

人工触媒で水が付加する反応の位置や立体を制御する

「形とはたらき」領域 徳永 信

要 旨

本研究では「水」や「アミン」などの単純な物質を反応剤として活用することを目標に(1)アルキンの水和反応、(2)アルキンのアミノ化反応、(3)エステル加水分解反応の、3つのテーマで研究を展開した。(1)においては、世界で初めて末端アルキンの水和でアルデヒドを得ることに成功し、反応の実用レベルまでの改良、反応機構の解明を行った。(2)においてはアニリン類が末端アルキンに付加(ヒドロアミノ化)する高活性の触媒を開発した。さらにこの反応を利用して、実用性が高く環境負荷の少ないインドール環の合成法を開発した。(3)においては当初目標としたエステルおよびエーテル類を高濃度で加水分解できる触媒の開発に成功した。引き続き、高いエナンチオ選択性を得るための研究を展開している。

1. 研究のねらい

近年、有機合成化学では、野依良治教授が「力量ある有機合成」を力説し、経済性、安全性、環境負荷などを総合的に考慮した実用性の重視を呼びかけている。評価されている新手法でも、実験室での小規模合成のみに有効で、工業規模では使える可能性すらない場合も多く、技術の進歩につながらないことに対して意識改革を迫っているわけである。

本研究ではこうしたことを背景に、「水」や「アミン」という安価で安全な物質を直接用いる高原子効率の反応を対象とし、これまでにない反応様式での反応を実現することを目指した。これらは、単純で基本的な反応である分、一見、可能性が調べ尽くされているとも思えるものである。しかし、これらの反応で「不可能」を「可能」に変えれば、実用的新反応が開発できるだけでなく、学術的インパクトも大きい。

2. 研究の方法と成果

研究テーマとした三種類の反応、(1)アルキンの水和反応、(2)アルキンのアミノ化反応、(3)エステルの加水分解反応、それぞれについて成果を述べる。

アルデヒドは得られないという研究例が70年代よりいくつか報告されていた。これらの研究ではいずれも、一度単離したビニリデン錯体に対する反応であったが、筆者らはこの錯体を単離するのではなく、触媒反応の条件で最初から試してみた。この結果、配位子次第でアルデヒドが得られる系があることが見つかったわけである。

筆者らの触媒系を用いて重水素標識実験を行ってみた。通常、ルテニウム触媒で、末端アルキンの2価ビニリデン錯体への異性化を触媒サイクルに含む反応では、末端の水素は1位の炭素から離れ、2位の炭素上への移動や溶媒との交換などが起こる。ところが、筆者らの触媒系では末端の水素がアルデヒドの1位の水素として生成物に残ることが判明した。図2にその結果を示す。

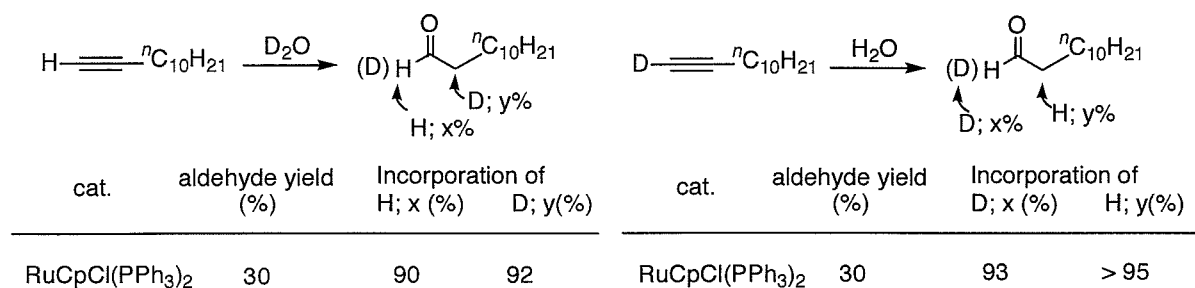


図2 水和反応における重水素標識実験

この他2種類の触媒系で調べた結果もほぼ同じである。重水素化された水を用いた場合でも、末端の水素が重水素化された基質を用いた場合でも、いずれの場合でも2位には水由来の水素原子が入り、1位は基質由来の水素原子が残ることがわかる。

また、図1の触媒系で水を作用させずに、室温で放置した場合に得られるルテニウム2価のビニリデン錯体 [RuCp(=C=CHPh)(dppm)]PF₆に対して量論反応として水を作用させても(100°C、12時間)全く反応せず、この錯体が回収される。これらのことから、この触媒系では2価のビニリデン錯体が反応中間体ではないと考えられる。

図3にはDFT計算による結果をしめす。錯体のモデルとしてアルキンはプロピンを、ホスフィンにはPH₃を用いた。サイドオン型の錯体[1]が異性化して2価のビニリデン錯体[3]を与える系は10Kcal/molの発熱反応であり、活性化エネルギーは25Kcal/molと計算された。これに対しアルキンが酸化的付加をした[2]の生成は9Kcal/molの吸熱反応であり、活性化エネルギーは40Kcal/molにもなる。このため、アセチリド錯体[2]に対し水が付加する機構は考えにくい。そこで、[1]に対してまずプロトン(H⁺)が付加する機構について検討した(図4)。

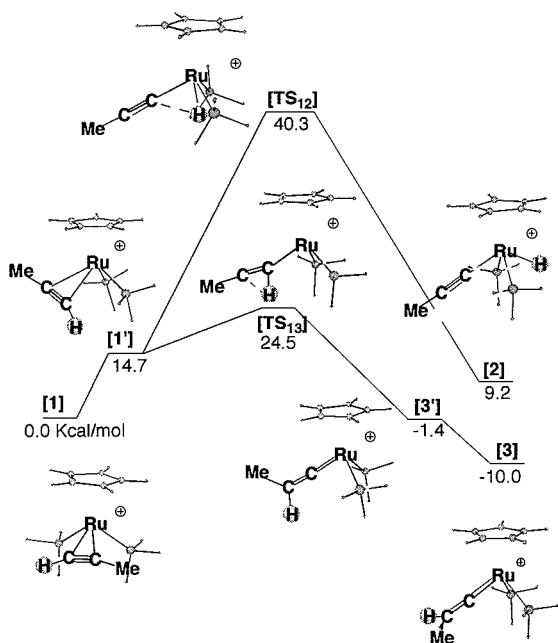


図3 密度汎関数法 (DFT) による計算：2価ビニリデン錯体と4価アセチリド錯体

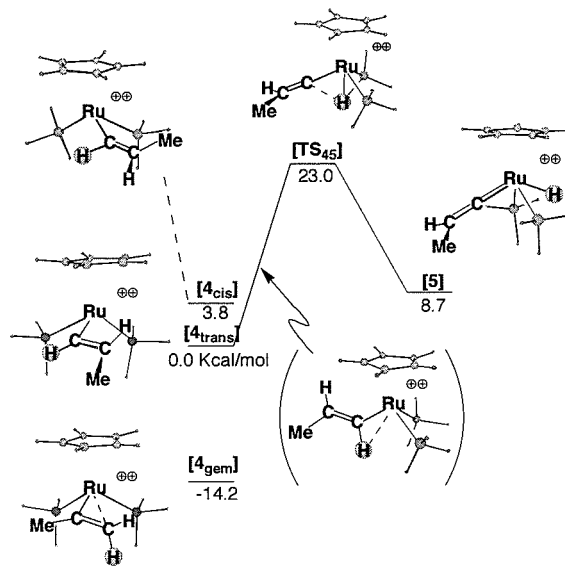


図4 密度汎関数法 (DFT) による計算：4価ビニリデン錯体

プロトン化が末端の位置に起こることによって生成する [4_{gem}] が、2位にプロトン化して生成する [4_{cis}] や [4_{trans}] より安定である。[4_{gem}] からケトンが生成することになるが、実際の触媒系では PH₃ より大分立体障害の大きい dppm (ジフェニルホスフィンメタン) を用いているためこの中間体が生成しないのであろう。アルデヒドを与えると思われる4価の中間体 [5] は [4_{trans}] より 23 Kcal/mol の活性化エネルギーで生成するという結果が得られた。この結果をもとにして考えた触媒サイクルを図5に示す。

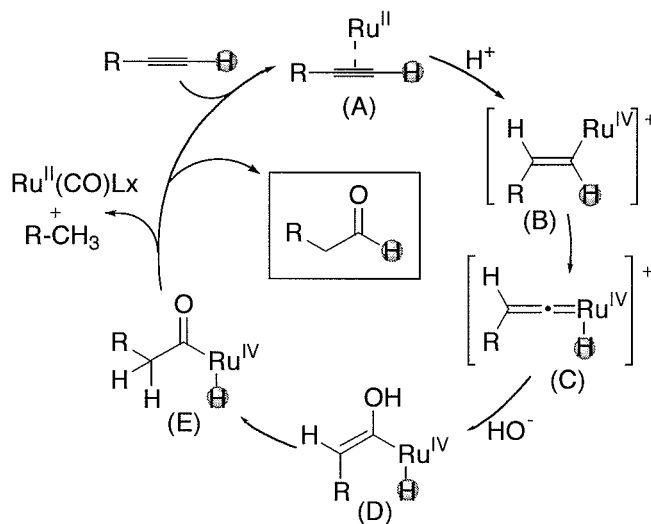


図5 触媒サイクル

(E) からアルデヒドを与える直前に脱カルボニル化が起こると、ルテニウムカルボニル錯体と一炭素短くなったアルカンを与える。この副生成物は改良前の触媒系では常に観測されていたものである。位置選択性の発現に関してこの反応機構で説明すると以下のような

る。図6の上側の経路がケトンを与える系、下側の経路がアルデヒドを与える系になるが、ルテニウム上の配位子が立体的にかさ高い場合、[4_{gem}]のRが立体反発を生じるのに対し、[4_{trans}]ではRが金属から遠くこれがない。このためルテニウム上をかさ高くすることにより、位置選択性の制御が可能となる。

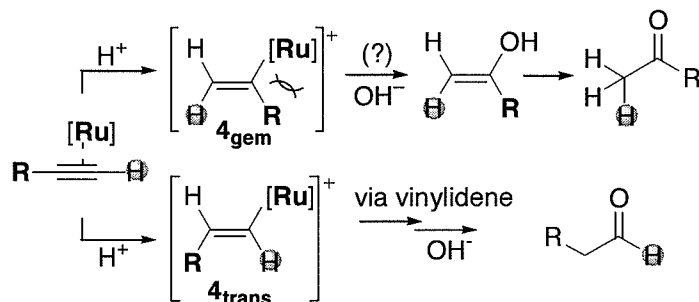


図6 位置選択性発現機構

以上の結果をふまえ、なぜこれまで不可能であった反 Markovnikov 水和反応がこの触媒系で達成できたかをまとめると、安定で単離も可能な2価のビニリデン錯体ではなく、不安定で単離不可能な4価のビニリデン錯体が触媒中間体として発生していたので脱カルボニルより還元的脱離が速くなったため、であるといえる。他の研究例の様に、2価のビニリデン錯体を単離してそれに対する量論反応という形で研究を行うのではなく、最初から触媒反応の条件で試したことが成功の要因であった。

2-2. アルキンのアミノ化反応

アルキンやアルケンに対して直接アミンが付加するヒドロアミノ化反応は、原子効率が高く理想的な反応とされながら、水銀以外には実用的な触媒系がなかなか報告されていなかった反応である。筆者らは各種の金属錯体を用いてこの反応を検討し、図7に示した触媒系がこの反応に極めて有効であることを見出した。

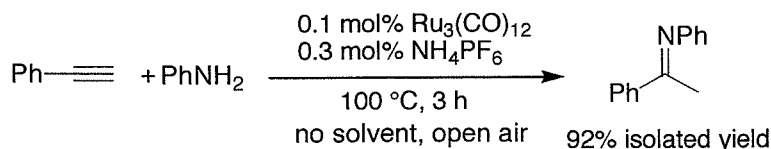


図7 1-アルキンのヒドロアミノ化反応

この反応系ではアニリン類が末端アルキンの2位に付加しケトンのイミンを高い位置選択性で生じる。触媒回転数はルテニウム原子あたりで300回以上、無溶媒で酸素（空気）の排

除も必要ない。生成物の単離は、反応混合物を直接蒸留したり昇華したりすることによりでき簡便である。イミンは通常ケトンとアミンからの脱水法で合成されるが、ケトンのイミンはアルデヒドのイミンに比べ生成しにくく、収率よく得ることが難しい。他の方法では合成が不可能だったイミンの合成に、本法で初めて成功したという他研究者による利用例もでてきた (Takei et. al. *Chem. Eur. J.* 2000, 6, 983)。

筆者らは、この触媒系を応用し、インドール類の効率的合成法を開発した。インドール環は、生理活性物質に多く見受けられる部分構造であり、その合成法の開発は100年以上も前にさかのぼることができる。非常に多くの合成法が開発されているが、近年開発されたものは複雑で特殊なものが多く、19世紀に開発された Fischer インドール合成法に実用性で勝るものはない。

筆者らが開発した反応系はアニリンとプロパルギルアルコールから一段階で 3-メチル-2-置換インドールを合成するもので、副生成物は水 1 分子と極めて原子効率が高い。インドール環の生成機構は、アリニンが付加して生じたイミノアルコールがアミノケトンへ異性化したのち脱水的に閉環するもので、Bischler 反応と類似の機構である。

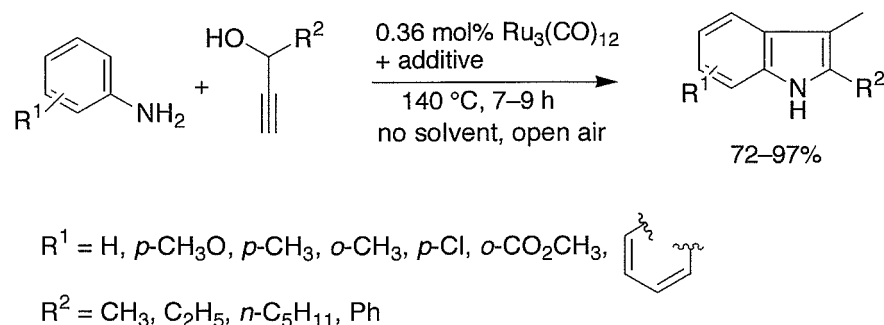


図8 ヒドロアミノ化を利用したインドール合成法

本法はアリニンを誘導体化せず、直接用いることができる数少ないインドール合成法であり、工業プロセスへの利用も可能な実用反応である。

2-3. エステルの加水分解反応

有機金属化学や有機合成化学の研究者らにより、均一系錯体触媒を用いた不斉触媒反応の研究が活発に行われているなか、微生物や酵素などによるエステルの加水分解反応は工業的不斉合成法として依然として有利な立場を維持している。

しかしながら天然の酵素や、酵素の人工的構築を目標につくられた人工酵素は Michaelis-Menten 型速度論 (図8) となるため、低濃度での反応しか行えない欠点がある。これは実

験操作の問題だけでなく、基質濃度を挙げても速度が上がらない「飽和速度論」になるためである。生成物の単離、精製を考えた場合、低濃度は大きな欠点である。また、pH調整のための緩衝液がかなりの量添加されているものも多い。筆者が以前開発したコバルト触媒によるエポキシドの不斉加水分解反応 (Tokunaga et. al. *Science*. 1997, 277, 936) は、これらの欠点を克服した触媒系であり、高い実用性を有していたため、日米2社で工業化された。高濃度で反応できるため、生成物の単離精製で大幅コストダウンが可能となり、生体触媒による反応を置き換えた企業が出現するに至ったわけである。

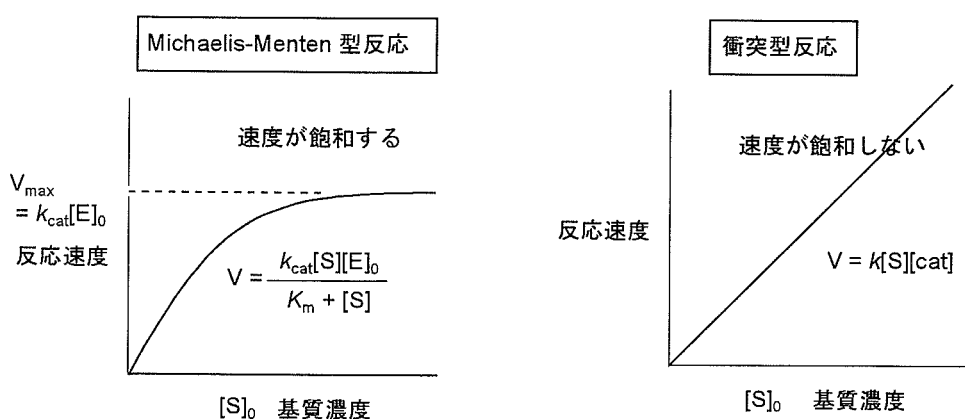


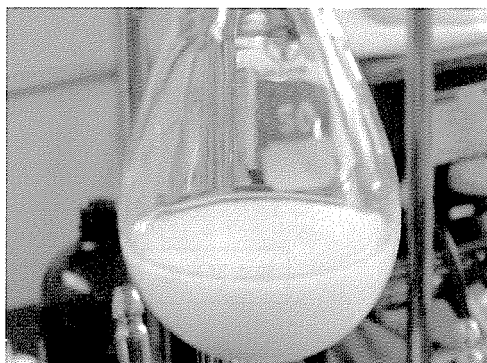
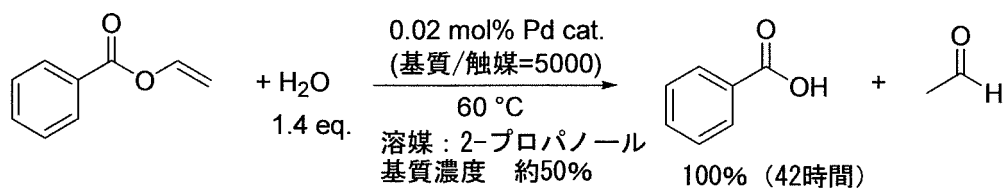
図9 Michaelis-Menten型反応と衝突型反応

エポキシドより汎用性の高いエステル類の加水分解触媒を開発するに当たり、衝突型速度論を示す触媒を使うことにくわえ、従来の加水分解研究のほとんどが「ニトロフェノール」のエステルという反応しやすい基質に限定されていることにも留意した。高価なニトロフェニルエステルが、メチルエステルやエチルエステルなど現行の工業化反応にとって代わる見込みはほとんどないと思われる。

これらのことをふまえて、筆者らは高濃度での反応が可能な実用的加水分解反応の触媒系の探索を行った。その結果メチル、エチルエステルはいずれの触媒でも反応性に乏しいが、アルケニルエステル類を基質として用いた場合、パラジウムや白金などの金属錯体触媒により、速やかに加水分解されることを見出した。例えば、図のように安息香酸ビニルが加水分解できる。触媒回転数は最高5000回に達する。

さらに、この反応はアルケニルエステル類だけでなく、アルケニルエーテル類にも適用できることがわかった。したがって、原理的にはカルボン酸、ケトン類の他にアルコールの不斉合成も研究の対象とすることができる。

本反応は高い基質濃度（例えば重量濃度50%）で反応が行えるほか、当量程度の水しか必



反応終了後、安息香酸が析出している様子

図10 安息香酸ビニルの高濃度加水分解反応

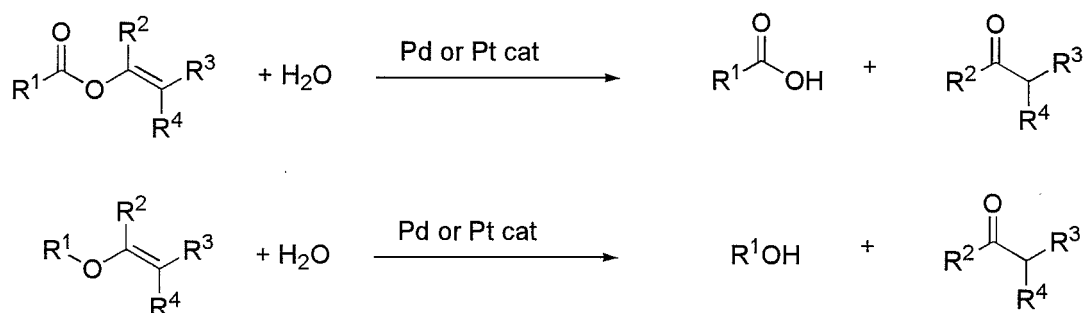


図11 アルケニルエステルおよびアルケニルエーテルの加水分解

要ない、緩衝液等の添加剤が一切必要ない、酵素反応のような40℃付近という温度での厳密な温度管理が必要ない、酸素を排除する必要がない、等の特徴があり、まさに狙い通りの反応である。研究の現状は、①パラジウム、白金などの金属にアルケニルエステルおよびエーテルの加水分解活性がある、②いくつかのキラルリガンドで、不斉誘導（約30% ee）が認められる、の二点を把握した段階である。

3. 今後の展望

特に加水分解反応について述べると、今回発見したアルケニルエーテルおよびエステルの加水分解反応では、カルボン酸、ケトン、アルコールといった非常に幅広い基質を不斉合成研究の対象とできるため、新しい実用不斉合成技術として大きな可能性をもっているといえる。前述したエポキシドの反応の様に、既に酵素反応で稼動しているプラントを本反応に置

き換えることによって、生産効率を向上できる可能性もあるし、三級アルコールや軸不斉アルコールなど、不斉合成が困難で、かつ工業的需要のある物質に有効な系が見つかる可能性もある。本研究で見つけることができた「種」を、今後大きく育てたいと思う。

4. 発表リスト

(1) 論文

- 1) M. Tokunaga and Y. Wakatsuki, “ルテニウム触媒によるアルキンへの付加反応” *有機合成化学協会誌*, **2000**, 58, 587-596.
- 2) T. Suzuki, M. Tokunaga, and Y. Wakatsuki, “Ruthenium Complex-Catalyzed *anti*-Markovnikov Hydration of Terminal Alkynes.” *Org. Lett.*, **2001**, 3, 735-737.
- 3) M. Tokunaga, M. Ota, M. Haga, and Y. Wakatsuki, “A Practical One-pot Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles from Unactivated Anilines.” *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 3865-3868.
- 4) M. Tokunaga, T. Suzuki, N. Koga, T. Fukushima, A. Horiuchi, and Y. Wakatsuki, “Ruthenium Catalyzed Hydration of 1-Alkynes to Give Aldehydes: The insight into the *anti*-Markovnikov Regiochemistry.” *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 11917-11924.

(2) 総説・解説

- 1) M. Tokunaga “単純な反応剤による実用反応の可能性” *有機合成化学協会誌*, **2001**, 59, 486-487.
- 2) M. Tokunaga, T. Suzuki, N. Koga, T. Fukushima, A. Horiuchi, M. Eckert, M. Ota, M. Haga, T. Honda, and Y. Wakatsuki “Hydration and Hydroamination of 1-Alkynes with ruthenium catalysts.” *RIKEN Review.*, **2001**, 42, 53-56.

(3) 口頭発表

依頼講演

- 1) 徳永 信、「ルテニウム触媒によるアルキン類への付加反応」若手研究者のための有機化学札幌セミナー、札幌、11月9日（2001）
- 2) 徳永 信、「水やアミンを反応剤として利用する合成反応」平成13年度後期有機合成化学講習会、東京、11月16日（2001）

- 3) 徳永 信、「ルテニウム触媒によるアルキン類への水和およびアミノ化反応」化学セミナー「21世紀の基礎有機化学」、札幌、11月17日 (2001)

国際会議

- 1) M. Tokunaga, M. Eckert, Y. Wakatsuki, "Ruthenium Catalyzed Intermolecular Hydroamination of Terminal Alkynes: A Practical Synthesis of Aromatic Ketimines" 名古屋 COE-RCMS コンファレンス、名古屋、1月7日 (2000)
- 2) M. Tokunaga, M. Ota, M. Haga, Y. Wakatsuki, "Highly Efficient Synthesis of Indoles from Anilines and Propargyl Alcohols via Ruthenium Catalyzed Intermolecular Hydroamination." 2000環太平洋化学国際会議, Honolulu, Hawaii, USA 12月15日 (2000)

その他、一般講演 5 件 (日本化学会年会 3 件、有機金属化学討論会 2 件)

(4) 特 許

- 1) 徳永 信、若槻康雄、「縮合ピロール類の製造法」、特願2000-216457、2000年7月17日、特開2002-30069、2002年1月29日、国際出願番号 PCT/JP01/05691 (米、英、独、仏、スイス)、2001年7月2日
- 2) 鈴木俊彰、若槻康雄、徳永 信、「アルデヒドの製造方法」特願2000-307464、2000年10月6日、特開2002-114730、2002年4月16日

(5) その他

- 1) 徳永 信、「実用反応の開発を目指して」、Science & Technology Journal、(科学技術公報財団) 平成13年6月号 p. 54「ロマン探求」欄