

# 未来型不斉反応プロセス

## Future Asymmetric Reaction Process

(研究プロジェクト番号：JSPS-RFTF 96P00302)

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

コアメンバー

富岡 清 京都大学大学院薬学研究科・教授

飯田 彰 京都大学大学院薬学研究科・助教授

魚住 泰広 京都大学大学院理学研究科・講師



### 1. 研究目的

触媒的不斉合成プロセスは、原理的に極少量の反応剤が無限の光学活性化合物を供給し得る高度プロセスといえる。高度に成熟した触媒プロセスが省エネルギーかつ環境調和プロセスと直結し得ることは言うまでもない。本高度プロセス「未来型不斉反応プロセス」では、従来の概念や既存の反応の利用・組み合わせによる光学活性化合物の合成ではなく、新しい概念の確立とそれに立脚した高効率不斉反応プロセスの開発を目指した。

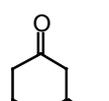
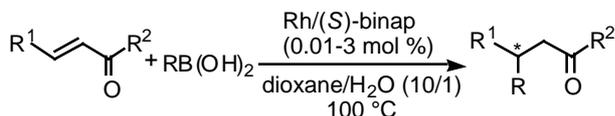
### 2. 研究成果概要

#### 2.1 遷移金属錯体触媒を用いる不斉合成

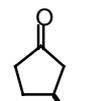
本プロジェクトで特に良い成果が得られたのは不斉炭素-炭素結合形成反応と不斉官能基変換反応である。その代表例を以下に示す。

##### (a) ロジウム触媒を用いた不斉炭素-炭素結合形成反応

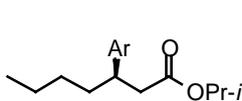
不飽和ケトンなど電子不足オレフィンへの有機金属化合物の1,4-付加反応は有機合成における最も基本的かつ用途の広い炭素-炭素結合形成反応である。この1,4-付加反応の不斉化は多くの研究者により試みられてきたが、高い立体選択性が得られたのは銅触媒を用いた有機亜鉛試薬の付加に限られており、導入できるアルキル基に制限がありまた極低温条件が必要など完成度は低いものであった。われわれは binap を不斉配位子とするロジウム触媒を用いて触媒前駆体や反応条件の適切な設定により、アリールおよびアルケニルボロン酸の不斉1,4-付加反応が様々



98-99% ee

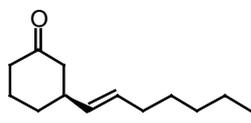


92-97% ee

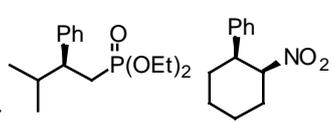


94-97% ee

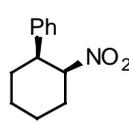
Ar = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-naphthyl



96% ee



98% ee

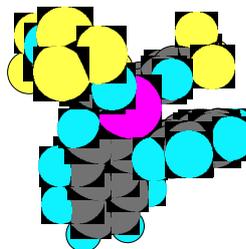
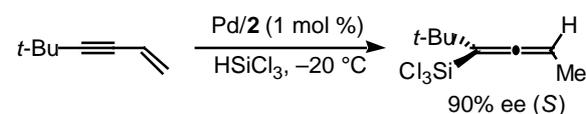
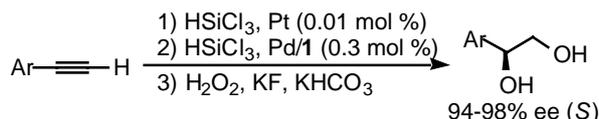
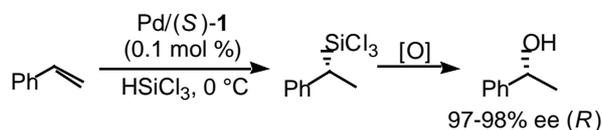


99% ee

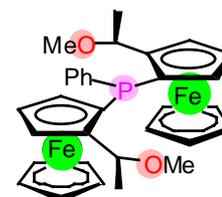
な電子不足オレフィンに対して高収率・高立体的に進行することを見出した<sup>1,2)</sup>。

##### (b) パラジウム触媒によるオレフィン類の不斉ヒドロシリル化反応

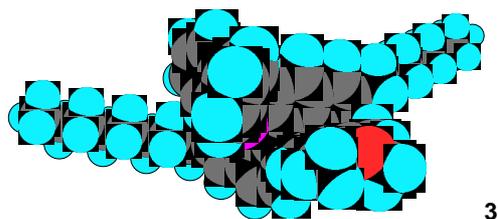
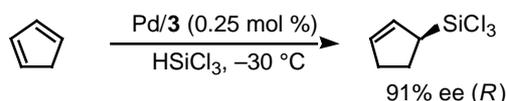
オレフィンの不斉官能基化反応は最もチャレンジングな研究課題の一つである。以下に示すわれわれが開発したパラジウム錯体触媒を用いた不斉ヒドロシリル化は、オレフィンから光学活性なアルコールの合成法として実用的にも優れた方法である。また不斉反応剤としての用途が約束されるアリルシランや軸不斉アレニルシランも合成できた<sup>3)</sup>。この不斉ヒドロシリル化で高い反応性と高い立体選択性を得ることができたのは、軸不斉単座ホスフィン配位子 (MOP) や新規面不斉フェロセニルホスフィン配位子の設計・合成に成功したからである<sup>4)</sup>。



1

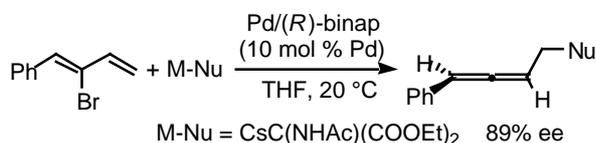


2



### (c) パラジウム触媒によるアリル位不斉アルキル化反応

新規触媒反応としてプロモジエンと求核剤とからのパラジウム触媒アレン合成反応を見出し、この反応の不斉化による軸不斉光学活性アレンの合成にも成功した<sup>5)</sup>。



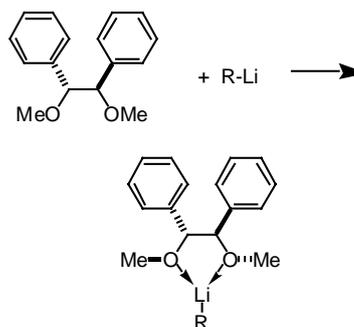
## 2.2 活性有機金属反応剤の不斉触媒反応への取組み手法の開拓

高い反応活性を持つ有機金属類は20世紀の有機合成化学を進展させる原動力の一つであった。しかし、触媒による活性化無しで反応が起こる高活性の故に、不斉触媒反応の求核剤として用いられることが無く、全く勿体ない状態であった。全ての化学種が用いられれば豊かな21世紀の未来が拓けてくるはずである。そのための方法論を、最も高く活性化されているリチウムを例として開拓することに挑戦した<sup>6,7,8)</sup>。

キラルなジエーテルをリチウムの配位子として用いると、有機リチウム類の触媒的不斉共役付加反応が達成できた。キラルなジエーテルにC<sub>2</sub>対称性を持たせると生成物の光学純度は高く、また絶対配置もモデルを基にして予測可能である。触媒量のキラル配位子を用いても不斉共役付加反応が進行した。

この手法は代表的な反応剤であるリチウムエステルエノラートを触媒反応の求核剤として用いることを可能とした。イミンを求電子剤とするとベータラクタムの不斉触媒合成へと展開できた。

炭素求核剤ばかりでなく硫黄、酸素、窒素も求核原子として反応制御が可能である。リチウムばかりでなく亜鉛も銅触媒に置き換えるとキラルアミドホスフィン銅の配位子とし高い不斉選択性でイミンをアルキル化する触媒的不斉付加反応に組み込み可能である。



## 3. 結論

不斉炭素-炭素結合形成反応に代表されるいくつかの新規触媒的不斉合成反応を開発した。これにより有用な光学活性化合物の高効率合成が実現された。

### 主な発表論文

- (1) Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, M. Sakai, and N. Miyaura: "Rhodium-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition of Aryl- and Alkenylboronic Acids to Enones," *J. Am. Chem. Soc.*, **120** [22] (1998) 5579-5580.
- (2) T. Hayashi: "Rhodium-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition of Organoboronic Acids and Their Derivatives to Electron Deficient Olefins," *Synlett*, (2001) 879-887.
- (3) J. W. Han, N. Tokunaga, and T. Hayashi: "Palladium-Catalyzed Asymmetric Hydrosilylation of 4-Substituted 1-Buten-3-yne. Catalytic Asymmetric Synthesis of Axially Chiral Allenylsilanes," *J. Am. Chem. Soc.*, **123** [51] (2001) 12915-12916.
- (4) T. Hayashi: "Chiral Monodentate Phosphine Ligand MOP for Transition-Metal-Catalyzed Asymmetric Reactions," *Acc. Chem. Res.*, **33** [16] (2000) 354-362.
- (5) M. Ogasawara, H. Ikeda, T. Nagano, and T. Hayashi: "Palladium-Catalyzed Asymmetric Synthesis of Axially Chiral Allenes: A Synergistic Effect of Dibenzalacetone on High Enantioselectivity," *J. Am. Chem. Soc.*, **123** [9] (2001) 2089-2090.
- (6) H. Fujihara, K. Nagai and K. Tomioka: "Copper-Amidophosphine Catalyst in Asymmetric Addition of Organozinc to Imines," *J. Am. Chem. Soc.*, **122** [48], (2000) 12055-12056.
- (7) K. Nishimura, M. Ono, Y. Nagaoka and K. Tomioka: "Steric Tuning of Reactivity and Enantioselectivity in Addition of Thiophenol to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters Mediated by a Chiral Ligand," *J. Am. Chem. Soc.*, **119** [52], (1997) 12974-12975.
- (8) H. Fujieda, M. Kanai, T. Kambara, A. Iida and K. Tomioka: "A Ternary Complex-Reagent for an Asymmetric Reaction of Lithium Ester Enolates with Imines," *J. Am. Chem. Soc.*, **119** [8], (1997) 2060-2061.