

光学活性化合物合成を目的とする新規不斉触媒及び 新規不斉触媒サイクルの開発研究

早稲田大学 理工学部

中 田 雅 久

Synthesis of some asymmetric diamines and diphosphines and examination of their utility as ligands are described. The complex prepared in situ by the asymmetric ethylenediamine derivative and $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ was found to catalyze Diels-Alder reaction of cyclopentadiene with an acrylic acid derivative to afford the adducts in 99% yield (endo/exo=3.5/1, 82%ee (endo)). The absolute configuration of the major product was determined by the comparison of its specific rotation with the reported value. The determined structure of the adduct suggests that the complex formed by the asymmetric ethylenediamine derivative, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ and an acrylic acid derivative exists as a tetrahedral complex. Diels-Alder reaction of cyclopentadiene with an crotonic acid derivative was also catalyzed by the asymmetric catalyst to afford the adducts in 47% yield (endo/exo=8.1/1, 72%ee (endo)). Aldol reaction of asilylenolether with hydrocinnamaldehyde was catalyzed by the asymmetric catalyst, but the product showed no optical activity. Glyoxylic acid derivative is now tested to react with silylenolether, because the derivative will act as a bidentate ligand. Asymmetric catalyst based on a diamine ligand effective on Diels-Alder reaction has not been reported, therefore spectroscopic study on the asymmetric catalyst is now under investigation.

1 緒 言

光学活性化合物は、香料、医薬品、強誘電性液晶等の素材として益々その付加価値が認識されてきている。しかし、現在の光学活性化合物合成上の問題点を考えると、原料入手の問題と複数の不斉炭素の構築の問題が挙げられる。数ある方法論の中でも不斉合成法は所望の絶対配置を有する光学活性化合物を任意に合成でき、上記二点の問題に対処できる優れた方法であるが、多くの場合、基質と等モル以上の不斉源を必要とし、その着脱が不可避で工程数が増加する点、またそれに伴う省資源問題に不満が残る。

不斉合成法の長所を失わず、また不斉源の着脱を要しない触媒量の不斉源を用いた、酵素反応を凌ぐ様な不斉触媒反応が開発できれば理想的である。そうした不斉触媒反応により光学活性化合物

の合成が行えれば、省資源、しいては環境問題にも有効であり、不斉炭素の増殖という点から生産的にも意義は大きいと考えられる。

2 実 験

生体高分子(ペプチド)である酵素と比較して不斉触媒は低分子であり、高選択的反応を実現させるためには効果的に不斉環境を設定しなければならない。すなわち、予想される遷移状態間のエネルギー差を大きくするための工夫、反応場の設計が必要となる。この目的には、基質と反応剤を引きつけ、接近させる中心金属イオンの存在が不可欠である。金属イオンには大きく分けてアルカリ金属に代表されるハードな金属、貴金属に代表されるソフトな金属がある。そして、前者は酸素、窒素原子等と、後者はリン、硫黄原子等と親和性が強い。従って、ハードな金属イオンと光学活性アルコール、エーテル、アミンなど、ソフトな金属イオンと光学活性ホスフィン、チオール、スルフィドなどの組み合わせが安定な不斉触媒を与えるはずである。窒素、リンは4 B族の元素、酸素、硫黄は5 B族の元素であることに注目すると、ひとたび不斉配位子を設計・合成すれば、中



Research on Novel Catalyst and Catalysis for the Synthesis of Chiral Compounds

Masahisa Nakada

Waseda University
Department of Chemistry

心金属に配位する元素を同族元素によって置き換えることが可能である。本研究では、4 B族の元素を含む不斉二座配位子の設計と合成に焦点を絞り検討する。基本的には予想しうる遷移状態の数を減らす目的で C_2 対称性を有する不斉配位子を中心にデザインする。不斉配位子の合成原料は、入手容易な天然由来の化合物もしくは光学分割によって得られる化合物を予定している。中心金属については、合成した配位子と相性の良いものを探索する。この探索については、各種スペクトルの測定による錯体形成状態の確認も行うが、実際

に設計・合成した不斉配位子を配位させ、既存の触媒的不斉反応をスクリーニングに利用して不斉触媒としての評価を行う。

3 結果

3.1 不斉配位子の合成

既知の方法¹⁵⁾により、2-メチルナフタレン 1 から 2 を合成し、ブルシンを用いて光学分割を行った (Fig. 1)。

得られた光学活性な 2 をメチルエステルに変換し、HPLC (DAICEL CHIRAL PACK OD, n-Hex:

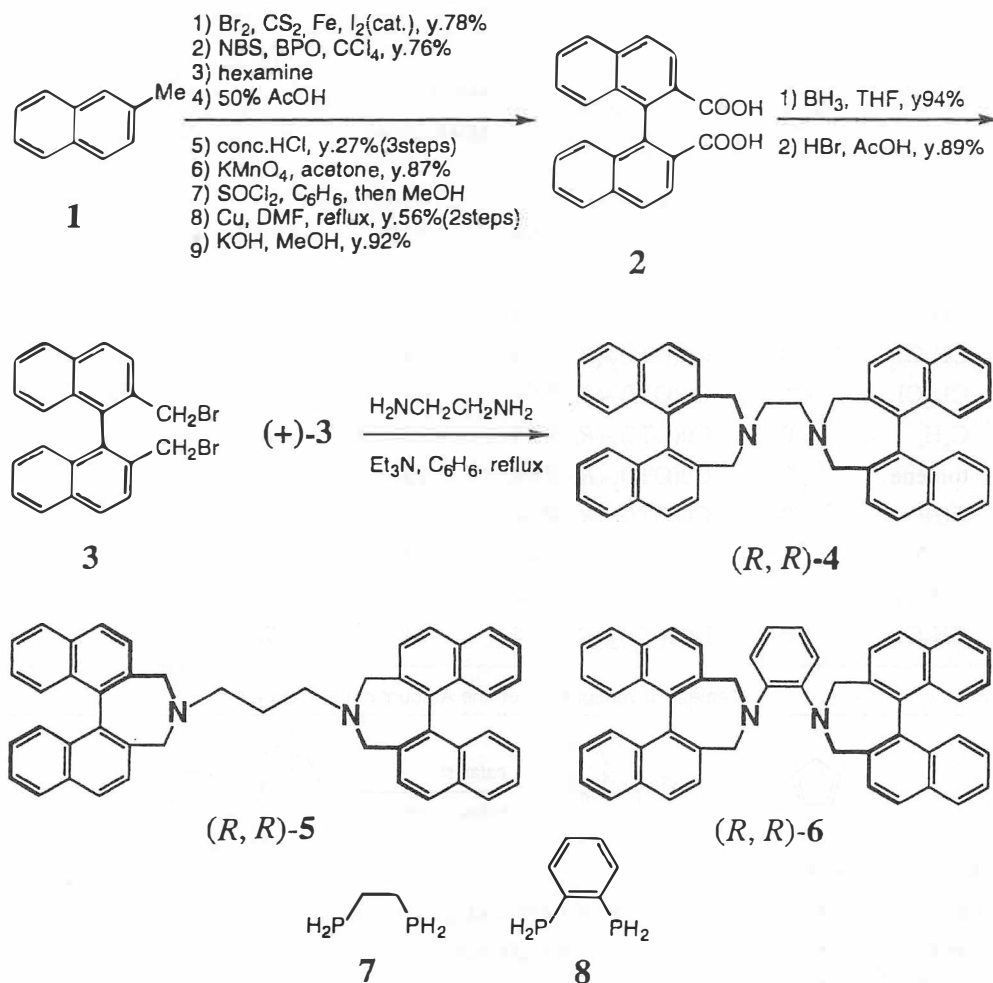


Fig.1 Synthesis of (R,R) -4

i-PrOH= 9 : 1) により光学純度を決定したところ、(+) 体は100%ee、(-) 体は92%eeであった。2はジブロミド3へ導き、D. J.Cramらの方法²⁾によりジアミン4へと誘導した。ここで、(-)-2由来の(*R,R*) 体は、3,5-ジニトロ安息香酸と塩を形成させ、再結晶によりその光学純度を100%eeとすることができた。同様の方法によりジアミン5、6の合成を行ったところ、5は良好な収率で得られたものの、6は得られなかった。

4、6の窒素原子をリン原子に変えた不斉配位子の合成を検討した。即ち、エチレンジアミン、

フェニレンジアミンに対応するリン配位子の合成を試みた。しかし、炭素-リン骨格の形成に必要なホスフィン7、8は取り扱いが難しく、現在合成を中断している。

3.2 不斉配位子 (*R,R*)-4、5を用いた触媒的不斉反応の検討³⁾

3.2.1 Diels-Alder反応

合成した配位子と各種のルイス酸を組み合わせた不斉触媒を用い、幾つかのジェンとジェノフィルの反応を試みた。結果をTable 1-5に示す。光学純度は、光学活性カラムを用い、HPLCにより

Table1 Reactions of the acrylic acid Derivative with Cyclopentadiene

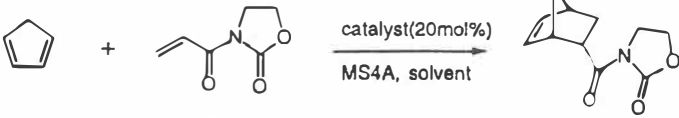
							
run	solvent	temp.(°C)	catalyst	time(h)	endo/exo	ee of endo	yield(%)
1	CH ₂ Cl ₂	r.t.	Cu(OTf) ₂ -(<i>R,R</i>)-4 without MS4A	120	13.4/1	1.2	100
2	CH ₂ Cl ₂	r.t.	Cu(OTf) ₂ -(<i>R,R</i>)-4	24	2.7/1	79	67
3	CH ₂ Cl ₂	0	Cu(OTf) ₂ -(<i>R,R</i>)-4	24	3.0/1	81	99
4	CH ₂ Cl ₂	-25	Cu(OTf) ₂ -(<i>R,R</i>)-4	69	3.5/1	82	99
5	C ₆ H ₆	0	Cu(OTf) ₂ -(<i>R,R</i>)-4	24	3.0/1	65	100
6	toluene	0	Cu(OTf) ₂ -(<i>R,R</i>)-4	23	3.2/1	67	62
7	THF	0	Cu(OTf) ₂ -(<i>R,R</i>)-4	20	3.5/1	72	83
8	Et ₂ O	0	Cu(OTf) ₂ -(<i>R,R</i>)-4	72	5.7/1	59	77
9	CH ₂ Cl ₂	0	Sn(OTf) ₂ -(<i>R,R</i>)-4	24	14.0/1	0.02	99
10	CH ₂ Cl ₂	0	TiCl(iPr) ₃ -(<i>R,R</i>)-4	24	2.7/1	79	67

Table2 Investigations on the Amount of the Catalyst

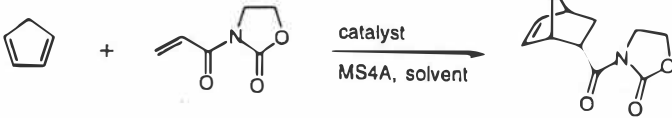
							
run	solvent	temp.(°C)	catalyst	time(h)	endo/exo	ee of endo	yield(%)
1	CH ₂ Cl ₂	r.t.	Cu(OTf) ₂ -(<i>R,R</i>)-4 (5 mol%)	24	2.8/1	73	98
2	CH ₂ Cl ₂	r.t.	Cu(OTf) ₂ -(<i>R,R</i>)-4 (10 mol%)	24	2.8/1	77	88
3	CH ₂ Cl ₂	r.t.	Cu(OTf) ₂ -(<i>R,R</i>)-4 (20 mol%)	24	2.7/1	79	100
4	CH ₂ Cl ₂	r.t.	Cu(OTf) ₂ -(<i>R,R</i>)-4 (100 mol%)	24	2.9/1	85	91
5	CH ₂ Cl ₂	r.t.	Cu(OTf) ₂	24	-	-	0

Table3 Reactions using Ligand 5

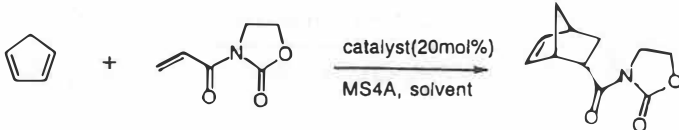
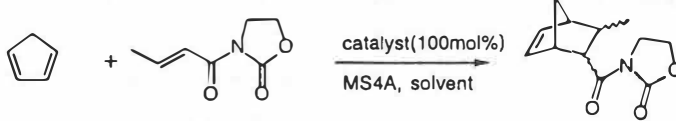
							
run	solvent	temp.(°C)	catalyst	time(h)	endo/exo	ee of endo	yield(%)
1	CH ₂ Cl ₂	r.t.	Cu(OTf) ₂ -(R, R)-5	96	13/1	1.2	100
2	C ₆ H ₆	r.t.	Cu(OTf) ₂ -(R, R)-5	312	11/1	-0.2	75

Table4 Reactions of the crotonic acid Derivative with Cyclopentadiene

							
run	solvent	temp.(°C)	catalyst	time(h)	endo/exo	ee of endo	yield(%)
1	CH ₂ Cl ₂	r.t.	Cu(OTf) ₂ -(R, R)-4	96	8.3/1	70	13
2	C ₆ H ₆	r.t.	Cu(OTf) ₂ -(R, R)-4	312	1.8/1	59	18
3	toluene	0	Cu(OTf) ₂ -(R, R)-4	312	2.2/1	59	25

Table5 Reactions of the crotonic acid Derivative with Cyclopentadiene using Stoichiometric Amount of the Catalyst

							
run	solvent	temp.(°C)	catalyst	time(h)	endo/exo	ee of endo	yield(%)
1	CH ₂ Cl ₂	r.t.	Cu(OTf) ₂ -(R, R)-4	24	8.1/1	72	47
2	C ₆ H ₆	r.t.	Cu(OTf) ₂ -(R, R)-4	24	2.6/1	35	44
3	toluene	r.t.	Cu(OTf) ₂ -(R, R)-4	24	2.4/1	27	67

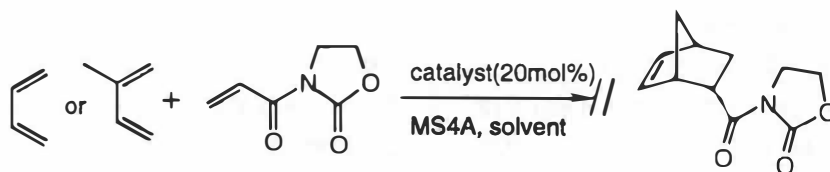


Fig.2 Reactions of the Derivative of acrylic acid with Acyclicdienes

決定した。

アクリル酸誘導体と1,3-ブタジエン、2-メチル-1,3-ブタジエンとの反応における触媒効果を観察したが、室温では反応は進行しなかった (Fig. 2)。

Table 1 run 4 の主生成物は他の反応条件においても主生成物であった。その絶対配置は文献記載⁴⁾の同化合物の比旋光度の符号と比較し、Fig.

3 のように決定した。

3.2.2 不斉アルドール反応

不斉Diels-Alder反応において最も良い結果を与えた反応系でシリルエノールエーテルによる不斉アルドール反応を検討した。反応は進行したが、その生成物は光学活性体としては得られなかった (Fig. 4)。

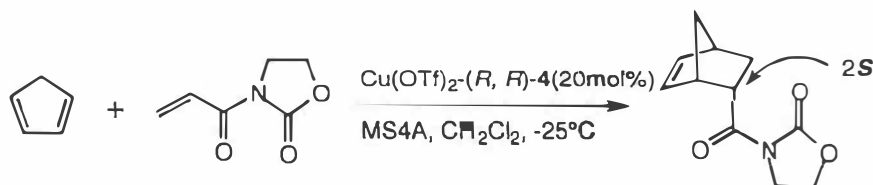


Fig.3 Absolute Configuration of the Major product of run 4 (Table1)

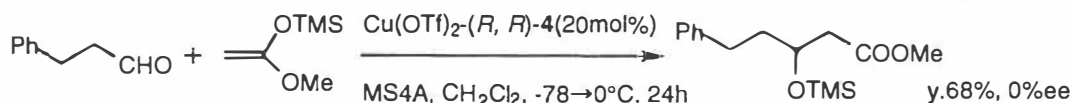


Fig.4 Aldol Reaction using the Asymmetric Catalyst

4 考 察

不斉配位子 4、5 の合成が比較的簡単であるのに対し、6 の合成は困難であった。これは、アミノ基が 4、5 では脂肪族、6 では芳香族であるためにその反応性が下がっていること、4、5 よりも 6 の方がリジッドなコンフォメーションを強制されているため、立体障害が原因となって二つめのジプロミド体 3 が反応しにくいことによると思われる。

不斉配位子 4、5 に対応する不斉二座リン配位子の合成は、その原料であるホスフィン 7、8 の取り扱いにくさから困難を極めており、グローブボックス中での取り扱いなどを検討中であるが、一般にジホスフィンのジリチオ体は反応性が高く、ジホスフィンの単離精製にさえ成功すれば不斉二座リン配位子の合成は可能と思われる。

不斉配位子 4 と $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ により in situ で得られる錯体は、Table 1-5 に示すように、シクロペンタジエンとアクリル酸誘導体、クロトン酸誘導体の環化付加反応の不斉触媒となった。シクロペンタジエンとアクリル酸誘導体の反応結果は、エチレンジアミン誘導体と $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ を用いたときに収率 99%、endo/exo=3.5/1、エンド体の ee=82% ee と最も良い結果を与えた。また、シクロペンタジエンとクロトン酸誘導体の反応においても、エチレンジアミン誘導体と $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ を用いたときに収率 47%、endo/exo=8.1/1、エンド体の ee=72% ee と最も良い結果を与えた。各種

金属塩の中で $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ が最も良い結果を与えた。これは、窒素原子と銅イオンの親和性が極めて高いことを反映していると思われる。Table 2 run 5 は、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ のみではこの反応の触媒になり得ないことを示している。この反応では、反応生成物を光学活性体として得るには MS4A の添加が Table 1 run 1、2 に見られるように必須であった。これは、反応系内に残存する水が $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ を分解し、強酸である TfOH を生じさせ、それが反応の触媒として働くためと解釈できる。溶媒の効果は、Table 1 run 3、5、6、8、Table 4、5 に見られるように極性溶媒の方が良い結果を与える。これは、極性溶媒中では不斉配位子 4 とアクリル酸誘導体が二座配位子として働き、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ と in situ でカチオン性錯体を生成しやすいと推測される。Table 3 に示したように不斉配位子 5 を用いたときは、良い結果は得られなかった。不斉配位子 5 と $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ による錯体は六員環を形成し、そのコンフォメーションが不斉配位子 4 を用いたときの様に固定されないためと考えられる。Table 2 に示すようにシクロペンタジエンとアクリル酸誘導体の反応では、触媒量の変化に対して endo/exo 比、ee of endo、yield (%) に特に変化は見られなかったが、シクロペンタジエンとクロトン酸誘導体の反応においては、触媒量の増加に伴い、特に yield (%) の上昇が見られた (Table 4、5)。これは、触媒がうまく回転していないとも考えられ、生成物が二座配位子として触媒の阻害効果を示していることも考

えられる。クロトン酸誘導体は、アクリル酸誘導体に比べてその嵩高さから反応性が低く、一般的に低収率であった。これは、アクリル酸誘導体と1,3-ブタジエン、2-メチル-1,3-ブタジエンとの反応例にも示したように不斉配位子4とCu(OTf)₂によりin situで得られる錯体のルイス酸性がさほど強くないことを示している。ただし、不斉アルドール反応の検討で示されたようにケテンシリルアセタールとアルデヒドの反応を触媒する程度の酸性度は有しているようである。

シクロペンタジエンとアクリル酸誘導体の反応における主生成物の絶対配置から、不斉配位子4が二座配位子として作用し、Cu(OTf)₂と錯体を形成していると仮定してその反応の遷移状態を想定するとFig. 5のようになる。

二価銅イオンは、正方形錯体あるいは正四面体錯体を形成しやすいことが知られている。一般的には、配位子の配位力、配位子同士の立体反発により形成される錯体の種類が決まる。不斉配位子4とCu(OTf)₂による錯体にさらに二座配位子として働きうるアクリル酸誘導体が配位するこの場合は、不斉配位子4とアクリル酸誘導体との立体反発が大きく、上に示すような正四面体錯体が優先して生成し、ジエノフィルの混んでいない面からシクロペンタジエンが反応したと考えると、得られた主生成物の絶対配置をうまく説明できる。また、endo/exo比がさほど高くなかったのは、上図からもわかるように遷移状態においてシクロペンタジエンと不斉配位子4との立体反発がシクロペンタジエンとアクリル酸誘導体の軌道の

二次相互作用による安定化を上回ったためと思われる。

5 総括

これまでに光学活性イミンと金属塩による錯体がDiels-Alder反応の不斉ルイス酸性触媒として作用することを示す報告はあったが、光学活性ジアミンと金属塩による錯体を用いた例はなく、この錯体によるものが初めてである。そこで、不斉配位子4とCu(OTf)₂とアクリル酸誘導体による錯体の構造に関する情報を得るために、核磁気共鳴スペクトル(NOE測定)の測定を試みたが、有力な証拠は得られなかった。現在のところは、この錯体は、シクロペンタジエンとの反応結果からFig. 2に示したような正四面体錯体であろうと推測しているが、今後、各種スペクトルの測定などを行い、この錯体構造を明らかにしたい。

不斉二座リン配位子の合成は、その原料であるホスフィンが極めて取り扱いにくく(不安定性、自然発火性)、グローブボックス、グローブバッグ中での取り扱いを検討中である。一般にホスフィンのリチオ体は反応性が高く、ホスフィンの単離精製にさえ成功すれば不斉二座リン配位子の合成は可能と思われるので、合成しそれを用いた反応を検討したい。

光学活性アミンと金属塩による錯体がどの程度のルイス酸性を有しているかが一つのポイントであったが、前述したように、シクロペンタジエンのDiels-Alder反応、シリルエノールエーテルとアルデヒドのアルドール反応の触媒になり得ることが判明した。不斉配位子4とCu(OTf)₂の錯体は、それほど強いルイス酸性を持たず、温和な条件が要求される反応に適した触媒である。ただし、シクロペンタジエンのDiels-Alder反応においては、そこそこの選択性が得られたものの、シリルエノールエーテルと一般的なアルデヒドのアルドール反応では、全く選択性が見られなかった。これは、シクロペンタジエンのDiels-Alder反応で用いたアクリル酸誘導体は、不斉配位子4

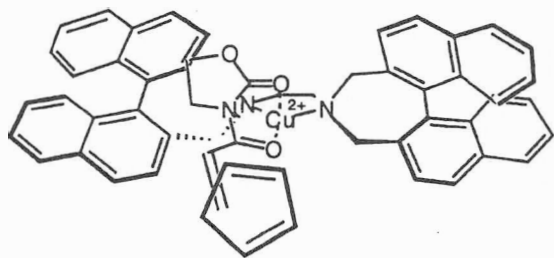


Fig.5 Proposed Transition State of the Diels-Alder Reaction

と $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ の錯体に二座配位子として固定されたのに対し、シリルエノールエーテルのアルドール反応で用いたアルデヒドは、単座配位子でありアルデヒドのカルボニル面に面選択性が生じなかったためと思われる。従って、シリルエノールエーテルとアルデヒドのアルドール反応においては、グリオキシル酸エステルのような二座配位子になりうるアルデヒドについて今後検討を加えたいと考えている。

引用文献

- 1) Kanoh, S.; Hongo, Y.; Motoi, M.; Suda, H. : Bull. Chem. Soc. Jpn. 61, 1032-1034 (1988).
- 2) Mazaleyrat, J-P.; Cram, D. J.: J. Am. Chem. Soc. 103, 4585-4586 (1981).
- 3) 森田孝博、荒井孝義、笹井宏明、柴崎正勝、中田雅久、日本薬学会第116年会講演要旨集、p.87 (1996)
- 4) Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T. : J. Am. Chem. Soc. 115, 6460-6461 (1993).