リン錯体を触媒とする不斉合成 —新しい不斉Pyrrolidinephosphine 錯体—

阿 知 波 — 雄*

Asymmetric Synthesis Catalyzed by Chiral Phosphine Complexes

— New Chiral Pyrrolidinephosphine Complexes —

Kazuo ACHIWA*

Syntheses of new chiral pyrrolidinephosphine ligands (BPPM, BZPPM, PPPM, etc) from L-hydroxyproline and their application to the syntheses of optically active compounds were described. Thus, α -amino acids (83~91% optical yields), salsolidine (45%), α -hydroxy esters (78.5%), R-(−)-pantolactone (80.5~86.7%), β -amino acids (53~55.2%), α -methylsuccinic acid (94.2%) and β -methylaspartic acid (58.2%) were obtained.

Finally, the mechanism of their asymmetric hydrogenation was also discussed.

1. はじめに

天然物、医薬品等は分子内に不斉原子を持つ場合、ほとんど光学活性体の型で存在しているし、また、それらの生物活性も、その対掌体とでは顕著な差を示すのが通常である。これらの理由等から、近年光学活性体の合成法が検討されてきた¹⁻⁴⁾。特に少量の光学活性体を用いて、多量の光学活性体の合成を目的とする触媒的不斉合成反応は経済的、理論的面より興味を持たれ活発に研究が行なわれている。また、この触媒的不斉合成反応は酵素との関連においても今後大いに発展する分野であろう。

われわれも新しい不斉 Pyrrolidinephosphine Ligands を合成し、それらの中性およびカチオン性ロジウム錯体を用いる不斉水素化反応を検討してきた。本稿ではわれわれが行なった研究を中心にリン錯体を触媒とする不斉合成反応の最近の進歩について述べたい。

2. 新しい不斉触媒の合成

2.1. 不斉試薬のデザイン⁵⁾ 不斉合成反応の基本は次の Prochiral Functional Groups の変換である。

これらの反応は金属触媒で容易に進行する。この金属触媒に不斉化合物を配位させて作った不斉金属錯体を触

媒に用いると不斉合成が起る。われわれはこれらの変換に有用な不斉配位子のデザインを次のように考えた。

A) 金属への配位官能基として Bisphosphine

B) 基質の Conformation の固定を考え、ヘテロ原子を分子内に導入

C) 天然の光学活性物質を出発原料とする。

これらの条件を充す出発原料として L-Hydroxyproline¹¹ および L-Proline¹² を選び、9 および 10 型化合物を合成した。

2.2. 新しい Pyrrolidinephosphine Ligands の合成⁵⁾

次の合成経路により、L-Hydroxyproline¹¹ より、BPPM^{17 5)}、PPM^{18 5, 6)}、PPPM^{19 6)}、APPM^{20 6)}、また L-Proline より、BPM^{25 7)}、OBPM^{27 7)} 等を合成した。これらの化合物は結晶性よく、比較的酸素に対

*東京大学薬学部薬品製造化学教室 ()

*Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo, ()

Table 1 Catalytic Asymmetric Hydrosilylation of Ketone.

Chiral R.	Silane	Rh(I) Ketone (Molar Ratio)	Product		
			Conf.	Chem. Y ^{a)}	Opt. Y.
BPPM	Ph ₂ SiH ₂	1/50	R	100	20
PPPM	Ph ₂ SiH ₂	1/50	R	100	18
BPPM	α -NaphPheSiH ₂	1/500	R	90	49
PPPM	α -NaphPheSiH ₂	1/500	R	97	60
OBPM	α -NaphPheSiH ₂	1/250	R	15	(11)

a) vpc yields.

合成し, Silane の存在下, 20°C, 20h 反応させた。表 1 に示すように OBPM に比較し, BPPM, PPPM の方が不斉収率およびその反応速度共に良い結果を与えた。

3. 不斉水素化反応への応用

3.1. α -Amino Acids の不斉合成^{5, 6)} L-DOPA の合成を目的として, 多くの新しい不斉 Ligands の開発がされている。われわれも, 新しい Ligands の有用性を比較検討するために α -Amino Acids の不斉水素化反応による合成を BPPM-Rh 錯体を用いて実験した。その結果を表 2 に示す。

Table 2 Asymmetric Hydrogenation of α -Acetamidocinnamic Acids.

Substrate ^{a)} (R)	Solvent (R')	Optical y. (conf.)
Ph	H EtOH-H ₂ O (2:1)	2 (R)
Ph	H MeOH	30 (R)
Ph	H EtOH-H ₂ O ^{b)} (2:1)	48 (R)
Ph	H MeOH ^{b)}	83 (R)
Ph	H EtOH ^{b)}	91 (R)
Ph	CH ₃ EtOH	7 (S)
Ph	CH ₃ EtOH ^{b)}	15 (R)
3,4-Methylenedioxy-Ph	H EtOH	32 (R)
3,4-Methylenedioxy-Ph	H EtOH ^{b)}	83 (R)

a) All hydrogenations were run with 2 mmole of substrate, 0.01 mmole of [Rh(1,5-hexadiene) Cl]₂, and 0.022 mmole of bisphosphine in 15 ml of solvent at 20°C for 20 h under initial hydrogen pressure of 50 atm unless otherwise noted.

b) Triethylamine (0.06 mmole) was added.

BPPM-Rh 触媒は反応に使用した溶媒, Triethylamine の有無で不斉収率に大きな差を示した。 α -Amino Acids が 83~91% の不斉収率で得られ, 実用性ある不斉試薬であると考えられる。他の不斉試薬との比較は文献²⁾を参照されたい。

さらに Peptide 合成への応用を考え, N-Acetyl 基の代りに N-Benzoyloxycarbonyl 基を持つ N-Z-Alanine の不斉合成を検討した結果, 62% の不斉収率で Products を得た。またこの際不斉試薬の N-置換基を変えると, 不斉収率に大きく関与することを見出した。

3.2. Isoquinoline Salsolidine 35 の不斉合成⁸⁾

Isoquinoline 系化合物には生理活性物質が多い。これらの触媒的不斉合成はすでに検討されているが, よい結果は得られていない⁹⁾。上述の α -アミノ酸の不斉合成で不斉試薬の N-置換基効果があることが判明したので, より Conformation の固定した Cyclic Enamide 構成を持つ 33 の不斉水素化反応を検討した (表 3)。

試薬の N-置換基を -COOtBu (BPPM) から -COtBu (PPPM) に変えると Product の配位が逆転する結果を得た。基質の N-Acetyl 基の Conformation がどのような不斉収率に関与するかは今後の研究課題である。

3.3. R(-)-Pantolactone 38 の不斉合成^{10, 11)} R(-)-Pantolactone は Coenzyme A 37 等に含まれる重要な化合物である。この R(-)-Pantolactone 38 は生合成的には, Ketopantolactone 39 から生成している。Ketopantolactone 39 は rigid な構造を持つので, われわれの試薬の N-置換基効果の原因を明確にするのに適すると考え, この生合成経路による R(-)-Pantolactone の不斉合成を検討した (表 4), (図 1)

表 4 から明らかなように N-置換基が立体的に小さい程, よい不斉収率を与え, 最高 80.5% の不斉収率で R(-)-Pantolactone 38 を与えた。この結果は R(-)-Pantolactone の工業的合成法として, 他の分割法, 微生物法に比較し, 生成物の単離が容易である等, 多くの利点を持つ。そこで BPPM-Rh 錯体を用い反応条件を種々検討した結果, 86.7% まで R(-)-Pantolactone の不斉収率が上昇した。

この生成物は 1 回の再結晶で 100% Pure の R(-)-Pantolactone 38 が得られ, 母液から回収した R, S-Pantolactone は酸化して Ketopantolactone 39 に導き再利用できる。

また, Pyrrolidinephosphine rhodium 錯体は Keto Esters 41 の還元で DIOP 40 よりよい不斉収率で α -Hydroxy Esters 42 を与えた^{13, 14)}。

3.4. β -アミノ酸の不斉合成¹²⁾ 抗生物質の構成

Table 3 Catalytic asymmetric synthesis of (R)- and (S)-salsolidine.

Chiral reagent ^{a)} (R)	Solvent	Isolated y. (%)	$[\alpha]_D^{20}(\text{CHCl}_3)$ (°)	Optical y. (conf.) ^{d)} (%)
BPPM (COO <i>t</i> Bu)	EtOH	82	+ 40.8	34 (S)
BPPM (COO <i>t</i> Bu)	EtOH ^{b)}	94	+ 8.8	7 (S)
BPPM (COO <i>t</i> Bu)	Benzene	82	+ 13.7	11 (S)
BPPM (COO <i>t</i> Bu)	Benzene ^{c)}	80	+ 9.7	8 (S)
APPM (COCH ₃)	EtOH	84	- 27.1	23 (R)
APPM (COCH ₃)	Benzene	78	+ 13.3	11 (S)
PPPM (COC(CH ₃) ₃)	EtOH	85	- 54.1	45 (R)
PPPM (COC(CH ₃) ₃)	EtOH ^{c)}	92	- 23.7	20 (R)
PPPM (COC(CH ₃) ₃)	Benzene	83	+ 23.4	20 (S)

a) All hydrogenations were run with 1 mmole of substrate, 0.02 mmole of $[\text{Rh}(1,5\text{-hexadiene})\text{Cl}]_2$, and 0.044 mmole of bisphosphine in 10 ml of solvent at 20°C for 45 h under hydrogen pressure of 50 atm.

b) Triethylamine (1.0 mmole) was added.

c) Triethylamine (0.12 mmole) was added.

d) $[\alpha]_D + 120^\circ(\text{CHCl}_3)$ for pure (S)-A was used.

Table 4 Asymmetric Hydrogenation of Ketopantolactone.

Chiral reagent (RCO-)	$[\text{Rh}(\text{diene})\text{Cl}]_2$	Conversion ^{b)} (%)	$[\alpha]_D^{20}$ (H ₂ O)	Optical y. (conf.) ^{c)} (%)
(CH ₃) ₃ COCO- (BPPM)	1,5-hexadiene	100	- 27.7	54.6 ^{d)} (R)
HCO- (FPPM)	1,5-hexadiene	100	- 38.1	75.1 (R)
CH ₃ CO- (APPM)	1,5-hexadiene	100	- 35.9	70.8 (R)
C ₆ H ₅ CO- (BZPPM)	1,5-hexadiene	100	- 38.5	75.9 (R)
(CH ₃) ₃ CCO- (PPPM)	1,5-hexadiene	100	- 30.0	59.2 ^{d)} (R)
(CH ₃) ₃ COCO- (BPPM)	1,5-cyclooctadiene	100	- 40.8	80.5 (R)
HCO- (FPPM)	1,5-cyclooctadiene	100	- 40.0	78.9 (R)
CH ₃ CO- (APPM)	1,5-cyclooctadiene	100	- 37.2	73.4 (R)
C ₆ H ₅ CO- (BZPPM)	1,5-cyclooctadiene	100	- 39.8	78.5 (R)
(CH ₃) ₃ CCO- (PPPM)	1,5-cyclooctadiene	100	- 34.2	67.5 (R)

a) All hydrogenation were run with 5 mmole of substrate, 0.025 mmole of $[\text{Rh}(\text{diene})\text{Cl}]_2$ and 0.06 mmole of bisphosphine in 3 ml of benzene at 50°C for 45 h under an initial hydrogen pressure of 50 atm.

b) Vpc analysis.

c) Calculated on the basis of the reported value for optically pure R-38. $[\alpha]_D^{25} - 50.7^\circ(\text{c } 2.05, \text{H}_2\text{O})$ (E.T. Stiller, S.A. Harris, J. Finkelstein, J.C. Keresztesy and K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 1785 (1940).

d) Data from ref. 10.

Fig.1 Coenzyme A.

成分として光学活性 β -アミノ酸が単離されている (図2)。

これらの β -アミノ酸の一般的合成法を確立する目的で, 43, 46 の触媒的不斉水素化反応を検討し, 53~56 %

Fig.2 Some naturally occurring β -amino acids.

の不斉収率で β -アミノ酸誘導体 44, 47 が生成することを見出した。

3.5. α -Methylsuccinic Acid 50 の不斉合成¹⁵⁻¹⁷⁾

3級の不斉炭素を持ち, 適当に Functionalized されて光学活性天然物の合成原料として有用と考えられる α -Methylsuccinic Acid 50 の不斉合成を検討した(表5)。

FPPM-Rh⁺を触媒とすると不斉収率 94.2%で α -Methylsuccinic Acid 50 が得られた。この結果を従来の不斉試薬の結果と比較すると, われわれの不斉 Pyrrolidine-phosphine Ligands が非常に優れた成果を与えている(表6)。

現在, ここに得られた光学活性を α -Methylsuccinic Acid および同族体を用いて光学活性天然物(たとえば Lignan, Botryodiplodin 等)の合成を検討中である。

3.6. Tetrasubstituted Olefins の不斉水素化反応¹⁸⁾

隣接する2ケの不斉炭素を持つ化合物の立体特異的合成は, 合成化学の重要な研究課題の一つである。われわれは不斉水素化反応による方法を検討した結果, 59 は立体特異的に還元されて threo-60 を不斉収率 58.2%で与えた。

Table 5 Asymmetric Hydrogenation of Itaconic Acid

$\text{HOOC}-\underset{\text{CH}_2}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{COOH} \xrightarrow[\text{[Rh(1,5-cyclooctadiene) (PPh}_2\text{)}_2\text{]}^+\text{ClO}_4^-]{\text{H}_2} \text{HOOC}-\underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2\text{COOH}$			
(1) 49	(3)	(2) 50	
Chiral reagent (R)	Solvent	$[\alpha]_D^{20}$ (EtOH)	Optical y. (conf.) ^{b)} (%)
(CH ₃) ₃ CCO- (PPPM-Rh)	methanol	-14.3	84.7 (S)
(CH ₃) ₃ CCO- (PPPM-Rh)	methanol ^{c)}	-14.2	84.1 (S)
(CH ₃) ₃ CCO- (PPPM-Rh ⁺)	methanol	-13.9 ^{e)}	82.3 (S)
(CH ₃) ₃ CCO- (PPPM-Rh ⁺)	methanol ^{c)}	-14.7	87.1 (S)
C ₆ H ₅ CO- (BZPPM-Rh)	methanol	-14.1 ^{d)}	83.5 (S)
C ₆ H ₅ CO- (BZPPM-Rh)	methanol ^{c)}	-13.6	80.6 (S)
C ₆ H ₅ CO- (BZPPM-Rh ⁺)	methanol	-13.9 ^{e)}	82.3 (S)
C ₆ H ₅ CO- (BZPPM-Rh ⁺)	methanol ^{c)}	-15.0	88.9 (S)
HCO- (FPPM-Rh)	methanol	-13.2	78.2 (S)
HCO- (FPPM-Rh)	methanol ^{c)}	-15.5	91.8 (S)
HCO- (FPPM-Rh ⁺)	methanol	-12.7 ^{e)}	75.2 (S)
HCO- (FPPM-Rh ⁺)	methanol ^{c)}	-15.9	94.2 (S)
(CH ₃) ₃ COCO- (BPPM-Rh)	methanol	-12.0 ^{d)}	71.1 (S)
(CH ₃) ₃ COCO- (BPPM-Rh)	methanol ^{c)}	-15.4	91.2 (S)
(CH ₃) ₃ COCO- (BPPM-Rh ⁺)	methanol	-12.1 ^{e)}	71.7 (S)
(CH ₃) ₃ COCO- (BPPM-Rh ⁺)	methanol ^{c)}	-15.8	93.6 (S)

a) All hydrogenations of 1 (5 mmole) were carried out with 0.05 mmole of [Rh(1,5-cyclooctadiene) (bisphosphine)]⁺ClO₄⁻ (3) or 0.025 mmole of [Rh(1,5-cyclooctadiene)Cl]₂ and 0.06 mmole of bisphosphine in 10 ml of methanol at 20°C for 20 h under an initial hydrogen pressure of 50 atm unless otherwise noted.

b) Calculated on the basis of the reported value for optically pure R-50. $[\alpha]_D^{20} + 16.88$ (c 2.16, EtOH) (E. Berner and R. Leonardsen, *Ann.* 538, 1 (1939)).

c) Triethylamine (5 mmole)

d) Data from ref.15.e) Contaminated with impurities.

この方法は、不斉収率の改良は必要であるが、医薬品、または天然物等の合成に役立つであろう。

4. その他の不斉合成反応

不斉 Pyrrolidinephosphine-rhodium 錯体を触媒とする不斉 Hydrosilylation 反応では DIOP40 と大体同程度の不斉収率を与えている。その一例を次に示す⁷⁾。

その他、c-c 結合形成による不斉合成についても現在検討中である。

5. 現在までに得られた実用性ある触媒的不斉合成成果^{19-21, 11, 15)}

現在までに得られた触媒的不斉合成の有用な反応系を図3に示す。

α-アミノ酸の不斉合成については、以上の外に多くの有用な不斉触媒試薬が開発された^{22-29, 5, 36)}。

6. 樹脂化不斉 Pyrrolidine Phosphineの合成と応用

前述したように新しく開発した不斉 Pyrrolidinephosphine rhodium 錯体を用いる触媒的不斉合成反応で、α-Amino Acids (83~91% 不斉収率)、Salsolidine (45%), α-Hydroxy Esters (78.5%), R-(-)-Pantolactone (80.5~86.7%), β-Amino Acids (53~55.2%), α-Methylsuccinic Acid (94.2%) および β-Methylaspartic Acid (58.2%) を得た。特に光学活性 α-Amino Acids, R-(-)-Pantolactone および α-Methylsuccinic Acid の合成では不斉収率は非常に高く、実用性ある成果と考えている。しかし、経済的面から見ると、これらの不斉合成では反応液から触媒試薬の回収は困難

Table 6 Summary of the Reported Date of the Asymmetric Hydrogenation of Itaconic Acid.

Chiral ligand	Optical yield (%)
FPPM	94.2
<i>n</i> -Pr-Ph-MeP	3
NMDPP	8.1
MDPP	18.1
CAMPPOS	10.7
MMPP	52.1
DIOP	44
BPPFA	33
AMPHOS	18
1,2-DPNEA	43

で、触媒試薬の再利用ができない欠点を有している。この点を解決するために新しい方法による樹脂化Phosphineの合成および光学活性 α -Amino Acids, R-(−)-Pantolactone および α -Methylsuccinic Acid 不斉合成への応用について検討した。

6.1. 樹脂化不斉 Phosphine 合成の方法 従来の方法は Polymer に光学活性 Phosphine を反応させて樹脂化不斉 Phosphine Ligands を合成している³⁰⁾。われわれは新しい方法、すなわち Monomer光学活性 Phosphine 誘導体を最初に合成し、これを共重合して、樹脂化不斉 Phosphine-ligands を合成した。この合成方法は前者に比較して、分子内に未反応の Functional Groups を持たない等の利点を持つ。

6.2. α -Amino Acids および α -Methylsuccinic Acid の不斉合成に適した樹脂化不斉 Phosphines³¹⁾

α -Amino Acids および α -Methylsuccinic Acid は ethanol 等の Protic Solvent 中での不斉合成反応がよい結果を与えている。Protic Solventに適した樹脂化不斉試薬の合成を最初に検討した。すなわち 4-Vinylbenzoyl Chloride (4VB-Cl)**62** を PPM**18** と反応させて 4UB-PPM**63** に導き、これをベンゼン中 2-Ethyl Methacrylate (HEMA)**64** と Azobisisobutyronitrile の存在下、共重合させると 4-VB-PPM-HEMA**65** が析出する。元素分析の結果、重合比は PPM/HEMA=1/24 で

あった。次いで中性およびカチオン性 rhodium 錯体を合成し、 α -Amino Acids, および α -Methylsuccinic Acid の不斉合成を検討した結果を表に示す。4VB-PPM-HEMA-Rh⁺-Triethylamine 条件で、ほとんど monomer錯体に近い不斉収率で生成物を得ることができた(表7)。

6.3. R-(−)-Pantolactone に適した樹脂化不斉 Phosphines³¹⁾ R-(−)-Pantolactone の不斉合成は ethanol 中より Benzene, THF Benzene 等の Aprotic Solvent 中の方が、不斉収率は高く、また、反応も速い。Aprotic Solvent に適した不斉試薬として 4-VB-PPM-*t*-BuMA**67** および 4-VB-PPM-MMA**66** を合成し、R-(−)-Pantolactone の不斉合成を検討した結果、表8に示す如く、よい結果を得た。

以上、われわれは新しい方法で樹脂化不斉 Pyrrolidinephosphines を合成し、これを用いる不斉水素化反応で、光学活性 α -Amino Acids, α -Methylsuccinic Acid および R-(−)-Pantolactone を不斉収率 70.0%, 82.3% および 75.7% で得ることに成功した。

Fig.3 Effective Catalytic Asymmetric Syntheses.

Table 7 Asymmetric hydrogenations of α , β -unsaturated acids^{a)}.

Substrate	Chiral reagent	Solvent	$[\alpha]_D^{20}$ (EtOH)	Opt. y. (conf.) ^{b)} (%)
49	BZPPM-Rh ⁺	methanol ^{c)}	-15.0 ^{d)}	88.9 (S)
49	BZPPM-Rh ⁺	methanol	-13.9 ^{d)}	82.3 (S)
49	BZPPM-Rh	methanol ^{c)}	-13.6 ^{d)}	80.6 (S)
49	BZPPM-Rh	methanol	-14.1 ^{d)}	83.5 (S)
49	4VB-PPM-HEMA-Rh ⁺	ethanol ^{c)}	-13.9	82.3 (S)
49	4VB-PPM-HEMA-Rh ^{+e)}	ethanol ^{c)}	-13.1	77.6 (S)
49	4VB-PPM-HEMA-Rh ⁺	ethanol	-4.3	25.5 (S)
49	4VB-PPM-HEMA-Rh	ethanol ^{c)}	-6.8	40.3 (S)
49	4VB-PPM-HEMA-Rh	ethanol	+0.5	3.0 (R)
66	4VB-PPM-HEMA-Rh ⁺	ethanol ^{c)}	-32.2	70.0 (R)
66	4VB-PPM-HEMA-Rh ^{+e)}	ethanol ^{c)}	-31.3	68.0 (R)
66	4VB-PPM-HEMA-Rh	ethanol ^{c)}	-10.4	22.6 (R)

a) All hydrogenations of 49 or 66 (2 mmole) were carried out with 0.02 mmole of the polymer supported catalyst in 4 ml of solvent at 20°C for 45 h under an initial hydrogen pressure of 50 atm, and the products were obtained in almost quantitative yields.

b) Calculated on the basis of the reported values for the optically pure compounds: (R)-50, $[\alpha]_D^{20}+16.88^\circ$ (c 2.16, EtOH) (E. Berner and R. Leonardsen, *Ann.* **583**, 1 (1939); (S)-67, $[\alpha]_D^{20}+46.0^\circ$ (c 1, EtOH) (ref. 5).

c) Triethylamine (2 mmole) was added.

d) Data from ref. 16

e) Recovered catalyst was used.

Table 8 Asymmetric hydrogenation of ketopantolactone^{a)}.

Chiral reagent	Solvent	Conversion ^{d)} (%)	Opt. y. (conf.) ^{b)} (%)
4VB-PPM-HEMA-Rh	benzene	85	15.8 (R)
4VB-PPM-MMA-Rh	benzene	100	73.4 (R)
4VB-PPM-MMA-Rh ⁺	benzene	100	29.2 (R)
4VB-PPM- <i>t</i> BuMA-Rh	benzene	100	75.7 (R)
4VB-PPM- <i>t</i> BuMA-Rh	THF	100	74.4 (R)
BZPPM-Rh	benzene	100	78.5 ^{c)} (R)
BZPPM-Rh ⁺	benzene	100	57.6 (R)

a) All hydrogenations were run with 5 mmole of substrate, 0.025 mmole of $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, and 0.06 mmole of bisphosphine in 5 ml of solvent at 50°C for 45 h under an initial hydrogen pressure of 50 atm.

b) Calculated on the basis of the reported value for optically pure R-38, $[\alpha]_D^{25} -50.7^\circ$ (c2.05, H₂O) (E.T. Stiller, S.A. Harris, J. Finkelstein, J.C. Keresztesy and K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 1785 (1940))

c) Data from ref. 11.

d) Vpe analysis.

7. 不斉水素化反応のメカニズム³³⁾

³¹P. N. M. R. および化学的データに基づいて不斉 Pyrrrolidinephosphine-rhodium 錯体の不斉水素化反応のメカニズムを明確にした。

7.1. $[\text{Rh}(\text{COD})\text{PPPM}]^+\text{ClO}_4^-$ 錯体¹⁶⁾の X-ray 構造

クロロホルム-メタノールより再結晶して得た $[\text{Rh}(\text{COD})\text{PPPM}]^+\text{ClO}_4^-$ の X-ray 構造を図4のように決定した (H原子は除いてある)。

7.2. $[\text{Rh}(\text{COD})\text{BPPM}]^+\text{ClO}_4^-$ および $[\text{Rh}(\text{S})_n\text{BP-PM}]^+\text{ClO}_4^-$ の CD_3OD 中の ³¹P N. M. R. Spectra.

メタノールに易溶の $[\text{Rh}(\text{COD})\text{BPPM}]^+\text{ClO}_4^-$ とそ

Fig.4 X-ray Structure of $[\text{Rh}(\text{COD})\text{PPPM}]^+\text{ClO}_4^-$.

の水素化 Complex, $[\text{Rh}(\text{S})_n \text{BPPM}]^+ \text{ClO}_4^-$ の CD_3OD 中での ^{31}P N.M.R. は共に 2 ケの Conformer の等しい平衡である結果を示した (図 5 および 6)。

X-ray 構造データおよびこれらの N.M.R. データから, 溶液中での Conformer の構造を 1A および 1B と 2A および 2B と推定した。

7.3. Itaconic Acid の不斉水素化メカニズム す
でに報告されている知見: (1) H_2 は rhodium に *cis* に配位する。(2) 2 点で配位する基質の Itaconic Acid 49 は *cis* にしか配位できない。(3) rhodium 原子は基質の Olefin の置換基の少ない方, 逆に H は置換基の多い方に反応する。と, A および B Conformers の上部

Fig. 5 ^{31}P N.M.R. Spectrum of $[\text{Rh}(\text{COD})\text{BPPM}]^+\text{ClO}_4^-$ in CD_3OD . Fig. 6 ^{31}P N.M.R. Spectrum of $[\text{Rh}(\text{S})_n\text{BPPM}]^+\text{ClO}_4^-$ in CD_3OD .

の apical 部分は carboxylate および Olefin の配位ができない程 2 個の Phenyl 基に立体的に障害をうけていることを考慮すると次の 4 Conformers (3A, 3B, 3A', 3B') を不斉誘起の重要中間体として示すことができる。

さらにその構造を化学的に明確にするため新しい Ligands, HSPPM 69, MSPPM 68 を合成した。HSPPM-Ph 錯体は A-type の Conformation の時のみ分子内で COO^- と Rh^+ が interaction することができる。不斉収率に及ぼす分子内配位の効果を MSPPM と HSPPM

を比較して検討した結果を表 9 に示す。

HSPPM を用いた方が MSPPM に比較して (S)-product が多く生成している。この結果は 3A および 3B が重要中間体であることを示している。また、基質と触媒試薬との結合段階での立体特異性が不斉収率を支配するという知見と^{34, 35)}を考慮して Itaconic Acid の不斉水素化反応のメカニズムを図 7 の如く推定した。なお 4a と 4b の安定性の差の原因は COO^- の配位に対する立体障害の差ではないかと推定している。

8. あとがき

新しい不斉試薬を開発し、 α -Amino Acids, R-($-$)-Pantolactone および α -Methylsuccinic Acid を高い不斉収率で得た。次いでこれ等に適した樹脂化 Phosphines を合成した。さらにこれらの不斉水素化反応の Mechanism を錯体の X-ray 構造決定, ^{31}P N.M.R. および化学的方法で明確にした。ここに得られた知見, および Mechanism 解析の方法は不斉水素化反応以外の mechanisms または不斉 Pyrrolidinephosphine-rhodium 錯体以外の反応 mechanisms の解析に有用と考えています。

本研究に際しご激励賜った山田俊一東大名誉教授, 錯体の X-ray 構造解析して戴いた東大薬学部飯高教授, 大賀氏, α -Ketoester の還元にご協力下さった相模中研, 尾島, 小暮両博士, 原料の L-Hydroxyproline を恵与

Fig. 7 Mechanism of Asymmetric Hydrogenation Catalyzed by Chiral Pyrrolidinephosphine-Rhodium Complexes.

Table 9 Asymmetric hydrogenations of itaconic acid and its ester with modified chiral pyrrolidinephosphine-rhodium complexes^{a)}.

Substrate (X)	Chiral reagent (R)	Solvent	Optical y. (con.)
OCH ₃	MSPPM-Rh(COCH ₂ CH ₂ COOCH ₃)	methanol	53.3 (S) ^{e)}
OCH ₃	MSPPM-Rh(COCH ₂ CH ₂ COOCH ₃)	methanol ^{b)}	22.8 (R) ^{e)}
OCH ₃	HSPPM-Rh(COCH ₂ CH ₂ COOH)	methanol	59.9 (S) ^{e)}
OCH ₃	HSPPM-Rh(COCH ₂ CH ₂ COOH)	methanol ^{b)}	1.4 (R) ^{e)}
OH ^{c)}	MSPPM-Rh(COCH ₂ CH ₂ COOCH ₃)	methanol	77.6 (S)
OH ^{c)}	MSPPM-Rh(COCH ₂ CH ₂ COOCH ₃)	methanol ^{d)}	80.0 (S)
OH	HSPPM-Rh(COCH ₂ CH ₂ COOH)	methanol	86.0 (S) ^{e)}
OH	HSPPM-Rh(COCH ₂ CH ₂ COOH)	methanol ^{d)}	93.9 (S) ^{e)}

a) Hydrogenations were carried out with 5 mmole of substrate, [Rh(1,5-cyclooctadiene)Cl]₂ (0.05 mmole) and bisphosphine (0.06 mmole) at 20°C for 20 h under an initial hydrogen pressure of 50 atm unless otherwise cited.

b) Triethylamine (half molar equivalent to substrate) was added.

c) 2 mmole scale.

d) Triethylamine (molar equivalent to substrate) was added.

e) Isolated as dimethyl ester after treatment with diszomethane.

して下さった富士薬品工業 K.K. 中本博士、石塚氏に深謝致します。

(昭和53年8月22日受理)

文 献

- J.D. Morrison, W.F. Masler, M.K. Neuberger, *Advan. Catal.*, **25**, 81 (1976)
- D. Valentine, Jr., J.W. Scott, *Synthesis*, **1978**, 329
- 山田俊一, 化学と生物, **11**, 70 (1973)
- 阿知波一雄, 有機合成, **32**, 838 (1974)
- K. Achiwa, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 8265 (1976)
- K. Achiwa, *Chemistry Lett.*, **1977**, 777
- 未発表
- K. Achiwa, *Heterocycles*, **8**, 247 (1977)
- H.B. Kagan, N. Langlois, T.P. Dang, *J. Organometall. Chem.*, **90**, 353 (1975)
- K. Achiwa, T. Kogure, I. Ojima, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4431
- K. Achiwa, T. Kogure, I. Ojima, *Chemistry Lett.*, **1978**, 297
- K. Achiwa, T. Soga, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1119
- I. Ojima, T. Kogure, K. Achiwa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 428
- K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3735
- K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1475
- K. Achiwa, *Chemistry Lett.*, **1978**, 561
- I. Ojima, T. Kogure, K. Achiwa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 567
- K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2583
- U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Ang. Chem., Int. Ed. Engl.*, **10**, 496 (1971)
- Z.G. Hajos, D.R. Parrish, *J. Org. Chem.*, **39**, 1615 (1974)
- W.S. Knowles, M.J. Sabacky, B.D. Vineyard, D.J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 2567 (1975) and cited papers therein.
- T.P. Dang, H.B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6429 (1972)
- T. Hayashi, T. Mise, S. Mitachi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1133
- M.D. Fryruks, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 6262 (1977)
- M. Tanaka, I. Ogata, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 735
- M. Fiorini, G.M. Giongo, F. Marcati, W. Marconi, *J. Molecular, Catal.*, **1**, 451 (1976)
- K. Hanaki, K. Kashiwabara, J. Fujita, *Chemistry Lett.*, **1978**, 489
- W.R. Cullen, Y. Sugi, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1635
- G. Descotes, D. Lafont, D. Sinou, *J. Organometall. Chem.*, **150**, C14 (1978)
- N. Takaishi, H. Imai, C.A. Bertelo, J.K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 264 (1978) and cited papers therein
- K. Achiwa, *Chemistry Lett.*, **1978**, 905
- K. Achiwa, *Heterocycles*, in press (1978)
- K. Achiwa, Y. Ohga, Y. Iitaka, H. Saito, *Tetrahedron Lett.*, submitted (1978)
- J.M. Brown, P.A. Chaloner, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1877
- J.M. Brown, P.A. Chaloner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 321
- 杉 義弘, 有機合成, **37**, 71 (1979)