

【目的】当研究室では低環境負荷型の生体内酸化反応を模倣した反応触媒開発に取り組んでおり、これまでに補酵素フラビン誘導体とアルカロイド 2 量体を組み合わせたイオン対触媒により、立体選択的バイヤーベリガー (BV) 反応を開発している。助成期間内では、この反応に関し高い立体選択性を示す基質および触媒の原理的裏付けを同定すること、より具体的には、1. 基質構造-立体選択性相関、および 2. 反応機構の解析に向けた速度論解析を行い、これらにより反応機構の仮説をたてることを目的とした。最終的には立体選択性を決定づける反応遷移状態の仮説を立てることを目指している。

【方法および結果】1. 上記の BV 反応において高い立体選択性を示した化合物 3-フェニルシクロブタノン を基準として、そのフェニル基の置換基効果およびプロキラル中心となる 3 位について、基質特異性を調べることにした。まず基準化合物の類縁体を合成し、基準となる反応条件下での立体選択性の相違を比較検討する。基質の選定にあたっては、触媒の基質認識にフェニル基の π -スタッキング、触媒-基質間の水素結合などが関与していることが示唆されていたため、立体反発、水素結合形成の可否、そして電子効果の違いなどの比較対象が得られるように工夫した。また、4 級不斉中心炭素の有機合成上の有用性を鑑み、基準化合物の 3 位にメチル基を導入した基質についても検討した (下図 A)。まずオルト位置換の基質は、その電子効果や水素結合能によらず基準化合物よりも高い選択性を示した。これはその効果が主に立体反発に起因することを示唆する。一方、パラ位に電子吸引基をつけた場合も同様な立体選択性の向上が見られたことから、電子効果もある程度は関与するとみられた。また、本反応では 3 位が 4 級の基質の選択性が低下したが、選択性の改善を期待してフェニル基のオルト位を臭素置換した基質を検討したところ、興味深いことに逆の選択性が得られた。2. 反応の律速段階における電子効果を同定するため、基準物質フェニル基のパラ位に様々な置換基を導入した化合物を合成し、それぞれの速度定数を求め Hammett 則に適用した (下図 B)。また、シクロブタノンの α -位を重水素交換させた基質を合成し、その同位体効果を解析した (下図 C)。これまでの結果から、Hammett 式の ρ 値が正であること、および 2 次的同位体効果がほぼ見られないことから、本反応律速が通常の BV 反応と異なり、酸化剤の付加段階であることが示唆された。これらの結果の包括的な説明は今後の計算化学を用いた反応遷移状態の解析を要する。今後は得られた情報を基に、本反応の基質汎用性および立体選択性の向上、さらに位置選択性の制御などを目指す。

立体選択的 BV 反応 (A) 基質-立体選択性相関 (B) 速度論解析結果 (C) 同位体効果

