

平成 21 年 4 月 6 日現在

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2007 -2008  
 課題番号：19750026  
 研究課題名（和文） 新規多官能性キラル配位子群の創出と不斉触媒反応への応用  
 研究課題名（英文） Development of Novel Chiral Multifunctional Ligands and Application to Asymmetric Catalysis  
 研究代表者  
 吉戒 直彦（YOSHIKAI NAOHICO）  
 東京大学・大学院理学系研究科・助教  
 研究者番号：50401170

研究成果の概要：遷移金属原子と典型金属原子に同時に配位しうる，新しい光学活性多座配位子の合成と，不斉触媒反応への応用を行った．アミノ酸から容易に誘導されるアミノヒドロキシホスフィン配位子が，銅触媒と有機亜鉛試薬を用いたアリル位置換反応において極めて高い位置および立体選択性を与えることを見出した．また，本触媒系を含めて，有機銅反応剤によるアリル位置換反応において位置および立体選択性が発現する要因を理論的に明らかにした．

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,500,000	0	1,500,000
2008 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	480,000	3,580,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：不斉合成・有機金属化学・配位子・計算化学

## 1. 研究開始当初の背景

遷移金属触媒による典型金属化合物の付加反応や置換反応は，現在の有機合成化学を支える中核的な炭素骨格構築手法である．これらの反応の効率や選択性を制御するために一般的にとられる手段は，配位子による遷移金属中心の電子状態と立体的環境の調整である．一方，遷移金属のみならず典型金属の性質も反応に大きく影響を与えることは経験的に知られていたが，その分子論的な理解は十分進んでおらず，またこれを積極的に制御し，高活性・高選択的の反応を実現しようとする試みはほとんどなされていなかった．

## 2. 研究の目的

本研究では，遷移金属原子と典型金属原子の空間配置を制御することで，より高度な効率性や選択性が獲得可能になるとの考えのもと，独自の新規触媒系の開発を行う．具体的には，遷移金属原子と典型金属原子に同時に配位し得る新規な多官能性キラル配位子のライブラリを設計・合成し，触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応への適用を検討する．具体的には，遷移金属と典型金属がかかわる触媒反応の代表例として，銅触媒と有機亜鉛試薬によるアリル位置換反応をとりあげ，その位置および立体選択性の精密制御を目指す．本研究を通して，複数の金属原子のかか

わる有機合成反応を精密立体制御するための方法論を確立する。

### 3. 研究の方法

以下に詳細を述べる通り、まず典型的な有機銅反応剤のアリル位置換反応について、反応経路と位置および立体選択性の発現過程を明らかにするため理論計算を用いて検討を行った。次いで、得られた知見を踏まえて、銅触媒による不斉アリル位置換反応のための新規多官能性キラル配位子の設計と開発を行った。

#### (1) 有機銅試薬のアリル位置換反応の反応機構、位置および立体選択性発現要因の解明

最も代表的な有機銅反応剤としてジアルキルクプラートおよびアルキルシアノクプラートをとり上げ、その酢酸アリルとの反応経路について理論的検討を行った。理論計算は Gaussian 03 プログラムを用い、計算方法としてはこれまでの有機銅反応の理論研究に実績のある B3LYP ハイブリッド密度汎関数法、基底関数としては銅について Stuttgart-Dresden の有効内殻ポテンシャルを含む SDD 基底、その他の原子に関して 6-31G(d)基底を採用した。

#### (2) 銅-アミノヒドロキシホスフィン触媒を用いた高選択的アリル位置換反応の開発

アミノ酸をはじめとする天然由来の光学活性化合物から誘導される多官能性ホスフィン配位子のライブラリを合成した。合成した配位子を用い、ハロゲン化アリルやアリルアルコール誘導体を基質として銅触媒と有機亜鉛試薬を用いた不斉アリル位置換反応を検討した。最適化された不斉配位子を用いて、種々の基質の不斉アリル位置換反応を行った。また、上記と同様の理論的手法を用いて反応経路の検討を行い、立体選択性の発現要因を考察した。

### 4. 研究成果

#### (1) 有機銅試薬のアリル位置換反応の反応機構、位置および立体選択性発現要因の解明

有機銅反応剤によるハロゲン化アリルやアリルアルコール誘導体の求核置換反応は、位置および立体選択的炭素-炭素結合生成反応として精力的に開発され、また有機合成に広く利用されてきた。その一方で、本反応の機構および選択性の発現要因の分子論的な理解はされていなかった。本研究では、最も代表的な有機銅反応剤としてジアルキルクプラートおよびアルキルシアノクプラートと酢酸アリルの反応について、反応経路および選択性の発現機構を明らかにした。

まず、ジアルキルクプラートの反応は以下のように進行する。すなわち、銅がオレフィ

ン部位に、リチウムがカルボニル酸素に配位した錯体が生成する。次いで、銅が求核中心として、リチウムがルイス酸として協働的に作用することにより(図 1a)、アセテートの脱離を伴ってπアリル銅(III)中間体が生成する(図 1b)。この中間体はアリル基のα, γ位どちらでも還元的脱離を起こしうる。したがって、本クプラートの反応における位置選択性は、還元的脱離の段階における置換基効果によって支配されることが示された。

一方、アルキルシアノクプラートの反応では、アルキル基とシアノ基の位置関係により、ジアステレオマーの関係にある2つのアセテート脱離の経路が存在する。そのうち、アルキル基が脱離基のトランス位にある経路がエネルギー的に有利であることが分かった。生成するアリル銅(III)中間体は非対称な[σ+π]型構造をとっており(図 1c)、アルキル基とそのシス位にある炭素が還元的脱離を起こすことでγ位置換生成物を与える。本反応の位置選択性は炭素-炭素結合生成の段階ではなく、求核置換(酸化的付加)の段階で決定することが明らかとなった。酸化的付加の段階についての分子軌道解析から、シアノクプラートの反応のγ位選択性は、アルキル配位子がシアノ配位子よりも強いトランス効果を及ぼすことに起因することが示された(図 2)。

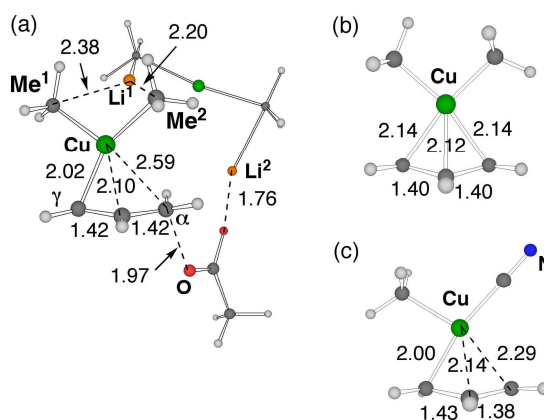


図 1. (a)リチウムジメチルクプラート二量体による酢酸アリル置換の遷移状態, (b)π-アリルジメチルクプラート(III)中間体, (c)アリルシアノメチルクプラート(III)中間体の構造

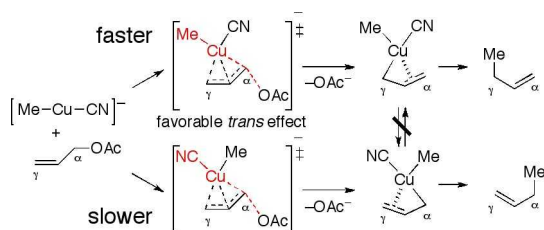


図 2. シアノクプラートと酢酸アリルの位置選択的置換反応の経路

本研究により、これまで定性的にしか説明されてこなかったアリル位置換反応の機構と位置選択性の発現過程について、初めて分子論的描像を与えることができた。銅触媒反応をはじめとして、関連する遷移金属触媒反応の合理的設計への有用な指針となることが期待される。

## (2) 銅-アミノヒドロキシホスフィン触媒を用いた高選択的アリル位置換反応の開発

種々のアミノ酸から誘導した多座ホスフィン配位子をスクリーニングした結果、プロリンから数段階で合成されるアミノヒドロキシホスフィン配位子が、銅触媒と有機亜鉛試薬によるアリルリン酸エステルのアリル位置換反応において高い位置および立体選択性を示すことを見出した。すなわち、塩化銅(II)二水和物と同配位子からなる触媒前駆体の存在下、ジクロロメタン中-78℃においてシナミルリン酸エステル誘導体に対してジエチル亜鉛を作用させると、アリル位置換体が94:6以上の位置選択性、94-97% eeのエナンチオ選択性で得られた(図3)。

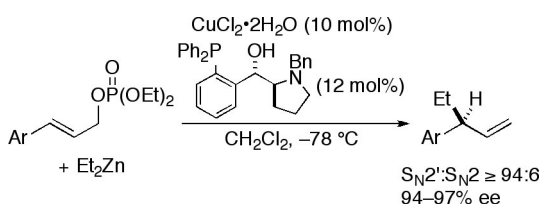


図3. 銅-アミノヒドロキシホスフィン触媒による不斉アリル位置換反応

本反応の経路と選択性発現の要因について知見を得るため、実験系とほぼ同規模の計算モデルを用いて理論計算を行った。その結果、本触媒反応は(1)の量論反応について得られた反応経路と本質的に同様の経路を通って進むことが示唆された(図4)。アミノヒドロキシホスフィン配位子のリン原子は銅へ、窒素原子は亜鉛へと配位し、アルコキシド酸素は両金属を架橋することにより、銅・亜鉛複核金属活性種が生成するものと考えられる。この複核錯体が基質であるアリルリン酸エステルに作用する際、銅が求核中心としてオレフィン部位を、亜鉛がルイス酸中心としてホスフェート酸素原子を協働的に活性化し、ホスフェートの脱離を促進する(図5)。この強固な遷移金属-オレフィン間とルイス酸-ルイス塩期間の二点相互作用が高い立体選択性の発現に寄与していることが示唆された。実際、両エナンチオマーを与える反応経路を検討したところ、計算結果は実験と一致して、実際に得られる異性体を与える経路が有利であることが分かった。

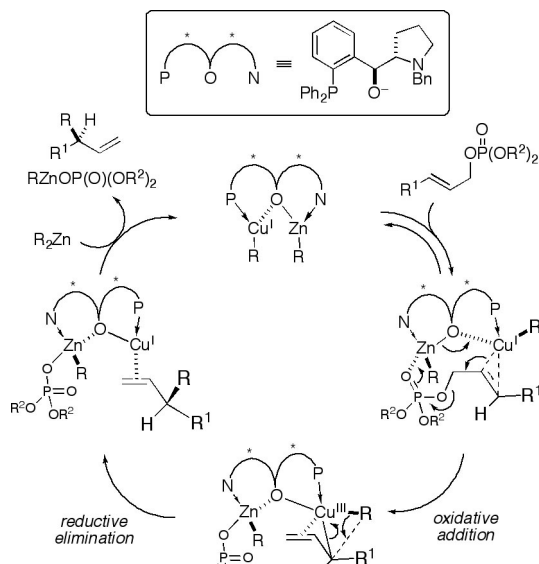


図4. 銅触媒アリル位置換反応の触媒サイクル

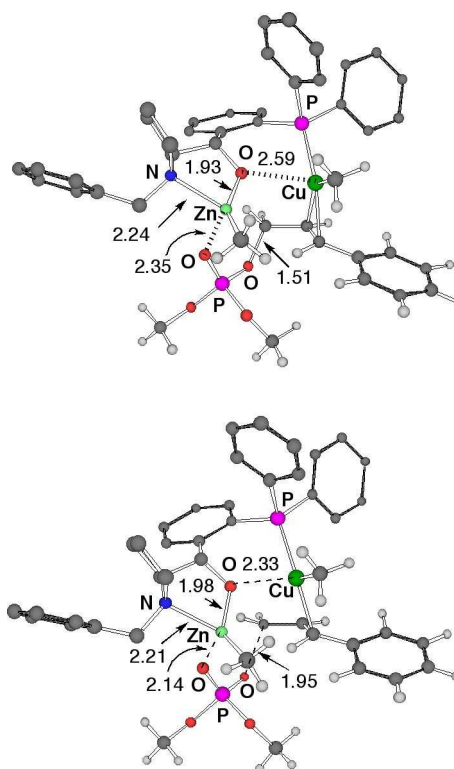


図5. 銅-オレフィンπ錯体(上)および酸化的付加の遷移状態(下)の最適化構造

アリル位置換反応をはじめとして、これまで不斉有機銅触媒反応の機構に関する知見はほとんど得られておらず、その開発は実験的試行錯誤に大きく依存していた。本研究は、今後の銅触媒反応の設計開発を合理的に進める上で有益な知見をもたらすものといえる。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2件)

- (1) N. Yoshikai, K. Miura, E. Nakamura, Enantioselective Copper-Catalyzed Allylic Substitution Reaction with Aminohydroxyphosphine Ligand, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, in press.
- (2) N. Yoshikai, S.-L. Zhang, E. Nakamura, Origin of the Regio- and Stereoselectivity of Allylic Substitution of Organocopper Reagents, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12862–12863.

[学会発表](計 12件)

- (1) N. Yoshikai, Synergy of Transition Metal and Lewis Acid in Copper and Nickel Catalysis: From Mechanistic Study to Reaction Design, Seminar at University of Montreal, July 13, 2007 (Montreal, Canada)
- (2) N. Yoshikai, Synergy of Transition Metal and Lewis Acid in Copper and Nickel Catalysis: From Mechanistic Study to Reaction Design, Seminar at University of Wisconsin-Madison, July 23, 2007 (Madison, USA)
- (3) N. Yoshikai, Bimetallic Synergism in Copper Catalysis: From Theoretical Study to Reaction Design, International Symposium on Molecular Theory for Real Systems, July 28, 2007 (Kyoto, Japan)
- (4) 吉戒直彦, 松田広和, Alakananda Hajra, 中村栄一, 遷移金属-典型金属協働作用に基づく炭素-炭素結合生成反応の開発, 日本化学会第1回関東支部大会, 2007年9月27日(東京)
- (5) N. Yoshikai, Design of Copper and Nickel Catalysis Based on Cooperative Effect of Transition Metal and Lewis Acid, International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2007, December 18, 2007 (Singapore)
- (6) N. Yoshikai, Activation of Unreactive Carbon-Halogen and Carbon-Hydrogen Bonds by Transition Metal Catalysis of Nucleophilic Organometallics, Seminar at Nanyang Technological University, September 9, 2008 (Singapore)
- (7) N. Yoshikai, Activation of Unreactive Carbon-Halogen and Carbon-Hydrogen Bonds by Transition Metal Catalysis of Nucleophilic Organometallics, Seminar at Columbia University, December 5, 2008 (New York, USA)

- (8) N. Yoshikai, Activation of Unreactive Carbon-Halogen and Carbon-Hydrogen Bonds by Transition Metal Catalysis of Nucleophilic Organometallics, Seminar at Boston College, December 8, 2008 (Boston, USA)

- (9) N. Yoshikai, Activation of Unreactive Carbon-Halogen and Carbon-Hydrogen Bonds by Transition Metal Catalysis of Nucleophilic Organometallics, Seminar at Massachusetts Institute of Technology, December 9, 2008 (Boston, USA)

- (10) N. Yoshikai, Activation of Unreactive Carbon-Halogen and Carbon-Hydrogen Bonds by Transition Metal Catalysis of Nucleophilic Organometallics, Seminar at University of Michigan, December 11, 2008 (Ann Arbor, USA)

- (11) N. Yoshikai, Activation of Unreactive Carbon-Halogen and Carbon-Hydrogen Bonds by Transition Metal Catalysis of Nucleophilic Organometallics, Seminar at University of Chicago, December 12, 2008 (Chicago, USA)

- (12) N. Yoshikai, Activation of Unreactive Carbon-Halogen and Carbon-Hydrogen Bonds by Transition Metal Catalysis of Nucleophilic Organometallics, Seminar at University of Pennsylvania, December 15, 2008 (Philadelphia, USA)

[図書](計 1件)

- (1) E. Nakamura and N. Yoshikai, "Theory of Organocopper-mediated Reactions" in *Chemistry of Organocopper Compounds* (Eds.: Z. Rapoport and I. Marek), Wiley, 2009, in print.

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉戒 直彦 (YOSHIKAI NAOHIKO)  
東京大学・大学院理学系研究科・助教  
研究者番号: 50401170

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者