ to obtain $[(\text{dbu})\text{CuI}]_2$ as colorless prism crystals in 67% yield (16 mg, 0.02 mmol).

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{Cu}_2\text{I}_2\text{N}_4$: C, 31.54; H, 4.71; N, 8.17. Found: C, 31.16; H, 4.85; N, 8.00.

$(\text{dbu})_2\text{Cu}(\text{OBz})_2$



A solution of distilled DBU (61 mg, 0.40 mmol) in distilled CH_3CN (20 mL) was added dropwise over 20 min to a solution of $\text{Cu}(\text{OBz})_2 \cdot 1.8\text{H}_2\text{O}$ (44 mg, 0.13 mmol) in distilled CH_3CN (20 mL) at room temperature. The resulting solution was stirred for additional 15 h and concentrated *in vacuo*. The residue was washed with distilled diethyl ether (5 mL) to give a purple powder. Single crystals of the title compound were obtained by slow diffusion of distilled diethyl ether into a distilled THF solution at room temperature to give purple prism crystals (48 mg, 0.08 mmol, 61% yield).

Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{CuN}_4\text{O}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 62.07; H, 7.00; N, 9.05. Found: C, 62.41; H, 6.85; N, 8.98.

Experiments of Catalytic Reaction

General procedure for hydrogenation

Distilled 1,4-dioxane (2.0 mL) was added to $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4.0 mg, 0.02 mmol) in an oven-dried 20-mL Schlenk tube under an argon atmosphere and ultrasonically agitated for 20 min to form a blue solution. Distilled DBU (1.52 g, 10 mmol) was added to the resulting solution. The solution was transferred into a 50-mL autoclave equipped with a glass insert and a magnetic stirring bar under

argon, followed by addition of distilled 1,4-dioxane (3.0 mL). The autoclave was filled with CO₂ (30 atm) and H₂ (30 atm) at room temperature, then warmed to 100 °C and stirred vigorously for 21 h. After the reaction, the autoclave was cooled in an ice bath and the pressure was carefully vented. An aliquot of the resulting pale yellow solution was measured by ¹H NMR at a relaxation delay of 10 s in CD₃OD to confirm the formation of [DBU-H]⁺[HCO₂]⁻. The yield was determined based on the relative integration of the signal at 8.56 ppm (1H) to that at 1.15 ppm due to the methyl groups of 2-propanol used as an internal standard. The analytically pure product was isolated by crystallization from the reaction mixture at room temperature and washed with distilled THF (3 mL×3) under an argon atmosphere to give hygroscopic white platelet crystals. ¹H NMR (399.78 MHz, CDCl₃): δ 1.56–1.63 (m, 6H), 1.89 (quint, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.71–2.72 (m, 2H), 3.29–3.37 (m, 6H), 8.65 (s, 1H), 12.06 (brs, 1H); ¹³C{¹H} NMR (100.53 MHz, CDCl₃): δ 19.7, 24.1, 27.0, 29.0, 32.1, 38.2, 48.5, 54.0, 165.6, 168.6.

These spectral data are identical to those of an authentic sample prepared by the following procedure: In a glovebox, a mixture of distilled formic acid (1.0 g, 22 mmol) and distilled diethyl ether (5 mL) was added dropwise to a mixture of distilled DBU (3.2 g, 21 mmol) and distilled diethyl ether (20 mL), to form a white precipitate. After stirring for 1 h, the resulting mixture was filtered and the residue was washed with distilled diethyl ether (20 mL), then dried under vacuum to give [DBU-H]⁺[HCO₂]⁻ as a white hygroscopic solid; yield: 4.1 g (21 mmol, 98%).

Chapter 5

Materials

Metal salts and organic bases were commercially available and used without further purification.

Cu(OAc)₂·H₂O: Aldrich 229601, **CuI**: Aldrich 205540, **MnBr(CO)₅**: Aldrich 341622,
1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU): TCI D1270,
2-tert-Butyl-1,1,3,3-tetramethylguanidine (BTMG): Aldrich 20615,
1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD): Aldrich 345571, **triethylamine**: Kanto 40271-00.

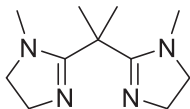
Preparation of Ligands

2,2'-Isopropylidenebis(2-oxazoline) (5y)³⁴ and **2,3,4,6,7,9,10,11-Octahydropyrimido-[2',1':3,4]pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine (5z)**³⁵ were prepared according to reported procedures, respectively.

5s–x were commercially available and used without further purification.

1,10-Phenanthroline (5s): Aldrich 131377, **3,4,7,8-Tetramethyl-1,10-phenanthroline (5t)**: Aldrich 162884, **4,7-Diphenyl-1,10-phenanthroline (5u)**: Aldrich 133159, **2,9-Dimethyl-1,10-phenanthroline (5v)**: TCI D0771, **2,2'-Bis(2-oxazoline) (5w)**: TCI B1226, **2,2'-Isopropylidenebis[(4*R*)-4-benzyl-2-oxazoline] (5x)**: Aldrich 495301.

2,2'-(Propane-2,2-diyl)bis(1-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazole) (5aa)



This compound was prepared according to the reported method³⁶ as follows: *N*-Methylethylenediamine (1.48 g, 20 mmol) was slowly added to a mixture of TsOH·H₂O (3.80 g, 20 mmol) in CH₃OH (10 mL) at 0 °C. The resulting solution was concentrated *in vacuo* and dried in order to remove hydrated H₂O. Dimethylmalononitrile (0.94 g, 10 mmol) was added to the residue under argon atmosphere and heated at 160 °C. The heating was remained 1 h with vigorous stirring after the mixture became homogeneous and evolved NH₃ simultaneously. The resulting residue was resolved in CH₃OH (20 mL), then 1.0 M KO^tBu in CH₃OH (20 mL) was slowly added to the solution at 0 °C. After the precipitate was filtered off, the filtrate was concentrated *in vacuo* and the resulting residue was served to hot filtration by toluene (150 mL) at 120 °C. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purified by GPC to give the title compound as a faint yellow solid (0.69 g,

³⁴ L. Miao, I. Haque, M. R. Manzoni, W. S. Tham, S. R. Chemler, *Org. Lett.* **2010**, 12, 4739.

³⁵ J. Li, D. W. Widlicka, K. Fichter, D. P. Reed, G. R. Weisman, E. H. Wong, A. DiPasquale, K. J. Heroux, J. A. Golen, A. L. Rheingold, *Inorg. Chim. Acta* **2010**, 364, 185.

³⁶ P. Oxley, W. F. Short, *J. Chem. Soc.* **1947**, 497.

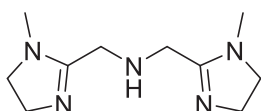
3.3 mmol, 33% yield).

^1H NMR (399.78 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (s, 6H), 2.78 (s, 6H), 3.28 (t, $J = 9.8$ Hz, 4H), 3.63 (t, $J = 9.8$ Hz, 4H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.53 MHz, CDCl_3) δ 26.3, 34.2, 38.4, 51.8, 54.7, 169.3.

HRMS (TOF) calcd for $[\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_4]^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 209.1761, found 209.1760.

Bis[(1-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)methyl]amine (5ab)



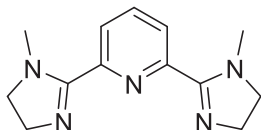
N-Methylethylenediamine (1.48 g, 20 mmol) was slowly added to a mixture of $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3.80 g, 20 mmol) in CH_3OH (10 mL) at 0 °C. The resulting solution was concentrated *in vacuo* and dried in order to remove hydrated H_2O . Iminodiacetonitrile (0.95 g, 10 mmol) was added to the residue under argon atmosphere and heated at 140 °C. The heating was remained 1 h with vigorous stirring after the mixture became homogeneous and evolved NH_3 simultaneously. The resulting residue was resolved in CH_3OH (20 mL), then 1.0 M KO^tBu in CH_3OH (20 mL) was slowly added to the solution at 0 °C. After the precipitate was filtered off, the filtrate was concentrated *in vacuo* and the resulting residue was served to hot filtration by toluene (150 mL) at 120 °C. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purified by GPC to give the title compound as a brown oil (0.84 g, 4.0 mmol, 40% yield).

^1H NMR (399.78 MHz, CDCl_3) δ 2.22–2.48 (br, 1H), 2.79 (s, 6H), 3.27, (t, $J = 9.5$ Hz, 4H), 3.43 (s, 4H), 3.66, (t, $J = 9.5$ Hz, 4H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.53 MHz, CDCl_3) δ 33.7, 46.1, 52.5, 53.7, 166.2.

HRMS (TOF) calcd for $[\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_5]^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 210.1713, found 210.1719.

2,6-Bis(1-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)pyridine (5ac)



This compound was prepared according to the reported method³⁷ as follows: Sodium (35 mg, 1.5 mmol) was added to 2,6-pyridinedicarbonitrile (1.29 g, 10 mmol) dissolved in CH_3OH (25 mL). After stirring 40 h, acetic acid (75 μl) was slowly added to the resulting solution and concentrated *in vacuo*. *N*-Methylethylenediamine (20 mmol, 1.48 g) was added to the residue dissolved in CH_2Cl_2 (50 mL) and refluxed in 48 h. After washing the reaction mixture with H_2O (10 mL), the organic

³⁷ S. Bhor, G. Anilkumar, M. K. Tse, M. Klawonn, C. Döbler, B. Bitterlich, A. Grotevendt, M. Beller, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3393.

layer was dried over Na₂SO₄ and filtered through a pad of cotton. The concentrated residue *in vacuo* was purified by bulb-to-bulb distillation to obtain the title compound as a pale yellow oil (1.40 g, 58% yield).

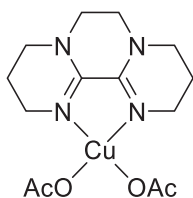
¹H NMR (399.78 MHz, CDCl₃) δ 3.06 (s, 6H), 3.49 (t, *J* = 10.1 Hz, 4H), 3.88, (t, *J* = 10.1 Hz, 4H), 7.77–7.81 (m, 1H), 7.89–.91, (m, 2H).

¹³C{¹H} NMR (100.53 MHz, CDCl₃) δ 36.1, 53.1, 54.7, 125.1, 137.4, 149.7, 165.3.

HRMS (TOF) calcd for [C₁₃H₁₈N₅]⁺ ([M+H]⁺) 244.1557, found 244.1562.

Preparation of Complexes

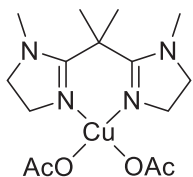
(2,3,4,6,7,9,10,11-Octahydropyrimido[2',1':3,4]pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine)Cu(OAc)₂ (Cu-1)



2,3,4,6,7,9,10,11-Octahydropyrimido[2',1':3,4]pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine (19.2 mg, 0.10 mmol) was added to a mixture of Cu(OAc)₂·H₂O (20.0 mg, 0.10 mmol) in CH₃CN (5 mL) in argon atmosphere and stirred vigorously in 30 min at room temperature. The resulting solution was concentrated *in vacuo*. The residue was washed with distilled Et₂O (2 mL) and purified by recrystallization from distilled CH₂Cl₂ (0.5 mL) and distilled Et₂O (3 mL) to give the title compound as blue/prism crystals (24.3 mg, 0.065 mmol, 65% yield).

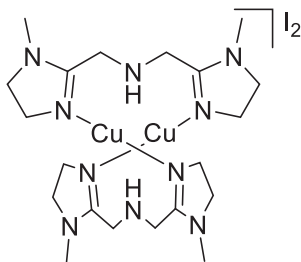
Anal. Calcd for C₁₄H₂₂CuN₄O₄: C, 44.97; H, 5.93; N, 14.98. Found: C, 44.62; H, 6.07; N, 15.21.

[2,2'-(Propane-2,2-diyl)bis(1-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazole)]Cu(OAc)₂ (Cu-2)

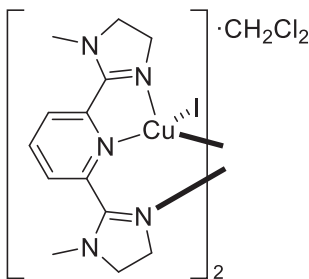


2,2'-(Propane-2,2-diyl)bis(1-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazole) (146 mg, 0.70 mmol) was added to a mixture of Cu(OAc)₂·H₂O (140 mg, 0.70 mmol) in CH₃CN (10 mL) in argon atmosphere and stirred vigorously in 90 min at room temperature. The resulting solution was concentrated *in vacuo*. The residue was washed with distilled Et₂O (3 mL) and purified by recrystallization from distilled CH₂Cl₂ (1.5 mL) and distilled Et₂O (4.5 mL) to give the title compound as blue/prism crystals (0.52 mmol, 74% yield).

HRMS (TOF) calcd for [C₁₃H₂₃CuN₄O₂]⁺ ([M–OAc]⁺) 330.1117, found 330.1110.

$[(\text{NN}^{\text{H}}\text{N})\text{Cu}]_2[\text{I}]_2$ (Cu-3)

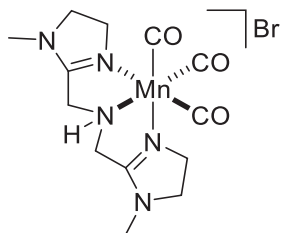
A solution of bis[(1-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)methyl]amine (**5ab**; 178 mg, 0.85 mmol) in distilled CH_3CN (12 mL) was added dropwise over 20 min to a mixture of CuI (162 mg, 0.85 mmol) and distilled CH_3CN (12 mL) at room temperature under argon atmosphere. The resulting mixture was stirred for additional 1 h and concentrated *in vacuo* until the volume halves. The solution was recrystallized by slow diffusion of distilled diethyl ether (12 mL) to give the title compound as quasi transparent prism crystals in low yield, accompanied by unidentified materials as an insoluble dark brown powder.

 $[(\text{NNN})\text{CuI}]_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (Cu-4)

A solution of 2,6-bis(1-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)pyridine (**5ac**; 122 mg, 0.50 mmol) in distilled CH_3CN (7.5 mL) was added dropwise over 20 min to a mixture of CuI (95 mg, 0.50 mmol) and distilled CH_3CN (7.5 mL) at room temperature under argon atmosphere. The resulting mixture was stirred for additional 1 h and concentrated *in vacuo*. The residue was recrystallized by slow diffusion of distilled diethyl ether into a distilled CH_2Cl_2 at room temperature to give the title compound as dark red prism crystals (112 mg, 0.12 mmol, 47% yield), accompanied by unidentified materials as insoluble yellow powder.

^1H NMR (399.78 MHz, CD_2Cl_2) δ 2.99 (s, 6H), 3.67 (br, 4H), 4.22 (br, 4H), 7.44 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.57 (br, 2H).

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{Cu}_2\text{I}_2\text{N}_{10}$: C, 34.05; H, 3.81; N, 14.71. Found: C, 33.97; H, 3.97; N, 14.50.

$[(\text{NN}^{\text{H}}\text{N})\text{Mn}(\text{CO})_3]^+[\text{Br}]^-$ (Mn-1)

A solution of bis[(1-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)methyl]amine (**5ab**; 167 mg, 0.80 mmol) in distilled EtOH (3 mL) was added dropwise over 10 min to a mixture of $\text{MnBr}(\text{CO})_5$ (220 mg, 0.80 mmol) and distilled EtOH (12 mL) at room temperature under argon atmosphere. The resulting mixture was stirred for additional 2 h and concentrated *in vacuo* to ca. 2 mL. The solution was recrystallized by cooling at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ to give the title compound as white/prism crystals (253 mg, 0.59 mmol, 74% yield).

^1H NMR (399.78 MHz, CD_2Cl_2) δ 2.85 (s, 6H), 3.36–3.43 (brd, 2H), 3.57–3.86 (m, 8H), 4.15–4.23 (brd, 2H), 7.83 (br, 1H).

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BrMnN}_5\text{O}_3$: C, 36.47; H, 4.47; N, 16.36. Found: C, 36.32; H, 4.32; N, 15.99.

IR-ATR (solid) [cm^{-1}]: 2022 (s, ν_{CO}), 1914 (s, ν_{CO}), 1883 (s, ν_{CO}).

Experiments of Catalytic Reaction**General procedure for hydrogenation**

Distilled 1,4-dioxane (5.0 mL) was added to **Cu-2** (7.8 mg, 0.02 mmol) in an oven-dried 50-mL autoclave equipped with a glass insert and a magnetic stirring bar under argon. Distilled DBU (1.52 g, 10 mmol) was added to the resulting solution. The solution was filled with CO_2 (20 atm) and H_2 (40 atm) at room temperature, then warmed to $100\text{ }^\circ\text{C}$ and stirred vigorously for 21 h. After the reaction, the autoclave was cooled in an ice bath and the pressure was carefully vented. An aliquot of the resulting pale yellow solution was measured by ^1H NMR at a relaxation delay of 10 s in CD_3OD to confirm the formation of $[\text{DBU-H}]^+[\text{HCO}_2]^-$. The yield was determined based on the relative integration of the signal at 8.56 ppm (1H) to that at 1.15 ppm due to the methyl groups of 1,3,5-trimethylbenzene used as an internal standard. The analytically pure product was isolated by crystallization from the reaction mixture at room temperature and washed with distilled THF (3 mL \times 3) under an argon atmosphere to give hygroscopic white platelet crystals. ^1H NMR (399.78 MHz, CDCl_3): δ 1.56–1.63 (m, 6H), 1.89 (quint, $J = 5.8\text{ Hz}$, 2H), 2.71–2.72 (m, 2H), 3.29–3.37 (m, 6H), 8.65 (s, 1H), 12.06 (brs, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.53 MHz, CDCl_3): δ 19.7, 24.1, 27.0, 29.0, 32.1, 38.2, 48.5, 54.0, 165.6, 168.6.

Chapter 6

Materials

Metal salts, ligands, and substrates were commercially available and used without further purification.

Cu(OAc)₂: Aldrich 517453, **Cu(OAc)**: Strem 93-2989, **CuCl₂**: Aldrich 451665, **CuCl**: Wako 033-12482, **Cu(OTf)₂**: Aldrich 283673, **Cu(OTf)(toluene)_{0.5}**: Aldrich 513512, **Cu(acac)₂**: Aldrich 514365, **1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU)**: TCI D1270, **Polystyrene-bound 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (PS-DBU)**: 100–200 mesh, 1% cross-linked with divinylbenzene: Aldrich 595128, Lot No. BCBL9633V, **Polystyrene (PS)**: 100–200 mesh, 1% cross-linked with divinylbenzene: TCI P1432, **Polystyrene-bound 1,3,4,6,7,8-hexahydro-2Hpyrimido[1,2-a]pyrimidine (PS-TBD)**: 200–400 mesh, 2% cross-linked with divinylbenzene: Aldrich, 358754, Lot No. 1453093V, **Acetophenone (10a)**: TCI A0061, **2,2-Dimethylpropiophenone (10b)**: Aldrich 280925, **Cyclopropyl phenyl ketone (10c)**: Aldrich 125512, **2'-Methylacetophenone (10d)**: TCI M0172, **3'-Methylacetophenone (10e)**: TCI M0191, **4'-Methylacetophenone (10f)**: TCI M0135, **4'-Chloroacetophenone (10g)**: TCI C0033, **4'-Methoxyacetophenone (10h)**: TCI M0105, **4'-Aminoacetophenone (10i)**: Acros Organics 103090100, **Cyclohexanone (10j)**: Aldrich 398241, **Benzaldehyde (10k)**: Aldrich 418099, **4-Dimethylaminobenzaldehyde (10l)**: TCI D0645, **5-Hydroxymethyl-2-furaldehyde (10m)**: Aldrich H40807.

A hydrophilic PTFE membrane filter (ADVANTEC H050A025A, pore size: 0.50 μm) was used for separation of polymer catalysts from the reaction mixture after hydrogenation and catalyst preparation.

Preparation of Catalysts

General procedures for the preparation of Cu/PS-DBU B

Distilled methanol (5.0 mL) was added to Cu(acac)₂ (130.9 mg, 0.50 mmol) and PS-DBU (555.6 mg, 1.00 mmol-DBU units) in an oven-dried 50-mL autoclave equipped with a glass insert and a magnetic stirring bar under Ar atmosphere. The autoclave was filled with H₂ (10 atm) at room temperature and subsequently heated at 130 °C for 4 h with a stirring rate of 300 rpm. After the reaction, the autoclave was cooled in an ice bath and the pressure was carefully vented. The reaction mixture was decanted under Ar atmosphere to separate the polymeric materials and liquid reaction mixture. The resulting dark red-brown polymer residue was washed with distilled methanol (10 mL) and dried in vacuo overnight, affording the title compound. The Cu content in Cu/PS-DBU was determined as 0.83 mmol-Cu/g by ICP-AES analysis.

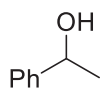
Experiments of Catalytic Reaction

General procedures for hydrogenation

Distilled methanol (2.0 mL) was added to $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (5.2 mg, 0.02 mmol) and PS-DBU (22.2 mg, 0.04 mmol-DBU units) in an oven-dried 30-mL autoclave equipped with a glass insert and a magnetic stirring bar under Ar atmosphere. Degassed **10a** (240.3 mg, 2.0 mmol) was added to the resulting mixture. The autoclave was filled with H_2 to 10 atm at room temperature and then heated at 90 °C for 20 h with a stirring rate of 300 rpm. After the reaction, the autoclave was cooled in an ice bath and the pressure was carefully vented. An aliquot of the resulting colorless mixture was measured by ^1H NMR spectroscopy in CDCl_3 to confirm the formation of 1-phenylethanol (**11a**). The yield was determined based on the relative integration ratios of the signal at 1.38 ppm (d, 3 H) of the product and that at 2.09 ppm due to the methyl groups of 1,2,4,5-tetramethylbenzene used as internal standard. The analytically pure product was isolated by filtration from the reaction mixture at room temperature, washed with methanol (6 mL), and concentrated *in vacuo* to afford an almost colorless oil.

Spectral data of products

1-Phenylethanol (**11a**)

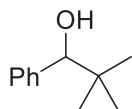


^1H NMR (399.78 MHz, CDCl_3): δ 1.50 (d, 3 H, $^3J = 6.4$ Hz), 1.91 (brs, 1 H), 4.90 (q, 1 H, $^3J = 6.4$ Hz), 7.26–7.30 (m, 1 H), 7.34–7.40 (m, 4 H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.53 MHz, CDCl_3): δ 25.3, 70.5, 125.5, 127.6, 128.6, 145.9.

Spectral data for **11a** were identical to those reported.³⁸

2,2-Dimethyl-1-phenyl-1-propanol (**11b**)



^1H NMR (399.78 MHz, CDCl_3): δ 0.93 (s, 9 H), 1.86 (brd, 1 H, $^3J = 2.8$ Hz), 4.40 (d, 1 H, $^3J = 2.8$ Hz), 7.25–7.33 (m, 5 H).

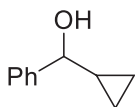
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.53 MHz, CDCl_3): δ 26.1, 35.8, 82.5, 127.4, 127.7, 127.8, 142.3.

Spectral data for **11b** were identical to those reported.³⁹

³⁸ T. Wdowik, C. Samojłowicz, M. Jawiczuk, M. Malińska, K. Woźniak K. Grela, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 674.

³⁹ F. Jiang, K. Yuan, M. Achard, C. Bruneau, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 10343.

α -Cyclopropylbenzyl alcohol (11c)

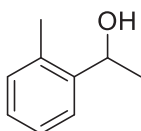


^1H NMR (399.78 MHz, CDCl_3): δ 0.35–0.41 (m, 1 H), 0.45–0.51 (m, 1 H), 0.53–0.59 (m, 1 H), 0.61–0.68 (m, 1 H), 1.18–1.27 (m, 1 H), 2.01 (brs, 1 H), 4.02 (d, 1 H, $^3J = 8.3$ Hz), 7.27–7.31 (m, 1 H), 7.34–7.38 (m, 2 H), 7.42–7.45 (m, 2 H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.53 MHz, CDCl_3): δ 3.0, 3.7, 19.3, 78.7, 126.1, 127.7, 128.5, 143.9.

Spectral data for **11c** were identical to those reported.⁴⁰

1-(2-Methylphenyl)ethanol (11d)

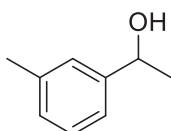


^1H NMR (399.78 MHz, CDCl_3): δ 1.47 (d, 3 H, $^3J = 6.4$ Hz), 1.80 (brd, 1 H, $^3J = 3.7$ Hz), 2.35 (s, 3 H), 5.13 (quartet of doublet, 1 H, $^3J = 6.4$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz), 7.13–7.20 (m, 2 H), 7.22–7.26 (m, 1 H), 7.52 (d, 1 H, $^3J = 7.6$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.53 MHz, CDCl_3): δ 19.0, 24.1, 66.9, 124.6, 126.5, 127.3, 130.5, 134.3, 144.0.

Spectral data for **11d** were identical to those reported.³³

1-(3-Methylphenyl)ethanol (11e)

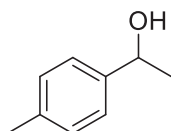


^1H NMR (399.78 MHz, CDCl_3): δ 1.49 (d, 3 H, $^3J = 6.4$ Hz), 1.86 (brs, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 4.87 (q, 1 H, $^3J = 6.4$ Hz), 7.09–7.27 (m, 4 H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.53 MHz, CDCl_3): δ 21.6, 25.3, 70.6, 122.6, 126.2, 128.3, 128.6, 138.3, 145.9.

Spectral data for **11e** were identical to those reported.⁴¹

1-(4-Methylphenyl)ethanol (11f)



^1H NMR (399.78 MHz, CDCl_3): δ 1.49 (d, 3 H, $^3J = 6.7$ Hz), 1.83 (brd, 1 H, $^3J = 3.4$ Hz), 2.35 (s, 3

⁴⁰ S. R. Mothe, P. Kothandaraman, W. Rao, P. W. H. Chan, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2521.

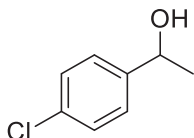
⁴¹ Y. Yang, J. Guo, H. Ng, Z. Chen, P. Teo, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 2608.

H), 4.87 (quartet of doublet, 1 H, $^3J = 6.5$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz), 7.17 (d, 2 H, $^3J = 7.9$ Hz), 7.27 (d, 2 H, $^3J = 7.9$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.53 MHz, CDCl_3): δ 21.2, 25.2, 70.4, 125.5, 129.3, 137.3, 143.0.

Spectral data for **11f** were identical to those reported.³³

1-(4-Chlorophenyl)ethanol (**11g**)

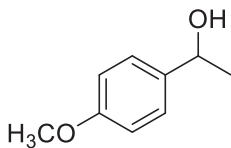


^1H NMR (399.78 MHz, CDCl_3): δ 1.47 (d, 3 H, $^3J = 6.4$ Hz), 1.94 (brs, 1 H), 4.87 (q, 1 H, $^3J = 6.4$ Hz), 7.28–7.33 (m, 4 H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.53 MHz, CDCl_3): δ 25.4, 69.9, 126.9, 128.7, 133.2, 144.4.

Spectral data for **11g** were identical to those reported.⁴²

1-(4-Methoxyphenyl)ethanol (**11h**)

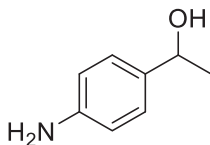


^1H NMR (399.78 MHz, CDCl_3): δ 1.48 (d, 3 H, $^3J = 6.7$ Hz), 1.86 (brd, 1 H, $^3J = 3.4$ Hz), 3.80 (s, 3 H), 4.85 (quartet of doublet, 1 H, $^3J = 6.4$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz), 6.86–6.90 (m, 2 H), 7.28–7.32 (m, 2 H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.53 MHz, CDCl_3): δ 25.1, 55.4, 70.1, 114.0, 126.8, 138.1, 159.1.

Spectral data for **11h** were identical to those reported.³³

1-(4-Aminophenyl)ethanol (**11i**)



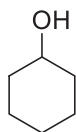
^1H NMR (399.78 MHz, CDCl_3): δ 1.45 (d, 3 H, $^3J = 6.4$ Hz), 1.89 (brd, 1 H, $^3J = 3.4$ Hz), 3.65 (brs, 2 H), 4.78 (quartet of doublet, 1 H, $^3J = 6.4$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz), 6.64–6.67 (m, 2 H), 7.14–7.18 (m, 2 H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.53 MHz, CDCl_3): δ 24.9, 70.2, 115.2, 126.8, 136.1, 145.9.

Spectral data for **11i** were identical to those reported.⁴³

⁴² M. V. Rojo, L. Guetzoyana, I. R. Baxendale, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1768.

Cyclohexanol (**11j**)



^1H NMR (399.78 MHz, CDCl_3): δ 1.09–1.32 (m, 5 H), 1.49–1.55 (m, 1H), 1.67 (brs, 1 H), 1.69–1.75 (m, 2 H), 1.85–1.91 (m, 2 H), 3.56–3.62 (m, 1 H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.53 MHz, CDCl_3): δ 24.3, 25.6, 35.6, 70.4.

Spectral data for **11j** were identical to those reported.⁴⁴

Benzyl alcohol (**11k**)

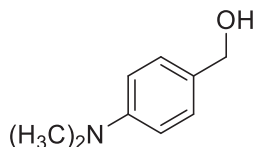


^1H NMR (399.78 MHz, CDCl_3): δ 1.93 (brs, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 7.29–7.32 (m, 1 H), 7.35–7.38 (m, 4 H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.53 MHz, CDCl_3): δ 65.4, 127.1, 127.8, 128.7, 141.0.

Spectral data for **11k** were identical to those reported.⁴⁵

4-(Dimethylamino)benzyl alcohol (**11l**)

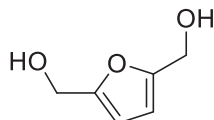


^1H NMR (399.78 MHz, CDCl_3): δ 1.61 (brt, 1 H, $^3J = 5.2$ Hz), 2.95 (s, 6 H), 4.56 (d, 2 H, $^3J = 4.8$ Hz), 6.71–6.75 (m, 2 H), 7.23–7.26 (m, 2 H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.53 MHz, CDCl_3): δ 40.8, 65.5, 112.7, 128.8, 129.0, 150.5.

Spectral data for **11l** were identical to those reported.⁴⁶

2,5-Bis(hydroxymethyl)furan (**11m**)



^1H NMR (399.78 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4.35 (d, 4 H, $^3J = 5.8$ Hz), 5.16 (brt, 2 H, $^3J = 5.8$ Hz), 6.18 (s,

⁴³ M. Takasaki, Y. Motoyama, K. Higashi, S.-H. Yoon, I. Mochida, H. Nagashima, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1601.

⁴⁴ H. Jiang, L. Lykke, S. U. Pedersen, W.-J. Xiao, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7203.

⁴⁵ C. Battilocchio, J. M. Hawkins, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2278.

⁴⁶ M. Zhao, W. Xie, C. Cui, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 9259.

2 H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.53 MHz, DMSO- d_6): δ 55.7, 107.4, 154.6.

Spectral data for **11m** were identical to those reported.⁴⁷

⁴⁷ S. Elangovan, M. Garbe, H. Jiao, A. Spannenberg, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 15364.

Crystallographic Data

| | |
|--|---|
| Complex: Cp*RuCl(2-picolyamine) (Cp*RuCl(NN^H)) | |
| formula | C ₁₆ H ₂₃ ClN ₂ Ru |
| fw | 379.89 |
| crystal syst | monoclinic |
| space group | <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> (#14) |
| <i>a</i> (Å) | 10.665(3) |
| <i>b</i> (Å) | 14.107(4) |
| <i>c</i> (Å) | 11.108(3) |
| β (°) | 100.732(3) |
| <i>V</i> (Å ³) | 1641.9(7) |
| <i>Z</i> | 4 |
| <i>D</i> _{calc} (g/cm ³) | 1.537 |
| <i>F</i> ₀₀₀ | 776.00 |
| μ (cm ⁻¹) | 11.100 |
| no. of reflns collected | 13269 |
| no. of independent reflns | 3754 |
| no. of variables | 204 |
| <i>R</i> 1 [<i>I</i> > 2σ (<i>I</i>)] | 0.0356 |
| w <i>R</i> 2 (all data) | 0.0932 |
| GOF | 1.000 |

| Complex: Cp*RuCl[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N,N'</i> -dimethylcyclohexane-1,2-diamine] (Ru-1) | |
|---|---|
| formula | C ₁₈ H ₃₃ ClN ₂ Ru |
| fw | 414.00 |
| crystal syst | orthorhombic |
| space group | <i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (#19) |
| <i>a</i> (Å) | 9.001(2) |
| <i>b</i> (Å) | 10.809(3) |
| <i>c</i> (Å) | 19.636(4) |
| <i>V</i> (Å ³) | 1910.4(7) |
| <i>Z</i> | 4 |
| <i>D</i> _{calc} (g/cm ³) | 1.439 |
| <i>F</i> ₀₀₀ | 864.00 |
| μ (cm ⁻¹) | 9.601 |
| no. of reflns collected | 15750 |
| no. of independent reflns | 4376 |
| no. of variables | 233 |
| <i>R</i> 1 [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)] | 0.0220 |
| w <i>R</i> 2 (all data) | 0.0705 |
| GOF | 1.000 |

| Complex: Cp*RuCl[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(diphenylphosphino)-1-aminocyclohexane] (Ru-2) | |
|--|--|
| formula | C ₂₈ H ₃₇ ClNPRu |
| fw | 555.10 |
| crystal syst | monoclinic |
| space group | <i>P</i> 2 ₁ (#4) |
| <i>a</i> (Å) | 10.9274(10) |
| <i>b</i> (Å) | 12.7869(11) |
| <i>c</i> (Å) | 19.117(2) |
| β (°) | 94.715(2) |
| <i>V</i> (Å ³) | 2662.1(5) |
| <i>Z</i> | 4 |
| <i>D</i> _{calc} (g/cm ³) | 1.385 |
| <i>F</i> ₀₀₀ | 1152.00 |
| μ (cm ⁻¹) | 7.652 |
| no. of reflns collected | 22032 |
| no. of independent reflns | 12118 |
| no. of variables | 652 |
| <i>R</i> 1 [<i>I</i> > 2σ (<i>I</i>)] | 0.0260 |
| w <i>R</i> 2 (all data) | 0.0767 |
| GOF | 1.000 |

| Complex: Cp*RuCl[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N</i> -methyl-2-(diphenylphosphino)-1-aminocyclohexane] (Ru-3) | |
|--|--|
| formula | C ₂₉ H ₃₉ ClNPRu |
| fw | 569.13 |
| crystal syst | monoclinic |
| space group | <i>P</i> 2 ₁ (#4) |
| <i>a</i> (Å) | 10.977(2) |
| <i>b</i> (Å) | 12.587(2) |
| <i>c</i> (Å) | 19.248(3) |
| β (°) | 94.216(2) |
| <i>V</i> (Å ³) | 2652.3(7) |
| <i>Z</i> | 4 |
| <i>D</i> _{calc} (g/cm ³) | 1.425 |
| <i>F</i> ₀₀₀ | 1184.00 |
| μ (cm ⁻¹) | 7.700 |
| no. of reflns collected | 22023 |
| no. of independent reflns | 9773 |
| no. of variables | 674 |
| <i>R</i> 1 [<i>I</i> > 2σ (<i>I</i>)] | 0.0426 |
| w <i>R</i> 2 (all data) | 0.1047 |
| GOF | 1.000 |

| | |
|--|--|
| Complex: RuCl(<i>p</i> -cymene)[1-(2'-aminoethyl)-3- <i>tert</i> -butylimidazol-2-ylidene]PF ₆ ([(<i>p</i> -cymene)RuCl(CN ^H)] [PF ₆]) (Ru-5) | |
| formula | C ₂₃ H ₃₉ ClF ₆ N ₃ OPRu |
| fw | 655.07 |
| crystal syst | orthorhombic |
| space group | <i>P</i> na21 (#33) |
| <i>a</i> (Å) | 10.0316(5) |
| <i>b</i> (Å) | 17.4855 (8) |
| <i>c</i> (Å) | 15.2815(5) |
| <i>V</i> (Å ³) | 2680.5(2) |
| <i>Z</i> | 4 |
| <i>D</i> _{calc} (g/cm ³) | 1.623 |
| <i>F</i> ₀₀₀ | 1344.00 |
| μ (cm ⁻¹) | 8.083 |
| no. of reflns collected | 21165 |
| no. of independent reflns | 6120 |
| no. of variables | 364 |
| <i>R</i> 1 [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)] | 0.0271 |
| w <i>R</i> 2 (all data) | 0.0807 |
| GOF | 1.000 |

| Complex: Cp*RuBr[1-(2'-aminoethyl)-3-methylimidazol-2-ylidene] (Cp*RuBr(CN^H)) | |
|---|---|
| formula | C ₁₆ H ₂₆ BrN ₃ Ru |
| fw | 441.38 |
| crystal syst | orthorhombic |
| space group | <i>P</i> bcn (#60) |
| <i>a</i> (Å) | 20.093(4) |
| <i>b</i> (Å) | 11.841(2) |
| <i>c</i> (Å) | 14.632(3) |
| <i>V</i> (Å ³) | 3481.1(11) |
| <i>Z</i> | 8 |
| <i>D</i> _{calc} (g/cm ³) | 1.684 |
| <i>F</i> ₀₀₀ | 1776.00 |
| <i>μ</i> (cm ⁻¹) | 32.015 |
| no. of reflns collected | 24615 |
| no. of independent reflns | 3994 |
| no. of variables | 216 |
| <i>R</i> 1 [<i>I</i> > 2σ (<i>I</i>)] | 0.0553 |
| w <i>R</i> 2 (all data) | 0.1244 |
| GOF | 1.000 |

| | |
|---|---|
| Complex: (dbu) ₂ CuI | |
| formula | C ₁₈ H ₃₂ CuIN ₄ |
| fw | 494.93 |
| crystal syst | monoclinic |
| space group | <i>P</i> 2 ₁ (# 4) |
| <i>a</i> (Å) | 8.660(7) |
| <i>b</i> (Å) | 9.091(7) |
| <i>c</i> (Å) | 25.61(2) |
| β (°) | 93.491(11) |
| <i>V</i> (Å ³) | 2012(3) |
| <i>Z</i> | 4 |
| <i>D</i> _{calc} (g/cm ³) | 1.634 |
| <i>F</i> ₀₀₀ | 1000.00 |
| μ (cm ⁻¹) | 26.281 |
| no. of reflns collected | 10645 |
| no. of independent reflns | 6430 |
| no. of variables | 242 |
| <i>R</i> 1 [<i>I</i> > 2σ (<i>I</i>)] | 0.0864 |
| w <i>R</i> 2 (all data) | 0.2322 |
| GOF | 1.000 |

| | |
|---|---|
| Complex: [(dbu)CuI] ₂ | |
| formula | C ₁₈ H ₃₂ Cu ₂ I ₂ N ₄ |
| fw | 685.38 |
| crystal syst | orthorhombic |
| space group | <i>Pbca</i> (#61) |
| <i>a</i> (Å) | 8.6989(11) |
| <i>b</i> (Å) | 15.956(2) |
| <i>c</i> (Å) | 16.143(3) |
| <i>V</i> (Å ³) | 2240.6(5) |
| <i>Z</i> | 8 |
| <i>D</i> _{calc} (g/cm ³) | 4.063 |
| <i>F</i> ₀₀₀ | 2656.00 |
| <i>μ</i> (cm ⁻¹) | 93.306 |
| no. of reflns collected | 17164 |
| no. of independent reflns | 2564 |
| no. of variables | 134 |
| <i>R</i> 1 [<i>I</i> > 2σ (<i>I</i>)] | 0.0223 |
| w <i>R</i> 2 (all data) | 0.0806 |
| GOF | 1.000 |

| | |
|--|---|
| Complex: (dbu) ₂ Cu(OBz) ₂ | |
| formula | C ₃₂ H ₄₂ CuN ₄ O ₄ |
| fw | 610.25 |
| crystal syst | monoclinic |
| space group | <i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i> (#14) |
| <i>a</i> (Å) | 10.381(3) |
| <i>b</i> (Å) | 9.714(3) |
| <i>c</i> (Å) | 15.179(4) |
| β (°) | 107.352(4) |
| <i>V</i> (Å ³) | 1461.0(7) |
| <i>Z</i> | 2 |
| <i>D</i> _{calc} (g/cm ³) | 1.387 |
| <i>F</i> ₀₀₀ | 646.00 |
| μ (cm ⁻¹) | 7.916 |
| no. of reflns collected | 11780 |
| no. of independent reflns | 3277 |
| no. of variables | 208 |
| <i>R</i> 1 [<i>I</i> > 2σ (<i>I</i>)] | 0.0572 |
| w <i>R</i> 2 (all data) | 0.1290 |
| GOF | 1.000 |

| | |
|--|---|
| Complex: (2,3,4,6,7,9,10,11-octahydropyrimido[2',1':3,4]pyrazino[1,2- <i>a</i>]pyrimidine)Cu(OAc) ₂ (Cu-1) | |
| formula | C ₁₄ H ₂₂ CuN ₄ O ₄ |
| fw | 373.90 |
| crystal syst | monoclinic |
| space group | C2 (#5) |
| <i>a</i> (Å) | 12.840(6) |
| <i>b</i> (Å) | 9.613(4) |
| <i>c</i> (Å) | 8.910(4) |
| β (°) | 133.547(4) |
| <i>V</i> (Å ³) | 797.1(6) |
| <i>Z</i> | 2 |
| <i>D</i> _{calc} (g/cm ³) | 1.558 |
| <i>F</i> ₀₀₀ | 390.00 |
| μ (cm ⁻¹) | 13.959 |
| no. of reflns collected | 3327 |
| no. of independent reflns | 1780 |
| no. of variables | 117 |
| <i>R</i> 1 [<i>I</i> > 2σ (<i>I</i>)] | 0.0347 |
| w <i>R</i> 2 (all data) | 0.0755 |
| GOF | 1.000 |
| Flack parameter | −0.005(18) |

| | |
|---|---|
| Complex: [2,2'-(propane-2,2-diyl)bis(1-methyl-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -imidazole)]Cu(OAc) ₂ (Cu-2) | |
| formula | C ₁₅ H ₂₆ CuN ₄ O ₄ |
| fw | 389.94 |
| crystal syst | monoclinic |
| space group | <i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i> (#14) |
| <i>a</i> (Å) | 8.638(3) |
| <i>b</i> (Å) | 16.695(5) |
| <i>c</i> (Å) | 12.795(5) |
| β (°) | 109.180(4) |
| <i>V</i> (Å ³) | 1742.8(11) |
| <i>Z</i> | 4 |
| <i>D</i> _{calc} (g/cm ³) | 1.486 |
| <i>F</i> ₀₀₀ | 820.00 |
| μ (cm ⁻¹) | 12.801 |
| no. of reflns collected | 13796 |
| no. of independent reflns | 3946 |
| no. of variables | 243 |
| <i>R</i> 1 [<i>I</i> > 2σ (<i>I</i>)] | 0.0919 |
| w <i>R</i> 2 (all data) | 0.2215 |
| GOF | 1.101 |

| | |
|--|--|
| Complex: [(NN ^H N)Cu] ₂ [I] ₂ (Cu-3) | |
| formula | C ₂₀ H ₃₈ Cu ₂ I ₂ N ₁₀ |
| fw | 799.49 |
| crystal syst | monoclinic |
| space group | C2/c (#15) |
| <i>a</i> (Å) | 35.63580 |
| <i>b</i> (Å) | 10.11570 |
| <i>c</i> (Å) | 24.88830 |
| <i>β</i> (°) | 93.44800 |
| <i>V</i> (Å ³) | 8955.52005 |
| <i>Z</i> | 24 |
| <i>D</i> _{calc} (g/cm ³) | 1.779 |
| <i>F</i> ₀₀₀ | 4704.00 |
| <i>μ</i> (cm ⁻¹) | 35.211 |
| no. of reflns collected | 25324 |
| no. of independent reflns | 6958 |
| no. of variables | 514 |
| <i>R</i> 1 [<i>I</i> > 2σ (<i>I</i>)] | 0.3631 |
| w <i>R</i> 2 (all data) | 0.3873 |
| GOF | 59.667 |

| | |
|---|--|
| Complex: [(NNN)CuI] ₂ ·CH ₂ Cl ₂ (Cu-4) | |
| formula | C ₂₇ H ₃₆ Cl ₂ Cu ₂ I ₂ N ₁₀ |
| fw | 952.46 |
| crystal syst | monoclinic |
| space group | <i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i> (#14) |
| <i>a</i> (Å) | 10.131(3) |
| <i>b</i> (Å) | 24.294(5) |
| <i>c</i> (Å) | 14.457(4) |
| <i>β</i> (°) | 105.784(4) |
| <i>V</i> (Å ³) | 3424.0(13) |
| <i>Z</i> | 4 |
| <i>D</i> _{calc} (g/cm ³) | 1.847 |
| <i>F</i> ₀₀₀ | 1864.00 |
| <i>μ</i> (cm ⁻¹) | 32.372 |
| no. of reflns collected | 28062 |
| no. of independent reflns | 7784 |
| no. of variables | 424 |
| <i>R</i> 1 [<i>I</i> > 2σ (<i>I</i>)] | 0.0628 |
| w <i>R</i> 2 (all data) | 0.1455 |
| GOF | 1.000 |

| | |
|--|---|
| Complex: [(NN ^H N)Mn(CO) ₃][Br] (Mn-1) | |
| formula | C ₁₃ H ₁₉ BrMnN ₅ O ₃ |
| fw | 428.17 |
| crystal syst | monoclinic |
| space group | <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> (#14) |
| <i>a</i> (Å) | 10.695(2) |
| <i>b</i> (Å) | 16.189(3) |
| <i>c</i> (Å) | 9.994(2) |
| <i>β</i> (°) | 93.985(2) |
| <i>V</i> (Å ³) | 1726.2(6) |
| <i>Z</i> | 4 |
| <i>D</i> _{calc} (g/cm ³) | 1.647 |
| <i>F</i> ₀₀₀ | 864.00 |
| <i>μ</i> (cm ⁻¹) | 31.064 |
| no. of reflns collected | 14084 |
| no. of independent reflns | 3933 |
| no. of variables | 227 |
| <i>R</i> 1 [<i>I</i> > 2σ (<i>I</i>)] | 0.0406 |
| w <i>R</i> 2 (all data) | 0.0973 |
| GOF | 1.000 |

謝辞

本論文の提出にあたり、論文構成から審査にいたるまでご指導いただきました東京工業大学物質理工学院の桑田繁樹准教授に深く御礼申し上げます。また、審査にあたり、貴重なお時間とご助言をいただきました東京工業大学科学技術創成研究院の小坂田耕太郎教授、横井俊之准教授、ならびに、東京工業大学物質理工学院の田中健教授、本倉健准教授に心より感謝いたします。

研究立案、論文執筆の全般においてご指導くださり、学術研究の進め方を教授くださいました東京工業大学物質理工学院の榎木啓人助教に深謝いたします。

STEM, XPS 測定において株式会社住化分析センターの渡辺尊英氏、XRD, XAFS 測定において株式会社日産アークの伊藤孝憲氏、公益財団法人高輝度光科学研究センターの安田祐介氏にそれぞれご助言いただきました。この場を借りて御礼申し上げます。

大学院修士課程において、多大なご指導をいただき研究の基礎を教授くださいました東京工業大学の碓屋隆雄名誉教授、伊藤正人助教（現九州大学准教授）に厚く御礼申し上げます。研究室の先輩として、日々ご助言いただいた日水秋生氏、ともに論文執筆を進めていただいた椎橋彬博士、ならびに、多くのご指導と企業研究の刺激を与えていただきましたセントラル硝子株式会社の大塚隆史氏に心より御礼申し上げます。研究室の後輩として、ともに研究を進め、論文執筆に貢献いただいた河野晃丈氏、吉村厚樹氏に深く感謝いたします。また、本論文の提出にあたり、ご支援いただいた桑田研究室の皆様に御礼申し上げます。

入所以来、ともに研究立案、論文執筆を進めていただいたほか、産業系研究所の一員としての研究姿勢をご指導いただいた一般財団法人電力中央研究所の松本伯夫上席研究員、平野伸一上席研究員に感謝申し上げます。

本研究の推進にあたり、放射光施設 SPring-8 産業用専用ビームライン、ならびに、あいちシンクロトロン光センターを利用させていただきました。また、本研究は JSPS 科研費 JP18065007, JP21550096, JP22225004, JP24350079, JP26620143, JP19K15614 の助成を受けたものです。

最後に、本論文の執筆にあたり、常に前向きに支えてくれた妻と、静かに見守ってくれた家族に感謝いたします。