

平成 21 年 4 月 30 日 現 在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2007～2008

課題番号：19750073

研究課題名（和文） 触媒的不斉反応における副鏡像異性体の起源

研究課題名（英文） Origin of the Minor Enantiomeric Product in Catalytic Asymmetric Reaction

研究代表者

吉村 正宏 (Masahiro Yoshimura)

名古屋大学・教養教育院・講師

研究者番号：90402453

研究成果の概要：一般的に、プロキラルな基質は、キラル触媒によって生じるジアステレオ的關係にある二つの触媒サイクルを介して、鏡像的關係にある主生成物と副生成物へと変換される。主副生成物比をアレニウスの式を用いて二つの遷移状態間の自由エネルギー差に関連づけ、単一の反応機構が働くという大前提のもとに、鏡像面選択性が議論される傾向にある。副鏡像異性体の起源が確認されたことはない。本研究では、副生成物が主生成物とは異なった経路から生成している不斉触媒反応の存在を実験的にはじめて証明した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	0	1,700,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
総計	3,300,000	480,000	3,780,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：不斉合成、機構解明

1. 研究開始当初の背景

有用物質に機能を付与する上で、三次元構造制御は重要な因子の一つである。特にキラリティーに関わる絶対構造制御は、その機能の質や程度に多大なる影響を与える。光学的に純粋な有機物質が必要とされる理由であり、微生物や酵素を利用する手法が、つい20年程前まで、キラルテクノロジーの確たる一角を占めてきた。1980年代から、純化学的な「分子不斉触媒法」が隆盛を極め、多くの単位合成操作の不斉化が実現されている。その手法は、典型金属のルイス酸性、遷移金属のレドックス性の活用から、プレンス

テッド酸・塩基性の活用にまで及ぶ。95：5以上の高エナンチオ選択性を示すものも多く、生物化学的手法と相補的にキラル有機物質供給に重要な役割を演じるに至っている。しかし、選択性の獲得には、未だ、無作為的要素が多い。できる限り、アプローチに論理性を加味すべきであり、そのためには、発見の経緯に関わらず、一度見いだされた効率的な不斉触媒反応のエナンチオ選択機構は深く理解されるべきである。副鏡像異性体の起源を知ることは、選択性向上に向けた、不斉触媒探索・最適化に方向性を与えるものであり、基礎科学的観点からだけでなく、実用

的観点からも重要である。本研究では、これまでに独自に発見・応用展開した、Noyori-BINAP-M 触媒を用いるオレフィン類の不斉水素化反応を取り上げ、重水素標識実験によって得られる8種類のアイソトポマー（同位体分子種）の詳細分析を中核に、副鏡像異性体の生成機構を追究する。

2. 研究の目的

触媒 Cat がプロキラルな基質 Sub と相互作用して触媒基質複合体 CatSub となり、結合組み替えして触媒生成物複合体 CatPro に至る。生成物 Pro が遊離、Cat が再生し触媒サイクルが完成する。この典型的な触媒反応を不斉化すると、最も単純には、中間体が相互にジアステレオ的關係にあるジアステレオモルフィックな二つの触媒サイクルが可能となる（A型サイクル）。主鏡像異性体 ProS と副鏡像異性体 ProR の生成比とアレニウスの式から活性化エネルギー差を算出し、主副触媒サイクルのエネルギー関係や鏡像面選択性が議論される。しかし、仮に単一の反応機構が働くとしても、基質の構造が変化する場合もある（B型サイクル）反応物が増えれば反応経路が変化することもある（C型サイクル）。さらに、より一般的には、与えられた反応条件で、複数の触媒活性種が発生して、副鏡像異性体は主鏡像異性体とは全く異なった機構で生成する可能性もある（D型サイクル）。これまでに、さまざまな不斉触媒反応が開発されてきたが、副鏡像異性体の起源を確認した例はなく、A型サイクルを大前提とした議論が広く行われている。本研究では、主副両触媒サイクルに関する情報を得るため、水素化反応の特質を活用し、重水素標識実験から得られる同位体標識パターンの類似性・相違性を主副生成物間で比較検証し、副鏡像異性体の起源を実験的に証明することを目的とする。

3. 研究の方法

マイナー体であるために、メイジャー体からの分離が困難だけでなく、核磁気共鳴実験、X線回折実験によっても観測することも難しい。速度論実験、速度式解析、同位体効果にはその影響は極微である。この化学的・分光学的分離が困難であることが、副鏡像異性体の起源の追究を阻む要因となっている。本研究では、オレフィン類の水素化生成物が水素原子交換しにくいことに着目し、H₂、HD、D₂ガスやCH₃OH、CH₃OD溶媒を用いて得られる主・副鏡像異性体を分離し、それらのアイソトポマー比と理論的標識型式との比較から、主・副生成物に至る反応経路やそれに関わる反応活性種およびその貢献度を推定する。具体的には、BINAP-Ru(II)ジアセタート錯体を触媒に用いるエナミド類、および3-フェニル

-2-ブテン酸の不斉水素化を取り上げて、この問題を検証する。不斉触媒反応のエナンチオ選択機構に対する一般概念に注意を喚起し、関連研究者に選択性改善のための新たな指針を与える。

4. 研究成果

副鏡像異性体生成機構において、A型、B型、C型、D型サイクル（研究の目的参照）のいずれが存在することを、以下の二つの不斉水素化反応を取り上げて、実証した。

(1)BINAP-Ru法による-(N-アシルアミノ)アクリル酸誘導体の不斉水素化

Ru(OCOCH₃)₂((S)-binap)を用いる-(N-アシルアミノ)アクリル酸誘導体の水素化の推定触媒サイクルにおいて、1)本反応はモノヒドリド機構で進行する、2)ヒドリド転移段階は可逆であり吸熱的である、3)Ruアルキル中間体は加アルコール分解より加水素分解を優先して水素化生成物を放出する、4)生成物に導入される二つの水素原子はともに水素分子に由来するが同一の分子ではなく異なった二つの水素分子に由来する等の特徴を有する。95:5のエナンチオ選択性でS主鏡像異性体とR副鏡像異性体が生成するので、アレニウスの式をもとに、A型サイクルを想定すれば、両触媒サイクルの遷移状態間のエネルギー差は1.8 kcal/molと算出される。簡単な分子モデル計算から、ジアステレオ的關係にある触媒基質複合体 CatSub_{Re} と CatSub_{Si} 間の立体相互作用の相違がそのエネルギーに反映していると結論される。実際に、基質と触媒間の立体相補性を向上すると、選択性はほぼ100:0まで高くすることができる。A型サイクルを検証すべく、H₂/CH₃OD、HD/CH₃OD、D₂/CH₃OD条件で、エナミド基質を重水素標識化し、キラルカラムで主・副鏡像異性体を分離し、両者のアイソトポマー比の同一性を確認した。いずれの条件下でも、定性的に同一の標識型式を得た。本不斉水素化反応が、同一のモノヒドリド体を活性種として、ジアステレオモルフィックではあるが同じ反応経路で副鏡像異性体が生成する考えに一致する。

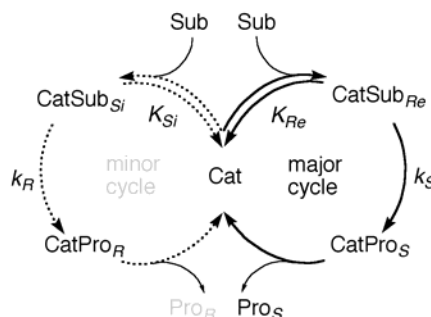


図1. ジアステレオモルフィックな二つの触媒サイクル。

(2) BINAP-Ru 法による 3-フェニル-2-ブテン酸の不斉水素化

基質に (*Z*)-および (*E*)-3-フェニル-2-ブテン酸を取り上げ、H₂、HD、D₂ ガスや CH₃OH、CH₃OD 溶媒を用いて得られる主・副鏡像異性体の重水素標識パターンを精査した。*Z* 基質を水素化すると低圧では 97:3、100 気圧では 93:7 のエナンチオ選択性で *R* 体と *S* 体が得られ、*E* 基質の場合 *R* 体と *S* 体が低圧では 45:55、100 気圧では 65:35 の比で得られる。副鏡像異性体の生成機構を検証するべく、H₂/CH₃OD、HD/CH₃OD、D₂/CH₃OD 条件で、オレフィン基質を重水素標識化し、キラルカラムで主・副鏡像異性体を分離し、両者のアイソトポマー比を比較検証した。

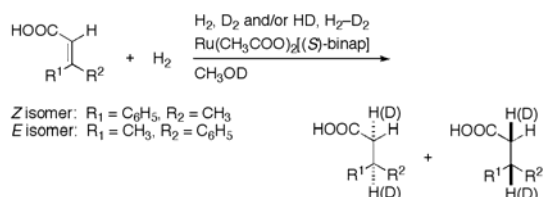


図2. BINAP-Ru錯体を用いる3-フェニル-2-ブテン酸の不斉水素化。

その結果から、定性的ではあるが *Z* 体においては、ルテニウムモノヒドリド体が基質の C_β 炭素にヒドリド供給して生成する C_β-Ru 体がプロトン分解されて還元体が生成する経路 (RuH/C_β-Ru/H⁺) と加水素分解される経路 (RuH/C_β-Ru/H₂) が主として提唱されている。その他に、RuH/C_α-Ru/H⁺ 経路、RuH/C_α-Ru/H₂ 経路、さらには、ルテニウムジヒドリド体が活性種となる RuH₂ 経路も可能となる。

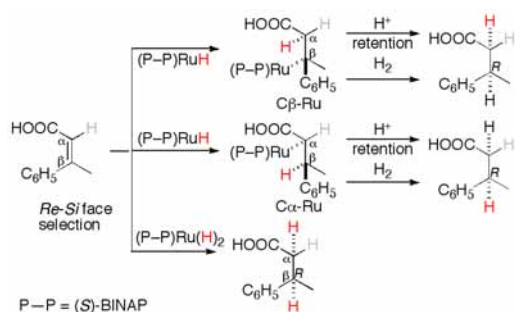


図3. 三つの可能な反応経路。

これらの経路は、先の条件下、それぞれ独自の重水素標識型式を与えるので、これらの理論的標識型式を考慮して実測アイソトポマー比を比較することにより上記機構の貢献度を推定することができる。定性的ではあるが、副鏡像異性体は主鏡像異性体とは全く異なったアイソトポマー比を示すことを見いだしている。主鏡像異性体が RuH/C_β-Ru 経路のみで生成するのに対して、副鏡像異性体の生成には、RuH/C_β-Ru 経路と RuH₂ 経路が 50% 以上含まれている。活性種変化型の触媒

サイクルを具体的に示した最初の例である。さらに興味深いことに、*E* 基質においては、水素化生成物の γ 位に D が導入される。このことは、副鏡像異性体は主に基質が異性化して発生する β, γ -不飽和カルボン酸が水素化されて得られるものと理解できる。不斉反応における主副触媒サイクルのエネルギープロファイルや鏡像面選択性が単一の反応機構を前提に議論される傾向にあるが、十分に注意する必要があることを、証拠をもって初めて示した例として注目される。

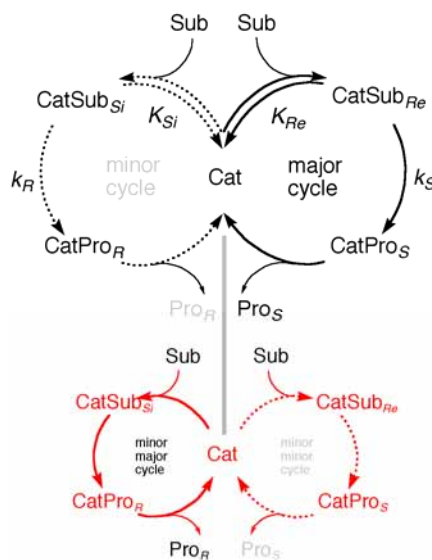


図4. 活性種変化型触媒サイクル。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件)

(1) 吉村正宏、北村雅人、不斉水素化と医薬品合成、総合臨床、57、2008 年、125-131、無。

(2) K. Tsuda, K. Miyata, T. Okuno, M. Yoshimura, S. Tanaka, and M. Kitamura, Solvent-free One-pot Synthesis of Thallium Complexes of Tp [BH(Pz)₃] (Pz = pyrazolate) and its Derivatives, Tetrahedron Lett., 49、2008 年、2990-2993、有。

(3) M. Yoshimura, Y. Ishibashi, K. Miyata, Y. Bessho, M. Tsukamoto, and M. Kitamura, Enantiomeric Products Formed via Different Mechanisms: Asymmetric Hydrogenation of an α, β -Unsaturated Carboxylic Acid Involving a Ru(CH₃COO)₂[(*R*)-BINAP] Catalyst, Tetrahedron, 63、2007 年、11399-11409、有。

[学会発表](計 14 件)

- (1) 村岡利光・都築正博・吉村正宏・北村雅人、3,3'位置換2,2'-ジアミノ-1,1'-ピナフチルとその誘導体の合成、日本化学会第89春季年会、2009年3月27日、東京。
- (2) 村岡利光・都築正博・中塚宏志・宮田健吾・吉村正宏・北村雅人、Synthesis of 3,3'-Diaryl-substituted 2,2'-diamino-1,1'-binaphthyl (diAr-BINAN) and the Derivatives、名古屋大学ジョイントシンポジウム「第5回平田義正先生追悼記念レクチャー・第1回分子機能の解明と創造に関するグローバルCOE国際シンポジウム」、2009年1月13日、名古屋。
- (3) 石橋圭孝・吉村正宏・北村雅人、非天然-アミノホスホン酸重合体の固相合成、第39回中化連秋季大会、2008年11月8日、名古屋。
- (4) 都築正博・田中慎二・吉村正宏・北村雅人、光学活性N4配位子Ph-BINAN-H-Pyを有するルテニウム錯体の構造と不斉水素化機能、第39回中化連秋季大会、2008年11月8日、名古屋。
- (5) 村岡利光・都築正博・吉村正宏・北村雅人、3,3'位置換1,1'-ピナフチル-2,2'-ジアミンの効率的合成法の確立、第39回中化連秋季大会、2008年11月8日、名古屋。
- (6) 都築正博・村岡利光・吉村正宏・Hanmin Huang・北村雅人、Ph-BINAN-H-Py Ru-Catalyzed Hydrogenation of Aromatic Ketones、第6回日独共同セミナー、2008年10月2日、名古屋。
- (7) 津田和臣・竹中勇太・吉村正宏・田中慎二・北村雅人、TITp関連化合物の直接合成に向けたTIBH₄の実用的供給法の開発、第55回有機金属化学討論会、2008年9月28日、淡路。
- (8) 塚本眞幸・石橋圭孝・吉村正宏・北村雅人、Mechanism of Catalytic Asymmetric Hydrogenation of 2-Formyl-1-methylene-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline Using Ru(CH₃COO)₂[(S)-binap]、17th International Conference on Organic Synthesis、2008年6月22日、Daejeon、Korea。
- (9) 高橋俊太郎・久田百恵・宮田健吾・石橋圭孝・吉村正宏・北村雅人、新規sp²窒素系二座配位子Naph-diPIMの金属錯体の構造、日本化学会第88春季年会、2008年3月26日、立教大学、東京。
- (10) 石橋圭孝・平川拓矢・吉村正宏・北村雅人、アリルリンカー切断法によるアミノホスホン酸重合体の固相合成、日本化学会第88春季年会、2008年3月26日、立教大学、東京。
- (11) 都築正博・津田和臣・吉村正宏・北村雅人、sp²N/sp³N混合系4座配位子R-BINAN-R'-Pyを有するRu(II)錯体触媒を用いるケトン類の不斉水素化機構、日本化学会第88春季年会、2008年3月26日、立教大学、東京。
- (12) 津田和臣・都築正博・吉村正宏・北村雅人、R-BINAN-R'-Py-Ru触媒による芳香族ケトン類の不斉水素化、第24回有機合成化学セミナー、2007年9月13日、淡路島、兵庫。
- (13) H. Huang, K. Tsuda, M. Yoshimura, and M. Kitamura, Enantioselective Hydrogenation of Aromatic Ketones Catalyzed by Ru Complexes of Goodwin-Lions-type N4 Ligands R-BINAN-R'-Py, OMCOS14、2007年8月3日、Nara, Japan。
- (14) 吉村正宏・津田和臣・宮田健吾・北村雅人、新規sp²N/sp³N混合系4座配位子R-BINAN-R'-Py芳香族ケトン類の不斉水素化機能、日本プロセス化学会2007サマ-シンポジウム、2007年8月2日、船堀、東京。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉村 正宏 (Masahiro Yoshimura)
 名古屋大学・教養教育院・講師
 研究者番号：90402453