不斉自己触媒反応によるキラル化合物の不斉自己増殖

碓合 憲三*
佐藤 格
柴田 高範

Asymmetric Automultiplication of Chiral Compounds by Asymmetric Autocatalysis

Kenso Soai*, Itaru Sato, and Takanori Shibata

Asymmetric automultiplication of chiral compounds by asymmetric autocatalysis is realized for the first time where a chiral product acts as a chiral catalyst for its own production. Practically perfect asymmetric autocatalysis (>99%, >99.5% ee) is attained using pyrimidyl alkanol as an asymmetric autocatalyst in the enantioselective addition of diisopropylzinc to pyrimidine-5-carbaldehyde. Moreover, asymmetric autocatalyst with very low ee enhances its ee significantly up to >99.5% ee during the automultiplication without the assistance of any other chiral auxiliaries. Amino acids and [6]helicene with very low ee which are produced by asymmetric photolysis and photosynthesis using circularly polarized light (CPL) serve as chiral initiators of asymmetric autocatalysis, and pyrimidyl alkanol with high ee is obtained. Inorganic chiral crystals such as quartz and sodium chlorate also work as chiral initiators. These results correlate for the first time the proposed origins of chirality of organic compounds such as CPL and quartz with the chirality of organic compounds with very high ee.

Key words: chirality, asymmetric autocatalysis, enantioselective synthesis, dialkylzinc, automultiplication, quartz, helicene, sodium chlorate, circularly polarized light, isotope

はじめに

生体関連化合物の多くは、可能な2つの光学異性体のうち一方のみが存在する場合が多いことが知られている。従って、望む光学異性体のみを選択的に不斉合成する方法の開発が、有機合成化学における重要な課題の1つとされている。中でも、少量の不斉源から多量のキラル化合物を合成できる不斉触媒反応の研究が注目を浴びている。通常の不斉触媒反応では、不斉触媒と生成物の構造は一般に全く異なる。これに対し不斉自己触媒反応は、不斉触媒と生成物の構造および絶対配置が同一で、キラルな生成物が自己を合成する不斉自己触媒として作用して不斉自己増殖するものである(スキーム1)^{1,2)}。

不斉自己触媒反応は以下の長所を持つ。

(1) 異なる型の不斉触媒が不要

不斉自己触媒反応の定義に従い、生成物と異なる型の不斉触媒が不要であることから、極めて簡便かつ直接的な不斉増殖法である。

(2) 高い反応効率

反応中に生成物、すなわち不斉触媒量が増加することから、反応効率がよく反応が速やかに完結する。

Asymmetric autocatalysis

Ordinary asymmetric catalysis

Scheme 1 Principle of asymmetric autocatalysis and ordinary asymmetric catalysis.

* 東京理科大学理学部応用化学科

* Department of Applied Chemistry, Faculty of Science, Tokyo University of Science.

Scheme 2 Unexpected observation on the enantioselective addition of diethylzinc to pyridine-3-carbaldehyde 2 and benzaldehyde 5.

(3) 連続反応による理論上無限大の増殖率

1 回の反応で得られるキラルな生成物を、次の反応の不斉自己触媒として用いる連続的不斉自己触媒反応により、触媒の劣化を考慮する必要なしに、痕跡量のキラル化合物(不斉自己触媒)が理論上無限大に増殖することが可能である。

(4) 精製過程が簡便

生成物と不斉自己触媒の構造が同一であるため、両者を分離する過程が不要であり精製が簡便である。

我々は、キラル化合物が自己を合成する不斉自己触媒として作用して自己増殖する不斉自己増殖反応の開発を行っている。本反応は、キラル化合物がほぼ完全に不斉自己増殖し、しかも極微小不斉を持つキラル化合物が不斉自己触媒として作用しながら、その鏡像体過剰率をほぼ完全にまで向上させる。さらに本反応を利用して、これまで不斉源として有効に用いることが困難とされてきたキラル化合物を用いる高エナンチオ選択的反応を行い、不斉の起源として提唱されている要因をもとに、高い鏡像体過剰率のキラル化合物に至る実験的過程を確立した。本論文ではこれらにつき述べる。

向山と峽合らは、アルキルリチウム、ジアルキルマグネシウムなどによるアルデヒドのエナンチオ選択的不斉アルキル化反応において、プロリン由来のβ-アミノアルコールが極めて有効な不斉配位子となり、生成物として高い鏡像体過剰率の第2級アルコールが得られることを1979年に報告した³⁾。この研究中に、ジエチル亜鉛が、β-アミノアルコールによりその求核性を向上させてベンズアルデヒドに付加し、エチル化反応が進行することを見いだした³⁾。その後本反応は、我々のグループ⁴⁾を含む複数のグループにより、キラルなβ-アミノアルコールを不斉触媒に用いるジアルキル亜鉛によるアルデヒドの不斉アルキル化反応へ展開されている⁵⁾。

1. 最初の不斉自己触媒反応

我々は、*N,N*-ジブチルノルエフェドリン(DBNE)^{14b)}を不斉触媒とするジアルキル亜鉛によるアルデヒドの不

斉アルキル化反応の研究において、ピリジン-3-カルバルデヒド 2 に対する付加反応(1 時間で完結)⁶⁾ がベンズアルデヒド 5^{4b)} に対するそれ(16 時間)と比べて反応速度が大きいことに着目した(スキーム 2)。その理由として、反応中に生成した窒素原子を有するピリジルアルカノール(亜鉛アルコキシド 3)が不斉自己触媒として作用することにより、反応が加速されたと考えた。そこで、不斉触媒 DBNE を添加せず、生成物であるキラルなピリジルアルカノール 8 のみを不斉触媒として用い、3-ピリジニカルバルデヒド 2 とジイソプロピル亜鉛を用いて不斉イソプロピル化反応を行った(式 1)。その結果、

不斉触媒 8 が不斉自己触媒として作用し、同一構造かつ同一絶対配置を持つピリジルアルコール 8 が収率 67%、鏡像体過剰率 35% ee で新たに生成することを見いだした⁷⁾。これが最初の不斉自己触媒反応の例である。

2. ほぼ完全な不斉自己触媒反応の開発

最初のピリジルアルコール⁷⁾に続き、キラルなジオール^{8a)}、フェロセニルアルコール^{8b)}などが不斉自己触媒として作用することを見いだしたが、生成物の鏡像体過剰率が中程度にとどまることが課題であった。

そこで基質を精査した結果、芳香環に窒素原子を2個もつ5-ピリミジルアルコール 10 を不斉自己触媒とするジイソプロピル亜鉛のピリミジン-5-カルバルデヒド 9 への付加反応において、極めて高エナンチオ選択的(98% ee)な不斉自己触媒系を構築することができた(式 2)⁹⁾。さらに、窒素原子を1個もつ3-キノリルアルコール¹⁰⁾および5-カルバモイル-3-ピリジルアルコール¹¹⁾も、それぞれ3-キノリンカルバルデヒドおよび5-

カルバモイル-3-ピリジンカルバルデヒドに対するジイソプロピル亜鉛の付加反応の有効な不斉自己触媒となる。

中でも 2-アルキニル-5-ピリミジルアルカノール **10c** (>99.5% ee) が、対応するアルデヒド **9c** へのジイソプロピル亜鉛の不斉付加反応におけるほぼ完全な不斉自己触媒となり、不斉自己触媒と同一構造かつ同一絶対配置を持つ 2-アルキニル-5-ピリミジルアルカノール (*S*)-**10c** を収率>99%, 鏡像体過剰率>99.5% ee で与えた (表 1)¹²⁾。そこで不斉自己触媒反応の利点を生かし、得られた生成物を次の反応の不斉自己触媒として用いる連続的な不斉自己増殖反応を 10 回繰り返したところ、10 回目の反応においても触媒機能が全く低下することなく、収率>99%, 鏡像体過剰率>99.5% ee の 2-アルキニル-5-ピリミジルアルカノール (*S*)-**10c** が得られた。この結果は、はじめに不斉自己触媒として添加した 2-アルキニル-5-ピリミジルアルカノール (*S*)-**10c** が、ほぼ 6 千万倍に不斉自己増殖したことを示す。また、2-アルケニル-5-ピリミジルアルカノールも極めて高エナンチオ選択的 (99% ee) な不斉自己触媒となる¹³⁾。

Table 1 Practically perfect asymmetric autocatalysis of 2-alkynyl-5-pyrimidyl alkanol **10c**.

entry	asymmetric autocatalyst	product		automultiplication factor
	ee, %	yield, %	ee, %	
1	>99.5	>99	>99.5	ca. 6x10 ⁷
2	>99.5	>99	>99.5	
3	>99.5	>99	>99.5	
4	>99.5	>99	>99.5	
5	>99.5	>99	>99.5	
6	>99.5	>99	>99.5	
7	>99.5	>99	>99.5	
8	>99.5	>99	>99.5	
9	>99.5	>99	>99.5	
10	>99.5	>99	>99.5	

Molar ratio. Aldehyde **9c**: *i*-Pr₂Zn : asymmetric catalyst (S)-**10c**= 1.0 : 1.7 : 0.2

3. 速度論的解析

次に、2-アルキニル-5-ピリミジルアルカノール **10c** (>99.5% ee) を用いる不斉自己触媒反応の速度論的解析を行った¹⁴⁾。反応時間と生成物濃度 (収率) の関係を図 1

Fig. 1 The relation between the time and the product concentration in asymmetric autocatalysis of 2-alkynyl-5-pyrimidyl alkanol **10c** (>99.5% ee). Comparison of simulation (solid line) with experimental points (●). A broken curve represents the simulation assuming the first-order autocatalytic reaction.

に示す。反応は誘導期間の後急速に進み、再びゆっくり進む S 字曲線型であり、自己触媒反応であることを示している。反応の理論式としてアルデヒド **9c**、ジイソプロピル亜鉛に対して 1 次、ピリミジルアルカノール亜鉛アルコキッドに対して 2 次となる速度式を立てると実測値と非常に良く一致した。従って、ピリミジルアルカノール亜鉛アルコキッド 2 モルが反応機構に関与してい

ることが推測できる。以上、反応速度論解析からも本反応が不斉自己触媒反応であることが明らかになった。

4. 鏡像体過剰率の向上を伴う不斉自己触媒反応

これまで述べた反応では、鏡像体過剰率が高いアルコールを不斉自己触媒として用いたが、つぎに低鏡像体過剰率の5-ピリミジルアルコールを用いる不斉自己触媒反応を検討した。

非自己触媒反応で、生成物の鏡像体過剰率が不斉触媒の鏡像体過剰率よりも高い例が、Kagan らにより不斉酸化反応で見いだされ¹⁵⁾、その後アルデヒドの不斉アルキル化反応^{16a-c)}、カルボニル-エン反応^{16d)}などで同様の現象が報告されている¹⁷⁾。しかしいずれの反応も、生成物と不斉触媒の構造は全く異なることから、例えば2% eeの触媒から10% eeの生成物が得られても、鏡像体過剰率をそれ以上に向上させることは原理的にできない。

これに対し不斉自己触媒反応では、その原理から生成物を次の反応の不斉自己触媒として用いることが可能である。そこで、わずか2% eeの(S)-ピリミジルアルコール10aを不斉自己触媒としてピリジン-5-カルバルデヒド9aとジイソプロピル亜鉛の反応を行ったところ(スキーム3)、得られたピリミジルアルコール(S)-

Scheme 3 Consecutive asymmetric autocatalysis of pyrimidyl alkanols 10a-c with amplification of ee.

10aの鏡像体過剰率は10% eeに向上した(図2)¹⁸⁾。不斉自己触媒反応の利点を生かし、得られた10% eeのピリミジルアルコール(S)-10aを次の反応の不斉自己触媒として用いたところ、得られたアルコール(S)-10aの鏡像体過剰率はさらに57% eeに向上した。このように生成物を次の不斉自己触媒反応に用いる操作を繰り返すことにより、鏡像体過剰率は81% ee、さらには88% eeに向上した¹⁸⁾。

これまでの連続反応では、1回の反応ごとに反応を停止し、生成物を精製分離後、次の不斉自己触媒として用いた。そこで、一容器内に添加量を増加させつつジイソプロピル亜鉛とアルデヒドを順次加える one-pot 型連続

Fig. 2 Change of the amount of (S)- and (R)-isomers of 10a in consecutive asymmetric autocatalysis.

不斉自己触媒反応について検討したところ、速やかに反応が進行し、鏡像体過剰率が飛躍的に向上した¹⁹⁾。例えば、低鏡像体過剰率0.28% eeのアルコール(S)-10bを不斉自己触媒として用い、ジイソプロピル亜鉛とアルデヒドを3回ずつ添加すると、約90% eeのアルコール(S)-10bが得られる。

さらにピリミジルアルコールの2位の置換基の効果を検討した結果、2-アルキニルピリミジルアルコール10cが不斉自己触媒反応中にその鏡像体過剰率を極めて効率的に向上させることを見いだした²⁰⁾。すなわち、わずか0.6% eeのアルコール(S)-10cを不斉自己触媒として用い、1回の反応で得られた化合物(S)-10cをつぎの反応の不斉自己触媒として用いる連続的不斉自己増殖反応を4回行っただけで、アルコール(S)-10cの鏡像体過剰率は>99.5% eeに達した(図3)。この連続反応に

Fig. 3 Change of the amount of (S)- and (R)-isomers of 10c in consecutive asymmetric autocatalysis.

において、最初に用いたアルコール(S)-10cに含まれていた主鏡像異性体であるS体の増殖率が約2,500倍であるのに対し、R体の鏡像異性体のそれはわずか5倍程度に

過ぎない。

鏡像体過剰率の向上を伴う不斉自己触媒反応は、ピリミジルアルカノール以外に5-カルバモイル-3-ピリジルアルカノール²¹⁾、キノリルアルカノール²²⁾を不斉自己触媒とする、ジイソプロピル亜鉛によるそれぞれ対応するアルデヒドへの不斉付加反応においても実現することができた。

以上のように鏡像体過剰率が向上する不斉自己触媒反応は、キラル化合物が他のキラル化合物の助けを借りることなく不斉自己増殖しながらその鏡像体過剰率を向上させるものである。従って、極めて低い鏡像体過剰率の化合物を最初の不斉自己触媒として用いても、連続的不斉自己触媒反応により、ほぼ光学的に純粋な一方の鏡像異性体のみを得ることができるという特色を持つ。

5. 不斉自己触媒反応の合成的利用

5.1 キラルな α -ヒドロキシカルボン酸およびアミノ酸誘導体への立体特異的変換

不斉自己触媒反応で生成するキラルなピリミジルアルカノール(*R*)-10bは、四酸化ルテニウムを用いるピリミジン環の酸化的開裂反応などを利用して、その鏡像体過剰率を保ったまま α -ヒドロキシカルボン酸誘導体(*R*)-12へ^{23a)}、さらにL-アミノ酸(バリン)誘導体13へ変換できる(スキーム4)^{23b)}。これらの結果はピリミジ

Scheme 4 Stereospecific conversion of (*R*)-pyrimidyl alkanol 10b to (*R*)- α -hydroxycarboxylic acid derivative 12 and L-valine derivative 13.

ルアルカノールの合成的利用の例となるとともに、アルカノール(*R*)-10bの絶対配置の確立という意義も持つ。

5.2 自己改善する不斉触媒

上述したようにピリミジルアルカノールは、不斉自己触媒として作用しつつその鏡像体過剰率を自ら向上させることから、自己改善機能をもつキラル化合物といえる。もし、キラルなピリミジルアルカノールを他の反応の不斉触媒として用いることができれば、自己増殖かつ自己改善するユニークな不斉触媒反応系を構築できることになる(スキーム5)。実際に、わずか1% eeのピリミジルアルカノール(*S*)-10cを用いて、はじめに系中で不斉自己触媒反応を行ってその鏡像体過剰率を向上させることにより自己改善させた(Step 1)。反応を停止することなく、引き続き系中のピリミジルアルカノール(亜鉛アルコキシド)を不斉触媒として用いてジアルキル亜鉛

Scheme 5 Self-replicating and self-improving chiral catalyst. Asymmetric synthesis with a chiral catalyst generated from asymmetric autocatalysis.

のアルデヒドへの不斉付加反応を行ったところ(Step 2)、極めて高い不斉収率(最高99% ee)で対応するキラルな第2級アルコールが得られた²⁴⁾。これに対し、同じ1% eeのアルカノール(*S*)-10cを自己改善させずに用いると不斉収率は低く(7% ee)、自己改善型不斉触媒の優位性は明らかである。

6. 不斉開始剤存在下での不斉自己触媒反応

前節までに述べた不斉自己触媒反応は、初めに添加する低鏡像体過剰率のピリミジルアルカノールの両鏡像異性体の存在比のわずかな差異が認識され、わずかに過剰な鏡像異性体が選択的に自己増殖する。もし、他のキラル化合物を不斉開始剤として用い、その存在下でピリミジンカルバルデヒドとジイソプロピル亜鉛の反応を行えば、はじめに生成するピリミジルアルカノールの鏡像異性体比にわずかでも偏りが生じると考えられる。そこで、引き続き不斉自己触媒反応を行えば、その偏りは急速に増大し、不斉開始剤の絶対配置に対応した絶対配置を持つピリミジルアルカノールが高い鏡像体過剰率で得

Scheme 6 Representative scheme for the asymmetric autocatalysis initiated by various chiral compounds with low ee.

られることが期待できる(スキーム6)。

6.1 低鏡像体過剰率の有機化合物を不斉開始剤とする不斉自己触媒反応: 円偏光から高鏡像体過剰率のキラル化合物へ

不斉開始剤として低鏡像体過剰率のマンデル酸エステル(約0.1% ee)の存在下, 5-ピリミジナルカルバルデヒド **9b** とジイソプロピル亜鉛の反応を検討した(表2)²⁵⁾。

Table 2 Asymmetric autocatalysis of pyrimidyl alkanol in the presence of various chiral initiators with low ee.

entry ^a	chiral initiator		alkanol 10b	
		ee, % (config.)	ee, %	config.
1		ca. 0.1 (S)	68	R
2		ca. 0.1 (R)	70	S
3		ca. 0.05 (S)	54 ^b	R
4		ca. 0.05 (R)	38 ^c	S
5		ca. 0.1 (S)	76	R
6		ca. 0.1 (R)	73	S
7		ca. 0.1 (S)	79	R
8		ca. 0.1 (R)	85	S
9		ca. 0.1 (S)	73	R
10		ca. 0.1 (R)	76	S
11	Leucine (18)	ca. 2 (L)	23	R
12		ca. 2 (D)	26	S

^a Molar ratio of chiral initiator : aldehyde **9b** : diisopropylzinc is 0.01-0.02 : 1.0 : 2.4. Aldehyde **9b** and diisopropylzinc were added in three portions. ^b An average value of three experiments under the same reaction conditions (56, 53, 53% ee). ^c An average value of three experiments under the same reaction conditions (40, 37, 38% ee).

その結果, (S)-マンデル酸エステル **14** 存在下では, アルカノール(R)-**10b** が, 逆に(R)-**14** 存在下では, (S)-**10b** がそれぞれ高い鏡像体過剰率で生成した(entries 1, 2)。これらの結果は, 予期した通りマンデル酸エステルのわずかな鏡像異性体比の偏りが, はじめに生成するピリミジナルアルコールの鏡像異性体比の偏りを誘起し,

続く不斉自己触媒反応により偏りが著しく増大したものと考えられる。さらに低い鏡像体過剰率(約0.05% ee)のマンデル酸エステル **14** を用いた場合でも, 同じ立体相関性で反応が進行した(entries 3, 4)。また鏡像体過剰率が低いキラルなカルボン酸 **15**, アミン **16** および2-ブタノール **17** などのアルコールも不斉開始剤として用いることができ, それぞれ対応する絶対配置を持つアルコールが高い鏡像体過剰率で得られた(entries 5-10)。

次に, ラセミ体のロイシンへ円偏光を照射すると不斉光分解が進行し, 鏡像異性体比にわずかな偏り(2% ee)が誘起されることが報告²⁶⁾されていることから, 低鏡像体過剰率(約2% ee)のロイシン **18** を不斉開始剤として用いる不斉自己触媒反応を検討した。実際にL-**18** 存在下では, アルカノール(R)-**10b** が, D-**18** からは(S)-**10b** がより高い鏡像体過剰率で得られた(entries 11, 12)²⁵⁾。ここで生成したアルコール **10b** の鏡像体過剰率はさらに不斉自己触媒反応を繰り返すことにより, 95% ee 以上に向上させることができる。

天然のアミノ酸はL型, 糖はD型であるように, 地球上の多くの生体関連有機化合物が単一の不斉(ホモキラリティー)をもつことは, 生命の極めて重要な特質である。生体関連化合物のホモキラリティーは, 生命の起源および進化とも深く関わっている問題とされている。不斉の起源として提唱されている円偏光等により有機化合物に誘起される鏡像体過剰率は極微小であり, これらの極微小な不斉がホモキラリティーに至るプロセスの解明は長年の謎とされている²⁷⁾。従って本結果は, 物理的な不斉(Chirality)である円偏光と高い鏡像体過剰率のキラル化合物を初めて関連づけたことになり, 円偏光のみを不斉源として, 極めて高い鏡像体過剰率のキラル有機化合物が生成する化学的過程を実現したことになる。

6.2 キラルな炭化水素ヘリセン類および1,1'-ビナフチルを不斉開始剤として用いる不斉自己触媒反応

[6]ヘリセン(ヘキサヘリセン)**19** は, ベンゼン環6個が縮環したらせん状のキラルな炭化水素であり, 円偏光により, 低鏡像体過剰率(<2% ee)ながら不斉合成できるという興味深い物質である²⁸⁾。従って, 低鏡像体過剰率(<2% ee)の[6]ヘリセン **19** を不斉開始剤として用いて高鏡像体過剰率のキラル化合物を不斉合成できれば, 円偏光の物理的な不斉を高い鏡像体過剰率のキラル化合物に関連づけることが可能になる。そこで, [6]ヘリセン **19** を不斉開始剤とする不斉自己触媒反応を検討した(スキーム7)²⁹⁾。

まず, 光学活性な(P)-(+)-[6]ヘリセン **19** (>95% ee)を不斉開始剤として用い, ピリミジン-5-カルバルデヒド **9c** とジイソプロピル亜鉛を反応させたところ,

Scheme 7 Asymmetric autocatalysis induced by helical hydrocarbons: [6]- and [5]helicenes.

95% ee の(*S*)-ピリミジルアルカノール **10c** が収率 95% で生成した²⁹⁾。一方、逆の絶対配置である(*M*)-(–)-**19** (>95% ee) 存在下では、(*R*)-**10c** が 93% ee で得られた。そこで、光不斉合成²⁸⁾ で生成するよりも低い鏡像体過剰率であるわずか 0.13% ee の(*P*)-(+)–**19** を用いたところ、この場合も立体相関性よく(*S*)-ピリミジルアルカノール **10c** がより高い鏡像体過剰率で生成し、一方、0.54% ee の(*M*)-(–)-**19** を用いると(*R*)-**10c** が得られた²⁹⁾。ここで得られたアルカノール **10c** の鏡像体過剰率は、さらなる不斉自己触媒反応により、自己増殖しつつ容易に>99.5% ee に向上する。ヘリセンの存在下、ジイソプロピル亜鉛のアルデヒド **9c** への付加反応において、生成物に不斉が誘起される機構は、現時点ではまだ明らかではない。我々は、作業仮説としてヘリセンとアルデヒドの π - π 相互作用により、アルデヒドの *re* 面と *si* 面が識別されて、ジイソプロピル亜鉛がアルデヒドに攻撃する際、両エナンチオ面がわずかながら区別されるためであると考えている。

さらに[6]ヘリセン **19** の代わりに、ベンゼン環がひとつ少ない[5]ヘリセン **20** を不斉開始剤として用いた場合でも、[6]ヘリセン **19** と同じ立体相関性すなわち(*P*)-(+)–[5]ヘリセン **20** 存在下では(*S*)-**10c** が、(*M*)-(–)-[5]ヘリセン **19** 存在下では(*R*)-**10c** が、それぞれ高い鏡像体過剰率で生成した。また、ヘリセン類以外のキラルな炭化水素として 1,1'-ビナフチルも不斉開始剤として作用することを見いだしている³⁰⁾。これらの結果は、金属への配位能力があるヘテロ原子を全く持たないキラルな炭化水素化合物を不斉源として用いた初めての高エナンチオ選択的反応である。

6.3 不斉無機結晶存在下での不斉自己触媒反応

水晶(SiO_2)は、互いに鏡像関係にある右水晶または左

水晶として天然に存在する不斉無機結晶である。水晶が有機化合物の不斉の起源であるという説もある。しかし、これまで水晶を不斉源として反応に用いた低い不斉収率の報告はあるものの^{31a,b)}、その再現性が否定されており^{31c)}、高鏡像体過剰率の有機化合物が生成する不斉反応は、筆者らの研究以前には全く知られていなかった。そこで、右および左水晶を不斉開始剤として用いてピリミジンカルバルデヒド **9c** とジイソプロピル亜鉛との反応を検討した(スキーム 8)³²⁾。

水晶の粉末(平均粒径 3–8 μm)存在下、ピリミジン-5-カルバルデヒド **9c** とジイソプロピル亜鉛との反応を行ったところ、右水晶存在下では、(*S*)-ピリミジルアルカノール **10c** が極めて高い鏡像体過剰率(97% ee)かつ高収率(95%)で生成し、逆に、左水晶存在下では 97% ee の(*R*)-**10c** が生成した³²⁾。これは無機結晶である水晶が不斉源となり、高い鏡像体過剰率のキラルな有機化合物が生成することを示した初めての実験例である。

つぎに、不斉無機イオン結晶である塩素酸ナトリウム(NaClO_3)を不斉開始剤とする不斉自己触媒反応を検討した³³⁾。なお NaClO_3 はその飽和水溶液をかく拌条件下で冷却すると、*d* 体あるいは *l* 体のみのキラリティーをもつ結晶が析出することが知られている³⁴⁾。

まず *d*- NaClO_3 結晶(粒径 5–12 μm)存在下、5-ピリミジンカルバルデヒド **9c** とジイソプロピル亜鉛の反応を行ったところ、(*S*)-**10c** が 98% ee で生成した³³⁾。逆に *l*- NaClO_3 結晶の存在下では、(*R*)-**10c** が 98% ee で得られた。さらに、*d*- NaClO_3 と *l*- NaClO_3 の混合物(*d/l* = 3/1)存在下で反応を行ったところ、過剰に存在する *d*- NaClO_3 が生成物の絶対配置を制御し、(*S*)-**10c** が得られた。

Scheme 8 Asymmetric autocatalysis induced by chiral inorganic crystals: quartz and sodium chlorate.

以上の結果は、右および左水晶や塩素酸ナトリウムなどの不斉無機結晶が不斉源として作用し、高鏡像体過剰率のキラル有機化合物が生成することを初めて実証したものである。また、不斉無機結晶が有機化合物の不斉の起源として有効に作用する例を示したことになり、科学的に重要な意義を持つと考えられる。

7. 種々の不斉開始剤を用いる不斉自己触媒反応

ここでは、種々のキラル物質を不斉開始剤として用いる反応につき述べる。

7.1 光学活性一置換[2.2]パラシクロファンを不斉

開始剤に用いる不斉自己触媒反応

一置換[2.2]パラシクロファンは、芳香環の回転が阻害されるため面性不斉を持つキラル化合物である。そこで、一置換[2.2]パラシクロファン 21 を不斉開始剤として用いる不斉自己触媒反応を検討した(スキーム 9)³⁵⁾。その結果、カルボキシル基をもつ[2.2]パラシクロファン 21a, およびアセチル基、カルボメトキシ基をもつ[2.2]パラシクロファン 21b, 21c が不斉開始剤として有効に作用し、(R)-21a-c 存在下では(S)-10c が、(S)-21a-c 存在下では(R)-10c が最高 97% ee と極めて高い鏡像体過剰率で生成した。さらに、低い鏡像体過剰率(2.5% ee)の(R)-21a を不斉開始剤として用いた反応でも、(S)-10c が高い鏡像体過剰率(89% ee)で得られた。

7.2 アキラル配位子の配位トポロジーによるキラルなコバルト錯体を不斉開始剤とする不斉自己触媒反応

エチレンジアミンテトラアセタート(edta)やトリメチレンジアミンテトラアセタート(trdta)は不斉炭素原子を持たないアキラルな配位子であるが、コバルトに対す

Scheme 9 Asymmetric autocatalysis induced by chiral mono-substituted [2.2] paracyclophane 21.

る配位トポロジーによりキラルなコバルト錯体 22, 23 が形成されることが知られている(図 4)³⁶⁾。さらに、荻野らは(+)₅₄₆-K[Co(trdta)]・2H₂O 23 が、自発的に光学活性体として生じることを報告している^{36a)}。アキラルな配位子の配位トポロジーにより生じるキラルな金属錯体を不斉反応に用いた例は極めて少ないが、1929 年の柴田と土田によるキラルなコバルト錯体を用いる不斉酸化反応は³⁷⁾、キラルな遷移金属錯体を用いる不斉反応の極めて初期の例に位置づけられる。

我々は配位トポロジーによるキラルなコバルト錯体を不斉開始剤として用いる不斉自己触媒反応を検討した(スキーム 10)。(+)₅₄₆-K[Co(edta)]・2H₂O 22 および (+)₅₄₆-K[Co(trdta)]・2H₂O 23 存在下でピリミジンカルバルデヒド 9c とジイソプロピル亜鉛との反応を行ったところ³⁸⁾、それぞれ高鏡像体過剰率の(S)-ピリミジアルカノール 10c が得られ、逆に(-)₅₄₆-22, (-)₅₄₆-23 の存在下では逆の立体配置を持つ高鏡像体過剰率の

For the simplicity, K⁺ is omitted.

Fig. 4

Scheme 10 Asymmetric autocatalysis induced by chiral cobalt complexes, K[Co(edta)]·2 H₂O **22** and K[Co(trdta)]·2 H₂O **23**.

(*R*)-10c が得られた。以上の結果は、アキラル配位子の配位トポロジーによるキラル金属錯体を用いて、高エナンチオ選択的不斉合成を行った初めての例と言える。

7.3 重水素置換による第1級アルコールを不斉開始剤とする不斉自己触媒反応

第1級アルコールであるベンジルアルコールのα位の2個の水素原子の一方を、同位体である重水素原子に置換したベンジルアルコール-α-d₁ **24a** はキラル化合物である。しかしながら、C-HとC-D結合長のわずかな違いに起因する不斉炭素を不斉源とする、高エナンチオ選択的反応はこれまでに報告されていない。そこで重水素置換キラル化合物を不斉開始剤として不斉自己触媒反

Scheme 11 Asymmetric autocatalysis induced by chiral primary alcohols **24** due to deuterium substitution.

応を行った(スキーム11)³⁹⁾。(S)-アルコール **24a** (>95% ee)存在下で、ピリジン-5-カルバルデヒド **9c** の不斉イソプロピル化反応を行ったところ、(*R*)-ピリミジルアルコール **10c** が収率95%, 96% eeで生成した。一方、逆の絶対配置の(*R*)-**24a** (>95% ee)存在下で反応を行うと、(*S*)-**10c** が収率98%, 95% eeで得られた。さらに重水素置換したキラルな第1級アルコール **24b-d** 存在下で反応を行い、同様の立体相関性でピリミジルアルコール **10c** が高収率かつ高エナンチオ選択的に得られた。さらに、低い鏡像体過剰率の(*S*)-**24a** (56% ee)を用いて反応を行った場合も(*R*)-**10c** が高い鏡像体過剰率(91% ee)で得られた。

おわりに

一般に「もの」を増やす、あるいは増える方法において、「もの」自身が自己を生成する「自己触媒」として作用し、生成した「もの」がさらに自己を生成する「自己増殖」は、最も効率的なシステムのひとつであると言える。生成物と構造が全く異なる触媒を用いる通常の合成法では、いかなる触媒でも劣化、散逸等によりターンオーバー数は有限である。一方、自己増殖法では生成物が新たに次の化合物を合成する触媒として作用することから、触媒が常に新たに産出され、原料さえあれば半永久的に自己増殖する。すなわち増殖率(通常の触媒反応のターンオーバー数に対応)は、理論上無限大である。実際、生物を「もの」とみなすと、親が子を産みあるいは細胞分裂してまさに「自己増殖」しながら存続していること

からも、「自己増殖」が自然界でも機能している極めて効率的なシステムであるといえる。

本論文では、ピリミジルアルカノールが、ピリミジンカルバルデヒドとジソプロピル亜鉛の反応において、自己を生成する不斉自己触媒として作用するほぼ完全な不斉自己増殖反応について述べた。また、はじめに極めて低い鏡像体過剰率のピリミジルアルカノールを不斉自己触媒として用いても、反応中に自己増殖しながらその鏡像体過剰率が飛躍的に向上し、ほぼ一方の鏡像異性体のみになることを明らかにした。さらに、キラルな有機化合物だけでなく水晶などの不斉無機結晶を不斉開始剤として用いる不斉自己増殖反応において、高鏡像体過剰率のピリミジルアルカノールが生成することを明らかにした。不斉自己増殖反応は、生命の重要な特質の1つである自己増殖機能が化学進化の過程でいかに始まったかという問題、および生体関連化合物がホモキラリティーに至ったプロセスにも関連する科学的に極めて興味深い反応であるといえる。

謝 辞 本研究は、共同研究者(引用文献に記載)の献身的な努力により行われたものであり、ここに感謝の意を表します。また、一部は荻野博名誉教授(東北大学)および築山光一教授(東京理科大学)との共同研究である。さらに、科学研究費補助金(文部科学省)、NEDO、(財)日本宇宙フォーラムから一部助成を受けたものであり感謝いたします。

(2002年2月25日受理)

文 献

- 1) Reviews: (a) C. Bolm, F. Bienewald, A. Seger, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **35**, 1657 (1996); (b) M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, *Chem. Commun.*, **2000**, 887; (c) H. Buschmann, R. Thede, D. Heller, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 4033 (2000)
- 2) (a) K. Soai, T. Shibata, "Advances in Biochirality" eds. by G. Pályi, C. Zucchi, L. Caglioti, Elsevier, Amsterdam, 1999, p 125; (b) K. Soai, T. Shibata, I. Sato, *Acc. Chem. Res.*, **33**, 382 (2000); (c) K. Soai, *Enantiomer*, **4**, 591 (1999); (d) K. Soai, T. Shibata, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **55**, 994 (1997); (e) K. Soai, T. Shibata, "Catalytic Asymmetric Synthesis, 2nd ed." ed. by I. Ojima, Wiley-VCH, New York, 2000, p 699; (f) 碓合憲三, 柴田高範, 佐藤格, 日誌, **2001**, 141; (g) K. Soai, I. Sato, T. Shibata, *Chem. Rec.*, **1**, 321 (2001); (h) 碓合憲三, 佐藤格, 化学と教育, **48**, 444 (2000); (i) 碓合憲三, 佐藤格, 柴田高範, 現代化学, **2001**, 16
- 3) T. Mukaiyama, K. Soai, T. Sato, H. Shimizu, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1455 (1979)
- 4) (a) K. Soai, A. Ookawa, T. Kaba, K. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7111 (1987); (b) K. Soai, S. Yokoyama, T. Hayasaka, *J. Org. Chem.*, **56**, 4264 (1991); (c) K. Soai, T. Hayase, K. Takai, T. Sugiyama, *ibid.*, **59**, 7908 (1994)
- 5) Reviews: (a) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.*, **92**, 833 (1992); (b) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **30**, 49 (1991); (c) L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.*, **101**, 757 (2001)
- 6) K. Soai, S. Hori, S. Niwa, *Heterocycles*, **29**, 2065 (1989)
- 7) K. Soai, S. Niwa, H. Hori, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 982
- 8) (a) K. Soai, T. Hayase, C. Shimada, K. Isobe, *Tetrahedron: Asymmetry*, **5**, 789 (1994); (b) K. Soai, T. Hayase, K. Takai, *ibid.*, **6**, 637 (1995)
- 9) T. Shibata, H. Morioka, T. Hayase, K. Choji, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 471 (1996)
- 10) T. Shibata, K. Choji, H. Morioka, T. Hayase, K. Soai, *Chem. Commun.*, **1996**, 751
- 11) T. Shibata, H. Morioka, S. Tanji, T. Hayase, Y. Kodaka, K. Soai, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 8783 (1996)
- 12) T. Shibata, S. Yonekubo, K. Soai, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **38**, 659 (1999)
- 13) I. Sato, T. Yanagi, K. Soai, *Chirality*, **14**, 166 (2002)
- 14) I. Sato, D. Omiya, K. Tsukiyama, Y. Ogi, K. Soai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **12**, 1965 (2001)
- 15) C. Puchot, O. Samuel, E. Duñach, S. Zhao, C. Agami, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2353 (1986)
- 16) (a) N. Oguni, Y. Matsuda, T. Kaneko, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 7877 (1988); (b) M. Kitamura, S. Okada, S. Suga, R. Noyori, *ibid.*, **111**, 4028 (1989); (c) C. Bolm, G. Schlingloff, K. Harms, M. Felder, *Chem. Ber.*, **125**, 1191 (1992); (d) M. Terada, K. Mikami, T. Nakai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 1623
- 17) Reviews: (a) C. Girard, H. B. Kagan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **37**, 2922 (1998); (b) D. R. Fenwick, H. B. Kagan, *Top. Stereochem.*, **22**, 257 (1999); (c) M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 2997 (1997); (d) K. Mikami, M. Terada, T. Korenaga, Y. Matsumoto, M. Ueki, R. Angelaud, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 3532 (2000)
- 18) K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji, *Nature*, **378**, 767 (1995)
- 19) T. Shibata, T. Hayase, J. Yamamoto, K. Soai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 1717 (1997)
- 20) H. Urabe, S. Yonekubo, I. Sato, T. Shibata, K. Soai, 日本化学会 第78春季年会, **1 F 237** (2000)
- 21) S. Tanji, Y. Kodaka, A. Ohno, T. Shibata, I. Sato, K. Soai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **11**, 4249 (2000)
- 22) T. Shibata, K. Choji, T. Hayase, Y. Aizu, K. Soai, *Chem. Commun.*, **1996**, 1235
- 23) (a) S. Tanji, Y. Kodaka, T. Shibata, K. Soai, *Heterocycles*, **52**, 151 (2000); (b) K. Soai, S. Tanji, Y. Kodaka, T. Shibata, *Enantiomer*, **3**, 241 (1998)
- 24) I. Sato, H. Urabe, S. Ishii, S. Tanji, K. Soai, *Org. Lett.*, **3**, 3851 (2001)
- 25) (a) T. Shibata, J. Yamamoto, N. Matsumoto, S. Yonekubo, S. Osanai, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 12157 (1998); (b) K. Soai, I. Sato, *Enantiomer*, **6**, 189 (2001)
- 26) (a) J. J. Flores, W. A. Bonner, G. A. Massey, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3622 (1977); (b) H. Nishino, A. Kosaka, G. A. Hem-bury, H. Shitomi, H. Onuki, Y. Inoue, *Org. Lett.*, **3**, 921 (2001)
- 27) Reviews: (a) S. Mason, *Chem. Soc. Rev.*, **17**, 347 (1988); (b) A. Eschenmoser, *Science*, **284**, 2118 (1999); (c) L. Keszthelyi, *Q. Rev. Biophys.*, **28**, 473 (1995); (d) W. A. Bonner, *Orig. Life Evol. Biosphere*, **21**, 59 (1991); (e) V. Avetisov, V. I. Goldanskii, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 11435 (1996); (f) J. Podlech, *Cell. Mol. Life. Sci.*, **58**, 44 (2001); (g) B. L. Feringa, R. A. van Delden, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **38**, 3418 (1999)
- 28) (a) A. Moradpour, J. F. Nicoud, G. Balavoine, H. Kagan, G. Tsoucaris, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2353 (1971); (b) W. J. Bernstein, M. Calvin, O. Buchardt, *ibid.*, **94**, 494 (1972)
- 29) I. Sato, R. Yamashima, K. Kadowaki, J. Yamamoto, T. Shibata, K. Soai, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **40**, 1096 (2001)
- 30) I. Sato, S. Osanai, K. Kadowaki, T. Sugiyama, T. Shibata, K. Soai, *Chem. Lett.*, **2002**, 168
- 31) (a) G. M. Schwab, L. Rudolph, *Naturwissenschaften*, **20**, 363 (1932); (b) A. P. Terent'ev, E. I. Klabunovskii, *Sbornik Statei*

- Obshchei Khim.*, 2, 1598 (1953); *idem*, *Chem. Abstr.*, 49, 5262 (1955); (c) A. Amariglio, H. Amariglio, X. Duval, *Helv. Chim. Acta*, 51, 2110 (1968)
- 32) K. Soai, S. Osanai, K. Kadowaki, S. Yonekubo, T. Shibata, I. Sato, *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 11235 (1999)
- 33) I. Sato, K. Kadowaki, K. Soai, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 39, 1510 (2000)
- 34) D. K. Kondepudi, R. J. Kaufman, N. Singh, *Science*, 250, 975 (1990)
- 35) S. Tanji, A. Ohno, I. Sato, K. Soai, *Org. Lett.*, 3, 287 (2001)
- 36) (a) H. Ogino, M. Takahashi, N. Tanaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 43, 424 (1970); (b) F. P. Dwyer, E. C. Gyrfas, D. P. Mellor, *J. Phys. Chem.*, 59, 296 (1955)
- 37) (a) Y. Shibata, R. Tsuchida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 4, 142 (1929); (b) Y. Shibata, Y. Tanaka, S. Goda, *ibid.*, 6, 210 (1931)
- 38) I. Sato, K. Kadowaki, Y. Ohgo, K. Soai, H. Ogino, *Chem. Commun.*, 2001, 1022
- 39) I. Sato, D. Omiya, T. Saito, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 11739 (2000)

PROFILE

碓合憲三 東京理科大学理学部応用化学学科・教授 理学博士

〔経歴〕 1979 年東京大学大学院理学研究科化学専攻博士課程修了。1979-81 年ノースカロライナ大学博士研究員。1981 年東京理科大学講師, 1986 年同助教授を経て 1991 年より現職。1999 年日本化学会学術賞受賞。〔専門〕有機合成化学, 有機反応化学。〔連絡先〕 e-mail: [REDACTED]

佐藤 格 東京理科大学理学部応用化学学科・助手 博士(理学)

〔経歴〕 1999 年東北大学大学院理学研究科博士課程修了, 1997-99 年日本学術振興会特別研究員, 1999 年より現職。2000 年有機合成化学協会研究企画賞。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕 e-mail: [REDACTED]

柴田高範 岡山大学理学部化学学科・助教授 博士(理学)

〔経歴〕 1994 年東京大学大学院理学系研究科博士課程修了, 同年北里大学理学部助手, 1995 年東京理科大学理学部助手, 1999 年より現職, 2001 年ハーバード大学博士研究員(Corey 教授)。1997 年有機合成化学協会研究企画賞。〔専門〕有機合成化学, 有機金属化学。〔連絡先〕 e-mail: [REDACTED]