

遷移金属錯体触媒不斉合成のための新しい不斉環境

京都大学大学院理学研究科

林 民生

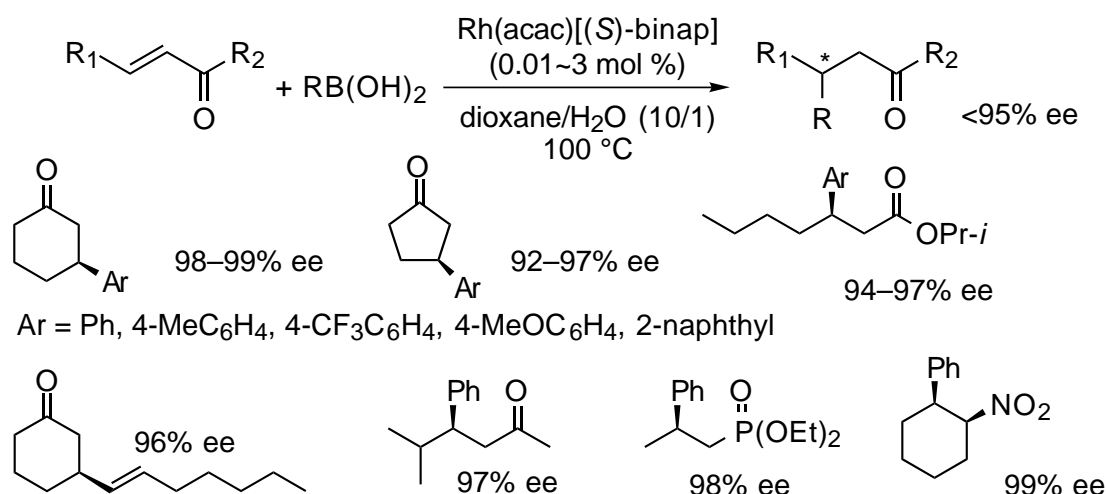
触媒的不斉合成の研究を行う上で最も重要な課題の一つとして触媒活性と立体選択性の向上がある。そのためには適切な反応温度や溶媒など反応条件の選択も重要であるが、最も決定的な要素は触媒金属を取り巻く不斉配位子にある。中心金属の周りに反応基質の立体認識に必要な不斉環境を構築した反応を速やかに進行させるための適切な電子的効果を触媒金属に与える不斉配位子の設計・合成が重要課題となる。後周期遷移金属錯体を触媒とする不斉反応には、リン原子や窒素原子を金属への配位点とするものが数多く考案され用いられてきた。軸不斉ビナフチル骨格をもつ binap に代表されるキラルビスホスフィンやホスファイトなどをはじめとしてオキサゾリン骨格を含む窒素配位子など毎年 50 例以上の不斉配位子が報告され続けている。中にはこれまでの配位子とは異なるユニークな構造をもち新しい機能を示すものもあるが、大部分は従来の不斉配位子の延長上にあり、新規性に乏しい。

われわれは全く前例のない新規な不斉配位子としてキラルな構造をもつジエンを初めて合成し、これがロジウム触媒不斉 1,4 - 付加反応の良好な不斉配位子となることを見出した。シクロオクタジエンやノルボルナジエンが後周期遷移金属錯体の良好な配位子となることは良く知られているが、これらに不斉構造を導入して触媒的不斉合成のキラル配位子として用いた例は全くなかった。本講演会ではこの研究を始めるきっかけとなったロジウム触媒不斉 1,4 - 付加反応についてその概要をまず簡単に解説し、その後キラルジエンについて報告する。

(1) ロジウム触媒を用いた有機ボロン酸の不斉 1,4 - 付加反応

宮浦らによって 1997 年に報告されたロジウム触媒による有機ボロン酸の α, β -不飽和ケトンへの付加反応¹⁾の反応条件に改良を加えてこの反応の不斉化に成功した。触媒前

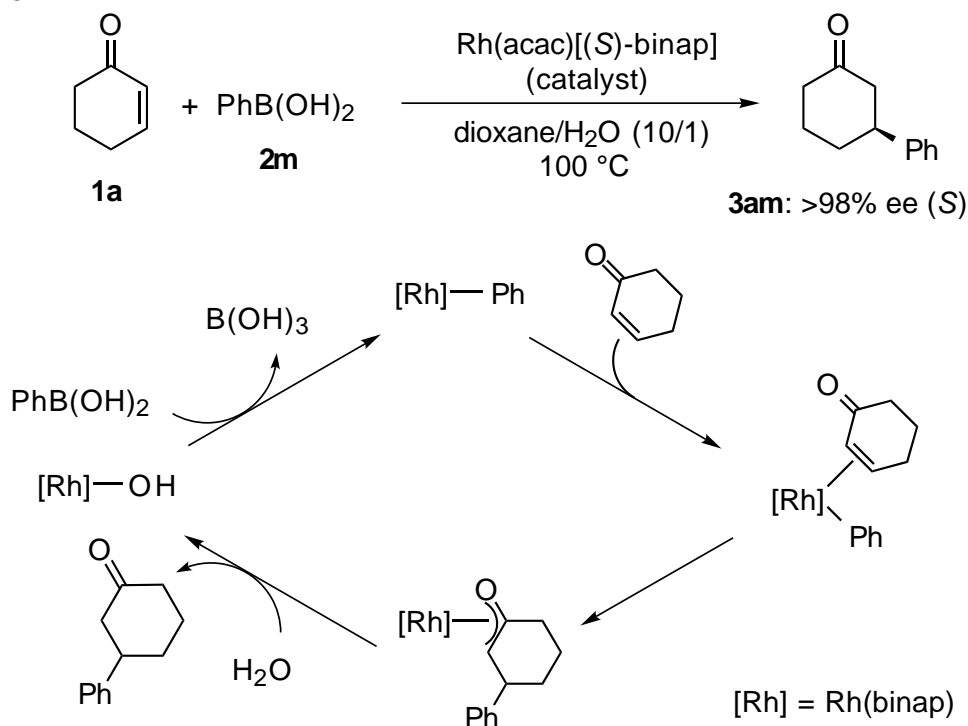
Scheme 1



駆体として $\text{Rh}(\text{acac})(\text{C}_2\text{H}_4)_2$, 不斉配位子として binap とから系中で発生させた光学活性なビスホスフィン - ロジウム錯体 $\text{Rh}(\text{acac})(\text{binap})$ が良好な触媒となり , 様々な電子不足アルケン類へのアリールおよびアルケニルボロン酸の不斉付加反応が dioxane/ H_2O (10/1) 中 100 °C で進行することを見出した . , - 不飽和ケトンばかりでなく , - 不飽和のエステル , ホスホン酸やニトロアルケンなど高範囲の基質に高収率で付加し , 高い鏡像異性体過剰率の相当する 1,4 - 付加生成物を与える (Scheme 1) .^{2,3)}

このロジウム触媒不斉 1,4 - 付加の 反応機構として , 有機ボロン酸からトランスメタル化によって発生したアリール - ロジウム種が高エナンチオ選択的にオレフィンに付加し , 生成したオキサ - - アリルロジウム中間体が水によりプロトンリシスを受けて最終生成物を与え , 同時にヒドロキシロジウム種を再生する触媒サイクルを提案した . シクロヘキサノン 1a とフェニルボロン酸 2m が 3 - フェニルシクロヘキサノン 3am を与える反応を例として Scheme 2 に示す .⁴⁾

Scheme 2

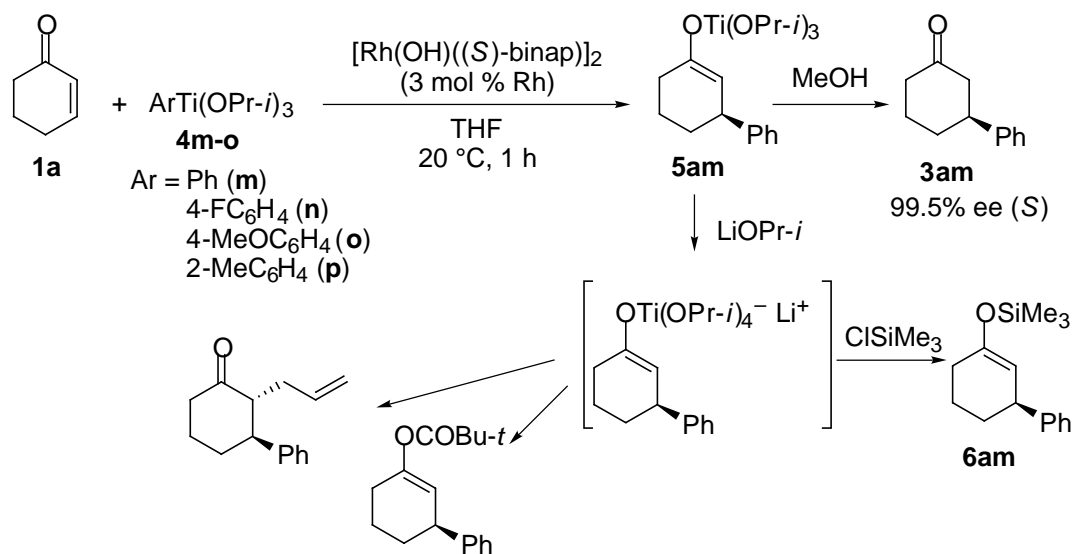


この反応機構の研究の中で , 有機ボロン酸からロジウムへのトランスメタル化はヒドロキシ錯体 $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{binap})]$ では速やかに進行し室温で定量的にフェニル - ロジウム錯体を与えるが , これまで実際の触媒反応に用いてきた $\text{Rh}(\text{acac})(\text{binap})$ ではトランスメタル化は極めて遅く室温では容易に進行しないことを見出した . この結果は触媒としてヒドロキシ錯体 $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{binap})]$ を用いれば低い反応温度で触媒反応が進行する可能性を示している . $\text{Rh}(\text{acac})(\text{binap})$ を用いた触媒的 1,4 - 付加反応を高収率で進行させるためには 80 °C 以上の高温が必要であったが , 実際に $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{binap})]$ では 35 °C で触媒反応は進行させることができた . この場合 , 副反応である有機ボロン酸の加水分解が抑制され , 高収率で目的とする 1,4 - 付加生成物が得られた . またエナンチオ選択性も向上し , 多くのエノンの反応で 97% ee を超える鏡像異性体過剰率の生成物を与えた .⁴⁾

上述の有機ボロン酸の付加反応では，触媒サイクル中にオキサ - - アリルロジウム種のプロトノリシスのステップを含んでいる．この触媒サイクルでは 1,4 - 付加生成物は加水分解型のケトンとなり，エノラートとして単離することは不可能である．もし 1,4 - 付加生成物がエノラートとして単離できれば，求電子剤との反応により次なる変換が可能となり，不斉 1,4 - 付加反応の有用性はさらに高くなる．

有機ボロン酸に代わり有機チタン試薬 $\text{ArTi}(\text{OPr-}i)_3$ (4) を用いると，エノン 1 への 1,4 - 付加は THF 中，20 °C で速やかに進行し，チタンエノラート 5 が収率良く発生することを見出した (Scheme 3)．チタンエノラートを加水分解して得られるケトン 3 の鏡像異性体過剰率は極めて高い．チタンエノラート 5 を ClSiMe_3 と反応させてシリルエノールエーテル 6 とするためには，まず $\text{LiOPr-}i$ と反応させてチタナートのエノラートとしてからシリル化が必要がある．エノンはシクロヘキセノン (1a) などの環状エノンばかりではなく直鎖状のエノンでも高収率，高エナンチオ選択的に不斉 1,4 - 付加は進行する．⁵⁾ チタンエノラートはシリルエノールエーテルとして単離できるが，直節求電子剤と反応させることもできる．たとえば，アリルブロミドとの反応では C - アリル化が進行し，アリル化生成物を得ることができる．また酸塩化物との反応では O - アシル化が進行する

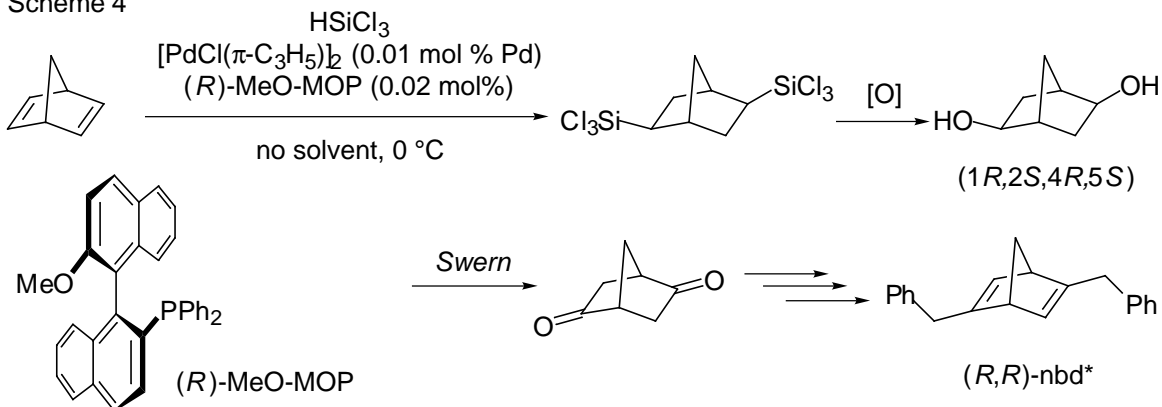
Scheme 3



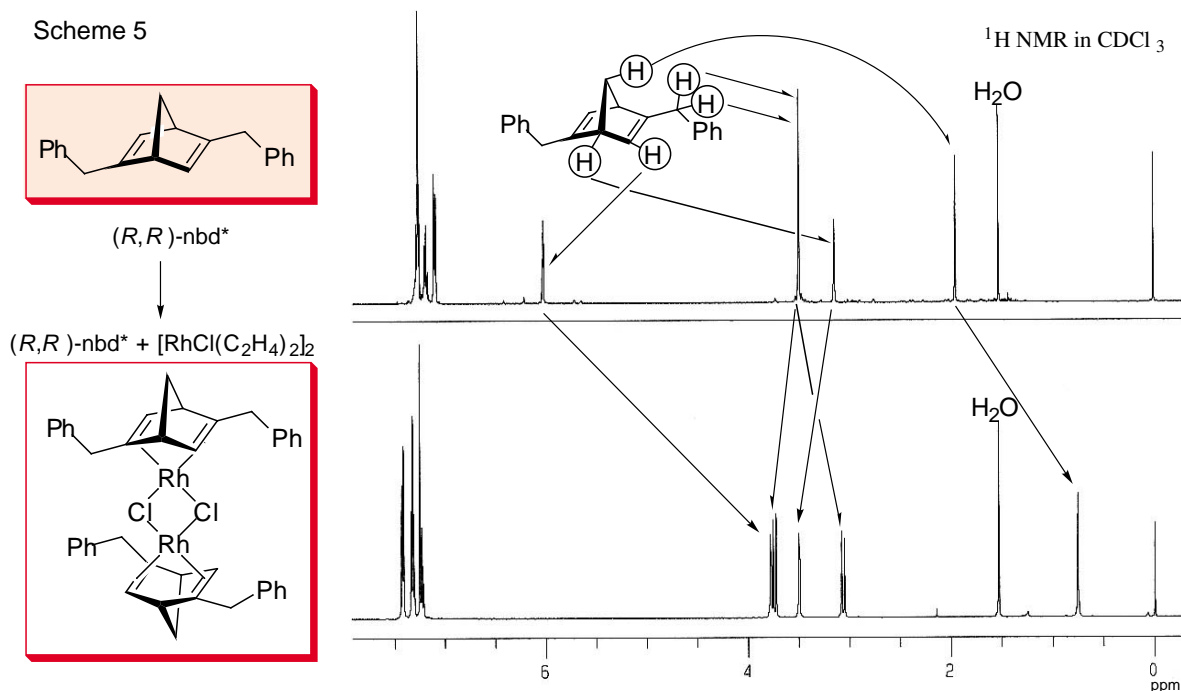
(2) キラルなジエン配位子の触媒的不斉合成

軸不斉単座ホスフィン MOP を配位子とするパラジウム錯体がノルボルナジエンの不斉ヒドロシリル化反応の高立体選択的な触媒となることをわれわれは既に報告している。⁶⁾ この不斉反応によって得られるジシリルノルボルナンから容易に誘導されるジケトンを経中間体としてキラルジエンを合成した (Scheme 4)．ノルボルナジエン骨格上に二つのベンジル基をもち，光学的に純粋な C_2 対称構造をもつキラルジエン (R,R -nbd* である．ノルボルナジエンの不斉ヒドロシリル化反応では立体選択性は 94% 程度であるが，ノルボルナジエンの場合は二つのアルケンへの 2 回の不斉反応により *meso* 体が 5% 程度副生し，*chiral* 体の鏡像異性体過剰率は 99% ee を超える．その結果，ここで得られた (R,R -

Scheme 4



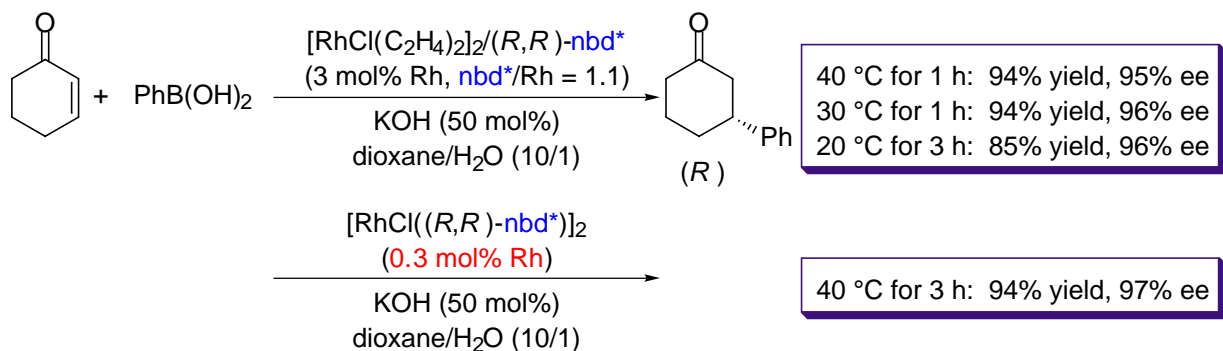
nbd^* は光学的にほぼ純粋である．このキラルジエン $(R,R)\text{-nbd}^*$ は 1 価のロジウムに二座の配位子として配位し，安定な錯体を形成する．この配位の様子は NMR により観測することができる (Scheme 5) ．



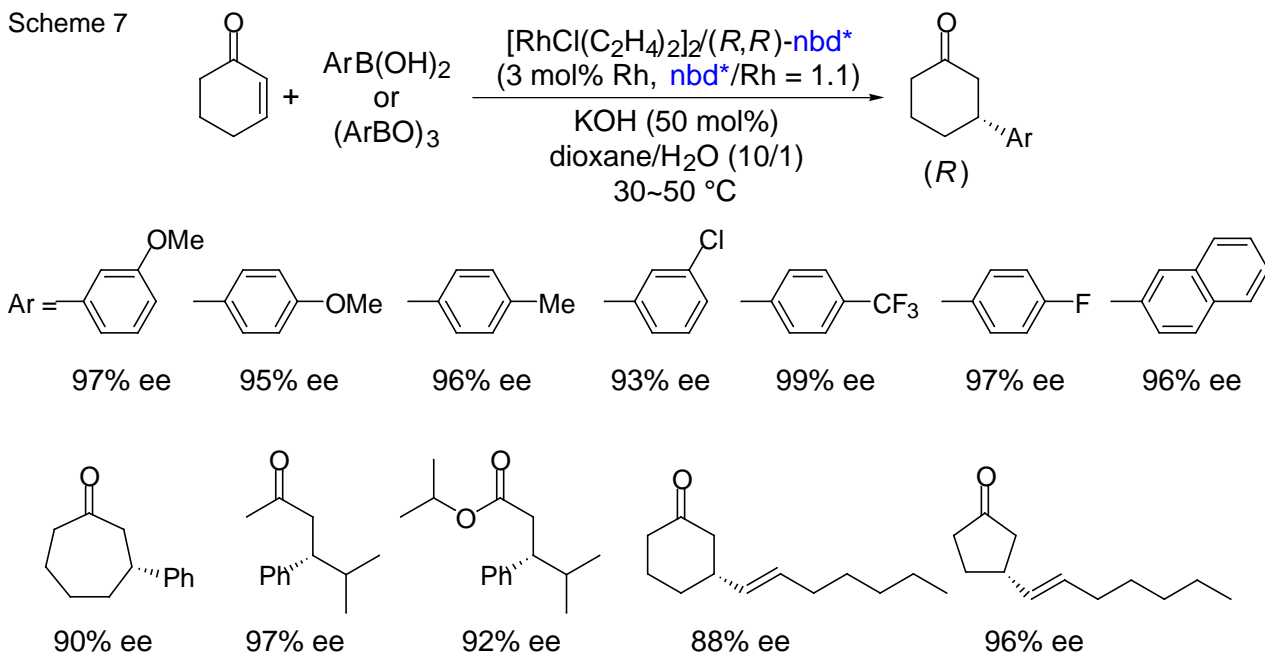
(3) キラルジエン配位子を用いたロジウム触媒不斉 1,4 - 付加反応

キラルジエン $(R,R)\text{-nbd}^*$ を配位子とするロジウム錯体はアリールまたはアルケニルボロン酸の，不飽和ケトンへの 1,4 - 付加反応において高い触媒活性と立体選択性を示した．ビスホスフィン配位子である binap を用いた場合と比べると立体選択性はやや劣るが，触媒活性は極めて高く，反応温度 20 °C でもまた触媒量を 0.3 mol % にまで減らしても収率良く 1,4 - 付加反応が進行した．シクロヘキセノンへのフェニルボロン酸の不斉 1,4 - 付加を例として Scheme 6 に示す．⁷⁾ 置換基を含むフェニルボロン酸も同様に高い立体選択性でシクロヘキセノンに 1,4 - 付加する．また他の環状エノンや直鎖状エノンや，不飽和エステルへの付加も高収率，高立体選択性で進行する．応用範囲は極めて広い (Scheme 7) ．

Scheme 6

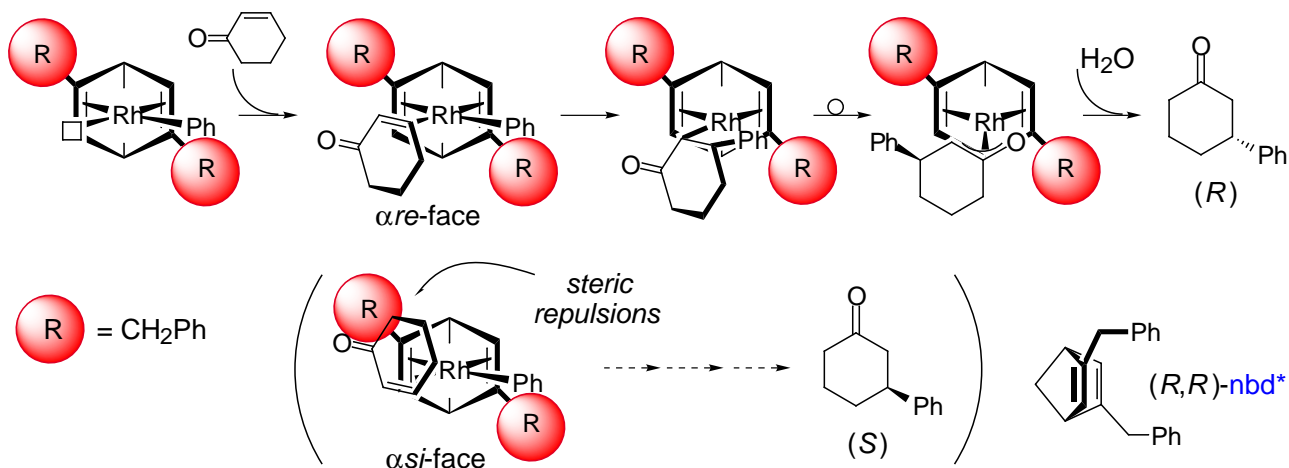


Scheme 7



キラルジエン(R,R)- nbd^* がロジウムに配位すると Scheme 8 に示すように、左上方と右下方に立体的にかさ高いベンジル基が配置する。この立体環境によりエノンの配位面が規制され、効果的な立体制御がなされるものと考えられる。

Scheme 8



さらに高い立体選択性を目指して，他の置換基やノルボルナジエンとは異なる基本骨格をもつキラルジエンを合成中である．また他の遷移金属錯体触媒反応への応用も検討中である．

References

- 1) Sakai, M.; Hayashi, H.; Miyaura, N. *Organometallics* **1997**, *16*, 4229.
- 2) For reviews: (a) Hayashi, T.; Yamasaki, K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829. (b) Hayashi, T. *Synlett* **2001**, 879.
- 3) (a) Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T.; Sakai, M.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579. (b) Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8479. (c) Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6957. (d) Takaya, Y.; Senda, T.; Kurushima, H.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 4047. (e) Hayashi, T.; Senda, T.; Takaya, Y.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11591. (f) Hayashi, T.; Ishigedani, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 976. (g) Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *Chirality* **2000**, *12*, 469. (h) Hayashi, T.; Senda, T.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 10716. (i) Hayashi, T.; Ishigedani, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2589. (j) Hayashi, T.; Inoue, K.; Taniguchi, N.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9918. (k) Senda, T.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6852. (l) Hayashi, T.; Takahashi, M.; Takaya, Y.; Ogasawara, M. *Org. Synth.* **2002**, *79*, 84. (m) Yoshida, K.; Hayashi, T. *Heterocycles* **2003**, *59*, 605.
- 4) Hayashi, T.; Takahashi, M.; Takaya, Y.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5052.
- 5) (a) Hayashi, T.; Tokunaga, N.; Yoshida, K. Han, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12102. (b) Yoshida, K.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10984. (c) Yoshida, K.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1901. (d) Yoshida, K.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2872. (e) Hayashi, T.; Tokunaga, N.; Inoue, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 305.
- 6) Uozumi, Y.; Lee, S.-Y.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7185.
- 7) Hayashi, T.; Ueyama, K.; Tokunaga, N.; Yoshida, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11508.