

Future Asymmetric Reaction Process 未来型不斉反応プロセス

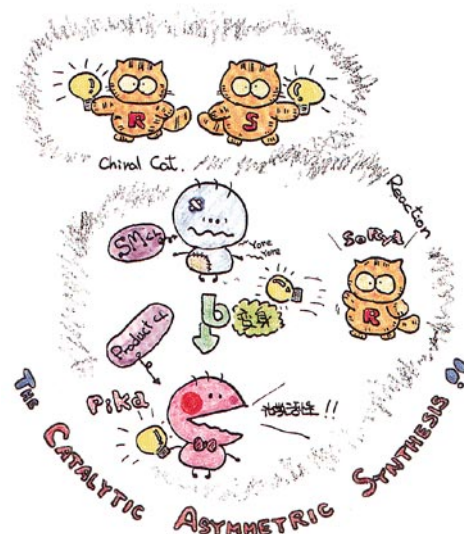
プロジェクトリーダー 林 民生
京都大学 大学院理学研究科 教授



1. 研究の目的

近年、医薬品などを中心に光学活性化合物の有用性は極めて大きくなってきています。触媒的不斉合成プロセスは、ごく少量の不斉触媒から、原理的には無限の光学活性化合物を供給することが可能な高度プロセスであり、省エネルギー・環境調和の観点からも非常に有用な技術となってきました。この研究では新しい概念に立脚した一般性・汎用性のある触媒的不斉合成プロセスの開拓を目的としています。

まず第一に、遷移金属錯体を触媒とするさまざまな合成反応を触媒的不斉合成反応へと展開することを目的とします。中でもワッカー反応に代表される高原子価遷移金属による不飽和結合の活性化を経る反応などの触媒不斉化に取り組んでいます。ワッカー型反応は、アセトアルデヒド・酢酸の合成法として工業化されその有用性は明らかですが、この概念は炭素-ヘテロ原子結合形成反応に一般的に適用可能であり、その不斉化は不斉変換工程の新しい手法となり得ます。また、グリニャール反応など、高い反応性を有する有機金属反応剤による炭素-炭素結合形成反応の不斉触媒化も大きな目的の一つです。グリニャール反応はその発見から一世紀を経た今日でもなお最高の炭素-炭素結合形成反応にあげられるほどの有用性のある反応であり、その不斉触媒化が不斉有機合成へ与えるインパクトは非常に大きなものが期待されます。



2. 研究の内容

未来型不斉反応プロセスに関する研究は、新規不斉反応場の開発・不斉化の新しい方法論の確立・新規反応の開発・反応機構の解明を軸に進められます。具体的には、新規不斉配位子の設計・合成および、その遷移金属錯体の触媒反応への応用があげられます。さらに、反応性の高い分子を更に活性化して結合形成反応の高度化を目標にしています。その手法の一つとしてキラル活性化分子による結合の触媒的不斉構築法の開拓を行っています。

(1) 不斉ワッカー型反応

ワッカー反応の不斉化にあたっては、オルトアリルフェノール類の分子内ワッカー型環化反応を標的反応として検討をおこないます。新たに開発した、軸不斉ビナフチル骨格を基本骨格に持つ光学活性2,2'-bis(oxazoly) binaphthyl配位子 boxax を有するパラジウム触媒（右図・中）が有効であることを見出し、最高 97% ee の高い立体選択性を得ました。この反応の汎用性の拡大・立体選択性の向上を目指して、置換 boxax 配位子の開発を行います。

(2) 不斉ヒドロシリル化

パラジウム錯体触媒によるヒドロシリル化反応は、その反応機構の解析より、2座ホスフィン配位子を有するパラジウム錯体では進行しないことが知られています。この反応の不斉化を目的として、新規不斉単座ホスフィン配位子 MOP を設計・合成し、99%を超える立体選択性で不斉ヒドロシリル化を進行させることに成功しました。オルトアリルスチレンを用いて、反応機構の解明も行いました。

(3) パラジウム触媒によるアリル位置換反応

MOP配位子を有するパラジウム- π アリル錯体は、アリルエステルの触媒的アリル位置換反応において従来の常識を覆す位置選択性を示すことを見出しました。すなわち、求核攻撃の際に、エステルの脱離基の位置を保存した生成物が高い選択性で得られます。生成物に不斉点が生じる系においては、90%を超える立体選択性を実現しています。

(4) 炭素-硫黄結合の触媒的不斉構築

炭素と硫黄の結合は生物活性天然物や医薬品に見られる結合で、多くの場合その炭素は不斉炭素です。この炭素-硫黄結合の一般性のある不斉構築法は有りませんでした。リチウム金属で硫黄を活性化し、更にリチウムに配位するキラル活性化分子を加えると、97%もの不斉選択性で炭素-硫黄結合を形成できることを見つけました。立体化学を含めた反応機構の解明と生物活性化合物への合成展開が次の目標です。

(5) 炭素-炭素結合の不斉構築

炭素-炭素結合の不斉構築法の開発は現代有機合成化学の最大目標の一つです。有機リチウム、有機亜鉛、有機マグネシウムを炭素求核剤とし、それらに対するキラルな活性化分子を考案し、二分子及び三分子複合系反応剤を開発し、90%以上の不斉選択性で進行する触媒的な炭素-炭素結合形成反応を展開しています。医薬品など産業に重要な化合物の合成法への展開も視野に捉えています。

3. 研究の体制

期 間：1996 年 10 月～2001 年 3 月

構 成：プロジェクトリーダー 1 名、コアメンバー 3 名、研究協力者 3 名で構成されています。その他、下記の 2 つの研究室に属する大学院生が多数この研究に参加しています。

実施場所：京都大学大学院理学研究科林研究室、同大学院薬学研究科富岡研究室の連帯によってこのプロジェクトは進められています。

