

機能材料工学専攻	学籍番号	013520
申請者氏名	高橋美由起	

指導教員氏名	伊津野真一 竹市 力
--------	---------------

## 論文要旨(博士)

論文題目	高分子固定化型光学活性1,2-ジアミンの合成と不斉水素化反応への応用
------	------------------------------------

(要旨 1,200字程度)

天然物はその多くが光学活性体であり、その機能や特性は主に光学活性体であることに起因する。例えば、蛋白質はL-アミノ酸の縮合体で、D-アミノ酸はほとんど含まれない。多くの医薬品もまた光学活性体であるが、薬理活性を示すものは限られた立体構造を有する。これら光学活性化合物の合成は重要な課題であり、その手法の一つとして、触媒を用いた不斉反応による合成法は有機化学の一分野として盛んに研究されている。近年、金属中心を持たない有機触媒の応用範囲も広がってきているものの、現在不斉反応に最もよく使われている触媒は、光学活性な有機化合物（不斉配位子）と金属からなる錯体が大半である。しかし、これらの多くは高価であり、反応後に回収・再利用するのが難しい場合が多く使い捨てにされるため、費用の面だけでなく、金属による製品や環境の汚染という問題もある。触媒の回収・再利用の簡便化に対しては様々なアプローチが為されており、その一つとして、触媒の架橋高分子や無機化合物などの反応溶液に不溶な固相への固定化が挙げられる。固相に固定化した触媒を用いると、反応終了後に濾過によって簡単に生成物と触媒が分離でき、分離した触媒は再利用することができる。そのため固相固定化触媒を用いることは触媒が高価もしくは合成が困難、基質に対して大量に必要となるなどの問題を抱えている場合の解決法としては優れている。また、触媒が固相にしっかりと固定化されていれば触媒が反応溶液へ溶出することもないので、環境に有害な金属を含む触媒を安心して使うことができる。

一方、不斉配位子としてはこれまでに様々なものが考案されており、光学活性な1,2-ジアミンおよびその誘導体はエポキシドの開環反応や、Michael付加、Diels-Alder反応、ケトン類の水素化など様々な不斉反応において金属中心への不斉配位子として用いられている。その応用範囲の広さから、固相に固定化した1,2-ジアミンを触媒の配位子として用いる試みも多数為されている。そのほとんどがアミノ基を用いて固相に固定化しているもので、アミノ基を使わずに固相に固定化した報告はほとんどない。

これらのことを受けて、私は「高分子固定化型光学活性1,2-ジアミンの合成と不斉水素化反応への応用」と題し、架橋高分子上へ固定化された1,2-ジアミンの開発と、不斉反応への応用について研究を行った。フェノール性水酸基を有する新規ジアミンから新規ジアミンモノマーを誘導し、これを原料として重合法と高分子反応法の二通りの方法で高分子化を試みた。得られた高分子固定化型光学活性1,2-ジアミンを不斉配位子として調製した触媒を用いて、不斉水素化反応を行った。不斉水素化の基質には芳香族ケトンとケトイミンを選択し、反応条件の最適化、高分子固定型触媒の再利用を行った。芳香族ケトン類の不斉水素化においては、ケトンの種類に関わらず、モデル反応となる配位子として固相に固定されていない配位子を用いた場合のエナンチオ選択性を再現することに成功した。さらにこの高分子固定化型光学活性1,2-ジアミンは反応性もエナンチオ選択性も低下することなく、少なくとも十数回の再利用が可能であった。今回採用した触媒系では高分子固定触媒を用いてのイミン類の不斉水素化は初めての例である。基質として用いるイミンの構造によって反応速度に大きな違いが見られ、いくつかのイミンでは、モデル反応に比べて高いエナンチオ選択性を達成した。一般的に高分子固定化型触媒を用いると、固定化していない触媒に比べ、反応速度やエナンチオ選択性が低下する傾向があるが、今回合成した高分子固定化型触媒ではエナンチオ選択性の低下は観察されなかったことから優れた触媒であるということが出来る。

20年 1月 16日

Functional Materials Engineering Department		ID	013520	Advisor	Shinichi Itsuno Tsutomu Takeichi
Name	Miyuki Takahashi				

Title	Synthesis of Polymer-Supported Chiral 1,2-Diamine and its Application to Asymmetric Hydrogenation
-------	---

(800 words)

Most of natural products and pharmaceuticals are optically active compound. For example, proteins consist of L-amino acid with some exceptions. In pharmaceutical products, only one of two enantiomers can work as medicine to give the required pharmacological activity. Biological activities are originated in the optical activity of the molecule. Thus, it is so important to develop efficient methodology for the synthesis of optically active compound. Catalytic asymmetric reaction has been widely studied and applied to prepare these optically active compounds. Although organo-catalyst which does not contain metal center has attracted attention in recent years in the area of asymmetric reaction, the majority of the highly effective catalysts have been derived from transition metal and optically active organic compounds (chiral ligand). However, there are some problems on such catalysts. Sometimes, it is quite difficult to separate the chiral catalyst from the reaction mixture. Reuse of the catalysts may also encounter the difficulty. Preparation of these catalysts usually require expensive chiral compounds and transition metals. Such catalysts should be easily recycled. One of the possible solution to overcome these problems is the use of insoluble catalysts immobilized on solid phase such as cross-linked polymer, silica, and zeolite. Insoluble solid-supported catalyst can be reused after its separation from reaction mixture by simple filtration. Metal free product can be readily obtained by means of the supported catalyst.

On the other hand, various kinds of optically active organic compounds can be used as ligand of chiral catalyst in asymmetric reaction. Optically active 1,2-diamine and its derivatives have been applied as chiral ligand in several asymmetric reactions such as asymmetric ring-opening reaction of epoxides, asymmetric Michael addition, asymmetric Diels-Alder reaction, and asymmetric hydrogenation of aromatic ketones. In the literatures some attempts to synthesis of solid-supported chiral 1,2-diamine have been reported. They are mostly supported through amino group. Only a few papers discussed on the preparation of polymer-supported diamine of primary amino group. Primary amino groups in chiral 1,2-diamine ligand are sometimes very important structure as efficient chiral metal complex formation.

On the basis of the above discussion, development of cross-linked polymer supported chiral 1,2-diamine which contains primary amino groups was investigated. Polymer-supported chiral complexes have been also developed for the asymmetric hydrogenation. The title of the thesis is "Synthesis of Polymer-Supported Chiral 1,2-Diamine and its Application to Asymmetric Hydrogenation". In this study novel polymer-supported chiral 1,2-diamines have been prepared by using two different approaches. One is polymerization method and another one is polymer reaction method. In the case of polymerization method, chiral ligand monomer was copolymerized with achiral monomers. Polymer reaction method involved the reaction between functional polymers and chiral ligand compounds. The polymer-supported chiral 1,2-diamines were used as chiral ligand for asymmetric hydrogenation. Aromatic ketones and ketimines were selected as substrate. Optimization of reaction conditions and reuse of polymer-supported catalyst were also investigated. In asymmetric hydrogenation of aromatic ketones, high level of enantioselectivities were obtained by using the polymeric catalyst, which were almost the same as those obtained from the corresponding low-molecular-weight catalyst in solution system. The polymer-supported catalyst developed in this study could be reused without any loss of activity and enantioselectivity at least 16 times. I have then applied the polymer-supported chiral catalyst for the asymmetric hydrogenation of imines. According to our knowledge, there has been no report on asymmetric hydrogenation of imines using this type of polymer-supported catalyst. The polymeric catalyst worked well in the case of imine hydrogenation. The rate of reaction observed in the imine hydrogenation was strongly dependent on the structure of imine substrate. By using polymer-supported catalyst, asymmetric hydrogenation of some imine provided the corresponding amine in higher enantioselectivity than that obtained from low-molecular-weight catalyst. In many examples of asymmetric reaction using polymer-supported chiral catalyst, lower enantioselectivities compared to those obtained from the low-molecular-weight catalyst have been observed in the literature. It is one of the distinguished features of the polymeric catalysts developed in this study that relatively higher enantioselectivities were obtained by using the polymeric catalyst.