

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2007~2010

課題番号：19105002

研究課題名(和文) 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

研究課題名(英文) **Advanced Control of Catalytic Activity and Stereoselectivity in Catalytic Asymmetric Reactions**

研究代表者

林 民生 (HAYASHI TAMIO)

京都大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：00093295

研究成果の概要(和文)：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高機能不斉配位子の開発を目指した。従来型のリン原子や窒素原子を配位部位とする不斉配位子ではなく、オレフィン部位で金属に配位するキラルな骨格をもつジエンなど全く新しい不斉配位子の開発を行なった。キラルジエン配位子は特にロジウムやイリジウムを触媒とする炭素-炭素結合形成反応で極めて高い触媒活性と立体選択性を示した。

研究成果の概要(英文)：One of the most important subjects in studying asymmetric catalysis is development of new chiral ligands which have both high catalytic activity and high enantioselectivity. We have successfully developed an entirely new type of chiral ligands which have olefins as coordinating functionalities to metal catalysts. Among them, chiral diene ligands showed great performance in terms of both catalytic activity and enantioselectivity in rhodium- and iridium-catalyzed asymmetric carbon-carbon bond forming reactions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	0	0	0
2007年度	27,800,000	8,340,000	36,140,000
2008年度	19,100,000	5,730,000	24,830,000
2009年度	19,100,000	5,730,000	24,830,000
2010年度	19,100,000	5,730,000	24,830,000
総計	85,100,000	25,530,000	110,630,000

研究分野：有機化学

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，キラルジエン配位子，触媒活性，不斉付加反応，不斉重合

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

が求められていた。

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. 研究成果

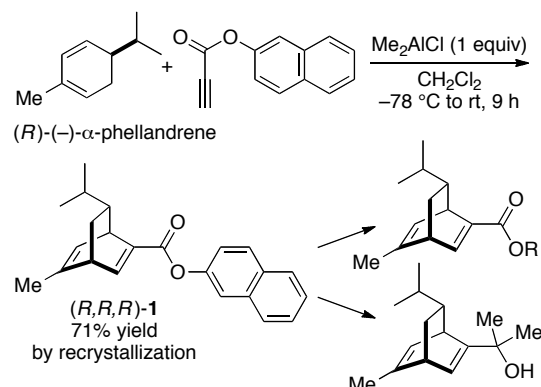
研究代表者らは、この基盤研究(S)を開始する3年前の2003年に世界に先駆けてキラルジエン配位子を報告した。ノルボルナジエンやビシクロオクタジエンを基本骨格とし、 C_2 対称型になるように置換基を導入したものである。これらは、特にロジウム触媒による不斉付加反応でその高い能力を示した。その後、スイス、米国、中国、フランス、オランダ、英国、などからも類似の構造をもつキラルジエン配位子が次々と報告され、この研究分野は世界的に活況をおびてきた。この基盤研究(S)により様々な研究成果が得られたが、最も大きな成果はやはりキラルジエン配位子とその関連分野にある。その中から、代表的な研究成果を以下に紹介する。

(1) キラルジエン配位子の新しい簡便な合成ルートの確立

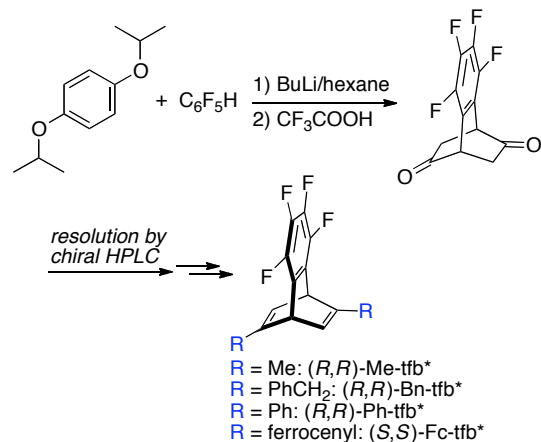
キラルジエンはその不斉配位子として有効性が広く認識されるにつれてその需要が増大しつつあるが、その合成法はまだ完成度が低く改良の必要があった。従来の合成ルートは多工程を必要とし、また多くの場合ラセミ体の光学分割が含まれていた。

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エステルとルイス酸(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((*R,R,R*)-1)が高選択的に生成した。このジエンは反応混合物の再結晶により容易に高収率で単離できる。入手容易な原料から一段階の反応でキラルジエンが合成できたことになる。2-ナフトール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、エステル交換により他のエステルに変換したりまた例えばメチルリチウムと反応させて第三級アルコールとすることもできる。



テトラフルオロベンザインとベンゼン誘導体の[4+2]環化付加反応により容易に得られるテトラフルオロベンゾバレン(tfb)骨格をもつキラルジエン配位子の合成にも成功した。この tfb*キラルジエン合成にはラセミ体の光学分割を必要とするが、入手容易かつ安価な市販の原料から比較的短工程で合成できるキラル配位子である。また C_2 対称構造をもつため立体化学制御機構の解明にも好都合である。

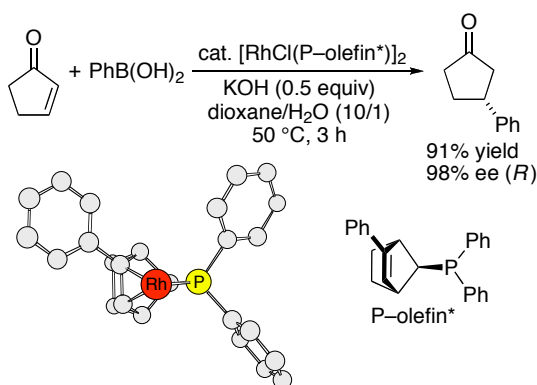


これらのキラルジエン配位子を用いた不斉触媒反応については項目(3)でいくつか例を挙げて解説する。

(2) 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

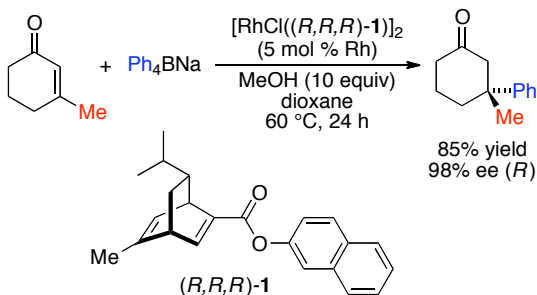
キラルジエンは高い触媒活性と高い立体選択性を遷移金属錯体触媒に付与することができる新しい配位子であるが、弱点として配位力がホスフィン配位子に比べて弱いことがあげられる。そのため、ジエン配位子が触媒金属から解離して触媒が活性を失う場合があった。ジエンとビスホスフィンのハイブリッド型の配位子としてホスフィン-オレフィン配位子の光学活性体合成に成功し

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個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.

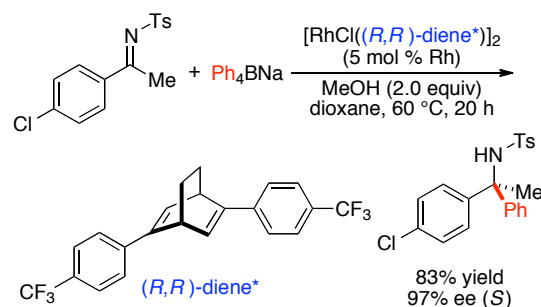


(3) キラルジエン配位子を用いて初めて実現できた新しい不斉触媒反応

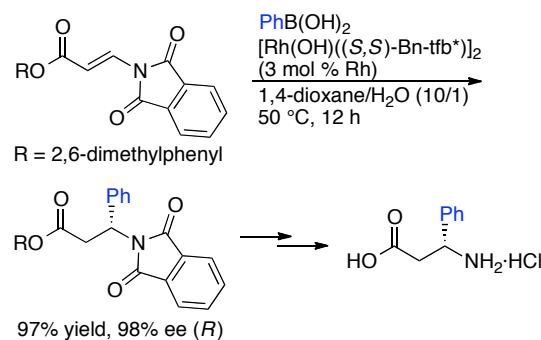
ロジウム錯体触媒を用いた共役エノンへの有機ボロン酸の不斉付加反応は, われわれの最初の報告(1998年)以来世界中で活発に研究されてきた. 特に2-シクロヘキセノンへのフェニルボロン酸の付加反応は *binap* に代表される様々な不斉ホスフィン配位子存在下で高収率かつ高エナンチオ選択的に進行する反応として今では新しい不斉配位子の効果を調べるための *bench mark* 反応として使われるほどである. しかしながら, β 位に二つの置換基をもつ共役エノンは反応性が低いため, たとえば3-メチル-2-シクロヘキセノンへのロジウム触媒不斉付加の例はなかった. *Diels-Alder* 反応により容易に合成できるキラルジエン配位子(*(R,R,R)*-**1**)と Ph_4BNa を組み合わせると, 高収率かつ高エナンチオ選択的に不斉付加が進行し, 他の方法では合成困難な4級不斉炭素を β 位にもつカルボニル化合物が得られた. 同じ反応条件下でジエン配位子をホスフィン配位子に入れ替えると付加反応は全く進まない.



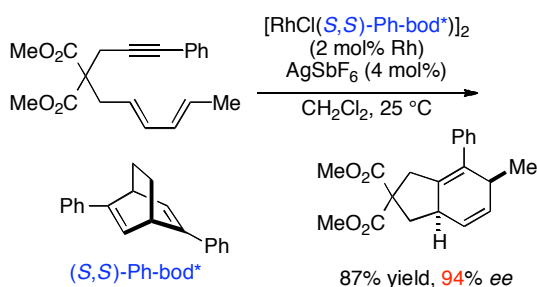
キラルジエン配位子と Ph_4BNa を用いる同様の反応条件下でケトンイミンのロジウム触媒不斉フェニル化も進行し, 4級炭素で置換されたアミンが高いエナンチオ選択性で生成することが分かった. 反応条件を少し工夫すると Ph_4BNa に替わり PhBF_3K も使用することができる. これらの反応もやはり *binap* のようなホスフィン配位子とするロジウム触媒では全く進行しない.



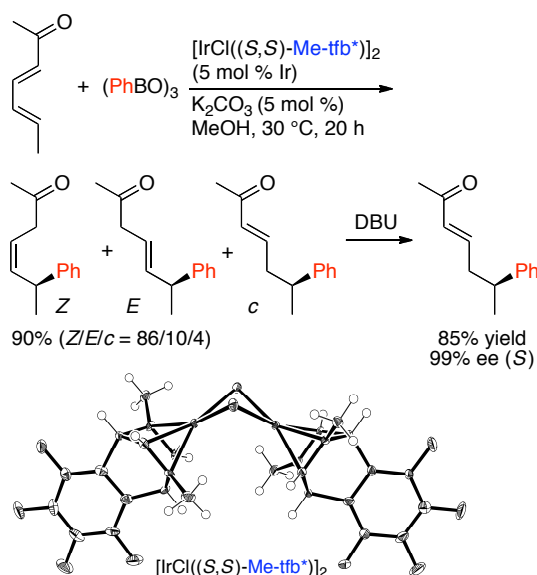
β -アリール置換 β -アミノ酸の触媒的不斉合成を企てた. アミノ基の保護基の一つであるフタルイミノ基を β 位にもつアクリル酸エステルの不斉共役アリール化によりその不斉合成が可能ならばであるが, *binap* など従来の不斉配位子を用いると, 実際にはフタルイミノ基が脱離して桂皮酸エステルが副生成物として多量に生成する問題点があった. この副反応問題はキラルジエン配位子を用いることにより解決できた. 特に *tfb* タイプのジエン配位子が適しており, *(S,S)*-*Bn-tfb* を用いることにより定量的な収率で β -アリール- β -アミノ酸が不斉合成できた.



キラルジエン配位子はロジウム触媒と組み合わせると, 有機ホウ素化合物の不斉付加反応に専ら用いられ高い触媒活性と高い立体選択性を示してきたが, [4 + 2]環化付加反応でも高機能を発揮する. 下に示す環化付加反応では, ジエンを配位子とするロジウム触媒はビスホスフィン配位子とするものに比べて100倍以上の触媒活性を示した. キラルジエン配位子を用いることにより, この反応でも高い触媒活性とエナンチオ選択性が実現できた.



キラルジエンはロジウム触媒の配位子として不斉アリール化を中心とした不斉付加反応に用いられてきたが、イリジウム触媒とも組み合わせることができる。イリジウム触媒特有な反応として有機ホウ素試薬の共役ジエンへの1,6-付加反応がある。下記のジエンの反応にロジウム触媒を用いると1,6-付加と1,4-付加が非選択的に同時に進行するが、イリジウム触媒では1,6-付加のみとなる。キラルジエン(S,S)-Me-tfbを用いると不斉1,6-付加反応が高いエナンチオ選択性で進行した。



ロジウム/キラルジエン触媒を用いると、ここに紹介してきた反応の他にも様々な触媒的不斉合成が実現できた。ジアゾマロン酸エステルによるアルケンの不斉シクロプロパン化、1,6-エンインの環化異性化、β-アルキニル置換共役エナミドへの不斉1,6-付加による軸不斉アレンの合成、アリールアセチレンの不斉重合によるらせんポリマーの合成などである。これらの不斉反応は、旧来のホスフィン配位子とする触媒系では目的とする反応自身が進行せず、キラルジエン配位子を用いて初めて実現したものである。

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 83 件)

- ① Rhodium-Catalyzed Asymmetric Arylation of *N*-Tosyl Ketimines. Shintani, R.; Takeda, M.; Tsuji, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13168-13169. 査読有
- ② Rhodium-Catalyzed Enantioselective 1,6-Addition of Arylboronic Acids to Enynamides: Asymmetric Synthesis of Axially Chiral Allenylsilanes. Nishimura, T.; Makino, H.; Nagaosa, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12865-12867. 査読有
- ③ Asymmetric Cyclopropanation of Alkenes with Dimethyl Diazomalonate Catalyzed by Chiral Diene-Rhodium Complexes. Nishimura, T.; Maeda, Y.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7324-7327. 査読有
- ④ Iridium/Chiral Diene-Catalyzed Asymmetric 1,6-Addition of Arylboroxines to α,β,γ,δ-Unsaturated Carbonyl Compounds. Nishimura, T.; Yasuhara, Y.; Sawano, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7872-7873. 査読有
- ⑤ Chiral Tetrafluorobenzobarrelenes as Effective Ligands for Rhodium-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition of Arylboroxines to β,β-Disubstituted α,β-Unsaturated Ketones. Shintani, R.; Takeda, M.; Nishimura, T.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3969-3971. 査読有
- ⑥ Rhodium-Catalyzed Asymmetric Synthesis of Spirocarbocycles: Arylboron Reagents as Surrogates of 1,2-Dimetalloarenes. Shintani, R.; Isobe, S.; Takeda, M.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3795-3798. 査読有
- ⑦ Chiral Tetrafluorobenzobarrelene Ligands for the Rhodium-Catalyzed Asymmetric Cycloisomerization of Oxygen- and Nitrogen-Bridged 1,6-Enynes. Nishimura, T.; Kawamoto, T.; Nagaosa, M.; Kumamoto, H.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1638-1641. 査読有
- ⑧ Rhodium-Catalyzed Asymmetric Addition of Arylboronic Acids to β-Phthaliminoacrylate Esters toward the Synthesis of β-Amino Acids. Nishimura, T.; Wang, J.; Nagaosa, M.; Okamoto, K.; Shintani, R.; Kwong, F.-Y.; Yu, W.-Y.; Chan, A. S. C.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 464-465. 査読有
- ⑨ Chiral Diene Ligands for Asymmetric Catalysis. Shintani, R.; Hayashi, T. *Aldrichimica Acta* **2009**, *42*, 31-38. 査読有
- ⑩ Sodium Tetraarylborates as Effective Nucleophiles in the Rhodium/Diene-Catalyzed 1,4-Addition to β,β-Disubstituted α,β-Unsaturated Ketones: Catalytic Asymmetric Construction of Quaternary Carbon Stereocenters. Shintani, R.; Tsutsumi, Y.; Nagaosa, M.; Nishimura, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13588-13589. 査読有

- ⑪ 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.* **2009**, *74*, 869-873. 査読有
- ⑫ Simple Chiral Diene Ligands Provide High Enantioselectivities in Transition-Metal-Catalyzed Conjugate Addition Reactions. Okamoto, K.; Hayashi, T.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4387-4389. 査読有
- ⑬ 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.* **2007**, *46*, 7277-7280. 査読有
- ⑭ 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.* **2007**, *129*, 9137-9143. 査読有
- ⑮ 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.* **2007**, *129*, 2130-2138. 査読有
- [学会発表] (計 147 件)
- ① Hayashi, T. “Recent Advances in Rhodium-Catalyzed Asymmetric Addition Reactions”, The 1st North West Organic Chemistry Symposium, Manchester, UK, 2010.7.6
- ② Hayashi, T. “Recent Advances in the Chiral Diene Ligands for Asymmetric Catalysis”, International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals (C&FC 2009), Seoul, Korea, 2009.12.16
- ③ Hayashi, T. “Recent Advances in the Chiral Diene Ligands for Asymmetric Catalysis”, 16th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC 2009), Prague, Czech Republic, 2009.7.16
- ④ Hayashi, T. “Recent Advances in Rhodium-Catalyzed Asymmetric Addition Reactions”, 41st National Organic Chemistry Symposium 2009, Boulder, Colorado, USA, 2009.6.9
- ⑤ Hayashi, T. “Recent Advances in the Rhodium-Catalyzed Asymmetric Carbon-Carbon Bond Formation”, 57th Natural Products Gordon Research Conference, Tilton, New Hampshire, USA, 2008.7.21
- ⑥ Hayashi, T. “Recent Advances in the Rhodium-Catalyzed Asymmetric Carbon-Carbon

Bond Formation”, Bristol Synthesis Meeting 2008, Bristol, UK, 2008.4.15

- ⑦ 林 民生, “新しい不斉環境-キラルジエン配位子”, 日本化学会第 88 春季年会, 立教大学, 東京, 2008. 3. 28
- ⑧ Hayashi, T. “Chiral Diene Ligands for Catalytic Asymmetric Reactions”, The 24th Herbert C. Brown Lectures in Organic Chemistry, Purdue Univ., Indiana, USA, 2007.4.21

[図書] (計 5 件)

- ① Asymmetric Hydrosilylation of Carbon-Carbon Double Bonds. Han, J. W.; Hayashi, T. In *Science of Synthesis, Stereoselective Synthesis 1 - Stereoselective Reactions of Carbon-Carbon Double Bonds*; de Vries, J. G., Ed.; Thieme, 2011; Vol. 2010/7, pp 923-939.
- ② Rhodium- and Palladium-Catalyzed Asymmetric Conjugate Additions. Berthon, G.; Hayashi, T. In *Catalytic Asymmetric Conjugate Reactions*; Córdova, A., Ed.; Wiley-VCH, 2010; Chap. 1, pp 1-70.
- ③ Asymmetric Hydrosilylation of Carbon-Carbon Double Bonds and Related Reactions. Han, J. W.; Hayashi, T. In *Catalytic Asymmetric Synthesis, 3rd Ed.*; Ojima, I., Ed.; Wiley, 2010; Chap. 9, pp 771-798.
- ④ Ligand Design for C-C Bond Formation. Shintani, R.; Hayashi, T. In *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*; Mikami, K., Lautens, M., Eds.; Wiley-VCH, 2007; pp 59-100.
- ⑤ C-E Bond Formation through Asymmetric Hydrosilylation of Alkenes. Hayashi, T.; Yamasaki, K. In *Comprehensive Organometallic Chemistry III*; Crabtree, R. H., Mingos, D. M. P., Eds.; Elsevier, 2007; Vol. 10, pp 815-838.

[その他]

ホームページ等

http://kuchem.kyoto-u.ac.jp/orgchem/Scientific_Research_S.htm

受賞等

- ① 林 民生, 紫綬褒章, 2010
- ② 林 民生, 第 23 回 Khwarizmi 国際賞, 2010 (イラン科学技術研究機構)
- ③ 林 民生, Author C. Cope Scholar 賞, 2008 (アメリカ化学会)
- ④ 林 民生, 2007 年度高砂香料国際賞「野依賞」, 2007 (有機合成化学協会)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

林 民生 (HAYASHI TAMIO)

京都大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号: 00093295

(2)研究協力者

白川 英二 (SHIRAKAWA EIJI)
京都大学・大学院理学研究科・准教授
研究者番号：70273472
西村 貴洋 (NISHIMURA TAKAHIRO)
京都大学・大学院理学研究科・講師
研究者番号：50335197
新谷 亮 (SHINTANI RYO)
京都大学・大学院理学研究科・助教
研究者番号：50372561