らせん構造をとる光学活性高分子の不斉合成触媒への応用に関する研究

大阪大学　鬼塚清孝
派遣期間　2002年9月1日～2003年8月31日
研究機関　Institut für Organische Chemie, der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule (RWTH) Aachen,
Professor-Pirlet Str. 1, D-52056 Aachen, Germany
研究指導者　Professor Dr. Carsten Bolm

1．はじめに

光学活性な有機金属錯体による触媒的不斉合成反応は、有機合成化学に新しい方法論を提供し、工業的にも医薬品合成等の分野で格段の進歩をもたらした[1)]。これまでに様々な光学活性配位子が合成され、それを用いて数多くの不斉錯体触媒が開発されてきたが、近年精密有機合成化学の更なる発展のために概念的に新しい触媒の創出が求められている。一方、らせん構造は高分子の代表的な二次構造の一つであり、タンパク質や核酸などに代表される生体高分子の機能と密接に関係していることは広く知られている[2)]。らせん構造には互いに鏡像帯の関係にある右巻きらせん（*P*）と左巻きらせん（*M*）が存在し、それらのどちらか一方を選択的に合成することができれば、分子不斉な高分子として非常に興味深い。本研究では、配位性官能基を有する片方巻きらせん高分子を精密合成し、それを配位子とする新規な不斉高分子錯体触媒の開発を目指して検討を行った。また、それと同時に概念的に新しい不斉触媒として、反応活性点である金属原子自体が不斉中心となる新しい不斉錯体の合成についても検討した。

2．結果と考察

らせん高分子には、溶液中で容易にらせん方向の変換が起こる動的らせんと全くらせん方向の変換が起こらない静的らせんがあるが、高選択的な不斉合成には反応中心の近傍に強固な不斉環境を構築することが必要不可欠であるので、本研究には後者の性質を有するらせん高分子が適している。そのような高分子としてポリイソシアニドを選択し、まずその分子設計を行った[3)]。ポリイソシアニドの主鎖自体が配位性官能基であるイミノ基からなるが、金属原子への配位があまり強くないために触媒反応に用いた場合に金属種の解離が危惧された。その対策法の一つとしてイミノ基の近傍に別の配位性官能基を導入して、キレート型で金属に配位させること

にした。文献調査の結果を基に予備実験を行い、*o*-位に水酸基を有するポリ（アリールイソシアニド）が最も適していると判断した。ここで、水酸基はイソシアノ基と容易に反応するので、モノマーの段階では水酸基をシリル基で保護し、ポリマー合成後に脱保護することにし、イソシアニドモノマー（１）を合成した[4]。

ポリイソシアニドに適用な光学活性基を導入すれば、片方巻きのらせん高分子を選択的に合成できることをすでに見いだしているので[5]、１と光学活性モノマー（２）との共重合について検討した。アリールイソシアニドのリビング重合開始剤であるアセチレン架橋Pd-Pt複核錯体（３）を用いて１と２を１：９の物質量比で共重合させるとポリマーが得られたが、^{1}H NMRからモノマー２だけが重合していることが明らかになった。モノマーの物質量比や反応温度・溶媒等を変えて種々検討したが、いずれの場合もモノマー２が重合するだけであり、モノマー１の単独重合も全く起こらなかった。次に、塩化ニッケルを触媒として共重合反応を検討したところ、モノマーの仕込み比よりも少ないながらも１を含むポリマーが得られた。しかし、ポリマーの比旋光度を測定すると、錯体３による光学活性モノマー２の単独重合で得られるホモポリマーよりもずっと小さな値を示し、らせん方向の選択性があまり高くなく、不斉合成用の配位子には適していないことがわかった。最近、有機Rh錯体が*o*-位に嵩高い置換基を有するアリールイソシアニドのリビング重合開始剤となることを見いだし[6]、この場合にも適当な光学活性基を導入すれば高選択的に一方向巻きのらせんポリマーが得られることがわかってきたので、現在Rh触媒系での共重合の検討を行っている。

光学活性な錯体触媒を構造上の特徴で分類すると、Scheme 3に示すように３つに大別することができる。従来の不斉触媒のほとんどは金属錯体と不斉配位子との組み合わせによって創出されているが、近年金属錯体に特徴的な不斉要素を持つ錯体として、面不斉錯体や金属中心不斉錯体が注目されている。ここで、金属中心不斉錯体は活性点である金属原子自体が不斉中心となるために高い立体制御能が期待される[7]。しかしながら金属中心不斉錯体では、反応中でその立体配置を保持することが困難なことが多く、化学量論量の反応剤として不斉合成に利用された例はあるが、高選択的な触媒への応用例は皆無である。そこで、ハーフサンドイッチ型メタロセン錯体のシクロペンタジエニル環にキラルな非対称キレート型配位子を連結することで構造的に安定な不斉金属中心を有する錯体（４）を開発すべく配位子の合成を行った。

光学活性化合物の入手の容易さから出発原料としてアミノ酸に注目し、(*L*)-セリン誘導体（５）からScheme 5に示すルートでの合成を試みた。まず、５の窒素上にベンジル基を導入し、2,2-ジメトキシプロパンとの反応でアミノ基と水酸基を保

護した後に、エステル基を水素化アルミニウムリチウムで還元して、アルコール（８）を得た。８に塩化メシチルと反応させると塩化物（９）が得られたが、リチウム或いはナトリウムフルオレニドを作用させてシクロペンタジエン誘導体の導入を全く反応が進行せず原料回収に終わった。また、アルコール８に９－ブロモフルオレンを反応させてもエーテル化は全く進行せず、セリン誘導体から目的とする配位子を合成することはできなかった。

次に、エピクロロヒドリン（10）のからの合成について検討した（Scheme 6）。最初の段階でリチウムフルオレニドと反応させてフルオレニル基を導入し、ナトリウムアジドとの反応でエポキシドを開環した後に、接触還元してアミノアルコールへ導き、最後に*N*-ベンジル化することによって目的の配位子（14）を合成することができた。この配位子をテトラアミドチタニウム錯体と反応させると容易に配位子交換が起こり、金属中心不斉錯体（15）が得られた。この錯体に関していくつかの配位子交換反応を行ったが、金属中心のエピ化は全く確認されず、期待したように金属周りの立体構造は強固であることが確認された。この錯体は新しいタイプの不斉ルイス酸触媒としての応用が期待される。

３．参考文献

1) (a) I. Ojima Ed., *Catalytic Asymmetric Synthesis*; VCH: New York, 1993. (b) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1994. (c) J. Seyden-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley: New York, 1995.

2) (a) M. M. Green, K.-S. Cheon, S.-Y. Yang, J.-W. Park, S. Swansburg and W. Liu, *Acc. Chem. Res.*, 2001, **34**, 672. (b) T. Nakano and Y. Okamoto, *Chem. Rev.*, 2001, **101**, 4013. (c) J. J. L. M. Cornelissen, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte and N. A. J. M. Sommerdijk, *Chem. Rev.*, 2001, **101**, 4039.

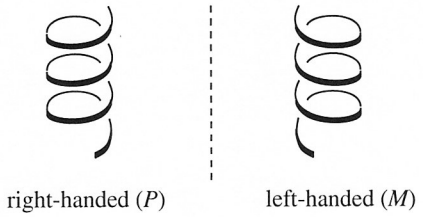
3) R. J. M. Nolte, *Chem. Soc. Rev.*, 1994, **23**, 11.

4) P. Jutzi and U. Gilge, *J. Organomet. Chem.*, 1983, **246**, 159.

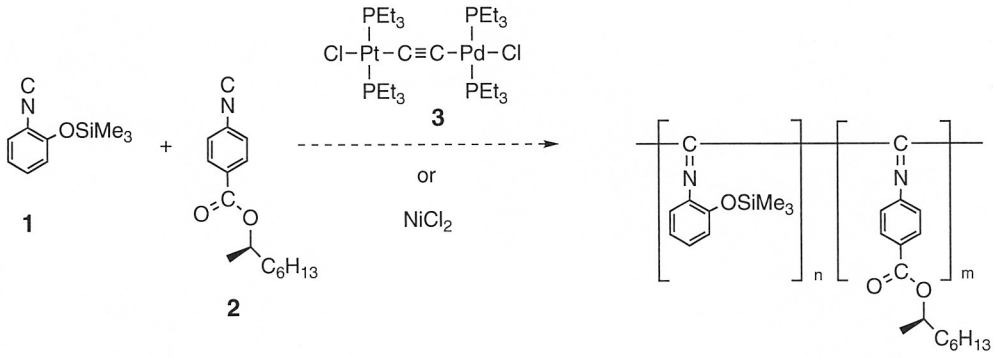
5) F. Takei, K. Yanai, K. Onitsuka and S. Takahashi, *Chem. Eur. J.*, 2000, **6**, 983.

6) M. Yamamoto, K. Onitsuka and S. Takahashi, *Organometallics*, 2000, **19**, 4669.

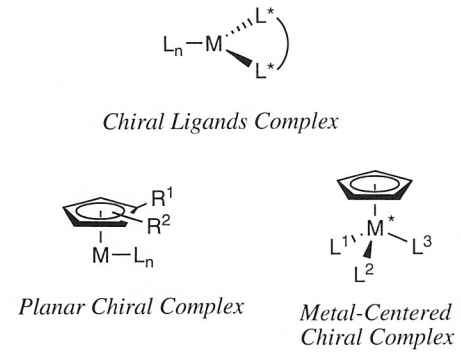
7) (a) H. Brunner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, **38**, 1195. (b) H. Brunner, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2001, 905. (c) C. Ganter, *Chem. Soc. Rev.*, 2003, **32**, 130.



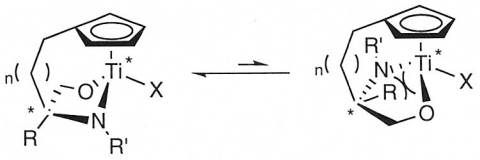
Scheme 1. Helical Polymers



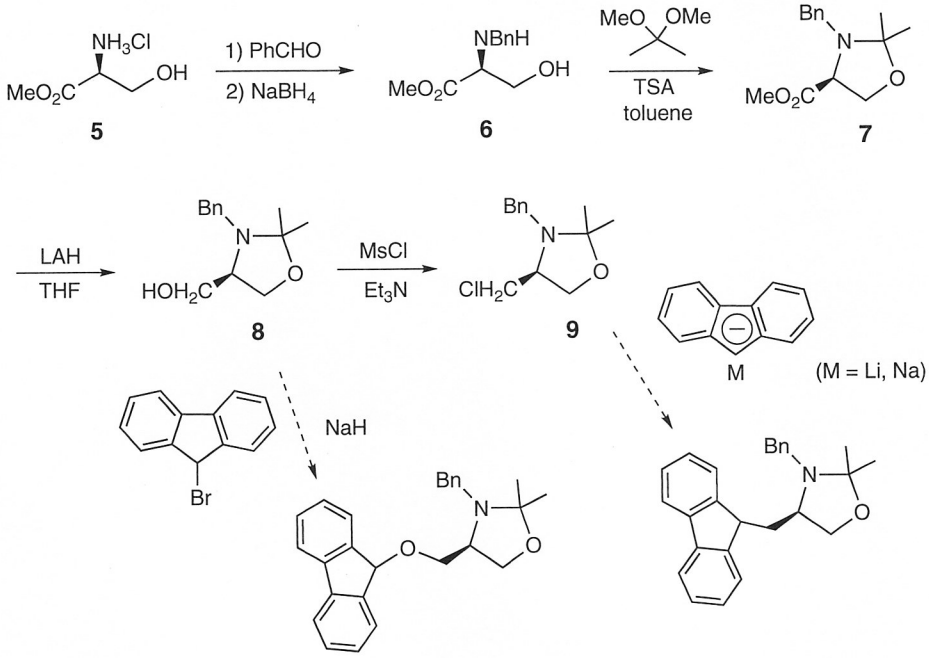
Scheme 2. Copolymerization of *o*-Trimethylsiloxyphenyl and *p*-Octyloxycarbonylphenyl Isocyanides



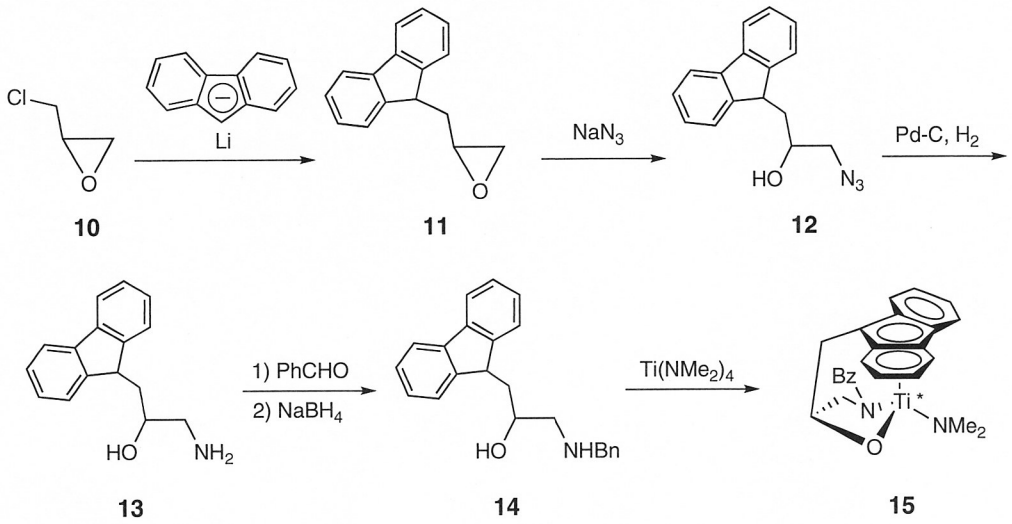
Scheme 3. Classification of Chiral Organometallic Complex



Scheme 4. Ti Complex with Conformationally Stable Steroegenic Metal Center



Scheme 5. Attempt to Prepare Fluorene Derivatives Possessing Chiral Chelate Tether Ligands from (*L*)-Serine Methyl Ester



Scheme 6. Synthesis of Chiral Titanium Complex with Stable Stereogenic Metal Center from Epichlorohydrine