

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25620076

研究課題名(和文)環境融和を目指した高性能光学活性1,2-ジオール合成触媒の探索

研究課題名(英文) Survey and Development of Highly Active Catalysts for Environmentally Benign Synthesis of Optically Active 1,2-Diols

研究代表者

西山 久雄 (NISHIYAMA, HISAO)

名古屋大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：40135421

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、毒性の高いオスmium剤使用による方法が唯一であるアルケンからの医薬や機能物質の原料となる光学活性1,2-ジオール合成を、ホウ素試薬と主にキラルロジウムおよび白金、鉄の錯体触媒で実現させようとした。基質範囲を広げるため種々の官能基が共存する中で実施できるものを開発目標とした。不斉多座配位子を合成し、鉄塩を触媒としてケイ皮酸エステルとスチレン等の不斉酸化を試みたが、1,2-ジオールの生成は微量得られたのみにとどまった。一方、ジボリル化して酸化を行う反応を検討したところビスオキサゾリンフェニル配位子を有するロジウム錯体が光学活性ジオール生成に有効であることを見いだした。

研究成果の概要(英文)：In organic synthesis, environmentally benign process has been pursued with no use of toxic materials and non precious metals. In this research, optically active 1,2-diols, which can be used as a starting materials for pharmaceutical and functional materials, can be synthesized by use of osmium salts. We examined asymmetric catalytic reaction with terminal alkenes and N,N,N-ligands. Using some of iron complexes and nitrogen ligands has been tried to obtain a small amount of epoxides and diol. On the other hand, the reaction through diboration followed by oxidation giving diols using chiral rhodium catalysts. Bis(oxazolnyl)phenyl-rhodium complex promoted successfully formation of diols from alkenes. In addition, 3-amino-1,2-diols were synthesized with the same Rh catalysts by using amido-, imide-, and carbamate-alkenes as substrates. Moreover, 1,2-disubstituted alkenes was tried by diboration to give the corresponding diols in good yields.

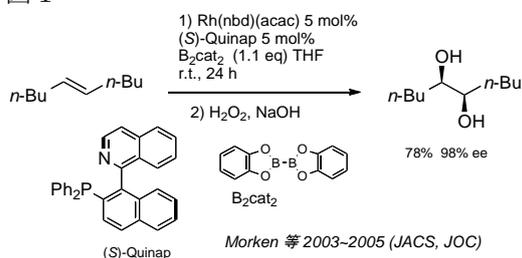
研究分野：Organic synthesis

キーワード：有機合成 不斉合成 光学活性化合物 有機金属 触媒

1. 研究開始当初の背景

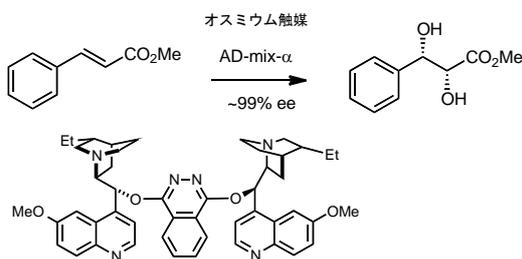
有機合成は、物質合成の原点であり科学技術として普遍性を有する高度な技術である。さらに有機合成において、金属触媒反応で有用物質を合成するにあたり、毒性を排除すること、貴金属から安価な金属への転換等、によって環境に優しい方法の導出が求められている。本申請では、機能性物質や医薬合成へ応用される有機物質、合成中間体の合成に利用できる光学活性1、2-ジオールの環境に優しい不斉合成法の開発を目標にした。原料をアルケンとする反応が有望であり、不斉触媒反応での合成法の開発は米国モルケン教授が抜きん出た成果を挙げている。彼らは、はじめロジウム触媒に取り組んだが(図1)、後に白金触媒を利用し、生成するジボリル化合物を連続的な鈴木カップリングでアリール置換アルコールへと変換している。

図1



別途法では、米国シャープレス教授の不斉オスミウム反応剤が高いエナンチオ選択性を与えるためこれまで利用数が格段に多い。しかしながらオスミウム反応剤は毒性が強く環境融和の反応として使いがたく、ロジウム触媒とともに基質によっては高い選択性を有しているが基質適応範囲や触媒調製、触媒効率など実用性を含め改良の余地が残されている(図2)。

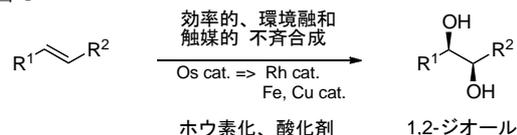
図2



2. 研究の目的

有機合成において、金属触媒反応で有用物質を合成するにあたり、環境に優しい方法の導出が求められている。本研究申請では、毒性の高いオスミウム試薬の使用による方法からの脱却を目指しアルケンからの医薬や機能物質の原料となる光学活性1、2-ジオール合成を、ホウ素試薬と、主にキラルロジウムで実現しようとしている(図3)。

図3



一方、出来る限り高価なロジウムより鉄錯体触媒で可能にしようと試みる計画である。より効率的な系として収率90%以上、光学収率95%以上を初期の数値目標に掲げる。また、反応は実用的であることが重要なので、機能性化合物や医薬、全合成など合成経路で遅い段階での利用が可能であるように、官能基寛容性すなわち種々の官能基が共存する中で実施できるものを探索目標としている。目的遂行のため、新たな不斉配位子を有する新規な錯体の探索も含め、革新的な触媒系を見いだすことも目標としている。すでにロジウム触媒系にて α 、 β -不飽和化合物での不斉モノボリル化に成功した実績から条件によって単純アルケンへのボリル付加が触媒的に起こせるものと考えている。また、ルテニウム触媒もアルケンのエポキシ化とジオール化の触媒となることが知られているので検討の余地があると考えられる。

3. 研究の方法

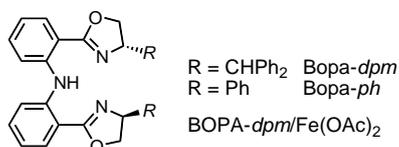
研究実施の流れは、(1) 光学活性ヘテロ元素配位子の合成、ならびに(2) 錯体合成を実施し、構造解析や反応性について金属有機化学的手法によって解明し、(3) 不斉1、2-ジオール化の検討に進み目標を達成する。さらに、配位子と錯体合成を、特にロジウムを主に触媒として検討し、続いて触媒的1、2-ジボリル化活性を検討する。さらに、鉄、ルテニウム、銅の錯体触媒に検討を加える。高い光学収率で1、2-ジオールが得られる条件を見出すため、反応条件や基質特異性の有無について明らかにする。また、基質適応範囲としては、酸素原子や窒素原子を含有する基質も幅広く検討して反応の有用性を示す。さらに、好結果を与える錯体触媒系が発見できれば、理論計算によって触媒サイクルと遷移状態の解明を行う。金属触媒を機能させるためには、適切な配位子が必要であり、反応点近傍の空間の広がりやエナンチオ選択性の関係を明らかにする。米国のシグマン教授の不斉触媒の活性点の近傍の置換基の大きさと不斉誘導の立体パラメータを用いた関連の考察についても検討する。光学活性物質を効率的に生成するためには、立体化学と電子制御が重要である。本研究で合成する配位子は、ヘテロ元素を有する新規な配位子を設計合成する。キラル源としては、光学活性アミノ酸やキラルアミン類を基本とする。合成した配位子を用い各種金属塩との反応により錯体を合成する。得られた錯体は、核磁気共鳴とX線結晶解析(現有設備)によって構造解析し、それぞれ α -ヒドロキシ化や共役ボリル化などの酸化還元反応に

おける活性を検討する。特にロジウム触媒では、三価錯体として合成し、一価への還元状態での反応性や安定性を検討する。

4. 研究成果

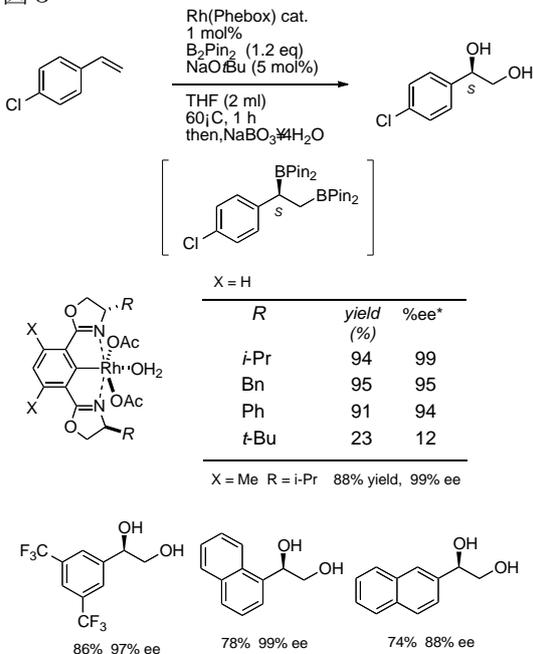
まず最初に環境に優しい触媒系の検討を行った。特に配位子としてビスオキサゾリニルフェニルアミン (BOPA) を鉄塩と組み合わせケイ皮酸エステルおよび *p*-クロロスチレンの不斉酸化を検討したところ 1, 2-ジオール生成はわずかでありエポキシドが少量得られたのみに留まった。酸化剤の検討も行ったが好ましい系を見つけることができなかった。鉄塩とキラルでない三級アミン類を配位子とした系でも同様であり、二重結合が酸化を受けたアルデヒドが観測された。

図 4



一方、別経路として、一旦アルケンをジボリル化をして、連続的に酸化を行ったところビスオキサゾリニルフェニル配位子 (Phebox) を有するロジウム錯体が光学活性ジオール生成に有効であることを見いだした。第 1 段目のジボリル化では塩基の添加が反応を加速するのに必須であることを見いだした (図 5)。

図 5

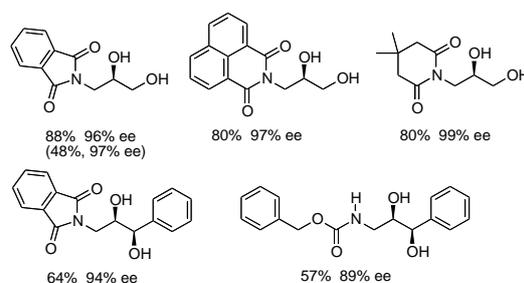


この反応では、連続的に二段階をワンポットで実施できるところにも利点がある。末端アルケンのみであった基質の適応範囲は、含窒素化合物にも適応できることを見だし、三級アミンを有するプロピル基のボリル化

にも適用できることに成功した。

次に、生理活性化合物に多く含まれる含窒素原子の 3-アミノ 1, 2-ジオール骨格合成前駆体である保護基を有するアミノアルケン類への適用した。イミド保護した 1, 2-ジオール 3-アミン類を検討した。(図 6)。エナンチオ選択性は、90%を越える高い値を得ることができた。ボリル基の酸化段階では、反応系がアルカリ性になることでイミド基分解し収率を低下させることが判明したので、酢酸を添加することにより、イミドの酸化段階での分解を阻止し良好な収率を与えた。反応系を弱アルカリ性として、アミド、イミド、カルバメートへの適用に成功した。また、末端アルケンに限定されていた基質の適用範囲で、シンナミル基を有する 1, 2-二置換アルケンからのジオール合成に成功した。スケールアップが可能であるかどうか検討するために g スケールで反応を実施したところ少量スケールと同等の収率と光学収率でジオール体を得ることができた。

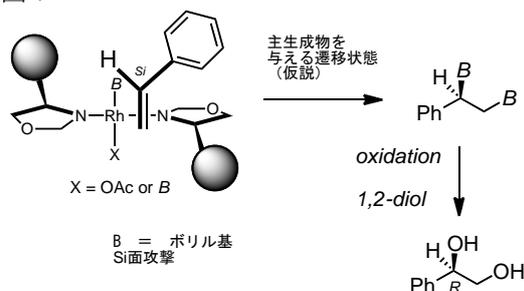
図 6



Rh(Phebox-*ip*) cat. 1 mol%, B₂Pin₂ (1.2 eq), NaOtBu (5 mol%)
THF, 60°C, 1 h then NaBO₃ with acetic acid (3 eq)

不斉ジボリル化の反応機構について、ボロン原子の NMR 測定を行ったところ、Rh 触媒とピナコラートボランが結合した Rh-B 結合のボロンを二重線として観測した。シグナルは、スチレンを添加することによって消失したため、Rh-B 結合を有する中間体であると考えた。その結果をもとに推定できる反応機構を、反応の遷移状態とともに明らかにした。理論計算によって、ジボロンの活性化からアルケンの挿入について明らかにする予定である (図 7)。

図 7



Phebox 触媒の置換基と生成物である 1, 2-ジオールの光学純度の相関について検討したところ Phebox-R (R = Me, Et, *n*-Bu, *i*-Pr)

に対して ee = 61, 83, 95, 99% を与え、チャートン値と log(er) (エナンチオマー比から換算した値) の高い相関が見いだされ、直線自由エネルギー関係が示された。しかし、t-Bu 基については、相関が見られず反応活性サイトが嵩高い t-Bu 基で塞がれているものと考えた。置換基のさらなる検討が必要であると考えられる。

一方、金属をルテニウムに換えて検討を行った。不斉三座配位子ビスオキサゾリニルフェニルアミンと塩化ルテニウムを組み合わせた錯体触媒を調製しスチレン類のジボリル化を検討したが、微量のジオール化合物を得たのみである。配位子に光学活性 NHC を利用したところ、44-81% でジオールを得たがラセミ体であった。不斉誘導が困難であり、配位子の検討が必要である。

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 2 件)

① K. Toribatake, H. Nishiyama, Asymmetric diboration of terminal alkenes with rhodium catalyst and subsequent oxidation: Enantioselective synthesis of optically active 1,2-diols, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, 52, 11011-11015.

DOI: 10.1002/anie.201305181

② K. Toribatake, S. Miyata, Y. Naganawa, H. Nishiyama, Asymmetric synthesis of optically active 3-amino-1,2-diols from N-acyl-protected allylamines via catalytic diboration with Rh[bis(oxazoliny)phenyl] catalysts, *Tetrahedron*, 2015, 71, 3203-3208.

DOI: 10.1016/j.tet.2015.04.011

[学会発表] (計 6 件)

① 鳥嶋賢二・西山久雄、アルケン類の不斉ジボリル化を経由する光学活性 1,2-ジオールの合成法、第44回 中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (平成22年11月2日～3日、静岡大学浜松キャンパス) 1A02

② H. Nishiyama, Asymmetric Synthesis of 1,2-Diols from Alkenes with Rhodium Catalyst via Diboration, *Catalysis & Fine Chemicals 2013* (2013, Dec. 1-5, Beijing, Renmin University of China) (招待講演, IL24, Dec. 3).

③ 宮田卓、鳥嶋賢二、永縄友規、西山久雄、ロジウム触媒による不斉ジボリル化を経由する光学活性3-アミノ-1,2-ジオール合成法の開発、日本化学会第94春季年会 (平成26年3月27日～30日、名古屋大学東山キャンパス) 2B3-36

④ 西山久雄、不斉ロジウム錯体を用いるボリル化とシリル化、平成27年度有機合成化学協会東海支部、若手研究者のためのセミナー (招待講演、平成27年7月11日、名古屋工業大学)

⑤ 西山久雄、光学活性ロジウム錯体の不斉合成触媒としての多機能性、第46回中部化学関係学協会支部連合秋季大会～特別討論会 21世紀を拓く有機化学 (招待講演、平成27年11月7日、三重大学) 1A09

⑥ 麻奥香菜、田丸雅朝、伊藤淳一、西山久雄、不斉触媒反応におけるPhebox-Rh触媒の置換基効果、日本化学会第96春季年会 (2016年3月24日(木)～27日(日)、同志社大学、京田辺キャンパス) 3H7-13

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

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