

多機能な不斉触媒の創製

特集 プロジェクト研究

笹井 宏 明*

Development of Multifunctional Asymmetric Catalysts

Key Words : rare earth, Michael reaction, epoxidation

1. はじめに

生体内において触媒として働く酵素は、酵素を構成する様々なアミノ酸残基の協調的な作用により活性部位に取り込まれた反応基質の配向と活性化を高次に制御し、きわめて穏和な条件下で目的の反応を進行させている。この際多くの酵素では、酵素に含まれている亜鉛や鉄などの金属も機能の発現に重要な役割を担っている。光学活性なアミノ酸を構成要素とするために、酵素では、高度な不斉空間を反映して高い光学純度で生成物を与えることが多い。これに対して、純化学的に合成された一般の不斉触媒を反応活性化機構の観点から酵素と比較すると、分子間反応において片方の基質のみの活性化にとどまっているものがほとんどで、反応基質の配向まで制御している例は極めて限られている。このため、不斉触媒を用いる反応のエナンチオ選択性は必ずしも満足の行くレベルに達していない。また、不斉触媒を用いる場合の反応条件は比較的苛酷であり、無水溶媒中、不活性ガスの雰囲気下で反応を行う例が多い。酵素のような高次制御を不斉触媒において達成できれば、酵素を有機合成反応に利用する場合に問題となる、1) 基質特異性が高く汎用性に欠ける、2) 失活しやすい、3) コストが高い、というような欠点

を克服した新しいタイプの触媒を開発できる可能性がある。このような背景の下に我々は、これまで図1のように複数の金属を構成要素とする不斉触媒の開発を進めてきた。

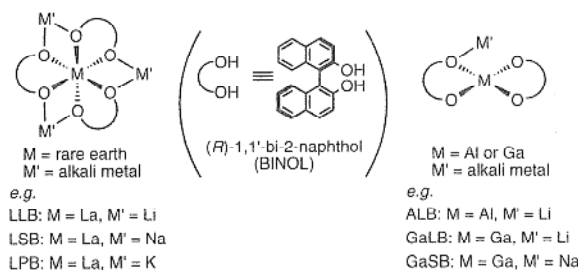


図1 代表的な多機能複合金属不斉触媒の構造

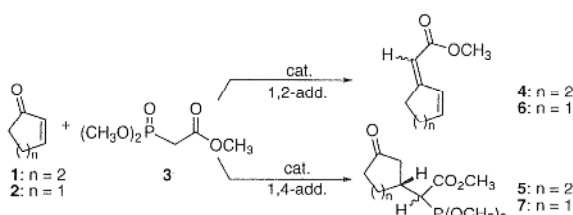
これらの触媒の最大の特徴は、触媒中心の希土類あるいは13族元素がLewis酸として働くと同時に、アルカリ金属-ビナフトキシド部分がBrønsted塩基として働くことである¹⁾。この結果、分子間反応においても両基質の活性化と配向を高次に制御可能となっている。触媒中の金属への配位や水素結合など複数の弱い結合により基質の活性化と配向を同時に制御する点で、生体内触媒である酵素に類似の作用機序であり、これまでにないタイプの不斉触媒である。さらに、これらの触媒に塩基性試剤を添加することにより、触媒活性を大きく向上できることも見出ししている²⁾。本稿では、アルミニウムとリチウムを含む触媒(ALB)に塩基性試剤を添加した第二世代の多機能複合金属不斉触媒(ALB-II)を用いると、エノン類に対してHorner-Wadsworth-Emmons試薬がマイケル付加することを見出したので紹介したい。また、アルカリ金属を含まない希土類-ビナフトール触媒を用いて、エノン類の不斉エポキシ化に成功したので併せて紹介する。

*Hiroaki SASAI
1956年7月4日生
1985年慶應義塾大学大学院工学研究科応用化学専攻博士課程修了
現在、大阪大学・産業科学研究所・機能分子科学研究部門・分子合成化学研究分野、教授、工学博士、有機合成化学
TEL 06-6879-8465
FAX 06-6879-8469
E-Mail sasai@sanken.osaka-u.ac.jp



2. Horner-Wadsworth-Emmons 試薬を マイケル供与体とする触媒的不斉反応³⁾

Trimethyl phosphonoacetate (**3**)は、塩基性条件下、アルデヒドやケトンと反応して炭素-炭素二重結合を生成する代表的な Horner-Wadsworth-Emmons 試薬の一つである。この **3** をエノンと反応させた場合、通常、塩基性試剤では Horner-Wadsworth-Emmons 反応(すなわち 1, 2-付加反応)が進行する(図 2, entries 1~3)。



entry	cat. ^a (10 mol %)	temp. (°C)	time (h)	1,2-add. yield (%)	1,4-add. yield (%)	ee (%) of 8 or 9
1 + 3 → 4 + 5						
1	BuLi	50	120	8	0	-
2	NaO- <i>t</i> -Bu	50	120	9	0	-
3	KO- <i>t</i> -Bu	50	120	8	2	-
2 + 3 → 6 + 7						
4	LSB	50	140	11	19	6
5	ALB	50	140		no reaction	
6	ALB+BuLi	50	140	3	58	98
7	ALB+NaO- <i>t</i> -Bu	50	140	0	64	99
8	ALB+KO- <i>t</i> -Bu	50	140	5	27	89
2 + 3 → 6 + 7						
9	ALB+NaO- <i>t</i> -Bu	rt	72	0	95	95

a: All chiral catalysts were prepared using (*R*)-BINOL.

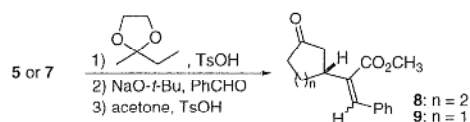


図 2 Horner-Wadsworth-Emmons 試薬のエノン類に対する位置およびエナンチオ選択的な Michael 付加反応

反応の進行にともない酸性のリン酸エステルが副生するので、用いた塩基性試剤が 10 mol % ならば、成績体 **4** は 10 % 以下の収率である。これに対して ALB-II を触媒量用いて反応を行うと、Horner-Wadsworth-Emmons 試薬がマイケル供与体として働き、1, 4-付加反応が高いエナンチオ選択性をもって進行することを見出した(図 2, entries 6~9)。多機能な複合不斉触媒の高次制御により、反応の位置選択性が大きく異なる点は極めて興味深い。この反応は、塩基性試剤によって活性化していない

ALB では全く進行しない。反応機構について検討した結果、ALB-II の構造は、ALB と塩基性試剤との自己集合体であることが示唆された。このことを基にエナンチオ選択性発現のメカニズムを考察すると、図 3 のようになる。すなわち、ALB-II においても、触媒が Brønsted 塩基として働くと同時に、配位不飽和なアルミニウム原子が Lewis 酸として働いて反応を活性化し、位置選択性とエナンチオ選択性を高次に制御している。なお、マイケル成績体の光学純度は化合物 **8** または **9** に導いて決定している。

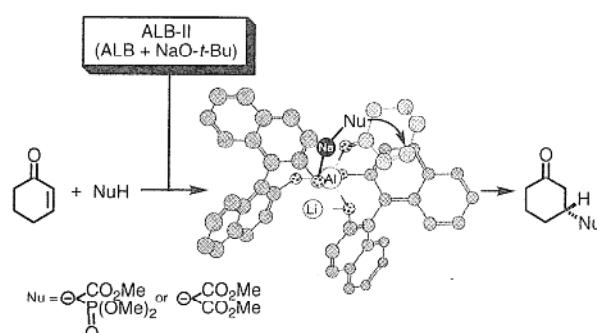


図 3 Michael 反応におけるエナンチオ選択性の起源

3. 希土類-BINOL 錯体を用いる 触媒的不斉エポキシ化反応

アルカリ金属を含まない希土類-BINOL 錯体を触媒として、エノン類の触媒的不斉エポキシ化について検討した。その結果、ランタン錯体を用いてクメンヒドロペルオキシド(CMHP)を酸化剤とする反応系は、芳香族が置換したカルボニルを有するエノン類に有効で、イッテルビウム錯体と *tert*-ブチルヒドロペルオキシド(TBHP)を用いる反応系はアルキル基の置換したエノン類に適切であることを見出した(図 4)^{4, 5)}。

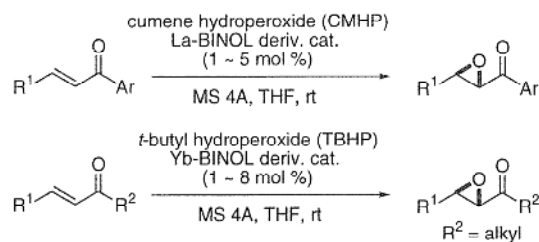


図 4 エノン類の触媒的不斉エポキシ化

エノン類の触媒不斉エポキシ化に関しては、これ

まで汎用性に富む実用的な方法は知られておらず、本触媒を用いて初めて達成できたことになる。本触媒の構造はまだ明らかでないものの、図5のように、両性の希土類金属がLewis酸とBrønsted塩基の両方の役割を担って反応を促進していると考えている。Yb-BINOL触媒では反応系に水を添加すると、触媒活性に向上が認められた。反応系に添加した水は、反応試剤と基質の仲介役として働いているようである。

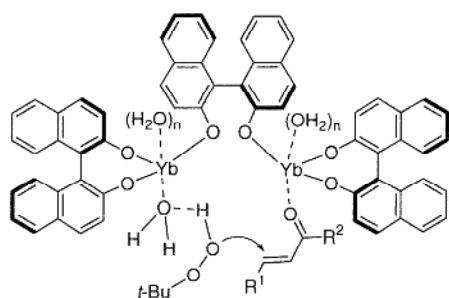


図5 Yb-BINOL触媒によるエノン類の不斉エポキシ化の推定機構

cis-エノンは異性化しやすい事が知られており、実際通常の塩基を用いると、*trans*-エポキシドが優先して生成する。しかし、不斉配位子として3-ヒドロキシメチル-BINOLを用いて触媒を調整し、*cis*-エノンより*cis*-エポキシドを得ることも成功した⁶⁾。代表的な例を図6に示す。

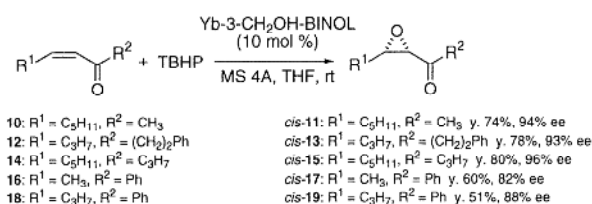


図6 *cis*-エノンの触媒的不斉エポキシ化反応

以上のように、ラセミ体の合成すら困難であったいくつかの反応で、多機能な触媒を用いると、触媒的不斉合成へ展開可能であることを見出した。新たな機能を持つ触媒の創製を目指して今後も検討を続けたい。

4. 謝 辞

本研究は柴崎正勝教授(東京大学大学院薬学系研究科)と共同で行ったものである。多くの研究成果を見い出してくれた荒井孝義博士(阪大産研助手)、渡辺静枝さんをはじめ、共同研究者諸氏に感謝致します。

5. 参 考 文 献

- 1) Shibasaki, M. ; Sasai, H. ; Arai, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1997, 36, 1236-1256 and references therein.
- 2) Arai, T. ; Yamada, Y. M. A. ; Yamamoto, N. ; Sasai, H. ; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.*, 1996, 2, 1368-1372.
- 3) Arai, T. ; Sasai, H. ; Yamaguchi, K. ; Shibasaki, M. ; *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120, 441-442.
- 4) Bougauchi, M. ; Watanabe, S. ; Arai, T. ; Sasai, H. ; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 2329-2330.
- 5) Watanabe, S. ; Kobayashi, Y. ; Arai, T. ; Sasai, H. ; Bougauchi, M. ; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 7353-7356.
- 6) Watanabe, S. ; Arai, T. ; Sasai, H. ; Bougauchi, M. ; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 8090-8091.