

触媒的不斉合成における触媒活性と立体選択性の自在制御

Advanced Control of Catalytic Activity and Stereoselectivity in Catalytic Asymmetric Reactions

林 民生 (HAYASHI TAMIO)
京都大学・大学院理学研究科・教授



研究の概要

遷移金属錯体を触媒とする不斉合成で高い触媒活性と高い立体選択性を実現するための最重要研究課題である新規不斉配位子の開発を目指す。従来型の不斉ホスフィンやアミノ基に基づくものではなく、たとえばキラルな骨格をもつオレフィン、アセチレン、カルベンなどを配位部位とする全く新しい不斉配位子の開発を行なう。

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：触媒的不斉合成，遷移金属錯体触媒，不斉配位子，触媒活性

1. 研究開始当初の背景

医薬品・農薬から新規有機材料に至るまで、その研究開発において光学活性体の役割は非常に大きく、その供給法として最も効率性に優れた触媒的不斉合成に関する研究は過去30年間ほど活発に行われてきた。しかしながら、実用に適した反応例はまだ少なく、より信頼性・効率性に優れたプロセスの開発が求められている。

2. 研究の目的

触媒的不斉合成研究において特に重要となるのは触媒活性の向上とエナンチオ選択性の制御である。これらを左右する最大の要因として触媒金属上の不斉配位子があげられる。本研究では、不斉配位子の電子的・立体的情報を必要に応じて精密にデザインすることにより、触媒の不斉認識能や反応活性の飛躍的な向上の実現を目的とする。

3. 研究の方法

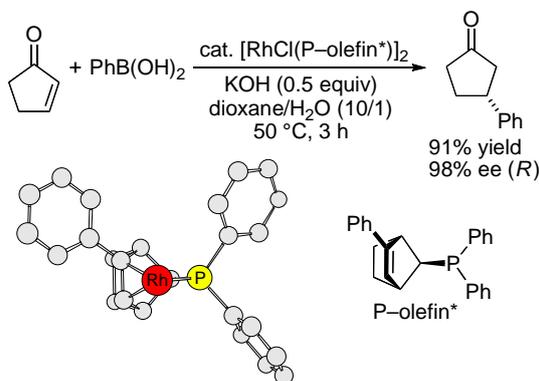
本研究では、新しい不斉配位子とその金属錯体の合成、またそれらを用いた触媒反応の実施とその結果の解析・フィードバックを繰り返しながら前進する。研究費の大部分は、これらの有機合成実験の実行に必要なガラス器具、反応剤、反応溶媒、遷移金属塩など消耗品の購入にあてられる。大型の設備品としては「超高精度質量分析計」を購入した。以前から所有していた高分解能核磁気共鳴装置やX線結晶構造解析装置と合わせて、大型設備は充分整い、恵まれた研究環境となった。

4. これまでの成果

研究代表者らは、この基盤研究(S)を開始する数年前に世界に先駆けてキラルジエン配位子を報告した。ノルボルナジエンやビシクロオクタジエンを基本骨格とし、 C_2 対称型になるように置換基を導入したものである。これらは、特にロジウム触媒による不斉付加反応でその高い能力を示した。その後、スイス、中国、フランス、オランダなどからも類似の構造をもつキラルジエン配位子が報告され、この研究分野は活況をおびてきた。キラルジエンおよびその関連分野のわれわれの最近の研究成果2例を以下に紹介する。

(1) 新規二座不斉配位子としてのキラルホスフィン-オレフィン

キラルジエンは高い触媒活性と高い立体選択性を遷移金属錯体触媒に付与することができる新しい配位子として注目されているが、弱点として配位力がホスフィン配位子に比べて弱いことがあげられる。そのため、ジエン

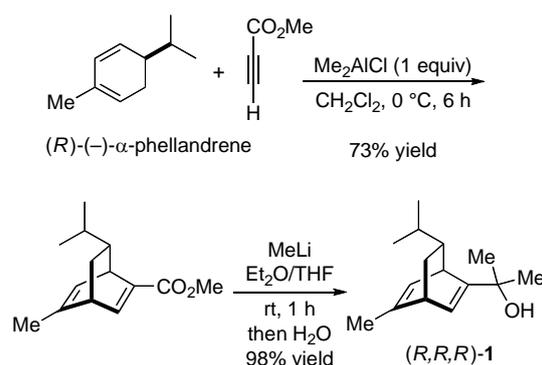


配位子が触媒金属から解離して触媒が活性を失う場合があった。ジエンとビスホスフィンのハイブリッド型の配位子としてホスフィン-オレフィン配位子の光学活性体合成に成功した。この配位子は期待どおり、ホスフィノ基のリン原子とオレフィンとで二座の配位子として1価のロジウムに配位し、有機ボロン酸の α,β -不飽和カルボニル化合物への不斉1,4-付加反応で従来のビスホスフィン配位子やジエン配位子を用いた触媒よりも活性の高い触媒を与え、オレフィン部位の不斉環境により高い立体選択性が得られることが分かった。

(2) キラルジエン配位子の新しい簡便な合成ルートの開発

キラルジエンはその不斉配位子として有効性が広く認識されるにつれてその需要が増大しつつあるが、その合成法はまだまだ完成度が低く改良の必要があった。従来の合成ルートは多工程を必要とし、また多くの場合ラセミ体の光学分割が含まれていた。

天然に光学活性体として存在するモノテルペンの一つである(*R*)- α -phellandreneは共役型シクロヘキサジエンの光学活性体とも言える構造をしている。この共役ジエン構造を活かして、アセチレンカルボン酸誘導体とルイス酸(Me_2AlCl)の存在下で反応させると、Diels-Alder型の環化付加反応が高選択的に進行し、bicyclo[2.2.2]octadiene骨格をもつキラルジエンが高収率で生成した。エステル基をもつこのジエンをそのまま不斉配位子として用いることもできるが、メチルリチウムと反応させて得られる第三級アルコール((*R,R,R*)-**1**)が特にエナンチオ選択性の点で優れていることがわかった。



このキラルジエンのロジウム錯体は、様々な α,β -不飽和ケトンに対する有機ボロン酸の不斉共役付加反応を高いエナンチオ選択性で触媒する。エノンには環状でも直鎖状でもよく、また芳香族のボロン酸もアルケニルのボロン酸も用いることができる。

5. 今後の計画

基本的にはこれまで2年間の研究の大部分がそのまま今後2年間に引き継がれる。今後特に重点を置く研究テーマとしては、(1)新しい配位様式の不斉配位子の開発、(2)触媒的不斉合成反応の多様化、が挙げられる。

オレフィンだけではなく、アセチレンやカルベン、またそれらとホスフィン等従来型の配位形式をもつものとの二座配位子など新しい電子状態を触媒金属に供給できる不斉配位子を積極的に開発する。また不飽和結合への炭素求核剤の不斉付加反応に限らず、たとえば環化付加反応のようなその他の炭素-炭素結合形成反応や不斉炭素-ヘテロ元素結合形成反応への新規不斉配位子を適用する。

6. これまでの発表論文等

<発表論文>

1. Tuning the Chiral Environment of C_2 -Symmetric Diene Ligands: Development of 3,7-Disubstituted Bicyclo[3.3.1]nona-2,6-dienes. Shintani, R.; Ichikawa, Y.; Takatsu, K.; Chen, F.-X.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **74**, 869-873 (2009).
2. Simple Chiral Diene Ligands Provide High Enantioselectivities in Transition-Metal-Catalyzed Conjugate Addition Reactions. Okamoto, K.; Hayashi, T.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **10**, 4387-4389 (2008).
3. A Cationic Rhodium-Chiral Diene Complex as a High-Performance Catalyst for the Intramolecular Asymmetric [4+2] Cycloaddition of Alkyne-1,3-Dienes. Shintani, R.; Sannohe, Y.; Tsuji, T.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **46**, 7277-7280 (2007).
4. Organo[2-(hydroxymethyl)phenyl]dimethylsilanes as Mild and Reproducible Agents for Rhodium-Catalyzed 1,4-Addition Reactions. Nakao, Y.; Chen, J.-S.; Imanaka, H.; Hiyama, T.; Ichikawa, Y.; Duan, W.-L.; Shintani, R.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 9137-9143 (2007).
5. Chiral Phosphine-Olefin Ligands in the Rhodium-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition Reactions. Duan, W.-L.; Iwamura, H.; Shintani, R.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 2130-2138 (2007).

<受賞>

1. The Ryoji Noyori Prize, 2007 (The Society of Synthetic Organic Chemistry, Japan)
2. Author C. Cope Scholar Awards, 2008 (The American Chemical Society)

ホームページ

http://kuchem.kyoto-u.ac.jp/orgchem/Hayashi_Lab/Index.html