氏　　名	鈴木　秀幸
授与した学位	博　　士
専攻分野の名称	薬　　学
学位記授与番号	博甲第 4947 号
学位授与の日付	平成 26 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科　創薬生命科学専攻 （学位規則第 5 条第 1 項該当）
学位論文の題目	イオン液体を用いた水素化反応に関する研究

学位論文の要約

【グラフィックアブストラクト】

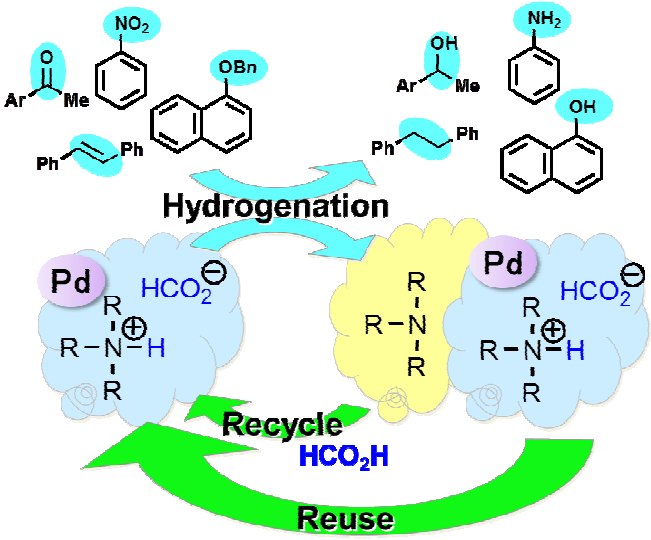


Figure 1.

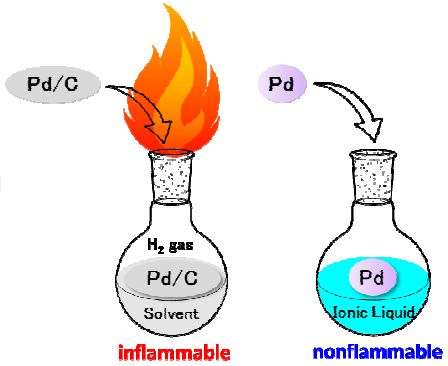


Figure 2.

【背景・目的】

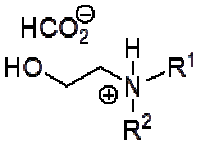
イオン液体は，近年，そのユニークな物性や再利用可能なグリーンケミストリーの観点から注目され，爆発的な研究成果が報告されている[2a,b]。このものは，カチオンとアニオンの組み合わせにより合目的な多様性を獲得できることから，有機化学分野では主に再利用（リユース）可能な反応溶媒として利用されている。

発表者は，イオン液体に試薬としての機能を付与することにより，再生（リサイクル）可能な試薬としての有用性を見出すことを研究目的とした（Figure 1）。目的完遂へのアプローチとして，水素化反応に着目した。水素分子とレアメタルを使用する水素化反応は，天然物や医薬品の全合成において古くから多用されており，多種多岐にわたる官能基を還元できることから，有機合成分野においては必要不可欠な還元方法として知られる。一方で，高い引火性（Figure 2，左図）を有する水素分子を使用することやレアメタルが再利用できないという不可避の問題を有している[3]。そこで，これらの問題を克服できる*クリーン&グリーン*な水素供給源兼溶媒としてのイオン液体を創出し，本研究の展開に資することとした。

【実験・結果】

イオン液体のデザインとパラジウム触媒を用いた芳香族ケトンの水素化反応

2-Hydroxyethylamine を基本骨格とする高極性のアミンとギ酸から製したイオン液体をデザインした (Figure 3)。高極性のアミンを用いることにより，反応終了後にイオン液体と抽出溶媒が混合することなく，生成物の抽出が可能となる。イオン液体は水素供給源，反応溶媒，触媒であるパラジウムの 2 価から 0 価への還元剤，リガンドの 4 つの役割を果たしている。

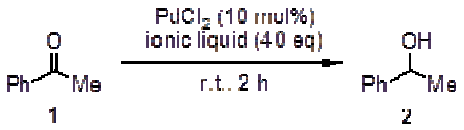


[HEA][HCO_2] : $R^1 = R^2 = H$
[HEPA][HCO_2] : $R^1 = H$, $R^2 = CH_2CH_2CH_3$
[BHEA][HCO_2] : $R^1 = H$, $R^2 = CH_2CH_2OH$
[DEHEA][HCO_2] : $R^1 = R^2 = CH_2CH_3$

Figure 3. Selected ionic liquids.

これらのイオン液体を用いて 2 価の塩化パラジウム ($PdCl_2$) 存在下, acetophenone (**1**) の水素化を行った (Table 1)。2 級アミンを含有する 2-hydroxyethylpropylammonium formate ([HEPA][HCO_2])，bis(2-hydroxyethyl)ammonium formate ([BHEA][HCO_2]) を用いたとき，生成物である 1-phenylethanol (**2**) を高収率で得ることができた (entries 2**,** 3)。さらに，水素分子とパラジウム炭素 (Pd/C) を用いた水素化反応では必ず発火する条件においても本反応では発火しないことを確認できた(Figure 2，右図)。最も収率が良かった[BHEA][HCO_2]を用いて再利用の検討を行った。1 サイクル目の終了後にギ酸を加え，リサイクルを検討したところ，2 サイクル目は低収率となった。そこで，リユースのみで検討した結果，サイクルを増すごとに反応時間は延長したものの，70%以上の収率でイオン液体およびパラジウム触媒ともに 5 回のリユースが可能であった（Table 2）。

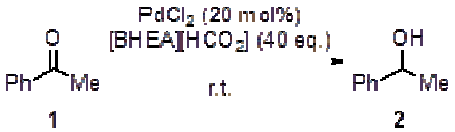
Table 1. Screening ionic liquid.



Entry	Ionic liquid	Yield (%)[a]
1	[HEA][HCO_2]	57
2	[HEPA][HCO_2]	73
3	[BHEA][HCO_2]	81
4	[DEHEA][HCO_2]	20

[a] Isolated yield.

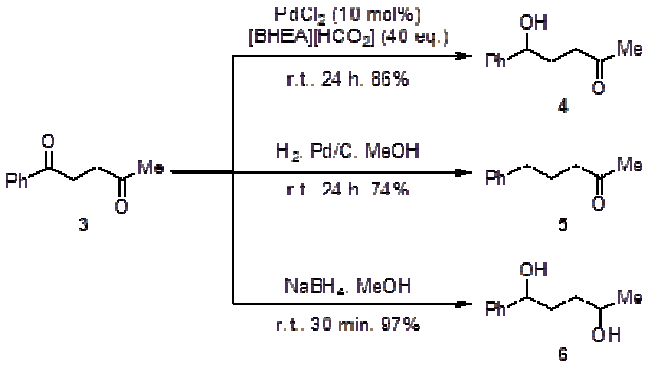
Table 2. Reuse experiments.



Cycle	Time	Yield (%)[a]
1	2 h	93
2	6 h	96
3	36 h	70
4	6 d	77
5	18 d	73

[a] Determined by ^{1}H NMR analysis of the crude reaction mixture.

本反応では，脂肪族ケトンは水素化されず，芳香族ケトンのみが選択的に水素化されることが明らかとなった。分子内に芳香族ケトンと脂肪族ケトンを有する 1-phenyl-1,4-pentanedione (**3**) に本反応を適用すると，芳香族ケトンのみが水素化されたヒドロキシケトン体 (**4**) が収率 86%で得られた。一方，**3** の水素分子と Pd/C を用いた水素化反応では，芳香族ケトンがメチレンにまで還元されたモノケトン体 (**5**) が得られ，代表的なヒドリド還元剤である sodium borohydride ($NaBH_4$) を用いた還元反応では，ジオール体 (**6**) が得られた。ここに，高度な特異性を持って水素化が可能なイオン液体を見出すことに成功した (Scheme 1)。



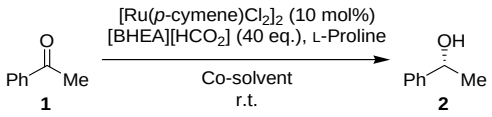
Scheme 1. Selective hydrogenation.

ルテニウム触媒を用いた芳香族ケトンの不斉水素化反応

カルボニル化合物の不斉水素化反応については，現在では多くの優れた方法が開発されている。しかし，天然物や医薬品合成に応用可能な実用性という観点では，さらなる新規反応の開発が必要である。

ルテニウム触媒存在下，安価で入手容易な L-proline を添加し，イオン液体中で **1** の不斉水素化反応を試みた (Table 3)。L-proline を添加しない条件では，反応時間 24 時間において収率 88%で目的とする **2** が得られた (entry 1)。L-proline を 0.1 等量添加した場合，L-proline の影響は見られず，目的物はラセミ体で得られた (entry 2)。1.0 等量の L-proline を添加すると反応時間は 48 時間に延長したが，エナンチオマー過剰率 27% ee で *R* 体過剰な目的物が得られた (entry 3)。L-proline の等量をさらに増加させたところ，エナンチオマー過剰率の向上が観測されたが (entries 4-7)，これらの反応条件では，50% ee を超える結果を得ることはできなかった。共溶媒としてメタノールを用いたところ，収率は低下したが，エナンチオマー過剰率に若干の向上が見られた (entries 8)。さらに検討を重ねたが，エナンチオマー過剰率を向上させることはできなかった。

Table 3. Asymmetric transfer hydrogenation.



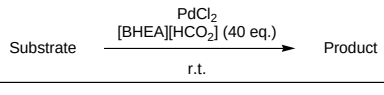
Entry	L-Proline (eq.)	Co-solvent	Time (h)	Yield (%)[a]	ee (%)[b]
1	–	None	24	88	–
2	0.1	None	24	88	racemic
3	1.0	None	48	89	27 (*R*)
4	2.5	None	48	84	36 (*R*)
5	5.0	None	24	57	38 (*R*)
6	5.0	None	48	73	43 (*R*)
7	10.0	None	72	82	46 (*R*)
8	5.0	MeOH	24	38	55 (*R*)

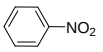
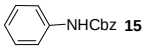
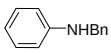
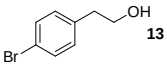
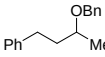
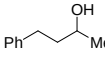
[a] Isolated yield. [b] Determined by HPLC analysis.

還元性官能基の水素化反応

本反応の適応範囲を検討するため，芳香族ケトン以外の還元性官能基を有する化合物の水素化反応を行った (Table 4)。ニトロ基，アルケンの水素化反応として，nitrobenzene (**7**), *trans*-stilbene (**10**), *cis*-stilbene (**12**) を基質として用いた場合，いずれも高収率で目的とする還元体を得ることができた (entries 1-3)。芳香族ハロゲン化物の脱ハロゲン化反応は $PdCl_2$ を 20 mol%必要としたが，収率 90%で目的物を得ることができた (entry 4)。芳香族アミンの benzyloxycarbonyl (Cbz) 保護体および benzyl (Bn) 保護体の脱保護反応を行った (entries 5,6)。Bn 基の脱保護反応に比べ，Cbz 基の脱保護反応では少量の $PdCl_2$ かつ高収率で反応が進行した。フェノール性水酸基の Bn 基保護体は，反応が良好に進行し，収率 93%で目的物を得ることができた (entry 7)。一方，脂肪族アルコールの Bn 保護体の脱保護反応は，20 mol%の $PdCl_2$ を用いたが，反応は進行せず，原料回収となった。

Table 4. Scope and limitations.



Entry	Substrate		Product		PdCl$_2$ (mol%)	Time (h)	Yield[a] (%)	Entry	Substrate		Product		PdCl$_2$ (mol%)	Time (h)	Yield[a] (%)
1		**7**		**8**	1	12	96[b]	5		**15**		**8**	1	24	97[b]
2[c]		**10**		**11**	5	24	95	6		**16**		**8**	5	24	76[b]
3		**12**		**11**	5	24	94[d]	7[c]		**17**		**18**	10	12	93
4		**13**		**14**	20	4	90	8		**19**		**20**	20	168	0

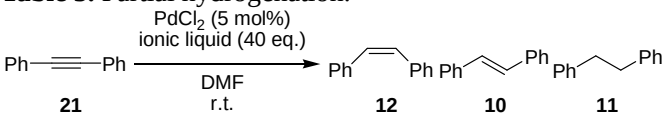
[a] Isolated yield. [b] The two steps yield: aniline was converted into acetanilide (**9**). [c] Reactions were carried out in DMF as co-solvent. [d]Determined by ^{1}H NMR analysis of the crude reaction mixture.

アルキンの Z-アルケンへの部分水素化反応

アルキンの Z-アルケン選択的部分水素化反応は，天然物や医薬品合成において重要な反応の一つであり， Lindlar 触媒を用いた水素化反応が古くから知られている [4)]。しかし，本反応には，鉛毒性による環境負荷，反応収率の再現性，基質の特異性，水素分子の使用による高い引火性，および，過還元体の生成といった多くの問題が残されている。

$PdCl_2$ 存在下，イオン液体中で芳香族ケトンの水素化反応を行った場合，イオン液体のアミンの種類により反応速度が大きく変化するという知見を得ている (Table 1)。本反応をアルキンに適用することによって部分水素化反応を試みた (Table 5)。基質として diphenylacetylene (**21**) を用いて $PdCl_2$ (5 mol%) 存在下，イオン液体中で水素化反応を行った。イオン液体中のアミンが 1 級あるいは 2 級の場合, 過還元が進行した **11** が高収率で得られ，目的とする **12** は低収率となった (entries 1-3)。3 級アミンを含有する diethyl (2-hydroxyethyl)ammonium formate ([DEHEA][HCO_2]) を用いた場合，同条件において **12** が収率 87% で得られた (entry 4)。反応時間を 24 時間から 48 時間に延長させても，過還元はほとんど進行せず, 収率 82%で **12** を得ることに成功した (entry 5)。

Table 5. Partial hydrogenation.



			Yield (%)[a]			
Entry	Ionic liquid	Time (h)	**12**	**10**	**11**	**21** (unreactive)
1	[HEA][HCO_2]	24	5	9	83	0
2	[HEPA][HCO_2]	24	12	13	75	0
3	[BHEA][HCO_2]	24	0	1	98	0
4	[DEHEA][HCO_2]	24	87	8	5	0
5	[DEHEA][HCO_2]	48	82	8	9	0

[a] Determined by ^{1}H NMR analysis of the crude reaction mixture

【結論】

これまで反応溶媒としての利用に限られていたイオン液体に対し，水素供給源，およびパラジウムの 2 価から 0 価への還元剤という新しい活用方法を見出した。イオン液体を用い，パラジウム触媒存在下，芳香族ケトンを含む還元性官能基の水素化反応および芳香族アミンの Bn 保護体，Cbz 保護体，フェノール性水酸基の Bn 保護体の脱保護反応を行い，反応が円滑に進行することを明らかにした。また，再利用実験において，反応時間は延長したものの，70%以上の収率でイオン液体およびパラジウム触媒ともに 5 回のリユースが可能であった。さらに，芳香族ケトンと脂肪族ケトンが共存する化合物において，芳香族ケトンのみがアルコールにまで水素化される選択的水素化反応を確立した。ルテニウム触媒および L-プロリンを用いたイオン液体中での不斉水素化反応において，中程度のエナンチオマー過剰率で目的物を得ることができた。イオン液体中に含まれるアミンの種類により，反応速度が大きく変化することを見出し，これを応用したアルキンの Z-アルケンへの部分水素化反応を確立することに成功した。

以上発表者は，イオン液体における試薬としての可能性を探求し，*クリーン&グリーン*な新規水素化反応を見出すことができた。

３　参考論文および関連文献

1) (a) H. Suzuki, H. Nishioka, Y. Takeuchi, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3686–3688.; (b) H. Suzuki, S. Yoshioka, A. Igesaka, H. Nishioka, Y. Takeuchi, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6399– 6403.
2) (a) T. Welton, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071–2083.; (b) J. Dupont, R. F. de Souza, P. A. Z. Suarez *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667–3692.
3) J. F. Quinn, D. A. Razzano, K. C. Golden, B. T. Gregg, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6137–6140.
4) E. N. Marvell, T. Li, *Synthesis*, **1973**, 457–468.