

動的速度論分割に基づく

光学活性アルコール類の立体選択的合成

徳 永 信

報告番号 甲 第 - 3290 号

①

主論文

動的速度論分割に基づく

光学活性アルコール類の立体選択的合成

平成七年

名古屋大学理学部化学科

反応有機化学研究室

徳永 信

記号および略称

$[\alpha]_D$: 比旋光度

BINAP : 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル

3,5-XylylBINAP : 2,2'-ビス[ビス(3,5-ジメチルフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチル

bp : 沸点

°C : 摂氏温度

COD : 1,5-シクロオクタジエン

DMA : N,N-ジメチルアセトアミド

DMF : N,N-ジメチルホルムアミド

ee : 鏡像体過剰率

FID : 水素炎イオン化検出器

GC : ガスクロマトグラフィー

HPLC : 高速液体クロマトグラフィー

IR : 赤外線吸収

J : カップリング定数

mp : 融点

M : 体積モル濃度

MS : 質量分析

MTPA : 3,3,3-トリフルオロ-2-メトキシ-2-フェニルプロパノイル

m/z : 質量対電荷比

N : 規定度

NMR : 核磁気共鳴

THF : テトラヒドロフラン

TLC : 薄層クロマトグラフィー

TMS : テトラメチルケイ素

t_R : 保持時間

目次

	頁
第一章 緒言	1
第二章 α 置換 β -ケトエステル類の不斉水素化	
2-1. 序	15
2-2. プロキラルなケトン類	18
2-2-1. BINAP-Ru(II) 錯体の簡易調製法の確立	18
2-2-2. エナンチオ面選択的水素化	21
2-3. キラルな α 置換 β -ケトエステル類	25
2-3-1. 鎖状基質	25
2-3-2. 環状基質	29
第三章 α 置換 β -ケトホスホン酸エステル類の不斉水素化	
3-1. 序	31
3-2. プロキラルなケトホスホン酸エステル類	33
3-2-1. α -ケトホスホン酸エステル	33
3-2-2. β -ケトホスホン酸エステル	33
3-3. キラルな α 置換 β -ケトホスホン酸エステル類	40
3-3-1. α -ハロ β -ケトホスホン酸エステル	40
3-3-2. α -アセトアミド β -ケトホスホン酸エステル	43
第四章 立体選択性発現機構	
4-1. 序	49
4-2. エナンチオ面選択	50
4-3. ジアステレオ面選択	55

第五章 動的速度論分割の定量的考察	
5-1. 序	68
5-2. 動的速度論分割の数式化	69
5-2-1. 反応スキーム I	69
5-2-2. 反応スキーム II	72
5-3. 具体的反応の定量的考察	81
5-3-1. 2-メチル-3-オキソブタン酸エチル	81
5-3-2. 2-クロロ-3-オキソブタン酸エチル	85
5-3-3. 2-(ベンズアミドメチル)-3-オキソブタン酸メチル	85
5-3-4. 2-(アルコキシカルボニル)シクロアルカノン	89
5-3-5. 1-プロモ-2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル	90
5-3-6. 1-アセトアミド-2-オキソアルキルホスホン酸ジメチル	90
結論	96
付録 数式の算出法	102
第六章 実験の部	107
参考文献および脚注	157
論文リスト	170
謝辞	

第一章 緒言

不斉反応場において鏡像体の関係にある分子の反応性は異なる。この原理を活用することによって、ラセミ体の化学的あるいは生物化学的な速度論的光学分割が行なわれる¹。その最も簡単なケースを図 1-1 にしめす。キラルな触媒（反応剤）や酵素の存在下、*R* 体の基質である S_R と *S* 体の基質である S_S は異なる速度 k_R および k_S で反応し、それぞれ P_R および P_S を与え速度論分割が達成される。速度論分割は、実際にはおもに、高い光学純度をもった低反応性基質の回収を目的として行なわれるが、その効率は k_R/k_S 比によって直接大きな影響をうける。仮に S_R が S_S に比べ 25 倍速い速度で消費されたとすると、変換率 60% ではほぼ光学的に純粋な S_S を回収することができるが、5 倍の場合には変換率 90% まで反応を進めなければならない。図 1-1 の系で P_R と P_S はアキラルな化合物になる場合とキラルな鏡像体になる場合とがあり、後者の系では生成物の不斉合成が可能である。しかし、 P_R あるいは P_S の光学純度は k_R/k_S 比によって決まるある一定値 $((k_R - k_S)/(k_R + k_S))$ 以上にはなりえないという制限があり、また反応の進行とともに低下してくるため、生成物の不斉合成に有効なのは k_R/k_S 比が非常に高い場合に限られる。

速度論的光学分割の最初の例は 1858 年の Pasteur の発見にさかのぼる。Pasteur は、ラセミ体の酒石酸アンモニウムが水溶液中で *Penicillium glaucum* 菌によって発酵する際、*D* 体の酒石酸アンモニウムが *L* 体のものより速く代謝されることをみいだした²。この発見を契機に、微生物あるいは酵素を用いた酸化、エステル化、加水分解などによる速度論分割の研究が始まり、発展してきた。工業的実用化に至っているものも多く³、現在多くの天然および非天然 α -アミノ酸が、ラセミ体の *N*-アシル α -アミノ酸⁴ や α -アミノ酸アミド⁵ の生物化学的加水分解によって生産されている。一方、純化学的手法による速度論分割については、1874 年に Le Bel が円偏光照射法を用い、その可能性をしめしたのが始まりである⁶。続く 1899 年の Marckwald と McKenzie らの報告は高い再現性をもつ最初の例である。彼らは、ラセミ体のマンデル酸を (-)-メントールでエステル化すると、反応性の低い *R* 体が過剰になったマンデル酸が回収されることを見いだしている⁷。しかしこの報告の後長い間、純化学的手法は生物化学的手法に比べ効率の面で大きく遅れをとることになった。その意味で 1981 年に Sharpless らにより発表されたキラルなチタン触媒を用いるアリルアルコール類の速度論分割は、

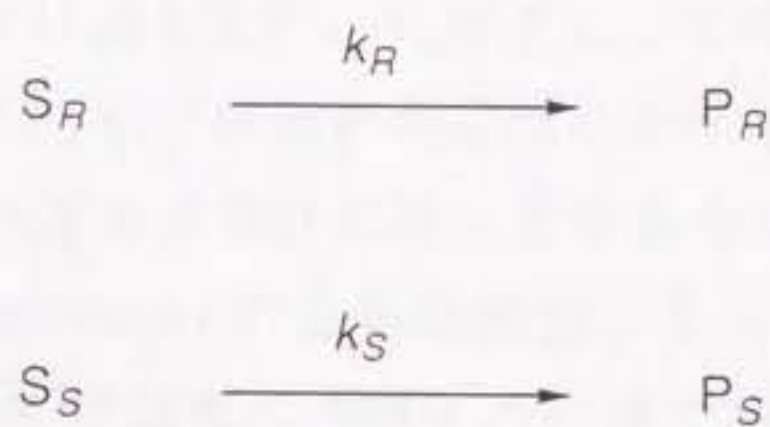


図 1-1. ラセミ混合物の速度論的光学分割.

この分野における大きなブレークスルーであったといえる⁸。以来、遷移金属触媒による水素化⁹、親電子的アリル化¹⁰、ヒドロアシル化¹¹、オレフィンの異性化¹²など、効率の高い純化学的速度論分割が数多く報告されている¹³。

このように、図 1-1 にしめされる速度論分割は有機合成において有力な手段となりつつある。しかしながら速度論分割法は、一つの鏡像体についての収率が 50% をこえられないという本質的な欠点を有する。さらに、回収原料および生成物の光学純度は、反応の変換率に大きく依存してしまう。ところがこのとき、ラセミ体である基質が容易に立体反転する不斉中心をもっていれば、すなわち、反応系中におけるラセミ化が可能であれば、状況は大きく変化する¹⁴。図 1-2 にはこのような反応系の最も簡単なものをしめた。この反応系はもはや光学活性な原料の回収という目的には適さない。代わりに、この動的な速度論分割は、光学活性な生成物 P_R および P_S の立体選択的合成により適した系である。ここで、立体反転が反応速度に比べ十分に速ければ、すなわち $k_{inv} > k_R$ (あるいは $k_{inv} > k_S$) であれば、この Second-order の立体選択性に基づく不斉反応では、光学的に純粋な立体異性体を 50% ではなく 100% の収率で得ることも原理的に可能である。さらに、動的速度論分割は一種類の光学異性体を生じるときだけでなく、新たな不斉中心を生じる場合、すなわちエナンチオ選択的に一種類のジアステレオマーを生じる反応としても有用である (図 1-3)。このとき、 S_R は速度 k_R で P_{RR} と P_{RS} を生じ、 S_S は速度 k_S で P_{SR} と P_{SS} を生じる。この系では、ある種の条件下で生成可能な四種の立体異性体のうち一種のみを与える可能性がある。

動的速度論分割は、競争的な二つの反応が、基質両鏡像体間の相互変換を通じて密接に関係している系として特徴づけられる。したがって、その効率は速度論的要因に大きく支配されることとなる。特に、両鏡像体間の立体反転速度と反応速度の比、さらに触媒 (酵素) や基質に固有の立体選択性のパラメーターなどが重要な要素となってくる。この動的速度論分割反応は、キラル化合物を提供する重要な手法となっている。以下に、化学的あるいは生物化学的な手段による動的速度論分割反応の具体例を他研究者によるものも含めて総合的にのべる。

図 1-2 に属すタイプの立体選択的合成の例を表 1-1 にまとめた。このタイプの反応はさらにいくつかに分類することができる。第一のグループは、基質両鏡像体の反応速度の差を利用するだけで、不斉中心自身は結合の切断あるいは生成に直接関与しないものである。この単純なタイプの反応はアミノ酸の合成によく用いられている^{15-18,30}。ラセミ体のアミノ酸から誘導したヒダントイン類 (イミダ

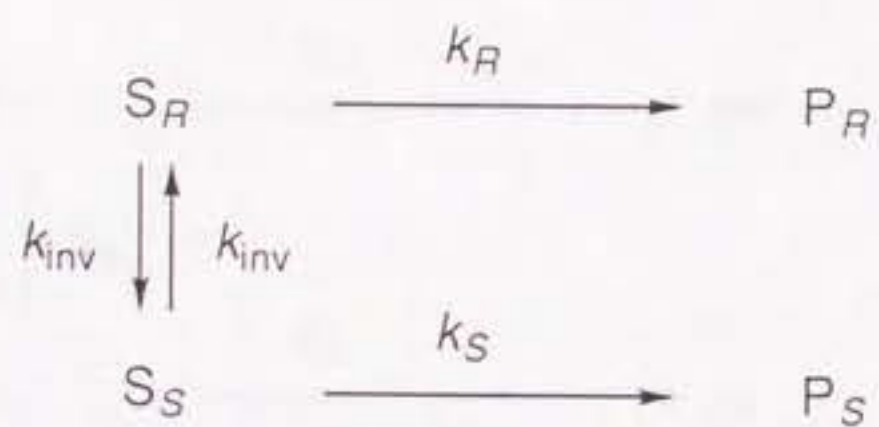


図 1-2. 動的速度論分割によるエナンチオマーの立体選択的合成.

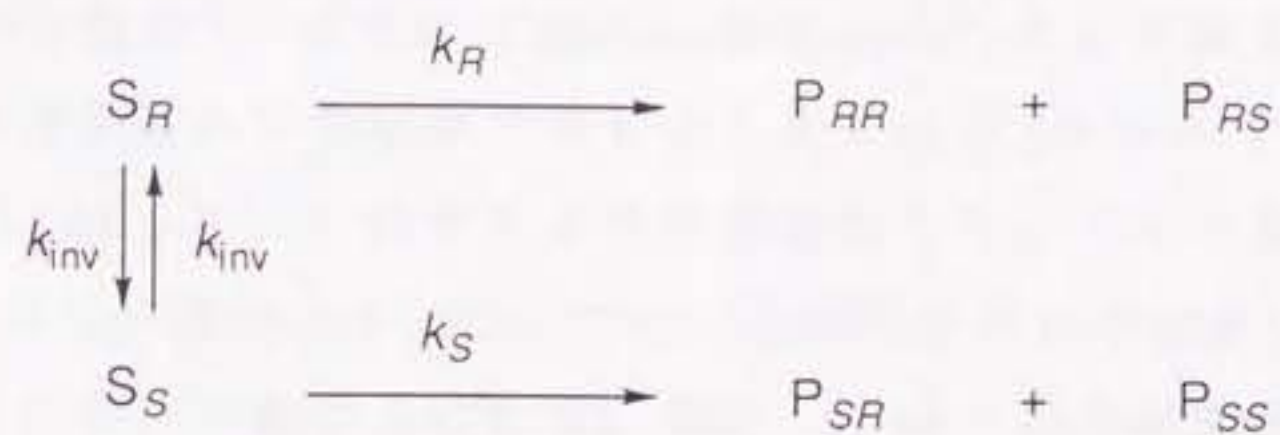


図 1-3. 動的速度論分割によるジアステレオマーのエナンチオ選択的合成.

ゾリジンジオン類)あるいはオキサゾリノン類は、ある種の酵素存在下、アミノ酸誘導体のうち一つの鏡像体のみを、高い化学収率かつ不斉収率で与える(表 1-1, エントリー 1 および 2)^{15,16}。この手法は非天然 D 型アミノ酸の工業的合成に用いられている。また、*Streptomyces griseus* から得られるプロテアーゼを用いてケトロラック酸エステルを加水分解すると、強力な抗炎症剤であるケトロラック酸が得られる(エントリー 4)¹⁹。これらの系では、酵素の優れた不斉認識能力と、水素イオン濃度の適切な調整による迅速なラセミ化により高い効率を達成している。酢酸イソプロペニルを用いるシアノヒドリンのエステル化では、あるリパーゼが高いエナンチオマー選択性をしめす(エントリー 5)²⁰。この反応では、基質のラセミ化を促進するために陰イオン交換樹脂が用いられている。2-ホルミルプロパン酸のパン酵母^{21,23}または *Candida humicola*²² による還元では対応するアルコール体を比較的高い不斉収率で得ることができる(エントリー 6)²⁰。

第二のグループは図 1-2 にしめすタイプの反応のうち、ラセミ基質の不斉中心自身が反応するものと分類される。ここでは、立体化学的に不安定な不斉中心が、別の原子と結合して再び不斉中心になる。例としては、不斉補助剤存在下におけるキラルな有機金属反応剤と親電子剤との反応があげられる。(–)-スバルテイン存在下で、ある種の二級アルコキシアルキルリチウム化合物に二酸化炭素を反応させると、高い光学純度をもったカルボン酸が得られる(エントリー 7)²⁴。塩化トリメチルスズ、塩化トリメチルシリル、ヨウ化メチルとの反応などでも光学活性化合物を与える(エントリー 7,8)²⁵。不斉ホスフィン-Pd 触媒により、二級アルキル Grignard 反応剤は (E)-β-ブロモスチレンと反応し 93% の収率で 95% ee のカップリング生成物を与える(エントリー 9)²⁶。

ラセミ基質の両鏡像体がほとんど同じ速度 ($k_R \equiv k_S$) で消費されるにもかかわらず、反応生成物が高い不斉収率で得られる例がある。特筆すべきものとしては不斉ホスフィン-Pd(0) 錯体触媒による、ラセミ体の酢酸アリル誘導体と安定化されたカルバニオンとの反応や³¹、ギ酸を用いた還元³²などがある。ここで、遷移金属触媒による不斉反応の多くは多段階機構で進むため、立体化学決定段階がどこであるかに注意しなければならない。これらの例では、ジアステレオメリックな π-アリル-Pd(II) 中間体が、カルバニオンやヒドリド供与体と異なる速度で反応することが成功の原因である。

第三のグループの反応として基質のエナンチオメリ化があげられる。普通、不斉中心の立体化学反転が必要であるが、鏡像体の関係にある立体配座異性体の平

平衡混合物の反応も動的速度論分割と考えることができる。立体化学的に不安定な分子のエナンチオ面、またはエナンチオ場選択的反応の多くはこの機構で進行している。円偏光照射下における 1,2-ジアリールエチレン類のヘリセン類への不斉環化反応 (エントリー 12)²⁹、エポキシシクロヘキサンの酵素加水分解なども歴史的に重要な例である³³。*Cinchona* アルカロイドを触媒に用いたシクロヘキサンの不斉臭素化も、基質オレフィンまたはブロミニウムイオン中間体の、立体配座異性体の速度論的分割の機構を含んでいると考えられる³⁴。

図 1-3 にしめすタイプの動的速度論分割反応では、四種の立体異性体が生成可能であるが、適切な反応条件の選択により一つの立体異性体のみを高選択的に得ることができる。 α 置換 β -ケトエステル類の還元はその典型的な例である。基質のラセミ化はエノール体を経由して比較的容易におこる。表 1-2 には化学的あるいは生物化学的手法による反応例をあげた。生物化学的手法では種々の微生物および酵素がこの反応に用いられるが、パン酵母による還元が一番簡便な方法と思われる。2 位置換 3-オキシブタン酸類をパン酵母とショ糖の水溶液で処理すると、(3*S*)-ヒドロキシブタン酸類がその還元体として得られる⁶²。ジアステレオ選択性は 2 位の置換基の性質によって大きく影響を受ける。メチル、アリル、ハロゲン、メチルチオ置換基などは、主として 2,3-シン生成物を与え、酸素官能基の置換基ではアンチ体を与える傾向にある (表 1-2, エントリー 9, 10)^{43,44}。基質構造の修飾によって選択性等改善が可能である。例えば、エステル部をエチルエステルからオクチルエステルに変えることによって、2,3-シン選択性は 75:25 から 95:5 に向上する (エントリー 2, 6)^{36,40}。2 位にヒドロキシル基が置換している基質を *O*-ベンゾイル化すると、やはりアンチ選択性が向上する (エントリー 9, 10)^{43,44}。また、カルボン酸エステルをカリウム塩に変えると、極めて高いアンチ選択性が達成される (エントリー 13)⁴⁷。この傾向は、類似のチオエステルでもみられる (エントリー 23, 24)⁵⁴。通常、微生物は反応性や選択性の異なる様々な酵素を含んでいるため、酵素阻害剤の添加なども含めた反応条件の変化は選択性を大きく左右する。例えば、メチルビニルケトンを追加すると、シン選択性は 96:4 まで向上する (エントリー 3)³⁷。また、精製した酵素を用いると選択性が向上することもある (エントリー 4, 5, 7)^{38,39,41}。 β 位に立体反転が容易な不斉中心をもつ α -ケトエステルのパン酵母による還元でも効率的に動的速度論分割がおこりエナンチオおよびジアステレオ選択的に還元される (エントリー 26, 27)^{56,57}。

操作性、実用性の観点から考えると、この種の還元反応のなかでは触媒的不斉

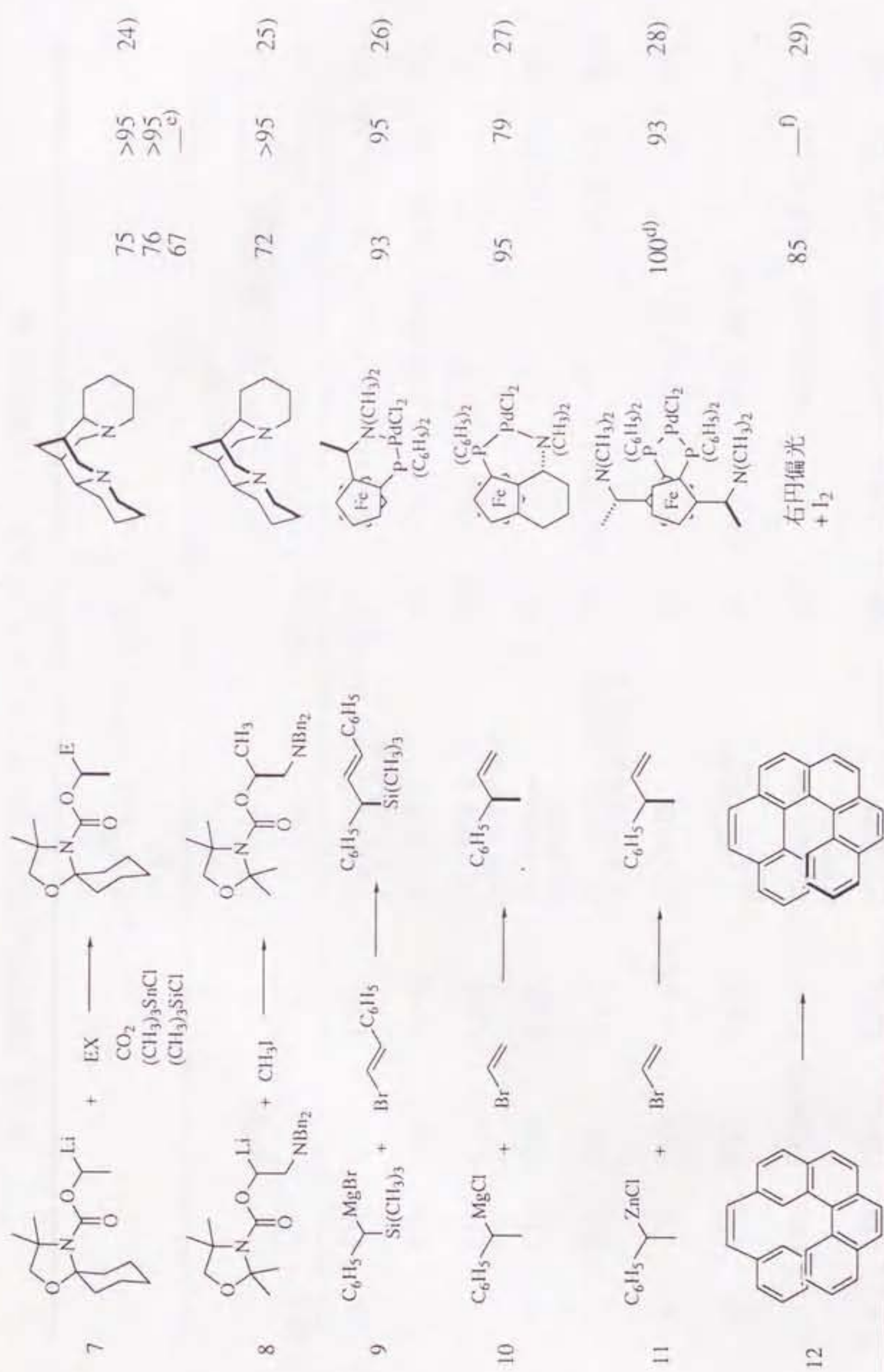
水素化反応は大変優れており、効率の高い動的速度論分割反応が実現すれば理想的なプロセスとなりうる。しかし、ケトン類の不斉水素化はオレフィン類に比べて難しく、有効な触媒の開発は困難を極めた。不均一系の (R,R)-酒石酸で修飾したラネーニッケル触媒は長い歴史をもつ。しかし、2-メチル-3-オキソブタン酸メチルを還元した場合のエナンチオおよびジアステレオ選択性はそれほど高くない(エントリー 1)³⁵。

当研究室では不斉水素化に有効な均一系錯体触媒の開発を目指し、論理的な設計思想のもとに軸性キラリティーをもつ二座ホスフィン配位子、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (BINAP) を開発した⁶³。1987年、この BINAP を有する二価ルテニウム錯体が、 β -ケトエステル類をはじめとする官能基化された各種プロキラルケトン類の不斉水素化において極めて高いエナンチオ選択性をしめすことが発見された^{64,65}。さらに、これを α 置換 β -ケトエステル類の水素化に応用すると、ある種の基質では高いエナンチオ選択性だけでなく同時に高いジアステレオ選択性も得られ、効率的に動的速度論分割が進行することも見いだされた^{66,67}。以下にこの BINAP-Ru(II) 錯体触媒を用いる不斉水素化反応と、それに基づく動的速度論分割反応について合成化学的側面、反応論的側面、速度論的側面などから詳しくのべる。

第二章ではまず、BINAP-Ru(II) 錯体を用いる β -ケトエステル類の不斉水素化法について合成化学的側面から述べる。BINAP-Ru 錯体の簡易合成法およびプロキラルケトン類の効率的な水素化法の確立、 α 置換 β -ケトエステル類の動的速度論分割による二連続不斉中心を有するアルコール類の立体選択的合成などについて述べる。第三章では β -ケトホスホン酸エステル類の不斉水素化法に関して述べる。光学活性ヒドロキシアルキルホスホン酸類は、医薬品化学の分野で重要視されている物質群であり、本法はその効率的な不斉合成の初めての例である。さらに α 位置換基質の動的速度論分割へ応用し、ホスホマイシン、ホスホトレオニンなどの重要物質の合成へと展開した。第四章ではエナンチオおよびジアステレオ選択性の発現機構について考察する。さらに、第五章では動的速度論分割を反応速度論的側面から定量解析し、速度論的要因と選択性の関係などについて詳しく説明する。

表 1-1. 動的速度論分割による立体選択的合成.

番号	反応 ^{a)}	手法 ^{b)}	収率 %	% ee	文献
1		<p><i>Alkalophilic bacillus</i> sp 121-3 由来のヒダントイナーゼ</p> <p><i>Pseudomonas striata</i> IFO 12996 由来のヒダントイナーゼ</p> <p><i>Agrobacterium radiobacter</i> 由来のヒダントイナーゼ</p> <p>ブタ脾臓リパーゼ</p>	91	— ^{c)}	15)
2		R = C ₆ H ₅	—	—	—
3		R = p-HOC ₆ H ₄	82	— ^{c)}	15)
4		R = NH ₂ CONHCH ₂	69	>98	16)
5		—	100 ^{d)}	>99	17)
6		<i>Pseudomonas thiazolinophilum</i> AJ 3854	100	100	18)
7		<i>Streptomyces griseus</i> 由来のプロテアーゼ	92	85	19)
8		<i>Pseudomonas</i> sp M-12-33 由来のリパーゼ + amberlite IRA-904	81	91	20)
9		パン酵母	70-80	65	21)
10		<i>Candida humicola</i>	>50	98	22)
11		パン酵母	78	90	23)

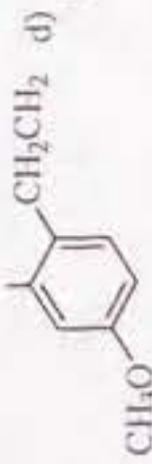
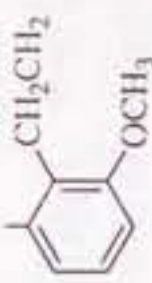
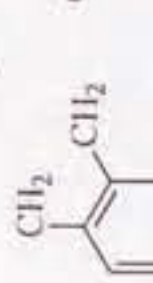
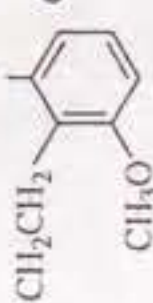


a) ラセミ体原料を用いている. b) 不斉源、触媒または添加剤. c) 明記されていない. d) 変換率.
e) $[\alpha]^{22-23}_D -22.5$ (c 1.4–2.8, CH_2Cl_2). f) $[\alpha]^{23}_{436} -7.6 \pm 0.4$ (c 1.29, CHCl_3).

表 1-2. 動的速度論分割によるジアステレオマーのエナントチオ選択的合成.





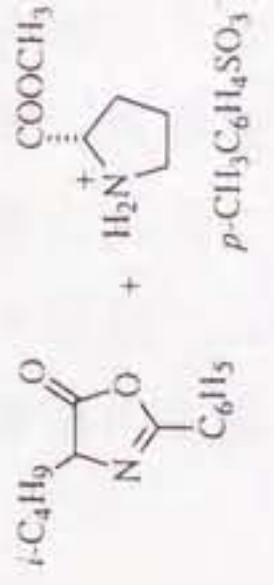
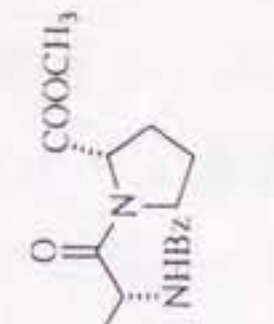
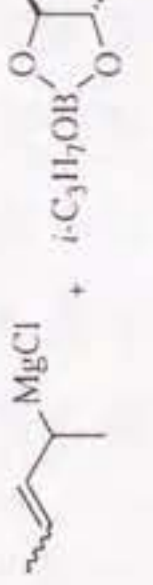
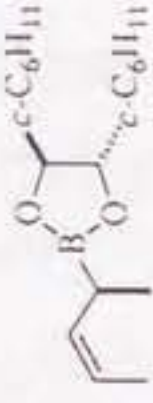

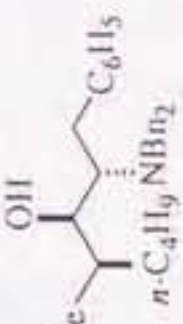
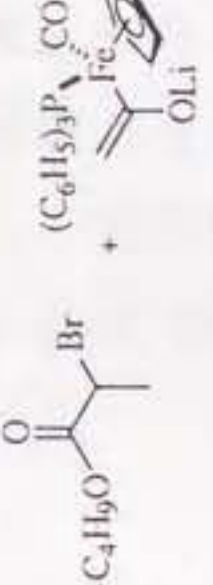
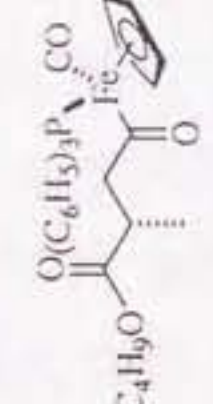
番号	基質 ^{a)}			手法	収率 %	生成物			文献
	R ¹	R ²	R ³			% ee (絶対配置)			
						シン/アンチ	シン	アンチ	
1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H ₂ /ラネーニッケル + (R,R)-酒石酸	ca. 95	78.4:21.6	56.7 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)	64.4 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)	35)
2	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	パン酵母	65	75:25	100 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)	100 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)	36)
3	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	パン酵母 + メチルビニルケトン	96 ^{b)}	96:4	— ^{c)}	— ^{c)}	37)
4	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	<i>Geotrichum</i> <i>candidum</i>	80	4:96	— ^{c)}	97 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)	38)
5	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	<i>Geotrichum candidum</i> 由来の酸化還元酵素	93	<0.5:99.5	— ^{c)}	92 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)	39)
6	CH ₃	CH ₃	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	パン酵母	82	95:5	>98 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)	— ^{c)}	40)
7	CH ₃	allyl	C ₂ H ₅	パン酵母由来の 酵素	70	>99.9:1	>99.9 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)	— ^{c)}	41)
8	CH ₃	CH ₂ NHBz	C ₂ H ₅	<i>Rhodotorula</i> <i>glutinis</i>	90 ^{b)}	92:8	100 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)	100 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)	42)
9	CH ₃	OH	C ₂ H ₅	パン酵母	68	19:81	90 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)	>99 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)	43)
10	CH ₃	OBz	C ₂ H ₅	パン酵母	70	6:94	>95 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)	>95 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)	44)
11	CH ₃	F	CH ₃	パン酵母	78	81:19	92 (— ^{c)})	44 (— ^{c)})	45)

12	CH ₃	SCH ₃	CH ₃	パン酵母	72	72:28	>96 (2R,3S)	>96 (2S,3S)	46)
13	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	CH ₃	K	パン酵母	68	<1:99	— ^{c)}	>98 (2R,3R)	47)
14	(CH ₂) ₃ ^{d)}		C ₂ H ₅	パン酵母	52	>99.5:0.5	99 (2R,3S)	— ^{c)}	48,49)
15	(CH ₂) ₄ ^{k)}		C ₂ H ₅	パン酵母	72-85	>99.5:0.5	99 (2R,3S)	— ^{c)}	48,49)
16			^{d)} C ₂ H ₅	<i>Rhizopus arrhizus</i> ATCC 24563	98	>99:1	>99 (2S,3S)	— ^{c)}	50)
17			^{d)} C ₂ H ₅	<i>Sporotrichum exile</i> QM1250	88	>99:1	99 (2S,3S)	— ^{c)}	50)
18			^{d)} C ₂ H ₅	パン酵母	63-70	>99:1	67-73 (2R,3S)	— ^{c)}	49)
19			CH ₃	パン酵母	67	>99:1	75 (2R,3S)	— ^{c)}	49)
20	CH ₂ CH ₂ S ^{d)}		CH ₃	パン酵母	62	96:4	>95 (2R,3S)	— ^{c)}	51)
21	CH ₂ CH ₂ SCH ₂ ^{d)}		CH ₃	パン酵母	71	99:1	85 (2R,3S)	— ^{c)}	52)
22	CH ₂ CH ₂ NBoc ^{d)}		CH ₃	<i>Dipodascus sp.</i>	80	— ^{c)}	>99 (2R,3S)	— ^{c)}	53)



番号	基質 ^{a)}			手法	生成物				文献
	R ¹	R ²	X		収率 %	% ee (絶対配置)			
						シン/アンチ	シン	アンチ	
23	CH ₃	CH ₃	CSSCH ₃	パン酵母	65	94:6	>96 (1R,2S)	>96 (1S,2S)	54)
24	CH ₃	CH ₃	COSCH ₃	パン酵母	77	81:19	>96 (1R,2S)	— ^{c)}	54)
25	CH ₃	アリル	SO ₂ C ₆ H ₅	パン酵母	65	29:71	86 (1R,2S)	100 (1S,2S)	55)

番号	反応	生成物				文献
		収率 %	シン/アンチ	% ee (絶対配置)		
				シン	アンチ	
26	<div></div>	57	10:90	99 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)	99 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)	56)
27	<div></div>	56	90:10	>99 (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)	>99 (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	57)

番号	反応	収率 % ジアステレオマー比 文献	生成物
28		— ^{c)} 90:10 58)	
29		89 97:3 59)	
30		93 56:44 60)	
31		29 40:1 ^{e)} 61)	

a) ラセミ体, b) 変換率, c) 明記されていない, d) R¹ と R² で環状構造を形成している, e) LiBr で飽和した溶液を用いるとより刻率的な動的速度論分割がみられる (オクスフォード大学 S. G. Davies 教授による).

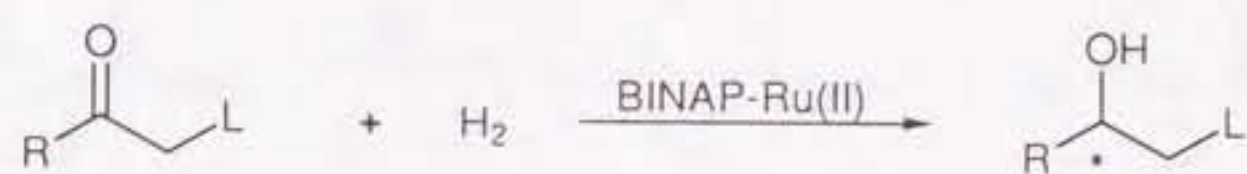
第二章 α 置換 β -ケトエステル類の不斉水素化

2-1. 序

プロキラルケトン類の不斉還元は有機化合物の立体選択的合成において最も基本的な反応である。生成する光学活性二級アルコール類は各種生理活性物質の合成や新しい機能材料の開発研究に不可欠である。特に、二連続不斉中心を有するアルコール類はこれらのキラル構成単位ないし出発原料として重要である。アルコールに隣接する不斉炭素中心に酸素、窒素、ハロゲン等のヘテロ原子が置換した基質は、これらのヘテロ原子の特性を利用して炭素炭素結合形成および官能基化へと展開することができるので、その合成化学的利用価値は極めて高い。

当研究室で開発された BINAP-Ru 錯体 **1** (BINAP = 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル) は官能基化されたケトン類の均一系水素化反応触媒として極めて有用であり、光学的にはほぼ純粋な二級アルコールを定量的収率で得ることができる^{64,65} (図 2-1)。この不斉水素化反応は特に β -ケトエステル類を光学活性 β -ヒドロキシエステル類に変換するのに有効であり、その効率はあらゆる生物化学的手法に勝る。これまでにカルニチン^{65c}、 γ -アミノ β -ヒドロキシブタン酸 (GABOB)^{65c}、スタチン類縁体⁶⁸、コンパクチン^{65b,m}、FK-506^{65e,8}、セオネラミド F⁶⁹ をはじめとする数多くの生理活性物質の合成に応用されている。

この不斉水素化法を α 位に置換基を有する β -ケトエステル類に適用して、基質のラセミ化を利用した動的速度論分割の可能性を調査することにした。二連続不斉中心を有する生成可能な四種の立体異性体のうち一つだけを供給することができる、理想的な合成法となる (図 2-2)。BINAP-Ru 水素化法は、化学収率、不斉収率、不斉増殖率、汎用性、操作性、いずれの観点からも、従来類例をみない高水準にあるが、真に実用に耐えうる方法を目指し、実用性のさらなる向上が望まれる。まずは、本研究の基礎となる、BINAP-Ru 錯体の簡易合成法およびプロキラルケトン類の効率的な水素化法の確立を行なった。



L = OH, N(CH₃)₂, CH₂OH, COCH₃, COOCH₃, CH₂COOCH₃ など

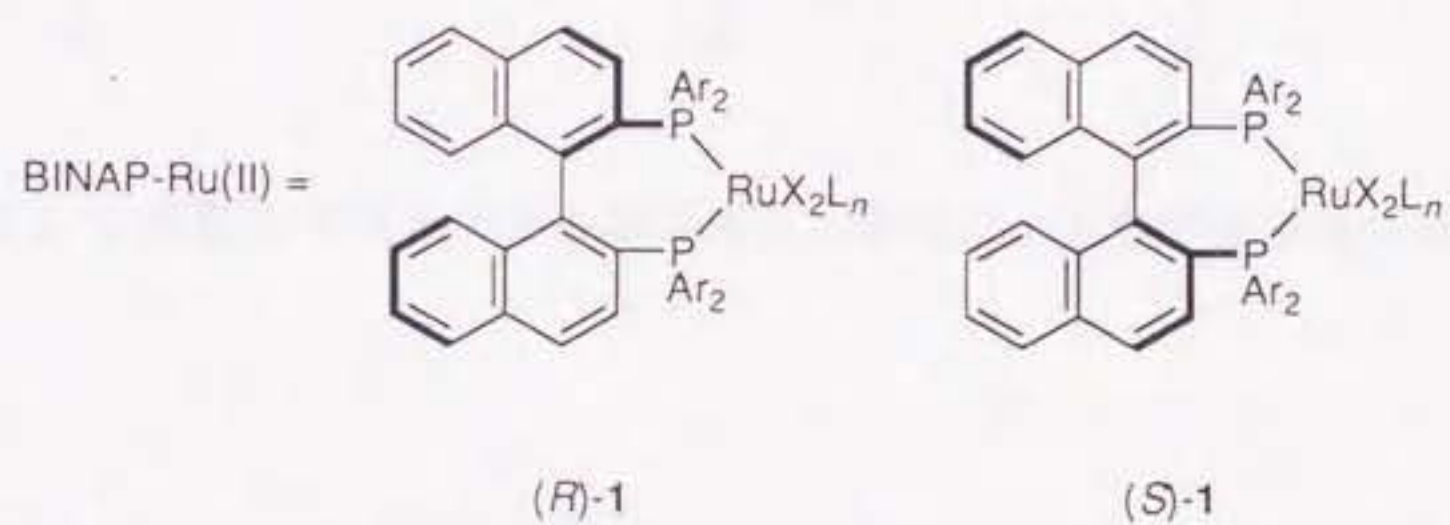


図 2-1. BINAP-Ru(II) 錯体 **1** を触媒に用いる ケトン類の不斉水素化.
X = 陰イオン性配位子、L = 中性配位子、通常 Ar = フェニル.

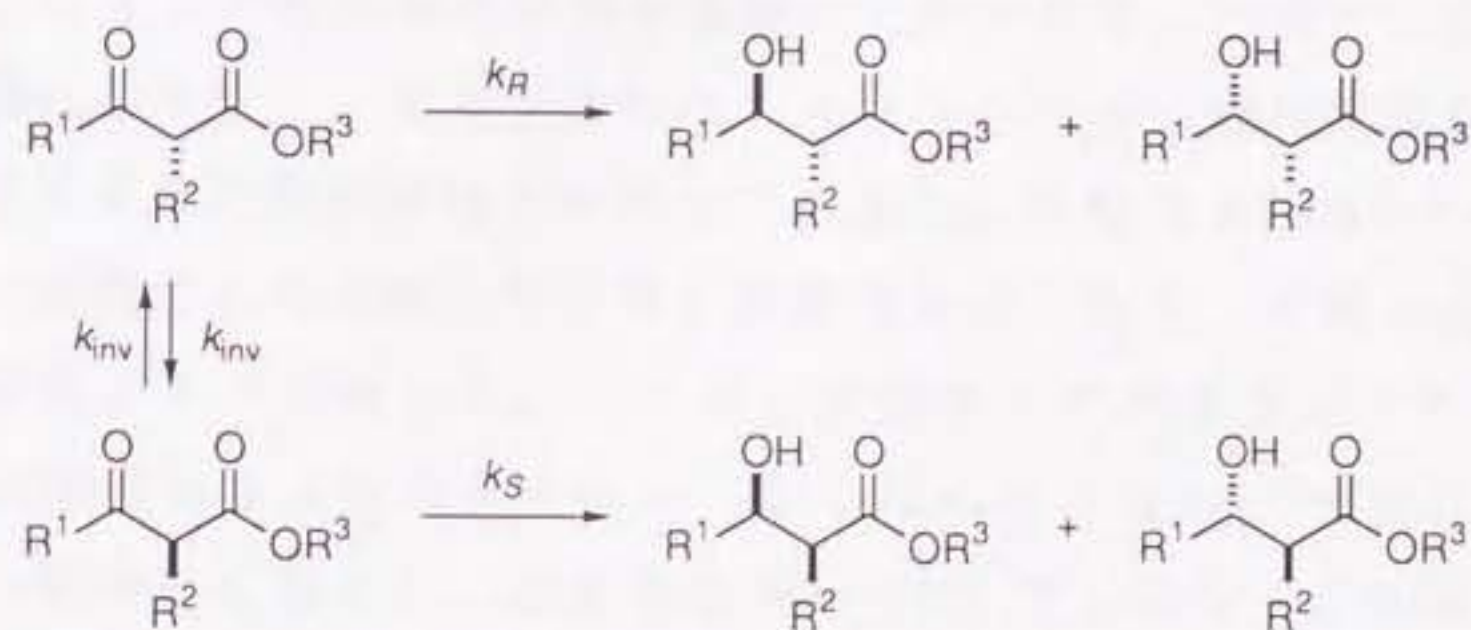


図 2-2. α 置換 β -ケトエステル類の不斉水素化による動的速度論分割.

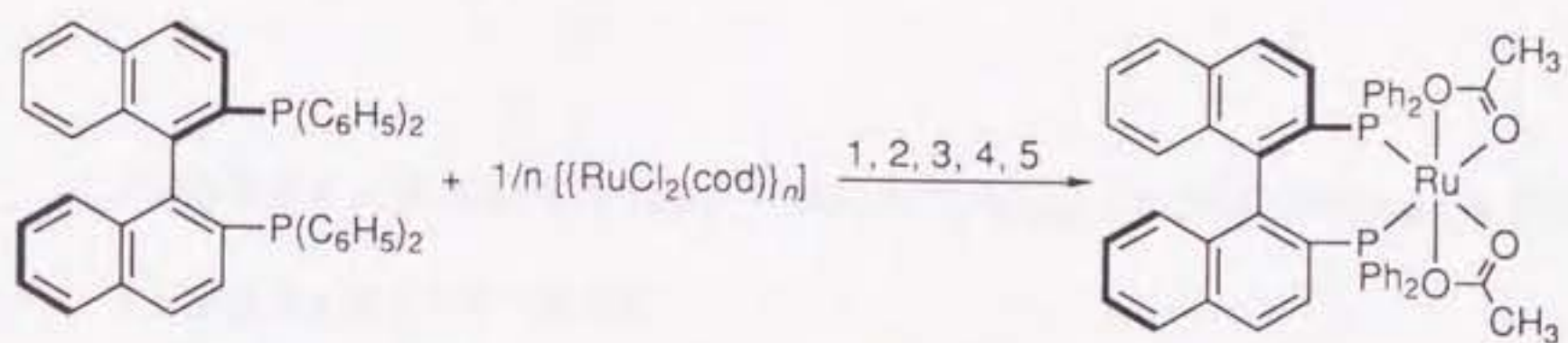
2-2. プロキラルなケトン類

2-2-1. BINAP-Ru(II) 錯体の簡易調製法の確立

遷移金属錯体触媒を用いる不斉水素化の歴史を振り返ると、1960年代にWilkinson 錯体が開発された時点ではルテニウム錯体とロジウム錯体の化学に大きな差がなかったことがわかる⁷⁰。しかし、一般性の高いルテニウム触媒の合成法が存在しなかったこともあり、不斉反応への展開ではロジウムに比べて大きく遅れをとることになる。ルテニウム触媒の合成が難しいのは、ホスフィン配位させてのこる4つの配位場の制御が困難なためである。ハロゲンによる架橋などで系が複雑化しやすく、またシクロペンタジエニルや一酸化炭素などを配位させ系を単純化させると触媒活性が失われてしまう。当初のBINAP-Ru 錯体調製法⁷¹もこれらの問題のため合成工程が長く複雑なものとなり、有機合成化学者にとって難易度の高いものであった。アルゴン雰囲気下でのセライトろ過2回、抽出1回、12時間におよぶ加熱かくはん、かくはん合計3回、それに溶媒留去4回とは複雑な操作を必要とし、全収率は60—70%でしかない。BINAP-Ru 水素化法が開発されて以来、その卓越した有用性が認められるに伴い、世界十数のグループで実用的触媒調製法の開発競争が展開されることとなった。報告例は多い^{65k, l, 72}が、いずれも段階数、操作性、触媒活性、不斉収率などに問題を有する。

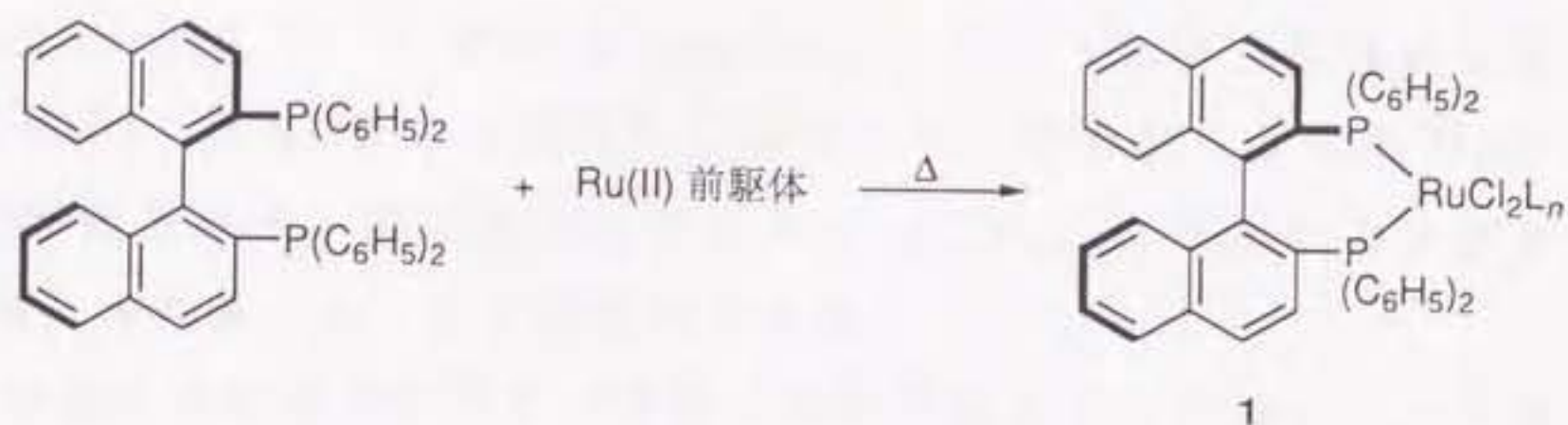
筆者は、入手容易な触媒前駆体4種類を用い、BINAPの導入を検討した(図2-4)。Wilkinson 錯体 ($[\text{RuCl}_2(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_3]$) のトリフェニルホスフィンとBINAPの配位子交換は従来、不可能とされていたが^{72d}、前駆体として $[\text{RuCl}_2(\text{L})_3]$ ($\text{L} = \text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3, \text{Sb}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$) を用いた場合、各種溶媒中150—160℃でBINAPが導入され、触媒として十分な能力をもつ固体 $[\text{RuCl}_2(\text{L})_2(\text{binap})]$ が得られることがわかった⁶⁵ⁱ。L = $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ の場合、アキラルな活性種が発生し不斉収率がやや低下するがL = $\text{Sb}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ ではこの問題がない。

また $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)_2]_2$ および $[\text{RuCl}_2(\text{cod})_2]$ を用いた場合、N,N-ジメチルホルムアミド中100—150℃でBINAPが導入され、十分な能力をもつ固体が得られる⁶⁵ⁱ。この固体はDMF中、 $27 \text{ Scm}^2/\text{mol}$ の電気伝導度をしめすこと、DMF/ CDCl_3 4:1混合溶液中での ^{31}P NMRにおいて61.8 ppmに単一線、61.0 ppmに46 Hzの結合定数をもつAB型の四重線が観測されることからDMF中ではルテニウムに対し3ないし4分子のDMFの配位した $[\text{RuCl}(\text{binap})(\text{dmf})_3]\text{Cl}$ および $[\text{Ru}(\text{binap})(\text{dmf})_4]\text{Cl}_2$ のカチオン性錯体が生成していると推測される。配位子置換後溶媒留去前のDMF溶液も約 $29 \text{ Scm}^2/\text{mol}$ の電気伝導度をしめし、



1. トリエチルアミン/トルエン、12 時間還流後溶媒留去
2. 酢酸ナトリウム/t-ブチルアルコール、12 時間還流後溶媒留去
3. ジクロロメタンで抽出後ろ過、溶媒留去
4. エタノールで抽出後ろ過、溶媒留去
5. 酢酸エチルから再結晶

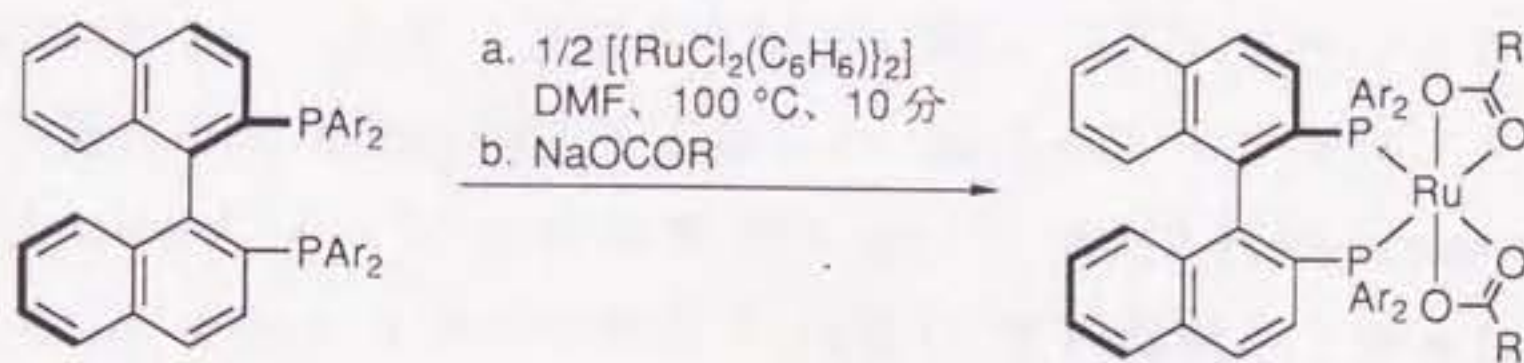
図 2-3. BINAP-Ru(II) ジアセタート錯体の従来の合成法.



Ru(II) 前駆体 = $[\text{RuCl}_2\{\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\}_3]$, $[\text{RuCl}_2\{\text{Sb}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\}_3]$, $1/n [\{\text{RuCl}_2(\text{cod})\}_n]$, $1/2 [\{\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)\}_2]$

L = 溶媒およびその他の配位子

図 2-4. BINAP-Ru(II) ジクロリド錯体の新合成法.



- a: Ar = C_6H_5 ; R = CH_3
 b: Ar = C_6H_5 ; R = C_6H_5
 c: Ar = 3,5- $(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$; R = CH_3

図 2-5. BINAP-Ru(II) ジカルボキシレート錯体の新合成法.

重クロロホルムを加え測定した ^{31}P NMR においても同様のシグナルが観測された。DMF 留去後得られる固体は、ジクロロメタン中 $0.4 \text{ Scm}^2/\text{mol}$ の電気伝導度しかしめさないこと、 ^{13}C NMR において DMF のシグナルが 32.5、37.9、169.8 ppm にあらわれ、解離 DMF に比較して 1—7 ppm 低磁場側にあること、IR スペクトルでは 1630 cm^{-1} 付近に配位 DMF のピークが確認できること、そして ^{31}P NMR スペクトルより単一の錯体ではなく数種の錯体の混合物であることより $[\text{RuCl}_2(\text{binap})(\text{dmf})_2]$ ないし $\text{RuCl}_2(\text{binap})(\text{dmf})_n$ のような中性錯体が生成していると考えている。 ^1H NMR から固体には錯体一つにつき約 1.8 個の DMF が混入していると推測される。前駆体として $[(\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_5)_2)_2]$ を用いる方が速やかに BINAP が導入されるため、より実用的である。

この触媒調製法は他の方法に比べ格段に簡易であるだけでなく、単離操作なしで陰イオン性配位子の交換を行なうこともできる。例えば $[(\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_5)_2)_2]$ と BINAP を DMF 中 100°C で 10 分間加熱かくはんした溶液に酢酸ナトリウムを作用するだけでオレフィンの水素化に有効な $[\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2(\text{binap})]$ をほぼ定量的に得ることができる (図 2-5)^{73b,c}。

2-2-2. エナンチオ面選択的水素化

新触媒を用いてプロキラルケトン類の水素化を行なった。先に確立した方法で合成した BINAP-Ru ジクロリド錯体を触媒に用いて、3-オキシブタン酸メチル (2) の不斉水素化の実用的操作法を完成した (図 2-6)。3-オキシブタン酸メチル (50 g, 0.431 mol) のメタノール溶液 (50 mL) に $\text{RuCl}_2[(R)\text{-binap}](\text{dmf})_n$ (175 mg, 0.220 mmol) を加え 4 気圧の水素下 100°C で 6 時間かくはんしたのち、蒸留して精製すると 96% の収率で 98% ee の (R)-3-ヒドロキシブタン酸メチル (3) が得られる。この方法は、実用性を重視する信頼性の高い標準合成法集 "Organic Syntheses" に収録され、広範囲の有機合成化学者の利用を可能にした⁷⁴。β-ケトエステル基質だけでなく、α-ヒドロキシケトン 4、β-ヒドロキシケトン 5、o-ブロモアセトフェノン (6)、γ-クロロ β-ケトエステル 7 などの官能基化されたプロキラルケトン類の不斉水素化にも本法は適用できる (図 2-7)⁶⁵ⁱ。

さらに、様々な陰イオン性配位子を導入した錯体数十種類を合成し、単純ケトン類の水素化を試みた。BINAP-Ru ジクロリド錯体やジカルボキシラート錯体は、単純ケトン類の水素化に対して反応性、選択性ともに低い。筆者は、先に述べた BINAP-Ru ジアセタート錯体の大量供給法を基盤に、酸塩基反応に基づいて各種陰イオン性配位子を導入し、アセトフェノン (8) の水素化における反応性、選択

性を調査した。リン酸、ホスホン酸、酒石酸などの多プロトン酸を加えるとジクロロメタン中でも反応が進行するようになる。添加剤としてフェニルホスホン酸、あるいは1-ナフチルホスホン酸を加え (*R*)-3,5-XylylBINAP を配位子として用いた場合、78% ee の (*S*)-9 が得られることがわかった (表 2-1)。多プロトン酸が1価の陰イオン性配位子として配位した際に残るプロトンがカルボニル基を活性化していると考えている。単純ケトンの水素化活性獲得に向けてのアプローチに新しい概念を提供することができた。



反応条件

基質：50 g, 0.431 mol

触媒、RuCl₂[(*R*)-binap](dmf)_n：175 mg, 0.220 mmol

基質/触媒比：1960

溶媒、メタノール：50 mL

水素圧：4 気圧

温度：100 °C

時間：6 時間

図 2-6. 新規合成触媒を用いる実験室規模での 3-オキソブタン酸メチル (2) の実用的不斉水素化法.

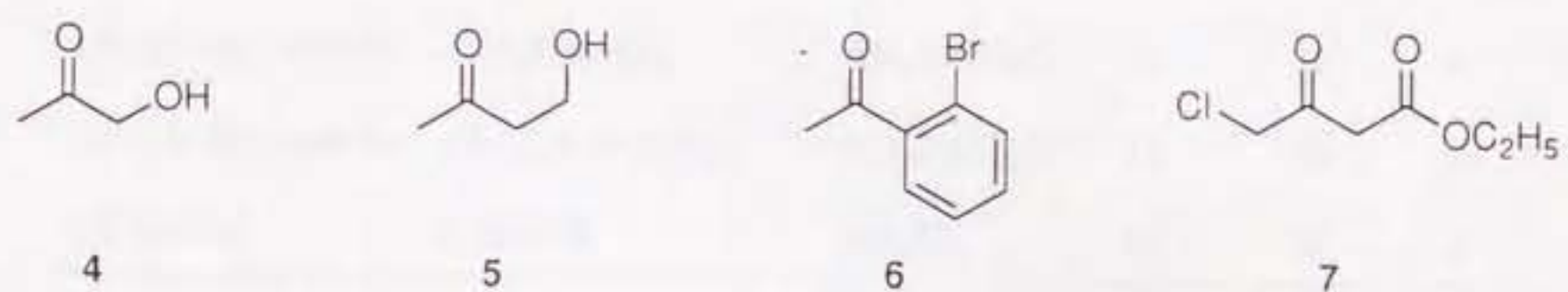


図 2-7. 新規合成触媒を用いる各種プロキラルケトン類の不斉水素化.

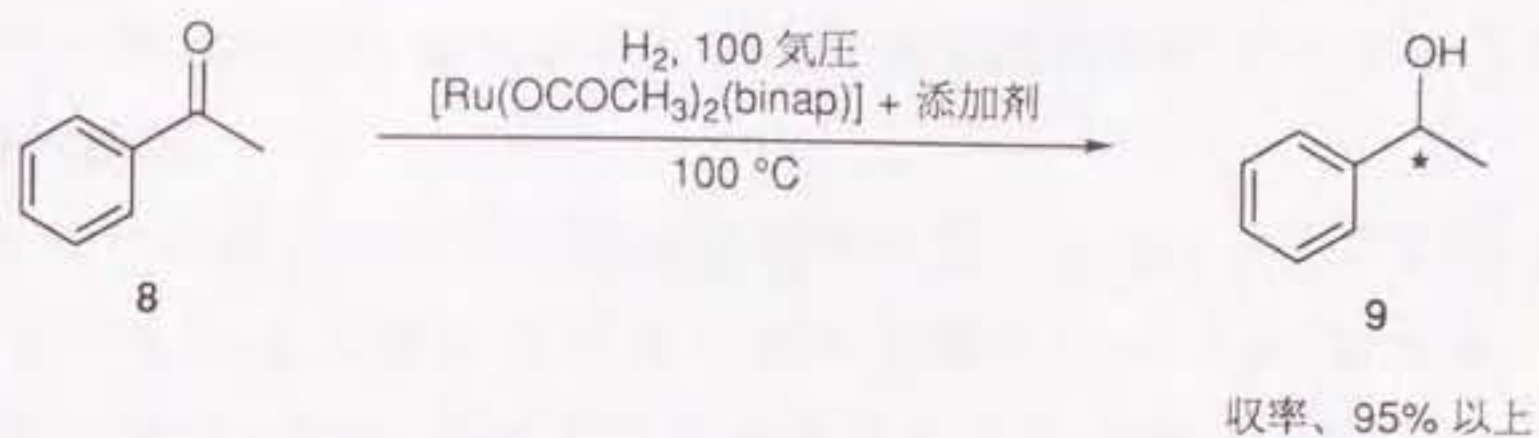


表 2-1. BINAP-Ru(II) 錯体を用いるアセトフェノン (8) の不斉水素化^{a)}.

BINAP	添加剤	溶媒	時間, h	生成物	
				% ee ^{b)}	絶対配置
(<i>R</i>)-BINAP	なし	CH ₂ Cl ₂	18	— ^{c)}	—
(<i>R</i>)-BINAP	なし	CH ₃ OH	20	17	<i>R</i>
(<i>R</i>)-BINAP	PO(OH) ₃	CH ₂ Cl ₂	13	60	<i>S</i>
(<i>R</i>)-BINAP	CH ₃ PO(OH) ₂	CH ₂ Cl ₂	22	39	<i>S</i>
(<i>R</i>)-BINAP	C ₆ H ₅ PO(OH) ₂	CH ₃ OH	19	5	<i>R</i>
(<i>R</i>)-BINAP	C ₆ H ₅ PO(OH) ₂	CH ₂ Cl ₂	19	58	<i>S</i>
(<i>R</i>)-3,5-XylylBINAP	C ₆ H ₅ PO(OH) ₂	CH ₂ ClCH ₂ Cl	18	78	<i>S</i>
(<i>R</i>)-3,5-XylylBINAP	(1-C ₁₀ H ₇)PO(OH) ₂	CH ₂ ClCH ₂ Cl	15	78	<i>S</i>
(<i>R</i>)-BINAP	L-酒石酸	CH ₂ Cl ₂	15	58	<i>S</i>

a) 反応は1.4 M の基質と 1.3 mM の触媒存在下、触媒に対し 2 当量の添加剤を加え行なった。b) HPLC 分析にて決定した (カラム、ダイセル Chiralcel OB；溶媒、ヘキサン/2-プロパノール = 1000:7；流速、1 mL/min；検出 254 nm；保持時間、*S* 体 21.4 分、*R* 体 34.1 分)。c) 変換率 2.6%。

2-3. キラルな α 置換 β -ケトエステル類

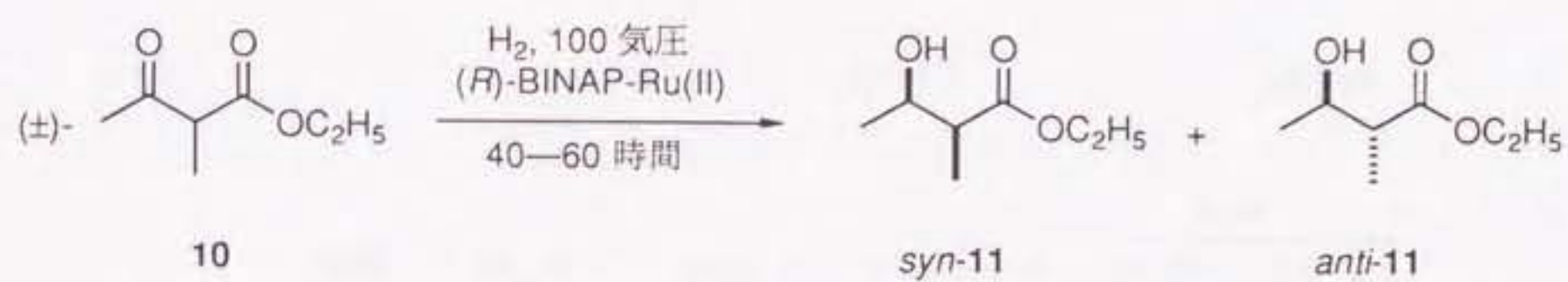
上途の、実用的不斉水素化法を α 位に置換基を有する β -ケトエステル類に応用し、動的速度論分割に基づく、二連続不斉中心を有する光学活性アルコール類の立体選択的合成に展開した。ここでは、この手法の合成化学的特徴について述べ、選択性の発現機構や定量解析などの詳細な議論は第四章と第五章に譲る。

2-3-1. 鎖状基質

まず、 α 位に置換基を有する鎖状基質の水素化を行なった。 α 位にメチル基を置換基としてもつ 2-メチル-3-オキソブタン酸エチル (**10**) をエタノール中 100 気圧の水素下 BINAP-Ru 錯体を用いて還元すると 97% ee のシン体と 98% ee のアンチ体がほぼ 1:1 の割合で生成する。溶媒をジクロロメタンに代えるとアンチ選択性がわずかに増加して 86% ee のシン体と 94% ee のアンチ体が 32:68 の比率で生成するが (図 2-8)、合成化学的に意味のある選択性には及ばない。

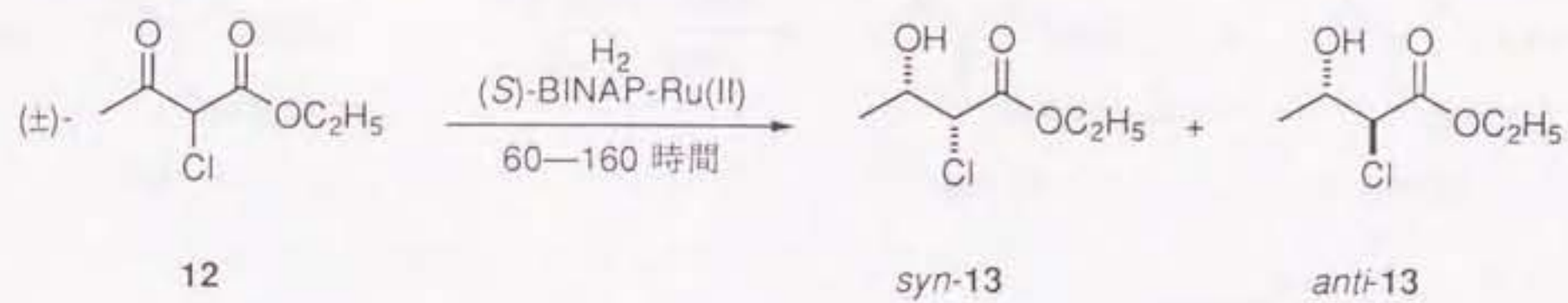
立体的条件が **10** に近い α -クロロ置換の β -ケトエステル **12** をエタノール中 100 気圧で水素化すると 46:54 のシン/アンチ比で 85% ee の *syn*-**13** と 87% ee の *anti*-**13** が得られる。**10** と同様に、若干アンチ体が優先する。ところが、この反応をジクロロメタン中 100 気圧で行なうとシン/アンチ比は 20:80 に上昇する。水素圧を 10 気圧に下げると、さらに効率的な動的速度論分割が進行し 6:94 のシン/アンチ比で 93% ee の *anti*-**13** が得られる (図 2-9)。**13** の相対および絶対構造は、**13** を (1*S*)-カンファ-酸エステル体 **15** とした後、X 線結晶構造解析して決定した。解析データ、ORTEP 図等は実験の部に掲載した。**13** は塩基で処理することによって容易にトランスエポキシド **14** へと変換される^{74a,c}。**14** はポリオールやマクロリドをはじめとする種々の有用生理活性物質の重要キラル構成単位として利用されている^{74b}。

α 位にアミドメチル置換基をもった鎖状 β -ケトエステル **16** をメタノール中水素化すると、エナンチオ選択性は高いがシン/アンチ比はほぼ 1:1 である。この水素化をジクロロメタン中で行なうと **12** と同様にジアステレオ選択性が飛躍的に向上し 94:6 のシン/アンチ比で 99% ee の *syn*-**17** を得ることができる (図 2-10)⁶⁶。BINAP 配位子の構造変化による選択性への影響を調べたところ、3,5-XylylBINAP を用いるとシン選択性が若干向上すること^{75,76}、(3,5-di-(*t*-C₄H₉)C₆H₃)BINAP [2,2'-ビス[ビス(3,5-ジ-*t*-ブチルフェニル)ホスフィン]-1,1'-ビナフチル]を用いると 99:1 のジアステレオ選択性が実現されるが反応性が低下することがわかった。この動的速度論分割法は、カルバペネム抗生物



溶媒	温度, °C	シン/アンチ	% ee	
			2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
C ₂ H ₅ OH	25	50:50	97	98
CH ₂ Cl ₂	50	32:68	86	94

図 2-8. BINAP-Ru 錯体を用いる α-メチル置換 β-ケトエステル **10** の立体選択的水素化反応.



溶媒	H ₂ , 気圧	温度, °C	シン/アンチ	% ee	
				2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>	2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>
C ₂ H ₅ OH	100	25	46:54	85	87
CH ₂ Cl ₂	100	50	20:80	97	72
CH ₂ Cl ₂	10	50	6:94	88	93

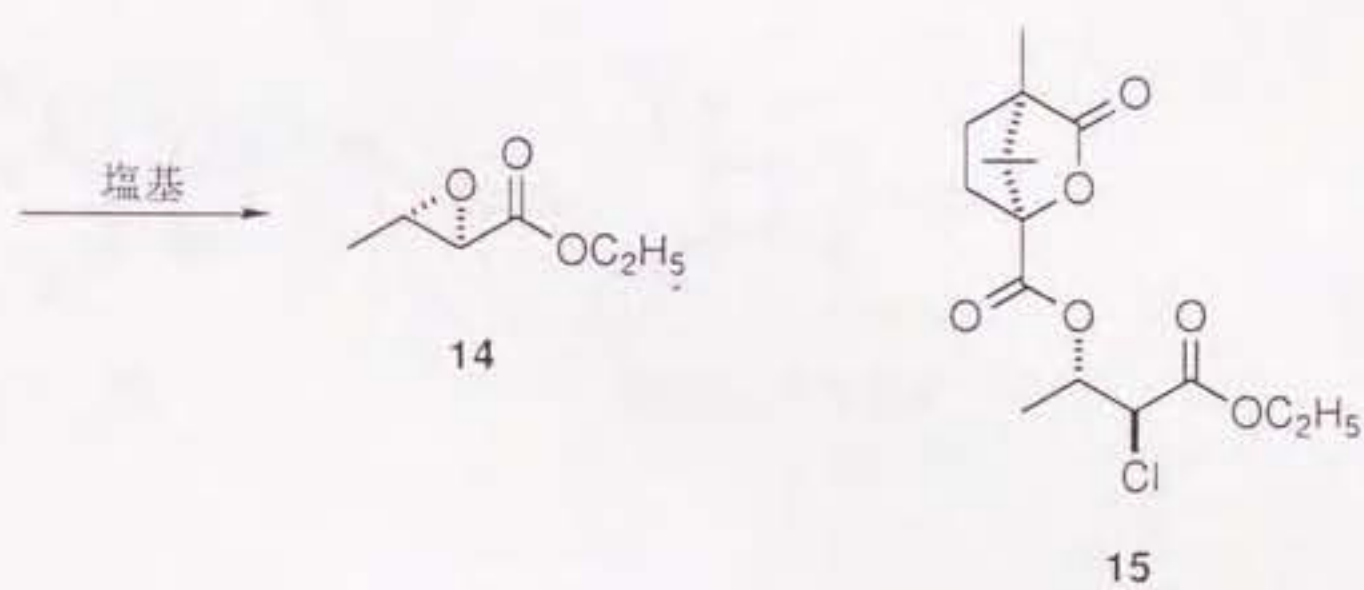
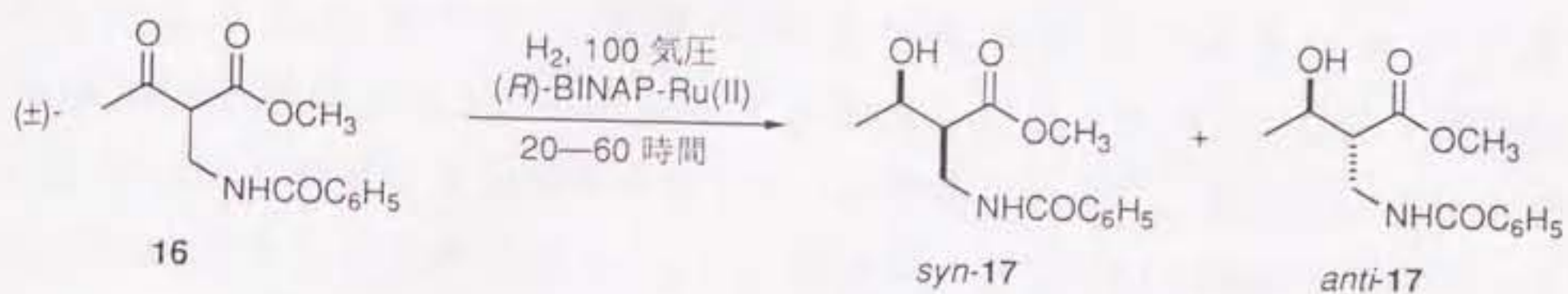


図 2-9. BINAP-Ru 錯体を用いる α -クロロ置換 β -ケトエステル **12** の立体選択的水素化反応.



BINAP	溶媒	温度, °C	シン/アンチ	% ee	
				2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
BINAP	CH ₃ OH	25	50:50	93	97
BINAP	CH ₂ Cl ₂	50	94:6	99	97
3,5-XylylBINAP	CH ₂ Cl ₂	50	96:4	99	98
(3,5-di- <i>t</i> -C ₄ H ₉)C ₆ H ₃ BINAP	CH ₂ Cl ₂	50	99:1 ^{a)}	96	—

a) 70% 収率.

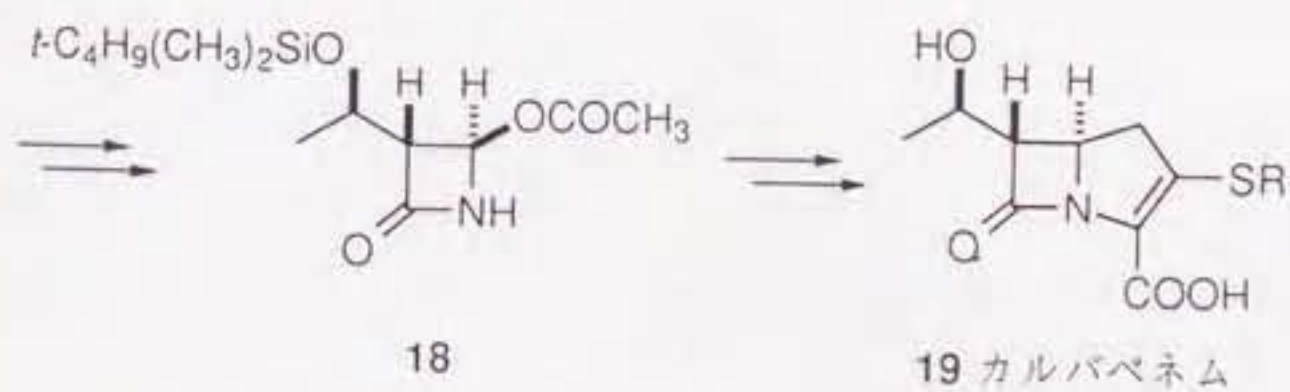
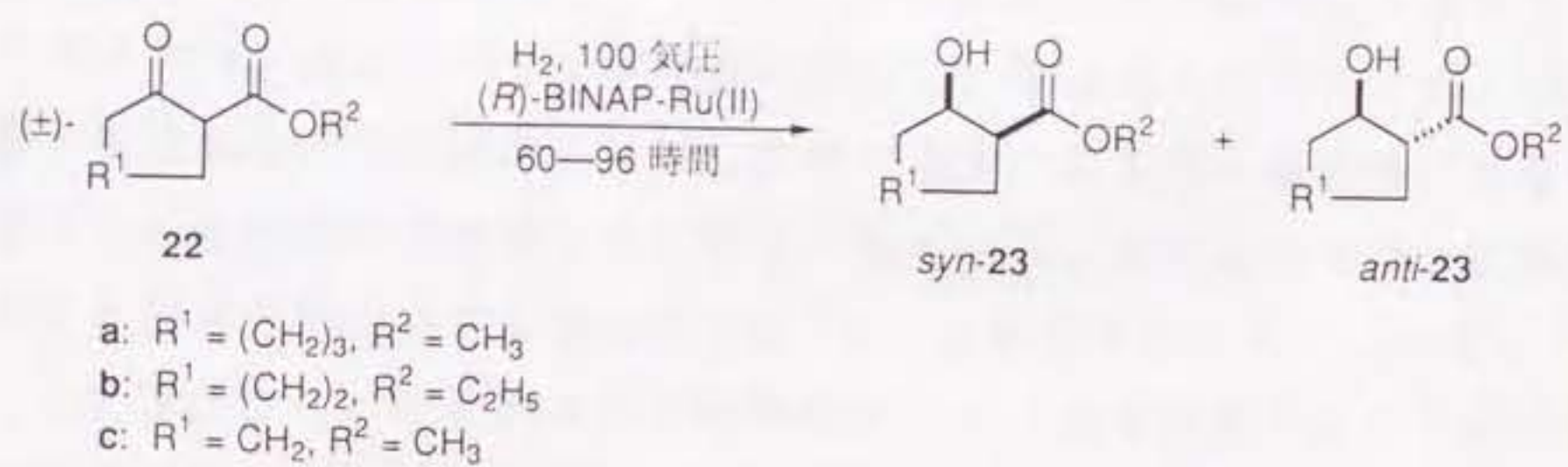
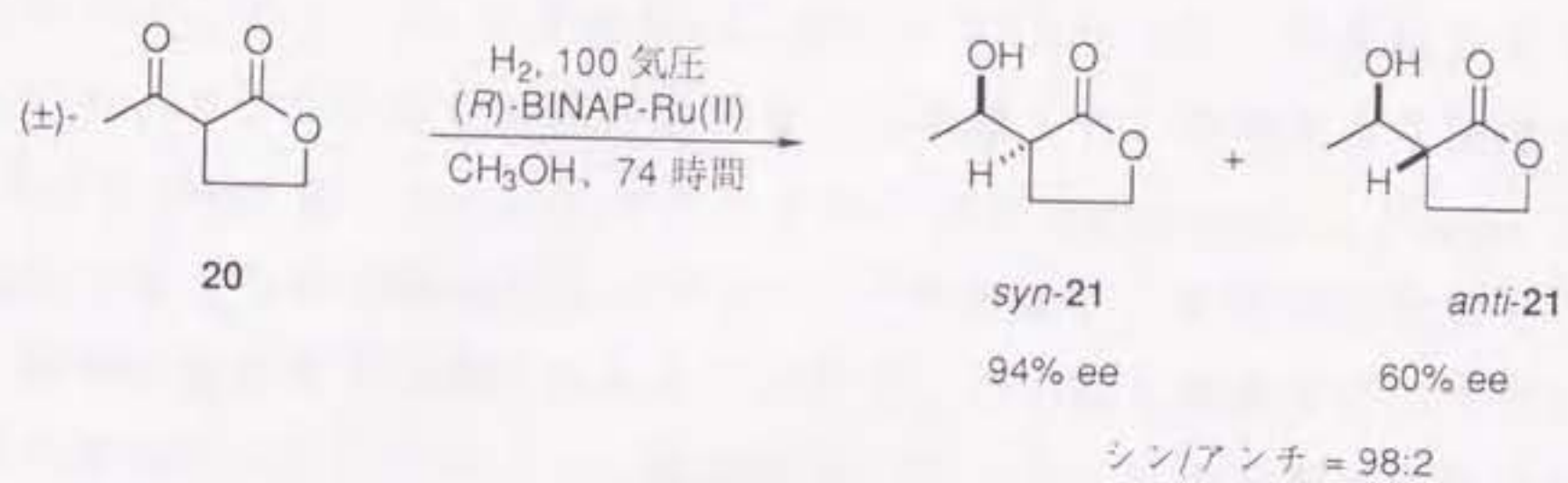


図 2-10. BINAP-Ru 錯体を用いる α-アミドメチル置換 β-ケトエステル **16** の立体選択的水素化反応によるカルバペネム抗生物質の合成.

質 19 の合成中間体であるアゼチジノン 18 の工業生産 (年間 120 トン) に実用化されている。

2-3-1. 環状基質

エステル部がラクトン化あるいはケトン部が環化した α 位アルキル置換基質は、鎖状基質 10 とは対照的に高いジアステレオ選択性で水素化された。図 2-11 にしめたように、ラクトン基質であるラセミ体の 20 をメタノール中 (R)-BINAP-Ru 触媒存在下、100 気圧で水素化したところ 98:2 のシン選択性で 94% ee の (R)-1-ヒドロキシエチル体 *syn*-21 が得られた⁶⁷。さらに、ケトン部が環化した 2-(アルコキシカルボニル) シクロアルカノン (22) は対応するアンチ体生成物 *anti*-23 に変換された^{67,75}。環状ケトン基質においてジアステレオ選択性に対する溶媒効果は大きく、アルコールよりジクロロメタンを用いたときにより高いアンチ選択性が得られる。この理由については第四章、第五章で詳しく考察する。環状ケトン基質では、5 員環から 7 員環へと環が大きくなるにつれて、ジアステレオ選択性はやや下がる傾向にある。



基質	温度, °C	溶媒	シン/アンチ	% ee	
				2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
22a	25	CH ₃ OH	42:58	97	95
	50	CH ₂ Cl ₂	7:93	53	93
22b	25	C ₂ H ₅ OH	49:51	94	88
	50	CH ₂ Cl ₂	5:95	45	90
22c	25	CH ₃ OH	14:86	99	91
	50	CH ₂ Cl ₂	1:99	93	92

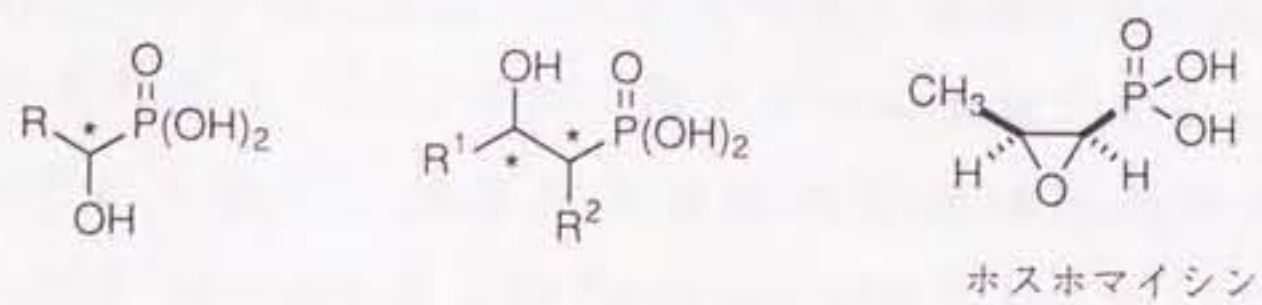
図 2-11. BINAP-Ru 錯体を用いる環状ケトエステル類の立体選択的水素化反応.

第三章 α 置換 β -ケトホスホン酸エステル類の不斉水素化

3-1. 序

生命現象に関わるリン元素は正リン酸型化合物としてのみ存在すると以前は考えられていた。しかし、1959年に堀口、神立らによりリン-炭素結合をもつ天然物、2-アミノエチルホスホン酸が織毛虫より単離され、当時大きな話題を呼んだ⁷⁷。さらに、1969年には、メルク社のグループが *Streptomyces fradiae* よりリン-炭素結合をもつ抗生物質ホスホマイシン⁷⁸を単離し、生理活性物質としてのホスホン酸類の重要性が認識されるようになる。その後も酵素などのペプチドやリン脂質の構成成分としてホスホン酸類が見い出され、その役割が注目されている。その一方、ホスホン酸類は、アミノ酸ベースペプチドのホスホン酸類似体や、生体内の代謝反応で生じるリン酸モノエステルの等配体など人工生理活性物質の構成成分としても古くから利用されてきた⁷⁹。人口および天然のアミノホスホン酸含有ペプチドは、特定のアミノ酸残基に類似した構造をもつアミノホスホン酸が、酵素や受容体などの活性中心に対し本来の基質よりも高い親和性で結合して酵素阻害などの生理活性を発現すると考えられている。また近年では、抗体触媒化学における加水分解遷移状態類似化合物⁸⁰としても需要が拡大している。

こうした生理活性をしめすホスホン酸類の多くは、光学活性であるため「キラル化合物は光学的に純粋な形で供給すること」という米国食品医薬品局の勧告を受けて、その供給法の開拓は重要な課題となっている。従来、光学活性ホスホン酸類は主に光学分割によって供給されてきたが、近年種々の不斉合成法が報告されている。なかでも亜リン酸エステルのリン原子のカルボニルやイミンの炭素原子への求核性を利用したジアステレオ選択的 P-C 結合生成法に関する報告例が多い^{81, 98a, c, d}。最近では光学活性ランタン触媒を用いるエナンチオ選択的な反応もみられる⁸²。ホスホン酸の C(1) 位と C(2) 位間の結合をジアステレオ⁸³ないしエナンチオ^{84, 98b}選択的に行う方法の開拓も行なわれている。その他に α, β -不飽和ホスホン酸類の不斉水素化⁸⁵、不斉ジヒドロキシル化⁸⁶、ケトホスホン酸エステル類の不斉還元⁸⁸、 α -アシルオキシホスホン酸エステル類の酵素加水分解による速度論的光学分割⁸⁷などが知られているが、一般性や選択性という観点からは、必ずしも満足のいく状況にはない。筆者は先に確立した BINAP-Ru 不斉水素化法を α -ないし β -ケトホスホン酸エステルに応用し、光学活性ヒドロキシアシルホスホン酸類の効率的合成の実現を目指した。



$R^2 = \text{H, ハロゲン, NH}_2, \text{OH など}$



図 3-1. ケトホスホン酸類の不斉水素化.

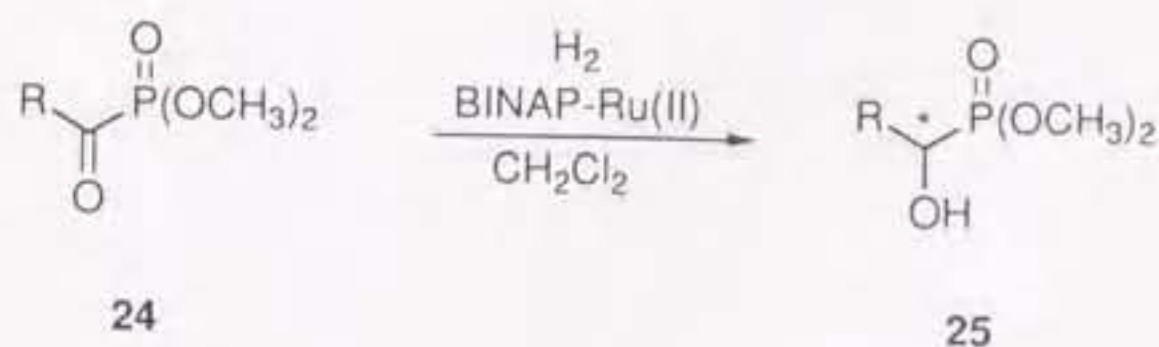
3-2. プロキラルなケトホスホン酸エステル類

3-2-1. α -ケトホスホン酸エステル

まず、BINAP-Ru(II) 錯体を用いて α -ケトホスホン酸エステル類 **24** の不斉水素化を試みた。水素化基質は対応する酸塩化物と亜リン酸トリメチルを、Arbuzov 反応することによって合成した⁸⁹。不斉水素化の結果を表 3-1 にしめす。反応は 4—100 気圧の水素下、ジクロロメタン中、25—60 °C で行なった。メタノール中では P—C 結合が切断され水素化反応が進行しない。 α 位の置換基が *t*-ブチル基の場合 (**24d**)、面選択性は β -ケトエステル類などと同じであるが不斉収率は 57% ee とやや低く、イソプロピル基 (**24c**) では 22% ee に低下し、さらにフェニル基 (**24b**)、メチル基 (**24a**) と小さくなると面選択性は逆転する。 α -ケトカルボン酸エステルの 2-オキソプロパン酸メチルの水素化で見られる 83% ee の選択性^{65b}よりいずれも低い。水素化生成物の鏡像体過剰率は、対応する (*R*)-MTPA エステル体を ¹H NMR および ³¹P NMR 分析することにより決定した。絶対構造の決定は Hammerschmidt らの報告に従った^{90c}。彼らは **25** を含む 10 種類の絶対構造既知の α -ヒドロキシアシルホスホン酸エステル類を MTPA エステル体とし、³¹P NMR におけるリン原子の化学シフトの挙動を調査した結果、¹H NMR に適用される新 Mosher 法⁹⁰の規則が成立することを確認した。

3-2-2. β -ケトホスホン酸エステル

次に β -ケトホスホン酸エステル類 **26** の水素化を試みた。基質 **26** は Horner-Emmons 反応剤などとしても利用される基本的な化合物であるが、比較的高価である (**26a**、1 g/¥1350、東京化成、1 g/\$16.25、Aldrich)。合成法としては Arbuzov 反応の基質としてヨードケトンを用いる Cotton らの条件⁹¹が知られているが、ヨードケトンが高価でしかも不安定である。より安価で安定なプロモケトンやクロロケトンを用いると、リン酸エノールエステル **28** を生じる Perkow 反応が優先する⁹² (図 3-2)。Arbuzov タイプの反応以外にも合成は数多く試みられているが、いずれもアルキルリチウムなどの有機金属反応剤を当量以上必要とするため大量供給には適していない⁹³。いくつかの方法を検討した結果、ヨウ化カリウムあるいはヨウ化ナトリウム存在下クロロケトンを用いて Arbuzov 反応を行うと、最高 83% の収率で β -ケトホスホン酸エステルが得られることがわかった (図 3-3)⁹⁴。精製は反応溶液をセライトろ過、溶媒留去後、蒸留するだけであり、大量かつ容易に純粋な **26** を得ることができる。従来法に比べコストや操作性でかなり優れている (図 3-4)。



- a: R = CH₃
 b: R = C₆H₅
 c: R = (CH₃)₂CH
 d: R = (CH₃)₃C

表 3-1. BINAP-Ru(II) 錯体を用いる α-ケトホスホン酸エステル類の触媒的不斉水素化^{a)}.

基質	触媒	条件			生成物		
		H ₂ , 気圧	温度, °C	時間, h	% 収率 ^{b)}	% ee ^{c)}	絶対配置 ^{d)}
24a ^{e)}	RuCl ₂ [(S)-binap](dmf) _n	4	60	40	15	13	S
24b ^{e)}	RuCl ₂ [(S)-binap](dmf) _n	4	60	40	100	27	S
24c ^{e)}	RuCl ₂ [(S)-binap](dmf) _n	4	60	40	14	22	R
24d ^{e)}	RuCl ₂ [(S)-binap](dmf) _n	4	60	40	100	57	R
24d ^{e)}	RuCl ₂ [(S)-binap](dmf) _n	4	25	40	25	55	R
24d ^{e)}	RuCl ₂ [(S)-binap](dmf) _n	100	60	36	100	57	R
24d ^{e)}	RuCl ₂ [(S)-binap](dmf) _n	100	25	36	37	56	R
24d ^{e)}	[Ru(OCOCH ₃) ₂ [(R)-binap]]	4	60	40	5	57	S
24d ^{e)}	[Ru(OCOCH ₃) ₂ [(R)-binap]]	4	25	40	5	30	S
24d ^{e)}	[Ru(OCOCH ₃) ₂ [(R)-binap]]	100	60	40	10	47	S
24d ^{e)}	[Ru(OCOCH ₃) ₂ [(R)-binap]]	100	25	40	10	2	S

a) 反応は 0.5—1.1 M の基質と 0.8—1.2 mM の触媒存在下、ジクロロメタン中に行なった。

b) 変換率, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) および ³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz) のスペクトルを分析して決定した。c) 対応する (R)-MTPA エステル体の ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) および ³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz) 分析で決定した。d) 新 Mosher 法で決定した、Δδ (δS - δR) 値 (ppm) は文献^{90c)}および実験の部を参照。e) 0.5—2 g スケールでの反応。

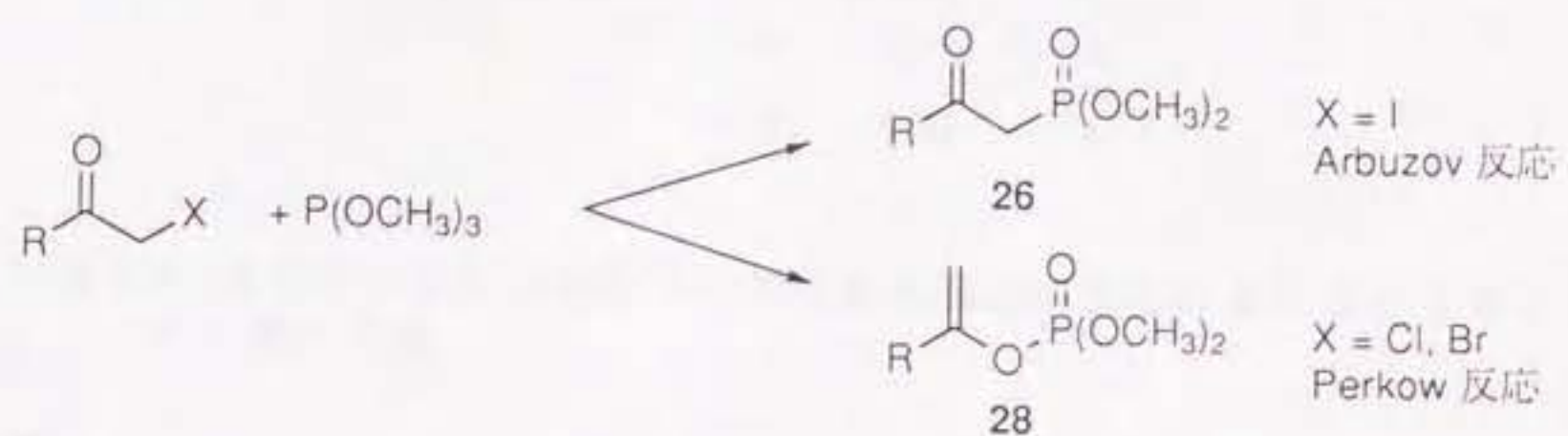
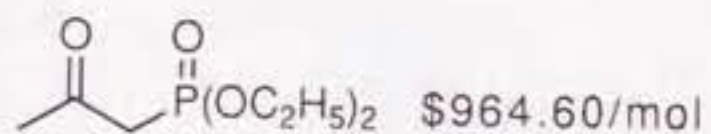
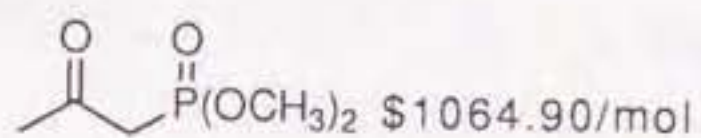


図 3-2. 基質合成における問題点.



R ¹	R ²	% 収率
CH ₃	CH ₃	71
CH ₃	C ₂ H ₅	83
C ₆ H ₅	CH ₃	75

図 3-3. ヨウ化カリウム存在下における Arbuzov 反応による β-ケトホスホン酸エステル類の合成.

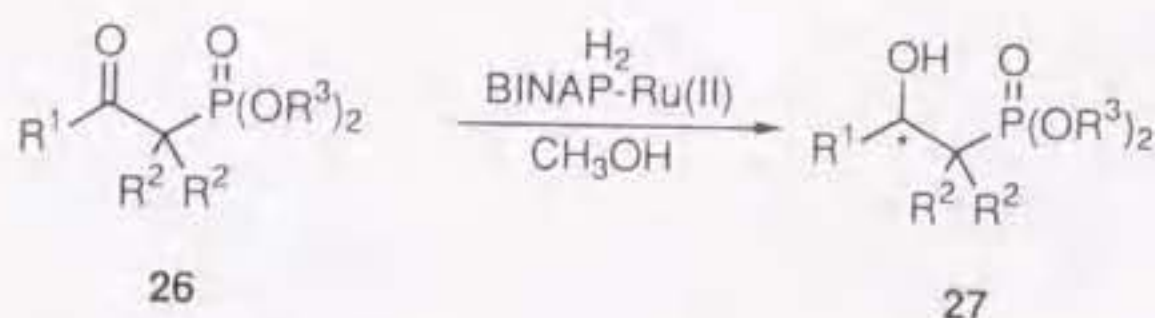


クロロアセトン	\$6.28/mol	クロロアセトン	\$6.28/mol
KI	\$13.18/mol	KI	\$13.18/mol
P(OCH ₃) ₃	\$3.97/mol	P(OC ₂ H ₅) ₃	\$2.51/mol
合計	\$23.43/mol	合計	\$21.97/mol

図 3-4. 改良 Arbuzov 反応の原料と、市販品の β-ケトホスホン酸エステル類の価格の比較. (Aldrich 1994–1995 カタログ)

BINAP-Ru(II) 錯体を用い、4—100 気圧の水素下、メタノール中、25—80 °C で β -ケトホスホン酸エステル類 **26** を水素化すると、94—98% ee のアルコール体が定量的収率で得られた (表 3-2)⁹⁴。面選択性は従来的一般則に一致して *S* 触媒からは *S* 体のアルコールが、*R* 触媒からは *R* 体のアルコールが生成する。反応終了時の変換率の比較では、反応速度は水素圧に依存しないと思われ、反応速度が水素圧に関してほぼ 1 次の速度式にしたがう β -ケトエステル類との律速段階の違いが予想される。 α 位に二つのメチル置換基をもつ **26c** を基質に用いた場合でも水素化は同様に進行しているのでエノール型ではなくケト型で反応しているものと考えられる。また、 β 位に *t*-ブチル置換基をもつ **26g** の水素化では、反応性の大きな低下がみられる。鏡像体過剰率は生成物を *N*-[(*S*)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバマート体としたのち HPLC 分析して決定した。絶対構造の決定は新 Mosher 法⁹⁰を用いておこなった (図 3-5)。**27a** および **27f**⁹⁵ については標準サンプルを別途合成して絶対構造を確認した (図 3-10、図 3-6)。

以上の様に BINAP-Ru(II) 錯体はプロキラルな β -ケトホスホン酸エステル類の不斉水素化にも極めて有効であることがわかった。効率的基質合成法とあわせて、ホスホン酸型のキラル構成単位となる光学活性 β -ヒドロキシホスホン酸エステル類の新供給法として実用的にも注目される。



- a: $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{CH}_3$
 b: $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{C}_2\text{H}_5$
 c: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{CH}_3$
 d: $\text{R}^1 = n\text{-C}_5\text{H}_{11}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{CH}_3$
 e: $\text{R}^1 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{CH}_3$
 f: $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{CH}_3$
 g: $\text{R}^1 = (\text{CH}_3)_3\text{C}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{CH}_3$

表 3-2. BINAP-Ru(II) 錯体を用いる β -ケトホスホン酸エステル類の触媒的不斉水素化^{a)}.

基質	触媒	条件			生成物		
		H_2 , 気圧	温度, $^{\circ}\text{C}$	時間, h	% 収率 ^{b)}	% ee ^{c)}	絶対配置 ^{d)}
26a ^{e)}	$\text{RuCl}_2[(R)\text{-binap}](\text{dmf})_n$	4	25	72	99	98	$R^h)$
26a ^{f)}	$\text{RuCl}_2[(R)\text{-binap}](\text{dmf})_n$	4	80	37	97	97	$R^h)$
26a ^{f)}	$\text{RuCl}_2[(R)\text{-binap}](\text{dmf})_n$	100	25	38	96	98	$R^h)$
26a ^{f)}	$[\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2[(R)\text{-binap}]]$	4	25	36	17 ^{g)}	3	$S^h)$
26a ^{f)}	$[\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2[(R)\text{-binap}]]$	4	80	36	98 ^{g)}	65	$R^h)$
26a ^{f)}	$[\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2[(R)\text{-binap}]]$	100	25	40	80 ^{g)}	32	$S^h)$
26a ^{f)}	$[\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2[(R)\text{-binap}]]$	100	80	40	100 ^{g)}	18	$S^h)$
26b ^{f)}	$\text{RuCl}_2[(R)\text{-binap}](\text{dmf})_n$	4	50	50	98	96	R
26c ^{f)}	$\text{RuCl}_2[(R)\text{-binap}](\text{dmf})_n$	4	50	60	97	98	R
26d ^{f)}	$\text{RuCl}_2[(S)\text{-binap}](\text{dmf})_n$	4	50	80	98	94	S
26e ^{f)}	$\text{RuCl}_2[(S)\text{-binap}](\text{dmf})_n$	4	80	16	96	96	S
26f ^{f)}	$\text{RuCl}_2[(R)\text{-binap}](\text{dmf})_n$	4	60	160	96	95	$R^i)$
26g ^{j)}	$\text{RuCl}_2[(R)\text{-binap}](\text{dmf})_n$	4	80	40	20	—	—

a) 反応は 0.8—3.0 M の基質と 2.1—4.2 mM の触媒存在下、メタノール溶媒中に行なった。b) 単離収率。c) 対応する N -[(S)-(1-ナフチル)エチル]カルバマート体の HPLC 分析にて決定した。d) 新 Mosher 法で決定した。 $\Delta\delta$ ($\delta S - \delta R$) 値 (ppm) は図 3-5 を参照。e) 50 g スケールでの反応。f) 0.5—2 g スケールでの反応。g) 変換率、 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) および ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz) 分析で決定した。h) ホスホマイシン ((1*R*,2*S*)-1,2-エポキシプロピルホスホン酸 33) より標準サンプルを合成し決定した (図 3-9 を参照)。i) (R)-スチレンオキシドより標準サンプルを合成し決定した (図 3-6 を参照)。j) 26a と 26g の 1:1 の混合物を水素化した、26a は 100% 27a に変換された。

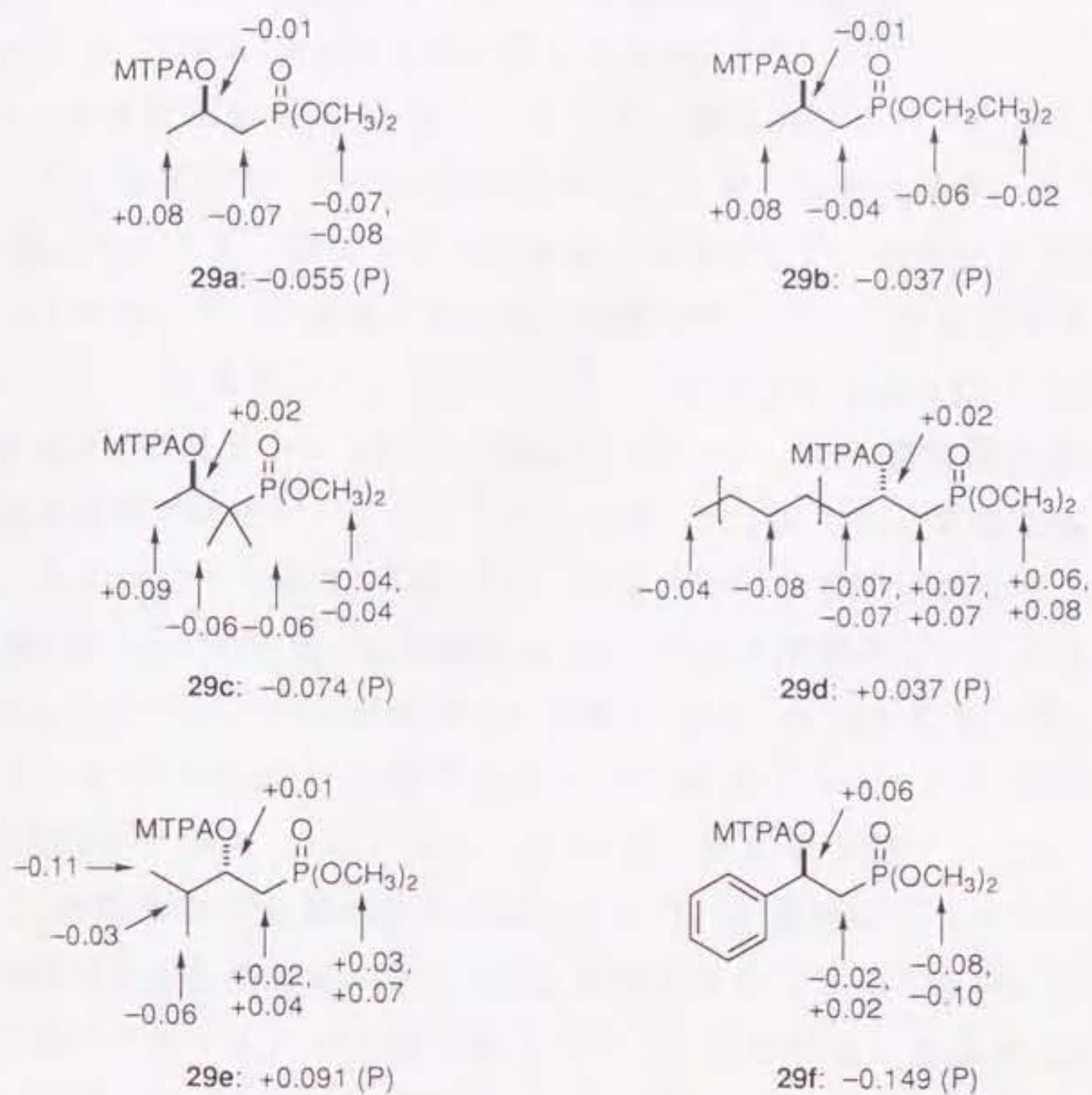


図 3-5. 新 Mosher 法による絶対構造の決定.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)、 ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz) における (*S*)-MTPA エステル体と (*R*)-MTPA エステル体の化学シフトの差 δ [(*S*)-MTPA エステル体) - ((*R*)-MTPA エステル体)]. 数字は ^1H NMR、(P) の前の数字は ^{31}P NMR における化学シフト (ppm) を表わす.

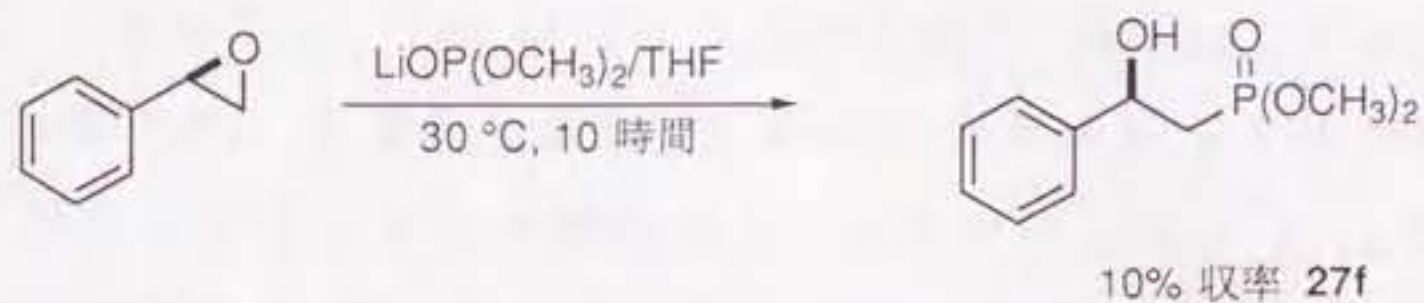


図 3-6. (*R*)-スチレンオキシドから (*R*)-27f の合成.

3-3. キラルな α 置換 β -ケトホスホン酸エステル類

3-3-1. α -ハロ β -ケトホスホン酸エステル

この水素化法を α 置換 β -ケトホスホン酸エステル類に応用し動的速度論分割による二連続不斉中心の制御を試みた。まず、水素化基質として α -プロモ置換の β -ケトホスホン酸エステル **30** をとりあげた⁹⁴。水素化生成物として $1R,2S$ 体のプロモヒドリンが得られれば、水酸化ナトリウムで処理することによりホスホマイシン (($1R,2S$)-1,2-エポキシプロピルホスホン酸 **33**) へ変換できる^{96a}。

基質のプロモケトン **30** は、**26a** を THF 中、30% 過酸化水素水、49% 臭化水素酸水溶液で処理することによって合成した (図 3-7)。原料 **26a**、モノプロモ体 **30**、1,1-ジプロモ体 **31** の約 2:7:1 の混合物として得られるが、抽出操作により単離収率 50—60% で **30** の純度を 90—95% まで高めることができた。図 3-8 にしめしたように、(*S*)-BINAP-Ru 触媒で **26a**、**30**、**31** の約 7:91:2 の混合物をメタノール中 4 気圧で水素化すると 90:10 のシン/アンチ選択性で 98% ee の ($1R,2S$)-1-プロモ-2-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチル (**32**) と **27a** の 85:15 の混合物が定量的収率で得られた⁹⁴。生成物のプロモヒドリン **32** は水素化条件下で安定であり、ラセミ化、脱プロモ化はおこらない。したがって脱プロモ化はプロモケトンの段階でおきていると思われる。水素圧を 100 気圧にかえても収率、ジアステレオ選択性に変化はみられなかった。また溶媒をメタノールからジクロロメタンに変えると脱プロモ体がやや多く生成し、ジアステレオ選択性も若干低下した。

鏡像体過剰率は生成物を *N*-[(*S*)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバマート体としたのち HPLC 分析して決定した。水素化生成物 **32** を ^1H NMR 分析したところ、主生成物は *syn*-**32** の文献値⁹⁷と一致し、シンの相対構造を有することが確認できた。絶対構造の決定は、**32** およびホスホマイシンナトリウム塩 (**33**) をエポキシド **34** を経由して ($1R,2R$)-1-ヒドロキシ-2-プロモプロピルホスホン酸ジメチル (**35**) へと変換^{96a}し、(*R*)-MTPA エステル体の ^1H NMR を比較することにより行なった (図 3-9)。水素化生成物 **32** をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離して得たシン体とアンチ体の比 1:1 のフラクションを (*n*-C₄H₉)₃SnH を用いて脱プロモ化すると 95.7% ee の **27a** が得られた。シン体は 98% ee の $1R,2S$ 体なので、アンチ体は $1S,2S$ の絶対構造と決定した (図 3-10)。

ホスホマイシンは、日本国内でも十数社から販売されている実用抗生物質の一つである。グラム陽性菌、グラム陰性菌などに対し幅広い抗菌活性をしめし、他

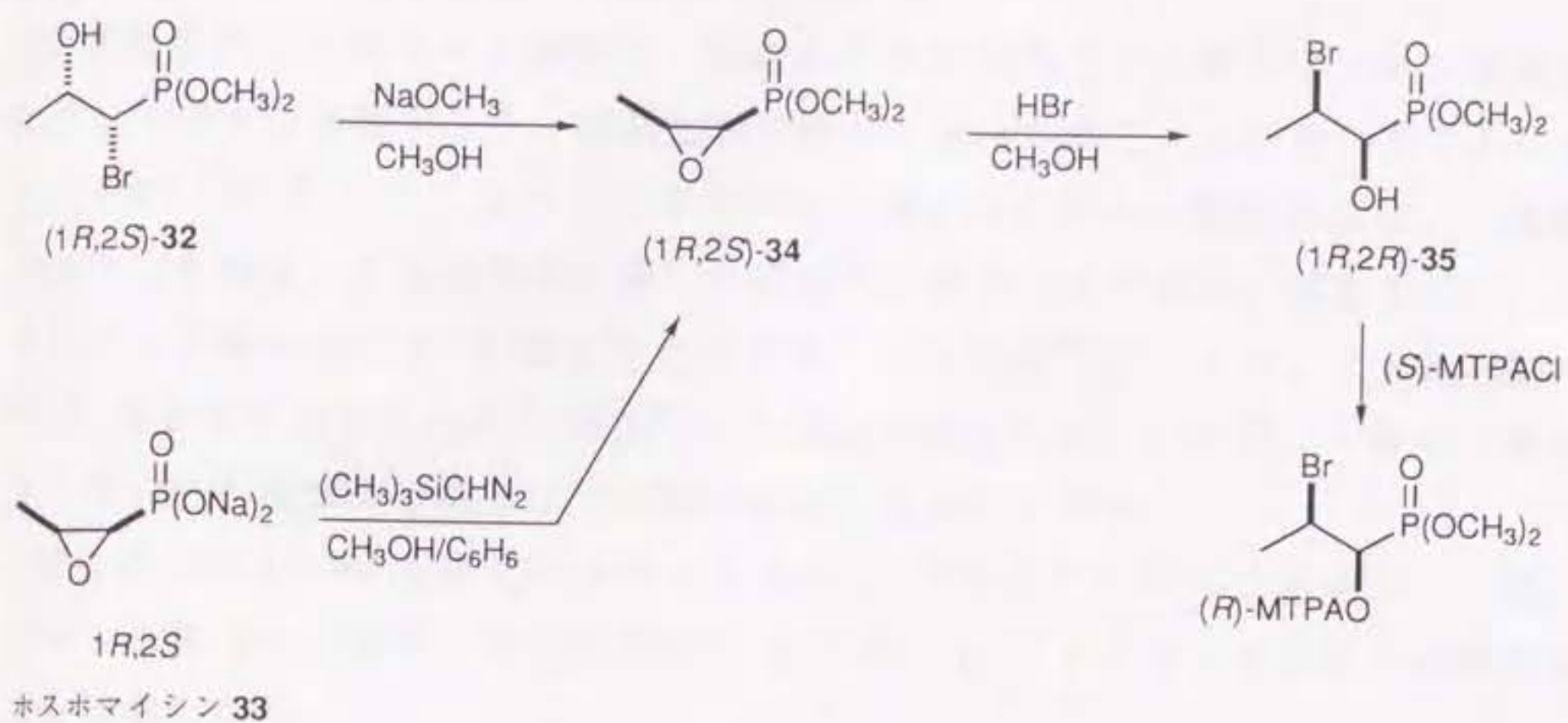


図 3-9. (1*R*,2*S*)-1-ブロモ-2-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチル (32) の絶対構造の決定.

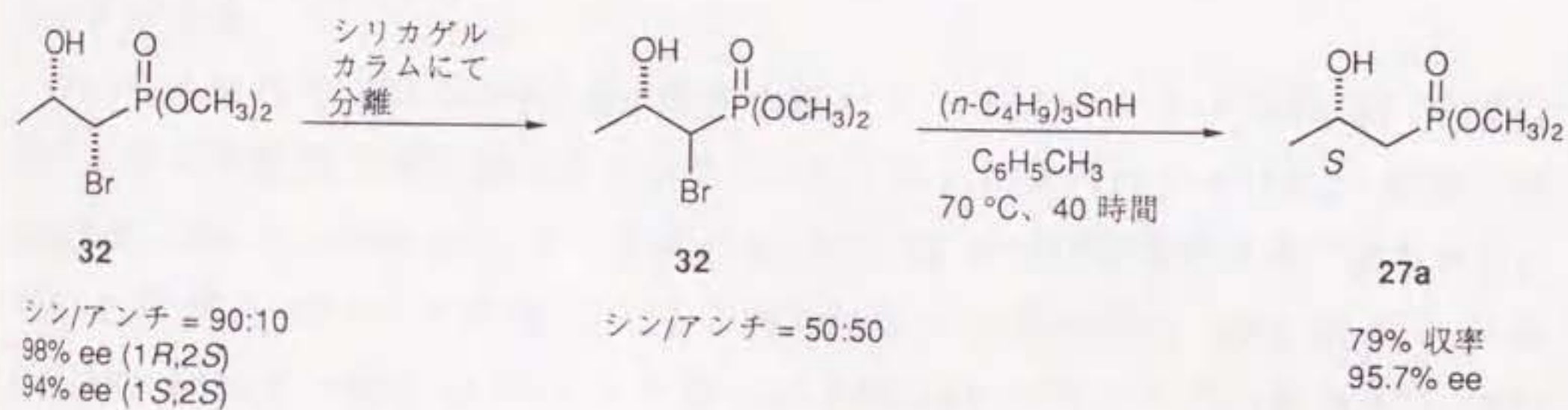


図 3-10. (1*S*,2*S*)-32 の絶対構造の決定.

剤との交差耐性がなく、副作用も少ないことから臨床でも頻繁に用いられている医薬品である。しかし、その供給法は最終段階での光学分割に限られていた^{96b}。不斉合成は光学活性体供給法に新しい道を開くものとして注目される。

3-3-2. α -アセトアミド β -ケトホスホン酸エステル

光学活性アミノホスホン酸類は、天然および非天然アミノ酸のホスホン酸類縁体として様々な需要があり、最近合成が盛んに試みられている。その中でトレオニン ((2*S*,3*R*)-2-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸) のホスホン酸類似体は、二連続不斉中心を制御する必要がある難しい標的化合物の一つである。現在までに、ジアステレオ選択的に P-C 結合を生成するもの 3 種類^{98a,c,d}、エナンチオ選択的に C-C 結合を生成するもの 1 種類^{98b}の合成法が試みられているが、一般性、選択性、原子の利用効率の点などで改善の余地が残されている。

筆者は BINAP-Ru 水素化法をラセミ体の α -アセトアミド β -ケトホスホン酸エステル基質 **37** に適用して、光学活性 α -アミノ β -ヒドロキシホスホン酸類の合成を目指した⁹⁹。

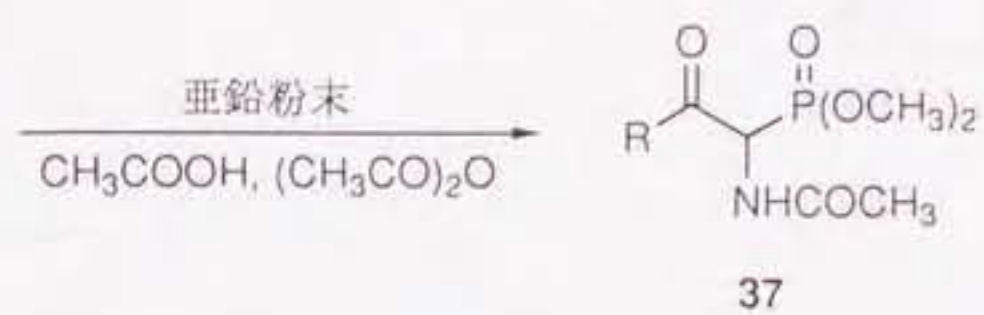
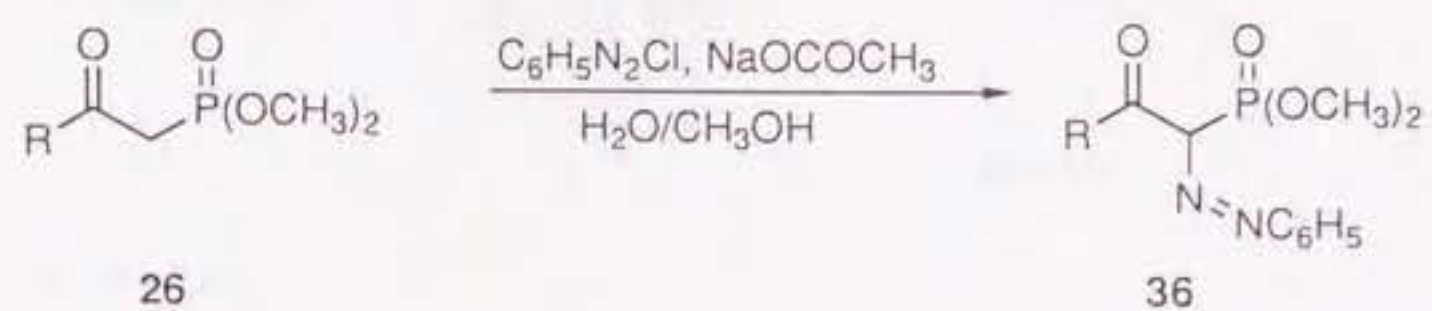
基質合成スキームを図 3-11 にしめす。**26** を水/メタノール中 0 °C でベンゼンジアゾニウム塩と反応させフェニルアゾ化し **36** に変換し、続いて酢酸/無水酢酸中室温で亜鉛粉末を作用し還元的アセチル化して **37** を 54—76% の収率で得た (図 3-11)。**37b** の場合には亜鉛粉末による還元は系内の温度を 10 °C 以下に保つ必要がある。

37a の水素化を (*R*)-BINAP-Ru 錯体を用いてメタノール中 4 気圧 25 °C で行なうと動的速度論分割は効率よくおこり 97:3 のシン選択性で >98% ee のシン体 (1*R*,2*R*)-**38a** と >90% ee のアンチ体 (1*S*,2*R*)-**38a** がほぼ定量的収率で得られた。**37b** を同様に 45 °C で水素化すると 98:2 のシン選択性で 95% ee のシン体 (1*R*,2*R*)-**38b** と >90% ee のアンチ体 (1*S*,2*R*)-**38b** が得られた (図 3-12)。**37c** (*R* = *i*-C₃H₇) の還元をメタノール中 4 気圧の水素下で試みたが、反応温度を 80 °C にあけても水素化は進行しなかった。**26a** 共存下では **26a** のみ反応が進行したことから、この基質の反応性が本質的に低いことがわかる。また、 α 位のアセトアミド基がない基質 **26e** は水素化されるので (表 3-2)、アセトアミド基とイソプロピル基の相互作用がこの基質の低反応性の原因となっていると考えられる。

アミノホスホン酸 ((1*R*,2*R*)-ホスホトレオニン **39a**) は **38a** を 6 N 塩酸中 95 °C で加水分解し、1:1:5 水/エタノール/エーテルから再結晶すると 92% の収率で得られる (図 3-12)。加水分解生成物 **38a** の ¹H NMR、³¹P NMR、旋光度は文献

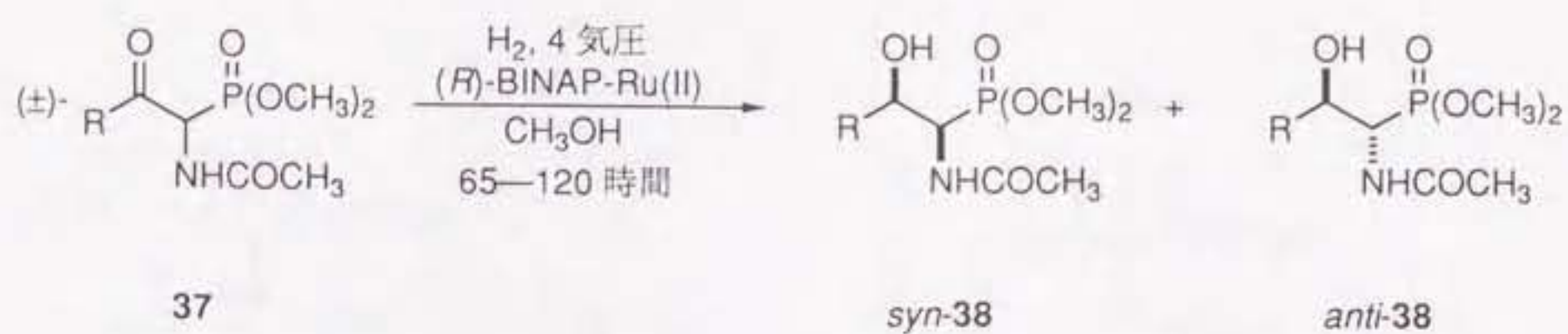
値⁹⁸に一致し 1*R*,2*R* 体と確認できた。*anti*-38*a*、*syn*-38*b*、*anti*-38*b* の絶対構造は新 Mosher 法⁹⁰ (¹H NMR および ³¹P NMR) で決定した (図 3-13)。*syn*-38*a* もこれに矛盾しない。

38*b* の相対構造は経験則を用いて決定した。*syn*-38*a* は $J_{\text{H}(1)\text{-H}(2)} = 1.6 \text{ Hz}$ 、 $J_{\text{P-H}(2)} = 5.2 \text{ Hz}$ 、*anti*-38*a* は $J_{\text{H}(1)\text{-H}(2)} = 4.8 \text{ Hz}$ 、 $J_{\text{P-H}(2)} = 21.6 \text{ Hz}$ である。これに対し、水素化結果からその相対構造を予想した *syn*-38*b* は $J_{\text{H}(1)\text{-H}(2)} = 2.0 \text{ Hz}$ 、 $J_{\text{P-H}(2)} = 4.4 \text{ Hz}$ 、*anti*-38*b* は $J_{\text{H}(1)\text{-H}(2)} = 4.8 \text{ Hz}$ 、 $J_{\text{P-H}(2)} = 22.0 \text{ Hz}$ とスピン結合定数がよく一致する (図 3-14)。類似のカルボン酸基質の水素原子間のビシナルのスピン結合定数は、シン体で $J_{\text{H}(1)\text{-H}(2)} = 2.4\text{--}3.5 \text{ Hz}$ 、アンチ体で $J_{\text{H}(1)\text{-H}(2)} = 3.3\text{--}4.5 \text{ Hz}$ であり、同一基質のジアステレオマー間では、つねにアンチ体の方が 1 Hz 程度大きいという傾向にある⁶⁶。



	R	% 全収率
a	CH ₃	76
b	C ₆ H ₅	54
c	<i>i</i> -C ₃ H ₇	70

図 3-11. α-アセトアミド β-ケトホスホン酸エステル類の合成.



a: R = CH₃
b: R = C₆H₅

基質	温度, °C	シン/アンチ	% ee	
			1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>	1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>
37a	25	97:3	>98	>90
37b	45	98:2	95	>90

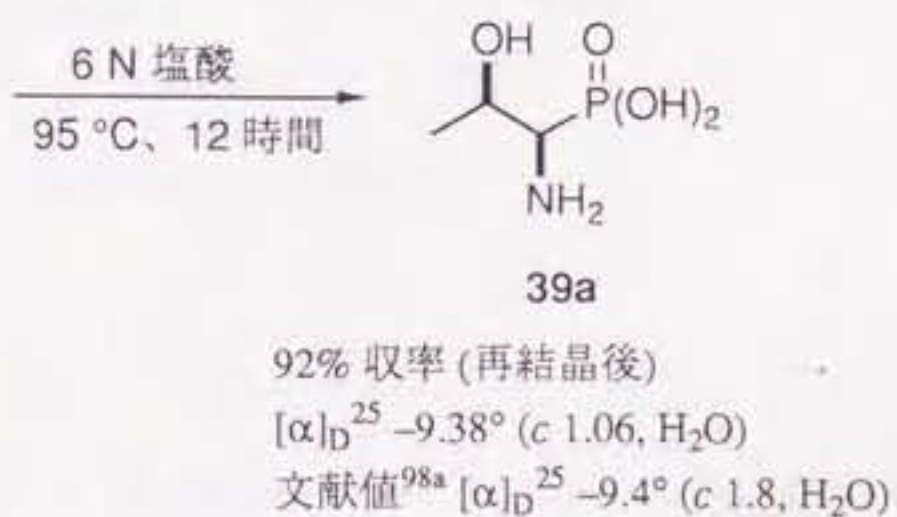


図 3-12. BINAP-Ru 錯体を用いる α -アセトアミド β -ケトホスホン酸エステル **37** の立体選択的水素化反応によるアミノホスホン酸 **39** の合成.

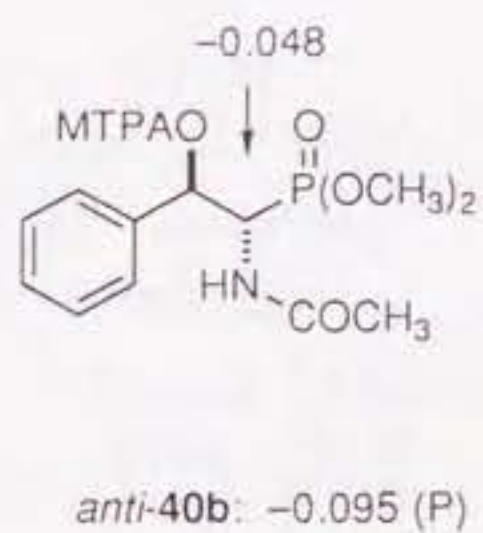
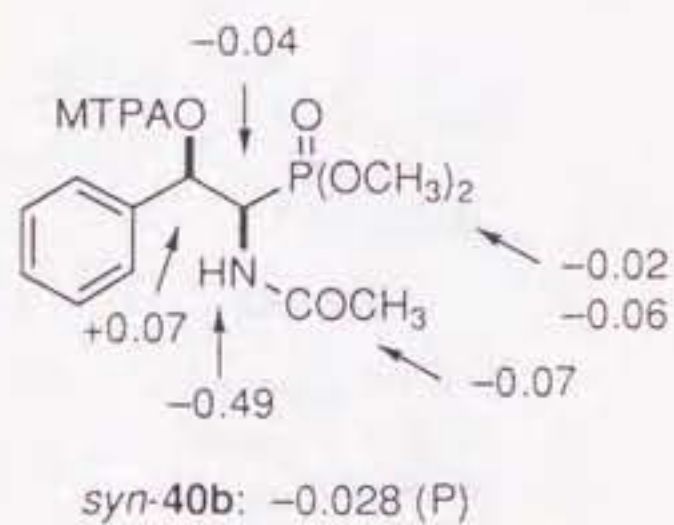
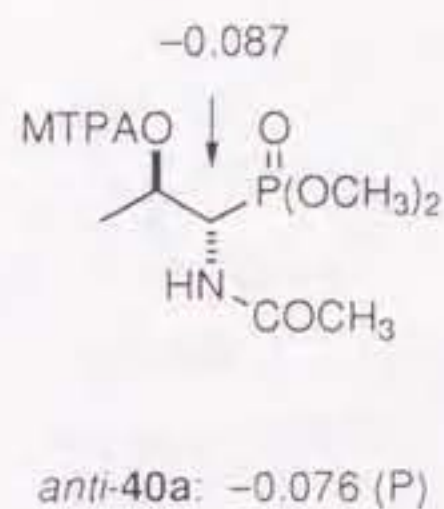
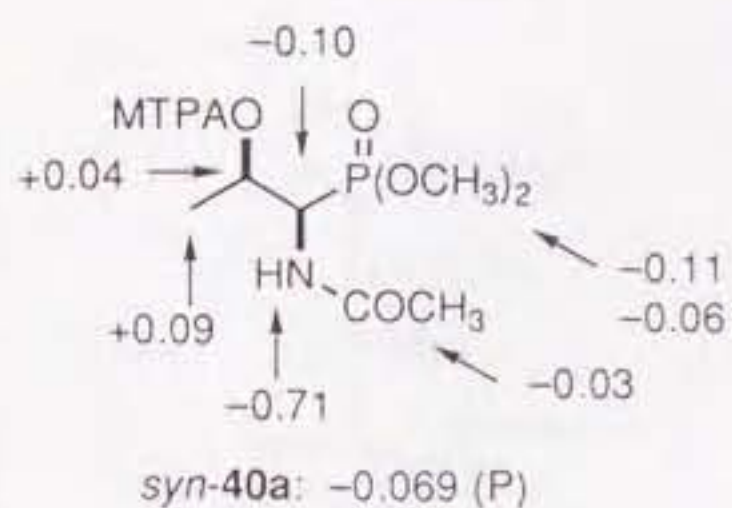
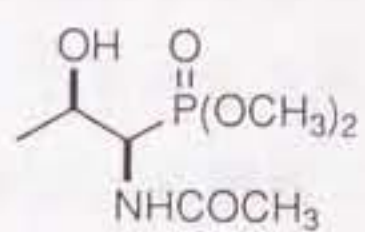


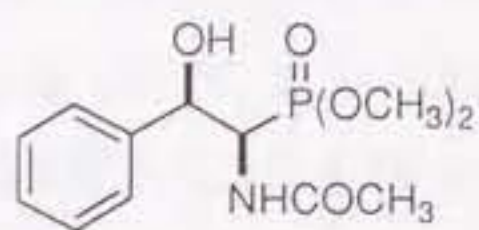
図 3-13. 新 Mosher 法による **38** の絶対構造の決定.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)、 ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz) における (*S*)-MTPA エステル体と (*R*)-MTPA エステル体の化学シフトの差 δ [(*S*)-MTPA エステル体) - ((*R*)-MTPA エステル体)]. 数字は ^1H NMR、(P) の前の数字は ^{31}P NMR における化学シフト (ppm) を表わす.



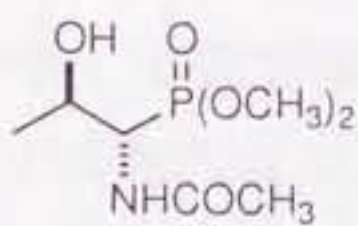
syn-38a

$$\begin{aligned} J_{H(1)-H(2)} &= 1.6 \text{ Hz} \\ J_{P-H(1)} &= 17.2 \text{ Hz} \\ J_{P-H(2)} &= 5.2 \text{ Hz} \end{aligned}$$



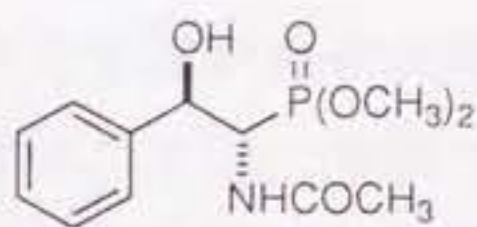
syn-38b

$$\begin{aligned} J_{H(1)-H(2)} &= 2.0 \text{ Hz} \\ J_{P-H(1)} &= 16.0 \text{ Hz} \\ J_{P-H(2)} &= 4.4 \text{ Hz} \end{aligned}$$



anti-38a

$$\begin{aligned} J_{H(1)-H(2)} &= 4.8 \text{ Hz} \\ J_{P-H(1)} &= 17.2 \text{ Hz} \\ J_{P-H(2)} &= 21.6 \text{ Hz} \end{aligned}$$



anti-38b

$$\begin{aligned} J_{H(1)-H(2)} &= 4.8 \text{ Hz} \\ J_{P-H(1)} &= 16.4 \text{ Hz} \\ J_{P-H(2)} &= 22.0 \text{ Hz} \end{aligned}$$

図 3-14. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) におけるスピン結合定数の比較による 38b の相対構造の決定.

第四章 立体選択性発現機構

4-1. 序

第二章、第三章で述べたように、 α 位に置換基を有する β -ケトエステル類あるいは β -ケトホスホン酸エステル類の水素化では、ある種の基質で効率的な動的速度論分割が進行し生成可能な四種の立体異性体のうち一つが優先的にえられる。ここで、水酸基を有する β 位の絶対構造はBINAP配位子のキラリティーによる触媒制御により決定され、選択性は一般に高い。つまり、触媒から基質への不斉誘導の一般則、 R 触媒からは R 体が、 S 触媒からは S 体が生じるという関係は保たれる。その一方で、 α 位の相対構造はケトン基質の構造に基づく基質制御により決定される。基質制御は、基質の骨格構造、分子内水素結合などの構造的要因や、置換基の電子求引性などの電子的要因に起因するが、溶媒など反応条件によっても左右され、選択性は常に高いとは限らない。

これら触媒制御、基質制御により反応の本質的な選択性が決定されるが、反応終了時に観測される選択性はこれをそのまま反映しているとは限らない。これは、速度論的要因が大きく影響を与えるからで、例えば基質両鏡像体間の立体反転速度が水素化速度に比べて著しく遅い場合、低反応性基質エナンチオマーの量が高反応性基質エナンチオマーよりも相対的に増え、選択性の低下を招く^{75,100,101}。これらの相対速度比と選択性との関係については第五章で定量的に述べることにし、第四章ではもともになる選択性の発現機構について取り扱う。

4-2. エナント面選択

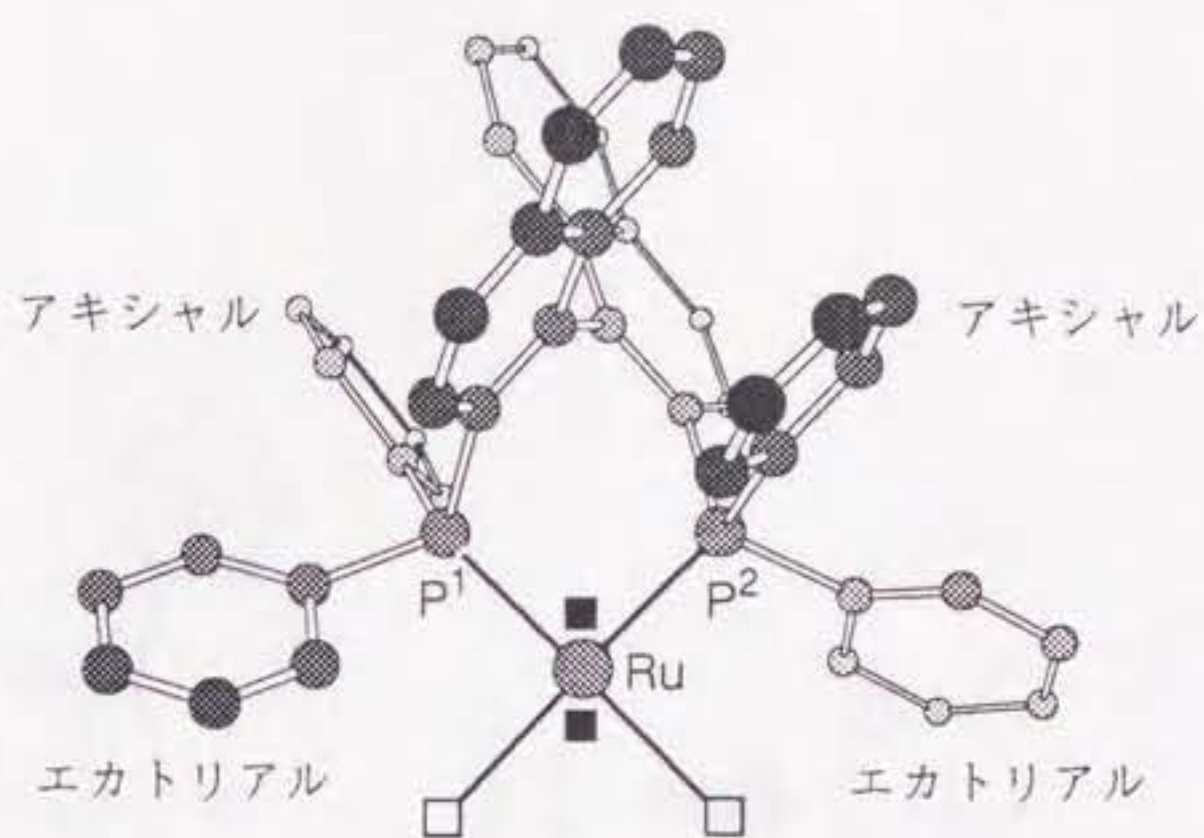
生成物の β -ヒドロキシエステルの絶対構造は BINAP 配位子のキラリティーに基づく立体制御によって決定される。したがって BINAP から基質へのキラリティーの転写がどのように行なわれるか、反応機構、反応遷移状態等が問題となるが、現在のところその詳細は完全には明らかでない。水素化機構の研究としては、ロジウム錯体によるオレフィン類の水素化反応においてすでに膨大な蓄積があり、基質の配位、水素分子の酸化的付加、ヒドロメタル化、還元的脱離を経る機構が一般に認められている^{102a,b}。しかし、水素分子活性化の機構のみについても、最近では従来考えられていたジヒドリド機構に疑いがもたれており^{102c,d}、決着には至っていない。ルテニウム錯体の場合には、水素分子の不均一な解裂によるモノヒドリド種の発生が基質の配位に先行すると考えられているが¹⁰³、他にもジヒドリド機構、分子状水素錯体をへる機構などの可能性があり、さらに複雑な問題と認識されている。

BINAP-Ru 錯体を用いる β -ケトエステル類および β -ケトホスホン酸エステル類の水素化は、次の二つの特徴をもっている。まず、高い選択性をえるのに、触媒に対して最低 1 当量のハロゲン化物イオン (Cl^- , Br^- , I^-) が不可欠であることである。 $[\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2(\text{binap})]$ に対し、塩酸が 1 当量あれば高い選択性がえられ 10 当量加えてもほとんど変わらないことから^{65h}、 RuHCl 型のモノヒドリド種が活性種であると考えられる。オレフィン類の水素化ではハロゲン化物イオン以外の各種の陰イオン性配位子でも反応が進行する。二つ目としては、不斉収率の圧力、温度依存性がみられないことである^{65h} (表 3-1、表 3-2)。オレフィン類の水素化では、圧力や温度の変化によって不斉収率は大きく変化し、なかには面選択性が逆転するものもあるのとは対照的である。このことは、オレフィン類が様々な活性種と反応しうるのに対し、ケトン類の水素化では常に特定の活性種が働いていることを示唆している。

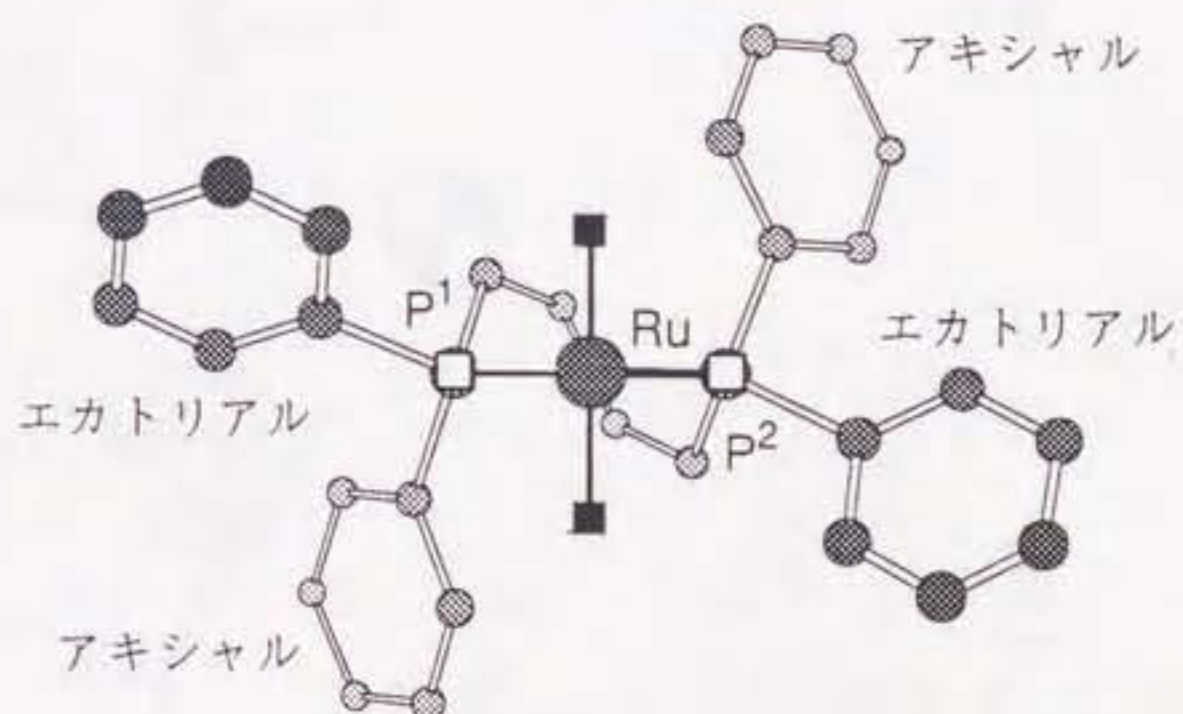
不斉誘導における一般則は、この RuHCl 型の活性種に基質が配位したキレートモデル (図 4-2) によって理解することができる。基質のエステル基がルテニウムと相互作用することによりケトン基が Ru-H へ接近する確率が高まり、その結果反応が促進され同時に生成物の立体化学も決定される。図 4-1 には (R)-BINAP と Ru によってつくられるキラルテンプレートをしめした¹⁰⁴。およそ C_2 対称性を有する BINAP-Ru 錯体特有の不斉環境⁷¹により高い不斉効率が産み出される。

ビナフチル骨格によって誘起された不斉環境は、*P*-ベンゼン環を介して □ と ■ で表わされた配位場、すなわち水平方向と垂直方向に空間的に伝えられる。 P_1-Ru-P_2 平面方向 □ においてはエカトリアルに位置するフェニル基によって大きく影響され、面外の配位場 ■ はアキシアル位のフェニル基によって影響される。特に、エカトリアル位のフェニル基は空間的にかなり張り出しており、大きな立体的影響を及ぼしている。立体化学決定段階ではエカトリアル位のフェニル基と基質の置換基との非結合性相互作用を最小にする過程が選ばれる。図 4-2 は、それぞれのエナンチオマーを生じるジアステレオメリックな遷移状態の比較である。*S* 体のアルコールを生じる **41_S** の R^1 置換基は、第 4 象限においてエカトリアル位のフェニル基と大きな非結合性相互作用をもつため不利である。*R* 体のアルコールを生じる **41_R** では、 OR^2 グループはエカトリアル位のフェニル基から空間的に離れることができるため、このような不利な相互作用はみられない。この考え方で、高い *R* 選択性の発現理由を矛盾なく説明できる。

プロキラルな β -ケトホスホン酸エステル類の水素化において $R^1 = t-C_4H_9$ (**32g**) の場合、反応性の大きな低下がみられる (表 3-2)。今のモデルで考えると、これは *t*-ブチル基によってカルボニル基の $Ru-H$ への接近が困難になっているためと説明できる (図 4-3)。 α -ケトホスホン酸エステル類の場合は、 $R^1 = t-C_4H_9$ (**30d**) でも反応は問題なく進むが、選択性はやや低く 57% ee である。さらに $R^1 = CH_3$ (**30a**) など小さい場合には面選択性が逆転する傾向にある (表 3-1)。この基質間の差は、図 4-3 において **42** に比べ **43** の方が R^1 置換基とエカトリアル位のフェニル基の距離が遠いことが原因で現れたと考えられる。このことから β 位のケトンでは γ 位が、 α 位のケトンでは β 位がエカトリアル位のフェニル基と相互作用して、エナンチオ選択性の発現に関わっていることが支持できる。



上面図



側面図



- = P^1-Ru-P^2 平面方向の配位場
 ■ = P^1-Ru-P^2 平面外の配位場

図 4-1. (R)-BINAP-Ru(II) 錯体によってつくられる不斉環境.
 側面図ではナフタレン環を省略してある.

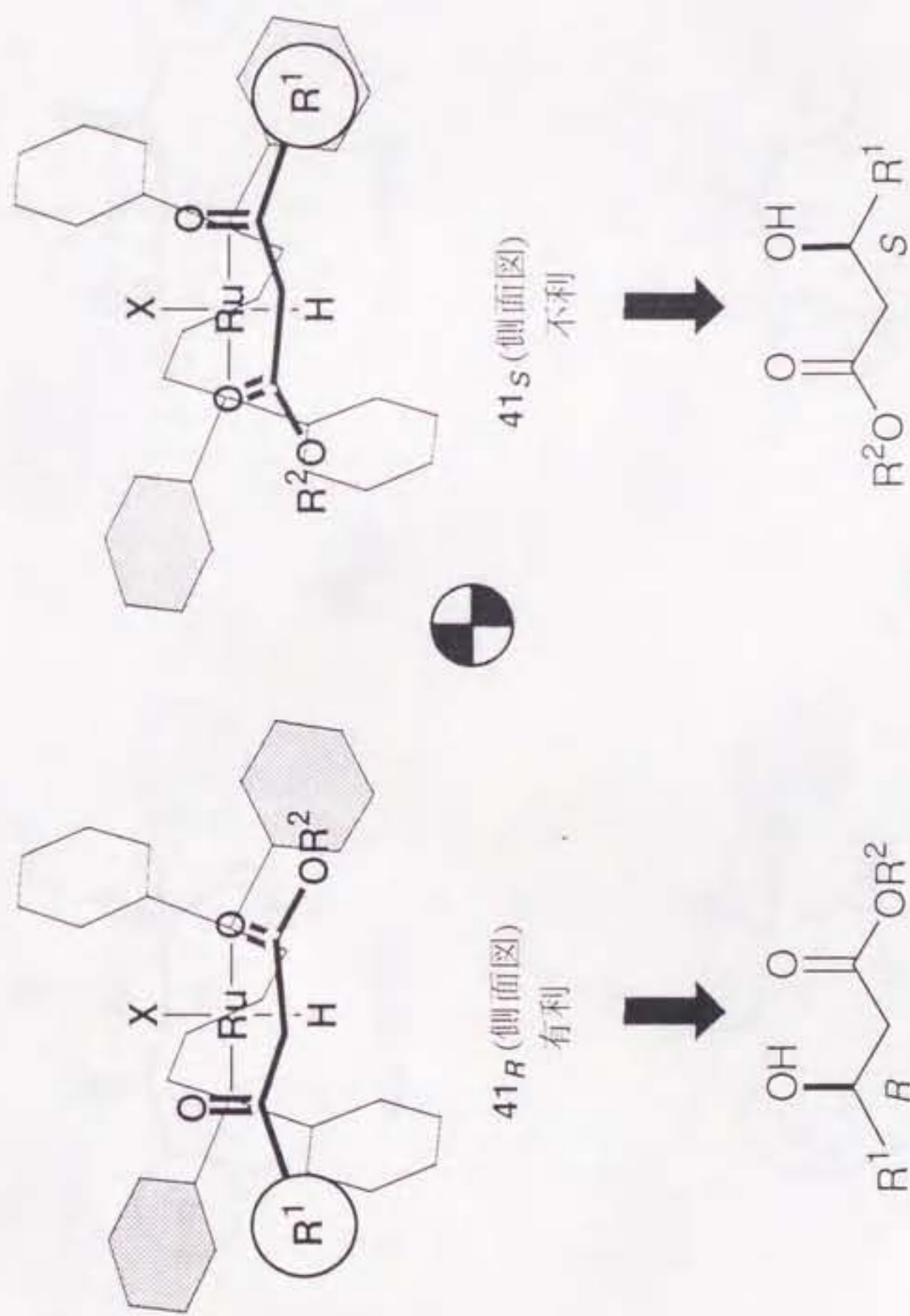
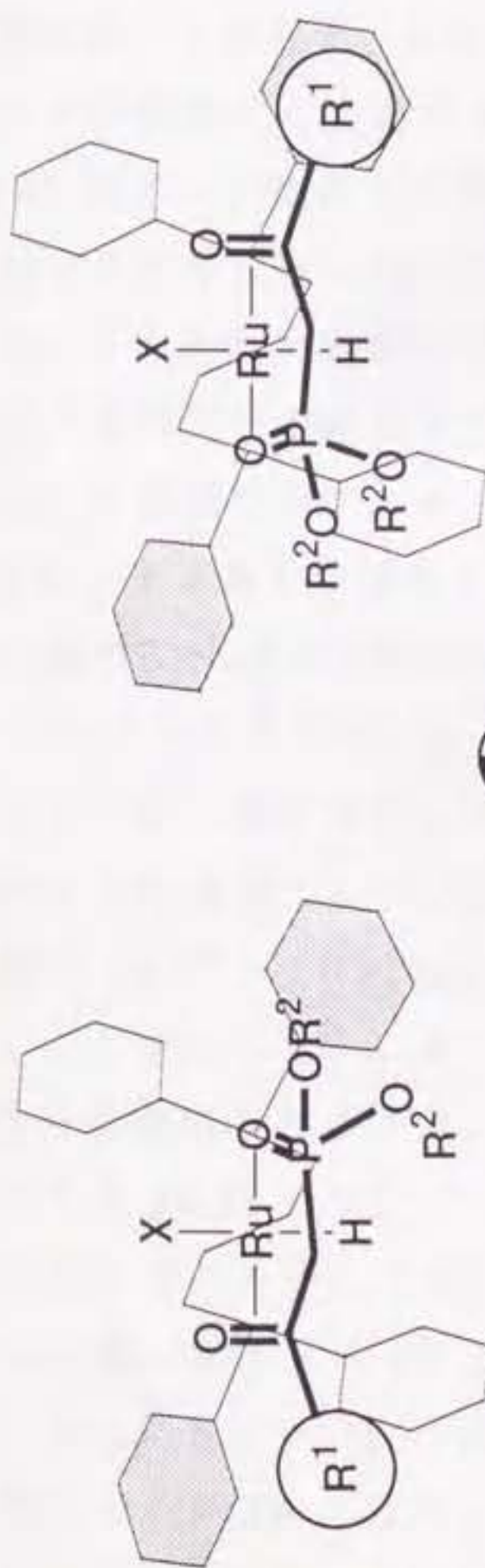
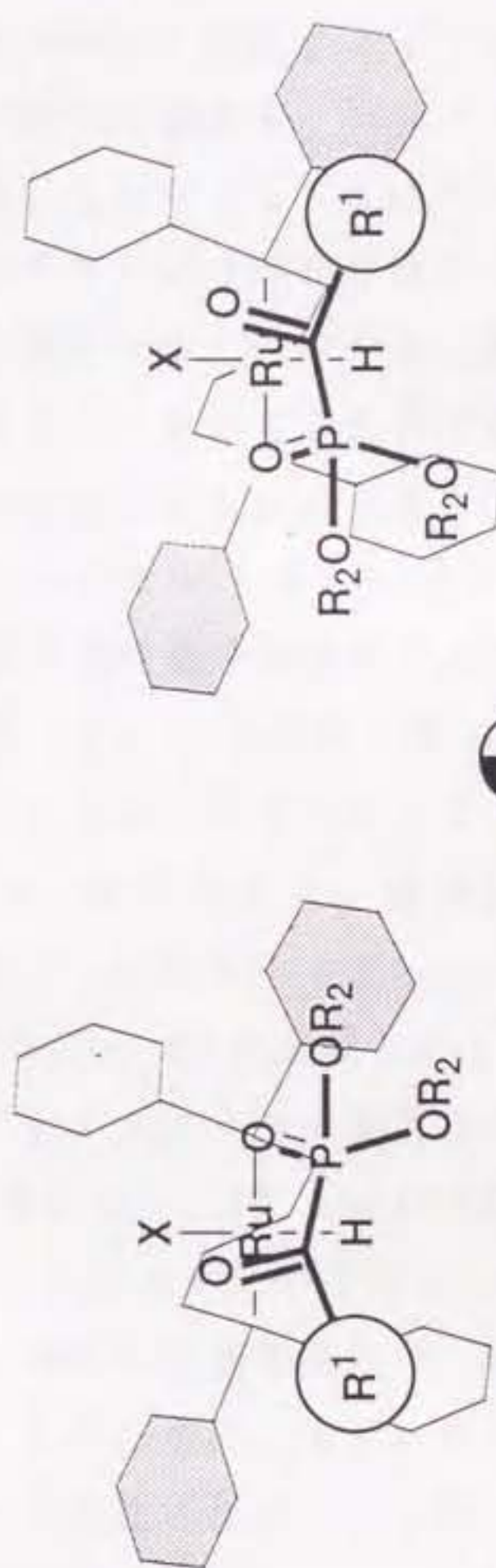


図 4-2. (R) -BINAP-Ru(II) 錯体触媒による β -ケトエステル類の不斉水素化反応の立体化学決定段階. ルテニウム原子上の水素原子がカルボニル炭素上に移動する. 立体的影響の大きいエカトリアル P -ベンゼン環を灰色でしめた.



42_S (側面図)



43_R (側面図)

図4-3. (R)-BINAP-Ru(II) 錯体触媒による α -および β -ケトホスホン酸エステル類の不斉水素化反応の立体化学決定段階. ルテニウム原子上の水素原子がカルボニル炭素上に移動する. 立体的影響の大きいエカトリアル *p*-ベンゼン環を灰色でしめた.

4-3. ジアステレオ面選択

α 位に置換基を有する β -ケトエステル類の水素化では、シン、アンチ二種類のジアステレオマーの生成が可能である。この相対構造は基質 α 位から β 位への基質分子内不斉誘導、すなわち基質制御により決定される。今度はこの基質制御によるジアステレオ面選択機構について考える。

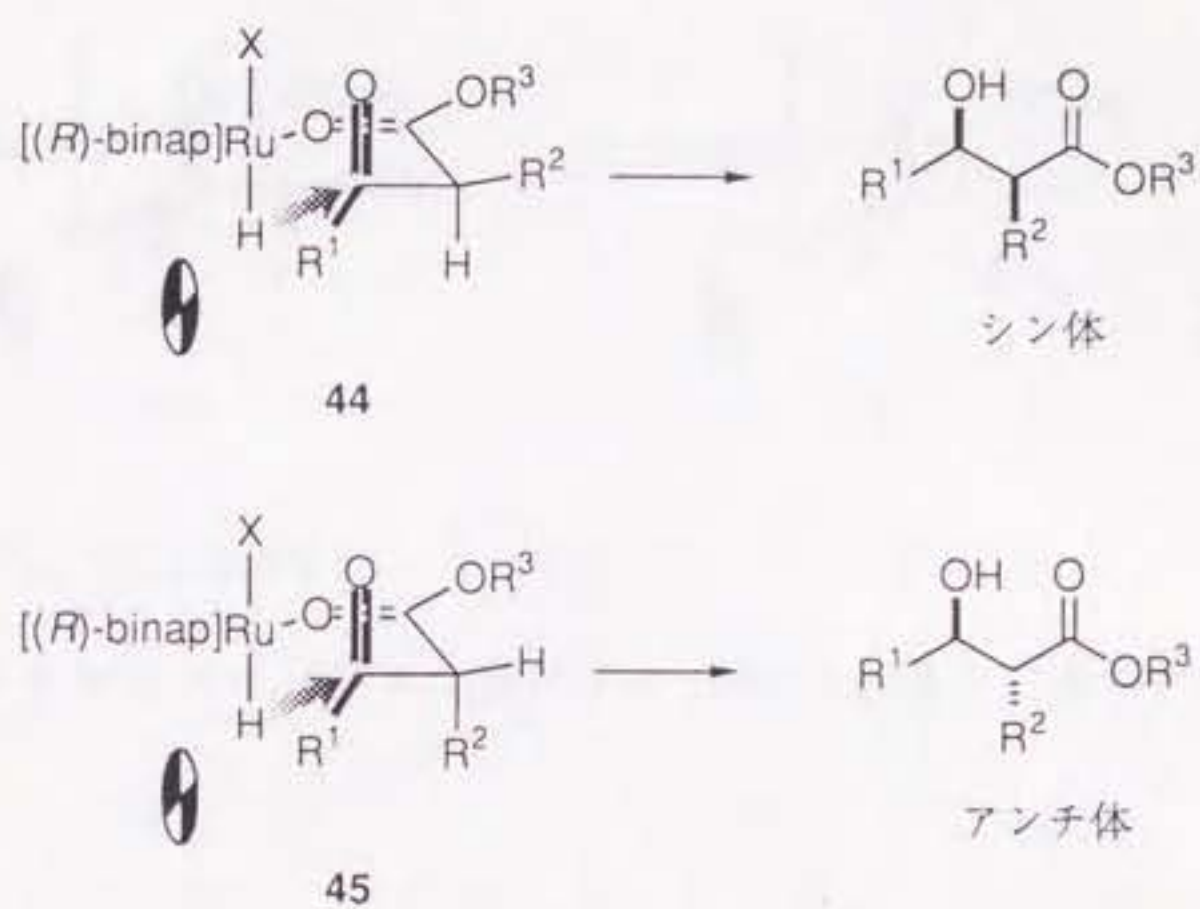
図 4-2 のキレートモデルにしたがって基質がルテニウムに配位した様子を考える (図 4-4)。このとき、 α 位の置換基が新たに生成する C-H 結合のアンチペリプラナルの位置にくる場合 44 はシン体の生成物を、シンクリナルの位置にくる場合 45 はアンチ体の生成物を与える。したがって、反応がジアステレオ選択的に進行するためにはこれらの間にエネルギー的な差がなければならない。

以下のジアステレオ選択性に関する議論では、ラセミ体の触媒を用いる相互速度論分割条件下での結果を主に用いるが、これはこの条件で速度論的要因に左右されない本質的なジアステレオ選択性を観測するためである^{75,101} (5-2-2 参照)。

α 位にメチル基を置換基としてもつ 2-メチル-3-オキソブタン酸エチル (10) をラセミ体の BINAP-Ru 錯体を用いて相互速度論分割条件下エタノール中水素化するとシン/アンチ比は 45:55 である (図 2-8)。この条件で図 4-5 の 46 と 47 にはエネルギー的な差がほとんどないことになる。ジクロロメタン中ではアンチ選択性がわずかに増加し、シン/アンチ比は 29:71 になる。遷移状態におけるエネルギー差は $\Delta\Delta G^\ddagger = 0.6$ kcal/mol でエタノール中より 0.5 kcal/mol 高い値となっている。したがって 46 と 47 では若干ながら 47 が有利ということになる。

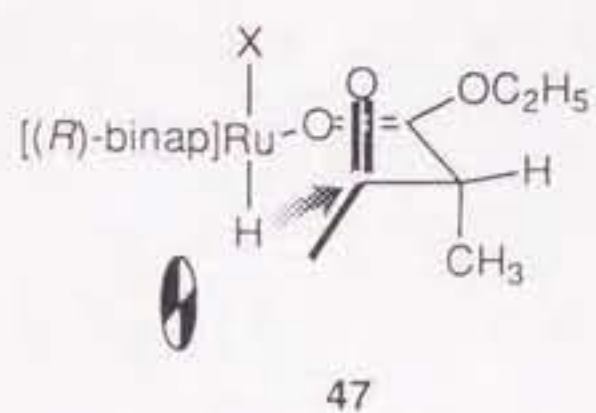
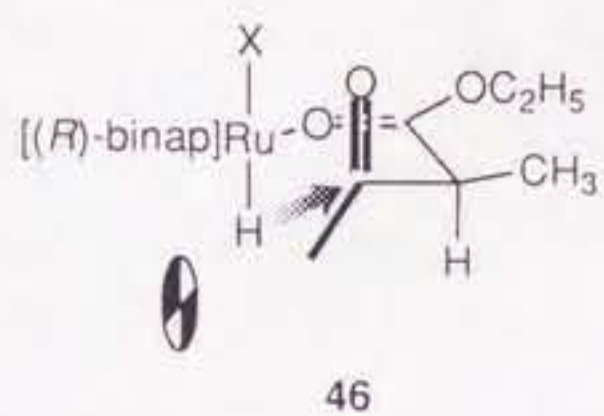
α -クロロ置換の β -ケトエステル 12 をエタノール中相互速度論分割条件下で水素化すると 41:59 のシン/アンチ比で還元され、10 とほぼ同様の結果とみることができる。ところが、この反応をジクロロメタン中で行なうとシン/アンチ比は 3:97 と大幅に向上する (図 2-9)。この基質の立体的条件は、低いジアステレオ選択性しかしめさない 10 に近いと考えられ、また、同じハロゲン置換のケトホスホン酸エステル 30 ではシン選択的に水素化されることを考えると、ジクロロメタン中でみられる高いアンチ選択性の発現機構には興味をもたれる。

まず、溶媒効果について調べるため、相互速度論分割条件下でトルエン、アセトン、2-プロパノールを用いた実験を追加した (図 4-6)。その結果、プロトン性溶媒であるエタノールでは 4:6、2-プロパノールでは 3:7 程度のアンチ選択性しかみられないのに対し、非プロトン性のアセトン、ジクロロメタン、トルエンでは 3:97 以上の高い選択性が得られることがわかった。 $\Delta\Delta G^\ddagger = 1.5$ kcal/mol 以上



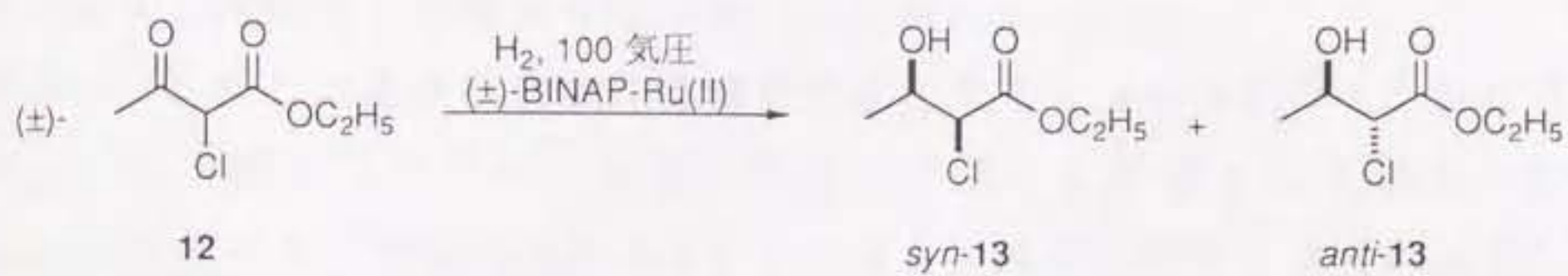
X = ハロゲン、H₂、溶媒など

図 4-4. α 置換 β-ケトエステル類の水素化反応の遷移状態.



X = ハロゲン、H₂、溶媒など

図 4-5. 2-メチル-3-オキソブタン酸エチル (10) の水素化の遷移状態.



溶媒	比誘電率, ϵ	反応温度, $^{\circ}\text{C}$	シン/アンチ	$\Delta\Delta G^{\ddagger}$, kcal/mol
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	24.3	25	41:59	0.22
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	24.3	80	42:58	0.23
$i\text{-C}_3\text{H}_7\text{OH}$	18.3	50	28:72	0.61
$(\text{CH}_3)_2\text{CO}$	20.7	50	3.4:96.6	2.14
CH_2Cl_2	7.8	50	3.2:96.8	2.18
CH_2Cl_2	7.8	100	3.0:97.0	2.58
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$	2.4	50	1.4:98.6	2.75

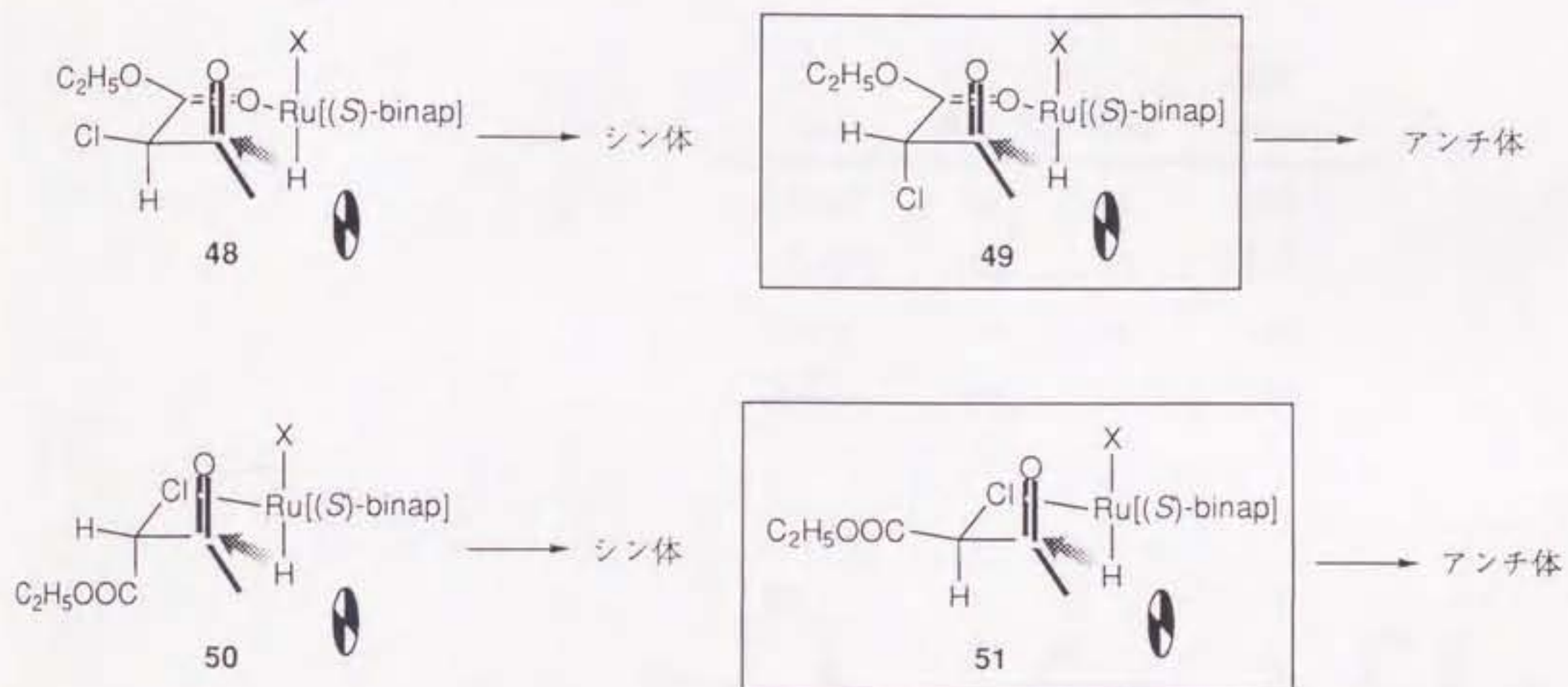
図 4-6. 2-クロロ-3-オキソブタン酸エチル (12) の水素化反応における溶媒および温度効果.

の差である。プロトン性、非プロトン性のそれぞれの溶媒では選択性は比誘電率 ϵ の上昇とともに低下する傾向があるが、2-プロパノールより比誘電率の大きいアセトン中のほうが選択性が高いことから比誘電率が選択性決定の支配的因子でないことがわかる^{106,107}。むしろ、アルコール性水酸基による溶媒和が選択性の低下を導いていると考えられる。次に、エタノール中 80 °C およびジクロロメタン中 100 °C で水素化を行ない温度効果を調べたところ、シン/アンチ比はほとんど変化せず、選択性の温度依存性は低いことがわかった。

図 4-2 にしめした遷移状態をこの基質に適用すると 48, 49 のモデルが考えられる。ケトン類のジアステレオ選択的還元に関する理論として最も一般的な Felkin-Anh モデル¹⁰⁵で支持される 48 からはシン体が生成することになり、このモデルとは一致しないと考えられる (図 4-7)。ただし、塩素原子が配位したモデル 50, 51 を考えると、電子求引性置換基であるエトキシカルボニル基がアンチの位置にくる 51 からアンチ体が生成するようになりこのモデルと矛盾しないと考えることも可能である。

4-クロロ-3-オキソブタン酸エチル (52) はエステルのカルボニル酸素原子で配位した場合には六員環キレート 54 を、また塩素原子で配位した場合には五員環キレート 55 を経由する点が 12 と類似の基質である (図 4-8)。ただし、(R)-BINAP-Ru 錯体で水素化する場合 54 からは (S)-53 を与え、55 からは (R)-53 を与えるというようにそれぞれの面選択性が反対のため、その比率が生成物の鏡像体過剰率に直接結びついてくる。この基質のエタノール中の水素化では 25 °C では 56% ee と低く 54 と 55 の比率は約 4:1 と考えられるが、100 °C では 97% ee になりほぼ 54 のみと考えられる^{65c,d}。ジクロロメタン中の水素化では 50 °C では 96% ee、100 °C では 97% ee で S 体のアルコールが得られ温度に関係なく 54 が優先すると考えられる。これを考慮すると 12 のジクロロメタン中での水素化において 51 を経るよりも 49 を経て進行する可能性の方が高いと思われる。

ケトン類のジアステレオ選択的還元に関する理論の一つである Houk の静電相互作用モデル¹¹⁰ではヒドリドが基質に接近するときに生じるヒドリド-カルボニル炭素の双極子と基質内の他の置換基によって生じる双極子の反発を主にとりあげるが、基質分子内の双極子相互作用の重要性をもう少し高く評価するとどうなるだろうか。48 と 49 で考えられる分子内双極子間の反発としては、ケトンカルボニル基と C-Cl 結合の双極子双極子反発、エステルカルボニル基と C-Cl 結



X = ハロゲン、H₂、溶媒など

図 4-7. 2-クロロ-3-オキソブタン酸エチル (12) の水素化の遷移状態.



溶媒	温度, °C	% ee	$\Delta\Delta G^\ddagger$ kcal/mol
C ₂ H ₅ OH	25	56	0.75
C ₂ H ₅ OH	100	97	3.10
CH ₂ Cl ₂	50	96	2.50
CH ₂ Cl ₂	100	97	3.10

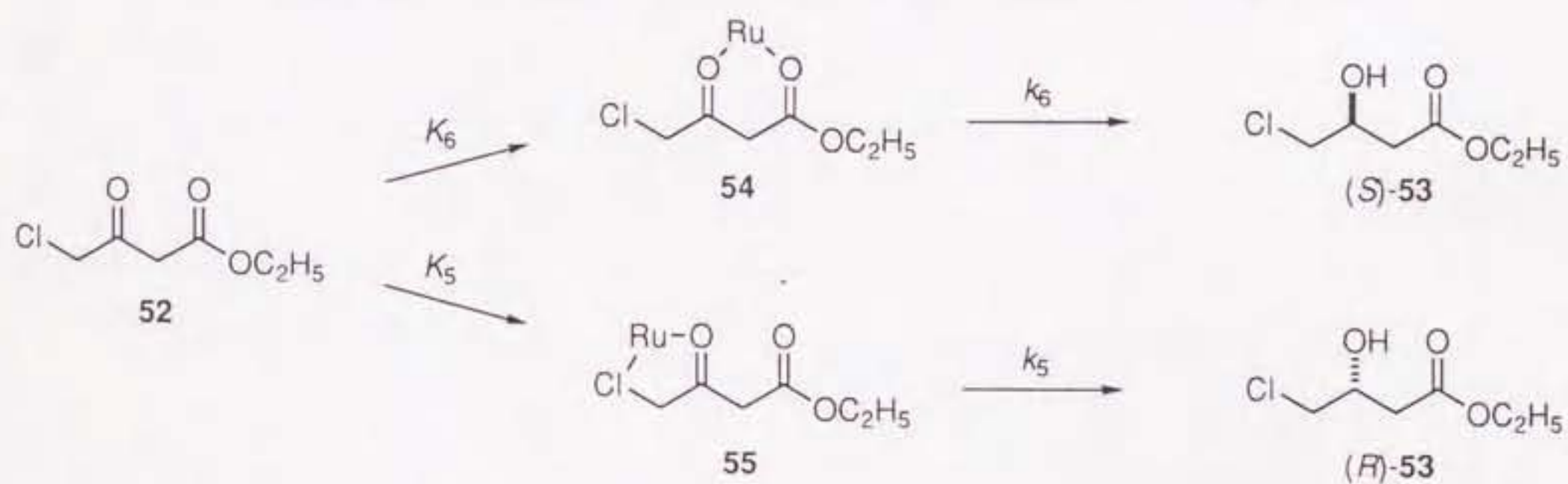


図 4-8. (R)-BINAP-Ru(II) 錯体を用いる γ -クロロ β -ケトエステルの水素化.

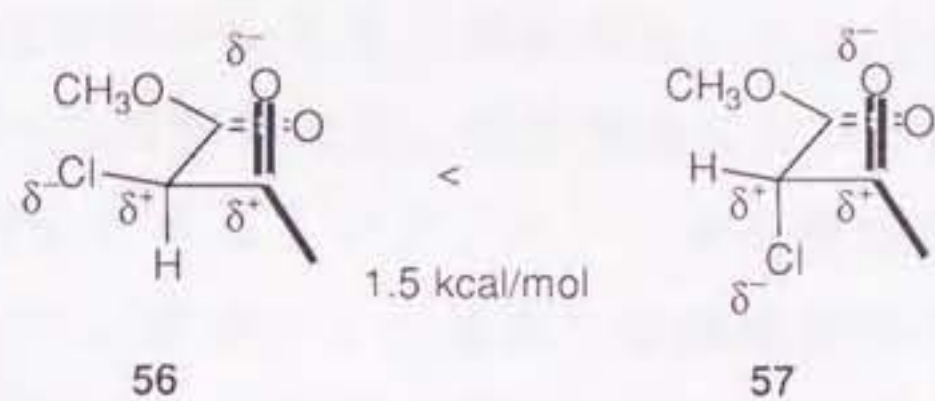


図 4-9. 半経験的分子軌道法 (AM 1) による立体配座の安定性の比較.
 エステルカルボニル基とケトンカルボニル基の角度を 90° に固定した.

合の双極子双極子反発があるが、より分極率の高いケトンカルボニル基との反発の方が重要と考えられる。半経験的分子軌道法 (AM 1) を用いて 48 と 49 に対応する立体配座 56 と 57 の安定性の差を計算すると、ケトンカルボニル基と C—Cl 結合の双極子双極子反発をさける 57 の方が約 1.5 kcal/mol 安定という結果が得られ、おおまかな議論ではあるが実験結果を説明できる (図 4-9)¹⁰⁷。双極子間の反発は極性溶媒中では減少することが知られており¹⁰⁶、図 4-6 にしめした溶媒効果も説明できる。

α 位の立体配座が固定されるような立体構造をもつ基質では、シンあるいはアンチのジアステレオ選択性が発現する (図 2-11)。エステル部がラクトン化した基質 20 ではシン選択的に、ケトン部が環化した基質 22 はアンチ選択的に水素化される。これらの基質では、環状構造によって基質の構造が規定され 58、59 の様な遷移状態をとることがジアステレオ選択性の発現につながっていると考えられる (図 4-10)。環状ケトン基質では溶媒効果が大きく、メタノールよりジクロロメタンを用いたときにより高いアンチ選択性が得られる。後に述べる速度論的要因の観点からもジクロロメタン中がやや有利であるが、この影響が無視できる相互速度論分割条件下でも $\Delta\Delta G^\ddagger = 0.5-1.2$ kcal/mol のジアステレオ選択性の差がみられる。環の大きさが小さいほど選択性が高く五員環基質 22c ではシン/アンチ比は 98.7:1.3 ($\Delta\Delta G^\ddagger = 2.8$ kcal/mol) に達する。

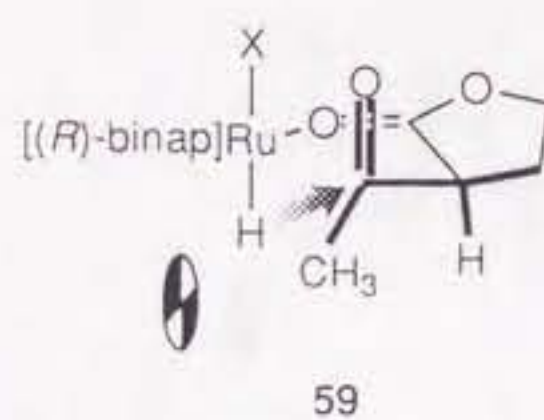
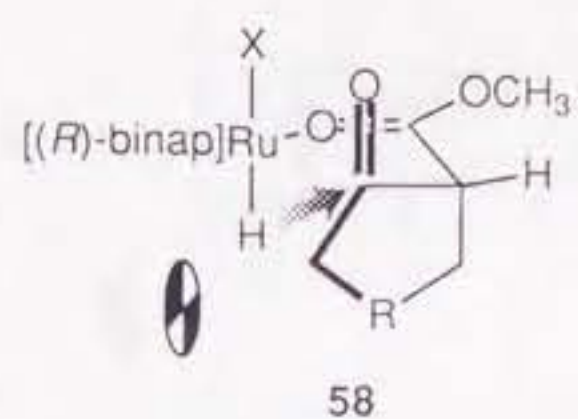
ベンズアミドメチル基が置換した基質 16 においてはさらに溶媒効果が顕著である。相互速度論分割条件下、ジクロロメタン中では 94:6 から 99:1 のシン/アンチ選択性がえられるのに対し、メタノール中ではシン/アンチ比はほぼ 1:1 になる (図 2-10)。ここでシン体を与えると考えられる遷移状態 60 を図 4-11 にしめした。基質 16 より置換基の炭素鎖が一つ短かい α -アミド置換基をもった基質でもシン選択性が観測される⁶⁶。この基質においても溶媒をジクロロメタンからメタノールに変えるとシン/アンチ選択性が 99:1 から 71:29 に低下する。この基質の水素化の遷移状態は 61 と考えられ、60、61 は Felkin-Anh モデル¹⁰⁵と矛盾しない。また、NH/OR³ の分子内水素結合により 59 と類似の環状構造を形成することが、より重要である可能性もある。溶媒効果については、Felkin-Anh モデルに基づく電子的効果、または分子内水素結合による立体的効果が、メタノールで溶媒和されると有効でなくなるため^{106,107}と説明できる。

α 置換 β -ケトホスホン酸エステル 30 および 37 の反応でみられるシン選択性は図 4-12 の遷移状態 62 および 63 で考えられ、Felkin-Anh モデルと矛盾しな

い。ただし、相互速度論分割条件下のジアステレオ選択性はメタノール中にもかかわらず 93:7 および 98:2 と高い値となっている。

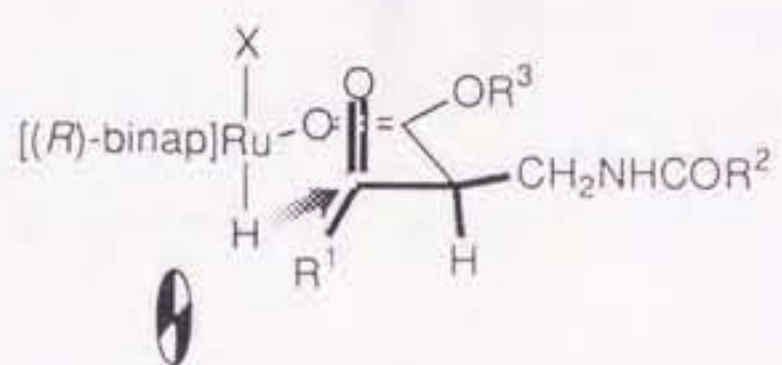
これはホスホン酸エステル特有の立体化学的要因、あるいは電子的要因によると考えられる。メトキシカルボニル基 (COOCH_3) はトリゴナル、ジメトキシホスホリル基 ($\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$) はテトラヘドラルという形の違いがあり、さらに $\text{P}-\text{O}$ 結合の方が少し長く、また $\text{P}=\text{O}$ 結合の方がより分極しているという違いがある。

先の 12 の水素化においてジアステレオ選択性を説明できた分子内双極子間の静電相互作用をこの基質に適用すると、今度はケトンカルボニル基と $\text{C}-\text{Br}$ 結合の双極子双極子反発より、ホスホリル基と $\text{C}-\text{Br}$ 結合の双極子双極子反発の方が大きくなり、65 より 64 の方が安定という結論が得られる (図 4-13)。しかもそのエネルギー差は 3.2 kcal/mol と大きく、これがメタノール中でも高い選択性が得られる原因かもしれない。また、立体的効果として、 $\text{P}(\text{OCH}_3)_2$ のメトキシ基のうち $\text{Ru}-\text{H}$ に近いほうは BINAP のエカトリアルルのフェニル基にやや接近するため $\text{P}=\text{O}$ 結合とアンチの配座をとり、アンチ体を与える遷移状態ではこれが基質 α 位の置換基と立体的相互作用をおこすということも考えられる。

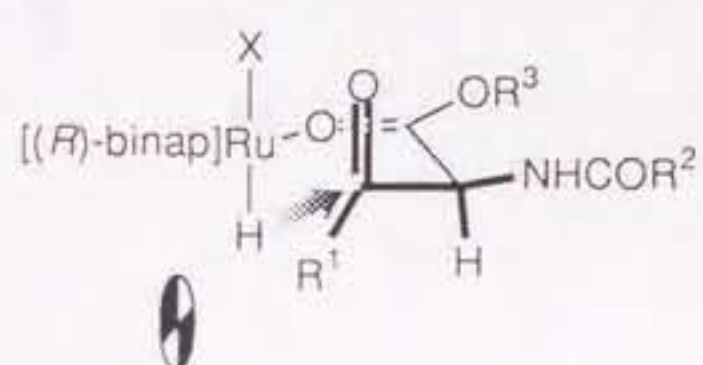


X = ハロゲン、H₂、溶媒など

図 4-10. 環状基質の水素化の遷移状態.



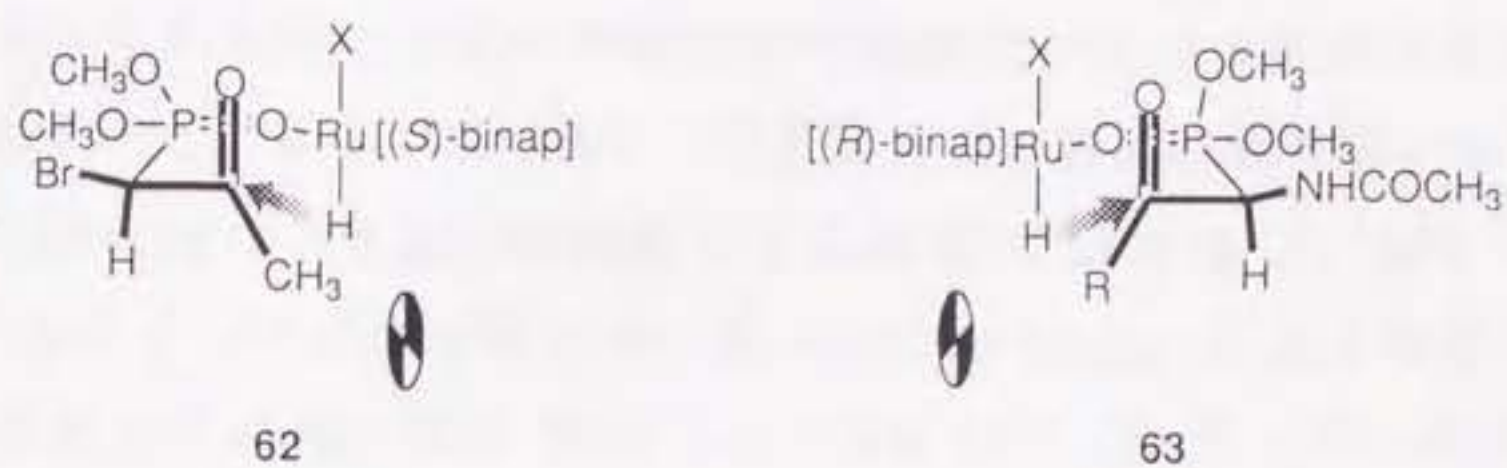
60



61

X = ハロゲン、H₂、溶媒など

図 4-11. α 位にアミドメチル基またはアミド基をもつ β -ケトエステル類の水素化の遷移状態.



X = ハロゲン, H₂, 溶媒など

図 4-12. α 置換 β -ケトホスホン酸エステル類の水素化の遷移状態.

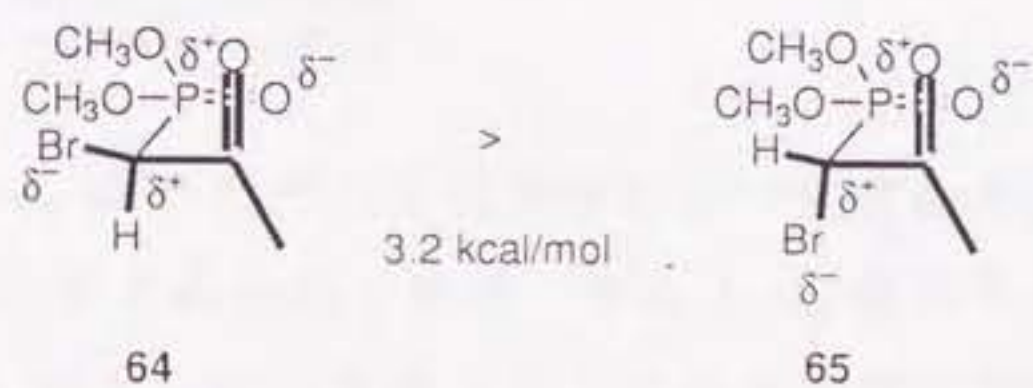


図 4-13. 半経験的分子軌道法 (AM1) による立体配座の安定性の比較.
ホスホリル基とカルボニル基の角度を 90° に固定した.

第五章 動的速度論分割の定量的考察

5-1. 序

化学反応の数式による定量解析は、分子変換の詳細を理解するために重要であるだけでなく、要求される合成化学的効率を達成するための指標となる役割もある。通常、速度論分割反応については、すでに多くの研究者により定量的解析がなされ、速度論的要因と選択性の関係が時間変化や反応変換率を変数にとり細かく議論されている。図 1-1 にしめした速度論分割の理論的取り扱いの歴史は古く、1908 年の Bredig と Fajans の数表による記述に始まる¹¹⁵。続いて Kuhn¹¹⁶、Mislow¹¹⁷ らによってグラフ化され、最終的には Kagan による反応の評価システム¹¹⁸へと発展をとげた。後に Sharpless、Sih らによってより一般的な以下の式へと展開されている^{8,119}(付録 a)。

$$\frac{k_R}{k_S} = \frac{\ln(1 - \text{convn})(1 - ee_S)}{\ln(1 - \text{convn})(1 + ee_S)} \quad (1)$$

$$\frac{k_R}{k_S} = \frac{\ln[1 - \text{convn}(1 + ee_P)]}{\ln[1 - \text{convn}(1 - ee_P)]} \quad (2)$$

ここで ee_S と ee_P はそれぞれ回収原料および生成物の鏡像体過剰率である。これらは、分割の効率をあらわす指標となる k_R/k_S 値を計算するのに用いられる。また反対に k_R/k_S 値から反応を停止する時期や分割の効率を予想することにも使われ、速度論分割を有機合成へ応用する際、その利用価値は高い。

5-2. 動的速度論分割の数式化

5-2-1. 反応スキーム I

反応スキーム I、反応スキーム II にしめされる様な動的速度論分割という概念自体は、1960 年代に Curtin-Hammett の原理が出された頃よりすでに認識されていたが、合成化学的には未開拓であった。さらに、二つの反応系が独立である速度論分割 (図 1-1) とは対照的に、動的速度論分割では二つの反応系が互いに密接に関係しながら競争するため、その数学的取り扱いは簡単ではなかった。筆者は、動的速度論分割というやや複雑なシステムも、多少工夫して式 1, 2 と異なる方針で数式処理すれば定量化が可能であることを見出した。また、近年のハードウェア面およびソフトウェア面でのコンピューター技術の大きな進歩により、数学やコンピューターの専門家以外でも比較的容易に数式処理やグラフ化が行なえる状況になった。ここでは、動的速度論分割の一般的な数学的取り扱いによる、評価システムの詳細について述べる^{75,100,101}。この数式化は、動的速度論分割という複雑な立体選択的反応の理解に理論的な枠組みを与え、論理的な反応条件設定、選択性獲得を可能にするものである。

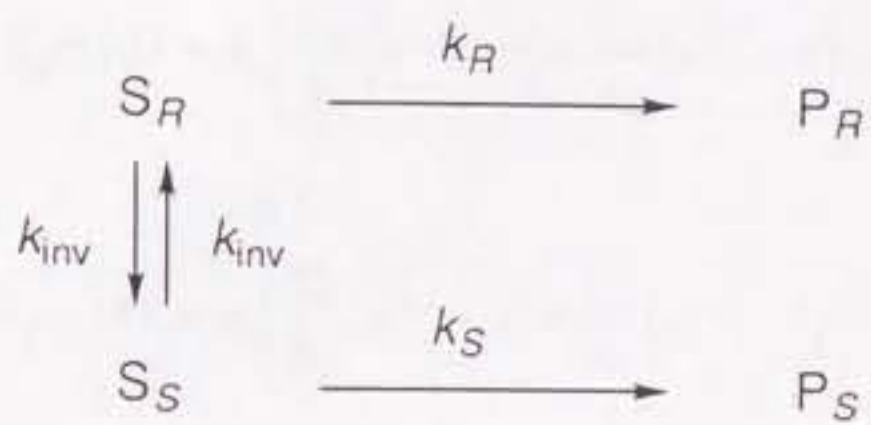
反応スキーム I には最も単純な動的速度論分割の系をしめした。ここでは、 S_R と S_S が立体特異的に P_R と P_S に変換される。この系の数式化にあたって 4 つの仮定をおく。(1) S_R と S_S の反応速度 k_R および k_S と基質の立体反転速度 k_{inv} は、基質濃度について 1 次、あるいは擬 1 次反応である¹²⁰。(2) S_R の方が S_S より反応速度が速く、したがって P_R が主生成物のエナンチオマーである。(3) S_R と S_S は同じ速度でラセミ化する。(4) 反応は非可逆的であり、 P_R と P_S の立体化学は反応条件下で安定である。なお 1, 3, 4 は以下の数式処理の必要条件であるが、2 は便宜的なものである。 S_R は k_R および k_S の速度で消費され、 S_S から k_{inv} の速度で供給されるので速度式は以下のように表わされる。

$$-\frac{d[S_R]}{dt} = (k_R + k_{inv})[S_R] - k_{inv}[S_S] \quad (3)$$

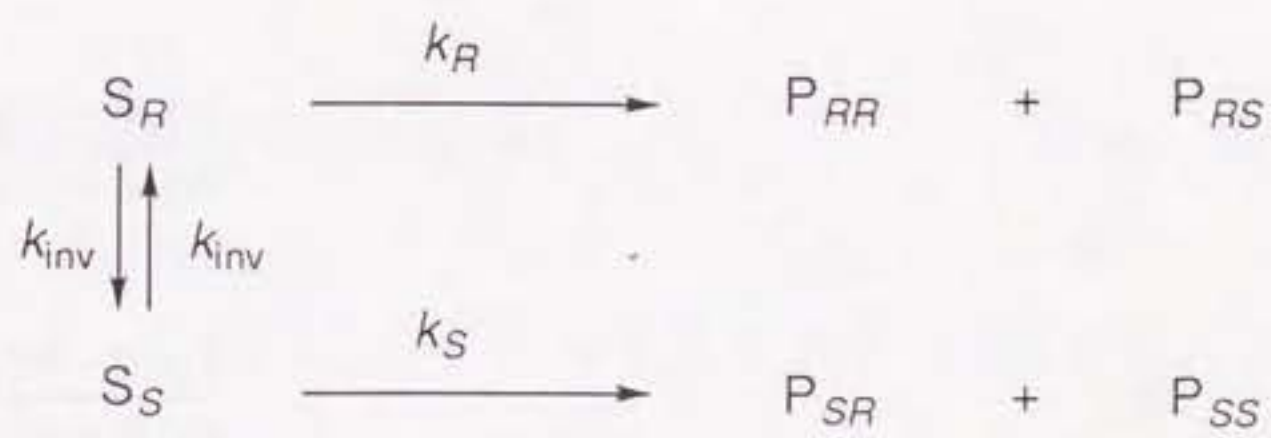
$$-\frac{d[S_S]}{dt} = (k_S + k_{inv})[S_S] - k_{inv}[S_R] \quad (4)$$

これは $[S_R]$ 、 $[S_S]$ について二次元の線形同次型の微分方程式で、一般解は式 5 および式 6 のように表される (付録 b)。これらは、時間変化に対する基質濃度の変化を表わしている。

反応スキーム I



反応スキーム II



$$S_R(t) = C_1 e^{\lambda_1 t} + C_2 e^{\lambda_2 t} \quad (5)$$

$$S_S(t) = C_3 e^{\lambda_1 t} + C_4 e^{\lambda_2 t} \quad (6)$$

これにそれぞれの速度定数をかけて積分すると式 7 および式 8 が得られる。これはある時間 t における P_R と P_S の量の変化を表わしている。

$$P_R(t) = \int k_R S_R(t) dt = k_R \left[\frac{C_1}{\lambda_1} (e^{\lambda_1 t} - 1) + \frac{C_2}{\lambda_2} (e^{\lambda_2 t} - 1) \right] \quad (7)$$

$$P_S(t) = \int k_S S_S(t) dt = k_S \left[\frac{C_3}{\lambda_1} (e^{\lambda_1 t} - 1) + \frac{C_4}{\lambda_2} (e^{\lambda_2 t} - 1) \right] \quad (8)$$

式 5—8 における $\lambda_1, \lambda_2, C_1, C_2, C_3, C_4$ は式 3 および式 4 における 4 つの係数 $(k_R + k_{inv}), -k_{inv}, (k_S + k_{inv}), -k_{inv}$ で表わされるので、反応スキーム I にしめした四つの成分 ($S_S(t), S_R(t), P_R(t), P_S(t)$) は k_R, k_S, k_{inv} で表わされることになる (付録 c)。したがって $ee_S(t)$ (低反応性基質の ee), $ee_P(t)$ (主生成物の ee), $convn(t)$ (変換率) も k_R, k_S, k_{inv} によって次の式 9, 10, 11 で表わされる。

$$ee_S(t) = \frac{S_S(t) - S_R(t)}{S_R(t) + S_S(t)} \quad (9)$$

$$ee_P(t) = \frac{P_R(t) - P_S(t)}{P_R(t) + P_S(t)} \quad (10)$$

$$convn(t) = \frac{P_R(t) + P_S(t)}{S_R(0) + S_S(0)} \quad (11)$$

したがって、 k_R/k_S 比と k_{inv}/k_S 比を実験的に決めれば、時間を変数とした選択性の動的挙動、すなわち $convn(t)/ee_S(t)$ と $convn(t)/ee_P(t)$ をグラフ化することができる。

S_R と S_S が等量存在するときには反応速度比 (k_R/k_S) は生成物の比と同じなので、反応初期においては k_R/k_S 比と P_R/P_S 比はほとんど同じと考えられる。効率の指標である k_R/k_S と $ee_P(t=0)$ (における主生成物の ee) は時間や、基質、触媒

(あるいは酵素)濃度に依存しない。これらの初期の値は、基質両鏡像体間の相互変換が無限に速く ($k_{inv} \gg k_R, k_S$)、Curtin-Hammett の原理が適用できるような場合には、反応を通して保たれる。

しかし、実際には 100% 変換率における最終的な P_R/P_S 比は、反応初期の値に比べて低下する。この低下の程度は式 12 (付録 d) に与えられているように k_{inv}/k_S 比によって左右される。この値は、実験的に測定可能な k_R/k_S 比と ee_p^{100} 、あるいは k_R/k_S 比と $P_{R/S}^{100}$ (S_R と S_S 由来の生成物の比) によって計算できる。

$$\frac{k_{inv}}{k_S} = \frac{\frac{k_R}{k_S} ee_p^{100}}{\left(\frac{k_R}{k_S} - 1\right) - ee_p^{100} \left(\frac{k_R}{k_S} + ee_p^{100}\right)} = \frac{\frac{k_R}{k_S} (1 - P_{R/S}^{100})}{2 \left(P_{R/S}^{100} - \frac{k_R}{k_S}\right)} \quad (12)$$

図 5-1 には仮想的な k_R/k_S 比と k_{inv}/k_S 比を設定して $ee_p(t)$ と $convn(t)$ の関係をグラフ化してある。このグラフでは生成物の鏡像体過剰率と、速度論的要因との関係を概観することができる。各反応は k_R/k_S 比によってきまる一定値から出発し、 k_{inv}/k_S 比が小さいと低下していく。 k_{inv}/k_S 比が 10 以上あればおおむね初期値を保つことができる。

5-2-2. 反応スキーム II

以上述べてきた理論的取り扱いが反応スキーム II のタイプの反応にも適用することができる。 α 置換 β -ケトエステル類の還元はその典型的な例である。図 5-2 の反応に前と同じ定義と仮定をそのまま適用する。この反応では相互変換する基質 S_R と S_S から四種の立体異性体 $P_{RR}, P_{RS}, P_{SR}, P_{SS}$ が生成する¹²¹。ここでも S_R の方が S_S より反応速度が速く、また P_{RR} が四種のうちの主生成物であると仮定する。基質の量 $S_R(t)$ と $S_S(t)$ は同様に式 5 および式 6 によって表わされる。 S_R から生成する生成物の和と S_S から生成する生成物の和は、それぞれ式 7 および式 8 における $P_R(t)$ を $P_{RR}(t) + P_{RS}(t)$ に、 $P_S(t)$ を $P_{SR}(t) + P_{SS}(t)$ におきかえると得られる。さらに、四種の立体異性体の生成量は式 13, 14, 15, 16 であらわすことができる。ここで w, x, y, z は S_R と S_S が等量存在するときの、それぞれの立体異性体の分配係数をあらわしている ($w + x + y + z = 1$ とする)。

$$P_{RR}(t) = \frac{w}{w+x} k_R \left[\frac{C_1}{\lambda_1} (e^{\lambda_1 t} - 1) + \frac{C_2}{\lambda_2} (e^{\lambda_2 t} - 1) \right] \quad (13)$$

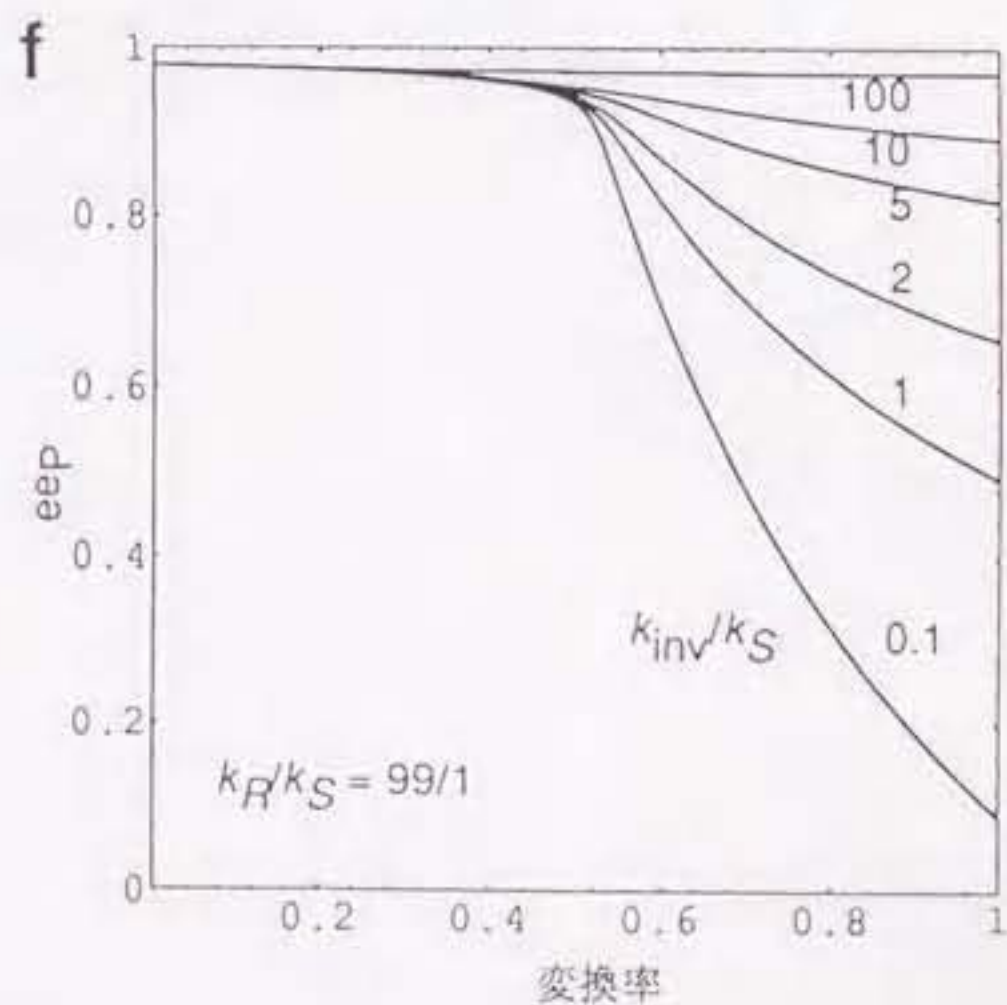
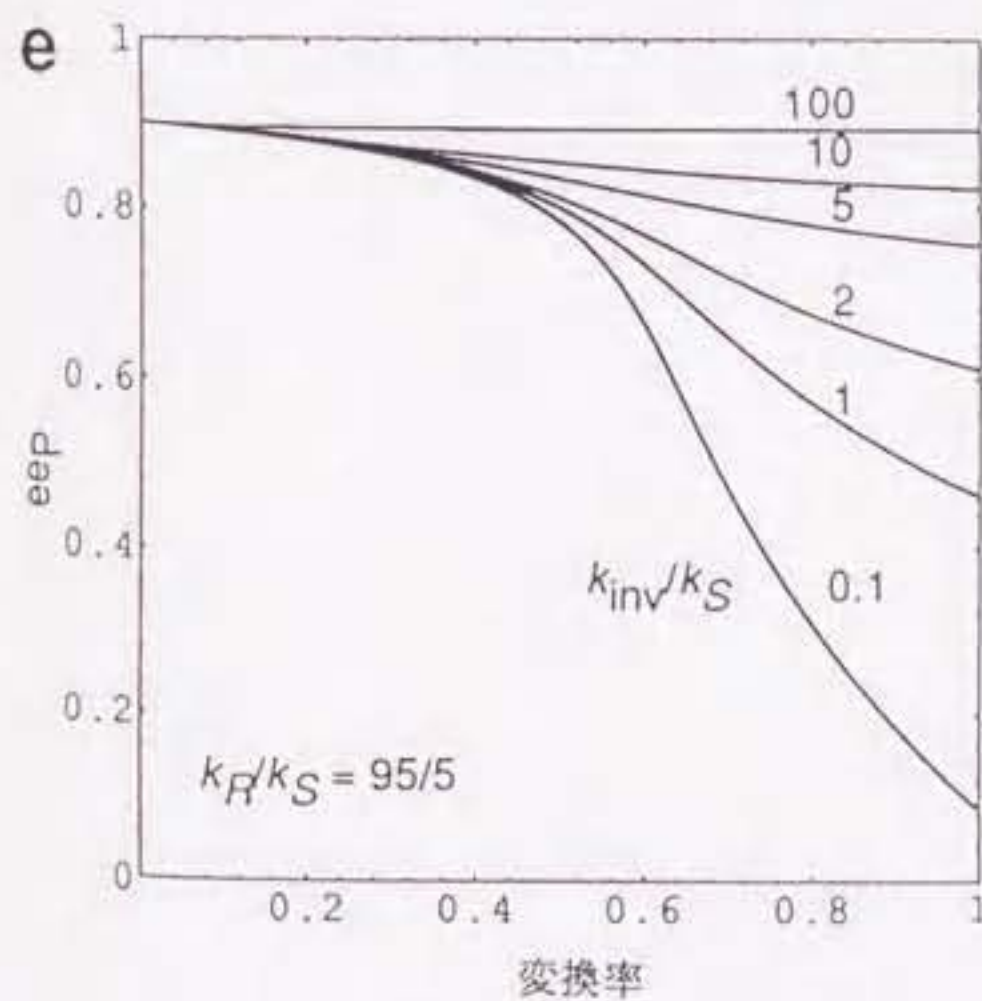
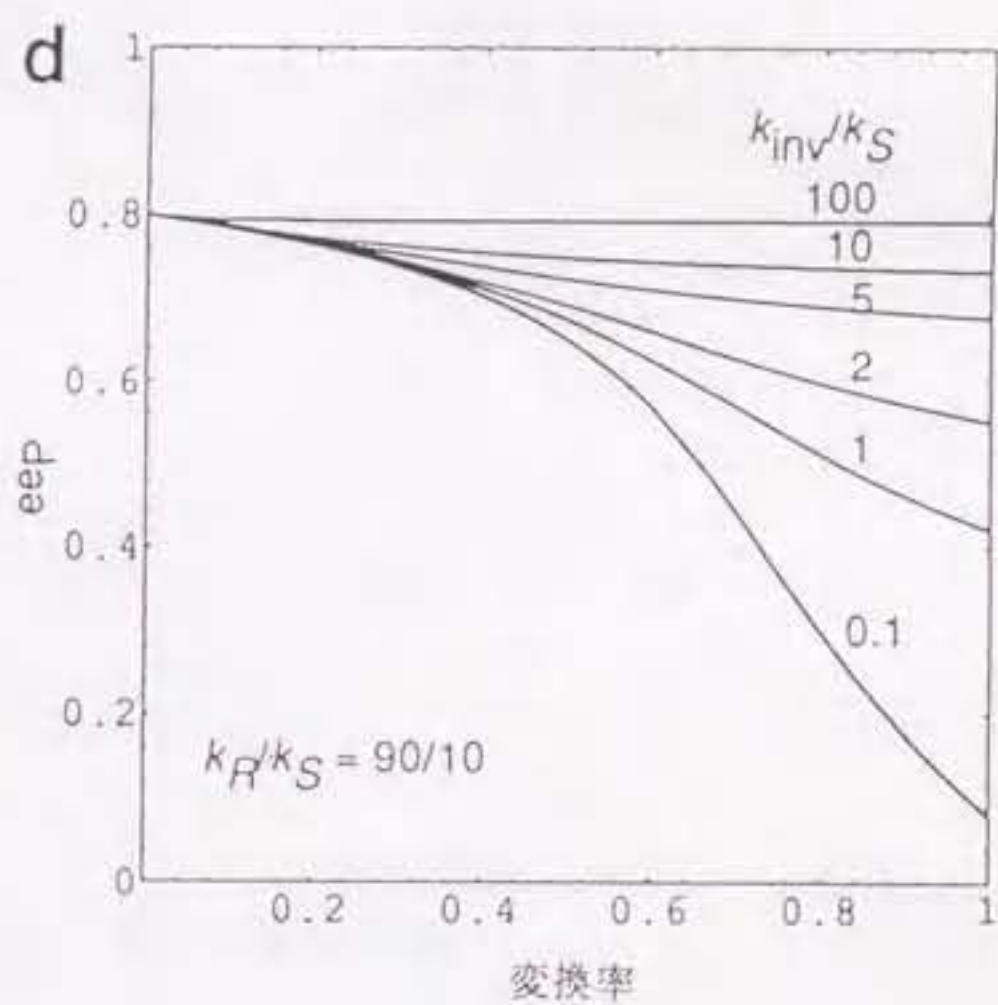
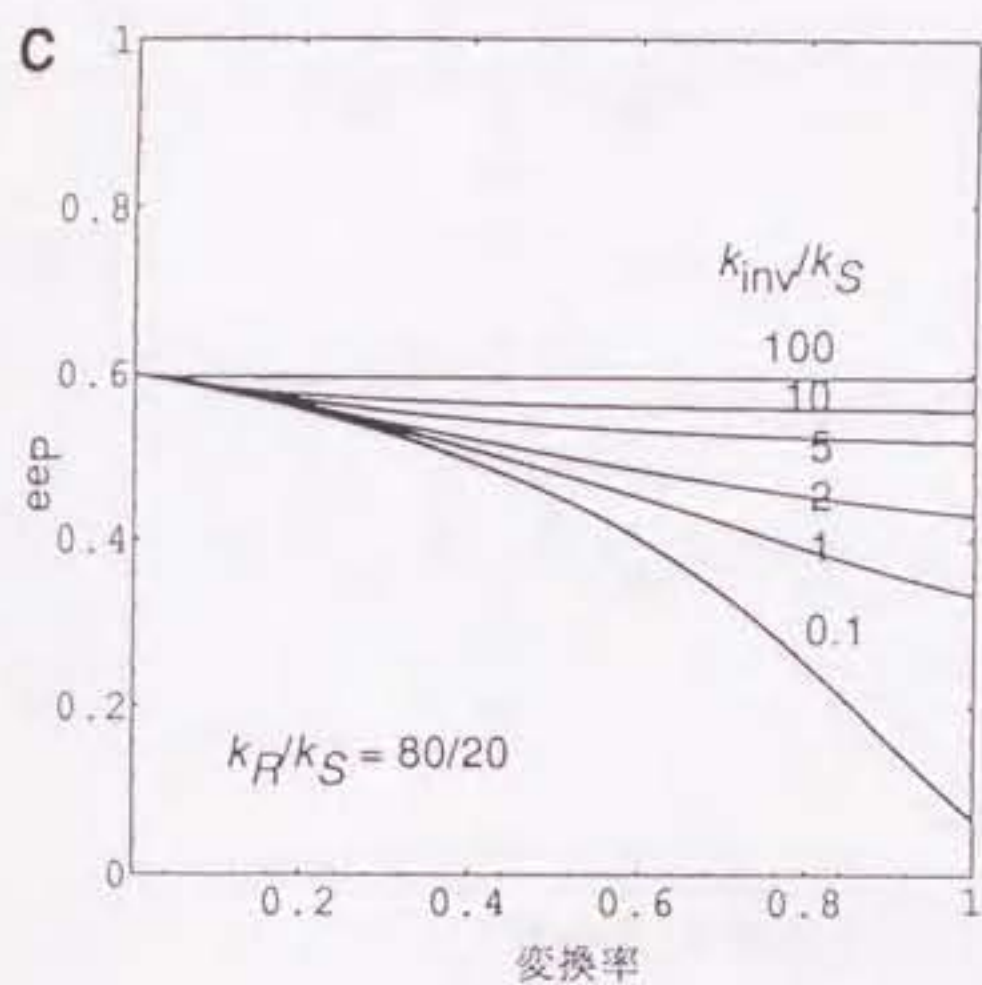
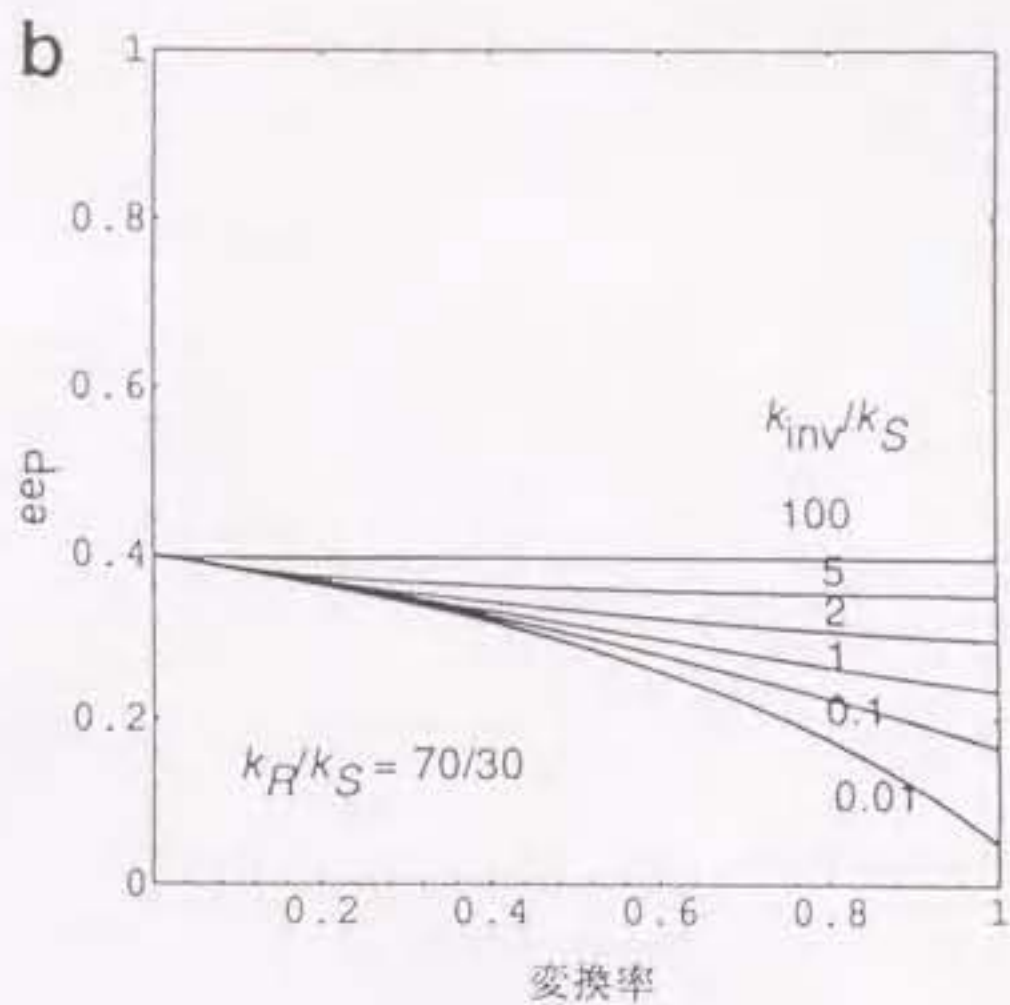
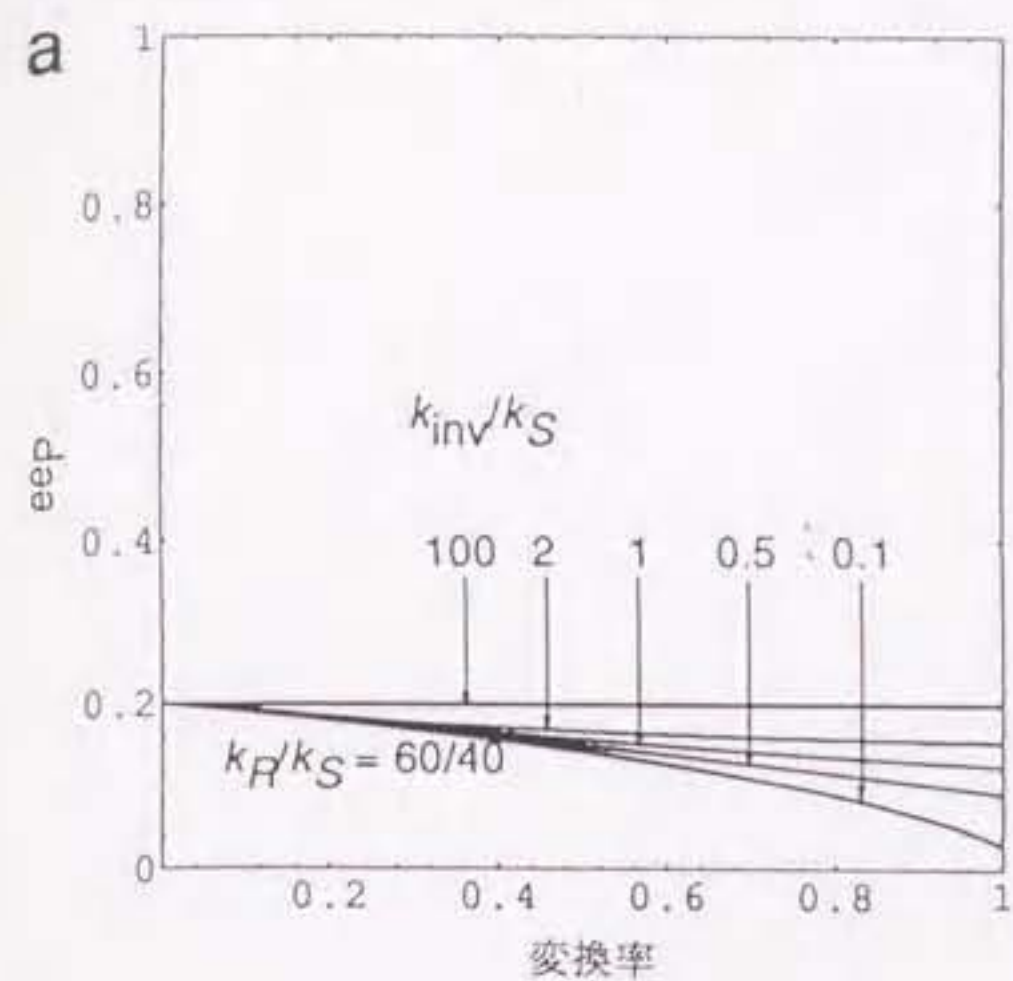


図 5-1. 仮想的な k_R/k_S 値と k_{inv}/k_S 値を用いる生成物の鏡像体過剰率の変化のシミュレーション。(横軸：変換率)

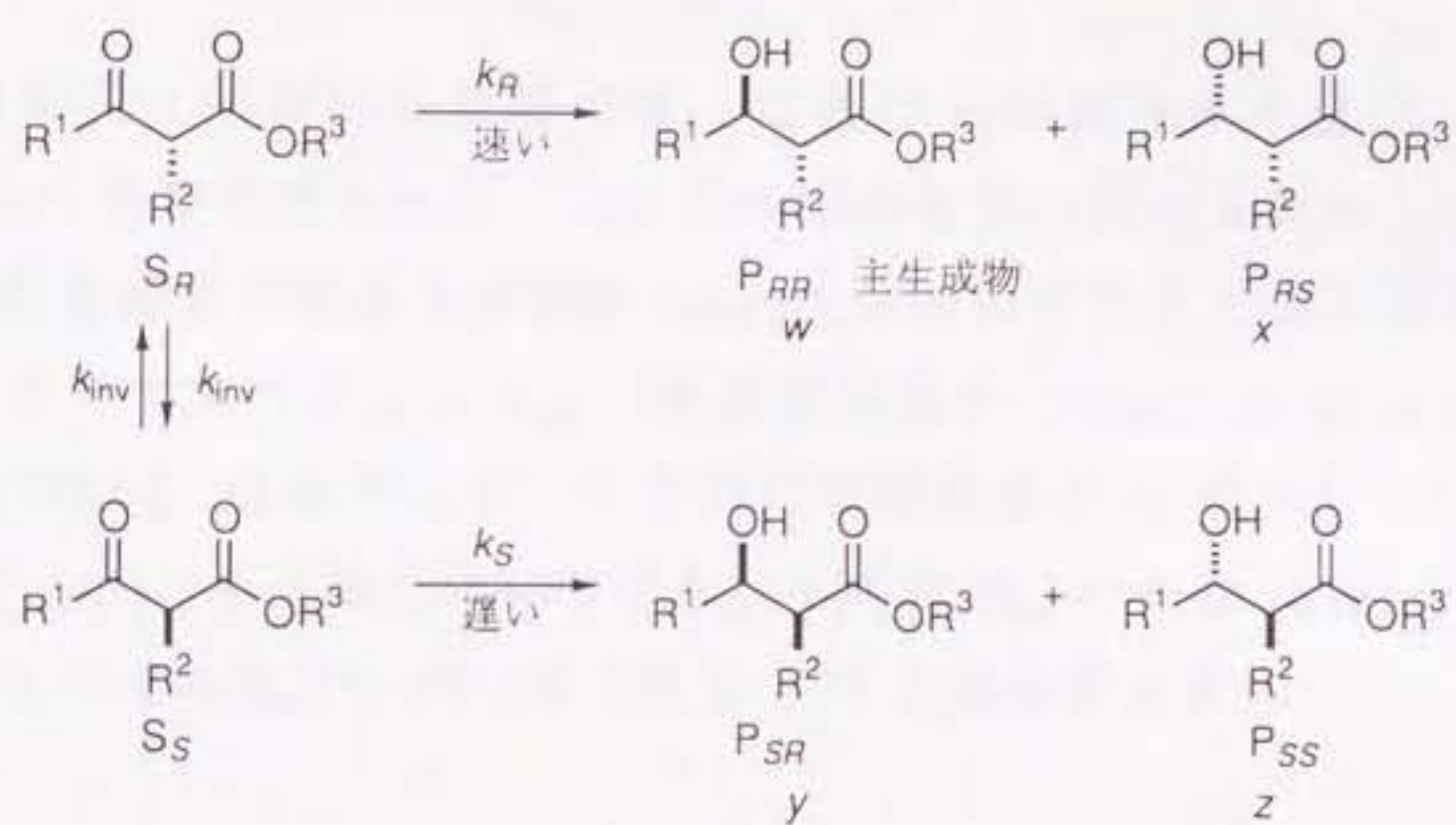


図 5-2. α 置換 β -ケトエステル類の水素化反応.

$$P_{RS}(t) = \frac{x}{w+x} k_R \left[\frac{C_1}{\lambda_1} (e^{\lambda_1 t} - 1) + \frac{C_2}{\lambda_2} (e^{\lambda_2 t} - 1) \right] \quad (14)$$

$$P_{SR}(t) = \frac{y}{y+z} k_S \left[\frac{C_3}{\lambda_1} (e^{\lambda_1 t} - 1) + \frac{C_4}{\lambda_2} (e^{\lambda_2 t} - 1) \right] \quad (15)$$

$$P_{SS}(t) = \frac{z}{y+z} k_S \left[\frac{C_3}{\lambda_1} (e^{\lambda_1 t} - 1) + \frac{C_4}{\lambda_2} (e^{\lambda_2 t} - 1) \right] \quad (16)$$

これで、ある時間 t における基質の量、四種の立体異性体の量が w, x, y, z , k_R/k_S 比と k_{inv}/k_S 比をパラメーターとする時間の関数で表わされたことになる。未反応の低反応性基質の鏡像体過剰率 $[ee_S(t)]$ は前出の式 7 で表わされる。それぞれのジアステレオマー P_{RR} と P_{SR} の鏡像体過剰率 $[ee_{RR}(t)]$ と $[ee_{SR}(t)]$ 、ジアステレオ選択性 $[D(t)]$ 、生成物において 2 位の立体配置が R であるものと S であるものの比 $[P_{R/S}(t)]$ 、生成物全体における主生成物 P_{RR} の割合 $[SEL(t)]$ 、変換率 $[convn(t)]$ はそれぞれ式 17, 18, 19, 20, 21, 22 であらわされる。

$$ee_S(t) = \frac{S_S(t) - S_R(t)}{S_R(t) + S_S(t)} \quad (17)$$

$$ee_{RR}(t) = \frac{P_{RR}(t) - P_{SS}(t)}{P_{RR}(t) + P_{SS}(t)} \quad (18)$$

$$ee_{SR}(t) = \frac{P_{SR}(t) - P_{RS}(t)}{P_{SR}(t) + P_{RS}(t)} \quad (19)$$

$$D(t) = \frac{P_{RR}(t) + P_{SS}(t)}{P_{RR}(t) + P_{RS}(t) + P_{SR}(t) + P_{SS}(t)} \quad (20)$$

$$P_{R/S}(t) = \frac{P_{RR}(t) + P_{RS}(t)}{P_{SR}(t) + P_{SS}(t)} \quad (21)$$

$$SEL(t) = \frac{P_{RR}(t)}{P_{RR}(t) + P_{RS}(t) + P_{SR}(t) + P_{SS}(t)} \quad (22)$$

$$\text{convn}(t) = \frac{P_{RR}(t) + P_{RS}(t) + P_{SR}(t) + P_{SS}(t)}{S_R(0) + S_S(0)} \quad (23)$$

このようにして、実験的に決定可能なパラメーターによって、反応スキーム II のタイプの反応の動的挙動は一般性をもつ形で記述できることになる。これに必要な分配係数 w, x, y, z は二つの実験により決定することができる。まず、光学的に純粋な触媒を用いて反応し P_{RR}/P_{RS} 比と P_{SR}/P_{SS} 比を調べる。これは単純に w/x 比および y/z 比に対応し、どの変換率においても一定である。反応の進行に伴って普通 S_R/S_S 比は 1 ではなくてくるので、 w/y 比や w/z 比などを求めることはできない。次に、ラセミ体の触媒を用いて相互速度論分割をおこない、ジアステレオ選択性を調べる。このとき S_R/S_S 比は反応を通じて 1 を保つようになる¹²²。したがって、このとき観測されるジアステレオ選択性 $(P_{RR} + P_{SS})/(P_{SR} + P_{RS})$ は $(w + z)/(y + x)$ に対応する。ここで、相互速度論分割を行なうとき、それぞれの触媒エナンチオマーは独立に働き、相互作用しないことが前提条件となるので注意しなければならない¹²³。ここで、ラセミ体の触媒が入手できない場合、例えば、生物化学的手法で反応を行なっている場合、反応初期の生成物のジアステレオマー比を正確に分析すれば w, x, y, z を求めることが可能である。実験から求めた三つの値と $w + x + y + z = 1$ の関係を用いて分配係数を計算することができる(付録 e)。さらにこの w, x, y, z から k_R/k_S 比を求めることができる。 k_R/k_S 比は w, x, y, z の定義から $(w + x)/(y + z)$ と等しくなる。ここで求めた k_R/k_S 比と式 12 を用いて k_{inv}/k_S 比が計算できる。なお、このようにして k_R/k_S 比を求める方法は、動的速度論分割に限らず一つの基質エナンチオマーから二つのジアステレオマーを生じる反応ならば通常速度論分割反応でも有効である。しかも、式 1, 2 を用いる場合と異なり反応の次数にも影響をうけない。生成物の比率と k_R/k_S 比との間にはこのような簡単な関係があるが、筆者らの指摘が最初と思われる。

反応スキーム II の様な、キラルな触媒(反応剤)とキラルな基質を用いる不斉反応では、この二つのキラリティー、すなわち触媒のキラリティーと基質のキラリティーに基づく立体化学の制御により、生成物の生成比が決定される。これをそれぞれ触媒制御、基質制御と呼ぶ¹²⁴。それぞれの定義は、キラル基質と等しい

立体的条件を有する仮想プロキラル基質における触媒のエナンチオ面選択能 (C_{cat} : 触媒制御)、および、光学活性触媒と等しい立体的条件を有する仮想アキラル触媒とキラルな基質の反応によるジアステレオ選択性 (C_{sub} : 基質制御) である。反応スキーム II の系の、二つのジアステレオ選択的反応において、一方の系では触媒制御と基質制御が協調し生成物は $C_{cat} \times C_{sub}:1$ の比率で生成し (重複不斉誘導)、もう一方の系では触媒制御と基質制御が相反し $C_{cat}:C_{sub}$ の比率で生成するというのが数値化の基本的概念である。触媒制御の数値が大きければエナンチオ選択性が高く、基質制御の数値が大きければジアステレオ選択性が高いという関係が成り立ち、基本的選択性のおおまかな理解には有効である。しかし、これらを 2 つのパラメーターとして数値化することにはやや問題があるといえる。それは、反応スキーム II の系では生成物は四種類であり、これらの比率を議論するには実は 3 つの変数が必要で、 C_{cat} , C_{sub} では 1 つ不足であるからである。このため C_{cat} , C_{sub} から生成物の比率を逆算したり SEL^0 , ee_p^0 , D^0 など他のパラメーターを算出したりすることは不可能であり、算出される C_{cat} , C_{sub} の数字は直接理解できる意味をもたない。さらに、 $x > y$ や $x > z$ のときは触媒制御や基質制御が利いていないものの比率の方が大きいということになり、議論には矛盾が生じてくることになる。

一方で w, x, y, z ではその総和が 1 としてあり実質的には変数 3 つ分に相当し先の問題がないため、他のパラメーター SEL^0 , ee_p^0 , D^0 などを直ちに算出でき、またそれ自身が初期におけるそれぞれの立体異性体の比という意味をもっている。 w, x, y, z から C_{cat} , C_{sub} を計算することは可能で $C_{cat} = (wy/xz)^{1/2}$, $C_{sub} = (wy/xz)^{1/2}$ となる。また、 $C_{cat}:C_{sub} = y:z$ という関係もある。

反応スキーム II の系の動的挙動は $w, x, y, z, k_R/k_S$ 比と k_{inv}/k_S 比によって完全に記述することができる。立体選択性は速度論的要因により時間や変換率に依存する。高い不斉効率を達成するためには、本質的な選択性と速度論パラメーターと両方が高いことが必要である。図 5-3 は ee_S , ee_{RR} , ee_{SR} , D , SEL を変換率の関数として、仮想的パラメーターを用いてコンピューター上で図式化したものである。最も多く生成する立体異性体 P_{RR} のエナンチオおよびジアステレオ選択性は、それぞれの初期値 $ee_p^0 = (w-z)/(w+z)$ と $D^0 = w+z$ をこえることはない。同様に SEL^0 は P_{RR} の最大値であり、最終的な値の SEL^{100} は最小値となる。図 5-4 には k_{inv}/k_S 比と k_R/k_S 比と SEL^{100} の関係を三次元グラフでしめした。このグラフでは、 C_{cat} および C_{sub} を両方 10 という比較的高い値 ($w:x = 100$) に設定し

であるが、このような場合でも P_{RR} が立体選択的に生成するためには、速度論的要因が重要であることがわかる。図の上角が反応として最も理想的な状態であり ($\% \text{SEL}^{100} = 98.0$) $k_R/k_S = 100$ および $k_{inv}/k_S = 1000$ としてある。また、手前の角が反応として最も効率の悪い状態であり ($\% \text{SEL}^{100} = 49.5$) $k_R/k_S = 1$ および $k_{inv}/k_S = 0.01$ である。

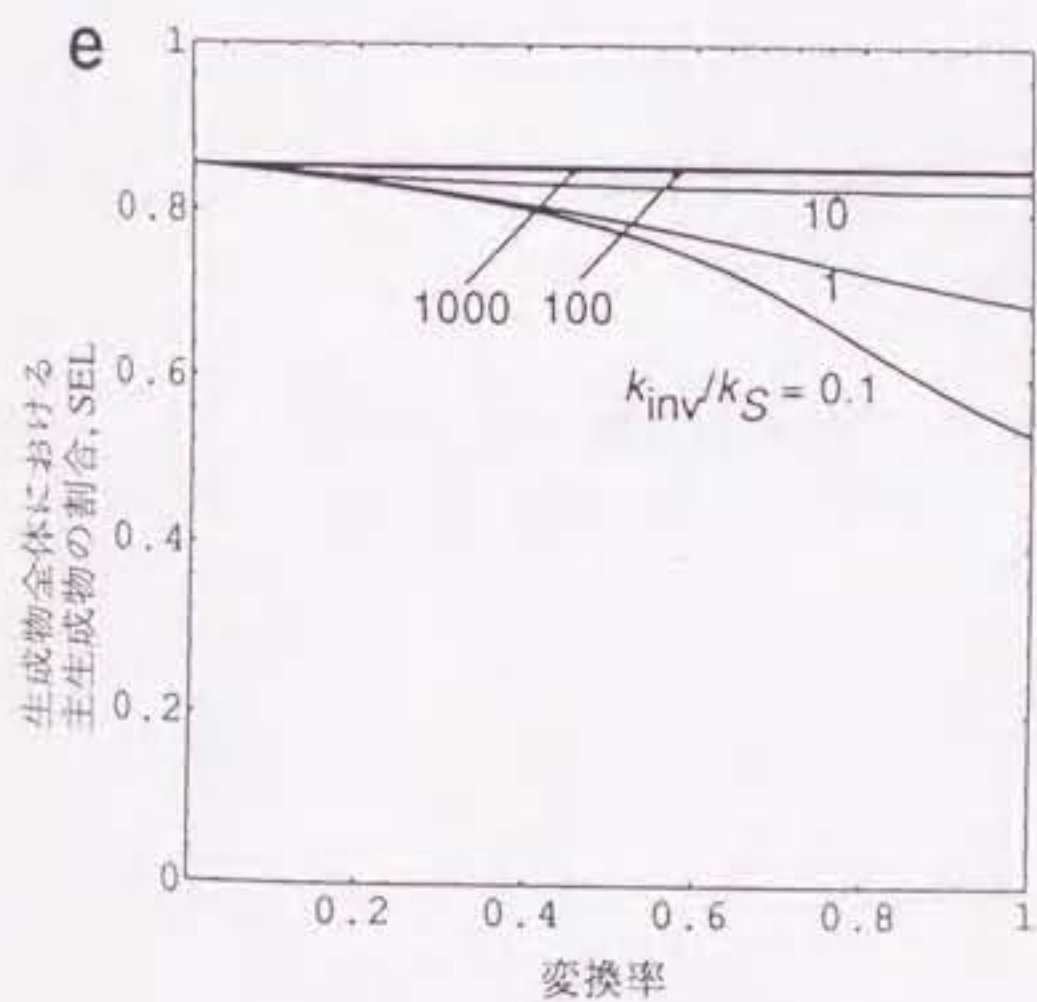
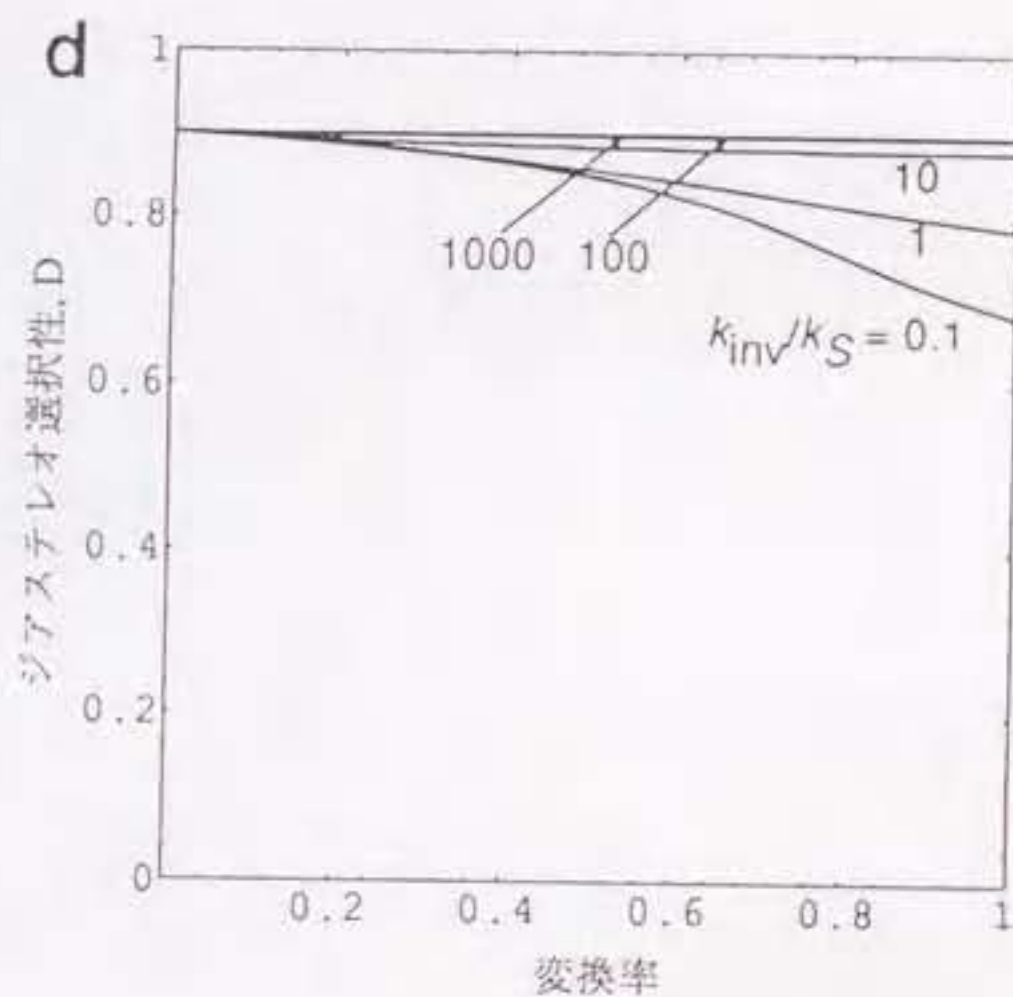
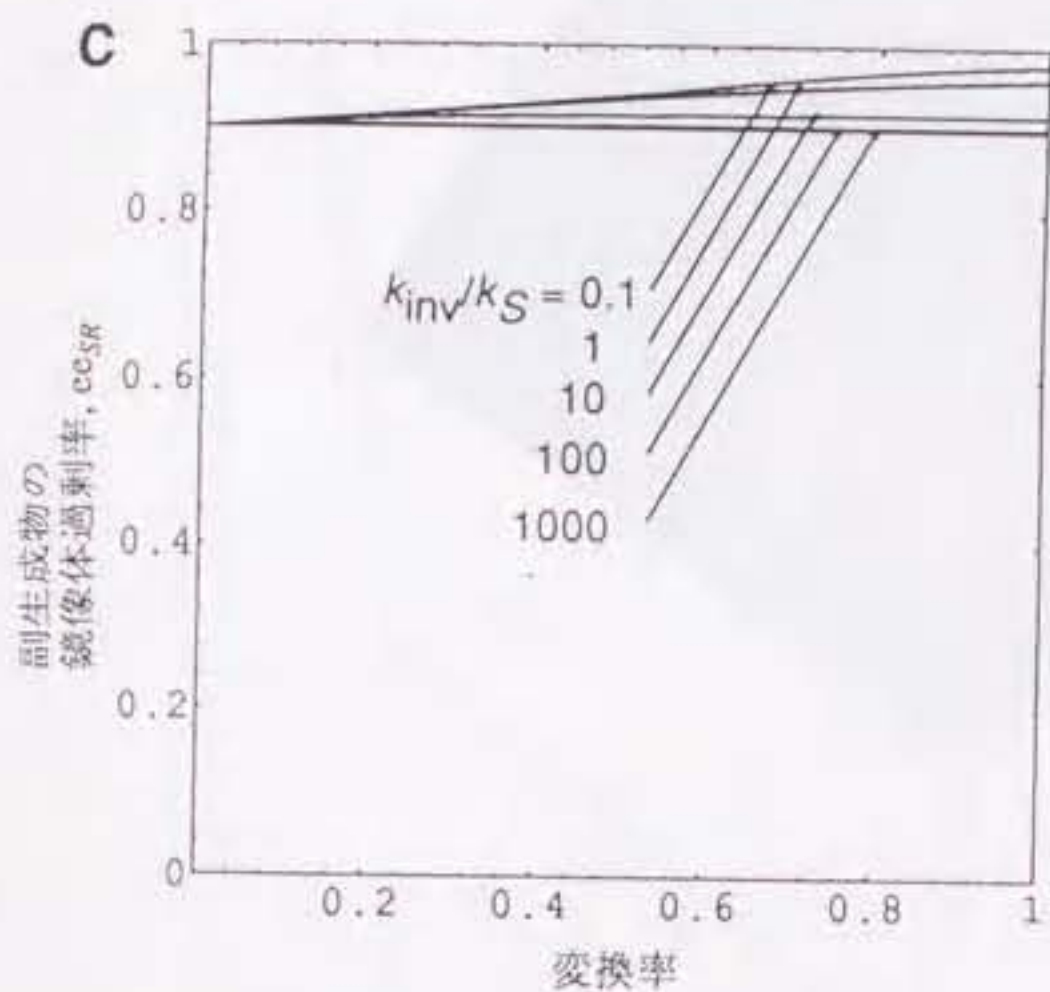
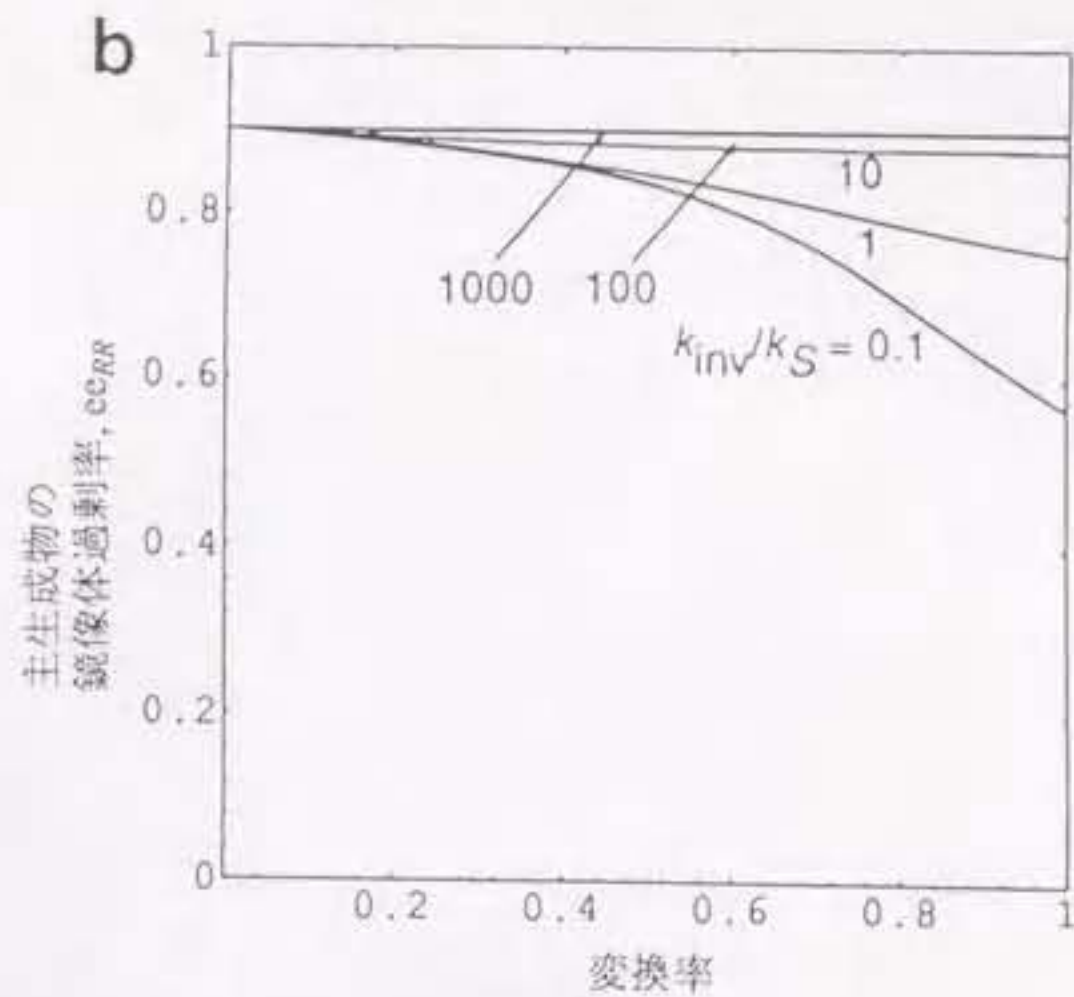
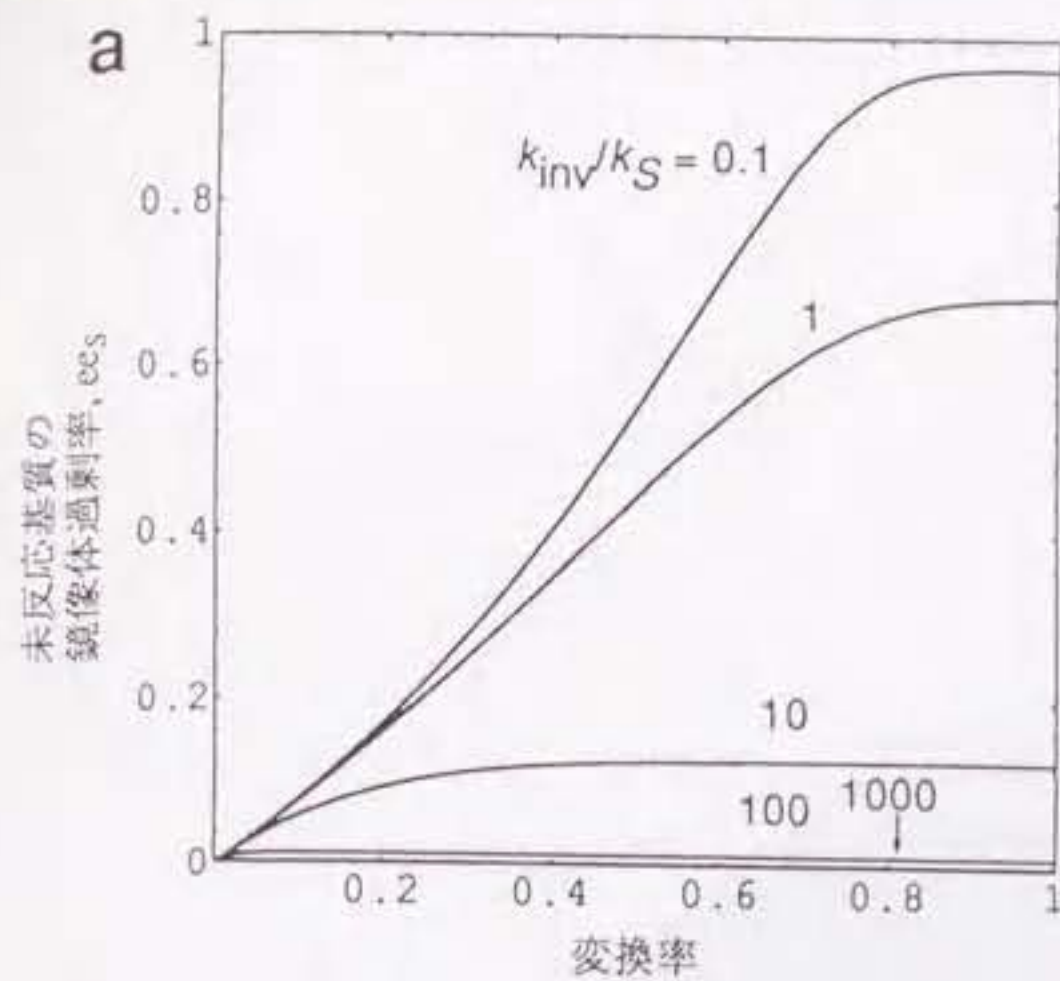


図 5-3. 仮想的な w, x, y, z 値 (0.855, 0.005, 0.095, 0.045)、 k_R/k_S 値 (6.14)、と k_{inv}/k_S 値 (1000, 100, 10, 1, 0.1) を用いる反応のシミュレーション。(横軸：変換率)
 $D = (P_{RR} + P_{SS}) / (P_{RR} + P_{RS} + P_{SR} + P_{SS})$. $SEL = P_{RR} / (P_{RR} + P_{RS} + P_{SR} + P_{SS})$.

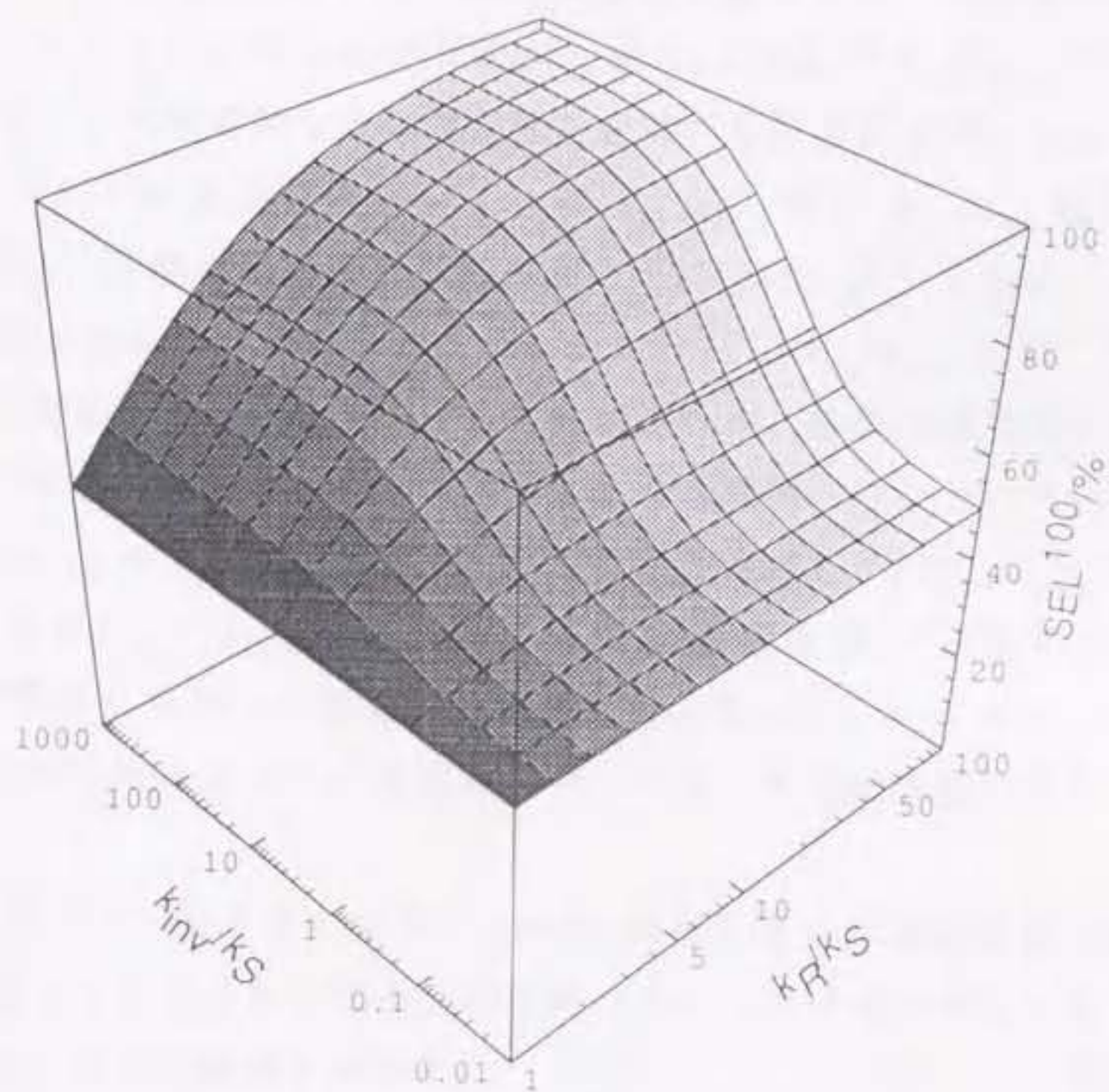


図 5-4. k_R/k_S 値、 k_{inv}/k_S 値、と SEL^{100} の関係をあらわした三次元グラフ。
 $C_{cat} = 10$, $C_{sub} = 10$ としてある。

5-3. 具体的反応の定量的考察

これまで述べてきたように BINAP-Ru 錯体触媒による α 置換 β -ケトエステル類の動的速度論分割は立体選択的有機合成において有力な手段と認識されている。

反応の本質的な選択性は、触媒のキラリティーと基質のキラリティーに基づく立体制御により決定される。これは時間変化に依存しない、各反応固有の立体化学的問題としてとらえることができ、 w, x, y, z および $k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}}$ 比で定量的にあらわされる。この本質的な立体選択性を最終的な結果に反映させるためには速度論パラメーターが重要である。これは $k_{\text{inv}}/k_{\text{slow}}$ 比と $k_{\text{inv}}/k_{\text{fast}}$ 比に相当する。 $k_{\text{inv}}/k_{\text{fast}}$ 比は、立体反転速度と反応速度の比にはほぼ一致するため、立体反転速度の絶対速度を知るのには都合がよい。これに対し $k_{\text{inv}}/k_{\text{slow}}$ 比は、低反応性基質がそのまま反応して選択性を下げる方向に進むか、高反応性基質に変換してから反応するかを表しており、反応の効率とより直接的に結びついている。両者の間には、 $k_{\text{inv}}/k_{\text{slow}} = k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}} \times k_{\text{inv}}/k_{\text{fast}}$ という関係があり、 $k_{\text{inv}}/k_{\text{slow}}$ は本質的選択性をよく反映した $k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}}$ と、立体反転速度と反応速度の比を反映した $k_{\text{inv}}/k_{\text{fast}}$ とをかけあわせた総合的な意味をもっている。いずれにしても、反応条件を変化させることにより、速度論パラメーターを適切な値に設定することが重要である。

表 5-1、表 5-2、表 5-3 には BINAP-Ru 触媒を用いた各種基質の水素化反応の結果を、表 5-4 にはそれぞれの反応の各パラメーターをしめしてある (付録 e)。これらを基に以下に議論を進める。

5-3-1. 2-メチル-3-オキソブタン酸エチル

2-メチル-3-オキソブタン酸エチル (10) のエタノール中の水素化では、エナンチオ選択性は 97 および 98% ee と高いがジアステレオ選択性はほぼ 1:1 と低い (表 5-1, エントリー 2)。相互速度論分割条件下ではシン/アンチ比は 45:55 であるので、この反応の本質的選択性は表 5-4 のエントリー 2 のように w, x, y, z はそれぞれ 0.5485, 0.0083, 0.4387, 0.0045、 D^0 は 55.0%、 ee_p^0 は 98.4%、 SEL^0 は 54.9%、 $k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}} = 1.3$ と計算される。このように本質的選択性が低い場合、反応条件を変化させてもそれ以上高い選択性は望めない。速度論パラメーターは $k_{\text{inv}}/k_{\text{fast}} = 0.020$ 、 $k_{\text{inv}}/k_{\text{slow}} = 0.026$ とやはり低い値であり、 SEL^{100} は 49.5% しかない。

ジクロロメタン中ではジアステレオ選択性が若干改善される。相互速度論分割条件下ではシン/アンチ比は 29:71 になり、本質的選択性は表 5-4 のエントリー

表 5-1. BINAP-Ru 錯体を用いる α 置換 β -ケトエステル類の不斉水素化^{a)}.

番号	基質	BINAP の 絶対配置	H ₂ 気圧	温度, °C	溶媒	生成物の比率 ^{b),c)}			
						シン		アンチ	
						2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>	2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>
1	(±)-10	<i>R</i>	100	50	CH ₂ Cl ₂	29.76	2.24	65.96	2.04
	(±)-10	±	100	50	CH ₂ Cl ₂	29.0		71.0	
2	(±)-10	<i>R</i>	100	25	C ₂ H ₅ OH	49.25	0.75	49.50	0.50
	(±)-10	±	100	25	C ₂ H ₅ OH	44.7		55.3	
3	(±)-22a	<i>R</i>	100	50	CH ₂ Cl ₂	10.46	2.14	81.63	5.77
	(±)-22a	±	100	50	CH ₂ Cl ₂	8.3		91.7	
4	(±)-22a	<i>R</i>	100	25	CH ₃ OH	40.84	0.66	56.92	1.58
	(±)-22a	±	100	25	CH ₃ OH	15.0		85.0	
5	(±)-22c	<i>R</i>	100	50	CH ₂ Cl ₂	1.35	0.05	94.50	4.10
	(±)-22c	±	100	50	CH ₂ Cl ₂	1.3		98.7	
6	(±)-22c	<i>R</i>	100	25	CH ₃ OH	13.96	0.04	82.13	3.87
	(±)-22c	±	100	25	CH ₃ OH	6.2		93.8	
7	(±)-12	<i>S</i>	100	50	CH ₂ Cl ₂	0.32	19.68	11.09	68.91
	(±)-12	±	100	50	CH ₂ Cl ₂	3.0		97.0	
8	(±)-12	<i>S</i>	10	50	CH ₂ Cl ₂	0.36	5.64	3.29	90.71
	(±)-12	±	10	50	CH ₂ Cl ₂	3.0		97.0	
9	(±)-12	<i>R</i>	100	50	C ₂ H ₅ OH	42.55	3.45	50.49	3.51
	(±)-12	±	100	50	C ₂ H ₅ OH	41.0		59.0	
10	(±)-16	<i>R</i>	100	25	CH ₂ Cl ₂	93.38	0.52	6.00	0.10
	(±)-16	±	100	25	CH ₂ Cl ₂	94.3		5.7	
11	(±)-16	<i>R</i>	100	50	CH ₂ Cl ₂	95.73	0.67	3.57	0.03
	(±)-16	±	100	50	CH ₂ Cl ₂	96.8		3.2	
12	(±)-16	<i>R</i>	100	50	CH ₃ OH	48.28	1.72	49.20	0.80
	(±)-16	±	100	50	CH ₃ OH	49.2		50.8	

a) 反応は 0.6—3.4 M の基質と 0.06—0.18 mol% の RuCl₂(binap)(dmf)_n 存在下 2—48 mmol のスケールで行なった。b) ジアステレオマー比は 1—6 は GC 分析にて、7—9 は ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 分析にて、10—12 は HPLC 分析にて決定した。° 鏡像体過剰率は 1—2 は対応する *N*-[(*S*)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバマート体の HPLC 分析にて、3—12 は (*R*)-MTPA エステル体の HPLC 分析にて決定した。

表 5-2. BINAP-Ru 錯体を用いる 1-ブロモ-2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル (30) の不斉水素化^{a)}.

番号	基質	BINAP の 絶対配置	H ₂ , 気圧	温度, °C	溶媒	生成物の比率 ^{d),e)}			
						シン		アンチ	
						1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>	1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>
13 ^{b)}	(±)-30	<i>S</i>	4	25	CH ₃ OH	0.63	89.37	0.03	0.97
c)	(±)-30	±	4	25	CH ₃ OH	93.0		7.0	
14 ^{b)}	(±)-30	<i>S</i>	4	25	CH ₃ OH	1.24	81.76	0.30	16.70
c)	(±)-30	±	4	25	CH ₃ OH	93.0		7.0	

a) 反応は 0.34 M の基質と 0.18 mM の RuCl₂(binap)(dmf)_n 存在下 84 mmol のスケールで行なった. b) 反応は 0.34 M の基質と 0.65 mM の RuCl₂(binap)(dmf)_n 存在下 83 mmol のスケールで行なった. c) 1 mmol のスケールで行なった. d) ジアステレオマー比は ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) および ³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz) 分析にて決定した. e) 鏡像体過剰率は対応する *N*-[(*S*)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバマート体の HPLC 分析にて決定した.

表 5-3. BINAP-Ru 錯体を用いる 1-アセタミド-2-オキソアルキルホスホン酸ジメチル (37) の不斉水素化^{a)}.

番号	基質	BINAP の 絶対配置	H ₂ , 気圧	温度, °C	溶媒	生成物の比率 ^{d),e)}			
						シン		アンチ	
						1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>	1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>	1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>
15 ^{a)}	(±)-37a	<i>R</i>	4	25	CH ₃ OH	96.03	0.97	(2.85)	(0.15)
c)	(±)-37a	±	4	25	CH ₃ OH	98.0		2.0	
16 ^{b)}	(±)-37b	<i>R</i>	4	45	CH ₃ OH	95.55	2.45	(1.90)	(0.10)
c)	(±)-37b	±	4	45	CH ₃ OH	99.0		1.0	

a) 反応は 0.9 M の基質と 0.17 mol% の RuCl₂(binap)(dmf)_n 存在下 4.6 mmol のスケールで行なった. b) 反応は 0.9 M の基質と 1.0 mol% の RuCl₂(binap)(dmf)_n 存在下 1.1 mmol のスケールで行なった. c) 1 mmol のスケールで行なった. d) ジアステレオマー比は ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) および ³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz) 分析にて決定した. e) 鏡像体過剰率は対応する (*R*)-MTPA エステル体の ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) および ³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz) 分析にて決定した.

表 5-4. BINAP-Ru 錯体を用いる不斉水素化反応における動的速度論分割のパラメーター^{a)}

パラメーター

番号	基質	溶媒	w, SEL ⁰	x	y	z	cep ⁰	D ⁰	SEL ¹⁰⁰	C _{cat}	C _{sub}	k _{fast} /k _{slow}	k _{inv} /k _{fast}	k _{int} /k _{slow}
1	(±)-10	CH ₂ Cl ₂	0.6917	0.0235	0.2665	0.0183	0.9485	0.7100	0.6596	21	2.0	2.5	1.6	3.9
2	(±)-10	C ₂ H ₅ OH	0.5485	0.0083	0.4387	0.0045	0.9837	0.5503	0.4950	81	0.82	1.3	0.020	0.026
3	(±)-22a	CH ₂ Cl ₂	0.8840	0.0232	0.0598	0.0330	0.9280	0.9170	0.8163	8.3	4.6	9.8	0.45	4.4
4	(±)-22a	CH ₃ OH	0.8448	0.0098	0.1400	0.0054	0.9873	0.8502	0.5692	47	1.8	5.9	0.040	0.24
5	(±)-22c	CH ₂ Cl ₂	0.9490	0.0005	0.0125	0.0380	0.9230	0.9870	0.9450	25	76	19	5.6	105
6	(±)-22c	CH ₃ OH	0.9208	0.0005	0.0616	0.0171	0.9635	0.9379	0.8213	86	24	12	0.25	3.0
7	(±)-12	CH ₂ Cl ₂	0.9556	0.0044	0.0256	0.0144	0.9703	0.9700	0.6880	20	11	24	0.029	0.69
8	(±)-12	CH ₂ Cl ₂	0.9547	0.0038	0.0262	0.0153	0.9685	0.9700	0.9071	21	12	23	0.36	8.2
9	(±)-12	C ₂ H ₅ OH	0.5593	0.0382	0.3717	0.0307	0.8959	0.5900	0.5049	13	1.1	1.5	0.27	0.41
10	(±)-16	CH ₂ Cl ₂	0.9382	0.0010	0.0560	0.0048	0.9898	0.9430	0.9338	104	9.0	15	6.1	92
11	(±)-16	CH ₂ Cl ₂	0.9620	0.0003	0.0317	0.0060	0.9876	0.9680	0.9573	130	24	26	3.6	94
12	(±)-16	CH ₃ OH	0.4745	0.0079	0.5001	0.0175	0.9289	0.4920	0.4828	42	1.5	0.93	—	—
13	(±)-30	CH ₃ OH	0.9257	0.0032	0.0668	0.0043	0.9908	0.9300	0.8937	66	4.4	13	0.88	12
14	(±)-30	CH ₃ OH	0.9250	0.0034	0.0666	0.0050	0.9892	0.9300	0.8176	60	4.5	13	0.21	2.8
15	(±)-37a	CH ₃ OH	0.9737	0.0015	0.0185	0.0063	0.9871	0.9800	0.9603	43	15	39	0.85	34
16	(±)-37b	CH ₃ OH	0.9784	0.0010	0.0090	0.0116	0.9766	0.9900	0.9555	27	35	48	0.41	20

a) 反応条件は表 5-1、表 5-2、表 5-3 のそれぞれの番号に対応する。

1のように D^0 は 71.0%、 ee_p^0 は 94.9% で SEL^0 は 69.2% になる。速度論パラメーターは $k_{inv}/k_{fast} = 1.6$ 、 $k_{inv}/k_{slow} = 3.9$ と比較的よいために初期の選択性が保たれ SEL^{100} は 66.0% になる。この水素化ではエタノール中では触媒制御 $C_{cat} = 81$ 、基質制御 $C_{sub} = 0.82$ 、ジクロロメタン中では $C_{cat} = 21$ 、 $C_{sub} = 2.0$ と基質制御が極端に低く、これがジアステレオ選択性の低下を導き、選択性が低い原因となっている (図 5-5)。

5-3-2. 2-クロロ-3-オキソブタン酸エチル

2-クロロ-3-オキソブタン酸エチル (12) のエタノール中の水素化ではジアステレオ選択性が低いため本質的選択性が低く D^0 は 59.0%、 ee_p^0 は 89.6%、 SEL^0 は 55.9%、 $k_{fast}/k_{slow} = 1.5$ しかない (表 5-1, 表 5-4, エントリー 9)。

しかし、この反応をジクロロメタン中で行なうと本質的選択性は D^0 は 97.0%、 ee_p^0 は 97.0%、 SEL^0 は 95.6%、 $k_{fast}/k_{slow} = 24$ と非常に高くなる。標準的条件 (水素 100 気圧、基質 0.61 mol dm^{-3} 、触媒 1.3 mmol dm^{-3}) では水素化がかなり速く進行し k_{inv}/k_{slow} 値は 0.69 となってしまう D^{100} は 80.0%、 SEL^{100} は 69% まで低下する (表 5-4, エントリー 7)。先の理論で計算すると、水素化速度を遅くして k_{inv}/k_{slow} 値を 10 倍程度改善すれば十分な選択性が得られると予想された。そこで、水素圧を 10 気圧まで下げ再び反応を行なうと k_{inv}/k_{slow} 値は約 12 倍改善され 8.2 となりほぼ計算通り D^{100} は 94.0%、 SEL^{100} は 90.7% まで向上した (エントリー 8, 図 5-6)。

5-3-3. 2-(ベンズアミドメチル)-3-オキソブタン酸メチル

ベンズアミドメチル基が置換した基質 16 の水素化はジクロロメタン中での本質的選択性は高く D^0 は 94.3%、 ee_p^0 は 99.0%、 SEL^0 は 93.8%、 k_{fast}/k_{slow} は 6.1 となっている (図 5-7)。また、基質両鏡像体の相互変換の速度も十分に速い。速度論パラメーターは $k_{inv}/k_{fast} = 6.1$ 、 $k_{inv}/k_{slow} = 92$ であり、 SEL^{100} は 93.4% に達する (表 5-4, エントリー 10)。触媒中の (R)-BINAP 配位子をややかさ高い (R)-3,5-XylylBINAP に変えるとシン選択性は $D^0 = 96.8\%$ に向上し SEL^0 は 96.2%、 SEL^{100} も 95.7% に上昇する (エントリー 11)。メタノール中で反応を行なった場合、ジアステレオ選択性は大きく減少し 93% ee の (S,R)-17 と 97% ee の (R,R)-17 を 1:1 で与える (エントリー 12)。メタノール中で選択性が低い原因は速度論的要因ではなく、本質的な選択性が低いためで D^0 は 49.2%、 ee_p^0 は 92.3%、 SEL^0 と SEL^{100} は両方とも 48% にとどまっている。

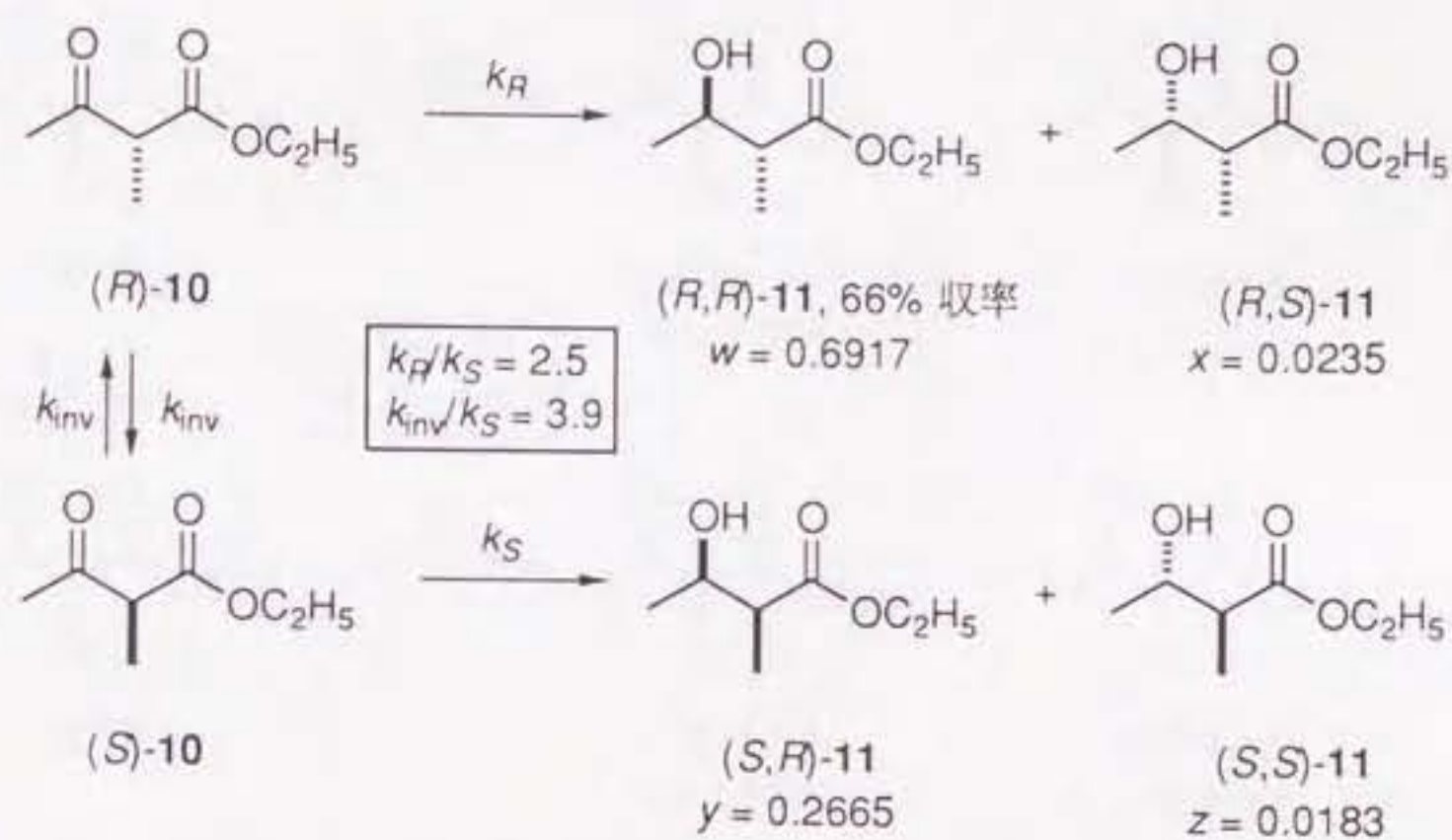


図 5-5. (R) -BINAP-Ru(II) 錯体 (1.1 mmol dm^{-3}) を触媒に用いる 2-メチル-3-オキソブタン酸エチル (**10**) (0.7 mol dm^{-3}) のジクロロメタン中 100 気圧、 50°C 、60 時間の水素化反応。

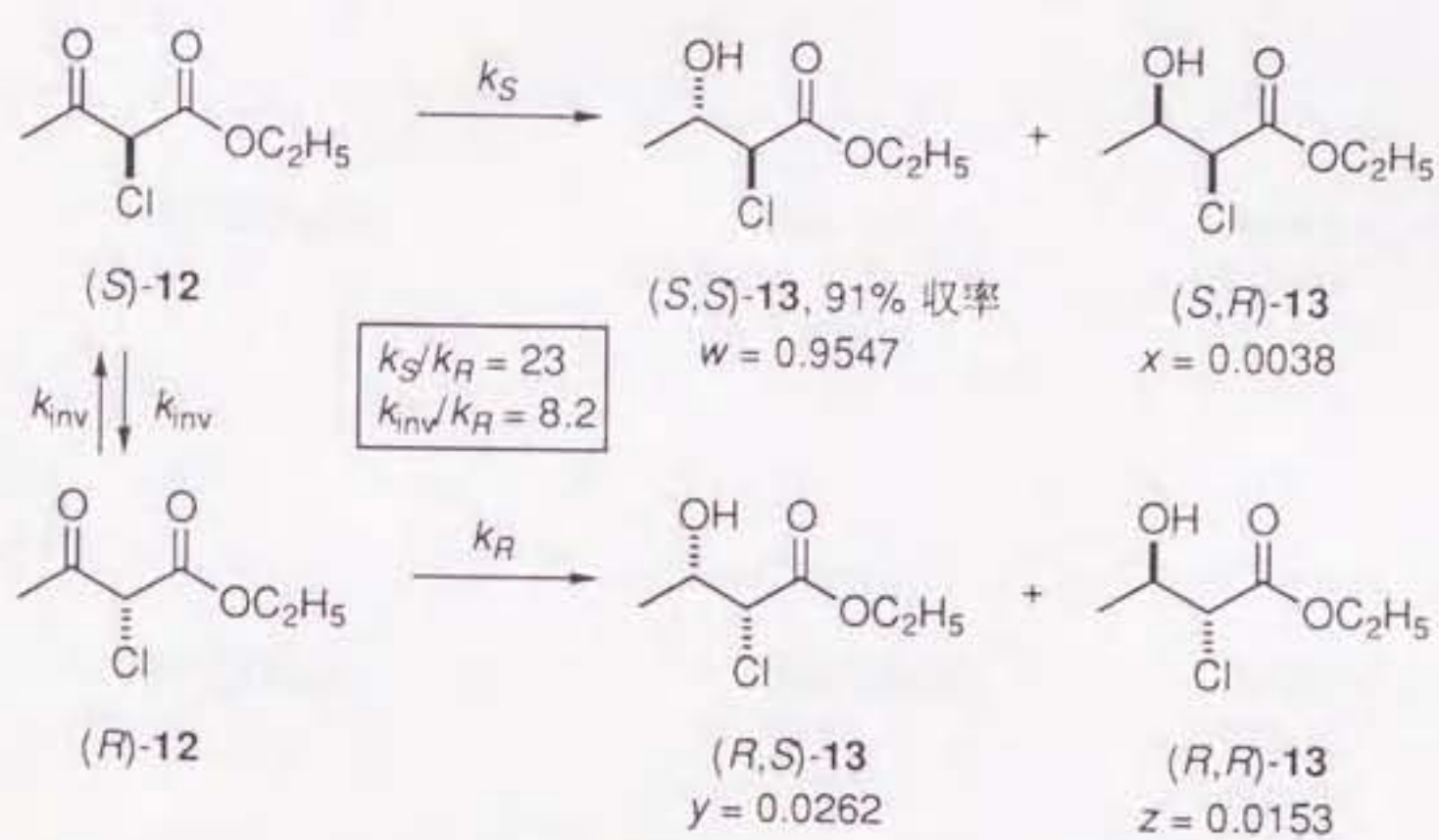


図 5-6. (S)-BINAP-Ru(II) 錯体 (1.3 mmol dm^{-3}) を触媒に用いる 2-クロロ-3-オキソブタン酸エチル (12) (0.7 mol dm^{-3}) のジクロロメタン中 10 気圧、50 °C、160 時間の水素化反応.

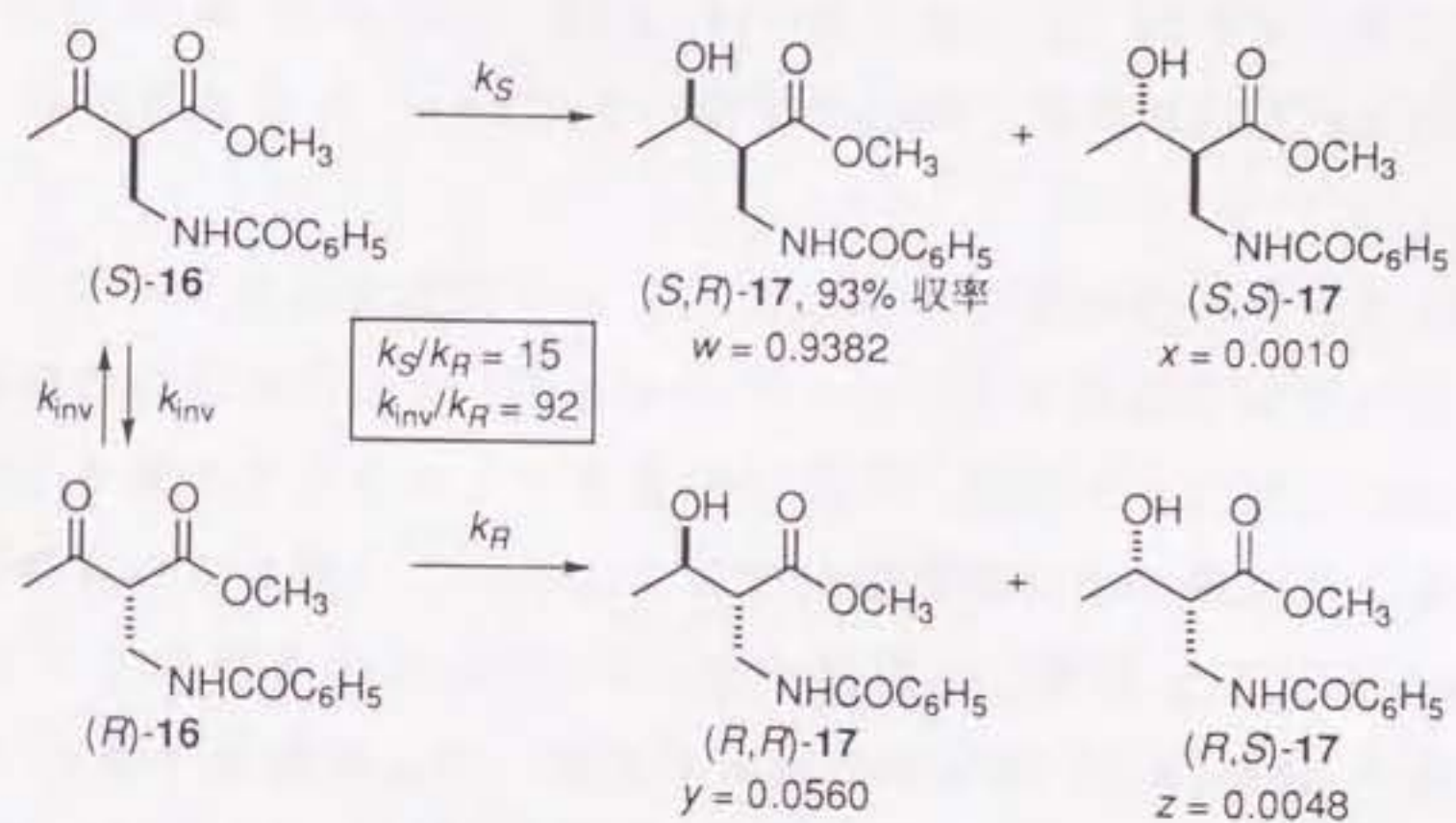


図 5-7. (R)-BINAP-Ru(II) 錯体 (1.3 mmol dm^{-3}) を触媒に用いる 2-(ベンズアミドメチル)-3-オキソブタン酸メチル (**16**) (0.2 mol dm^{-3}) のジクロロメタン中 100 気圧、 50°C 、40 時間の水素化反応。

5-3-4. 2-(アルコキシカルボニル) シクロアルカノン

七員環ケトン基質 **22a** のメタノール中の水素化では、本質的選択性は比較的高く D^0 は 85.0%、 ee_p^0 は 98.7%、 SEL^0 は 84.5%、 k_{fast}/k_{slow} は 5.9 となっている (表 5-4, エントリー 4)。しかし、速度論パラメーターは $k_{inv}/k_{fast} = 0.04$, $k_{inv}/k_{slow} = 0.24$ と低く、反応終了時の選択性は D^{100} は 58.0%、 ee_p^{100} は 94.6%、 SEL^{100} は 56.9% と主にジアステレオ選択性が大きく低下している。溶媒をメタノールからジクロロメタンに変えることによって、速度論パラメーターが 1 ケタ改善され $k_{inv}/k_{fast} = 0.45$, $k_{inv}/k_{slow} = 4.4$ となる (表 5-4, エントリー 3)。本質的選択性も多少改善され、 D^0 は 91.7%、 ee_p^0 は 92.8%、 SEL^0 は 88.4%、 k_{fast}/k_{slow} は 9.8 となっている。その結果反応終了時の SEL^{100} は 81.6% に上昇する。

これらメタノールおよびジクロロメタン中での反応をモデルとして選び、実験値と理論値の比較を行った (図 5-9)^{75,101}。この系では反応初期に比べ最終的な選択性がかなり低下するため、その変化の様子を追跡するには、反応を通して選択性が一定のものより適している。ここでは変換率による選択性の変化を調べる目的でサンプリングを行なうため、やや高濃度 (基質 2.7 mol dm^{-3} 、触媒 2.6 mmol dm^{-3}) 条件を設定した。図 5-9 には主生成物 (*R,R*)-**23a** の鏡像体過剰率、副生成物 (*S,R*)-**23a** の鏡像体過剰率、ジアステレオ選択性、主生成物 (*R,R*)-**23a** の生成物全体における割合を基質 **22a** の変換率を横軸にとって表現してある。表 5-4 のエントリー 3 と 4 のパラメーターを用いたコンピューターシミュレーション (実線) では、(*R,R*)-**23a** の鏡像体過剰率の減少、(*S,R*)-**23a** の鏡像体過剰率の上昇が図に描かれているように予想できるが、実測値 (点) と比べてみるとよく一致していることがわかる。SEL 値の変化についてもよく一致している。

反応をジクロロメタン中やや低濃度 (基質 1.1 mol dm^{-3} 、触媒 1.1 mmol dm^{-3}) で行なうとさらに速度論的要因は改善され シン/アンチ比は 7:93、 SEL^{100} は 90% に達する。

2-(メトキシカルボニル) シクロペンタノン (**23c**) は **23a** とは環の大きさが異なるだけだが、同様の条件では立体反転速度は相対的に 1 ケタ速くなる (表 5-4, エントリー 5, 6)。メタノール中での本質的選択性は **23a** より高く D^0 は 93.8%、 ee_p^0 は 96.4%、 SEL^0 は 92.1%、 k_{fast}/k_{slow} は 12 となっている。速度論パラメーターは $k_{inv}/k_{fast} = 0.25$, $k_{inv}/k_{slow} = 3.0$ となり SEL^{100} は 82% になる。

ジクロロメタン中では D^0 は 98.7%、 ee_p^0 は 92.3%、 SEL^0 は 94.9%、 k_{fast}/k_{slow} は 19 とかなり高い値となっている。さらに、速度論パラメーターは $k_{inv}/k_{fast} = 5.6$ 、 $k_{inv}/k_{slow} = 105$ と非常に高く SEL^{100} は 94.5% に達する (図 5-10)。ジクロロメタン中では反応を通してほとんど選択性が低下しない理想的な条件が達成されている。

5-3-5. 1-ブロモ-2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル

ラセミ体のブロモ置換ケトホスホン酸エステル **30** の水素化は、メタノール中 25 °C、4 気圧で (*S*)-BINAP-Ru 触媒を用いて行なうと目的化合物 (*R,S*)-**32** を得ることができる。しかし、基質の立体反転速度はそれほど速くなく、通常の濃度条件で水素化するとジアステレオ選択性は相互速度論分割条件下での値 ($D^0 = 93.0\%$) より大きく低下する ($D^{100} = 70-80\%$)。水素化速度を抑えるためジクロロメタン中で水素化を行なうと脱ブロモ体の生成量が増えるため望ましくない。また、 β -ケトホスホン酸エステルの水素化では、水素圧は選択性や反応性にほとんど影響を与えない。したがって反応速度の制御は、触媒濃度の変化により行なう必要がある。速度論パラメーターは触媒の濃度をやや薄くすると (基質 0.34 mol dm^{-3} 、触媒 $0.65 \text{ mmol dm}^{-3}$) $k_{inv}/k_{fast} = 0.21$ 、 $k_{inv}/k_{slow} = 2.8$ になり (表 5-4, エントリー 13)、さらに薄くすると (基質 0.34 mol dm^{-3} 、触媒 $0.18 \text{ mmol dm}^{-3}$) $k_{inv}/k_{fast} = 0.88$ 、 $k_{inv}/k_{slow} = 12$ まで向上した。この条件では、本質的な選択性 $SEL^0 = 92.6\%$ は最後までよく保たれ SEL^{100} は 89.4%、 D^{100} は 90.0% に達する (図 5-11、表 5-4, エントリー 14)^{94,101}。

5-3-6. 1-アセトアミド-2-オキソアルキルホスホン酸ジメチル

アセトアミド基が置換したケトホスホン酸エステル **37a** および **37b** の水素化では、シン体である (*1R,2R*)-**38** が高い選択性 (**38a**: シン/アンチ = 97:3、> 98% ee、**38b**: シン/アンチ = 98:2、95% ee) で得られる。 SEL^{100} は **38a** で 96.0%、**38b** で 95.6% と極めて高い (表 5-3, 表 5-4, エントリー 15, 16)。ごく少量生成するアンチ体は (*1S,2R*)-**38** が主生成物で、>90% ee である。ここでは 90% ee と仮定して計算した。本質的選択性は **37a** で D^0 は 98.0%、 ee_p^0 は 98.7%、 SEL^0 は 97.4%、 k_{fast}/k_{slow} は 39、**37b** で D^0 は 99.0%、 ee_p^0 は 97.6%、 SEL^0 は 97.8%、 k_{fast}/k_{slow} は 48 と十分に高い。速度論パラメーターは **37a** で $k_{inv}/k_{fast} = 0.85$ 、 $k_{inv}/k_{slow} = 34$ 、**37b** で $k_{inv}/k_{fast} = 0.41$ 、 $k_{inv}/k_{slow} = 20$ と大きく反応速度の調整は必要ない (図 5-12)⁹⁹。立体反転の絶対速度はブロモ置換基質 **30** より 1-2 ケタ速いと思われる。

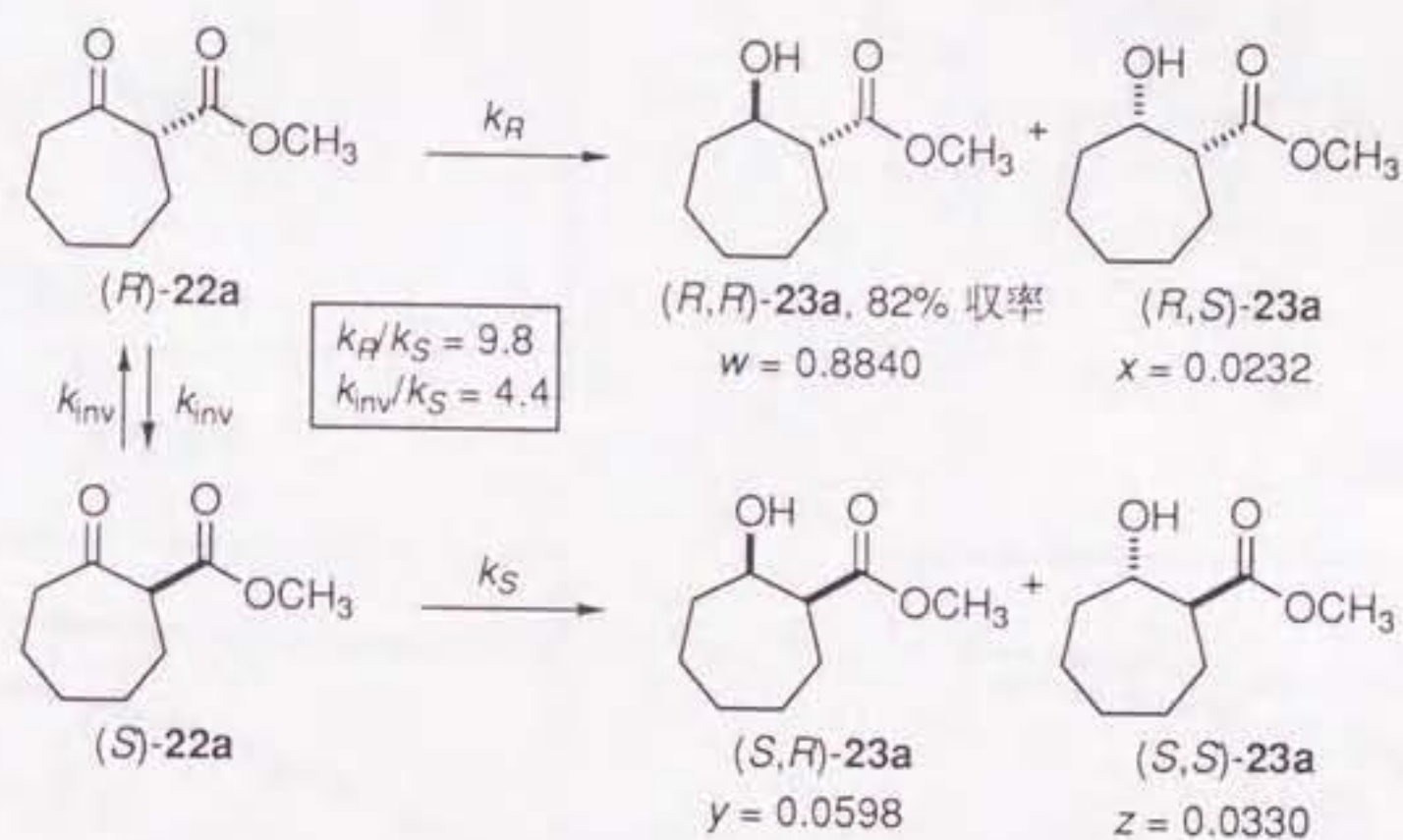


図 5-8. (R)-BINAP-Ru(II) 錯体 (2.6 mmol dm^{-3}) を触媒に用いる 2-(メトキシカルボニル) シクロヘプタノン (**22a**) (2.7 mol dm^{-3}) のジクロロメタン中 100 気圧、50 °C、96 時間の水素化反応.

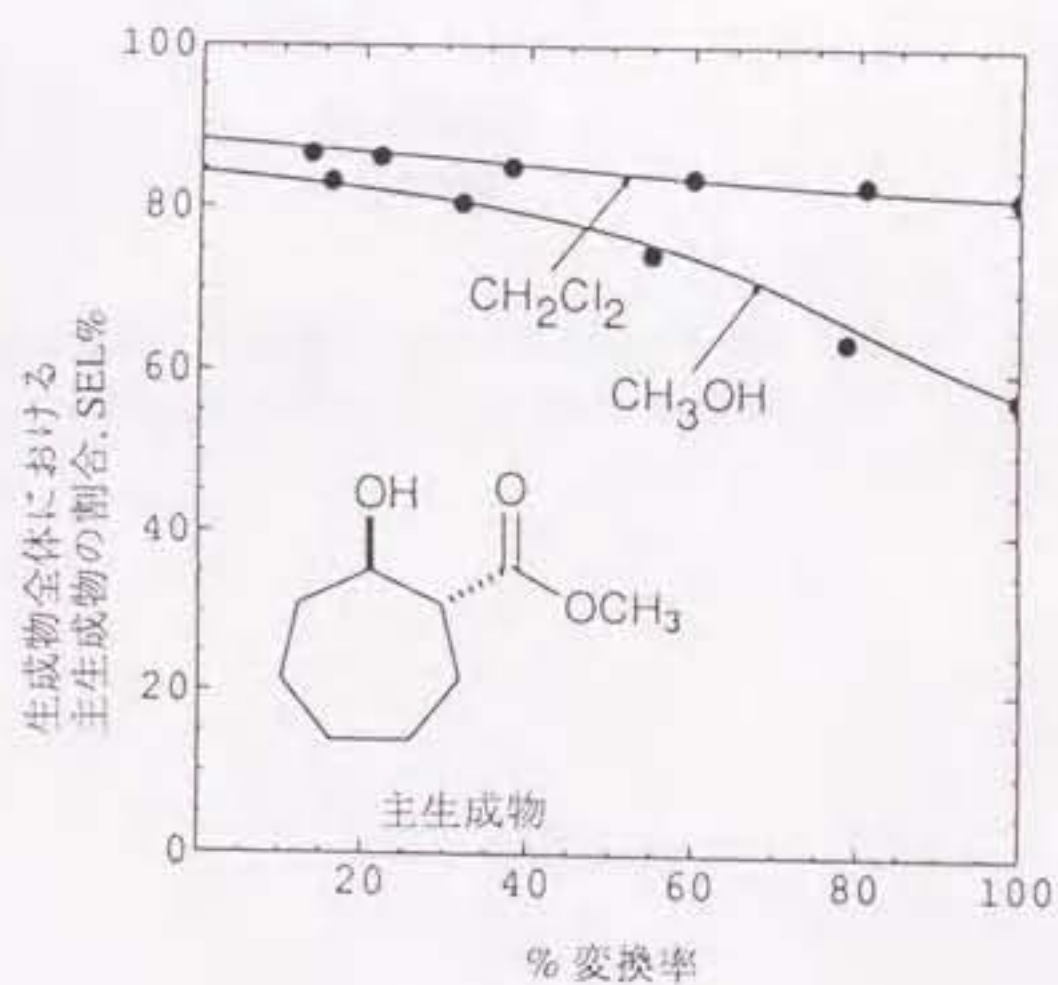
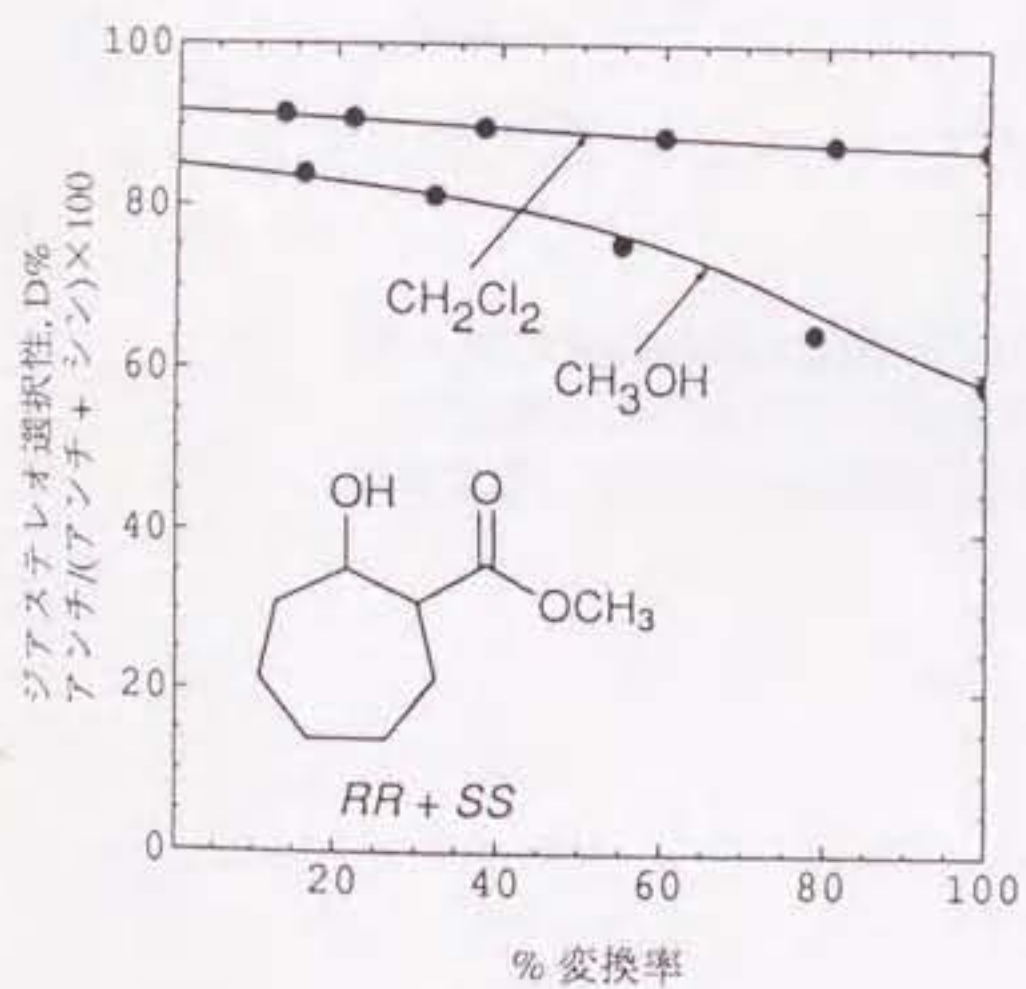
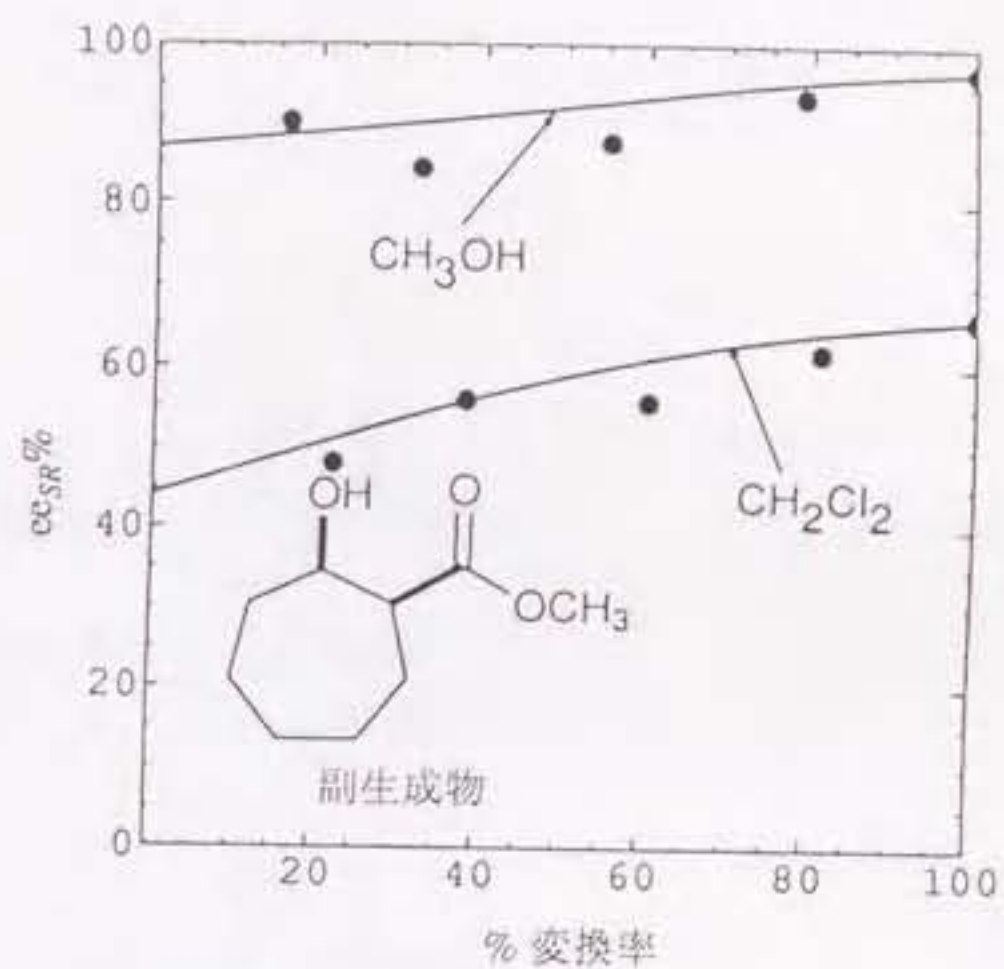
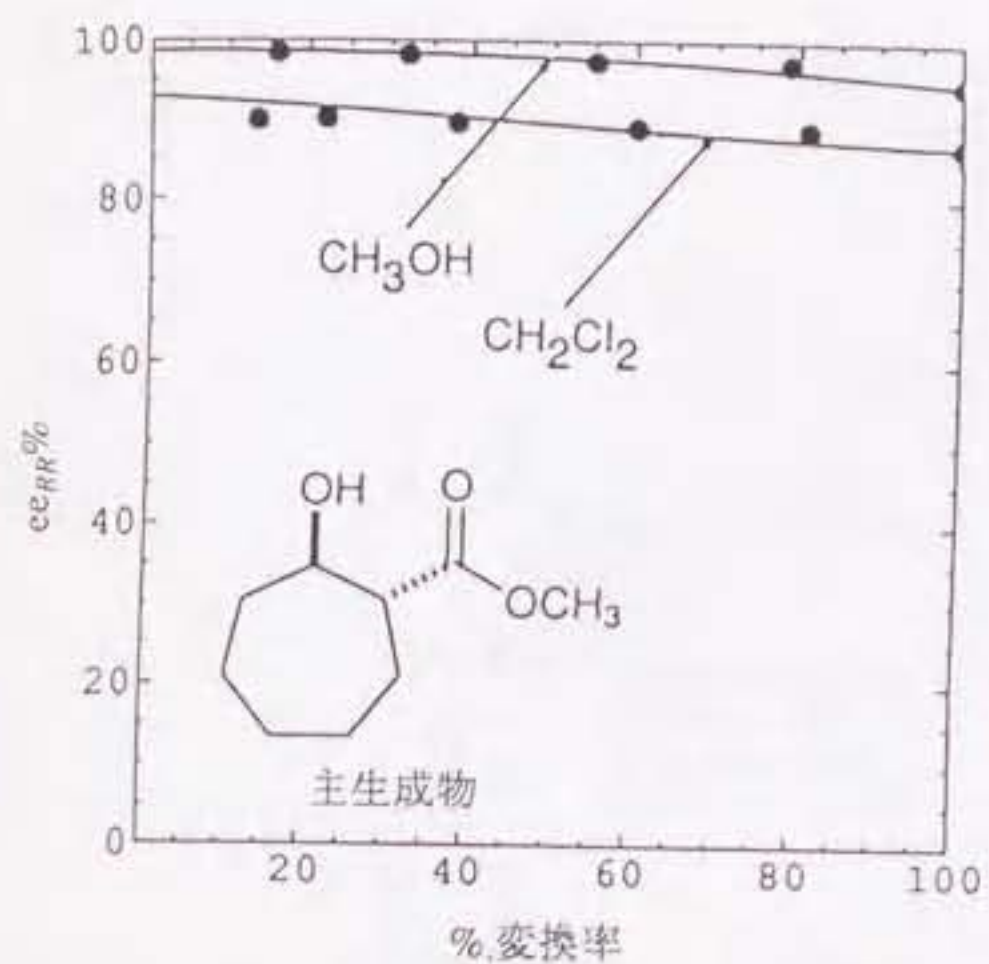


図 5-9. BINAP-Ru(II) 錯体を用いる 2-(メトキシカルボニル) シクロヘプタノン (22a) の水素化におけるシミュレーションと実験値の比較. (横軸: 変換率)
実線: シミュレーション、点: 実験値.

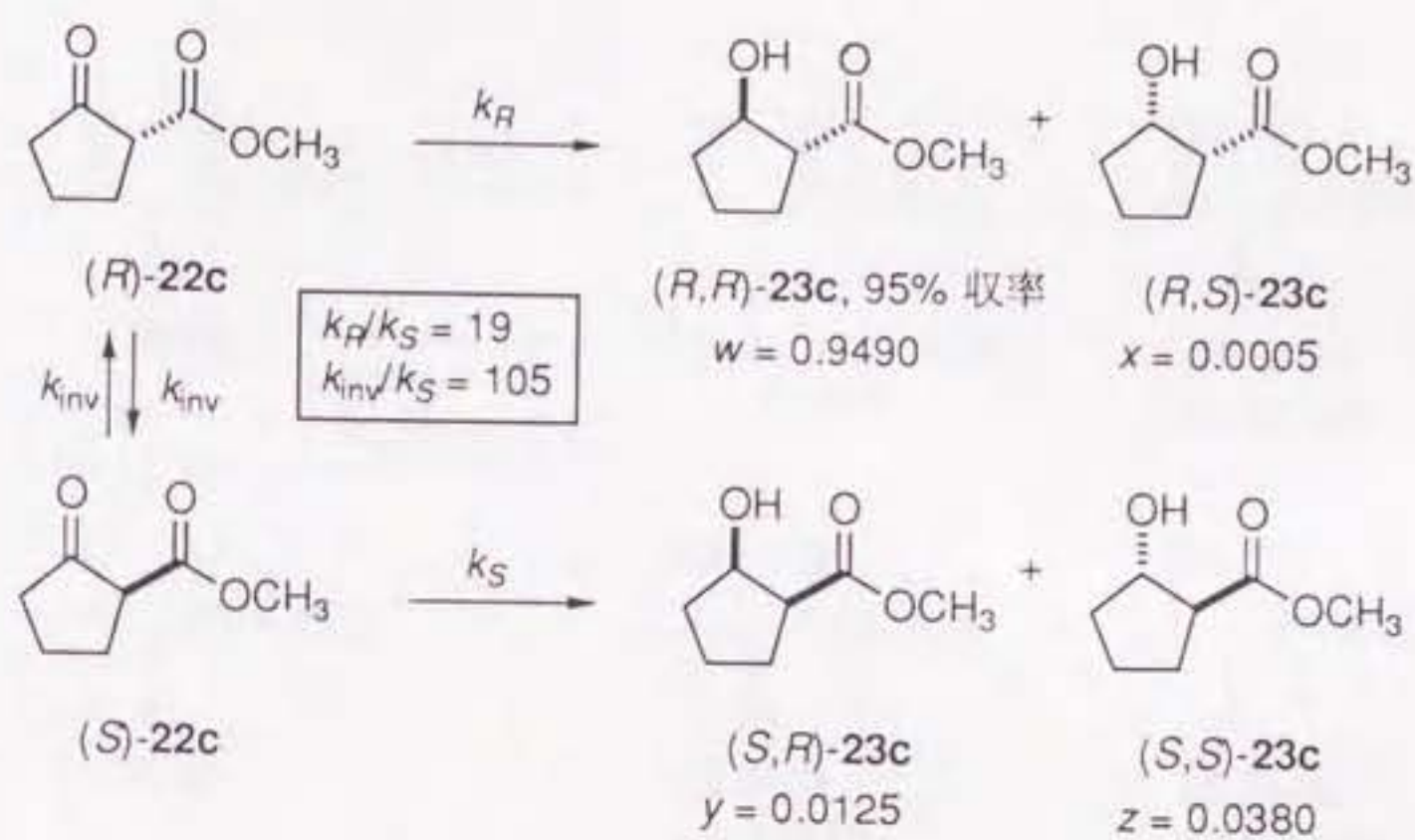


図 5-10. (R) -BINAP-Ru(II) 錯体 (1.9 mmol dm^{-3}) を触媒に用いる 2-(メトキシカルボニル)シクロペンタノン (**22c**) (3.4 mol dm^{-3}) のジクロロメタン中 100 気圧、 50°C 、60 時間の水素化反応.

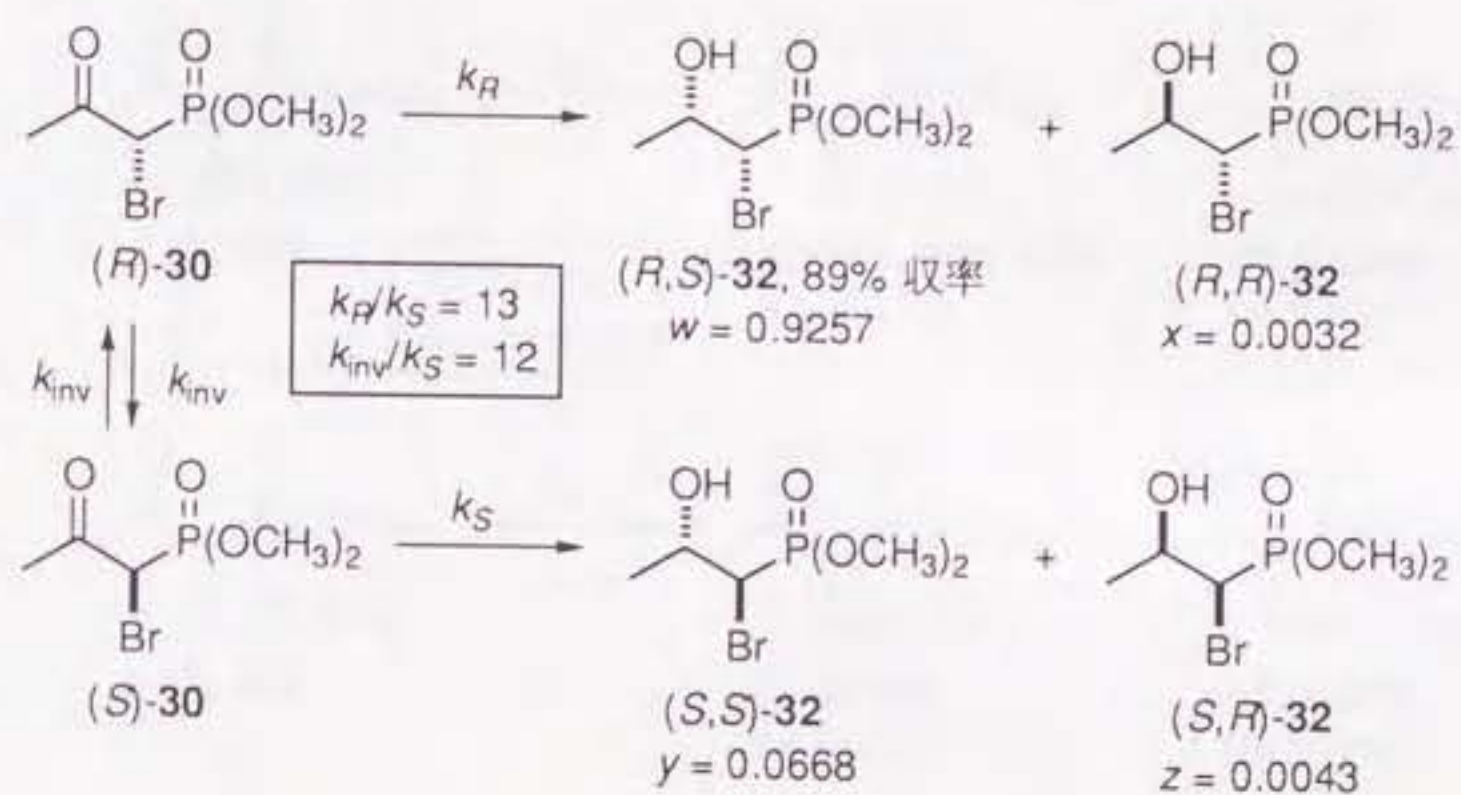


図 5-11. (*R*)-BINAP-Ru(II) 錯体 ($0.18 \text{ mmol dm}^{-3}$) を触媒に用いる 1-ブ
ロモ-2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル (**30**) (0.34 mol dm^{-3}) のメタ
ノール中 4 気圧、25 °C、100 時間の水素化反応.

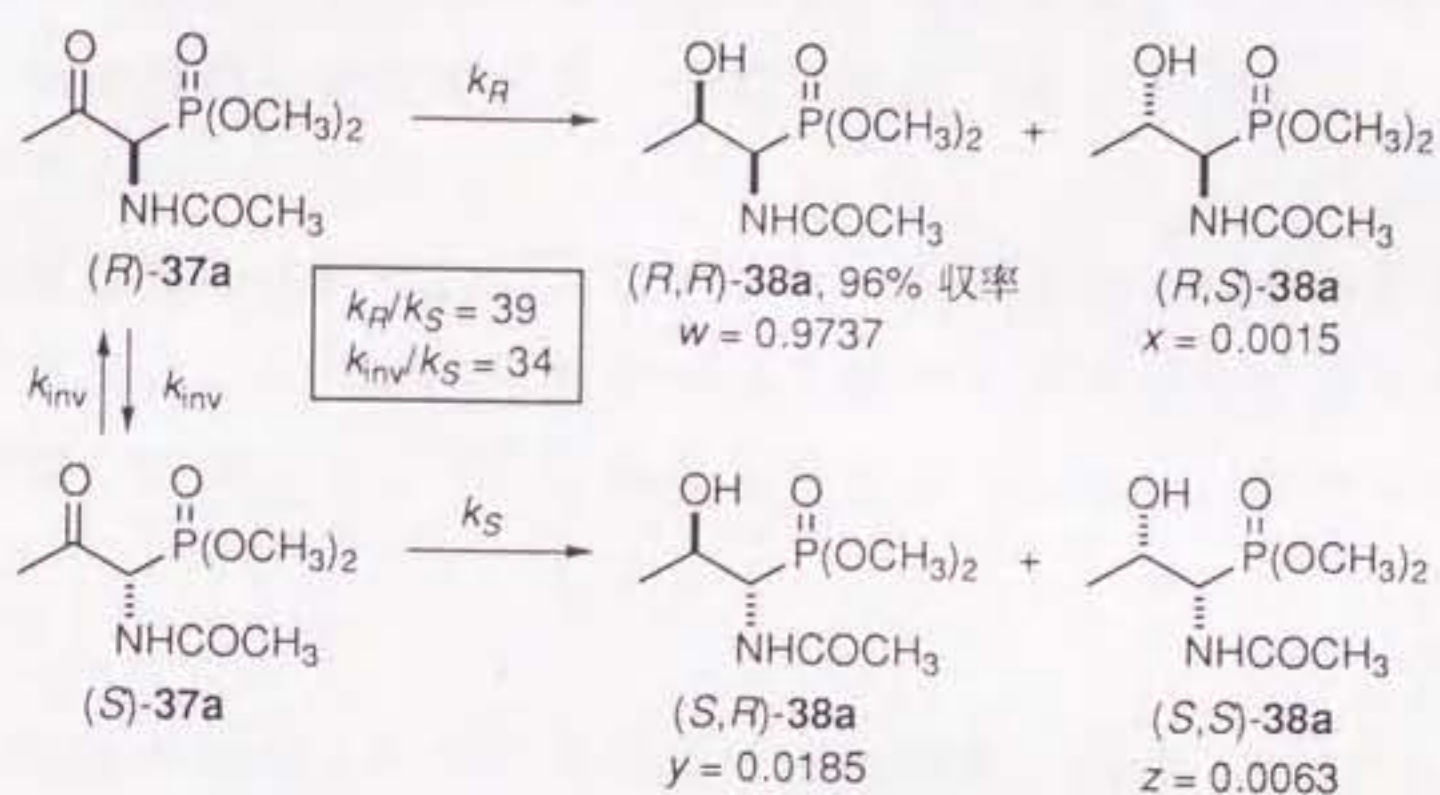


図 5-12. (R)-BINAP-Ru 錯体 (1.5 mmol dm^{-3}) を用いる 1-アセトアミド-2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル (37a) (0.91 mol dm^{-3}) のメタノール中 4 気圧、25 °C、42 時間の水素化反応.

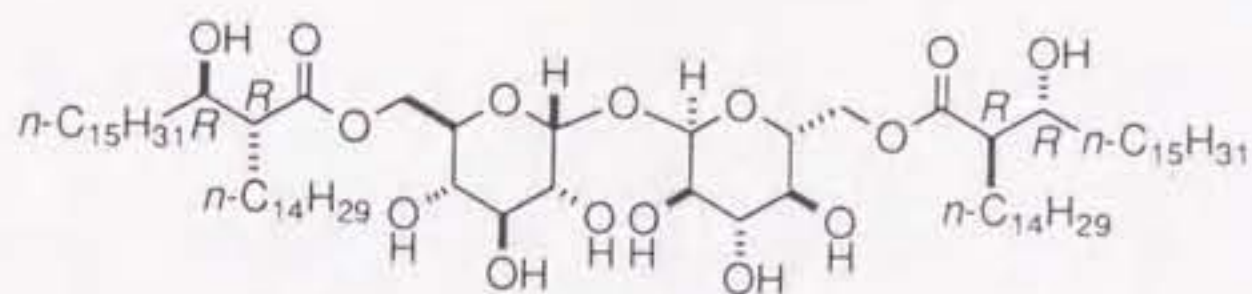
結論

以上、動的速度論分割反応について、合成化学的、反応論的、速度論的側面から考察してきた。動的速度論分割反応で高い選択性を得るためには、 ee_p^0 、 D^0 、 SEL^0 などで表される本質的な選択性が高いことが前提条件となる。これは、化学的および生物化学的な各反応系の構造的要因によって主に決定される。さらに、反応の効率は速度論パラメーターによって大きな影響を受ける。反応の初期と比べて最終段階になって立体選択性が低下している場合には、本質的な選択性を結果に反映させるために適切な反応条件を設定する必要がある。反応全体としての効率は基質や反応剤や触媒の濃度や比率、溶媒、温度、などを選ぶことによって改善することができる。

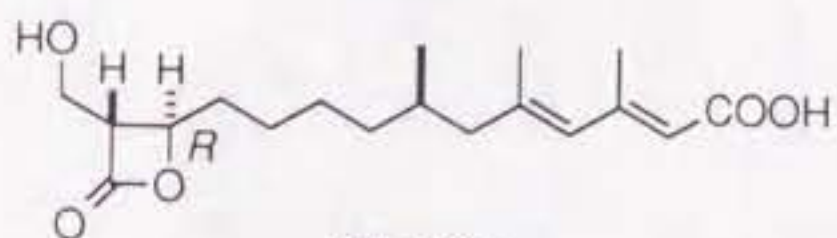
今までは、高選択性獲得は試行錯誤的なアプローチによって行なわれることが多かった。その意味で、ここで述べた数学的取り扱いとグラフ化による評価システムは、動的速度論分割反応における適切な条件設定に大きく貢献するものと考えられる。

最後に、本水素化法を利用した動的速度論分割の例をしめす(表 5-5)。 α -クロロ置換の基質の応用例として、 β 位にフェニル基が置換した α -クロロ β -ケトエステルの水素化が報告されており、ジクロロメタン中では同様にアンチ体を得られる(表 5-5, エントリー 13)^{74c}。アルコール中ではシン体を得られるが、低い不斉収率に留まっている。環状基質の水素化法の応用例として基質の環状構造の中に芳香環を含む例が報告されている(表 5-5, エントリー 27—29)¹³¹。この反応ではパン酵母法で得られるシン化合物ではなく、アンチ化合物が得られる特徴がある(表 1-2, エントリー 14, 15, 18—21)。

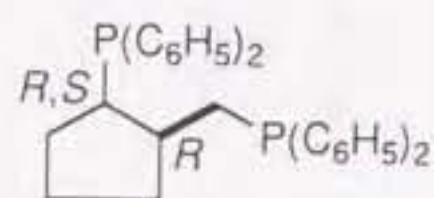
これらの反応はトレハロース、ジコリノミコラート(66)¹²⁹、HMG-CoA 合成阻害剤 1233 A(67)¹³⁰、不斉ジホスフィン 68¹³²、ロキサチシン(69)¹²⁷などの合成に応用されている(図 5-13)。また、基質が光学的に不安定なジアステレオマーの混合物の場合でも成功例がみられ、カルバサイクリン 70⁶⁷の合成中間体の合成、不斉ジホスフィン 71¹³³の合成に利用されている。さらに、 α -アミド置換基をもつ基質の水素化は、天然および非天然のトレオニン(72)型化合物、抗パーキンソン病薬である 3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)セリン(L-DOPS)(73)⁶⁶、ビフェノマイシン A(74)¹²⁸の合成に応用されている。



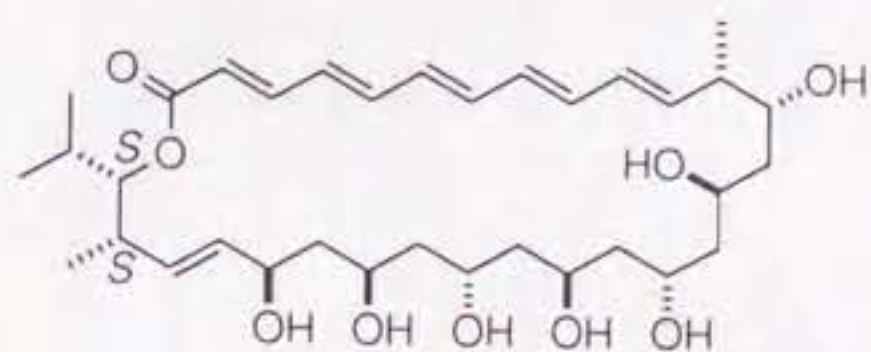
66 トレハロース、ジコリノミコラート



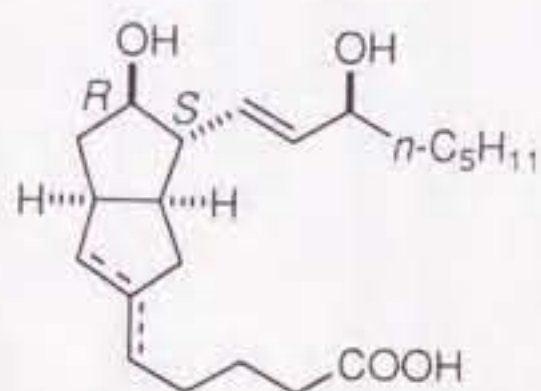
67 1233A



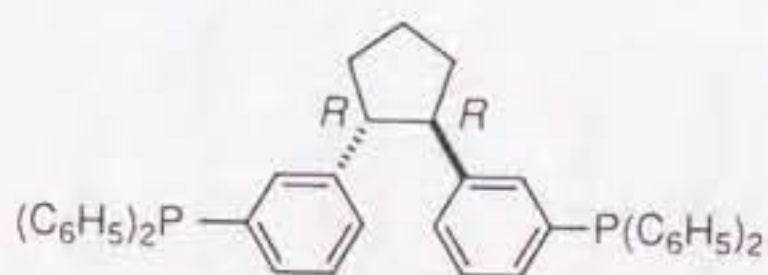
シス体およびトランス体
68



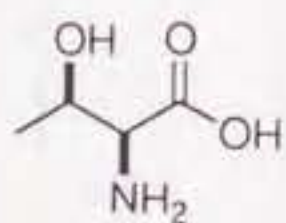
69 ロキサチシン



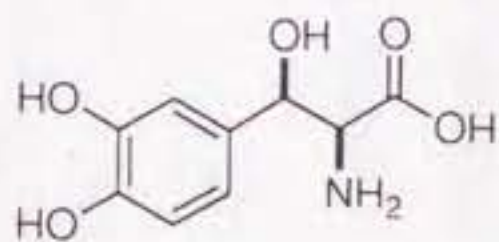
70 カルバサイクリン



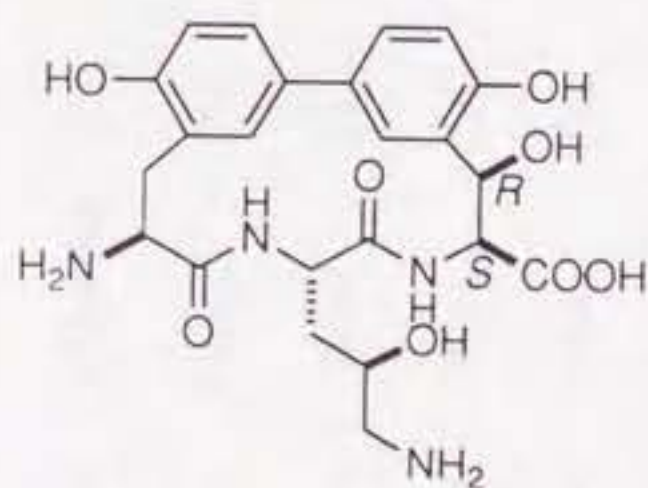
71



72 L-トレオニン



73 L-DOPS



74 ビフェノマイシン A

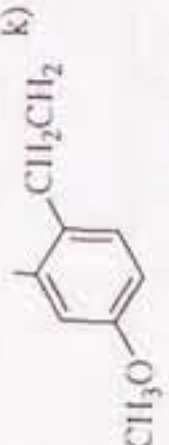
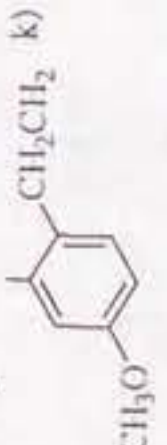
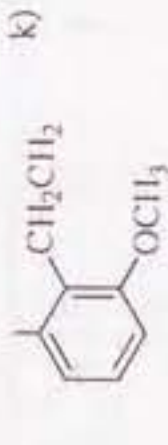
図 5-13. BINAP-Ru 水素化法を用いる動的速度論分割の応用例.

表 5-5. BINAP-Ru 不斉水素化法を用いる動的速度論分割の例.



番号	基質 ^{a)}			手法	生成物				文献
	R ¹	R ²	R ³		% 収率	% ee (絶対配置)			
						シン/アンチ	シン	アンチ	
1	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H ₂ /(<i>R</i>)-BINAP-Ru(II) /CH ₂ Cl ₂	100 ^{b)}	32:68	86 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)	94 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)	67)
2	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H ₂ /(<i>R</i>)-BINAP-Ru(II) /C ₂ H ₅ OH	100 ^{b)}	50:50	97 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)	98 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)	67)
3	CH ₃	CH ₂ NHBz	CH ₃	H ₂ /(<i>R</i>)-BINAP-Ru(II) /CH ₂ Cl ₂	100 ^{b)}	94:6	99 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)	97 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)	66,75)
4	CH ₃	CH ₂ NHBz	CH ₃	H ₂ /(<i>R</i>)-BINAP-Ru(II) ^{d)} /CH ₂ Cl ₂	100 ^{b)}	96:4	99 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)	98 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)	66,75)
5	CH ₃	CH ₂ NHBz	CH ₃	H ₂ /(<i>R</i>)-BINAP-Ru(II) ^{e)} /CH ₂ Cl ₂ -CH ₃ OH	55 ^{b)}	99:1	99 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)	— ^{c)}	66,75)
6	CH ₃	CH ₂ NHBz	CH ₃	H ₂ /(<i>R</i>)-BINAP-Ru(II) /CH ₃ OH	100 ^{b)}	50:50	93 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)	97 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)	75)
7	CH ₃	NHAc	CH ₃	H ₂ /(<i>R</i>)-BINAP-Ru(II) /CH ₂ Cl ₂	100 ^{b)}	99:1	98 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)	>90 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)	66)
8	CH ₃	NHAc	CH ₃	H ₂ /(<i>R</i>)-BINAP-Ru(II) /CH ₃ OH	100 ^{b)}	71:29	90 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)	96 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)	66)
9	CH ₃	NHAc	CH ₃	H ₂ /(<i>S,S</i>)-CHIRAPHOS- Ru(II) ^{b)} /CH ₂ Cl ₂	40 ^{b)}	97:3	85 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)	99 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)	125)
10	CH ₃	NHAc	CH ₃	H ₂ /(<i>R,R</i>)-DIPAMP- Rh(I) ^{g)} /THF	50 ^{b)}	94:6	39 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)	28 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)	125)
11	CH ₃	NHBz	— ^{c)}	H ₂ /(<i>R</i>)-BINAP-Ru(II) /CH ₂ Cl ₂	— ^{c)}	98:2	90 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)	— ^{c)}	127)

12	CH ₃	Cl	C ₂ H ₅	H ₂ /(S)-BINAP-Ru(II) /CH ₂ Cl ₂	100 ^{b)}	6:94	88 (2R,3S)	93 (2S,3S)	本論文)
13	C ₆ H ₅	Cl	C ₂ H ₅	H ₂ /(S)-BINAP-Ru(II) /CH ₂ Cl ₂	64 ^{b)}	4:96	2 (2R,3S)	83 (2S,3S)	74c)
14	<i>i</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H ₂ /(R)-BINAP-Ru(II) /CH ₃ OH	94	88:12	58 (2S,3R)	— ^{c)}	127)
15	Ar ^{h)}	NHAc	CH ₃	H ₂ /(R)-BINAP-Ru(II) /CH ₂ Cl ₂	100 ^{b)}	99:1	94 (2S,3R)	— ^{c)}	66)
16	Ar ^{h)}	NHCO ₂ Bn	CH ₃	H ₂ /(R)-BINAP-Ru(II) /CH ₂ Cl ₂	100 ^{b)}	99:1	92 (2S,3R)	— ^{c)}	66)
17	Ar ^{d)}	NHBoc	CH ₃	H ₂ /(R)-BINAP-Ru(II) /CH ₃ OH-CH ₂ Cl ₂	92	95:5	90 (2S,3R)	— ^{c)}	128)
18	CH ₃	(CH ₂) ₂ ^{j)}		H ₂ /(R)-BINAP-Ru(II) /CH ₃ OH	100 ^{b)}	98:2	94 (2S,3R)	60 (2R,3R)	67)
19	<i>n</i> -C ₁₅ H ₃₁	(CH ₂) ₂ ^{j)}		H ₂ /(S)-BINAP-Ru(II) /CH ₂ Cl ₂	85	99:1	96 (2R,3S)	— ^{c)}	129)
20	(CH ₂) ₃ ^{k)}		CH ₃	H ₂ /(R)-BINAP-Ru(II) /CH ₂ Cl ₂	100 ^{b)}	1:99	93 (2S,3R)	92 (2R,3R)	67,75)
21	(CH ₂) ₃ ^{k)}		CH ₃	H ₂ /(R)-BINAP-Ru(II) /CH ₃ OH	100 ^{b)}	14:86	99 (2S,3R)	91 (2R,3R)	67,75)
22	(CH ₂) ₄ ^{k)}		C ₂ H ₅	H ₂ /(R)-BINAP-Ru(II) /CH ₂ Cl ₂	100 ^{b)}	5:95	45 (2S,3R)	90 (2R,3R)	67)
23	(CH ₂) ₄ ^{k)}		C ₂ H ₅	H ₂ /(R)-BINAP-Ru(II) /C ₂ H ₅ OH	100 ^{b)}	49:51	94 (2S,3R)	88 (2R,3R)	67)
24	(CH ₂) ₅ ^{k)}		CH ₃	H ₂ /(R)-BINAP-Ru(II) /CH ₂ Cl ₂	100 ^{b)}	13:87-7:93	53 (2S,3R)	93 (2R,3R)	67,75)
25	(CH ₂) ₅ ^{k)}		CH ₃	H ₂ /(R)-BINAP-Ru(II) /CH ₃ OH	100 ^{b)}	42:58	97 (2S,3R)	95 (2R,3R)	75)

26	$\text{CH}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_2^{\text{k}}$	CH_3	$\text{H}_2/(\text{S})\text{-BINAP-Ru(II)}$ $/\text{CH}_2\text{Cl}_2$	81	— ^{c)}	97 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)	130)	
27		C_2H_5	$\text{H}_2/(\text{R})\text{-BINAP-Ru(II)}$ $/\text{CH}_2\text{Cl}_2$	95	1.5:98.5	96 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)	131)	
28		C_2H_5	$\text{H}_2/(\text{R,R})\text{-DIOP-Ru(II)}^{\text{d)}$ $/\text{CH}_3\text{OH}$	100	3.5:96.5	25 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)	131)	
29		C_2H_5	$\text{H}_2/(\text{S})\text{-BINAP-Ru(II)}$ $/\text{CH}_3\text{OH}$	100	2:98	43 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)	88 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)	131)



番号	基質 ^{a)}			手法	生成物				
	R ¹	R ²	X		% 収率	% ee (絶対配置)			
						シン	アンチ	文献	
30	CH ₃	Br	PO(OCH ₃) ₂	H ₂ /(S)-BINAP-Ru(II) /CH ₃ OH	91	90:10	98 (1R,2S)	94 (1S,2S)	94)
31	CH ₃	NHAC	PO(OCH ₃) ₂	H ₂ /(R)-BINAP-Ru(II) /CH ₃ OH	100	97:3	>98 (1R,2R)	>90 (1S,2R)	99)
32	C ₆ H ₅	NHAC	PO(OCH ₃) ₂	H ₂ /(R)-BINAP-Ru(II) /CH ₃ OH	100	98:2	95 (1R,2R)	>90 (1S,2R)	99)

a) ラセミ体, b) 変換率, c) 明記されていない, d) (R)-2,2'-ビス(3,5-ジメチルフェニル)ホスフィン-1,1'-ビナフチル (3,5-xylylBINAP) を Ru 触媒の配位子として用いた, e) 2,2'-ビス(3,5-ジ-*i*-ブチルフェニル)ホスフィン-1,1'-ビナフチルを Ru 触媒の配位子として用いた, f) CHIRAPHOS = 2,3-ビス(ジフェニルホスフィン)ブタン, g) 1,2-ビス[(*o*-メトキシフェニル)フェニルホスフィン]エタン, h) Ar = 3,4-メチレンジオキシフェニル, i) Ar = 4,4'-ジベンジルオキシ-3'-(1,3-ジオキサシン-2-イル)-3-ピフエニル, j) R² と R³ で環状構造を形成している, k) R¹ と R² で環状構造を形成している, l) DIOP = 2,3-*O*-イソプロピロピリデン-2,3-ジヒドロキシン-1,4-ビス(ジフェニルホスフィン)ブタン.

付録、数式の算出法

a. 式 1, 式 2 は、以下のように誘導できる。両エナンチオマーの反応を 1 次反応とすると、

$$-\frac{d[S_R]}{dt} = k_R[S_R] \quad (24)$$

$$-\frac{d[S_S]}{dt} = k_S[S_S] \quad (25)$$

のように表現できるので、時間項を消去することによって次式のような変数分離型に変換できる。

$$\int \frac{d[S_R]}{k_R[S_R]} = \int \frac{d[S_S]}{k_S[S_S]} \quad (26)$$

ここに基質の鏡像体過剰率 $ee_s = (S_S - S_R)/(S_R + S_S)$ 、生成物の鏡像体過剰率 $ee_p = (P_S - P_R)/(P_R + P_S)$ ($k_R > k_S$ の場合)、および変換率 $convn = (P_S + P_R)/(S_R + S_S + P_R + P_S)$ を代入すると式 1, 式 2 が得られる。

b. 速度論分割の数式 (式 1, 式 2) は時間項を消去した形となっている。しかし、動的速度論分割の微分方程式から時間項を消去して変数分離型にするのは困難で、このため、時間項を残して全てを時間の関数として議論を進める。

c. λ_1 および λ_2 は行列

$$\begin{pmatrix} -(k_R + k_{inv}) & k_{inv} \\ k_{inv} & -(k_S + k_{inv}) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix} \quad (27)$$

の固有値であり、 λ が実数か虚数かおよび正か負かで $S_R(t)$ および $S_S(t)$ の挙動は大きく異なる。 λ は a, b, c, d と

$$\lambda_1 = \frac{1}{2} \left(-(k_R + k_S) - 2k + \sqrt{(k_R - k_S)^2 + 4k_{inv}^2} \right) \quad (28)$$

$$\lambda_2 = \frac{1}{2} \left(-(k_R + k_S) - 2k - \sqrt{(k_R - k_S)^2 + 4k_{inv}^2} \right) \quad (29)$$

のように関連づけられるが、動的速度論分割の場合は λ_1, λ_2 共に負の実数値をとり平衡点として変則的結節点をもつ漸近的安定曲線を描く。 λ が負の実数である証明を以下にしめす。

1) λ が実数であることの証明

$k_{inv}, k_R, k_S > 0$ なので、式 27 より、

$$a < 0$$

$$b = c > 0$$

$$d < 0$$

よって

$$\begin{aligned} & (a+d)^2 - 4(ad-bc) \\ &= (a-d)^2 + 4bc > 0 \end{aligned}$$

2) λ が負であることの証明

$$a, d < 0 \text{ であるので、 } |(a+d)| > \sqrt{(a+d)^2 - 4(ad-bc)}$$

ならば λ は負である。

$$\begin{aligned} & (a+d)^2 - \{(a+d)^2 - 4(ad-bc)\} \\ &= 4(ad-bc) \\ &= 4\{(k_R + k_{inv})(k_S + k_{inv}) - k_{inv}^2\} \\ &= 4\{k_{inv}(k_R + k_S) + k_R k_S\} > 0 \end{aligned}$$

さらに、 C_1, C_2, C_3, C_4 は α, β を

$$bx^2 + (a-d)x - c = 0 \quad (30)$$

の解とすると、

$$C_3 = \alpha C_1 \quad (31)$$

$$C_4 = \beta C_2 \quad (32)$$

の関係がある。基質の時間関数における初期条件は、

$$S_R(0) = C_1 + C_2 \quad (33)$$

$$S_S(0) = C_3 + C_4 \quad (34)$$

であるので、 $S_R(0) = S_S(0) = 1$ とすると、

$$C_1 = \frac{\beta - 1}{\beta - \alpha} \quad (35)$$

$$C_2 = \frac{1 - \alpha}{\beta - \alpha} \quad (36)$$

$$C_3 = \frac{\alpha(\beta - 1)}{\beta - \alpha} \quad (37)$$

$$C_4 = \frac{\beta(1 - \alpha)}{\beta - \alpha} \quad (38)$$

となる。結果として具体的には以下のように表される。

$$C_1 = \frac{-(k_R - k_S) + 2k + \sqrt{(k_R - k_S)^2 + 4k_{inv}^2}}{2\sqrt{(k_R - k_S)^2 + 4k_{inv}^2}} \quad (39)$$

$$C_2 = \frac{(k_R - k_S) - 2k + \sqrt{(k_R - k_S)^2 + 4k_{inv}^2}}{2\sqrt{(k_R - k_S)^2 + 4k_{inv}^2}} \quad (40)$$

$$C_3 = \frac{(k_R - k_S) + 2k + \sqrt{(k_R - k_S)^2 + 4k_{inv}^2}}{2\sqrt{(k_R - k_S)^2 + 4k_{inv}^2}} \quad (41)$$

$$C_4 = \frac{-(k_R - k_S) - 2k + \sqrt{(k_R - k_S)^2 + 4k_{inv}^2}}{2\sqrt{(k_R - k_S)^2 + 4k_{inv}^2}} \quad (42)$$

d. 式 12 の導出をしめす。 $P_{R/S}^{100}$ は 100% 変換率における P_R と P_S の比、すなわち無限時間後の P_R と P_S の比であるので、

$$P_{R/S}^{100} = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{P_R(t)}{P_S(t)} = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{k_R \left[\frac{C_1}{\lambda_1} (e^{\lambda_1 t} - 1) + \frac{C_2}{\lambda_2} (e^{\lambda_2 t} - 1) \right]}{k_S \left[\frac{C_3}{\lambda_1} (e^{\lambda_1 t} - 1) + \frac{C_4}{\lambda_2} (e^{\lambda_2 t} - 1) \right]} \quad (43)$$

$\lambda_1, \lambda_2 < 0$ なので

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e^{\lambda_1 t} = 0, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} e^{\lambda_2 t} = 0$$

したがって、 $P_{R/S}^{100}$ は

$$P_{R/S}^{100} = \frac{-k_R \left(\frac{C_1}{\lambda_1} + \frac{C_2}{\lambda_2} \right)}{-k_S \left(\frac{C_3}{\lambda_1} + \frac{C_4}{\lambda_2} \right)} = \frac{k_R (\lambda_2 C_1 + \lambda_1 C_2)}{k_S (\lambda_2 C_3 + \lambda_1 C_4)} \quad (44)$$

先の $\lambda_1, \lambda_2, C_1, C_2, C_3, C_4$ を代入し計算すると

$$\lambda_2 C_1 + \lambda_1 C_2 = -k_S - 2k_{inv} \quad (45)$$

$$\lambda_2 C_3 + \lambda_1 C_4 = -k_R - 2k_{inv} \quad (46)$$

となりこれらを式 44 に代入して整理すると式 47 が得られる。

$$P_{R/S}^{100} = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{P_R(t)}{P_S(t)} = \frac{k_R (k_S + 2k_{inv})}{k_S (k_R + 2k_{inv})} \quad (47)$$

e. 動的速度論分割から計算される $w/x = a$, $y/z = b$ 、相互速度論分割から計算できる $(w+z)/(x+y) = m$ とおくと具体的に以下の様に計算できる。

$$x = \frac{mb-1}{(ab-1)(m+1)} \quad (48)$$

$$w = ax \quad (49)$$

$$z = \frac{a-m}{(ab-1)(m+1)} \quad (50)$$

$$y = bz \quad (51)$$

$$\frac{k_R}{k_S} = \frac{w+x}{y+z} = \frac{(a+1)(mb-1)}{(b+1)(a-m)} \quad (52)$$

第六章 実験の部

測定機器および装置

核磁気共鳴スペクトルは日本電子社製 JEOL JNM-GX270, JNM-GSX270, JNM-EX270, JNM- α 400 型装置を用いて測定した。 ^1H NMR 測定には、主に内部標準物質として 0.03% のテトラメチルシランを含む重クロロホルムを溶媒に、テトラメチルシランを $\delta = 0$ として、あるいはクロロホルムの残留プロトンシグナルを $\delta = 7.26$ として化学シフトを表記した。重水中での測定では内部標準物質として 3-(トリメチルシリル)プロパン酸ナトリウム- d_4 を用い $\delta = 0$ とした。 ^{13}C NMR 測定では重クロロホルムの三重線を $\delta = 77.1$ とし重水中での測定では 3-(トリメチルシリル)プロパン酸ナトリウム- d_4 を $\delta = 0$ とした。 ^{31}P NMR 測定では 85% リン酸水溶液を $\delta = 0$ とした。結合定数 J は Hz であらわし一重線、二重線、三重線、四重線、多重線、幅広線を s, d, t, q, m, br であらわした。赤外吸収スペクトルは日本分光社製の JASCO IR-810 型分光光度計を使用した。旋光度は記載した溶媒と濃度で、5 mm ϕ \times 10 cm のセルを用い、日本分光社製 DIP-181 型旋光計により測定した。元素分析は名古屋大学農学部元素分析室に依頼した (Perkin Elmer model 240C 型)。電気伝導度の測定には電気伝導度測定装置 (TOA 社製 CM-6A conductmeter) を用いた。

クロマトグラフィー

分析用ガスクロマトグラフは島津社製 GC-14A 型、GC-15A 型を使用して行い、FID にてピーク検出した。分析用 HPLC はポンプに島津社製 LC-6A 型、日本分光社製 JASCO TRIROTAR-V 型、インジェクターに RHEODYNE 社製 7125 型、日本分光社製 JASCO TU-300 型、UV 検出器に島津社製 SPD-6A 型、日本分光社製 JASCO UVIDEC-100-V 型、カラムに野村化学社製 Develosil 100-5、Develosil 100-3、Develosil ODS-5、山村化学研究所製 YMC-Pack 002-3 SIL および 003-3 SIL、ダイセル化学社製 Chiralcel OB、Chiralcel OC、Chiralcel OD を用いて行った。流量はおもに 1 mL/min、UV 検出波長は 254 nm とした。分析用および分取用 TLC には Merck 社製 Kieselgel 60 F254 Art. 5715 (厚さ 0.25 mm)、Art. 5744 (厚さ 0.5 mm) をそれぞれ使用した。分取用カラムクロマトグラフィーには富士デビソン社製 BW820 MH (80—200 mesh)、フラッシュカラムクロマトグラフィーには BW 300 (230—400 mesh) を用いた。

水素化反応装置

不斉水素化反応には 1—10 気圧の低圧反応にはガラス製オートクレーブを、20—100 気圧の高圧反応にはガラス製内筒管を有する 50 mL あるいは 100 mL ステンレス製オートクレーブ(ユアサ技研社および日東高压社製)を用い、テフロンで被覆したかくはん子でかくはんした。オートクレーブは内部の空気を 5 回アルゴン置換した後反応に用いた。10—20 g の基質を用いる水素化には 100 mL のオートクレーブを、10 g 以下の場合には 50 mL のオートクレーブを使用した。ガラス製器具は全て 120 °C の乾燥器で終夜乾燥したもの、あるいは減圧下 400 °C で数分間加熱乾燥したものをを用いた。

溶媒および試薬

アルゴンは 80 °C に加熱し BASF 触媒 R3-11 を充填したカラム、ついでモレキュラーシーブス 4A を充填したカラムを通して精製したものをを用いた。水素は日本酸素社の 99.99999% 純度のものをを用いた。水素化反応用のメタノールとエタノールはマグネシウム存在下 (2.5 g/L)、ジクロロメタンは水素化カルシウム存在下 (3 g/L) アルゴンを通気しながら 6 時間加熱還流した後、アルゴン気流下で蒸留し、2 L のシュレンク型フラスコに保存したものをを用いた。

ベンゼンルテニウムジクロリド二量体 ($[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2$) は Aldrich 社から購入した。 $[\text{RuCl}_2(\text{cod})]_n$ 、 $[\text{RuCl}_2\{\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\}_3]$ 、 $[\text{RuCl}_2\{\text{Sb}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\}_3]$ は Wilkinson らの方法^{70b}に従って合成した。錯体合成に用いた *N,N*-ジメチルホルムアミドはナカライ社製特級のを MS 4A から蒸留した。2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (BINAP) は高砂リサーチインスティテュートから譲り受けた。

(*S*)- および (*R*)-3,3,3-トリフルオロ-2-メトキシ-2-フェニルプロパノイルクロリド (MTPA-Cl) は Aldrich 社から購入した。(*S*)- および (*R*)-1-(1-ナフチル)エチルイソシアナートは Aldrich 社および東京化成工業社から購入し光学純度を測定して用いた ((*S*)-2-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチルの鏡像体過剰率の決定の項参照)。(1*S*)-(-)-カンファー酸クロリドは東京化成工業社から購入した。

3-オキソブタン酸メチルはナカライテスク社から、(±)-2-(メトキシカルボニル)シクロペンタノン⁷¹は東京化成工業社から購入した。また、(±)-2-(メトキシカルボニル)シクロヘプタノンは Aldrich 社から入手した。2-ベンズアミドメチル-3-オキソブタン酸メチルは高砂リサーチインスティテュートから譲り受けた。β-ケトホスホン酸エステル類は本文中に記した通り改良 Arbuzov 反応で合成した。こ

れに用いたアセトン、アセトニトリルはナカライ製 1 級のを精製せずに用いた。 α -ケトホスホン酸エステル類は通常の Arbuzov 反応で合成した⁸⁹。プロモ化反応に用いた THF はナカライ製 1 級のを水素化カルシウム存在下 (3 g/L) 蒸留したものを用いた。ヨウ化カリウム、2-クロロアセトフェノン、30% 過酸化水素水、49% 臭化水素酸はナカライ製特級のを精製せずに用いた。クロロアセトン、2-クロロアセトフェノン、トリブチルスズヒドريدは東京化成製特級のを精製せずに用いた。3-メチル-2-オキソブチルホスホン酸ジメチルの合成に用いた 1-ブロモ-3-メチル-2-ブタノン¹³⁵は文献に従って合成し、蒸留せずに粗生成物をそのまま Arbuzov 反応に用いた。亜リン酸トリメチル、亜リン酸トリエチルは和光純薬工業製特級のを精製せずに用いた。2-オキソヘブチルホスホン酸ジメチルは Aldrich 社から入手した。アニリン、亜硝酸ナトリウムはナカライ製特級のを精製せずに用いた。(トリメチルシリル)ジアゾメタンは Aldrich 社から購入した。亜鉛粉末はメルク社から購入した。

錯体触媒合成の新規合成法

$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-binap}\}(\text{dmf})_n$

あらかじめ真空乾燥、アルゴン置換した 80 mL シュレンク型反応管に $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_5)_2]_2$ (130.5 mg, 0.261 mmol)、(R)-BINAP (341 mg, 0.548 mmol) を入れ減圧にしたのち再びアルゴンで常圧にした。別のシュレンク型反応管であらかじめ 3 回凍結脱気した *N,N*-ジメチルホルムアミド (9 mL) をアルゴン気流化シリンジで加えたのち通常のガラス栓でふたをした。アルゴン雰囲気下 100 °C で 10 分間加熱かくはんすると赤褐色の均一溶液が生成した。室温まで放冷したのち 1 mmHg、50 °C で溶媒留去した。さらに 0.1 mmHg で 1 時間乾燥し 503 mg の赤褐色固体を得た：¹H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 2.80 (s), 2.85 (s) ($\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$), 5.9—8.2 (m), δ 2.80, 2.85 と芳香族領域の積分比は 40/119 であり $40/6 \text{ H} = 6.67/\text{H} (\text{DMF})$, $119/32 \text{ H} = 3.72/\text{H} (\text{BINAP})$ $\therefore \text{DMF/BINAP} = 1.8$ と推測できる；¹³C NMR (68 MHz, CDCl_3) δ 31.4 (s), 32.5 (s), 36.5 (s), 37.9 (s), 124.3—138.4 (m) 162.6 (s), 169.8 (s)；³¹P NMR (109 MHz, CDCl_3) δ 53.7 (d, $J = 41 \text{ Hz}$), 54.5 (d, $J = 42 \text{ Hz}$), 54.8 (d, $J = 39 \text{ Hz}$), 57.4 (d, $J = 41 \text{ Hz}$), 59.7 (d, $J = 42 \text{ Hz}$), 61.5 (d, $J = 39 \text{ Hz}$), (4:1 DMF/ CDCl_3) δ 60.6 (d, $J = 46 \text{ Hz}$), 61.4 (d, $J = 46 \text{ Hz}$), 61.8 (s)；IR (KBr) 3448 (br), 3050, 2924, 1670 (s), 1634 (s), 1500, 1481, 1433 (m), 1383, 1368, 1305, 1255, 1224, 1188, 1156, 1089 (m), 1025 cm^{-1} ；電気伝導度、27 Scm^2/mol (DMF), 0.4 Scm^2/mol

(CH₂Cl₂)、錯体合成溶液 ([RuCl₂(C₆H₅)₃]₂) (67.8 mg, 0.242 mmol)、(S)-BINAP (151.8 mg, 0.243 mmol)、DMF (3 mL) から 0.125 mL (10 μmol) をとり DMF にとかし 10 mL としたとき、29 Scm²/mol (DMF)。

[RuCl₂(cod)]_n + (S)-BINAP

[RuCl₂(cod)]_n (37.7 mg, 0.134 mmol) ; (S)-BINAP (88.0 mg, 0.141 mmol) ; 溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド (bp 153 °C)、MS4A から蒸留 ; オイルバスの温度、160 °C ; 時間、20 分 ; 溶液の変化および生成物の色と状態、150 °C 10 分で赤紫色懸濁液から赤褐色溶液に変化した。各スペクトルは RuCl₂[(R)-binap](dmf)_n と同一。

[RuCl₂{Sb(C₆H₅)₃}]₂{(S)-binap}

あらかじめ真空乾燥、アルゴン置換した 20 mL シュレンク型反応管に [RuCl₂{Sb(C₆H₅)₃}]₂ (200 mg, 0.162 mmol)、(S)-BINAP (105.9 mg, 0.170 mmol) を入れ減圧にしたのち再びアルゴンで常圧にした。別のシュレンク型反応管であらかじめ 3 回凍結脱気した *o*-ジクロロベンゼン (3 mL) をアルゴン気流化シリンジで加えると赤紫色の懸濁液が生じた。通常のガラス栓でふたをし、アルゴン雰囲気下 160 °C で 10 分間加熱かくはんすると赤褐色の均一溶液が生成した。室温まで放冷したのち 1 mmHg、50 °C で溶媒留去した。さらに 0.1 mmHg、50 °C で 1 時間乾燥し赤褐色固体を得た。

分析用サンプルの精製、得られた赤褐色固体にあらかじめ 3 回凍結脱気したヘキサン 5 mL を加え、超音波浴へ 20 分間つけ、さらに 1 時間はげしくかくはんしたのちろ紙をつけたカニュラをもちいてアルゴン圧を利用して上澄みをろ過した。この上澄みを濃縮するとトリフェニルスチピン (57.1 mg, 0.162 mmol, ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (9 H), 7.45 (12 H)) が得られた。ヘキサンで洗浄後の横褐色固体を 0.01 mmHg、110 °C で 12 時間乾燥し元素分析のサンプルとした : ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 5.6—8.0 (m), 8.1—8.2 (m) ; ³¹P NMR (109 MHz, CDCl₃) δ 83.6 (d, *J* = 31 Hz), 79.1 (d, *J* = 37 Hz), 76.7 (d, *J* = 37 Hz), 73.2 (d, *J* = 35 Hz), 68.6 (d, *J* = 46 Hz), 63.1 (d, *J* = 28 Hz), 47—57 (m), 56.8 (d, *J* = 35 Hz), 56.3 (d, *J* = 37 Hz), 52.2 (d, *J* = 41 Hz), 44.6 (d, *J* = 40 Hz) ; 元素分析 Calcd: C 65.37, H 4.25. Found: C 65.41, H 4.11.

[RuCl₂{P(C₆H₅)₃}]₂ + (R)-BINAP

[RuCl₂{P(C₆H₅)₃}]₂ (200 mg, 0.209 mmol) ; (R)-BINAP (130 mg, 0.209 mmol) ; 溶媒、1,1,2,2-テトラクロロエタン (bp 147 °C)、CaH₂ から蒸留 ; オイルバスの

温度、160 °C；時間、30 分；溶液の変化および生成物の色と状態、赤褐色溶液から変化なし、赤褐色固体；再結晶、ジクロロメタン/ヘキサン、赤褐色固体と白色固体が析出した； ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 6.88—6.95 (m), 7.07—7.30 (m)； ^{31}P NMR (109 MHz, CDCl_3) δ 32.9 (s), δ 41.1 (s)；融点 218 °C (decomp.)；元素分析 Found: C 60.68, H 3.94.

$[\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2\{(\text{R})\text{-binap}\}]\text{I}$

あらかじめ真空乾燥、アルゴン置換した 80 mL シュレンク型反応管に $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_5)_2]_2$ (800 mg, 1.60 mmol)、(R)-BINAP (1.89 g, 3.04 mmol) を入れ減圧にしたのち再びアルゴンで常圧にした。別のシュレンク型反応管であらかじめ 3 回凍結脱気した *N,N*-ジメチルホルムアミド (30 mL) をアルゴン気流化シリンジで加えたのち通常ガラス栓でふたをした。アルゴン雰囲気下 100 °C で 10 分間加熱かくはんすると赤褐色の均一溶液が生成し、終了後室温まで放冷した。あらかじめ真空乾燥、アルゴン置換した別の 80 mL シュレンク型反応管に酢酸ナトリウム (5.20 g, 63.4 mmol)、メタノール (50 mL) を入れ 3 回凍結脱気した。この溶液を先の反応溶液にカニュラを用いてアルゴン圧を利用して移し、25 °C で 5 分間放置した。ここにあらかじめ 3 回凍結脱気した蒸留水 (50 mL)、トルエン (25 mL) をアルゴン雰囲気下いれ激しくかくはんした。得られた有機層をあらかじめ真空乾燥、アルゴン置換した別の 200 mL シュレンク型反応管にカニュラを用いてアルゴン圧を利用して移した。この操作をさらに 2 回繰り返したのち、得られた有機層をあらかじめ 3 回凍結脱気した蒸留水 (10 mL) でアルゴン雰囲気下 4 回洗った。得られた有機層を 1 mmHg、40 °C で 30 分間かけて濃縮し、さらに 0.1 mmHg で 12 時間乾燥し赤褐色の粗生成物 (2.67 g, 104 %) を得た。

得られた赤褐色固体をあらかじめ 3 回凍結脱気したトルエン (35 mL) にアルゴン雰囲気下溶かし、あらかじめ 3 回凍結脱気したヘキサン (100 mL) をアルゴン雰囲気下この層の上に注意深くのせ 25 °C で 12 時間放置したのち 4 °C で 3 日間放置した。母液をアルゴン圧を利用してろ過し、あらかじめ 3 回凍結脱気したヘキサン (20 mL) で洗ったのち 0.1 mmHg で 12 時間乾燥して横褐色の針状結晶 (2.33 g, 91%) を得た；融点、188—190 °C dec.； ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.80 (s, 2 OCOCH_3), 6.47—7.84 (m, aromatic protons)； ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3) δ 23.50, 125.2—138.3, 188.1； ^{31}P NMR (109 MHz, CDCl_3) δ 65.13 (s)；IR (CH_2Cl_2) 1452, 1518 cm^{-1} ；元素分析 Calcd: C 68.48, H 4.55, Found: C

68.41, H 4.49.

[Ru(OCOCH₃)₂[(*R*)-3,5-xylylbinap]]

[Ru(OCOCH₃)₂[(*R*)-binap]]と同様の操作により合成した。反応物、[[RuCl₂(C₆H₆)₂]₂] (52.5 mg, 0.210 mmol)、(*R*)-3,5-XylylBINAP (144.8 mg, 0.197 mmol)、酢酸ナトリウム (321 mg, 3.91 mmol)；溶媒、*N,N*-ジメチルホルムアミド (3 mL)、メタノール (4 mL)；生成物、[Ru(OCOCH₃)₂[(*R*)-3,5-xylylbinap]] (195 mg, 104 %)；得られた赤褐色固体をあらかじめ3回凍結脱気したメタノール (10 mL) にアルゴン雰囲気下溶かし、あらかじめ3回凍結脱気した蒸留水 (10 mL) をアルゴン雰囲気下加えると黄色固体が析出した。母液をアルゴン圧を利用してろ過し (membrane filter, 500 μm) 0.1 mmHg で12時間乾燥して横褐色固体色 (131.3 g, 70 %) を得た；融点、185—189 °C dec.；¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.76 (s), 1.81 (s), 2.36 (s), 6.51—7.64 (m, aromatic protons)；¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃) δ 21.16, 21.82, 23.45, 124.4—138.3, 187.3；³¹P NMR (109 MHz, CDCl₃) δ 64.25 (s)；IR (KBr) 3448 (br), 2914, 1583, 1525, 1502, 1454 (s), 1414, 1260, 1128, 1096, 1024, cm⁻¹；元素分析 Calcd: C 70.50, H 5.70. Found: C 70.51, H 5.80.

[Ru(OCOC₆H₅)₂[(*S*)-binap]]

[Ru(OCOCH₃)₂[(*R*)-binap]]と同様の操作により合成した。反応物、[[RuCl₂(C₆H₆)₂]₂] (81.3 mg, 0.325 mmol)、(*S*)-BINAP (192.3 mg, 0.309 mmol)、安息香酸ナトリウム (890 mg, 6.176 mmol)；溶媒、*N,N*-ジメチルホルムアミド (7 mL)、メタノール (7 mL)、水 (2 mL)；生成物、[Ru(OCOC₆H₅)₂[(*S*)-binap]] (195 mg, 104 %)；得られた赤褐色固体をあらかじめ3回凍結脱気したトルエン (3 mL) にアルゴン雰囲気下溶かし、あらかじめ3回凍結脱気したヘキサン (18 mL) をアルゴン雰囲気下この層の上に注意深くのせ25 °C で12時間放置したのち4 °C で5日間放置した。母液をアルゴン圧を利用してろ過し、あらかじめ3回凍結脱気したヘキサン (3 mL) で洗ったのち0.1 mmHg で12時間乾燥して横褐色の針状結晶 (266.4 g, 89.2 %) を得た；融点、188—190 °C dec.；¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.76 (s), 1.81 (s, 2 OCOCH₃), 6.51—7.64 (m, aromatic protons)；³¹P NMR (109 MHz, CDCl₃) δ 65.22 (s)；¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃) δ 125.3—134.9, 182.4；IR (KBr) 3428 (br), 3054, 1963, 1911, 1819, 1599, 1551, 1507, 1418 (s), 1384, 1307, 1173, 1091, 1024, cm⁻¹；元素分析 Calcd: C 72.12, H 4.38. Found: C 72.20, H 4.35.

実験室規模での実用操作法

3-オキソブタン酸メチルの不斉水素化

$\text{RuCl}_2[(R)\text{-binap}](\text{dmf})_2$ 錯体を用いる 3-オキソブタン酸メチルの 4 気圧 100 °C での不斉水素化：あらかじめ真空乾燥、アルゴン置換した 100 mL シュレンク型反応管に 3-オキソブタン酸メチル (50.0 g, 0.431 mol)、メタノール (50 mL) を入れ 3 回凍結脱気した。 $\text{RuCl}_2[(R)\text{-binap}](\text{dmf})_2$ (175 mg, 0.220 mmol; $\text{RuCl}_2[(R)\text{-binap}]$ として計算した) 空気中ですばやく計りとり、先の脱気した基質の溶液にアルゴン気流下加え、得られた横赤色の溶液をさらに 2 回凍結脱気した。この溶液を真空乾燥しアルゴンで置換した 300 mL ガラス製オートクレーブにアルゴン圧を利用してステンレス管を用いて移した。水素導入管を用いてオートクレーブに水素ポンペを接続し導入管内の空気を 4 気圧の水素で置換した。オートクレーブ内の圧力を 4 気圧とし、注意深く 1 気圧になるまで水素を開放した。この操作を 5 回くり返した後、水素圧を 4 気圧とした。水素導入管を接続したまま水素を供給し続け、4 気圧をたもち 100 °C で 6 時間かくはんした。反応終了後、得られた横赤色の溶液を減圧濃縮し、緑色の油状物質を得た。これをガスクロマトグラフィーで分析すると 3-ヒドロキシブタン酸メチルの収率は 100% をしめした。得られた粗生成物を減圧下蒸留 (40 °C, 2 mmHg) することにより 98% ee の (*R*)-3-ヒドロキシブタン酸メチル (49 g, 96%) を無色油状物として得た： $[\alpha]_D^{25} - 23.6^\circ$ (neat) ((*R*)-3-ヒドロキシブタン酸メチルの文献値¹³⁴, $[\alpha]_D^{22} - 23.5^\circ$ (neat))；¹H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (d, 3, $J = 6.3$ Hz, CH_3CHOH), 2.43 (dd, 1, $J = 8.3, 16.5$ Hz, CHH), 2.52 (dd, 1, $J = 4.3, 16.5$ Hz, CHH), 3.01 (brs, 1, OH), 3.72 (s, 3, CH_3O), 4.1–4.3 (m, 1, CHOH)；TLC R_f 0.4 (1:1 エーテル/ヘキサン)；GC (カラム、PEG-20M on Chromosorb WAW；カラム温度、120 °C；インジェクション温度、160 °C；窒素圧、1.2 kg/cm²；3-オキソブタン酸メチルの保持時間 t_R , 36.0 分 (0.0%)；3,3-ジメトキシブタン酸メチルの t_R , 38.8 分 (0.0%)；3-ヒドロキシブタン酸メチルの t_R , 47.2 分 (100%))。

鏡像体過剰率は以下のように決定した。得られた生成物の一部 (18.2 mg, 154 μmol) をジクロロメタン溶液 (0.5 mL) とし、(*R*)-MTPACl (Aldrich 社製, 78 mg, 308 μmol) およびピリジン (50 μL , 616 μmol) を加え、30 °C で 12 時間放置した。この反応混合物にエーテル (2 mL) および水 (1 mL) を加え、15 分間激しくかく

はんした。有機層を分離した後水層を 2 mL のエーテルで 2 回抽出し、合わせた有機層を 1 M 塩酸 (3 mL)、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL)、および飽和食塩水 (3 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮して得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、BW 300 (2 g)；溶出液、1:20 エーテル/ヘキサンの後 1:4) に供することにより (*R*)-MTPA エステル (48.9 mg, 94%) を無色油状物として得た：¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (d, 3, *J* = 6.3 Hz, CH₃), 2.57 (dd, 1, *J* = 4.6, 16.2 Hz, CHH), 2.74 (dd, 1, *J* = 8.6, 16.2 Hz, CHH), 3.53 (brd, 3, *J* = 1.3 Hz, CH₃OCCF₃), 3.67 (s, 3, CH₃OCO), 5.55 (ddq, 1, *J* = 4.6, 8.6, 6.3 Hz, CHOCO), 7.3—7.6 (m, 5, aromatic)；TLC *R_f* 0.7 (1:1 エーテル/ヘキサン)；HPLC (カラム、YMC 003-3 SILと YMC 002-3 SIL の二連結；溶媒、1:5 エーテル/ヘキサン；*R*体の *t_R*, 18.6 分 (99.7%)；*S*体の *t_R*, 20.7 分 (0.3%))。これらのピークの同定は Aldrich 社製の (*R*)-3-ヒドロキシブタン酸メチルおよびそのラセミ体の (*R*)-MTPA エステルのピークと比較することによって行った。

3-オキソブタン酸メチルの 100 気圧 25 °C での不斉水素化

あらかじめ真空乾燥、アルゴン置換した 100 mL シュレンク型反応管に 3-オキソブタン酸メチル (20.0 g, 0.172 mol)、メタノール (20 mL) をいれ 3 回凍結脱気した。RuCl₂[(*R*)-binap](dmf)₂ (70.0 mg, 88.1 μmol; RuCl₂[(*R*)-binap] として計算した) 空気中ですばやく量りとり、先の脱気した基質の溶液にアルゴン気流下加え、得られた横赤色の溶液をさらに 2 回凍結脱気した。この溶液を真空乾燥しアルゴンで置換したガラス管を含む 100 mL ステンレス製オートクレーブにアルゴン圧を利用してステンレス管を用いて移した。水素導入管を用いてオートクレーブに水素ポンペを接続し導入管内の空気を 50 気圧の水素で 3 回置換した。オートクレーブ内の圧力を 50 気圧とし、注意深く 10 気圧になるまで水素を開放した。この操作を 3 回繰返した後、水素圧を 100 気圧とした。水素導入管を接続したまま水素を供給し続け、100 気圧をたもち 25 °C で 40 時間かくはんした。反応終了後、得られた横赤色の溶液を減圧濃縮し、緑色の油状物質を得た。これをガスクロマトグラフィーで分析すると 3-ヒドロキシブタン酸メチルの収率は 100% をしめした。得られた粗生成物を減圧下蒸留 (40 °C, 2 mmHg) することにより 99% ee の (*R*)-3-ヒドロキシブタン酸メチル (19.7 g, 97%) を無色油状物として得た。

官能基化されたケトン類の不斉水素化

4-クロロ-3-オキソブタン酸エチルの水素化

基質、4-クロロ-3-オキソブタン酸エチル (20.0 g, 122 mmol)；溶媒、エタノール (20 mL)；触媒、 $\text{RuCl}_2[(R)\text{-binap}](\text{dmf})_n$ (57.0 mg, 71.7 μmol)；水素圧、4 気圧；温度、100 °C；反応時間、6 時間；生成物、(S)-4-クロロ-3-ヒドロキシブタン酸メチル (20.1 g, 98%, 93.0% ee)；蒸留による精製、60 °C / 0.1 mmHg；鏡像体過剰率は生成物を (R)-MTPA エステル体としたのち HPLC 分析して決定した^{65h}。(カラム、Develosil 100-5、溶媒、1:13 エーテル/ヘキサン、R 体の t_R 、40.4 分、S 体の t_R 、46.7 分)。

1-ヒドロキシ-2-プロパノンの水素化

基質、1-ヒドロキシ-2-プロパノン (4.33 g, 58.5 mmol)；溶媒、エタノール (8 mL)；触媒、 $\text{RuCl}_2[(R)\text{-binap}](\text{dmf})_n$ (27.0 mg, 34.0 μmol)；水素圧、100 気圧；温度、30 °C；反応時間、40 時間；生成物、(R)-1,2-プロパンジオール (4.34 g, 97%, 91.0% ee)；蒸留による精製、120—130 °C / 25 mmHg；鏡像体過剰率は生成物を di-(R)-MTPA エステル体としたのち HPLC 分析して決定した^{65h}。(カラム、YMC 003-3 SIL と YMC 002-3 SIL の二連結、溶媒、1:9 エーテル/ヘキサン、R 体の t_R 、29.9 分；S 体の t_R 、31.8 分)。

1-ヒドロキシ-3-ブタノンの水素化

基質、1-ヒドロキシ-3-ブタノン (2.00 g, 22.7 mmol)；溶媒、メタノール (8 mL)；触媒、 $\text{RuCl}_2[(R)\text{-binap}](\text{dmf})_n$ (15.8 mg, 19.9 μmol)；水素圧、100 気圧；温度、30 °C；反応時間、40 時間；生成物、(R)-1,3-ブタンジオール (1.96 g, 96%, 98.0% ee)；蒸留による精製、120—128 °C / 25 mmHg；鏡像体過剰率は生成物を di-(R)-MTPA エステル体としたのち HPLC 分析して決定した^{65h}。(カラム、YMC 003-3 SIL と YMC 002-3 SIL の二連結、溶媒、1:9 エーテル/ヘキサン、R 体の t_R 、26.1 分；S 体の t_R 、30.4 分)。

o-ブロモアセトフェノンの水素化

基質、o-ブロモアセトフェノン (2.21 g, 11.1 mmol)；溶媒、メタノール (8 mL)；触媒、 $\text{RuCl}_2[(S)\text{-binap}](\text{dmf})_n$ (12.6 mg, 15.9 μmol)；水素圧、100 気圧；温度、100 °C；反応時間、3 時間；生成物、(S)-1-(o-ブロモフェニル)エタノール (1.85 g, 83%, 96.4% ee)；未反応基質、(17%)；副生成物、(0%)；シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製、(シリカゲル、BW 300 (35 g)、溶出液、1:20 エーテル / ヘキサンの後 1:9) 蒸留による精製、100—115 °C / 3 mmHg；鏡

像体過剰率は生成物を (*R*)-MTPA エステル体としたのち HPLC 分析して決定した^{65h}。(カラム、YMC 003-3 SIL と YMC 002-3 SIL の二連結、溶媒、1:100 エーテル:ヘキサン、*R* 体の t_R 、23.2 分; *S* 体の t_R 、4.7 分)。

単純ケトンの不斉水素化

アセトフェノンの水素化

3-オキソブタン酸メチルの水素化と同様の操作により行った。基質、アセトフェノン (515 mg, 4.29 mmol); 溶媒、ジクロロメタン (4 mL); 触媒、 $[\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2\{(\text{R})\text{-binap}\}]$ (9.2 mg, 10.9 μmol); 添加剤、フェニルホスホン酸 (3.0 mg, 19.0 μmol); 水素圧、100 気圧; 温度、100 °C; 時間、19 時間; 生成物、(*S*)-1-フェニルエタノール (99.6%, 66% ee); 収率の決定: GC (カラム、PEG-20M on Chromosorb WAW; カラム温度、200 °C; インジェクションおよびディテクション温度、230 °C; 窒素圧、1.2 kg/cm²); アセトフェノンの t_R 、11.6 分 (0.4%); 1-フェニルエタノールの t_R 、16.2 分 (99.6%))。鏡像体過剰率の決定: HPLC (カラム、Chiralcel OB (ダイセル化学); 溶媒、7:1000 2-プロパノール/ヘキサン; *S* 体の t_R 、21.4 分; *R* 体の t_R 、34.1 分)。

3,5-XylylBINAP を配位子に用いた場合

基質、アセトフェノン (515 mg, 4.29 mmol)、溶媒、1,2-ジクロロエタン (4 mL)、触媒、 $[\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2\{(\text{R})\text{-3,5-xylylbinap}\}]$ (5.8 mg, 6.08 μmol)、フェニルホスホン酸 (1.9 mg, 12.2 μmol)、反応条件、水素圧、温度、時間 (100 気圧、100 °C、18 時間)、生成物、(*S*)-1-フェニルエタノール (99.4%, 78% ee)。

α -ケトホスホン酸エステル類の不斉水素化

(*S*)-1-ヒドロキシエチルホスホン酸ジメチル

上記と同様の操作で水素化反応を行なった。基質、1-オキソエチルホスホン酸ジメチル (500 mg, 3.29 mmol); 溶媒、ジクロロメタン (3 mL); 触媒、 $\text{RuCl}_2\{(\text{S})\text{-binap}\}(\text{dmf})_n$ (3 mg, 3.8 μmol); 水素圧、4 気圧; 温度、60 °C; 反応時間、40 時間。収率は ¹H NMR および ³¹P NMR 分析で求めた、生成物、(*S*)-1-ヒドロキシエチルホスホン酸ジメチル (15%, 13% ee)、亜リン酸ジメチル (25%)、回収原料 (60%)、¹H NMR および ³¹P NMR は文献値⁸⁷と一致した。絶対構造および鏡像体過剰率は生成物を (*R*)- および (*S*)-MTPA エステル体としたのち ³¹P NMR 分析して決定した^{90c}。

(R)-(R)-MTPA エステル体: ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 22.17.

(R)-(S)-MTPA エステル体: ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 22.59.

(S)-1-ヒドロキシ-1-フェニルメチルホスホン酸ジメチル

基質、1-オキソ-1-フェニルメチルホスホン酸ジメチル (535 mg, 2.50 mmol); 溶媒、ジクロロメタン (3 mL); 触媒、 $\text{RuCl}_2[(S)\text{-binap}](\text{dmf})_n$ (3 mg, 3.8 μmol); 水素圧、4 気圧; 温度、60 $^\circ\text{C}$; 反応時間、40 時間。収率は ^1H NMR および ^{31}P NMR 分析で求めた、生成物、(S)-1-ヒドロキシ-1-フェニルメチルホスホン酸ジメチル (100%, 27% ee), ^1H NMR および ^{31}P NMR は文献値⁸⁷と一致した。絶対構造および鏡像体過剰率は生成物を (R)- および (S)-MTPA エステル体としたのち ^{31}P NMR 分析して決定した^{90c}。

(R)-(R)-MTPA エステル体: ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 18.67.

(R)-(S)-MTPA エステル体: ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 18.95.

(R)-2-メチル-1-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチル

基質、2-メチル-1-オキソプロピルホスホン酸ジメチル (353 mg, 1.97 mmol); 溶媒、ジクロロメタン (3 mL); 触媒、 $\text{RuCl}_2[(S)\text{-binap}](\text{dmf})_n$ (2 mg, 2.5 μmol); 水素圧、4 気圧; 温度、60 $^\circ\text{C}$; 反応時間、40 時間。収率は ^1H NMR および ^{31}P NMR 分析で求めた。生成物、(R)-2-メチル-1-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチル (14%, 22% ee)、亜リン酸ジメチル (32%)、回収原料 (54%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.05 (d, 3, $J = 6.4$ Hz, CHCH_3), 1.06 (d, 1, $J = 7.2$ Hz, CHCH_3), 2.08 (m, 1, CH), 3.80 (d, 3, $J = 10.4$ Hz, OCH_3), 3.81 (d, 3, $J = 10.0$ Hz, OCH_3), 4.22 (m, 1, CH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 17.7 (d, $J = 7.9$ Hz, CHCH_3), 19.8 (d, $J = 9.6$ Hz, CHCH_3), 30.2 (d, $J = 9.2$ Hz, CH), 72.9 (d, $J = 156.1$ Hz, CHPO), 53.0 (d, $J = 6.8$ Hz, OCH_3), 53.2 (d, $J = 7.3$ Hz, OCH_3); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 28.0.; 絶対構造および鏡像体過剰率は生成物を (R)- および (S)-MTPA エステル体としたのち ^{31}P NMR 分析して決定した^{90c}。

(R)-(R)-MTPA エステル体: ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 21.49.

(R)-(S)-MTPA エステル体: ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 22.95.

(R)-2,2-ジメチル-1-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチル

基質、2,2-ジメチル-1-オキソプロピルホスホン酸ジメチル (300 mg, 1.55 mmol); 溶媒、ジクロロメタン (3 mL); 触媒、 $\text{RuCl}_2[(S)\text{-binap}](\text{dmf})_n$ (2 mg, 2.5 μmol); 水素圧、4 気圧; 温度、60 $^\circ\text{C}$; 反応時間、40 時間。収率は ^1H NMR および ^{31}P NMR 分析で求めた。生成物、(R)-2,2-ジメチル-1-ヒドロキシプ

ロピルホスホン酸ジメチル (100%, 55% ee)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.07 (d, 9, $J = 2.0$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.61 (d, 1, $J = 7.2$ Hz, CHOH), 3.79 (dd, 3, $J = 1.6$ Hz, $J = 10.4$ Hz, OCH_3), 3.80 (dd, 3, $J = 2.0$ Hz, $J = 10.4$ Hz, OCH_3); ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3) δ 26.1 (d, $J = 6.1$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.2 (d, $J = 4.9$ Hz, C), 52.1 (d, $J = 7.3$ Hz, OCH_3), 52.8 (d, $J = 7.4$ Hz, OCH_3), 75.2 (d, $J = 156.3$ Hz, CHPO); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 27.6。絶対構造および鏡像体過剰率は生成物を (R)- および (S)-MTPA エステル体としたのち ^{31}P NMR 分析して決定した^{90c}。

(R)-(R)-MTPA エステル体: ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 21.24.

(R)-(S)-MTPA エステル体: ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 21.51.

β -ケトホスホン酸エステル類の合成

2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル

2 L なすフラスコにヨウ化カリウム (179.2 g, 1.081 mol)、アセトン (300 mL)、アセトニトリル (250 mL) を入れ、ここにクロロアセトン (86 mL, 100 g, 1.081 mol) を加えると白色のけんだく液を生じた。さらに亜リン酸トリメチル (128 mL, 134 g, 1.081 mol) を加え 20 $^\circ\text{C}$ で 6 時間、50 $^\circ\text{C}$ で 4 時間かくはんした。この溶液をセライトろ過したのち溶媒留去して褐色油状物質を得た。この油状物質を減圧下分別蒸留し (50—80 $^\circ\text{C}$, 0.02—0.05 mmHg) の留分にメチルホスホン酸ジメチル、数 % のリン酸エノールエステルを、(81—85 $^\circ\text{C}$, 0.02 mmHg) の留分に 2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル (127.5 g, 0.767 mol, 71%) を得た。; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 2.30 (s, 3, CH_3), 3.08 (d, 2, $J = 23.1$ Hz, CH_2), 3.77 (d, 6, $J = 11.2$ Hz, OCH_3).

2-オキソプロピルホスホン酸ジエチル

上記と同様の操作により合成した。反応物、ヨウ化カリウム (20.9 g, 0.126 mol)、クロロアセトン (10 mL, 11.6 g, 0.126 mol)、亜リン酸トリエチル (21.6 mL, 20.9 g, 1.126 mol); 溶媒、アセトン (50 mL) およびアセトニトリル (30 mL); 反応条件、20 $^\circ\text{C}$ 、2 時間ついで 50 $^\circ\text{C}$ 、2 時間; 生成物、2-オキソプロピルホスホン酸ジエチル (20.3 g, 0.105 mol, 83%)。沸点、(78—79 $^\circ\text{C}$, 0.01 mmHg); ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (t, 6, $J = 6.6$ Hz, OCH_2CH_3), 2.28 (s, 3, CH_3CO), 3.08 (d, 2, $J = 21.3$ Hz, COCH_2), 4.13 (dq, 4, $J = 7.5$ Hz, 7.5 Hz, OCH_2).

1,1-ジメチル-2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル

100 mL なすフラスコに KOH (12.0 g, 0.214 mol), H_2O (20 mL) をいれ溶解し、ここに 2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル (10.7 g, 0.064 mol)、ベンゼン (20 mL)、ヨウ化メチル (15 mL, 34.2 g, 0.241 mol) をいれ 40 °C で 12 時間はげしくかくはんした。有機相を分離後、さらにクロロホルム (20 mL) で 2 回抽出し、あわせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して溶媒留去し黄色油状物質を得た。これをシリカゲルカラム (BW 300, 20 g, 溶媒 1% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) で精製したのち、蒸留して (85—90 °C, 0.3 mmHg) 1,1-ジメチル-2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル (2.5 g, 0.013 mol, 20%) を得た。 ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (d, 6, $J = 16.8$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.31 (s, 3, CH_3CO), 3.76 (d, 6, $J = 10.4$ Hz, $(\text{OCH}_3)_2$); ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3) δ 20.2 (d, $J = 5.0$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.3 (s, CH_3CO), 50.4 (d, $J = 130.8$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 53.4 (d, $J = 7.5$ Hz, OCH_3), 206.4 (s, CO); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 30.2.

3-メチル-2-オキソブチルホスホン酸ジメチル

1-ブロモ-3-メチル-2-ブタノン¹³⁵は文献¹³⁵に従って合成し、蒸留せずに粗生成物をそのまま Arbuzov 反応に用いた。

臭素化: 3-メチル-2-ブタノン (40 g, 0.464 mol)、臭素 (27.3 mL, 0.464 mol)、メタノール (300 mL)、Arbuzov 反応: ヨウ化カリウム (77.0 g, 0.464 mol)、アセトン (200 mL)、アセトニトリル (200 mL)、亜リン酸トリメチル (54.7 mL, 57.6 g, 1.126 mol)、反応条件、20 °C、12 時間、50 °C、2 時間、生成物、3-メチル-2-オキソブチルホスホン酸ジメチル (26.9 g, 0.139 mol, 30%)、沸点、110—115 °C, 0.05 mmHg; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.12 (d, 6, $J = 7.6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.82 (qq, 1, $J = 7.6$ Hz, 7.6 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.14 (d, 1, $J = 22.4$ Hz, CH_2), 3.78 (d, 6, $J = 11.6$ Hz, $(\text{OCH}_3)_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 17.7 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 38.7 (d, $J = 129.9$ Hz, CH_2), 41.6 (d, $J = 1.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 52.8 (d, $J = 6.3$ Hz, OCH_3), 205.6 (d, $J = 6.3$ Hz, CO); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 23.7.

2-オキソ-2-フェニルエチルホスホン酸ジメチル

上記と同様の操作により合成した。反応物、ヨウ化カリウム (16.1 g, 0.097 mol)、2-クロロアセトフェノン (15 g, 0.097 mol)、亜リン酸トリメチル (11.4 mL, 12.0 g, 0.097 mol); 溶媒、アセトン (30 mL) およびアセトニトリル (30 mL); 反応条件、20 °C、20 時間ついで 45 °C、3 時間、生成物、2-フェニル-2-

-オキソエチルホスホン酸ジメチル (16.6 g, 0.727 mol, 75%), 沸点, (132 °C, 0.04 mmHg); ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 3.66 (d, 2, $J = 22.4$ Hz, CH_2), 3.77 (d, 6, $J = 10.8$ Hz, OCH_3), 7.44–7.64, 7.97–8.03, (5, aromatic); ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3) δ 37.3 (d, $J = 132.0$ Hz, CH_2PO), 53.0 (d, $J = 6.3$ Hz, OCH_3), 128.6, 128.9, 133.7 (s, aromatic) 136.3 (d, $J = 2.5$ Hz, aromatic), 191.7 (d, $J = 6.3$ Hz, CO); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 23.3.

3,3-ジメチル-2-オキソブチルホスホン酸ジメチル

真空乾燥、アルゴン置換した 100 mL 三つ口フラスコに、メチルホスホン酸ジメチル (1.985 g, 16 mmol)、THF (10 mL)、をアルゴン雰囲気下に加え、 -40°C に冷却した。ここに 1.6 N *n*-ブチルリチウム (10 mL, 16 mmol) を滴下し 5 分間かくはんしたのち、ピバリン酸クロリド (964 mg, 8 mmol) を滴下した。反応を TLC で追跡しながら 30 分間かけて 60°C へ昇温し 1 時間かくはんした。ここに、水 (20 mL) ジクロロメタン (20 mL) を加えよくしんとしたのち有機相を分離した。さらにジクロロメタン (20 mL) で 2 回抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥したのちろ過して溶媒留去し黄色油状物質を得た。この粗生成物をシリカゲルカラム (BW 820, 20 g, 酢酸エチル/ヘキサン = 4:1, ついで 1:0) にて精製し 3,3-ジメチル-2-オキソブチルホスホン酸ジメチル (20 mg, 0.096 mmol, 1.2%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.16 (s, 9, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.17 (d, 2, $J = 21.2$ Hz, CH_2), 3.79 (d, 6, $J = 11.2$ Hz, OCH_3); ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3) δ 26.1 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.1 (d, $J = 136.8$ Hz, CH_2), 45.4 (d, $J = 4.1$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 53.0 (d, $J = 6.4$ Hz, OCH_3), 207.4 (s, $J = 7.3$ Hz, CO); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 24.7.

β -ケトホスホン酸エステル類の不斉水素化

(*R*)-2-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチル

3-オキソブタン酸メチルの水素化と同様の操作により行った。基質、2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル (50.2 g, 0.302 mmol); 溶媒、メタノール (50 mL); 触媒、 $\text{RuCl}_2[(R)\text{-binap}](\text{dmf})_n$ (200 mg, 0.252 mmol); 水素圧、4 気圧; 温度、 25°C ; 反応時間、72 時間。オートクレーブは容量 420 mL のものを用いた。反応開始から 16 時間は水素ボンベから直接 3 気圧の水素を供給し、それ以後は閉鎖系にして 20、25、30、40 時間に水素圧を 4 気圧に調節した。生成物、(*R*)-2-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチル (50.10 g, 0.298 mol, 98.7%)、精製は

蒸留により行なった (90—95 °C, 0.01 mmHg)。鏡像体過剰率、98% ee; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (dd, 3, $J = 2.0$ Hz, 6.4 Hz, CH_3), 1.91 (dd, 1, $J = 18.3$ Hz, 6.5 Hz, CHHPO), 1.91 (dd, 1, $J = 18.3$ Hz, 6.5 Hz, CHHPO), 3.1 (br s, 1, OH), 3.68 (d, 3, $J = 9.9$ Hz, OCH_3), 3.72 (d, 3, $J = 10.4$ Hz, OCH_3) 4.17 (m, 1, CHOH); ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3) δ 24.1 (d, $J = 13.7$ Hz, CH_3), 34.0 (d, $J = 134.0$ Hz CH_2), 51.9 (d, $J = 7.5$ Hz, OCH_3), 52.1 (d, $J = 6.2$ Hz, OCH_3), 62.3 (d, $J = 3.7$ Hz, COH); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 33.1; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -9.76^\circ$ (ニート), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +21.7^\circ$ (c 1.175, CH_2Cl_2); 元素分析 Calcd for $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{O}_4\text{P}$: C 35.72, H 7.79. Found: C 35.70, H 7.78.

4 気圧 80 °C 37 時間の条件での水素化

基質、2-オキシプロピルホスホン酸ジメチル (1.16 g, 6.98 mmol); 溶媒、メタノール (3 mL); 触媒、 $\text{RuCl}_2[(R)\text{-binap}](\text{dmf})_n$ (5.0 mg, 6.29 μmol); 生成物、(R)-2-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチル (1.14 g, 6.76 mmol, 97%, 97% ee).

100 気圧 25 °C 38 時間の条件での水素化

基質、2-オキシプロピルホスホン酸ジメチル (1.30 g, 7.84 mmol); 溶媒、メタノール (3 mL); 触媒、 $\text{RuCl}_2[(R)\text{-binap}](\text{dmf})_n$ (5.0 mg, 6.29 μmol); 生成物、(R)-2-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチル (1.27 g, 7.53 mmol, 96%, 98% ee).

鏡像体過剰率の決定

鏡像体過剰率は生成物を以下の操作により *N*-[(*S*)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバマート体としたのち逆相 HPLC 分析して決定した。一方を封じた 8 mm ガラス管に水素化生成物 (10 mg, 0.059 mmol)、(*S*)-1-(1-ナフチル)エチルイソシアナート (15 mg, 0.076 mmol)、トルエン (1 mL) をいれ減圧下封管し 120 °C で 40 時間加熱した。冷却後開管し、溶媒留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムで精製し (シリカゲル、富士デヴィソン BW 300, 2 g; 1:3 ヘキサン/酢酸エチル、3% エタノール/ジクロロメタン) *N*-[(*S*)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバマート体 (21 mg, 0.057 mmol, 97%) を得た。分析条件: カラム、Develosil ODS-5; 溶媒、3:2 水/アセトニトリル; 流速、1 mL/min; 検出光、UV 254 nm; t_R , 14.3 分 (*R*), 15.3 分 (*S*)。なお、ここで用いた (*S*)-1-(1-ナフチル)エチルイソシアナートの鏡像体過剰率は別に記した方法で決定し、この値をもとに換算して水素化生成物の鏡像体過剰率を決定した。

鏡像体過剰率の決定に用いた 1-(1-ナフチル)エチルイソシアナートの鏡像体過剰率の決定

1-(1-ナフチル)エチルイソシアナートを 2-プロパノールと反応してカルバマー
トとしたのちキラルカラムを用いて HPLC 分析した。合成法は上記操作と同様。
精製 (シリカゲル、富士デヴィソン BW 300、2 g; 10:1 ヘキサン/酢酸エチル、
4:1 ヘキサン/酢酸エチル); ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (d, 6, $J = 6.3$ Hz,
 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.65 (d, 3, $J = 6.9$ Hz, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}(\text{CH}_3)$), 4.90, 4.96 (q, 2, $J = 6.3$
Hz, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}(\text{CH}_3)$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 7.4—7.6, 7.75—7.9, 8.15 (7, aromatic).

分析条件: カラム、ダイセル Chiralcel OC; 溶媒、50:1 ヘキサン/2-プロパノール;
流速、1 mL/min; 検出光、UV 254 nm; t_R , 13.4 分 (R), 15.4 分 (S)。
(S)-1-(1-ナフチル)エチルイソシアナート、Aldrich 29,595-7, lot. 06007KY: 97.40% ee;
(S)-1-(1-ナフチル)エチルイソシアナート、東京化成 I0398, lot. FIB01: 96.25% ee;
(R)-1-(1-ナフチル)エチルイソシアナート、Aldrich 22,044-2, lot. 01802AX: 98.63% ee.

絶対構造の決定

ホスホマイシン ((1*R*,2*S*)-1,2-エポキシプロピルホスホン酸) から誘導して構造
決定した (図 3-9、図 3-10)。「1-ブロモ-2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル
の不斉水素化、アンチ体 ((1*R*,2*R*) 体と (1*S*,2*S*) 体) の絶対構造の決定」の項参
照。また、生成物を (R)- および (S)-MTPA エステル体としたのち ^1H NMR、 ^{31}P
NMR 分析し新 Mosher 法を用いて決定した (図 3-5)。

(R)-(R)-MTPA エステル体: ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (d, 3, $J = 6.4$
Hz, CH_3), 2.14 (ddd, 1, $J = 7.0$ Hz, 15.2 Hz, 18.7 Hz, CHHPO), 2.35 (ddd, 1, J
 $= 5.9$ Hz, 15.2 Hz, 19.7 Hz, CHHPO), 3.53 (s, 3, $\text{C}(\text{OCH}_3)$), 3.76 (d, 6, $J =$
11.0 Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_3)$), 5.42 (m, 1, CHOMTPA), 7.3—7.7 (5, aromatic); ^{31}P
NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 28.487.

(R)-(S)-MTPA エステル体: ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.49 (d, 3, $J = 6.4$
Hz, CH_3), 2.07 (ddd, 1, $J = 6.9$ Hz, 15.2 Hz, 19.3 Hz, CHHPO), 2.28 (ddd, 1, J
 $= 5.6$ Hz, 15.2 Hz, 19.7 Hz, CHHPO), 3.53 (s, 3, $\text{C}(\text{OCH}_3)$), 3.68 (d, 3, $J =$
10.8 Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_3)$), 3.69 (d, 3, $J = 10.8$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_3)$), 5.41 (m, 1,
 CHOMTPA), 7.3—7.7 (5, aromatic); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 28.432.

δ ((S)-MTPA エステル体 - (R)-MTPA エステル体) CH_3 (-0.08), CHOMTPA
(+0.01), CHHPO (+0.07), CHHPO (+0.07), OCH_3 (+0.08), OCH_3 (+0.07).

(R)-2-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジエチル

同様の水素化反応を 4 気圧 50 °C で 50 時間の条件で行なった。基質、2-オキシプロピルホスホン酸ジエチル (1.26 g, 6.51 mmol)；溶媒、メタノール (3 mL)；触媒、 $\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-binap}\}(\text{dmf})_n$ (5.0 mg, 6.29 μmol)；生成物、(R)-2-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジエチル (1.25 g, 6.38 mmol, 98%, 96% ee)、沸点 (95—100 °C, 0.01 mmHg)； ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (dd, 3, $J = 2.2$ Hz, 5.2 Hz, CH_3), 1.29 (t, 6, $J = 7.2$ Hz OCH_2CH_3), 1.89 (dd, 1, $J = 17.3$ Hz, 6.4 Hz, CHHPO), 1.89 (dd, 1, $J = 17.3$ Hz, 6.4 Hz, CHHPO), 3.04 (br s, 1, OH), 4.06 (m, 4, OCH_2CH_3), 4.13 (m, 1, CHOH)； ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3) δ 16.0 (d, $J = 5.0$ Hz, OCH_2CH_3), 24.0 (d, $J = 13.7$ Hz, CH_3), 35.0 (d, $J = 137.0$ Hz CH_2PO), 61.4 (d, $J = 7.5$ Hz, OCH_2), 61.5 (d, $J = 7.5$ Hz, OCH_2), 62.4 (d, $J = 3.7$ Hz, COH)； ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 30.6； $[\alpha]_D^{25} - 3.2^\circ$ (c 1.155, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)；元素分析 Calcd for $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{O}_4\text{P}$: C 42.86, H 8.73. Found: C 42.70, H 8.93.

鏡像体過剰率の決定

鏡像体過剰率は生成物を以下の操作により *N*-[(*S*)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバマート体としたのち逆相 HPLC 分析して決定した。分析条件：カラム、Develosil ODS-5；溶媒、3:2 水/アセトニトリル；流速、1 mL/min；検出光、UV 254 nm； t_R 、28.8 分 (*R*), 31.4 分 (*S*)。

絶対構造の決定

生成物を以下の操作により (*R*)- および (*S*)-MTPA エステル体としたのち ^1H NMR および ^{31}P NMR 分析して決定した (図 3-5)。

(*R*)-(*R*)-MTPA エステル体： ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (t, 6, $J = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3), 1.41 (d, 3, $J = 5.9$ Hz CH_3), 2.09 (ddd, 1, $J = 7.9$ Hz, 15.3 Hz, 18.8 Hz, CHHPO), 2.31 (ddd, 1, $J = 5.4$ Hz, 15.3 Hz, 20.3 Hz, CHHPO), 3.55 (s, 3, $\text{C}(\text{OCH}_3)$), 4.13 (dq, 4, $J = 7.0$ Hz, 7.9 Hz, OCH_2CH_3), 5.42 (m, 1, CHCH_2), 7.3—7.7 (5, aromatic)； ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 27.648.

(*R*)-(*S*)-MTPA エステル体： ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (dt, 6, $J = 2.5$ Hz, 7.0 Hz, OCH_2CH_3), 1.49 (d, 3, $J = 6.4$ Hz CH_3), 2.05 (ddd, 1, $J = 8.4$ Hz, 15.3 Hz, 18.8 Hz, CHHPO), 2.27 (ddd, 1, $J = 4.9$ Hz, 15.3 Hz, 20.3 Hz, CHHPO), 3.55 (s, 3, $\text{C}(\text{OCH}_3)$), 4.07 (dq, 4, $J = 7.0$ Hz, 8.4 Hz, OCH_2CH_3), 5.41 (m, 1, CHCH_2), 7.3—7.7 (5, aromatic)； ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ

27.499.

δ ((*S*)-MTPA エステル体-(*R*)-MTPA エステル体) CH_3 (+0.08), CHCH_2 (-0.01), CHHPO (-0.04), CHHPO (-0.04), OCH_2CH_3 (-0.06), OCH_2CH_3 (-0.02).

(*R*)-1,1-ジメチル-2-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチル

同様の水素化反応を 4 気圧 50 °C で 60 時間の条件で行なった。基質、1,1-ジメチル-2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル (418 mg, 2.15 mmol)；溶媒、メタノール (3 mL)；触媒、 $\text{RuCl}_2[(R)\text{-binap}](\text{dmf})_n$ (7.8 mg, 9.8 μmol)；生成物、(*R*)-1,1-ジメチル-2-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチル (412 mg, 2.10 mmol, 97%, 98% ee)、沸点 (110—115 °C, 0.8 mmHg)； ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.10 (d, 3, $J = 16.5$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.16 (d, 3, $J = 16.5$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.14 (d, 3, $J = 6.6$ Hz, CH_3CHOH), 3.47 (br s, 1, OH), 3.78 (d, 3, $J = 10.6$ Hz, OCH_3), 3.79 (d, 3, $J = 10.2$ Hz, OCH_3), 3.92 (dq, 1, $J = 6.6$ Hz, 13.1 Hz, CHOH)； ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3) δ 16.0 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)$), 16.5 (d, $J = 11.2$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)$), 20.4 (d, $J = 3.8$ Hz, CH_3CHOH), 40.0 (d, $J = 137.0$ Hz, CPO), 53.0 (d, $J = 7.5$ Hz, $(\text{OCH}_3)_2$), 70.3 (d, $J = 2.5$ Hz, CHOH)； ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 38.9； $[\alpha]_D^{25} + 11.4^\circ$ (c 1.025, CH_2Cl_2)；元素分析 Calcd for $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{O}_4\text{P}$: C 42.86, H 8.73. Found: C 42.70, H 8.79.

鏡像体過剰率の決定

鏡像体過剰率は生成物を *N*-[(*S*)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバマート体としたのち逆相 HPLC 分析して決定した。分析条件：カラム、Develosil ODS-5；溶媒、3:2 水/アセトニトリル；流速、1 mL/min；検出光、UV 254 nm； t_R 、24.5 分 (*R*), 26.4 分 (*S*)。

絶対構造の決定

生成物を (*R*)- および (*S*)-MTPA エステル体としたのち ^1H NMR および ^{31}P NMR 分析して決定した (図 3-5)。

(*R*)-(*R*)-MTPA エステル体： ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (d, 3, $J = 16.8$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.19 (d, 3, $J = 16.8$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.35 (d, 3, $J = 6.4$ Hz, $\text{CH}_3\text{CHOMTPA}$), 3.50 (br s, 1, OCH_3), 3.74 (d, 3, $J = 10.9$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_3)$), 3.76 (d, 3, $J = 10.9$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_3)$), 5.26 (dq, 1, $J = 9.4$ Hz, 6.4 Hz, CHOMTPA), 7.3—7.7 (s, aromatic)； ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 34.804.

(*R*)-(*S*)-MTPA エステル体： ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.11 (d, 3, $J = 16.8$

Hz, C(CH₃)), 1.13 (d, 3, $J = 17.2$ Hz, C(CH₃)), 1.44 (d, 3, $J = 6.4$ Hz, CH₃CHOMTPA), 3.56 (br s, 1, OCH₃), 3.70 (d, 3, $J = 10.8$ Hz, PO(OCH₃)), 3.72 (d, 3, $J = 10.8$ Hz, PO(OCH₃)), 5.28 (dq, 1, $J = 9.6$ Hz, 6.4 Hz, CHOMTPA), 7.3—7.7 (5, aromatic); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 34.730.

δ ((*S*)-MTPA エステル体 - (*R*)-MTPA エステル体) CH₃CHOMTPA (+0.09), CHOMTPA (+0.02), C(CH₃) (−0.06), C(CH₃) (−0.06), OCH₃ (−0.04), OCH₃ (−0.04).

(*S*)-2-ヒドロキシヘブチルホスホン酸ジメチル

同様の水素化反応を 4 気圧 50 °C で 80 時間の条件で行なった。基質、2-オキソヘブチルホスホン酸ジメチル (1.09 g, 4.90 mmol); 溶媒、メタノール (3 mL); 触媒、RuCl₂((*S*)-binap)(dmf)_n (7.8 mg, 9.8 μ mol); 生成物、(*S*)-2-ヒドロキシヘブチルホスホン酸ジメチル (1.08 g, 4.79 mmol, 98%, 94% ee)、沸点 (135—140 °C, 0.05 mmHg); ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.83 (t, 3, $J = 6.6$ Hz, CH₃), 1.2—1.7 (m, 8, (CH₂)₄), 1.85 (ddd, 1, $J = 8.7$ Hz, 15.2 Hz, 21.5 Hz, CHHPO), 1.93 (ddd, 1, $J = 3.6$ Hz, 15.5 Hz, 21.5 Hz, CHHPO) 3.25 (br s, 1, OH), 3.70 (d, 3, $J = 10.9$ Hz, OCH₃), 3.71 (d, 3, $J = 10.9$ Hz, OCH₃), 3.95 (m, 1, CHOH); ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃) δ 14.0 (s, CH₃), 22.6 (s, CH₂), 25.1 (s, CH₂), 31.6 (s, CH₂), 32.6 (d, $J = 137.0$ Hz, CH₂PO), 38.2 (d, $J = 16.2$ Hz, CH₂), 52.3 (d, $J = 7.5$ Hz, OCH₃), 52.4 (d, $J = 6.2$ Hz, OCH₃), 66.4 (d, $J = 5.0$ Hz, COH); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 33.5; $[\alpha]_D^{25} +9.7^\circ$ (c 1.08, CH₂Cl₂); 元素分析 Calcd for C₉H₂₁O₄P: C 48.21, H 9.44. Found: C 48.20, H 9.64.

鏡像体過剰率の決定

鏡像体過剰率は生成物を *N*-[(*S*)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバマート体としたのち逆相 HPLC 分析して決定した。分析条件: カラム、Develosil ODS-5; 溶媒、63:37 水/アセトニトリル; 流速、1.1 mL/min; 検出光、UV 254 nm; t_R , 138.2 分 (*R*), 154.9 分 (*S*).

絶対構造の決定

生成物を (*R*)- および (*S*)-MTPA エステル体としたのち ¹H NMR および ³¹P NMR 分析して決定した (図 3-5)。

(*S*)-(*R*)-MTPA エステル体: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (m, 3, CH₃), 1.28 (m, 6, CH₃(CH₂)₃), 1.74 (m, 1, CH₃(CH₂)₃CHHCHO), 1.82 (m, 1, CH₃(CH₂)₃CHHCHO), 2.04 (ddd, 1, $J = 7.6$ Hz, 15.6 Hz, 19.2 Hz, CHHPO),

2.20 (ddd, 1, $J = 5.6$ Hz, 15.6 Hz, 20.0 Hz, CHHPO), 3.54 (s, 3, C(OCH₃)), 3.67 (d, 3, $J = 10.8$ Hz, OCH₃), 3.69 (d, 3, $J = 10.4$ Hz, OCH₃), 5.31 (m, 1, CHCH₂), 7.3—7.6 (5, aromatic); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 28.835.

(S)-(S)-MTPA エステル体: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.83 (t, 3, $J = 7.0$ Hz, CH₃), 1.20 (m, 6, CH₃(CH₂)₃), 1.68 (m, 1, CH₃(CH₂)₃CHHCHO), 1.75 (m, 1, CH₃(CH₂)₃CHHCHO), 2.11 (ddd, 1, $J = 7.2$ Hz, 15.6 Hz, 19.2 Hz, CHHPO), 2.27 (ddd, 1, $J = 6.0$ Hz, 15.6 Hz, 19.6 Hz, CHHPO), 3.57 (d, 3, $J = 1.6$ Hz, C(OCH₃)), 3.75 (d, 6, $J = 10.8$ Hz, (OCH₃)₂), 5.33 (m, 1, CHCH₂), 7.3—7.6 (5, aromatic); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 28.872.

δ ((S)-MTPA エステル体—(R)-MTPA エステル体) CH₃ (−0.04), CH₃(CH₂)₃ (−0.08), CH₃(CH₂)₃CHHCHO (−0.07), CH₃(CH₂)₃CHHCHO (−0.07), CHCH₂ (+0.02), CHHPO (+0.07), CHHPO (+0.07), OCH₃ (+0.08), OCH₃ (+0.06).

(S)-2-ヒドロキシ-3-メチルブチルホスホン酸ジメチル

同様の水素化反応を 4 気圧 80 °C で 16 時間の条件で行なった。基質、3-メチル-2-オキソブチルホスホン酸ジメチル (403.5 mg, 2.08 mmol); 溶媒、メタノール (3 mL); 触媒、RuCl₂[(S)-binap](dmf)_n (3.2 mg, 4.0 μ mol); 生成物、(S)-2-ヒドロキシ-3-メチルブチルホスホン酸ジメチル (391.4 mg, 2.00 mmol, 96%, 96% ee), 沸点 (110—115 °C, 0.08 mmHg); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (d, 3, $J = 6.8$ Hz, CH(CH₃)), 0.92 (d, 3, $J = 6.8$ Hz, CH(CH₃)), 1.72 (dq, 1, $J = 5.0$ Hz, 6.8 Hz, 6.8 Hz, CH(CH₃)), 1.87 (ddd, 1, $J = 10.0$ Hz, 15.4 Hz, 25.6 Hz, CHH), 1.93 (ddd, 1, $J = 2.4$ Hz, 15.4 Hz, 19.2 Hz, CHH), 2.74 (br s, 1, OH), 3.75 (d, 3, $J = 10.8$ Hz, OCH₃), 3.76 (d, 3, $J = 10.8$ Hz, OCH₃), 3.79 (m, 1, CHOH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 17.3 (s, C(CH₃)), 18.0 (s, C(CH₃)), 29.3 (d, $J = 139.0$ Hz, CPO), 34.3 (d, $J = 15.9$ Hz, CH), 52.3 (d, $J = 6.8$ Hz, OCH₃), 52.4 (d, $J = 6.3$ Hz, OCH₃), 70.7 (d, $J = 6.0$ Hz, CHOH); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 35.0; $[\alpha]_D^{26} + 24.9^\circ$ (c 1.02, CH₂Cl₂); 元素分析 Calcd for C₇H₁₇O₄P: C 42.86, H 8.73. Found: C 42.81, H 8.84.

鏡像体過剰率の決定

鏡像体過剰率は生成物を N-[(S)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバマート体としたのち逆相 HPLC 分析して決定した。分析条件: カラム、Develosil ODS-5; 溶媒、1:1 水/アセトニトリル; 流速、1 mL/min; 検出光、UV 254 nm; t_R , 10.9 分 (R), 11.4 分 (S), 11:9 水/アセトニトリル。

絶対構造の決定

生成物を (*R*)- および (*S*)-MTPA エステル体としたのち ^1H NMR および ^{31}P NMR 分析して決定した (図 3-5)。

(*S*)-(*R*)-MTPA エステル体: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.81 (d, 3, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 0.87 (d, 3, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 2.09 (m, 1, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 2.09 (ddd, 1, $J = 6.0$ Hz, 15.6 Hz, 19.2 Hz, CHH), 2.16 (ddd, 1, $J = 6.8$ Hz, 15.6 Hz, 19.2 Hz, CHH), 3.57 (d, 1, $J = 1.2$ Hz, OCH_3), 3.73 (d, 6, $J = 10.0$ Hz, OCH_3), 5.29 (m, 1, CHOMTPA), 7.3—7.6 (5, aromatic); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 29.641.

(*S*)-(*S*)-MTPA エステル体: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.92 (d, 3, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 0.93 (d, 3, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 2.12 (m, 1, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 2.05 (ddd, 1, $J = 6.0$ Hz, 15.6 Hz, 19.6 Hz, CHH), 2.14 (ddd, 1, $J = 6.8$ Hz, 15.6 Hz, 18.8 Hz, CHH), 3.52 (d, 1, $J = 0.8$ Hz, OCH_3), 3.66 (d, 3, $J = 10.8$ Hz, OCH_3), 3.70 (d, 3, $J = 11.2$ Hz, OCH_3), 5.29 (m, 1, CHOMTPA), 7.4—7.6 (5, aromatic); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 29.732.

δ ((*S*)-MTPA エステル体 - (*R*)-MTPA エステル体) $\text{CH}(\text{CH}_3)$ (−0.11), $\text{CH}(\text{CH}_3)$ (−0.06), $\text{CH}(\text{CH}_3)$ (−0.03), CHOMTPA (+0.01), CHH (+0.02), CHH (+0.04), OCH_3 (+0.07), OCH_3 (+0.03).

(*R*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチルホスホン酸ジメチル

同様の水素化反応を 4 気圧 60 °C で 160 時間の条件で行なった。基質、2-オキソ-2-フェニルエチルホスホン酸ジメチル (666 mg, 2.92 mmol); 溶媒、メタノール (3 mL); 触媒、 $\text{RuCl}_2[(\text{R})\text{-binap}](\text{dmf})_n$ (10.0 mg, 12.6 μmol); 生成物、(*R*)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチルホスホン酸ジメチル (648 mg, 2.81 mmol, 96%, 95% ee), 沸点 (140—145 °C, 0.05 mmHg); ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 2.18 (ddd, 1, $J = 3.4$ Hz, 15.3 Hz, 25.0 Hz, CH_2), 2.24 (ddd, 1, $J = 8.6$ Hz, 14.8 Hz, 25.0 Hz, CH_2), 3.3 (br s, 1, OH), 3.72 (d, 3, $J = 10.7$ Hz, OCH_3), 3.76 (d, 3, $J = 10.7$ Hz, OCH_3), 5.12 (ddd, 1, $J = 13.7$ Hz, 8.6 Hz, 3.4 Hz, CHOH), 7.24—7.42 (m, 5, aromatic); ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3) δ 35.1 (d, $J = 137.0$ Hz, CH_2PO), 52.4 (d, $J = 6.2$ Hz, OCH_2), 52.6 (d, $J = 6.2$ Hz, OCH_2), 68.8 (d, $J = 5.0$ Hz, COH), 125.5 (s, aromatic), 127.8 (s, aromatic), 128.6 (s, aromatic), 143.6 (d, $J = 15.0$ Hz, aromatic); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 32.1; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -21.1^\circ$ (c 1.26, CH_3OH); 元素分析 Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{P}$: C 52.18, H

6.57. Found: C 52.14, H 6.66.

鏡像体過剰率の決定

鏡像体過剰率は生成物を HPLC 分析して決定した。分析条件：カラム、ダイセル Chiralcel OB；溶媒、50:1 ヘキサン/2-プロパノール；流速、1 mL/min；検出光、UV 254 nm； t_R 、44.0 分 (S), 59.9 分 (R)。

絶対構造の決定

光学活性な (R)-スチレンオキシドから (R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチルホスホン酸ジメチルを合成し HPLC 分析して決定した⁹⁵。(R)-スチレンオキシドはアルドリッチ社から購入 (lot. 09018 LX) した。

真空乾燥、アルゴン置換した 20 mL シュレンク型反応管に亜リン酸ジメチル (120 mg, 1.09 mmol)、THF (3 mL) をいれ -40 °C に冷却した。ここに *n*-ブチルリチウム (1.3 M/ヘキサン溶液, 0.84 mL, 1.09 mmol) を加え、さらに (R)-スチレンオキシド (131 mg, 1.09 mmol) を加え 20 分かけて 0 °C に昇温した。さらに 2 時間かけて 30 °C に昇温し、そのまま 10 時間かくはんした。ここに 1 N 塩酸 (1 mL) を加え反応を終了し、溶媒留去した。これをジクロロメタン (5 mL) に溶解してセライトろ過し、溶媒留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムで精製し (シリカゲル、富士デヴィソン BW 300、2 g；1:3 ヘキサン/酢酸エチル、3% エタノール/ジクロロメタン) (R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチルホスホン酸ジメチル (28 mg, 11%) を得た。HPLC 分析：分析条件、カラム、ダイセル Chiralcel OB；溶媒、35:1 ヘキサン/2-プロパノール；流速、1.5 mL/min；検出光、UV 254 nm； t_R 、14.9 分 (S), 21.4 分 (R)、ラセミ体の標準サンプルと同時にインジェクトして一致することを確認した。

また、生成物を (R)- および (S)-MTPA エステル体としたのち ¹H NMR および ³¹P NMR 分析をおこなった (図 3-5)。

(R)-(R)-MTPA エステル体：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.34 (ddd, 1, *J* = 5.6 Hz, 15.6 Hz, 18.8 Hz, CHH), 2.59 (ddd, 1, *J* = 8.0 Hz, 15.6 Hz, 17.2 Hz, CHH), 3.53 (d, 1, *J* = 1.2 Hz, OCH₃), 3.60 (d, 3, *J* = 11.2 Hz, OCH₃), 3.63 (d, 3, *J* = 11.2 Hz, OCH₃), 6.21 (ddd, 1, *J* = 5.6 Hz, 8.0 Hz, 8.8 Hz, CHOMTPA), 7.26–7.47 (10, aromatic)；³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 27.648.

(R)-(S)-MTPA エステル体：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.36 (ddd, 1, *J* = 6.8 Hz, 15.6 Hz, 19.6 Hz, CHH), 2.57 (ddd, 1, *J* = 7.2 Hz, 15.6 Hz, 18.0 Hz, CHH), 3.43 (s, 3, OCH₃), 3.50 (d, 3, *J* = 10.8 Hz, OCH₃), 3.55 (d, 3, *J* = 11.2

Hz, OCH₃), 6.27 (ddd, 1, $J = 6.8$ Hz, 7.2 Hz, 8.8 Hz, CHOMTPA), 7.30—7.45 (10, aromatic); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 27.499.

δ ((*S*)-MTPA エステル体—(*R*)-MTPA エステル体) CHOMTPA (+0.06), CHH (+0.02), CHH (−0.02), OCH₃ (−0.08), OCH₃ (−0.10).

2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル共存下での 3,3-ジメチル-2-オキソブチルホスホン酸ジメチルの水素化

上記と同様の操作で水素化反応を行なった。基質、2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル (20 mg, 0.120 mmol)、3,3-ジメチル-2-オキソブチルホスホン酸ジメチル (10 mg, 0.048 mmol); 溶媒、メタノール (1 mL); 触媒、RuCl₂[(*S*)-binap](dmf)_n (2 mg, 2.5 μ mol); 水素圧、4 気圧; 温度、80 °C; 反応時間、40 時間; 生成物、2-オキソプロピルホスホン酸ジメチルは変換率 100%、3,3-ジメチル-2-オキソブチルホスホン酸ジメチルは変換率 20%。

3,3-ジメチル-2-ヒドロキシブチルホスホン酸ジメチル; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (s, 9, C(CH₃)₃), 1.80 (ddd, 1, $J = 10.8$ Hz, 15.2 Hz, 16.4 Hz, CH₂), 1.98 (ddd, 1, $J = 1.2$ Hz, 15.2 Hz, 20.4 Hz, CH₂), 3.77 (d, 3, $J = 10.8$ Hz, OCH₃), 3.78 (d, 3, $J = 11.2$ Hz, OCH₃), 4.22 (m, 1, CH); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 35.8.

α -ブromo置換 β -ケトホスホン酸エステルの不斉水素化

1-ブromo-2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル

1 L なすフラスコに 2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル (40 g, 0.241 mol)、THF (800 mL) をいれここに 30% 過酸化水素水 (27.4 mL, 0.241 mol)、49% 臭化水素酸水溶液 (24.6 mL, 0.241 mol) を滴下ろうとを用いて 20 °C で 4 時間かけて加えたのち 20 °C で 2 時間かくはんした。この反応溶液を減圧下溶媒留去し黄色油状物質を得た。

この油状物質をエーテル (100 mL) に溶かし、水 (80 mL) で 5 回抽出しあわせた水相をエーテル (100 mL) で洗ったのち、水相に食塩 (約 20 g) を加え半飽和にして、この水相をヘキサン (100 mL)、1:1 ヘキサン/エーテル (100 mL) で洗った。水相に食塩 (約 100 g) を加え飽和にしたのちエーテル (100 mL) で 5 回抽出したのち溶媒留去して黄色油状物質 (35.0 g, 59%) を得た。(出発物質:モノブromo体:ジブromo体 = 2:95:3) これを減圧下蒸留し (90—100 °C, 0.01 mmHg) 1-ブromo-2-オキソプロピルホスホン酸ジメチルを得た (31.9 g, 54%)。同様の操作によりこの実験の再現性を調べると (35.4 g, 60%、出発物質:モノブromo体:ジブromo体 = 7:91:2) が得られた。 ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 2.48 (s, 3, CH_3), 3.88 (d, 3, $J = 11$ Hz, OCH_3), 3.89 (d, 3, $J = 11$ Hz, OCH_3), 4.40 (d, 1, $J = 15$ Hz, CHBr); ^{13}C NMR (68 MHz, CDCl_3) δ 27.5 (s, CH_3), 43.4 (d, $J = 138.2$ Hz, CHBr), 54.5 (d, $J = 6.3$ Hz, OCH_3), 54.6 (d, $J = 7.5$ Hz, OCH_3), 196.5 (s, CO); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 15.9.

反応条件は生成物の純度に大きく影響を与える。2-オキソプロピルホスホン酸ジメチルは 0.6 M より薄い方がよく、過酸化水素水、臭化水素酸水溶液は 7 mL/h より遅く滴下した方がよい。

1-ブromo-2-オキソプロピルホスホン酸ジメチルの不斉水素化、触媒濃度 (0.18 mM)

(1*R*,2*S*)-1-ブromo-2-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチル

基質、1-ブromo-2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル (20.35 g, 84.4 mmol, 2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル:モノブromo体:ジブromo体 = 7:91:2); 溶媒、メタノール (235 mL); 触媒、 $\text{RuCl}_2[(S)\text{-binap}](\text{dmf})_2$ (35.0 mg, 44.0 μmol); 水素圧、4 気圧; 温度、25 °C; 反応時間、100 時間。生成物の変換率、ジアステレオマー比および鏡像体過剰率 (変換率 98% で 1-ブromo-2-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチルと 2-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチルの 85:15 の混合

物、シン/アンチ = 90:10、シン体 98% ee (1*R*,2*S*)、アンチ体 94% ee (1*S*,2*S*))；精製は蒸留により行なった (110—120 °C, 0.1 mmHg, 18.92 g, 80.4 mmol, 95%)。

シン体：¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) 文献値⁹⁷と一致した (文献中 δ 3.89 は dd でなく d, *J* = 10 Hz のミスタイプ)；¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃) δ 21.1 (d, *J* = 11.2 Hz, CH₃), 47.8 (d, *J* = 153.2 Hz, CHBr), 53.2 (d, *J* = 7.5 Hz, OCH₃), 54.3 (d, *J* = 7.5 Hz, OCH₃), 65.1 (d, *J* = 2.5 Hz, CHOH)；³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 21.8。

アンチ体：¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (d, 3, *J* = 6.1 Hz, CH₃), 3.83 (d, 3, *J* = 10.9 Hz, OCH₃), 3.88 (d, 3, *J* = 10.9 Hz, OCH₃), 3.88 (dd, 1, *J* = 10.4 Hz, 11.0 Hz, CHBr) 4.15 (m, 1, CHOH)；¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃) δ 20.0 (d, *J* = 5.0 Hz, CH₃), 47.5 (d, *J* = 149.4 Hz, CHBr), 53.4 (d, *J* = 6.3 Hz, OCH₃), 54.0 (d, *J* = 6.2 Hz, OCH₃), 65.9 (s, CHOH)；³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 21.6；元素分析 Calcd for C₅H₁₂BrO₄P: C 24.31, H 4.90. Found: C 24.29, H 4.83。

1-ブロモ-2-オキソプロピルホスホン酸ジメチルの相互速度論分割

同様の水素化反応をラセミ体の触媒を用いて 4 気圧 25 °C で 40 時間の条件で行なった。基質、1-ブロモ-2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル (250 mg, 1.02 mmol)；溶媒、メタノール (3 mL)；触媒、RuCl₂[(±)-binap](dmf)_n (2.0 mg, 2.52 μmol)；生成物、(±)-2-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチル (90%, シン/アンチ比 = 93:7)。

動的速度論分割、相互速度論分割の結果より *w*, *x*, *y*, *z*, *k*_{fast}/*k*_{slow}, *k*_{inv}/*k*_{slow} (0.9257, 0.0032, 0.0668, 0.0043, 13, 11.5) と決定した。

1-ブロモ-2-オキソプロピルホスホン酸ジメチルの異なる触媒濃度 (0.65 mM) での動的速度論分割

基質、1-ブロモ-2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル (20.41 g, 83.3 mmol, 2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル:モノプロモ体:ジプロモ体 = 2:95:3)；溶媒、メタノール (235 mL)；触媒、RuCl₂[(*S*)-binap](dmf)_n (130.0 mg, 163.6 μmol)；水素圧、4 気圧；温度、25 °C；時間、40 時間；生成物の変換率、ジアステレオマー比および鏡像体過剰率 (変換率 100% で 1-ブロモ-2-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチルと 2-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチルの 90.4:9.6 の混合物、シン/アンチ = 83:17、シン体 97% ee (1*R*,2*S*)、アンチ体 96.5% ee (1*S*,2*S*))；精製はおこなっていない。

動的速度論分割、相互速度論分割の結果より $w, x, y, z, k_{fast}/k_{slow}, k_{inv}/k_{slow}$ (0.9250, 0.0034, 0.0666, 0.0050, 13, 2.8) と決定した。

鏡像体過剰率の決定

鏡像体過剰率は生成物を以下の操作により *N*-[(*S*)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバマート体としたのち逆相 HPLC 分析して決定した。分析条件：カラム、Develosil ODS-5；溶媒、3:2 水/アセトニトリル；流速、1 mL/min；検出光、UV 254 nm； t_R 、24.8 分 (1*R*,2*S*)、27.7 分 (1*S*,2*R*)、33.2 分 (1*S*,2*S*)、35.3 分 (1*R*,2*R*)。

シン体 ((1*R*,2*S*) 体と (1*S*,2*R*) 体) の絶対構造の決定 (図 3-9)

水素化生成物から (1*R*,2*R*)-2-ブromo-1-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチルへの変換 (図 3-9、(1*R*,2*S*)-32→(1*R*,2*S*)-34→(1*R*,2*R*)-35)

水素化生成物をシリカゲルカラムで精製し (シリカゲル、富士デヴィソン BW 300, 2 g；1:3 ヘキサン/酢酸エチル、3% エタノール/ジクロロメタン) 2-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチルを除去した。精製した水素化物 (60 mg, 0.243 mmol)、メタノール (5 mL) を 30 mL なすフラスコにいれここに 4.9 M ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (50 μ L, 0.243 mmol) を加え 5 分間放置した。これを溶媒留去して得られた白色固体をジクロロメタンで洗ってセライトろ過し、得られたろ液を濃縮して (1*R*,2*S*)-1,2-エポキシプロピルホスホン酸ジメチル (28.1 mg, 0.238 mmol, 98%) を得た。¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.58 (d, 3, J = 5.4 Hz, CH₃), 2.95 (dd, 1, J = 4.3 Hz, 27.3 Hz, CHPO), 3.29 (ddq, 1, J = 4.3 Hz, 5.4 Hz, 6.3 Hz, CHCH₂), 3.81 (d, 3, J = 10.4 Hz, OCH₃), 3.83 (d, 3, J = 10.9 Hz, OCH₃)。

これをメタノール/ジクロロメタン (3/1 mL) に溶解し、ここに 49% 臭化水素酸水溶液 (27 μ L, 0.238 mmol) を加え 5 分間放置した。これを溶媒留去し (1*R*,2*R*)-2-ブromo-1-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチル (56 mg, 0.238 mmol, 95%) を得た。¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.83 (d, 3, J = 7.3 Hz, CH₃), 3.2 (brs, 1, OH), 3.83 (d, 3, J = 10.5 Hz, OCH₃), 3.86 (d, 3, J = 10.5 Hz, OCH₃), 3.88 (m, 1, CHOH), 4.48 (dq, 1, J = 6.2 Hz, 3.1 Hz, CHBr)。

ホスホマイシンナトリウム塩から (1*R*,2*R*)-2-ブromo-1-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチルへの変換 (図 3-9、(1*R*,2*S*)-33→(1*R*,2*S*)-34→(1*R*,2*R*)-35)

20 mL なすフラスコに (1*R*,2*S*)-1,2-エポキシプロピルホスホン酸ジナトリウム (ホスホマイシンナトリウム塩、和光純薬工業社製；315 mg, 1.73 mmol)、メタ

ノール (12 mL)、ベンゼン (4 mL) をいれ、ここにメタンスルホン酸 (332 mg, 3.46 mmol)、TMS ジアゾメタン (2.0 M/ヘキサン溶液, 1.73 mL, 3.46 mmol) をいれ 20 °C で 1 時間放置した。ここに、水 (10 mL)、ジクロロメタン (10 mL) をいれはげしくかくはんしたのち有機相を分離した。さらにジクロロメタン (5 mL) で 2 回抽出したのちあわせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して濃縮して (1*R*,2*S*)-1,2-エポキシプロピルホスホン酸ジメチル (102 mg, 0.863 mmol, 50%) を得た。これを上記した操作により (1*R*,2*R*)-2-ブromo-1-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチルに誘導した。

(1*R*,2*R*) 体と (1*S*,2*S*) 体の 1:1 の混合物の 2-ブromo-1-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチル (図 3-9、(1*R**,2*S**)-32 → (1*R**,2*S**)-34 → (1*R**,2*R**)-35)

また、ラセミ体の触媒を用いた水素化生成物 (シン/アンチ = 97:3) より上記の方法で (1*R*,2*R*)-2-ブromo-1-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチルと (1*S*,2*S*)-2-ブromo-1-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチルの 1:1 の混合物を得た。

(1*R**,2*R**) 体と (1*R**,2*S**) 体の 3:7 の混合物の 2-ブromo-1-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチル (図 3-9、[(1*R**,2*S**)-32 + (1*R**,2*R**)-32] →

[(1*R**,2*S**)-34 + (1*R**,2*R**)-34] → [(1*R**,2*R**)-35 + (1*R**,2*S**)-35])

-50 °C で NaBH₄ 還元して得た 1-ブromo-2-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチル (シン/アンチ = 3:7) を上記と同様の操作で 2-ブromo-1-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチルへと変換し (1*R**,2*R**) 体と (1*R**,2*S**) 体の 3:7 の混合物を得た。

(1*R*,2*R*)-1,2-エポキシプロピルホスホン酸ジメチル (アンチ体); ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.40 (dd, 3, *J* = 5.4 Hz, 2.0 Hz, CH₃), 2.77 (dd, 1, *J* = 2.6 Hz, 31.2 Hz, CHPO), 3.29 (m, 1, CHCHPO), 3.79 (d, 3, *J* = 10.6 Hz, OCH₃), 3.80 (d, 3, *J* = 10.6 Hz, OCH₃).

(1*R*,2*S*)-2-ブromo-1-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチル (アンチ体由来); ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.81 (d, 3, *J* = 8 Hz, CH₃), 3.5 (brs, 1, OH), 3.8 - 3.95 (6, (OCH₃)₂), 4.30 (dd, 1, *J* = 3.1 Hz, 13.0 Hz, CHOH), 4.56 (m, 1, CHBr).

以上の様にして得た四種類の 2-ブromo-1-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチルを (R)-MTPA エステル体へと誘導した。ホスホマイシンから誘導したものを (1*R*,2*R*) 体とした。水素化生成物から誘導したものでは 9:1 の (1*R*,2*R*) 体と

(1*S*,2*R*) 体の混合物が得られた。(1*S*,2*R*) 体と(1*R*,2*S*) 体についての構造決定はさらに次にしめす方法で確認した。

(1*R*,2*R*)-(*R*)-MTPA エステル体: ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.88 (d, 3, $J = 6.9$ Hz, CH_3), 3.41 (s, 3, $\text{C}(\text{OCH}_3)$), 3.60 (d, 3, $J = 10.9$ Hz, $\text{P}(\text{OCH}_3)$), 3.72 (d, 3, $J = 10.9$ Hz, $\text{P}(\text{OCH}_3)$), 4.43 (ddq, 1, $J = 5.0$ Hz, 7.4 Hz, 6.9 Hz, CHBr), 5.55 (dd, 1, $J = 7.4$ Hz, 10.4 Hz, CHPO), 7.2—7.7 (5, aromatic).

(1*S*,2*S*)-(*R*)-MTPA エステル体: ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.84 (d, 3, $J = 6.9$ Hz, CH_3), 3.41 (s, 3, $\text{C}(\text{OCH}_3)$), 3.81 (d, 3, $J = 10.9$ Hz, $\text{P}(\text{OCH}_3)$), 3.79 (d, 3, $J = 10.9$ Hz, $\text{P}(\text{OCH}_3)$), 4.41 (m, 1, CHBr), 5.55 (dd, 1, $J = 7.4$ Hz, 10.4 Hz, CHPO), 7.2—7.7 (5, aromatic).

(1*S*,2*R*)-(*R*)-MTPA エステル体: ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.71 (d, 3, $J = 6.9$ Hz, CH_3), 3.4—3.9 (9, $\text{C}(\text{OCH}_3)$, $\text{P}(\text{OCH}_3)_2$), 4.63 (m, 1, CHBr), 5.84 (d, 1, $J = 13.1$ Hz, CHPO), 7.2—7.7 (5, aromatic).

(1*R*,2*S*)-(*R*)-MTPA エステル体: ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.79 (d, 3, $J = 6.9$ Hz, CH_3), 3.4—3.9 (9, $\text{C}(\text{OCH}_3)$, $\text{P}(\text{OCH}_3)_2$), 4.63 (m, 1, CHBr), 5.84 (d, 1, $J = 13.1$ Hz, CHPO), 7.2—7.7 (5, aromatic).

アンチ体 ((1*R*,2*R*) 体と (1*S*,2*S*) 体) の絶対構造の決定 (図 3-10)

水素化生成物をシリカゲルカラムで精製し (シリカゲル、富士デヴィソン BW 300、2 g; 1:3 ヘキサン/酢酸エチル、3% エタノール/ジクロロメタン) 2-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチルを除去した。精製した水素化生成物のうちシン体とアンチ体の比 1:1 のフラクションを選び、1-ブロモ-2-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチル (33.6 mg, 0.136 mmol)、ベンゼン (3 mL)、(*n*- C_4H_9) $_3\text{SnH}$ (65.0 mg, 0.223 mmol) を、真空乾燥、アルゴン置換した 20 mL シュレンクにいれアルゴン雰囲気下 70 $^\circ\text{C}$ で 30 時間かくはんした。得られた溶液を濃縮し、シリカゲルカラムで精製し (シリカゲル、富士デヴィソン BW 300、2 g; 2% エタノール/ジクロロメタン) 2-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチル (18.1 mg, 0.108 mmol, 79%) を得た。このものの鏡像体過剰率を *N*-[(*S*)-1-(1-ナフチル)エチル]カルバマート体としたのち逆相 HPLC 分析すると 95.7% ee であった。シン体は 98% ee の (1*R*,2*S*) 体なので、アンチ体の 2 位も *S* 配置と決定した。したがってアンチ体の絶対構造は (1*S*,2*S*) であると決定した。また、この反応で得た 2-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチルの絶対構造も *S* 配置と決定した。

(1*R*,2*S*)-1-ブromo-2-ヒドロキシプロピルホスホン酸

水素化生成物をシリカゲルカラムで精製し(シリカゲル、富士デヴィソン BW 300、2 g; 1:3 ヘキサン/酢酸エチル、3% エタノール/ジクロロメタン) 2-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチルを除去した。(1*R*,2*S*)-1-ブromo-2-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチル (258 mg, 1.044 mmol, シン/アンチ = 83:17) を 49% 臭化水素酸水溶液 (1 mL) に加え 95 °C で 14 時間加熱したのち溶媒留去して無色油状物質として (1*R*,2*S*)-1-ブromo-2-ヒドロキシプロピルホスホン酸を得た (229 mg, 1.044 mmol, 100%, 1*R*,2*S* 体/1*S*,2*S* 体 = 83:17)。

1*R*,2*S* 体: ^1H NMR (270 MHz, D_2O) 文献値⁹⁷と一致した; ^{13}C NMR (68 MHz, D_2O) δ 24.0 (d, $J = 9.9$ Hz, CH_3), 53.0 (d, $J = 48.2$ Hz, CHBr), 68.4 (s, CHOH); ^{31}P NMR (162 MHz, D_2O) δ 286.5.

1*S*,2*S* 体: ^1H NMR (270 MHz, D_2O) δ 1.42 (d, 3, $J = 6.1$ Hz, CH_3), 3.83 (d, 3, $J = 10.9$ Hz, OCH_3), 3.88 (d, 3, $J = 10.9$ Hz, OCH_3), 3.88 (dd, 1, $J = 10.4$ Hz, 11.0 Hz, CHBr) 4.15 (m, 1, CHOH); ^{13}C NMR (68 MHz, D_2O) δ 21.6 (s, CH_3), 53.1 (d, $J = 143.2$ Hz, CHBr), 68.7 (d, $J = 5.0$ Hz, CHOH); ^{31}P NMR (162 MHz, D_2O) δ 285.1.

α -アセトアミド置換 β -ケトホスホン酸エステル類の不斉水素化

1-アセトアミド-2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル

500 mL なすフラスコにアニリン (10.2 g, 0.11 mol) をいれ氷冷し、ここに 12 N 塩酸 (48 mL, 0.58 mol)、水 (40 mL) を加えたのち亜硝酸ナトリウム水溶液 (7.59 g, 0.11 mol/20 mL) を 0 °C で 5 分間かけて滴下し、15 分間かくはんした。別の 1 L なすフラスコに 2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル (16.6 g, 0.1 mol) のメタノール溶液 (50 mL) をいれ、ここに酢酸ナトリウム水溶液 (55 g, 0.67 mol/20 mL) を加え氷冷した。ここに先のジアゾニウム塩の溶液を 0 °C で 5 分間かけて滴下し、20 °C で 30 分間、40 °C で 30 分間かくはんした。ここに、エーテル (200 mL) を加えよくしんとうしたのち有機相を分離した。さらにエーテル (200 mL) で 2 回抽出したのちあわせた有機相を水 (300 mL) で洗った。硫酸ナトリウムで乾燥したのちろ過して溶媒留去し黄色油状物質を得た。この粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

2-オキソ-1-フェニルアゾプロピルホスホン酸ジメチル: ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 13.6 (keto form), 16.6 (enol form).

粗生成物を無水酢酸 (50 mL)、酢酸 (20 mL) にとかし亜鉛粉末 (14.4 g, 0.22 mol) を加え 2 時間かくはんした。反応溶液をセライトろ過し溶媒留去すると塩が析出した。これをふたたびセライトろ過し溶媒留去し油状物質を得た。これをエーテル/水 (40/40 mL) にとかし激しくかくはんしたのち、水相を分離した。さらに水 (30 mL) で 2 回抽出したのち合わせた水相を溶媒留去し、1-アセトアミド-2-オキソプロピルホスホン酸ジメチルの粗生成物 (16.96 g, 75.9 mmol, 76%) を得た。この粗生成物の高極性不純物をシリカゲルカラム (BW 820, 20 g, 酢酸エチル/エタノール = 19:1) にて除去し溶媒留去した。これをエタノール/エーテルから再結晶し 1-アセトアミド-2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル (10.1 g, 37.2 mmol, 45%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.07 (d, 3, *J* = 0.8 Hz, CH₃), 2.45 (s, 3, COCH₃), 3.77 (d, 3, *J* = 11.6 Hz, OCH₃), 3.85 (d, 3, *J* = 11.2 Hz, OCH₃), 5.33 (dd, 1, *J* = 8.4 Hz, 23.6 Hz, CH), 6.41 (brs, 1, NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 22.6 (s, COCH₃), 28.8 (s, COCH₃), 53.6 (d, *J* = 7.3 Hz, OCH₃), 53.8 (d, *J* = 6.1 Hz, OCH₃), 57.3 (d, *J* = 141.6 Hz, CHPO), 169.6 (d, *J* = 4.9 Hz, CO), 199.8 (s, CO); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 18.9; IR (KBr) 1025, 1240, 1300, 1525, 1675, 1730, 3000; 融点、85 °C; 元素分析 Calcd for C₇H₁₄NO₅P: C 37.67, H 6.32, N 6.28. Found: C 37.69, H 6.44, N 6.16.

1-アセトアミド-2-オキソ-2-フェニルエチルホスホン酸ジメチル

同様の操作により合成した。反応物、アニリン (10.2 g, 0.11 mol)、12 N 塩酸 (48 mL, 0.58 mol)、亜硝酸ナトリウム (7.59 g, 0.11 mol)、酢酸ナトリウム (55 g, 0.67 mol)、2-オキソ-2-フェニルエチルホスホン酸ジメチル (12.3 g, 0.054 mol)。

2-オキソ-2-フェニル-1-フェニルアゾエチルホスホン酸ジメチル: ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 15.0 (keto form), 13.7 (enol form).

無水酢酸 (10 mL)、酢酸 (5 mL)、亜鉛粉末 (5.26 g, 0.080 mol)、亜鉛粉末を加える際反応溶液が 10 °C 以上にならないようにした。粗生成物の精製はシリカゲルカラムにて行なった (8.3 g, 29.1 mmol, 54%)。(BW 300, 2:1 酢酸エチル/ヘキサン、次いで 4:1、さらに 19:1 ジクロロメタン/エタノール) これをエタノール/エーテルから再結晶し 1-アセトアミド-2-オキソ-2-フェニルエチルホスホン酸ジメチル (3.02 g, 10.6 mmol, 20%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.11 (s, 3, COCH₃), 3.70 (d, 3, *J* = 11.2 Hz, OCH₃), 3.74 (d, 3, *J* = 11.2 Hz,

OCH₃), 6.25 (dd, 1, $J = 8.8$ Hz, 21.2 Hz, CH), 6.77 (d, 1, $J = 8.4$ Hz, NH), 7.48—7.66, 8.05—8.09 (5, aromatic); ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃) δ 22.3 (s, COCH₃), 52.5 (d, $J = 144.2$ Hz, CHPO), 53.5 (d, $J = 6.4$ Hz, OCH₃), 53.6 (d, $J = 6.8$ Hz, OCH₃), 128.3 (s, aromatic), 128.9 (s, aromatic), 133.8 (s, aromatic), 134.6 (s, aromatic), 169.6 (d, $J = 5.0$ Hz, CO), 192.5 (d, $J = 1.8$ Hz, CO); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 18.8; 融点、98—99 °C; 元素分析 Calcd for C₁₂H₁₇NO₅P: C 50.35, H 5.99, N 4.89. Found: C 50.56, H 5.73, N 4.78.

1-アセトアミド-3-メチル-2-オキソブチルホスホン酸ジメチル

同様の操作により合成した。反応物、アニリン (2.6 g, 0.028 mol)、12 N 塩酸 (10.7 mL, 0.13 mol)、亜硝酸ナトリウム (1.95 g, 0.28 mol)、酢酸ナトリウム (12.7 g, 0.15 mol)、3-メチル-2-オキソブチルホスホン酸ジメチル (5.0 g, 0.026 mol)。

3-メチル-2-オキソ-1-フェニルアゾブチルホスホン酸ジメチル: ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 13.8 (keto form), 16.7 (enol form)。

無水酢酸 (10 mL)、酢酸 (5 mL)、亜鉛粉末 (3.36 g, 0.051 mol)、粗生成物の精製はシリカゲルカラムにて行なった (4.53 g, 18.0 mmol, 70%)。 (BW 300, 2:1 酢酸エチル/ヘキサン、次いで 4:1、さらに 19:1 ジクロロメタン/エタノール); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.12 (d, 3, $J = 6.6$ Hz, CHCH₃), 1.16 (d, 3, $J = 7.3$ Hz, OCH₃), 2.06 (d, 3, $J = 1.0$ Hz, COCH₃), 3.18 (qq, 1, $J = 6.6$ Hz, 7.3 Hz, CHCH₃), 3.75 (d, 3, $J = 10.9$ Hz, OCH₃), 3.82 (d, 3, $J = 11.2$ Hz, OCH₃), 5.48 (dd, 1, $J = 8.6$ Hz, 23.0 Hz, CH), 6.52 (brs, 1z, NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 17.3 (s, CHCH₃), 19.3 (s, CHCH₃), 22.0 (s, COCH₃), 39.5 (s, CHCH₃), 53.7 (d, $J = 6.9$ Hz, OCH₃), 54.1 (d, $J = 5.9$ Hz, OCH₃), 54.7 (d, $J = 140.4$ Hz, CHPO), 169.4 (d, $J = 5.0$ Hz, CO), 206.6 (d, $J = 1.8$ Hz, CO); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 19.4; 融点、61—62 °C。

1-アセトアミド-2-オキソプロピルホスホン酸ジメチルの不斉水素化

(1*R*,2*R*)-1-アセトアミド-2-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチル

基質、1-アセトアミド-2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル (1.02 g, 4.57 mmol); 溶媒、メタノール (5 mL); 触媒、RuCl₂[(*R*)-binap](dmf)_n (6.0 mg, 7.55 μ mol); 水素圧、4 気圧; 温度、25 °C; 時間、65 時間; 生成物、(1*R*,2*R*)-1-アセトアミド-2-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチル、¹H および ³¹P NMR 分析

により変換率は 100%、シン体とアンチ体の比は 97:3、シン体 (1*R*,2*R*) の鏡像体過剰率は 98% 以上、アンチ体 (1*S*,2*R*) の鏡像体過剰率は約 90% と決定した。この粗生成物をエタノール/エーテル/ヘキサンから再結晶し精製した。(928 mg, 4.12 mmol, 90%)。再結晶後のシン体とアンチ体の比は 100:0、シン体 (1*R*,2*R*) の鏡像体過剰率は約 100% と決定した。

1*R*,2*R* 体: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.19 (dd, 3, $J = 2.0$ Hz, 6.4 Hz, CH(OH)CH_3), 2.08 (d, 3, $J = 1.6$ Hz, COCH_3), 3.41 (brs, 1, OH), 3.77 (d, 3, $J = 10.8$ Hz, OCH_3), 3.81 (d, 3, $J = 10.8$ Hz, OCH_3), 4.35 (ddq, 1, $J = 1.6$ Hz, 5.2 Hz, 6.4 Hz, CHOH), 4.41 (ddd, 1, $J = 1.6$ Hz, 10.0 Hz, 17.2 Hz, CHPO), 6.53 (brs, 1, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 19.6 (d, $J = 13.8$ Hz, CH(OH)CH_3), 22.7 (s, COCH_3), 50.3 (d, $J = 155.6$ Hz, CHPO), 53.2 (d, $J = 7.0$ Hz, $\text{O(CH}_3\text{)}$), 53.5 (d, $J = 6.9$ Hz, $\text{O(CH}_3\text{)}$), 65.6 (s, CHOH), 170.4 (d, $J = 4.5$ Hz, CO); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 26.7; $[\alpha]_D^{25} -37.6^\circ$ (c 1.02, CH_3OH); 融点, 113 $^\circ\text{C}$; 元素分析 Calcd for $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NO}_5\text{P}$: C 37.34, H 7.16, N 6.22. Found: C 37.23, H 7.18, N 6.16.

1*S*,2*R* 体: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (d, 3, $J = 6.8$ Hz, CH(OH)CH_3), 2.06 (d, 3, $J = 0.8$ Hz, COCH_3), 1.90 (brs, 1, OH), 3.77 (d, 3, $J = 10.4$ Hz, OCH_3), 3.80 (d, 3, $J = 10.8$ Hz, OCH_3), 4.02 (ddq, 1, $J = 4.8$ Hz, 6.8 Hz, 21.6 Hz, CHOH), 4.49 (ddd, 1, $J = 4.8$ Hz, 10.0 Hz, 17.2 Hz, CHPO), 6.74 (brs, 1, NH); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 26.4.

1-アセトアミド-2-オキシプロピルホスホン酸ジメチルの相互速度論分割

同様の水素化反応をラセミ体の BINAP-Ru 錯体を用いて 4 気圧 25 $^\circ\text{C}$ で 46 時間の条件で行なった。基質、1-アセトアミド-2-オキシプロピルホスホン酸ジメチル (205 mg, 0.98 mmol); 溶媒、メタノール (1 mL); 触媒、 $\text{RuCl}_2[(\pm)\text{-binap}](\text{dmf})_n$ (1.2 mg, 1.5 μmol); 生成物、1-アセトアミド-2-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチル、(100%, シン/アンチ比 = 98:2)。

動的速度論分割、相互速度論分割の結果より $w, x, y, z, k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}}, k_{\text{inv}}/k_{\text{slow}}$ (0.9737, 0.0015, 0.0185, 0.0063, 39, 34) と決定した。

鏡像体過剰率の決定

鏡像体過剰率は水素化反応の素生成物を MTPA エステル体へと誘導し ^{31}P NMR 分析して決定した。

(1*R*,2*R*)-(*R*)-MTPA エステル体: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (dd, 3, $J =$

1.6 Hz, 6.4 Hz, CH_3), 2.05 (s, 3, COCH_3), 3.53 (s, 3, $\text{C}(\text{OCH}_3)$), 3.71 (d, 3, $J = 10.8$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_3)$), 3.78 (d, 3, $J = 11.2$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_3)$), 4.73 (ddd, 1, $J = 3.2$ Hz, 10.0 Hz, 20.0 Hz, CHPO), 5.56 (m, 1, CHOMTPA), 6.58 (d, 1, $J = 8.8$ Hz, NH), 7.3—7.7 (5, aromatic); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 23.22.

(1*R*,2*R*)-(S)-MTPA エステル体 ((1*S*,2*S*)-(R)-MTPA エステル体): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (dd, 3, $J = 1.6$ Hz, 6.4 Hz, CH_3), 2.02 (d, 3, $J = 0.8$ Hz, COCH_3), 3.56 (d, 3, $J = 0.8$ Hz, $\text{C}(\text{OCH}_3)$), 3.60 (d, 3, $J = 10.8$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_3)$), 3.72 (d, 3, $J = 10.8$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_3)$), 4.63 (ddd, 1, $J = 2.8$ Hz, 10.4 Hz, 19.6 Hz, CHPO), 5.60 (m, 1, CHOMTPA), 5.87 (d, 1, $J = 10.0$ Hz, NH), 7.3—7.6 (5, aromatic); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 23.15.

δ ((S)-MTPA エステル体 — (R)-MTPA エステル体) $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$ (+0.09), CHOMTPA (+0.04), CHPO (−0.10), NH (−0.71), COCH_3 (−0.03), OCH_3 (−0.06), OCH_3 (−0.11).

(1*S*,2*R*)-(R)-MTPA エステル体: ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 22.96.

(1*S*,2*R*)-(S)-MTPA エステル体: ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 22.89.

^{31}P NMR において(1*R*,2*R*)-(R)-MTPA エステル体と(1*S*,2*S*)-(R)-MTPA エステル体のベースラインでの分離は、溶媒として 1:4 $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$ を用いると得られる。

絶対構造の決定 (シン体、(1*R*,2*R*) 体と (1*S*,2*S*) 体)

(1*R*,2*R*)-1-アミノ-2-ヒドロキシプロピルホスホン酸

20 mL 試験管に (1*R*,2*R*)-1-アセトアミド-2-ヒドロキシプロピルホスホン酸ジメチル (59.3 mg, 0.263 mmol)、6 N 塩酸 (5 mL) をいれ 95 °C で 12 時間かくはんしたのち、溶媒留去しさらに 0.01 mmHg、80 °C で 3 時間乾燥し (1*R*,2*R*)-1-アミノ-2-ヒドロキシプロピルホスホン酸 (45 mg, 100%)を得た。この粗生成物を水/エタノール/エーテルから再結晶し精製した (41 mg, 92%)。 ^1H NMR, ^{31}P NMR は文献値^{98a}と一致した; ^{13}C NMR (100 MHz, D_2O) δ 23.1 (d, $J = 2.8$ Hz, CH_3), 57.4 (d, $J = 140.5$ Hz, CHOH), 67.5 (d, $J = 2.3$ Hz, CHPO); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 9.38^\circ$ (c 1.06, H_2O)、文献値 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 9.4^\circ$ (c 1.8, H_2O)^{98a}, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 5.1^\circ$ (c 1.67, H_2O)^{98c} (S,S) 体)、融点、216 °C.

絶対構造の決定 (アンチ体、(1*R*,2*S*) 体と (1*S*,2*R*) 体)

^{31}P NMR における新 Mosher 法により決定した^{99c}。鏡像体過剰率の決定の項参照。なおシン体についても ^1H NMR, ^{31}P NMR は新 Mosher 法の規則に矛盾しな

い。

1-アセトアミド-2-オキソ-2-フェニルエチルホスホン酸ジメチルの不斉水素化
(1*R*,2*R*)-1-アセトアミド-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチルホスホン酸ジメチル

上記と同様の操作で水素化反応を行なった。

基質、1-アセトアミド-2-オキソ-2-フェニルエチルホスホン酸ジメチル (305 mg, 1.07 mmol)；溶媒、メタノール (1.2 mL)；触媒、 $\text{RuCl}_2[(R)\text{-binap}](\text{dmf})_n$ (8.5 mg, 10.7 μmol)；水素圧、4 気圧；温度、45 °C；反応時間、120 時間；生成物、(1*R*,2*R*)-1-アセトアミド-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチルホスホン酸ジメチル、変換率は 100%、シン/アンチ比 98:2、シン体 (1*R*,2*R*) の鏡像体過剰率 95%、アンチ体 (1*S*,2*R*) の鏡像体過剰率は 90% 以上、シリカゲルカラムで精製 (BW 300, 2 g, 2:98, 7:93 エタノール/酢酸エチル) 収率 (304 mg, 1.06 mmol, 99%)。

1*R*,2*R* 体： ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.87 (d, 3, $J = 1.6$ Hz, COCH_3), 3.80 (d, 3, $J = 10.4$ Hz, OCH_3), 3.86 (d, 3, $J = 10.8$ Hz, OCH_3), 4.05 (d, 1, $J = 4.0$ Hz, OH), 4.75 (ddd, 1, $J = 2.0$ Hz, 10.0 Hz, 16.0 Hz, CHPO), 5.31 (dd, 1, $J = 2.0$ Hz, 4.4 Hz, CHOH), 6.49 (d, 1, $J = 10.0$ Hz, NH), 7.25—7.37 (5, aromatic)； ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 22.3 (s, COCH_3), 53.4 (d, $J = 154.7$ Hz, CHPO), 53.0 (d, $J = 6.8$ Hz, OCH_3), 53.4 (d, $J = 5.5$ Hz, OCH_3), 71.1 (d, $J = 1.3$ Hz, CHOH), 125.6 (s, aromatic), 127.4 (s, aromatic), 127.9 (s, aromatic), 140.1 (d, $J = 13.8$ Hz, aromatic), 169.7 (d, $J = 4.6$ Hz, CO)； ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 26.3； $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -46.4^\circ$ (c 1.15, CH_3OH)。

1*S*,2*R* 体： ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.5 (brs, 1, OH), 1.97 (d, 3, $J = 1.6$ Hz, COCH_3), 3.41 (d, 3, $J = 10.8$ Hz, OCH_3), 3.66 (d, 3, $J = 10.8$ Hz, OCH_3), 4.90 (ddd, 1, $J = 4.8$ Hz, 9.6 Hz, 16.4 Hz, CHPO), 6.56 (d, 1, $J = 9.6$ Hz, NH), 5.04 (dd, 1, $J = 4.8$ Hz, 22.0 Hz, CHOH), 7.25—7.43 (5, aromatic)； ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 25.8。

1-アセトアミド-2-オキソ-2-フェニルエチルホスホン酸ジメチルの相互速度論分
割

同様の水素化反応をラセミ体の BINAP-Ru 錯体を用いて 4 気圧 45 °C で 40 時間の条件で行なった。基質、1-アセトアミド-2-オキソ-2-フェニルエチルホスホン酸ジメチル (250 mg, 0.876 mmol)；溶媒、メタノール (1 mL)；触媒、 $\text{RuCl}_2[(\pm)\text{-binap}](\text{dmf})_n$ (7 mg, 8.8 μmol)；生成物、1-アセトアミド-2-ヒドロキ

シ-2-フェニルエチルホスホン酸ジメチル、(95%、シン/アンチ比 = 99:1)。

アンチ体の鏡像体過剰率を 90% ee (1*S*,2*R*) と仮定すると $w, x, y, z, k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}}, k_{\text{inv}}/k_{\text{slow}}$ (0.9784, 0.0010, 0.0090, 0.0116, 48, 20) と計算できる。

鏡像体過剰率および絶対構造の決定

鏡像体過剰率および絶対構造は水素化反応の素生成物を MTPA エステル体へと誘導し ^{31}P NMR 分析して決定した。

(1*R*,2*R*)-(*R*)-MTPA エステル体: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.94 (s, 3, COCH_3), 3.53 (s, 3, $\text{C}(\text{OCH}_3)$), 3.59 (d, 3, $J = 10.8$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_3)$), 3.69 (d, 3, $J = 11.2$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_3)$), 4.98 (ddd, 1, $J = 5.2$ Hz, 10.4 Hz, 19.2 Hz, CHPO), 6.32 (dd, 1, $J = 5.2$ Hz, 5.2 Hz, CHOMTPA), 6.64 (d, 1, $J = 10.0$ Hz, NH), 7.2—7.5 (5, aromatic); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 22.55.

(1*R*,2*R*)-(*S*)-MTPA エステル体 ((1*S*,2*S*)-(*R*)-MTPA エステル体): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.87 (s, COCH_3), 3.47 (s, 3, $\text{C}(\text{OCH}_3)$), 3.53 (d, 3, $J = 10.8$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_3)$), 3.67 (d, 3, $J = 10.8$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_3)$), 4.94 (ddd, 1, $J = 6.4$ Hz, 10.0 Hz, 18.0 Hz, CHPO), 6.05 (d, 1, $J = 10.0$ Hz, 1, NH), 6.39 (dd, 1, $J = 5.2$ Hz, 6.4 Hz, CHOMTPA), 7.3—7.5 (5, aromatic); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 22.52.

δ ((*S*)-MTPA エステル体-(*R*)-MTPA エステル体) CHOMTPA (+0.07), CHPO (−0.04), NH (−0.49), COCH_3 (−0.07), OCH_3 (−0.06), OCH_3 (−0.02).

(1*S*,2*R*)-(*R*)-MTPA エステル体: ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 22.71.

(1*S*,2*R*)-(*S*)-MTPA エステル体: ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 22.62.

動的速度論分割のパラメーター算出のための実験

2-メチル-3-オキソブタン酸エチルのジクロロメタン溶媒での相互速度論分割

基質、2-メチル-3-オキソブタン酸エチル (305 mg, 2.12 mmol); 溶媒、ジクロロメタン (3 mL); 触媒、 $\text{RuCl}_2\{(\pm)\text{-binap}\}(\text{dmf})_2$ (3.0 mg, 3.8 μmol); 水素圧、100 気圧; 温度、50 $^\circ\text{C}$; 反応時間、40 時間。生成物の変換率、ジアステレオマー比 (100%、シン/アンチ = 29:71) ジアステレオマー比の決定は大熊氏博士論文参照^{65h}。

大熊氏博士論文に記載されている動的速度論分割の結果、および今回の相互速度論分割の結果より $w, x, y, z, k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}}, k_{\text{inv}}/k_{\text{slow}}$ (0.6917, 0.0235, 0.2665, 0.0183, 2.5, 3.9) と決定した。

2-メチル-3-オキソブタン酸エチルのエタノール溶媒での相互速度論分割

基質、2-メチル-3-オキソブタン酸エチル (305 mg, 2.12 mmol)；溶媒、エタノール (3 mL)；触媒、 $\text{RuCl}_2[(\pm)\text{-binap}](\text{dmf})_x$ (3.0 mg, 3.8 μmol)；水素圧、100 気圧；温度、50 $^{\circ}\text{C}$ ；反応時間、40 時間。生成物の変換率、ジアステレオマー比 (100%、シン/アンチ = 43:57) ジアステレオマー比の決定は大熊氏博士論文参照^{65h}。

大熊氏博士論文に記載されている動的速度論分割の結果、および今回の相互速度論分割の結果より $w, x, y, z, k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}}, k_{\text{inv}}/k_{\text{slow}}$ (0.5485, 0.0083, 0.4387, 0.0045, 1.3, 0.026) と決定した。

2-クロロ-3-オキソブタン酸エチルのジクロロメタン溶媒での動的速度論分割

基質、2-クロロ-3-オキソブタン酸エチル (328 mg, 1.99 mmol)；溶媒、ジクロロメタン (3 mL)；触媒、 $\text{RuCl}_2[(S)\text{-binap}](\text{dmf})_x$ (3.0 mg, 3.8 μmol)；水素圧、100 気圧；温度、50 $^{\circ}\text{C}$ ；反応時間、60 時間。生成物のジアステレオマー比および鏡像体過剰率 (100%、シン/アンチ = 20:80, 72% ee (2*S*,3*S*), 97% ee (2*R*,3*S*)) 高砂リサーチインスティテュードによる相対構造の決定に誤りがあったのでジアステレオマー比、鏡像体過剰率の決定条件は大熊氏博士論文^{65h}に記載されているものと同じであるがアサインは以下のように異なる。(R)-MTPA エステル体の HPLC 分析 (カラム、YMC 003-3 SIL と YMC 002-3 SIL の二連結；溶媒、1:10 エーテル/ヘキサン；(2*R*,3*R*) 体の t_R 、12.08 分；(2*S*,3*S*) 体の t_R 、12.5 分；(2*R*,3*S*) 体の t_R 、19.0 分；(2*S*,3*R*) 体の t_R 、22.6 分。

基質、2-クロロ-3-オキソブタン酸エチル (338 mg, 2.05 mmol)；溶媒、ジクロロメタン (3 mL)；触媒、 $\text{RuCl}_2[(S)\text{-binap}](\text{dmf})_x$ (3.0 mg, 3.8 μmol)；水素圧、10 気圧；温度、50 $^{\circ}\text{C}$ ；反応時間、160 時間；生成物のジアステレオマー比および鏡像体過剰率 (100%、シン/アンチ = 6:94, 93% ee (2*R*,3*S*), 88% ee (2*S*,3*S*))。

2-クロロ-3-オキソブタン酸エチルのジクロロメタン溶媒での相互速度論分割

基質、2-クロロ-3-オキソブタン酸エチル (300 mg, 1.83 mmol)；溶媒、ジクロロメタン (3 mL)；触媒、 $\text{RuCl}_2[(\pm)\text{-binap}](\text{dmf})_x$ (3.0 mg, 3.8 μmol)；水素圧、100 気圧；温度、50 $^{\circ}\text{C}$ ；反応時間、60 時間；生成物の変換率、ジアステレオマー比 (100%、シン/アンチ = 3:97)。

動的速度論分割、相互速度論分割の結果より $w, x, y, z, k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}}, k_{\text{inv}}/k_{\text{slow}}$ (0.9556, 0.0044, 0.0256, 0.0144, 24, 0.69) と決定した。

基質、2-クロロ-3-オキソブタン酸エチル (300 mg, 1.83 mmol)；溶媒、ジクロ

ロメタン (3 mL)；触媒、 $\text{RuCl}_2[(\pm)\text{-binap}](\text{dmf})_x$ (3.0 mg, 3.8 μmol)；水素圧、10 気圧；温度、50 $^{\circ}\text{C}$ ；反応時間、100 時間；生成物の変換率、ジアステレオマー比 (100%、シン/アンチ = 3:97)。

動的速度論分割、相互速度論分割の結果より $w, x, y, z, k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}}, k_{\text{inv}}/k_{\text{slow}}$ (0.9547, 0.0038, 0.0262, 0.0153, 23, 8.2) と決定した。

2-クロロ-3-オキシブタン酸エチルのエタノール溶媒での相互速度論分割

基質、2-クロロ-3-オキシブタン酸エチル (305 mg, 2.12 mmol)；溶媒、ジクロロメタン (3 mL)；触媒、 $\text{RuCl}_2[(\pm)\text{-binap}](\text{dmf})_x$ (3.0 mg, 3.8 μmol)；水素圧、100 気圧；温度、50 $^{\circ}\text{C}$ ；反応時間、40 時間；生成物の変換率、ジアステレオマー比 (100%、シン/アンチ = 41:59) ジアステレオマー比の決定および動的速度論分割の結果は大熊氏博士論文参照^{65b)}。

動的速度論分割、相互速度論分割の結果より $w, x, y, z, k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}}, k_{\text{inv}}/k_{\text{slow}}$ (0.5593, 0.0382, 0.3717, 0.0307, 1.5, 0.41) と決定した。

X 線結晶構造解析による相対および絶対構造の決定

2-クロロ-3-ヒドロキシブタン酸エチル (23.3 mg, 0.139 mmol, シン/アンチ = 4:96, 88% ee (2*R*,3*S*), 93% ee (2*S*,3*S*)) をベンゼン溶液 (1 mL) とし、(1*S*)-(-)-カンファー酸クロリド (東京化成社製, 30.3 mg, 0.139 mmol) およびピリジン (50 μL , 616 μmol) を加え、25 $^{\circ}\text{C}$ で 12 時間放置した。この反応混合物にエーテル (2 mL) および水 (1 mL) を加え、15 分間激しくかくはんした。有機層を分離した後水層を 2 mL のエーテルで 2 回抽出し、合せた有機層を 1 M 塩酸 (3 mL)、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL)、および飽和食塩水 (3 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮して得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、BW 300 (2 g)；溶出液、1:10 エーテル/ヘキサン) で精製し (1*S*)-カンファー酸エステル体 (47.0 mg, 0.135 mmol, 97%) を得た。これをメタノールから再結晶し X 線結晶構造解析してクロロヒドリンの絶対構造を 2*S*,3*S* 体と決定した。

なお、ジアステレオマー比の異なるクロロヒドリン (シン/アンチ = 20:80, 97% ee (2*R*,3*S*), 72% ee (2*S*,3*S*)) からは対応する比率の (1*S*)-(-)-カンファー酸エステル体を得られたことから、アシル化条件下でのクロロヒドリンの異性化等の問題はない。

2*S*,3*S* 体の (1*S*)-カンファー酸エステル体： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (s, 3, CH_3), 1.07 (s, 3, CH_3), 1.11 (s, 3, CH_3), 1.32 (t, 3, $J = 6.8$ Hz,

OCH_2CH_3), 1.44 (d, 3, $J = 6.0$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OR})\text{CHCl}$), 1.69 (ddd, 1, $J = 4.4$ Hz, 9.2 Hz, 13.6 Hz, CH_2CHH), 1.92 (ddd, 1, $J = 4.4$ Hz, 10.8 Hz, 13.2 Hz, CH_2CHH), 2.01 (ddd, 1, $J = 4.4$ Hz, 9.2 Hz, 13.6 Hz, CHHCH_2), 2.39 (ddd, 1, $J = 4.4$ Hz, 10.8 Hz, 13.2 Hz, CHHCH_2), 4.26 (q, 2, $J = 6.8$ Hz COCH_2), 4.49 (d, 1, $J = 6.4$ Hz CHOCHCl), 5.47 (dq, 1, $J = 6.4$ Hz, $J = 6.0$ Hz, CHCl).

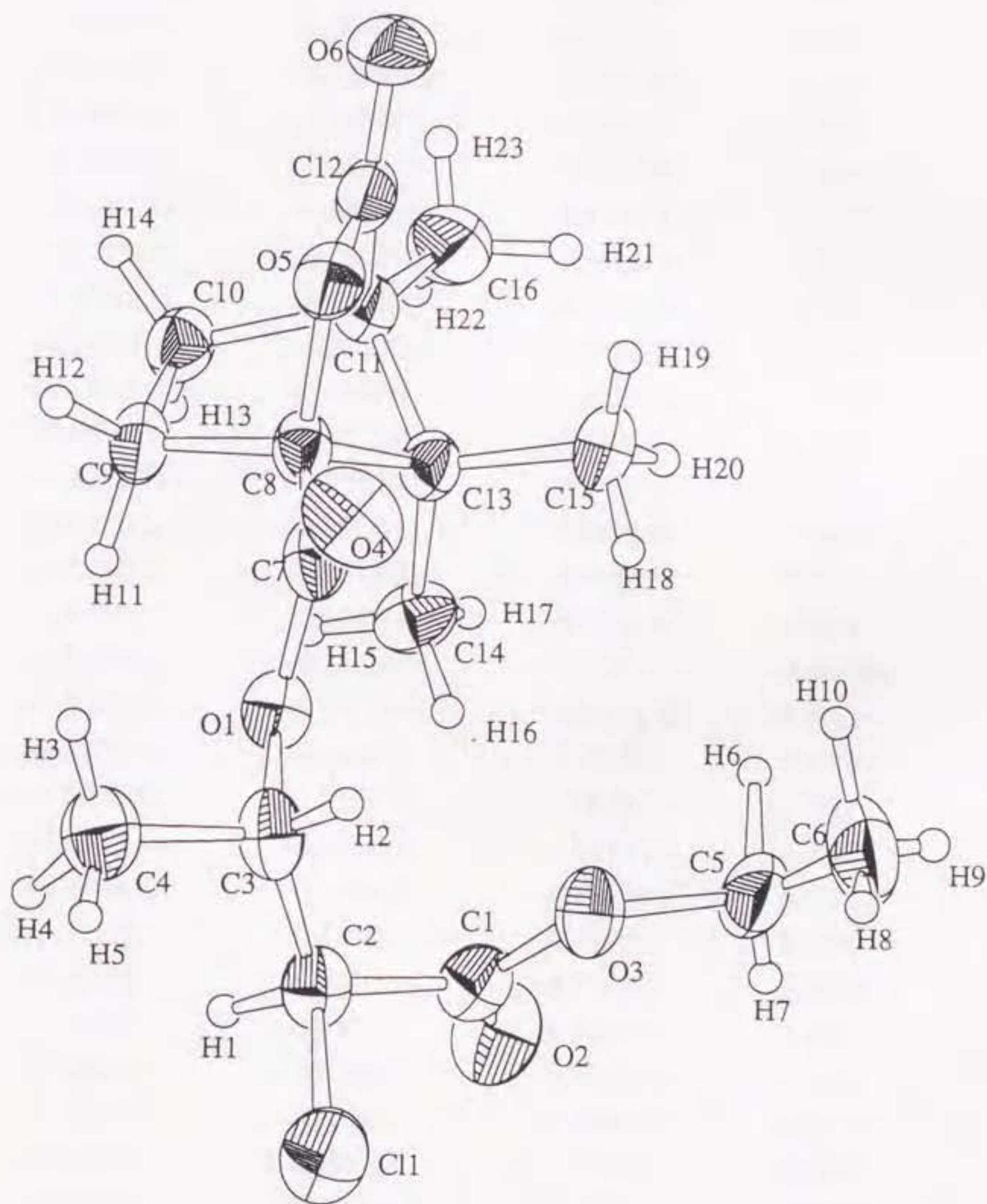
2*R*,3*S* 体の (1*S*)-カンファー酸エステル体の 2*S*,3*S* 体と異なるシグナル: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.38 (d, 1, $J = 5.6$ Hz CHOCHCl), 5.58 (dq, 1, $J = 5.6$ Hz, $J = 6.4$ Hz, CHCl).

(2*S*,3*S*)-2-クロロ-3-ヒドロキシブタン酸エチルの (1*S*)-カンファー酸エステル体の結晶情報、測定および解析法.

分子式	C ₁₆ H ₂₃ O ₆ Cl
分子量	346.81
結晶の色、形	無色、板状
結晶の大きさ	0.70×0.50×0.20 mm
結晶系	単射
結晶格子	単純
単位胞決定に用いた反射の数	25 (56.2–56.9°)
オメガ走査の半値幅	0.23°
格子定数	a = 6.624(2) Å b = 12.861(2) Å c = 10.683(1) Å β = 97.24(2)° V = 902.8(3) Å ³
空間群	P2 ₁ (#4)
Z 値	2
比重	1.276 g cm ⁻³
μ (Cu Kα)	21.10 cm ⁻¹
回折計	理学 AFC 7 R
X 線	Cu Kα (λ = 1.54178 Å)
モノクロメーター	黒鉛結晶
走査方式	ω-2θ
走査幅	(1.78 + 0.30 tan θ)°
走査速度	16.0°/分 (ω) - 7 走査まで
2θ 走査限界	120.0°
全反射数	1546
1 > σ(1) の独立反射	1414 (Rint = 0.009)
補正	ローレンツ偏光吸収 (透過因子; 0.6898–1.0000)
構造解析法	直接法 ^a
精密化に用いた反射数	1383
R	0.040
R _w ^b	0.044

a. MITHRIL/Gilmore, C. J. グラスゴー大学、スコットランド (1990)

b. $R_w = \{ \sum (\omega |F_o| - |F_c|)^2 / \sum \omega |F_o|^2 \}^{1/2}$



(2*S*,3*S*)-2-クロロ-3-ヒドロキシブタン酸エチルの
(1*S*)-カンファー酸エステル体の ORTEP 図

(2*S*,3*S*)-2-クロロ-3-ヒドロキシブタン酸エチルの (1*S*)-カンファ-酸エステル体の原子座標.

原子	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>B</i> _{eq} (Å ²)
Cl(1)	-0.3836(2)	-0.2538	-0.5079(1)	7.54(4)
O(1)	-0.6417(4)	-0.1976(2)	-0.2004(3)	4.80(7)
O(2)	-0.3866(6)	-0.4289(3)	-0.2659(4)	7.6(1)
O(3)	-0.6896(2)	-0.3903(3)	-0.3727(3)	5.99(8)
O(4)	-0.9690(5)	-0.1508(4)	-0.2433(3)	7.6(1)
O(5)	-1.0297(4)	-0.1596(3)	-0.0008(3)	5.34(8)
O(6)	-1.1972(2)	-0.1869(3)	0.1648(4)	7.5(1)
C(1)	-0.4977(2)	-0.3689(4)	-0.3236(4)	5.1(1)
C(2)	-0.4433(7)	-0.2592(4)	-0.3488(4)	5.1(1)
C(3)	-0.6050(7)	-0.1803(4)	-0.3306(4)	5.2(1)
C(4)	-0.543(1)	-0.0680(5)	-0.3436(7)	7.4(2)
C(5)	-0.765(1)	-0.4952(4)	-0.3523(6)	7.0(2)
C(6)	-0.950(1)	-0.5073(6)	-0.433(1)	9.1(2)
C(7)	-0.8282(7)	-0.1780(4)	-0.1700(4)	4.9(1)
C(8)	-0.8311(5)	-0.1924(3)	-0.0312(4)	4.26(9)
C(9)	-0.6764(7)	-0.1314(4)	0.0587(5)	4.8(1)
C(10)	-0.6985(7)	-0.1795(4)	0.1860(4)	5.0(1)
C(11)	-0.8616(6)	-0.2652(4)	0.1539(4)	4.66(10)
C(12)	-1.0500(7)	-0.2025(4)	0.1123(5)	5.5(1)
C(13)	-0.8143(6)	-0.3046(3)	0.0228(4)	4.21(9)
C(14)	-0.6076(9)	-0.3549(4)	0.0259(5)	5.3(1)
C(15)	-0.978(1)	-0.3761(4)	-0.0417(6)	6.2(1)
C(16)	-0.8809(9)	-0.3429(5)	0.2589(6)	6.9(2)
H(1)	-0.321(5)	-0.235(3)	-0.297(3)	3.0000
H(2)	-0.723(5)	-0.194(3)	-0.377(3)	3.0000
H(3)	-0.661(5)	-0.015(3)	-0.332(3)	3.0000
H(4)	-0.395(6)	-0.066(3)	-0.303(3)	3.0000
H(5)	-0.489(6)	-0.061(3)	-0.406(3)	3.0000
H(6)	-0.825(8)	-0.497(5)	-0.250(6)	10.0547
H(7)	-0.693(6)	-0.519(4)	-0.384(4)	3.0000
H(8)	-0.965(10)	-0.486(5)	-0.524(6)	10.0547
H(9)	-0.987(7)	-0.550(3)	-0.430(4)	3.0000
H(10)	-1.068(5)	-0.460(3)	-0.395(3)	3.0000
H(11)	-0.539(5)	-0.138(3)	0.029(3)	3.0000

H(12)	-0.701(5)	-0.061(3)	0.050(3)	3.0000
H(13)	-0.583(5)	-0.213(3)	0.219(3)	3.0000
H(14)	-0.734(5)	-0.131(3)	0.245(3)	3.0000
H(15)	-0.503(5)	-0.312(3)	0.066(3)	3.0000
H(16)	-0.583(5)	-0.371(3)	-0.061(3)	3.0000
H(17)	-0.601(6)	-0.405(3)	0.065(4)	3.0000
H(18)	-0.939(5)	-0.391(3)	-0.126(3)	3.0000
H(19)	-1.104(5)	-0.355(3)	-0.041(3)	3.0000
H(20)	-0.960(6)	-0.431(3)	-0.012(4)	3.0000
H(21)	-0.9624	-0.4007	0.2234	8.2592
H(22)	-0.760(9)	-0.361(6)	0.306(6)	10.0547
H(23)	-0.967(9)	-0.319(5)	0.305(5)	8.2592

(2*S*,3*S*)-2-クロロ-3-ヒドロキシブタン酸エチルの (1*S*)-カンファー酸エステル体の非等方性温度因子.

原子	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
Cl(1)	0.137(1)	0.0865(9)	0.0647(7)	-0.0120(10)	0.0203(7)	0.0094(7)
O(1)	0.063(2)	0.058(2)	0.058(2)	0.002(1)	-0.005(1)	0.003(1)
O(2)	0.115(3)	0.070(2)	0.096(3)	0.018(2)	-0.013(2)	0.017(2)
O(3)	0.093(2)	0.050(2)	0.082(2)	-0.008(2)	0.001(2)	0.009(2)
O(4)	0.070(2)	0.124(3)	0.088(2)	0.012(2)	-0.022(2)	0.028(2)
O(5)	0.047(2)	0.057(2)	0.095(2)	0.013(1)	-0.009(1)	-0.010(2)
O(6)	0.055(2)	0.116(3)	0.117(3)	0.007(2)	0.018(2)	-0.037(3)
C(1)	0.083(3)	0.061(3)	0.050(2)	0.003(3)	0.006(2)	0.002(2)
C(2)	0.077(3)	0.064(3)	0.048(2)	-0.008(3)	-0.005(2)	0.004(2)
C(3)	0.078(3)	0.057(3)	0.058(3)	-0.013(3)	-0.009(2)	0.012(2)
C(4)	0.113(5)	0.060(4)	0.110(5)	-0.011(3)	0.027(4)	0.009(3)
C(5)	0.126(6)	0.052(3)	0.095(4)	-0.019(3)	0.038(4)	-0.014(3)
C(6)	0.114(6)	0.076(5)	0.156(7)	-0.037(4)	0.013(5)	0.005(5)
C(7)	0.063(3)	0.044(2)	0.077(3)	0.001(2)	-0.009(2)	0.009(2)
C(8)	0.046(2)	0.041(2)	0.072(3)	0.001(2)	-0.003(2)	-0.002(2)
C(9)	0.055(2)	0.043(2)	0.080(3)	-0.003(2)	-0.007(2)	-0.007(2)
C(10)	0.056(2)	0.061(3)	0.071(3)	0.001(2)	-0.003(2)	-0.014(3)
C(11)	0.056(2)	0.052(2)	0.071(3)	-0.001(2)	0.010(2)	-0.005(2)
C(12)	0.056(3)	0.054(3)	0.095(4)	-0.003(2)	0.003(2)	-0.025(3)
C(13)	0.054(2)	0.040(2)	0.066(3)	0.001(2)	0.007(2)	-0.002(2)
C(14)	0.079(3)	0.054(3)	0.070(3)	0.022(3)	0.011(3)	0.008(2)
C(15)	0.092(4)	0.047(3)	0.097(4)	-0.012(3)	0.015(3)	-0.017(3)
C(16)	0.096(4)	0.084(4)	0.085(4)	-0.006(3)	0.029(3)	0.006(3)

(2*S*,3*S*)-2-クロロ-3-ヒドロキシブタン酸エチルの (1*S*)-カンファ-酸エステル体の原子間結合距離 (Å) と結合角 (度) の抜粋置.

結合距離 (Å)

C(1)-C(2)	1.489(7)	C(1)-O(2)	1.185(6)
C(1)-O(3)	1.341(5)	C(2)-Cl(1)	1.794(4)
C(2)-C(3)	1.506(7)	C(2)-H(1)	0.97(3)
C(3)-O(1)	1.459(5)	C(3)-C(4)	1.512(7)
C(3)-H(2)	0.89(3)	C(7)-O(1)	1.341(5)
C(7)-O(4)	1.192(5)	C(7)-C(8)	1.497(6)
C(5)-O(3)	1.465(6)	C(5)-C(6)	1.41(1)

結合角 (度)

O(2)-C(1)-C(2)	124.3(5)	O(2)-C(1)-O(3)	124.4(5)
O(3)-C(1)-C(2)	111.3(4)	C(1)-C(2)-Cl(1)	107.2(3)
C(1)-C(2)-C(3)	115.0(4)	C(1)-C(2)-H(1)	113(2)
C(3)-C(2)-Cl(1)	110.0(3)	C(3)-C(2)-H(1)	105(2)
C(2)-C(3)-H(2)	112(2)	C(2)-C(3)-O(1)	103.1(3)
C(2)-C(3)-C(4)	115.3(5)	C(3)-O(1)-C(7)	118.1(3)
O(1)-C(7)-O(4)	124.4(4)	O(1)-C(7)-C(8)	110.1(3)
O(4)-C(7)-C(8)	125.5(4)	C(1)-O(3)-C(5)	117.1(4)
O(3)-C(5)-C(6)	107.3(6)		

2-(ベンズアミドメチル)-3-オキソブタン酸メチルのジクロロメタン溶媒での動的 速度論分割

基質、2-(ベンズアミドメチル)-3-オキソブタン酸メチル (150 mg, 0.602 mmol)；
溶媒、ジクロロメタン (3 mL)；触媒、 $\text{RuCl}_2[(R)\text{-binap}](\text{dmf})_x$ (3.0 mg, 3.8 μmol)；
水素圧、100 気圧；温度、50 °C； ^1H NMR 分析により変換率を、HPLC
分析によりジアステレオマー比を、(R)-MTPA エステル体の HPLC 分析により
鏡像体過剰率を求めた；生成物、2-(ベンズアミドメチル)-3-ヒドロキシブタン酸
メチル (100%、シン/アンチ = 93.9:6.1、シン体 98.9% ee (2*S*,3*R*)、アンチ体
96.7% ee (2*R*,3*R*)).

2*S*,3*R* 体： ^1H NMR (270MHz, CDCl_3) δ 1.24 (d, 3, $J = 6.5$ Hz, CH_3CHOH),
2.58 (ddd, 1, $J = 3.3, 4.4, 8.4$ Hz, CHH), 3.55 (ddd, 1, $J = 3.0, 4.7$ and 14.6
Hz, CHOH), 3.69 (s, 3, CH_3O), 3.90—4.15 (m, 2, CH_2N), 4.2 (brs, 1, OH),
6.98 (brs, 1, NH), 7.35—7.52, 7.72—7.78 (m, 5, C_6H_5).

2*R*,3*R* 体： ^1H NMR (270MHz, CDCl_3) δ 1.27 (d, 3, $J = 6.5$ Hz, CH_3CHOH),
2.83 (ddd, 1, $J = 1.1, 4.1, 10.9$ Hz, CHH), 3.0 (brs, 1, OH), 3.72 (s, 3, CH_3O),
3.65—3.90 (m, 3, CH_2N , CHOH), 6.98 (brs, 1, NH), 7.35—7.52, 7.68—7.75
(m, 5, C_6H_5).

ジアステレオマー比は HPLC 分析で決定した：HPLC (カラム、Develosil
100-3；溶媒、1:20 エタノール/ヘキサン (エタノールは東京化成工業社製スペク
トル用のものを用いた)；シン体の t_R , 25.5 分；アンチ体の t_R , 32.2 分。

鏡像体過剰率は (R)-MTPA エステル体の HPLC 分析で決定した。：HPLC (カ
ラム、YMC 003-3 SIL と YMC 002-3 SIL の二連結；溶媒、2:15:200 2-プロパノ
ール/THF/ヘキサン；(2*S*,3*R*) 体の t_R , 38.5 分；(2*R*,3*S*) 体の t_R , 40.8 分；
(2*R*,3*R*) 体の t_R , 47.2 分；(2*S*,3*S*) 体の t_R , 55.6 分。

2-(ベンズアミドメチル)-3-オキソブタン酸メチルのジクロロメタン溶媒での相互 速度論分割

触媒、 $\text{RuCl}_2[(\pm)\text{-binap}](\text{dmf})_x$ (3.0 mg, 3.8 μmol)；基質、2-(ベンズアミドメ
チル)-3-オキソブタン酸メチル (150 mg, 0.602 mmol)；溶媒、ジクロロメタン (3
mL)；水素圧、100 気圧；温度、50 °C；時間、40 時間；生成物の変換率、ジア
ステレオマー比 (100%、シン/アンチ = 94.3:5.7)。

動的速度論分割、相互速度論分割の結果より $w, x, y, z, k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}}, k_{\text{inv}}/k_{\text{slow}}$
(0.938, 0.00100, 0.0560, 0.00485, 15, 92) と決定した。

2-(ベンズアミドメチル)-3-オキソブタン酸メチルのメタノール溶媒での動的速度論分割

触媒、*in situ* $[\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2[(R)\text{-binap}]] + 2 \text{HCl}$ (15.0 mg, 17.8 μmol)；基質、2-(ベンズアミドメチル)-3-オキソブタン酸メチル (1 g, 4.01 mmol)；溶媒、メタノール (4 + 1 mL)；水素圧、100 気圧；温度、25 $^{\circ}\text{C}$ ；時間、20 時間；生成物の変換率、ジアステレオマー比および鏡像体過剰率 (100%、シン/アンチ = 48.0:52.0、93.1% ee (2*S*,3*R*), 96.8% ee (2*R*,3*R*)) 高圧用の反応液分取装置により反応開始後 1 時間にサンプリングして分析した結果をしめす (50%、シン/アンチ = 48.0:52.0、93.6% ee (2*S*,3*R*), 96.3% ee (2*R*,3*R*)).

2-(ベンズアミドメチル)-3-オキソブタン酸メチルのメタノール溶媒での相互速度論分割

基質、2-(ベンズアミドメチル)-3-オキソブタン酸メチル (1 g, 4.01 mmol)；溶媒、メタノール (4 + 1 mL)；触媒、*in situ* $[\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2[(\pm)\text{-binap}]] + 2\text{HCl}$ (15.0 mg, 17.8 μmol)；水素圧、100 気圧；温度、25 $^{\circ}\text{C}$ ；時間、20 時間；生成物の変換率、ジアステレオマー比 (100%、シン/アンチ = 48.0:52.0) 高圧用の反応液分取装置により反応開始後 1 時間にサンプリングして分析した結果をしめす (50%、シン/アンチ = 48.0:52.0).

動的速度論分割、相互速度論分割の結果より $w, x, y, z, k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}}, k_{\text{inv}}/k_{\text{slow}}$ (0.475, 0.00786, 0.500, 0.0175, 0.93, 決定不可能) と決定した。

2-(ベンズアミドメチル)-3-オキソブタン酸メチルのジクロロメタン溶媒での動的速度論分割

基質、2-(ベンズアミドメチル)-3-オキソブタン酸メチル (150 mg, 0.602 mmol)；溶媒、ジクロロメタン (3 mL)；触媒、 $\text{RuCl}_2[(R)\text{-3,5-xylylbinap}]$ (dmf), (3.0 mg, 3.3 μmol)；水素圧、100 気圧；温度、50 $^{\circ}\text{C}$ ；時間、40 時間；生成物の変換率、ジアステレオマー比および鏡像体過剰率 (100%、シン/アンチ = 96.4:3.6、98.6% ee (2*S*,3*R*), 98.3% ee (2*R*,3*R*)).

2-(ベンズアミドメチル)-3-オキソブタン酸メチルのジクロロメタン溶媒での相互速度論分割

基質、2-(ベンズアミドメチル)-3-オキソブタン酸メチル (150 mg, 0.602 mmol)；溶媒、ジクロロメタン (3 mL)；触媒、 $\text{RuCl}_2[(\pm)\text{-3,5-xylylbinap}]$ (dmf), (3.0 mg, 3.3 μmol)；水素圧、100 気圧；温度、50 $^{\circ}\text{C}$ ；時間 15 時間；生成物の変換率、ジアステレオマー比 (90%、シン/アンチ = 96.8:3.2).

動的速度論分割、相互速度論分割の結果より $w, x, y, z, k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}}, k_{\text{inv}}/k_{\text{slow}}$ (0.962, 0.000301, 0.0317, 0.00595, 26, 94) と決定した。

環状ケトン基質の不斉水素化のサンプリング実験

2-(メトキシカルボニル)シクロペンタノンのメタノール溶媒での動的速度論分割

あらかじめ真空乾燥、アルゴン置換した 20 mL シュレンク型反応管に 2-(メトキシカルボニル)シクロペンタノン (3.3096 g, 23.282 mmol)、メタノール (5 mL)、1-オクタノール (216.7 mg, 1.664 mmol) をいれ 3 回凍結脱気した。あらかじめ真空乾燥、アルゴン置換した別の 20 mL シュレンク型反応管にメタノール (2 mL) をいれ 3 回凍結脱気し、ここに $[\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2[(S)\text{-binap}]]$ (15.2 mg, 18.1 μmol) を空気中ですばやく計りとりアルゴン気流下に加え、さらにあらかじめ 3 回凍結脱気した塩化水素の無水メタノール溶液 (0.406 M, 89 μL , 36.1 μmol) をアルゴン雰囲気下メスピペットを用いて加え 30 分間かくはんした。この溶液を先の基質の溶液にアルゴン気流下ステンレス管を用いて加え得られた横赤色の溶液をさらに 2 回凍結脱気した。この溶液を真空乾燥しアルゴンで置換したガラス管を含む高圧用の反応液分取装置をつけた 50 mL ステンレス製オートクレーブにアルゴン圧を利用してステンレス管を用いて移した。水素導入管を用いてオートクレーブに水素ポンペを接続し導入管内の空気を 50 気圧の水素で 3 回置換した。オートクレーブ内の圧力を 50 気圧とし、注意深く 10 気圧になるまで水素を開放した。この操作を 3 回繰り返した後、水素圧を 100 気圧とした。オートクレーブを 25 $^{\circ}\text{C}$ に設定した恒温槽につけ 800 rpm でかくはんを行ない反応を開始した。所定の時間に約 0.1 mL の反応液をサンプリングし、GC 分析により、変換率、ジアステレオマー比を、(R)-MTPA エステル体の HPLC 分析により鏡像体過剰率を求めた；反応時間、変換率、ジアステレオマー比および鏡像体過剰率 (1 時間、12.7%、シン/アンチ = 7.6:92.4, 97.5% ee (シン), 95.7% ee (アンチ))、(2, 28.1, 8.0:92.0, 97.5, 95.4)、(4, 54.8, 8.9:91.1, 97.6, 95.5)、(6, 71.9, 9.8:90.2, 99.2, 94.2)、(8, 87.2, 10.9:89.1, 99.3, 93.2)、(46, 98.3, 14.0:86.0, 99.5, 91.0)；GC (カラム、PEG-20M on Chromosorb WAW；カラム温度、190 $^{\circ}\text{C}$ ；インジェクション温度、220 $^{\circ}\text{C}$ ；窒素圧、1.5 kg/cm^2 ；1-オクタノールの t_R 、8.7 分；syn-(メトキシカルボニル)シクロペンタノールの t_R 、18.6 分；anti-(メトキシカルボニル)シクロペンタノールの、29.2 分；factor、*n*-オク

タノール/(メトキシカルボニル)シクロペンタノール = 1.417); (R)-MTPA エステル体の HPLC 分析 (カラム、YMC 003-3 SIL と YMC 002-3 SIL の二連結; 溶媒、1:10 エーテル/ヘキサン; (1R,2R) 体の t_R , 23.4 分; (1S,2S) 体の t_R , 24.9 分; (1R,2S) 体の t_R , 40.2 分; (1S,2R) 体の t_R , 44.6 分。

2-(メトキシカルボニル)シクロペンタノンのメタノール溶媒での相互速度論分割

基質、2-(メトキシカルボニル)シクロペンタノン (3.3456 g, 23.536 mmol); 溶媒、メタノール (5 + 2 mL) 1-オクタノール (208.8 mg, 1.603 mmol); 触媒、 $[\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2[(R)\text{-binap}]] + [\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2[(S)\text{-binap}]]$ (7.6 mg, 7.6 mg, 18.1 μmol) $\text{HCl}/\text{CH}_3\text{OH}$ (0.388 M, 100 μL , 38.8 μmol); 水素圧、100 気圧; 温度、25 $^\circ\text{C}$; 反応時間、変換率、ジアステレオマー比 (1 時間、9.1%、シン/アンチ = 6.8:93.2), (5, 45, 6.8:93.2), (8, 66, 6.6:93.4), (24, 90, 6.3:93.7), (80, 100, 6.2:93.8)。

動的速度論分割、相互速度論分割の結果より $w, x, y, z, k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}}, k_{\text{inv}}/k_{\text{slow}}$ (0.921, 0.000449, 0.0616, 0.0171, 12, 3.0) と決定した。

2-(メトキシカルボニル)クロヘプタノンのメタノール溶媒での動的速度論分割

基質、2-(メトキシカルボニル)シクロヘプタノン (3.2701 g, 19.212 mmol); 溶媒、メタノール (6 + 1 mL) 1-オクタノール (209.4 mg, 1.608 mmol); 触媒、 $[\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2[(S)\text{-binap}]]$ (15.2 mg, 18.1 μmol) $\text{HCl}/\text{CH}_3\text{OH}$ (0.072 M, 502 μL , 36.1 μmol); 水素圧、100 気圧; 温度、25 $^\circ\text{C}$; 反応時間、変換率、ジアステレオマー比および鏡像体過剰率 (1 時間、16%、シン/アンチ = 16.0:84.0, 90.1% ee (シン), 98.4% ee (アンチ)), (2, 32, 18.7:81.3, 84.3, 98.2), (4, 55, 14.6:75.4, 87.6, 97.4), (6, 78.8, 35.3:64.7, 93.4, 97.2), (24, 100, 41.5:58.5, 96.8, 94.6); GC (カラム、PEG-20M on Chromosorb WAW; カラム温度、190 $^\circ\text{C}$; インジェクション温度、220 $^\circ\text{C}$; 窒素圧、1.5 kg/cm^2 ; 1-オクタノールの t_R , 8.7 分; *syn*-(メトキシカルボニル)シクロヘプタノールの t_R , 40.1 分; *anti*-(メトキシカルボニル)シクロヘプタノールの t_R , 55.9 分; factor、1-オクタノール/(メトキシカルボニル)シクロヘプタノール = 1.098); (R)-MTPA エステル体の HPLC 分析 (カラム、YMC 003-3 SIL と YMC 002-3 SIL の二連結; 溶媒、1:10 エーテル/ヘキサン; (1R,2R) 体の t_R , 39.7 分; (1S,2S) 体の t_R , 43.1 分; (1R,2S) 体の t_R , 46.2 分; (1S,2R) 体の t_R , 55.4 分。

2-(メトキシカルボニル)シクロヘプタノンのメタノール溶媒での相互速度論分割

基質、2-(メトキシカルボニル)シクロヘプタノン (3.2103 g, 18.861 mmol)；溶媒、メタノール (5 + 2 mL) 1-オクタノール (226.7 mg, 1.741 mmol)；触媒、 $[\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2[(R)\text{-binap}]] + [\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2[(S)\text{-binap}]]$ (7.6 mg, 7.6 mg, 18.1 μmol) $\text{HCl}/\text{CH}_3\text{OH}$ (0.406 M, 89 μL , 36.1 μmol)；水素圧、100 気圧；温度、25 $^{\circ}\text{C}$ ；反応時間、変換率、ジアステレオマー比 (1 時間、11.9%、シン/アンチ = 14.0:86.0)、(2, 22.2, 14.4:85.6)、(4, 43.2, 14.6:85.4)、(6, 60.9, 14.6:85.4)、(8, 82.1, 15.0:85.0)、(24, 99, 15.0:85.0)。

動的速度論分割、相互速度論分割の結果より $w, x, y, z, k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}}, k_{\text{inv}}/k_{\text{slow}}$ (0.921, 0.000449, 0.0616, 0.0171, 9.8, 4.4) と決定した。

2-(メトキシカルボニル)シクロヘプタノンのジクロロメタン溶媒での動的速度論分割

基質、2-(メトキシカルボニル)シクロヘプタノン (3.27 g, 19.2 mmol)；溶媒、ジクロロメタン (5 + 2 mL)；触媒、 $[\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2[(S)\text{-binap}]]$ (15.2 mg, 18.1 μmol) $\text{HCl}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.065 M, 555 μL , 36.1 μmol)；水素圧、100 気圧；温度、50 $^{\circ}\text{C}$ ； ^1H NMR 分析により変換率を、GC 分析によりジアステレオマー比を、(R)-MTPA エステル体の HPLC 分析により鏡像体過剰率を求めた；反応時間、変換率、ジアステレオマー比および鏡像体過剰率 (7.5 時間、13.5%、シン/アンチ = 8.6:91.4、—% ee (シン)、89.8% ee (アンチ))、(12.5, 22, 9.2:90.8, 48.2, 90.0)、(23.5, 38, 10.2:89.8, 56.0, 89.6)、(36, 60, 11.3:88.7, 55.7, 89.0)、(51, 81, 12.1:87.9, 61.9, 88.8)、(96, 100, 12.6:87.4, 66.1, 86.8)； ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) 2-(メトキシカルボニル)シクロヘプタノン: δ 1.40—2.16 (m, 8, $\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CHCOOCH}_3$), 2.37—2.70 (m, 2, $\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CHCOOCH}_3$), 3.55 (dd, 1, $J = 12.2, d\ 4.1\ \text{Hz}$, $\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{CHCOOCH}_3$), 3.72, 3.74 (s, 3, $\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{CHCOOCH}_3$, $\text{COH}(\text{CH}_2)_5\text{CCOOCH}_3$), 12.65 (s, 1, $\text{COH}(\text{CH}_2)_5\text{CCOOCH}_3$)、ケト/エノール比 = 84.7:15.3 と決定した；2-(メトキシカルボニル)シクロヘプタノール: δ 1.4—2.2 (m, 10, $\text{CHOH}(\text{CH}_2)_5\text{CHCOOCH}_3$), 2.48 (dt, 1, $J = 4.0, 9.2\ \text{Hz}$, $\text{CHOH}(\text{CH}_2)_5\text{CHCOOCH}_3$), 2.84 (brs, 1, $\text{CHOH}(\text{CH}_2)_5\text{CHCOOCH}_3$), 3.72 (s, 3, $\text{CHOH}(\text{CH}_2)_5\text{CHCOOCH}_3$), 3.98 (dt, 1, $J = 4.0, 9.2\ \text{Hz}$, *anti*- $\text{CHOH}(\text{CH}_2)_5\text{CHCOOCH}_3$), 4.21 (m, 1, *syn*- $\text{CHOH}(\text{CH}_2)_5\text{CHCOOCH}_3$)、変換率は原料の δ 3.55 の積分を 1.18 倍したものと生成物の δ 3.98, 4.21 の積分との比で決定した。

2-(メトキシカルボニル)シクロヘプタノンのジクロロメタン溶媒での相互速度論

分割

基質、2-(メトキシカルボニル)シクロヘプタノン (3.27 g, 19.2 mmol)；溶媒、ジクロロメタン (5 + 2 mL)；触媒、 $[\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2\{(R)\text{-binap}\}] + [\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2\{(S)\text{-binap}\}]$ (7.6 mg, 7.6 mg, 18.1 μmol) $\text{HCl}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.065 M, 555 μL , 36.1 μmol)；水素圧、100 気圧；温度、50 $^\circ\text{C}$ ；反応時間、変換率、ジアステレオマー比 (7.5 時間、25%、シン/アンチ = 8.1:91.9)、(12.5, 37, 8.5:91.5)、(23.5, 62, 9.5:90.5)、(36, 83, 7.4:92.6)、(51, 100, 8.3:91.7)。

動的速度論分割、相互速度論分割の結果より $w, x, y, z, k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}}, k_{\text{inv}}/k_{\text{slow}}$ (0.845, 0.00979, 0.140, 0.00542, 5.9, 0.24) と決定した。

動的速度論分割のシミュレーションは Apple 社製 Macintosh を用い、プログラムは Mathematica 2.04 を用いた。

57, 58, 65, 66 の半経験的分子軌道法計算による構造最適化

計算機は Silicon Graphics 社製 Indigo² Extreme を用い、プログラムは Spartan 3.1 を用いた。57, 58 ではエステルカルボニル基とケトンカルボニル基の角度を直角に、65, 66 ではホスホリル基とケトンカルボニル基の角度を直角に固定して、半経験的分子軌道法 (AM 1) を用いて構造最適化を行なった。57 の生成熱は -124.30 Kcal/mol、58 の生成熱は -125.82 Kcal/mol、65 の生成熱は -214.64 Kcal/mol、66 の生成熱は -211.42 Kcal/mol と計算された。

参考文献および脚注

- 1) 総説、Kagan, H. B.; Fiaud, J. C. *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249.
- 2) Pasteur, L.; Hebd, C. R. *Seance Acad. Sci. Paris* **1858**, *46*, 615.
- 3) Crosby, J. "Chirality in Industry" Collins, A. N.; Sheldrake, G. N.; Crosby, J. Eds.; Wiley, New York, 1992, Chap. 1.
- 4) (a) Chibata, I.; Tosa, T.; Sato, T.; Mori, T. *Meth. Enzym.* **1976**, *44*, 746.
(b) Chibata, I.; Tosa, T.; Shibatani, T. "Chirality in Industry" A. N. Collins, A. N.; Sheldrake, G. N.; Crosby, J. Eds.; Wiley, New York, 1992, Chap. 19.
- 5) Kamphuis, J.; Boesten, W. H. J.; Broxterman, Q. B.; Hermes, H. F. M.; van Balken, J. A. M.; Meijer, E. M.; Schoemaker, H. E. *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* **1990**, *42*, 134.
- 6) (a) Le Bel, J.-A. *Bull. Soc. Chim. (Paris)* **1874**, *22*, 337. (b) van't Hoff, J. H. "Die Lagerung der Atome im Raume, 2nd ed." Vieweg, Braunschweig, 1894, p. 30.
- 7) Marckwald, W.; McKenzie, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32B*, 2130.
- 8) Martin, V. S.; Woodard, S. S.; Katsuki, T.; Yamada, Y.; Ikeda, M.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6237.
- 9) (a) Brown, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 190. (b) Kitamura, M.; Kasahara, I.; Manabe, K.; Noyori, R.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 708. (c) Faller, J. W.; Tokunaga, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7359.
- 10) T. Hayashi, A. Yamamoto, and Y. Ito, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1090.
- 11) James, B. R.; Young, C. G. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 321.
- 12) Kitamura, M.; Manabe, K.; Noyori, R.; Takaya, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4719.
- 13) (a) Dell'Erba, C.; Novi, M.; Garbarino, G.; Corallo, G. P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1191. (b) Ueoka, R.; Matsumoto, Y.; Yoshino, T.; Watanabe, N.; Omura, K.; Murakami, Y. *Chem. Lett.* **1986**, 1743. (c) Wynberg, H. *Top. Stereochem.* **1988**, *16*, 87. (d) Narasaka, K.; Kanai,

- F.; Okudo, M.; Miyoshi, N. *Chem. Lett.* **1989**, 1187.
- 14) 光学的に不安定な基質の光学分割 (a) Shiraiwa, T.; Kataoka, K.; Sakata, S.; Kurokawa, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 109. (b) Armstrong, J. D. III; Eng, K. K.; Keller, J. L.; Purick, R. M.; Hartner, Jr., F. W.; Choi, W.; Askin, D.; Volante, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3239.
 - 15) Yamada, H.; Shimizu, S.; Shimada, H.; Tani, Y.; Takahashi, S.; Ohashi, T. *Biochimie* **1980**, 62, 395.
 - 16) Drauz, K.; Kottenhahn, M.; Makryaleas, K.; Klenk, H.; Bernd, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 712.
 - 17) Gu, R.; Lee, I.; Sih, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1953.
 - 18) Sano, K.; Mitsugi, K. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, 42, 2315.
 - 19) Fülling, G.; Sih, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2845.
 - 20) Inagaki, M.; Hiratake, J.; Nishioka, T.; Oda, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9360.
 - 21) Züger, M. F.; Giovannini, F.; Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 1012.
 - 22) Matzinger, P. K.; Leuenberger, H. G. W. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1985**, 22, 208.
 - 23) Nakamura, K.; Miyai, T.; Ushio, K.; Oka, S.; Ohno, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 2089.
 - 24) Hoppe, D.; Hintze, F.; Tebben, P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1422.
 - 25) Schwerdtfeger, J.; Hoppe, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1505.
 - 26) Hayashi, T.; Konishi, M.; Okamoto, Y.; Kabeta, Y.; Kumada, M. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3772.
 - 27) Jedlicka, B.; Kratky, C.; Weissensteiner, W.; Widhalm, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1329.
 - 28) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Hojo, M.; Ito, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 495.
 - 29) (a) Moradpour, A.; Nicoud, J. F.; Balavoine, G.; Kagan, H.; Tsoucaris, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2353. (b) Bernstein, W. J.; Calvin, M.;

- Buchardt, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 494.
- 30) (a) Dudley, K. H.; Bius, D. L. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, *10*, 173. (b) Cecere, F.; Galli, G.; Morisi, F. *FEBS Letters* **1975**, *57*, 192.
- 31) (a) Trost, B. M.; Murphy, D. J. *Organometallics* **1985**, *4*, 1143. (b) Hayashi, T. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 7.
- 32) Hayashi, T. *J. 有機合成化学協会誌* **1994**, *52*, 900.
- 33) Jerina, D. M.; Ziffer, H.; Daly, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1056.
- 34) Berti, G.; Marsili, A. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 2977.
- 35) Tai, A.; Watanabe, H.; Harada, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1468.
- 36) Fráter, G.; Müller, U.; Günther, W. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1269.
- 37) Nakamura, K.; Kawai, Y.; Miyai, T.; Ohno, A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3631.
- 38) Buisson, D.; Sanner, C.; Larcheveque, M.; Azerad, R. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3939.
- 39) Kawai, Y.; Takanobe, K.; Tsujimoto, M.; Ohno, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 147.
- 40) Nakamura, K.; Miyai, T.; Nozaki, K.; Ushio, K.; Oka, S.; Ohno, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3155.
- 41) Nakamura, K.; Miyai, T.; Kawai, Y.; Nakajima, N.; Ohno, A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1159.
- 42) Fuganti, C.; Lanati, S.; Servi, S.; Tagliani, A.; Bedeschi, A.; Franceschi, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2247.
- 43) Sato, T.; Tsurumaki, M.; Fujisawa, T. *Chem. Lett.* **1986**, 1367.
- 44) Sakai, T.; Nakamura, T.; Fukuda, K.; Amano, E.; Utaka, M.; Takeda, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 3185.
- 45) Kitazume, T.; Yamazaki, T.; Ishikawa, N. *日本化学会誌* **1983**, 1363.
- 46) Fujisawa, T.; Itoh, T.; Sato, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5083.
- 47) Watabu, H.; Ohkubo, M.; Matsubara, H.; Sakai, T.; Tsuboi, S.; Utaka, M. *Chem. Lett.* **1989**, 2183.
- 48) (a) Deol, B. S.; Ridley, D. D.; Simpson, G. W. *Aust. J. Chem.* **1976**, *29*,

2459. (b) Fráter, G. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1383. (c) Buisson, D.; Azerad, R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2631. (d) Kitahara, T.; Kurata, H.; Mori, K. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4339.
- 49) Seebach, D.; Roggo, S.; Maetzke, T.; Braunschweiger, H.; Cercus, J.; Krieger, M. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1605.
- 50) Buisson, D.; Cecchi, R.; Laffitte, J.-A.; Guzzi, U.; Azerad, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3091.
- 51) Hoffmann, R. W.; Ladner, W. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 1631.
- 52) Hoffmann, R. W.; Ladner, W.; Helbig, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1170.
- 53) Bhide, R.; Mortezaei, R.; Scilimati, A.; Sih, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4827.
- 54) Itoh, T.; Yonekawa, Y.; Sato, T.; Fujisawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5405.
- 55) Kozikowski, A. P.; Mugrage, B. B.; Li, C. S.; Felder, L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4817.
- 56) (a) Akita, H.; Furuichi, A.; Koshiji, H.; Horikoshi, K.; Oishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 4384. (b) Tsuboi, S.; Nishiyama, E.; Furutani, H.; Utaka, M.; Takeda, A. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1359.
- 57) Tsuboi, S.; Furutani, H.; Ansari, M. H.; Sakai, T.; Utaka, M.; Takeda, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 486.
- 58) Miyazawa, T.; Higashi, K.; Otomatsu, T.; Yamada, T.; Kuwata, S. *Chem. Express* **1990**, *5*, 77.
- 59) Stürmer, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 59.
- 60) Hoffmann, R. W.; Julius, M.; Chemla, F.; Ruhland, T.; Frenzen, G. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6049.
- 61) (a) Collingwood, S. P.; Davies, S. G.; Preston, S. C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4067. (b) Davies, S. G.; Middlemiss, D.; Naylor, A.; Wills, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 797.
- 62) (a) Lemieux, R. U.; Giguere, J. *Can. J. Chem.* **1951**, *29*, 678. (b) Seebach, D.; Sutter, M. A.; Weber, R. H.; Züger, M. F. *Org. Synth.* **1985**, *63*, 1.

- 63) (a) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932. (b) Takaya, H.; Mashima, K.; Koyano, K.; Yagi, M.; Kumobayashi, H.; Taketomi, T.; Akutagawa, S.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 629. (c) Takaya, H.; Akutagawa, S.; Noyori, R. *Org. Synth.* **1989**, *67*, 20.
- 64) 総説 (a) Noyori, R.; Kitamura, M. "Modern Synthetic Methods" Scheffold, R. Ed.; Springer Verlag, Berlin, 1989, p. 115. (b) Noyori, R. *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 187.; Noyori, R. *Science* **1990**, *248*, 1194. (c) Noyori, R.; Takaya, H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345. (d) Noyori, R. *CHEMTECH* **1992**, *22*, 360. (e) Takaya, H.; Ohta, T.; Noyori, R. "Catalytic Asymmetric Synthesis" Ojima, I. Ed.; VCH, New York, 1993, Chap. 1. (f) Noyori, R. "Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis" Wiley, New York, 1994.
- 65) (a) Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856. (b) Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Inoue, S.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 629. (c) Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1555. (d) Schreiber, S. L.; Kelly, S. E.; Porco, Jr., J. A.; Sammakia, T.; Suh, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6210. (e) Jones, A. B.; Yamaguchi, M.; Patten, A.; Danishefsky, S. J.; Ragan, J. A.; Smith, D. B.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 17. (f) Mashima, K.; Kusano, K.; Ohta, T.; Noyori, R.; Takaya, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1208. (g) Nakatsuka, M.; Ragan, J. A.; Sammakia, T.; Smith, D. B.; Uehling, D. E.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5583. (h) 大熊 毅、博士論文 1990. (i) Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Ohkuma, T.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4163. (j) Cesarotti, E.; Mauri, A.; Pallavicini, M.; Villa, L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4381. (k) Taber, D. F.; Silverberg, L. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4227. (l) Heiser, B.; Broger, E. A.; Cramer, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 51. (m) Shao, L.; Seki, T.; Kawano, H.; Saburi, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7699. (n) Murata, M.;

- Morimoto, T.; Achiwa, K. *Synlett* **1991**, 827. (o) King, S. A.; Thompson, A. S.; King, A. O.; Verhoeven, T. R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6689. (p) Taber, D. F.; Dekker, P. B.; Silverberg, L. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5990. (q) Shao, L.; Takeuchi, K.; Ikemoto, M.; Kawai, T.; Ogasawara, M.; Takeuchi, H.; Kawano, H.; Saburi, M. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *435*, 133. (r) Cesarotti, E.; Antognazza, P.; Pallavicini, M.; Villa, L. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2344. (s) Garcia, D. M.; Yamada, H.; Hatakeyama, S.; Nishizawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3325. (t) Mashima, K.; Kusano, K.; Sato, N.; Matsumura, Y.; Nozaki, K.; Kumobayashi, H.; Sayo, N.; Hori, Y.; Ishizaki, T.; Akutagawa, S.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3064.
- 66) Noyori, R.; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, T.; Taketomi, T.; Kumobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134.
- 67) Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 1.
- 68) Nishi, T.; Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6327.
- 69) Tohdo, K.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Synlett* **1994**, 105.
- 70) (a) Evans, D.; Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Wilkinson, G. *Nature* **1965**, *208*, 1203. (b) La Placa, S. J.; Ibers, J. A. *Inorg. Chem.* **1965**, *4*, 778. (c) Stephenson, T. A.; Wilkinson, G. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1966**, *28*, 945. (d) Stephenson, T. A.; Wilkinson, G. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1966**, *28*, 1945.
- 71) Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 566.
- 72) (a) James, B. R.; Wang, D. K. W.; Voigt, R. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 574. (b) James, B. R.; Rattray, A. D.; Wang, D. K. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 792.; James, B. R.; Thompson, L. K.; Wang, D. K. W. *Inorg. Chim. Acta* **1978**, *29*, L237. (c) James, B. R.; Wang, D. K. W. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 245. (d) Ikariya, T.; Ishii, Y.; Kawano, H.; Arai, T.; Saburi, M.; Yoshikawa, S.; Akutagawa, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 922. (e) Thorburn, I. S.; Rettig, S.

- J.; James, B. R. *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 234. (f) James, B. R.; Pacheco, A.; Rettig, S. J.; Thorburn, I. S.; Ball, R. G.; Ibers, J. A. *J. Mol. Cat.* **1987**, *41*, 147. (g) Martin Giles, リサーチレポート1989. (h) Genêt, J. P.; Mallart, S.; Pinel, C.; Juge, S.; Laffitte, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 43. (i) Alcock, N. W.; Brown, J. M.; Rose, M.; Wienand, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 47. (j) Brown, J. M.; Brunner, H.; Leitner, W.; Rose, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 331. (k) Chan, A. S. C.; Laneman, S. *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *223*, 165.
- 73) (a) Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Ohkuma, T.; Noyori, R. *Org. Synth.* **1992**, *71*, 1. (b) Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4053. (c) Takaya, H.; Ohta, T.; Inoue, S.; Tokunaga, M.; Kitamura, M.; Noyori, R. *Org. Synth.* **1993**, *72*, 74.
- 74) (a) Mukaiyama, T.; Murakami, M. *Chem. Lett.* **1981**, 1129. (b) Akita, H.; Matsukura, H.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5397. (c) Genêt, J. P.; Caño de Andrade, M. C.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2063.
- 75) Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 144.
- 76) Mashima, K.; Matsumura, Y.; Kusano, K.; Kumobayashi, H.; Sayo, N.; Horii, Y.; Ishizaki, T.; Akutagawa, S.; Takaya, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 609.
- 77) Horiguchi, M.; Kandatsu, M. *Nature* **1959**, *184*, 901.
- 78) (a) Hendlin, D.; Stapley, E. O.; Jackson, M.; Wallick, H.; Miller, A. K.; Wolf, F. J.; Miller, T. W.; Chalet, L.; Kahan, F. M.; Foltz, E. L.; Woodruff, H. B.; Mata, J. M.; Hernandez, S.; Mochales, S. *Science* **1969**, *166*, 122. (b) Christensen, B. G.; Leanza, J. W.; Beattie, T. R.; Patchett, A. A.; Arison, B. H.; Ormond, R. F.; Kuehl, F. A.; Albers-Shongerg, G.; Jardetzky, O. *Science* **1969**, *166*, 123. ホスホマイシンの生合成に関する研究 (c) Hammerschmidt, F. *Monatsh. für Chem.* **1991**, *122*, 389. (d) Hammerschmidt, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 1993. (e) Hammerschmidt, F.; Kählig, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2364. (f) Hammerschmidt, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**,

33, 341.

- 79) (a) Glamkowski, E. J.; Gal, G.; Purick, R.; Davidson, A. J.; Slettinger, M. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3510. (b) Hori, T.; Horiguchi, M.; Hayashi, A. "Biochemistry of Natural C-P Compounds" Maruzen, Kyoto Branch Publishing Service: Kyoto, 1984. (c) Dhawan, B.; Redmore, D. *Phosphorus and Sulfur* **1987**, *32*, 119. (d) Engel, R. *Org. React.* **1988**, *36*, 176. (e) Kafarski, P.; Lejczak, B. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *63*, 193. (f) Kukhar' V.P.; Svistunova, N.Y.; Solodenko, V.A.; Soloshonok, V. A. *Russ. Chem. Rev.* **1993**, *62*, 261.
- 80) (a) Hirschmann, R.; Smith, III, A. B.; Taylor, C. M.; Benkovic, P. A.; Taylor, S. D.; Yager, K. M.; Sprengeler, P. A.; Benkovic, S. J. *Science* **1994**, *265*, 234. (b) Heilmann, J.; Maier, W. F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 471.
- 81) (a) Wynberg, H.; Smaardijk, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5899. (b) Huber, R.; Knierzinger, A.; Obrecht, J.-P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1730. (c) Laschat, S.; Kunz, H. *Synthesis* **1992**, 90. (d) Yokomatsu, T.; Shibuya, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 377. (e) Yager, K. M.; Taylor, C. M.; Smith, III, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9377. (f) Smith, III, A. B.; Taylor, C. M.; Benkovic, S. J.; Hirschmann, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6853. (g) Blazis, V. J.; Koeller, K. J.; Spilling, C. D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 931.
- 82) (a) Yokomatsu, T.; Yamagishi, T.; Shibuya, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1783. (b) Rath, P. N.; Spilling, C. D. *Tetrahedron. Lett.* **1994**, *35*, 227.
- 83) (a) Dellaria, J. F.; Maki, R. G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2337. (b) Schöllkopf, U.; Schültze, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 45. (c) Hanessian, S.; Bennani, Y. L.; Delorme, D. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6461. (d) Groth, U.; Richter, L.; Schöllkopf, U. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 117.
- 84) O'Donnell, M. J.; Lawley, L. K.; Pushpavanam, P. B.; Burger, A.; Bordwell, F. G.; Zhang, X.-M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6421.
- 85) Schöllkopf, U.; Hoppe, I.; Thiele, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 555.
- 86) Yokomatsu, T.; Yoshida, Y.; Suemune, K.; Yamagishi, T.; Shibuya, S.

Tetrahedron: Asymmetry 1995, 6, 365.

- 87) Hammerschmidt, F.; Li, Y.-F. *Tetrahedron: Asymmetry* 1993, 4, 109.
- 88) Gajda, T. *Tetrahedron: Asymmetry* 1994, 5, 1965.
- 89) Berlin, K. D.; Hellwege, D. M.; Nagabhushanam, M. *J. Org. Chem.* 1965, 30, 1265.
- 90) (a) Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashmem, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 4092. (b) Kusumi, T. 有機合成化学協会誌 1993, 51, 462. (c) Hammerschmidt, F.; Li, Y.-F. *Tetrahedron* 1994, 50, 10253. (d) Drescher, M.; Li, Y.-F.; Hammerschmidt, F. *Tetrahedron* 1995, 51, 4933.
- 91) (a) Jacobson, H. I.; Griffin, M. J.; Preis, S.; Jensen, E. V. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 2608. (b) Cotton, F. A.; Schunn, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 2394.
- 92) Bhattacharya, A. K.; Thyagarajan, G. *Chem. Rev.* 1981, 81, 415.
- 93) (a) Grieco, P. A.; Pogonowski, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 3071. (b) Savignac, P.; Mathey, F. *Tetrahedron lett.* 1976, 33, 2829. (c) Sampson, P.; Hammond, G. B.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 4342. (d) Hammond, G. B.; Calogeropoulou, T.; Wiemer, D. F. *Tetrahedron lett.* 1986, 27, 4265. (e) Boeckman Jr, R. K.; Walters, M. A.; Koyano, H. *Tetrahedron lett.* 1989, 30, 4787. (f) Kojima, K.; Saito, S. *Synthesis* 1992, 949. (g) Jacks, T. E.; Nibbe, H.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 4584. (h) Koh, Y.-J.; Oh, D.-Y. *Tetrahedron lett.* 1993, 34, 2147.
- 94) Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 2931.
- 95) Azuhata, T.; Okamoto, Y.; Sakurai, H. *Synthesis* 1983, 915.
- 96) (a) Girotra, N. N.; Wendler, N. L. *Tetrahedron Lett.* 1969, 4647. (b) Glamkowski, E. J.; Gal, G.; Purick, R.; Davidson, A. J.; Slettinger, M. *J. Org. Chem.* 1970, 35, 3510.
- 97) Giordano, C.; Castaldi, G. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 1470.
- 98) (a) Seebach, D.; Charczuk, R.; Gerber, C.; Renaud, P.; Bener, H.; Schneider, H. *Helv. Chim. Acta* 1989, 72, 401. (b) Sawamura, M.; Ito, Y.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 2247. (c) Bongini, A.;

- Camerini, R.; Hofman, S.; Panunzio, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8045. (d) Yokomatsu, T.; Yoshida, Y.; Shibuya, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7930.
- 99) Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Pham, T.; Lubell, W. D.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 印刷中.
- 100) Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1853.
- 101) Noyori, R.; Tokunaga, M.; Kitamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36.
- 102) (a) Brown, J. M.; Chaloner, P. A.; Morris, G. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 664. (b) Landis, C. R.; Halpern, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1746. (c) Giovannetti, J. S.; Kelly, C. M.; Landis, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4040. (d) Bender, B. R.; Koller, D.; Nanz, D.; Philipsborn, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5889.
- 103) (a) Hallman, P. S.; McGarvey, B. R.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1968**, 3143. (b) James, B. R. *Inorg. Chim. Acta Rev.* **1970**, 73. (c) Bennett, M. A.; Matheson, T. W. "Comprehensive Organometallic Chemistry" Wilkinson, G.; Stone, F. G. A.; Abel, E. W. Eds.; Pergamon Press, Oxford 1982, Vol. 4, Chap. 32.9. (d) Jardine, F. H. *Prog. Inorg. Chem.* **1984**, *31*, 265. (e) Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7189. (f) Ashby, M. T.; Halpern, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 589.
- 104) Kitamura, M.; Hsiao, Yi; Ohta, M.; Tsukamoto, M.; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 297.
- 105) ケトン類のジアステレオ選択的還元に関する理論としては、Felkin-Anh モデル¹⁰⁸、Cieplak モデル¹⁰⁹、Houk の静電相互作用モデル¹¹⁰、Klein の軌道ひずみモデル¹¹¹、友田の EFOE モデル¹¹²等が提出されているが、一つのモデルによる統一的説明は難しく、現在、論争が続いている領域である。Klein の軌道ひずみモデルと友田の EFOE モデルは精度の高い分子軌道計算が必要であり簡単には適用できない。最も有名な Felkin-Anh モデルでは、ヒドリドからの 2 電子が C=O の π^* に入ってくる際に、アンチペリプラナルの位置にある結合の σ^* が超共役的相互作用をして結合生成を促進すると考えられ、この位置の置換基は電子求引性のものが好ましいとさ

れている。

- 106) Cieplak らは Onsager の反応場モデルを用いて置換アセトアルデヒドへのシアニドイオンの付加について溶媒効果を考察している¹¹³。それによると真空中 ($\epsilon = 1$) の場合、Felkin-Anh モデルと静電相互作用モデルに一致する結論がえられるが $\epsilon = 7.2, 78.5$ と比誘電率が上昇するとこれらのモデルには合わない異性体が優先するという結果になる。この理論では溶媒を誘電率 ϵ の均一な媒体とみなして計算し、微視的構造は考慮されていない。しかし、各種溶媒中における 1,2-ジクロロエタンの配座異性体の比率の計算では、比誘電率 ϵ の上昇とともに静電相互作用が弱まりアンチ配座が減少していくことを実験値通りに予想できることなどから、注目されているモデルである。
- 107) 同じく超共役的相互作用や静電相互作用に起因するとされているアノマー効果についても、溶媒効果は同様の傾向をしめすことがしられている¹¹⁴。2-メトキシテトラヒドロピランのアノマー効果は比誘電率の上昇とともに低下し、四塩化炭素中で最大 (1.53 kcal/mol) で水中で最小 (0.65 kcal/mol) である。
- 108) (a) Anh, N. T. *Topics in Current Chemistry* 1980, 88, 145. (b) Houk, K. N.; Paddon-Row, M. N.; Rondan, N. G.; Wu, Y.; Brown, F. K.; Spellmeyer, D. C.; Metz, J. T.; Li, Yi; Loncharich, R. J. *Science* 1986, 231, 1108.
- 109) Cieplak, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 4540.
- 110) Paddon-Row, M. N.; Wu, Y-D.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 10638.
- 111) Klein, J. *Tetrahedron Lett.* 1973, 30, 4307.
- 112) 友田修司 現代化学増刊 26「有機反応論の新展開」奥山 格、友田修司、山高 博編、東京化学同人 1995. p. 163.
- 113) Cieplak, A. S.; Wiberg, K. B.; Frisch, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 9226.
- 114) Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron* 1992, 48, 5019.
- 115) (a) Bredig, G.; Fajans, K. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1908, 41, 752. (b) Fajans, K. *Z. Phys. Chem.* 1910, 73, 25.
- 116) Kuhn, W.; Knopf, E. *Z. Phys. Chem. Abstr., B*, 1930, 7, 292.

- 117) Newman, P.; Rutkin, P.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 465.
- 118) (a) Balavoine, G.; Moradpour, A.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5152. 関連する数学的取り扱い (b) Danishefsky, S.; Cain, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4975.
- 119) Chen, C.; Fujimoto, Y.; Girdaukas, G.; Sih, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7294.
- 120) 二次反応における分割 (a) Sepulchre, M.; Spassky, N.; Sigwalt, P. *Isr. J. Chem.* **1976**, *15*, 33. (b) Annunziata, R.; Borgogno, G.; Montanari, F.; Quici, S.; Cucinella, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 113.
- 121) (a) Guetté, J.-P.; Horeau, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 1747. (b) El-Baba, S.; Poulin, J.-C.; Kagan, H. B. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4275.
- 122) (a) Horeau, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1964**, 2673. (b) Horeau, A. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1307. (c) Brandt, J.; Jochum, C.; Ugi, I.; Jochum, P. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1353.
- 123) 触媒エナンチオマー間の相互作用については Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49.
- 124) Masamune, S.; Choy, W.; Peterson, J. S.; Sita, L. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1.
- 125) Genêt, J. P.; Pinel, C.; Mallart, S.; Juge, S.; Thorimbert, S.; Laffitte, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 555.
- 126) Akutagawa, S. "Chirality in Industry," Collins, A. N.; Sheldrake, G. N.; Crosby, J. Eds.; Wiley, New York 1992, Chap. 17.
- 127) Rychnovsky, S. D.; Hoye, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1753.
- 128) Schmidt, U.; Leitenberger, V.; Griesser, H.; Schmidt, J.; Meyer, R. *Synthesis* **1992**, 1248.
- 129) 徳島文理大学西沢麦夫教授による.
- 130) Wovkulich, P. M.; Shankaran, K.; Kiegiel, J.; Uskoković, M. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 832.
- 131) Genêt, J. P.; Pfister, X.; Rratovelomanana-Vidal, V.; Pinel, C.; Laffitte, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4559.
- 132) Inoguchi, K.; Achiwa, K. *Synlett* **1991**, 49.
- 133) Fukuda, N.; Mashima, K.; Matsumura, Y.; Takaya, H. *Tetrahedron Lett.*

1990, 31, 7185.

134) (a) Seebach, D.; Züger, M. *Helv. Chim. Acta* 1982, 65, 495. (b) Seebach, D.; Züger, M. F. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 2747.

135) Gaudry, M.; Marquet, A. *Org. Synth. Coll. vol. 6* 1988, 193.

論文リスト

副論文

- (1) Dynamic Kinetic Resolution in BINAP-Ruthenium(II) Catalyzed Hydrogenation of 2-Substituted 3-Oxo Carboxylic Esters.
Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 1.
- (2) Convenient Preparation of BINAP-Ruthenium(II) Complexes Catalyzing Asymmetric Hydrogenation of Functionalized Ketones.
Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Ohkuma, T.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4163.
- (3) Asymmetric Hydrogenation of 3-Oxo Carboxylates Using BINAP-Ruthenium Complexes: (R)-Methyl 3-Hydroxybutanoate.
Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Ohkuma, T.; Noyori, R. *Org. Synth.* **1992**, *71*, 1.
- (4) Practical Synthesis of BINAP-Ruthenium(II) Dicarboxylate Complexes.
Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4053.
- (5) Asymmetric Hydrogenation of Allylic Alcohols Using BINAP-Ruthenium Complexes: (S)-Citronellol.
Takaya, H.; Ohta, T.; Inoue, S.; Tokunaga, M.; Kitamura, M.; Noyori, R. *Org. Synth.* **1993**, *72*, 74.
- (6) Quantitative Expression of Dynamic Kinetic Resolution of Chirally Labile Enantiomers: Stereoselective Hydrogenation of 2-Substituted 3-Oxo Carboxylic Esters Catalyzed by BINAP-Ruthenium(II) Complexes.
Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 144.
- (7) Mathematical Treatment of Kinetic Resolution of Chirally Labile Substrates.
Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1853.
- (8) Stereoselective Organic Synthesis via Dynamic Kinetic Resolution.
Noyori, R.; Tokunaga, M.; Kitamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36.
- (9) Asymmetric Hydrogenation of β -Keto Phosphonates: A Practical Way to Fosfomycin.
Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2931.
- (10) Asymmetric Synthesis of α -Amino β -Hydroxy Phosphonic Acids via BINAP-Ruthenium Catalyzed Hydrogenation.
Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Pham, T.; Lubell, W. D.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 印刷中.

参考論文

- (1) Chiral Poisoning in the Kinetic Resolution of Allylic Alcohols.
Faller, J. W.; Tokunaga, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7359.
- (2) Controlling Stereochemistry in C-C and C-H Bond Formation with Electronically Asymmetric Organometallics and Chiral Poisons.
Faller, J. W.; Mazzieri, M. R.; Nguyen, J. T.; Parr, J.; Tokunaga, M. *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1463.
- (3) 金属錯体触媒による二酸化炭素の水素化反応.
Ikariya, T.; Jessop, P. G.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *有機合成化学協会誌* **1994**, 52, 1032.

謝辞

本研究遂行にあたり、常に熱心で適切なご指導、ご鞭撻を賜わりました本学教授野依良治先生に心より感謝いたします。また、直接のご指導で研究者としてのお手本を示して下さいました本学助教授北村雅人先生に心から感謝いたします。核磁気共鳴装置をはじめとする測定機器類の使用をこころよく許可して下さいました本学教授山田静之先生をはじめとする有機化学研究室内の皆様方に感謝いたします。さらに、実験操作法など研究を初歩から指導して頂きました大熊毅博士、肖毅博士、アミノホスホン酸合成研究で協力してくれました Trang Pham 氏、X 線結晶解析を行ってくれた稲田英朗氏、分子軌道計算をして頂きました佐藤一彦博士、多大な協力、助言を下さいました鈴木健之博士、三木崇氏をはじめとする反応有機化学研究室内の皆様方、現岐阜大学教授鈴木正昭先生、人間情報学研究科教授早川芳宏先生に感謝いたします。また、適切なご助言を下さいました愛知工業大学助教授井上真一先生、新技術事業団碇屋隆雄博士、BINAP 配位子、基質等を提供して下さいました高砂リサーチインスティテュートの芥川進博士、佐用昇博士をはじめ研究グループの皆様方に感謝します。また、研究をサポートして下さいましたガラス工作室の小丸忠和氏、野田敏昭氏、化学図書室の知久博子氏、当研究室中村ゆり子氏に感謝します。

