

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2006～2009

課題番号：18350049

研究課題名(和文) 新規精密設計不斉触媒を用いる還元型炭素骨格構築法の総合的展開

研究課題名(英文) Reductive Construction of Carbon Skeleton with Newly Designed Asymmetric Catalysts

研究代表者：

西山 久雄(NISHIYAMA HISAO)

名古屋大学・工学研究科・教授

研究者番号：40135421

研究成果の概要(和文)：新しい遷移金属還元種を鍵とする、大量合成に耐えうる実践的な力量ある炭素分子骨格構築法ならびに官能基変換法を開発することを目的としている。オリジナルオキサゾリン配位の高原子価錯体を用いヒドロシランや水素で活性化された還元種を起点にしてオレフィン、不飽和エステル、エノンなどを還元しその場生成するエノラートをアルデヒド等で捕捉することにより目的反応を達成する。また、同時にジアステレオおよびエナンチオ選択性を達成する。

研究成果の概要(英文)：New synthetic method of carbon skeletons and functional transformation has been examined with designed transition metal species, which has chiral oxazoline ligands. Via intermediates activated by silane or hydrogen, coupling reaction of esters or enones with aldehydes was promoted to form optically active compounds with diastereo- and enantio-selectivities.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	9,600,000	2,880,000	12,480,000
2007年度	3,000,000	900,000	3,900,000
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
総計	15,600,000	4,680,000	20,280,000

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：不斉合成・反応

## 1. 研究開始当初の背景

有機合成における究極の目標は、極微量の触媒で常温・常圧で100%で進む高原子効率ならびに省エネルギープロセスであり、また生体内反応に学ぶ(バイオインスパイアード)反応として余分な廃棄物を出さずに、目的物を思うままの量だけ合成できるようになることと考えられる。さらに不斉合成となると、さらなるハードルが待ち受けている。不斉触媒を用いる不斉合成は、シャープレス教授・ノールス博士・野依教授等のノーベル賞受賞で世の脚光を浴びたが、さきに述べた理想的な反応へと導くには学術・技術のレベ

ルのさらなる向上が望まれる。また、近年の電子材料における液晶材料の需要や医薬品におけるキラルシフトに相まって、21世紀において光学活性物質が益々望まれる化合物群であることは間違いない。この背景をもとに社会の要求に答えるべく、超効率精密設計不斉分子触媒を創出することが本研究の最終目標である。

## 2. 研究の目的

新しい遷移金属還元種を鍵とする、大量合成に耐えうる実践的な力量ある炭素分子骨

格構築法ならびに官能基変換法を開発する。特に、オリジナル修飾剤と後周期遷移金属を用いた触媒的合成反応の開発を目指していく。特に、ここで扱う反応は、電子豊富な還元状態にある金属錯体の反応性に着目し、ここから起動させる反応と連続的に起こす新規反応を研究するものである。真に、合成用触媒として活用できるものを設計する方針とする。

典型元素水素化物の還元剤の併用によって生成する金属還元種を用いてオレフィン骨格をヒドロメタル化して始まる一連の還元・アルキル化を中心に炭素骨格を合成する高原子効率な方法の創出を総合的に研究するものである。すなわち、不斉金属触媒による「還元的炭素結合形成」の新規な方法論を提供する。例えば、触媒的還元アルドール反応、触媒的還元向山アルドール反応、触媒的還元マニッヒ反応、ならびにそれらの分子内反応などへ展開する。また、新規なアセチレンおよびオレフィンへの還元的付加を起点とした、極性官能基への付加反応を展開する。新規反応を組み合わせた連続的・反復的・複雑な有機分子を一挙に効率的に合成する経路を開発する。原料基質には、市販の大量に入手できるものを選び、ファインケミカル合成の原料基質となりうる可能性のあるものとする。

一方、修飾剤配位子としては、光学活性アミノ酸を原料とした不斉オキサゾリン骨格を二つもつ三座配位子を中心に短工程で合成できるものとする。また、比較としてすでに報告されている N, N, N 型で中心が共有結合（すなわちアミド）である配位子を合成し、種々反応性の違いを検討し触媒設計の指針とする。置換基による多様性を発揮させ、種々の官能基を有する新規で綿密な設計に基づく金属修飾剤を設計合成する。新修飾剤は、それだけで広く他研究者が利用できるポテンシャルを有するものを開発する。

さらに、種々の遷移金属錯体として、ロジウム、コバルト、イリジウム、ルテニウムを候補として錯体調製を検討し、新規な分子変換素子とする。同じく、広く他研究者がさまざまな反応に応用できるポテンシャルを有する汎用性のあるものを目指す。

### 3. 研究の方法

基本原料である、安価なイソフタル酸原料にして天然アミノ酸を原料として得られるアミノアルコール基を導入して、オキサゾリン環を有する N, C, N 配位子 (BOP) を合成する。また、比較 N, N, N 型配位子 (BOPA) は、市販のビス-2-カルボキシフェニルアミンを原料にしてオキサゾリン基を導入する方法で合成する。また、4, 6-ジメチルイソフタル

酸からベンゼン環部にメチル基を有する誘導体を合成する。さらに、5-ニトロ、5-アミノ、5-メトキシイソフタル酸からパラ置換誘導体を合成する。さらに、それぞれオキサゾリン部分はイソプロピル、ブチル、フェニル、ベンジル等の官能基を有する誘導体を合成する。このため、パーソナル自動合成装置（周辺機器付き）を必要とする。コンビナトリアルな合成経路をとることが出来る。合成した N, C, N 型多様性修飾剤と種々無機金属塩との反応を検討し、上記金属錯体を得る。例えば塩化ロジウム、塩化ルテニウム、塩化イリジウム、塩化パラジウム、塩化白金、塩化ニッケル等である。錯体の同定には NMR および X 線結晶解析を用いる。そのために、現有設備 NMR (300 MHz) と学内共同利用施設の X 線結晶解析装置を利用する。これらの測定により、配位子がどの部位と強く結合あるいは、完全な配位構造をとれるのかを明らかにする。

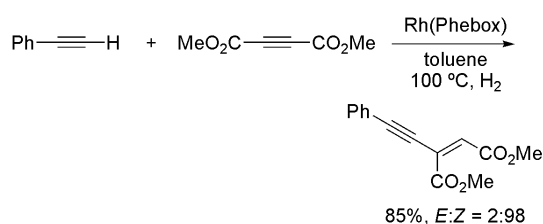
不斉触媒反応への展開では、還元的アルドール反応を検討する。還元型連続 C-C 結合生成反応 (1) 不斉還元的アルドール反応。すでに、アクリル酸エステルとアルデヒドの不斉還元アルドールでは、アンチ選択的、高エナンチオ選択的反応を報告しているため、β位の不斉共役還元と組み合わせると、3点に不斉点を一挙に導入することができると考えられる。すべてアンチ体の立体化学を有する生成物を特異的に合成できるものと考えている。(2) 不斉還元的マニッヒ型反応。現在検討中であり、反応が速やかに進行することを突き止めている。β-アミノ酸エステルのアンチ体の高ジアステレオ選択的かつエナンチオ選択的反応が開発できるものと考えている。新規な β-ラクタム合成法に展開を試みる。

### 4. 研究成果

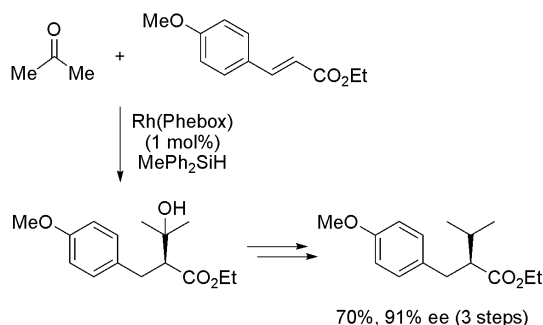
(1) 光学活性ロジウムビスオキサゾリニルフェニル-ロジウム錯体を用いヒドロシラン類を水素供与体とした共役還元において、α、β-不飽和アルデヒドの選択的な還元が進行する反応系を見いだした。β、β-二置換不飽和アルデヒドの不斉共役還元にも成功し 91%エナンチオ選択を得た。β-位の不斉炭素を有する光学活性アルデヒドの合成法として有機合成的に有用である。

(2) ロジウムビスオキサゾリニルフェニル-ロジウム錯体は、アセチレン類を活性化しアセチリドを生成することから、アセチリドの電子不足二置換アセチレンへの付加反応を検討したところ良好な収率で付加し、置換マレイン酸エステルが得られることを見いだした。触媒反応の鍵中間体であるアセチリド錯体とビニル錯体の単離と同定を行い、反

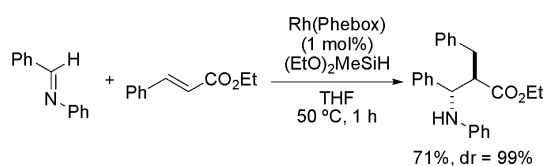
応機構を解明した。また、水素存在下で反応が促進される現象を見だし、ヒドリド錯体が関与していることを示すことができた。立体選択的なマレイン酸エステル誘導体の合成法として有機合成的に有用であると考えられる。



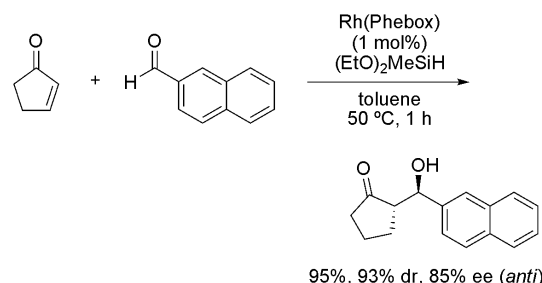
(3) 既に、アクリル酸エステルとアルデヒドでの還元的カップリング反応に成功しており、受容体がアルデヒドからケトンまで幅広く利用できることを明らかにした。種々置換基を有する配位子を合成することにより、立体選択性を向上させる触媒ライブラリーを構築できた。特に、ケイ皮酸エステルを共役還元しベンズアルデヒド誘導体に還元的アルドール反応にて付加させた後、β位ヒドロキシ基を還元的に除去することにより光学活性ジヒドロケイ皮酸エステルを高エナンチオ選択的に合成することに成功した。α位の不斉点を有する生理活性有機化合物にもなりうる光学活性脂肪族エステル合成への経路を拓いたものと考えられる。



(4) 不斉還元的マニッヒ反応を検討したが、イミンへの付加ではエナンチオ選択性を発現できなかった。しかし、その場で発生するシリルエノラートを求核剤とする新規なマニッヒ反応へ展開することができた。本反応では、置換β-アミノエステル類を高アンチ選択的に合成することができるので有機合成的に有用である。



(5) 環状α、β-不飽和ケトンの共役還元から生成するエノラート種を利用したアルデヒドへの還元アルドール反応では、光学活性ロジウム触媒を用いることによって、高エナンチオ選択的かつジアステレオ選択的なβ-ヒドロキシケトンの合成を達成した。また予備的であるが、鎖状α、β-不飽和ケトンも反応基質として利用できることを見出した。



(6) 新規 N2S2 配位子を設計し、亜鉛触媒の組み合わせによるヒドロシリル化還元を検討した。具体的には、光学活性ジアミン誘導体に、チオフェン骨格を有する部分構造を導入した四座配位子である。まず、配位子の無い酢酸亜鉛のみで活性があることを見出した。さらに光学活性 N2S2 配位子の添加により、ケトン類の還元において光学活性二級アルコール類を90%を越えるエナンチオ選択性を達成した。生体にやさしい亜鉛を触媒量用いる不斉還元法として注目できる。

(7) 環状ケトンならびに環状不飽和ケトンをエノラート源とし、受容体を芳香族アルデヒドとした直接的カップリング反応に対して、ビスオキサゾリニルフェニルロジウムアセテート錯体が触媒として有効であることを発見した。すなわち、ロジウムアセテート骨格の塩基性により、ケトン類からその場でエノラートを発生させ、系内に存在するアルデヒドに求核反応させるものである。高いアンチ選択性とエナンチオ選択性を達成した。金属錯体の塩基性と不飽和座をルイス酸として利用する新規な触媒系であると考えられる。本反応は、先に見出した還元的アルドール反応の、代替反応として有用である。さらに、不飽和エノンからは、位置選択的なジエノラート生成が可能となり、不飽和部分を残したアルドール体の生成に成功した。

(8) ビスオキサゾリニルイリジウム錯体の合成にも成功した。芳香族炭化水素ならびに脂肪族炭化水素のCH結合をイリジウム上を起こすことに成功した。単結晶X線構造解析にも成功し、炭素-イリジウム結合の生成を証明した。本錯体は新規な触媒として期待できるものである。

## 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6件)

- ① T. Shiomi, T. Adachi, J. Ito, H. Nishiyama, Intermolecular Antiselective and Enantioselective Reductive Coupling of Enones and Aromatic Aldehydes with Chiral Rh(Phebox) Catalysts, *Org. Lett.*, 11, 1011-1014 (2009), 査読有
- ② T. Inagaki, Y. Yamada, L. T. Phong, A. Furuta, J. Ito, H. Nishiyama, Catalytic Hydrosilylation of Carbonyl Compounds with Zinc(II) Acetate: Asymmetric Induction Collaborated with N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> Ligands, *Synlett*, 257-259 (2008), 査読有
- ③ J. Ito, M. Kitase, H. Nishiyama, Cross-Coupling of Alkynes Catalyzed by Phebox-rhodium Acetate Complexes, *Organometallics*, 26, 6412-6417 (2007), 査読有
- ④ T. Hashimoto, T. Shiomi, J. Ito, H. Nishiyama, Asymmetric Synthesis of  $\alpha$ -Chiral Dihydrocinnamates by Catalytic Reductive Aldol Coupling and Subsequent Dehydroxylation, *Tetrahedron*, 63, 12883-12887 (2007), 査読有
- ⑤ H. Nishiyama, J. Ishikawa, T. Shiomi, Diastereoselective reductive Mannich-type coupling of acrylates and aldimines with Rh(Phebox) catalyst, *Tetrahedron Lett.*, 48, 7841-7844 (2007), 査読有
- ⑥ K. Kanazawa, H. Nishiyama, Conjugate Reduction of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes with Rhodium (bisoxazolinyphenyl) Catalysts, *Synlett*, 3343-3345 (2006), 査読有

[学会発表] (計9件)

- ① 金田智子、伊藤淳一、西山久雄、NCNピンサー型イリジウムアセテート錯体による炭素-炭素結合の活性化、第56回有機金属化学討論会、平成21年9月11日、同志社大学。
- ② 足立隆浩、塩見拓史、伊藤淳一、西山久雄、Rh(Phebox)触媒を用いるエノン類の不斉還元アルドールカップリング、日本化学会第89春季年会、平成21年3月29日、日本大学。
- ③ 伊藤淳一、宮川剛志、氏家諭史、北瀬恵、細川さとみ、西山久雄、8, 9族遷移金属からなるNCNピンサー型錯体の合成と

反応、第55回有機金属化学討論会、平成20年9月29日、大阪府立大学。

- ④ 北瀬恵、伊藤淳一、西山久雄、Phebox-Rh Acetate Complex Catalyzed Cross-Coupling of Alkynes、ICOMC2008、平成20年7月14日、University of Rennes, France。
- ⑤ 西山久雄、橋本徹、足立隆浩、塩見拓史、Asymmetric Reductive Aldol Coupling with Bisoxazolinyphenyl-Rhodium Complexes、ICOMC2008、平成20年7月14日、University of Rennes, France。
- ⑥ 北瀬恵、伊藤淳一、西山久雄、Rh(Phebox)アセテート錯体によるアルキン類の活性化、日本化学会第88回春季年会、平成20年3月28日、立教大学。
- ⑦ 橋本徹、西山久雄、Rh-Phebox触媒を用いた還元アルドール反応による三連続不斉炭素を有する $\beta$ -ヒドロキシエステルの立体制御、日本化学会第88回春季年会、平成20年3月30日、立教大学。
- ⑧ 石川準二、塩見拓史、西山久雄、Rh-Phebox触媒を用いたアンチ選択的還元マンニッヒ反応、日本化学会第88回春季年会、平成20年3月30日、立教大学。
- ⑨ 菊池淳、井上寛子、西山久雄、光学活性ロジウム錯体を用いた触媒的不斉アルドール反応、日本化学会第87回春季年会、平成19年3月27日、立教大学。

[図書] (計1件)

- ① H. Nishiyama, T. Shiomi, Reductive Aldol, Michael, and Mannich Reactions, "Top. Curr. Chem.: Metal Catalyzed Reductive C-C Bond Formation", Ed. M. J. Krische, Springer-Verlag, Berlin, 279, 105-137 (2007).

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

西山 久雄 (NISHIYAMA HISAO)  
名古屋大学・大学院工学研究科・教授  
研究者番号：40135421

### (2) 研究分担者 なし

### (3) 連携研究者 なし