

触媒的不斉合成

野 依 良 治*

Catalytic Asymmetric Synthesis

Ryoji NOYORI*

Homogeneous catalysis using chiral metal complexes provides a general principle for chemical multiplication of chirality. A wide range of optically active substances can be synthesized catalytically by the appropriate combination of transition metals or main group elements and suitably designed chiral organic elements. This chemistry is useful not only for stereoselective preparation of chiral compounds in laboratories but also even on industrial level. The recent progress in this field greatly raised the potential of organic synthesis in general. The current status is discussed.

Key words : Asymmetric catalysis ; Industrial asymmetric synthesis ; Chirality multiplication ; Chirality amplification ; Homogeneous hydrogenation ; Hydroboration ; Epoxidation ; Dihydroxylation ; Carbonyl alkylation ; Pericyclic reaction ; BINAP-based catalysts.

1. はじめに

キラリティーは自然界の鍵要素の一つであり、基礎学術に限らず、応用分野さらに技術的にも重要な側面をもつ。化学においては、分子キラリティー、いわゆる光学活性化合物の問題に帰結する。物質を基盤とする多彩な生物的・物理的機能あるいは物性が、単独の分子ではなく、2分子以上の相互作用あるいは多分子の集合体の形成によって発現し、そこではキラリティーの matching, mismatching がその効果に著しい影響をもたらすことが少なくないからである。有機合成化学的には、当然キラル物質をいかに効果的につくるかが大きな課題となる。望むらくは、少量の不斉源を触媒的に活用して、多量の光学活性物質を高選択的に合成したい。いわゆる不斉増殖 (multiplication of chirality) が理想的な化学操作といえる。自然生物界では酵素の作用でさまざまな光学活性物質がつくられているが、この「ペプチドワールド」における物質変換の可能性は自ずと限定される。これと相補う意味で化学的手法が必要であるが、有用物質合成の一翼を担う以上、その効率は酵素・微生物法に匹敵するものでなければならない。

2. 金属錯体による不斉触媒反応。原理と特徴

まずは触媒が必要である。数ある可能性の中で、キラルな配位子をもつ有機金属錯体による均一系触媒反応は、化学的不斉増殖の最も一般的な原理を提供する¹⁾。キラリティーの増殖性に加えて、ここで特筆すべきことは、立体選択性の獲得が「触媒制御」に基づくことである。旧来の「基質制御」による不斉合成は、キラルな天然物質の構造変換とともにもちろん有用ではあるが、本質的に生成物の構造が基質のそれを反映するので柔軟性を欠くうらみがある。不斉触媒反応においては、キラリティーは触媒から基質へ繰り返し転写されるが、不斉源と生成物は構造化学的には全く無関係である。従って、単一のすぐれたキラル分子を不斉素子として、種々の金属との組み合わせにより多彩な触媒が生まれ、それぞれの化学反応によって無数の種類のキラル分子が合成されることになる。この「有機金属ワールド」では、分子性ゆえの構造・合成の柔軟性と金属の反応性の多様性の観点から、四次元化学 (立体化学 (x, y, z) と速度論 (t) の組み合わせ)²⁾ による可能性は無限といえる。

3. 有効性の証明

著者は、京都大学野崎研究室在籍時の1966年、幸いにも均一系遷移金属錯体による不斉触媒反応をはじめて見つけることができた。キラルな Schiff 塩基の銅錯体を触媒とするオレフィンとジアゾ酢酸エステルのカルベン

* 名古屋大学理学部化学科 ()

* Department of Chemistry, Faculty of Science, Nagoya University ()

反応において不斉誘導を観察したのであるが、光学収率は僅か10%以下であり、シクロプロパン化自体が、当時としては合成化学的に特殊な反応であったためあまり注目されなかった。しかし、後年住友化学の顕谷らにより触媒に徹底した改良が加えられ、この不斉カルベン反応により(S)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸が高い光学純度かつ大量に得られるようになった。現在、カルバペネム系抗生物質イミペネムの加水分解酵素阻害剤シラスタチン(Merck Sharp & Dohme社)の工業的生産に活用されている(スキーム1)。

光学活性ホスフィン-ロジウム錯体によるオレフィン類の不斉水素化反応は、1968年のHornerとKnowlesによる発見にはじまり、KaganによるDIOP配位子の工夫に触発されてアミノ酸合成法に発展し、パーキンソン氏病治療薬L-DOPA(Monsanto社、VEB Isis-Chemie)や人

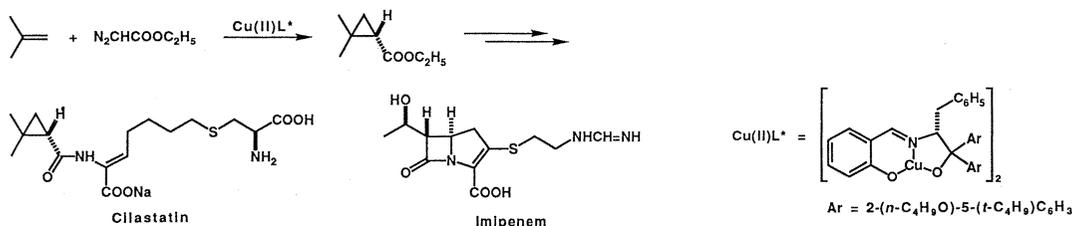
口甘味剤アスパルテームの構成成分L-フェニルアラニン(Anic, Enichem Synthesis社)の合成に使われた。

著者が高谷らと合成したBINAP配位子²⁾は種々の不斉触媒反応に有効である。そのルテニウム錯体触媒は α -(ベンズアミドメチル)アセト酢酸メチルの動的速度論分割による高度な不斉水素化反応を可能にし³⁾、村橋酸化法などとの組み合わせにより高砂香料社においてカルバペネム抗生物質中間体の合成に大規模で稼働している。

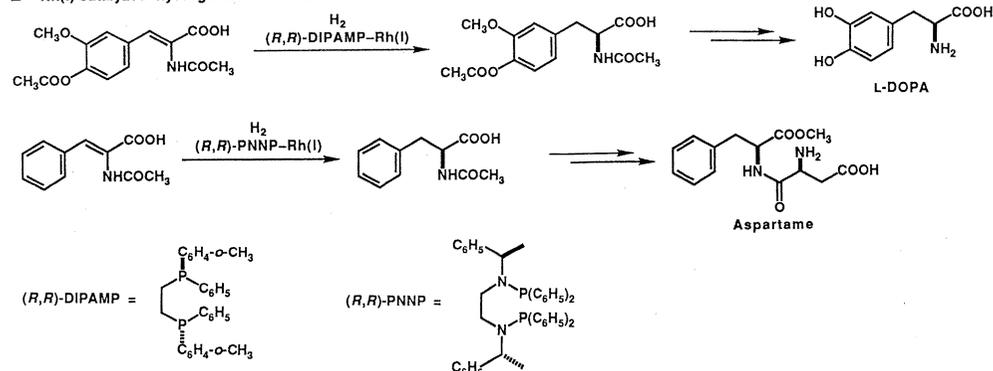
Sharplessの酒石酸エステル修飾チタン触媒によるアリールアルコール類不斉エポキシ化反応は、昆虫フェロモンであるディスパールア(J.T. Baker社、上海有機化学研究所)や β -ブロッカーその他のキラル化合物合成に有用なグリシドールの合成に活用された(Arco社)。

現在世界最大規模の工業的応用は、高砂香料社におけ

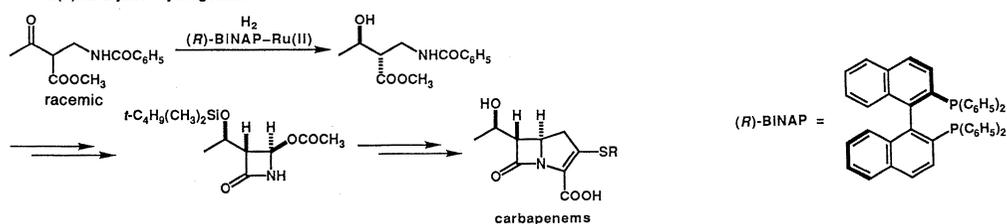
■ Cu-catalyzed cyclopropanation of olefins

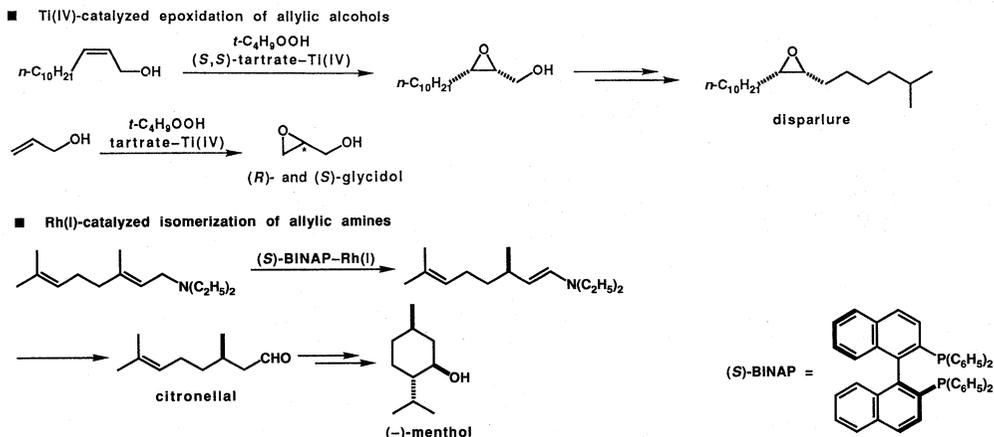


■ Rh(I)-catalyzed hydrogenation of olefins



■ Ru(II)-catalyzed hydrogenation of ketones





Scheme 1

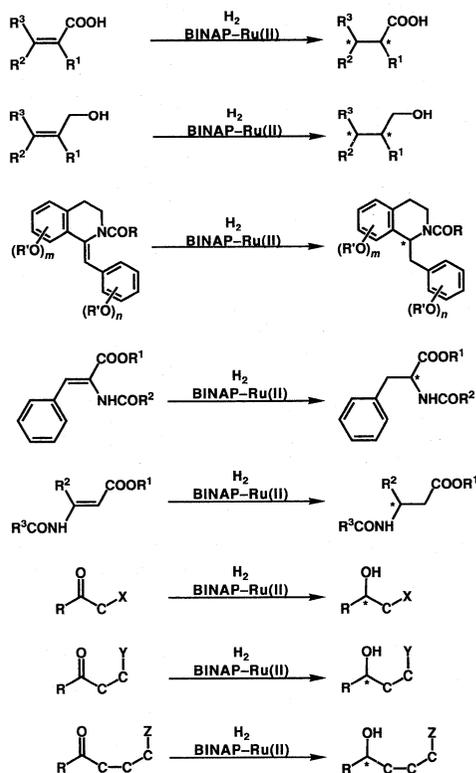
る(-)-メントール合成である⁴⁾。著者らのBINAP-ロジウム(I)錯体触媒を大塚・谷らがアリルアミン類の不斉異性化反応に適用し、グラニルアミンの高光学純度シトロネラルエナミンへの変換に成功したことが基盤となっている⁵⁾。のちに、さまざまな技術的改良が加えられ、触媒のリサイクルも含めると、BINAP-Rh触媒1分子から40万分子の光学活性エナミンをつくることができる。この触媒反応は9トン規模で稼働しており、年間1500トンの光学活性テルペン類の合成を可能にしている。これらの実用的不斉反応の達成は、化学者の夢の実現を告げるに十分であろう⁶⁾。

4. 最近の進歩

不斉合成は有用物質の工業的生産にとどまらず、その創出のための研究にも大きく寄与する。多種多様なキラル化合物の迅速な合成は、生理活性物質や機能性物質の探索に極めて有効である。最近この分野の学術的進歩は目覚ましく、適切な分子・反応設計に基づく数多くの興味ある不斉触媒反応が報告されており、化学収率、光学収率ともに100%近いものが少なくない。ここでは汎用性が高く、完成度の高い反応に限って紹介したい。

4.1. 水素化 BINAP-Ru(II)錯体触媒による不斉水素化反応は、高い選択性ととも適用基質の広さゆえに、現在国の内外の多くの研究室で利用されている^{2,6)}。スキーム2に示したように、各種の α,β -あるいは β,γ -不飽和カルボン酸、アリルアルコールやホモアリルアルコール、エナミド類の不斉水素化に有効である。さらに種々の官能基をもつケトン類の光学活性アルコールへの変換にも用いることができる。極めて広範囲のテルペン類、ビタミン類、抗生物質、 α -および β -アミノ酸、イ

ソキノリンアルロイドなどの不斉合成が可能になった。水素化であるので副生物が少なく、操作も簡単であり、高濃度の基質(~50%)、高い基質/触媒比で反応を行うことができる。



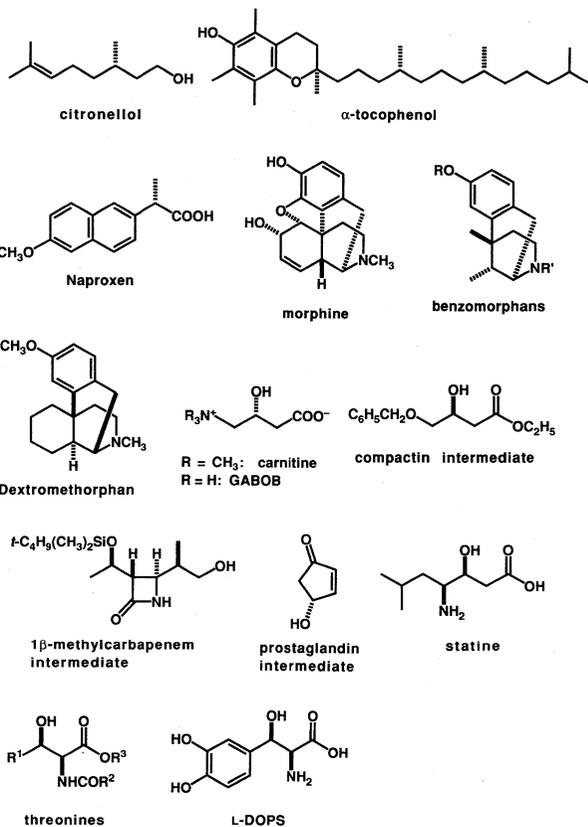
C = sp^2 or sp^3 carbon; X, Y, Z = heteroatom

Scheme 2

この不斉水素化法を各種のプロキラルなオレフィンあるいはケトン基質に適用し、さらに、基質をキラル構造に拡張して速度論分割や重複不斉誘導などと組み合わせることによってスキーム3に示すように有用なキラル化合物が高い選択性で得られるようになった。

BINAPを配位子とする錯体触媒が水素化に限らず多くの反応において高選択性を示すのは、主としてその構造的特徴に基づく⁷⁾。図1にλ構造の(R)-BINAP-Ru(II)錯体を模式的に示したが、配位子のC₂対称性、軸不斉、sp²混成炭素骨格などの諸要素の組み合わせによって、反応場における左右の識別が極めて明確に行われることがわかる。

4.2. ケトン類のヒドロホウ素化 伊都野の発見とともに、Coreyによって大発展を遂げたアミノアルコール触媒存在下のボランによるケトン類の不斉還元は、実験室規模で非常に有用な光学活性アルコール合成法となっている⁸⁾。不斉源としてはプロリノール誘導体が有効で5員環ホウ素化合物オキサアザボロリジンが実際の触媒である。還元剤としてはジボランとともにカテコールボランが有効である。もちろん、これら自身カルボニル化合物に対して活性であるが、触媒によって反応は著しく加速される。スキーム4に示したように応用範囲は広い。トリクロロメチルケトンを経験に用いることによって、種々のアミノ酸やヒドロキシ酸の前駆体が高エナンチオ選択的に得られる。



Scheme 3

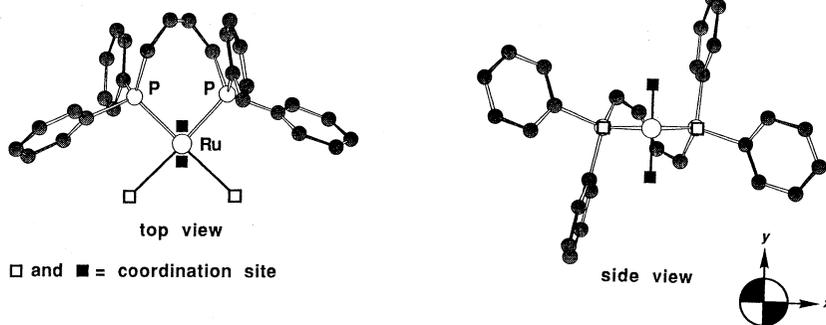
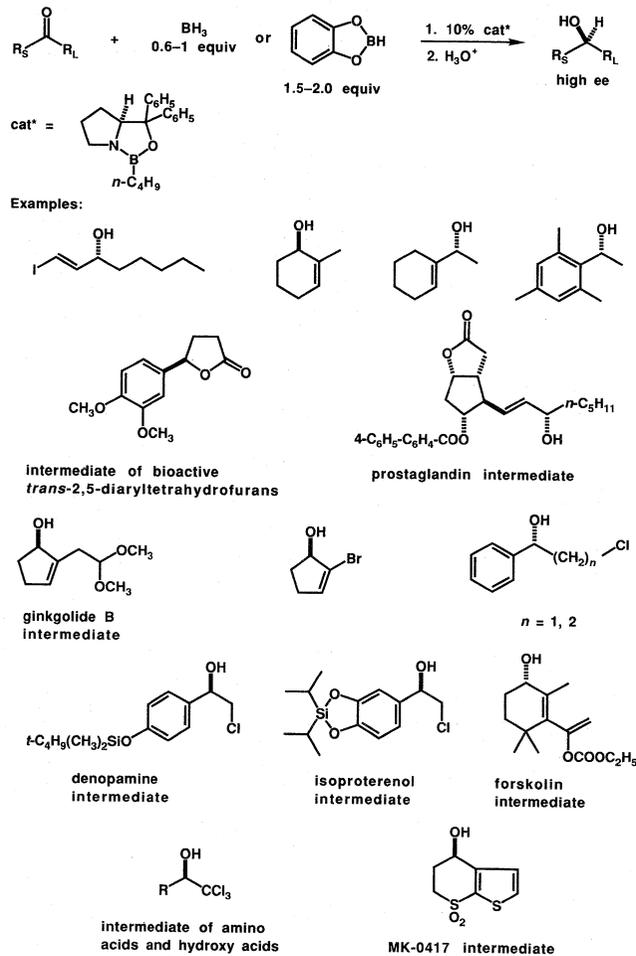


Fig. 1 Schematic representation of (R)-BINAP-Ru(II) complexes (naphthalene rings are omitted).

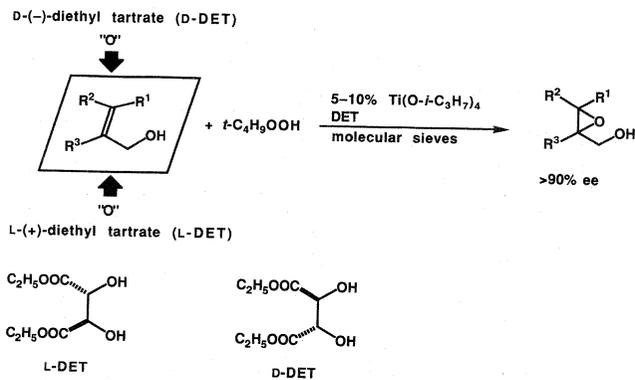
4.3. オレフィン類のエポキシ化 スキーム5のSharplessのアリルアルコール類の不斉エポキシ化反応は、当初は化学量論量の酒石酸エステルおよびチタン化合物を必要としたが⁸⁾、のちに、モレキュラーシーブを添加することにより、数モル%に低減することができた⁹⁾。酸

化剤として無水 *t*-ブチルヒドロペルオキシドの5.5 M炭化水素溶液を使う必要がある。広範囲の基質に適用できるすぐれた反応で、多くの酸素原子を含むキラル化合物の合成には欠かせない手法である。

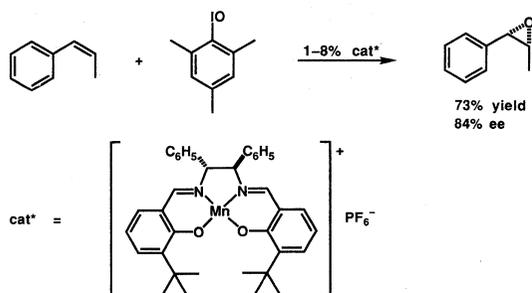
この反応は、単純オレフィンのエポキシ化には用いら



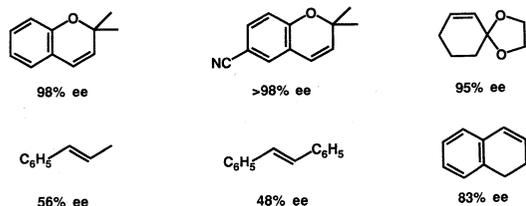
Scheme 4



Scheme 5



Examples:

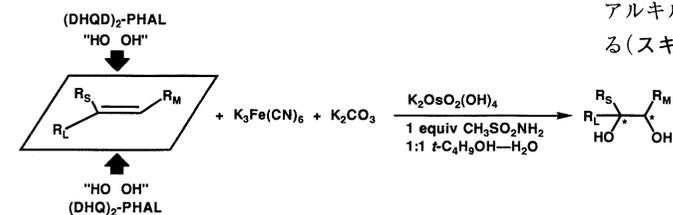


Scheme 6

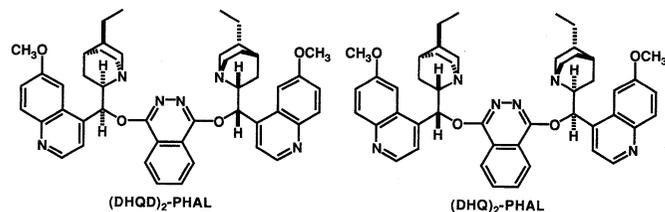
れないが, Jacobsen らによりスキーム 6 のキラルな Schiff 塩基を配位子とする Mn(III) 錯体が, この目的に適していることが報告された¹⁰⁾. ヨードシルベンゼンや次亜塩素酸が酸化剤として用いられる。香月らも同様の系を見い出しており, 今後の展開が期待される¹¹⁾.

4.4. オレフィン類の 1, 2-ジヒドロキシル化 四酸化オスミニウムはほとんどすべてのオレフィン類に対してシス付加して環状エステルを与える。加水分解により *vic*-ジオールとなる。Sharpless はシンコナルカロイドによる反応の加速と立体化学制御, オスmium 酸エステル中間体のすみやかな加水分解, オスmium の再酸化の組み合わせにより極めて汎用性の高い不斉触媒反応を達成した(スキーム 7)。最近の触媒の改良, 酸化剤としてのフェリシアン化カリウムの使用(辻, 山本らによる知見の活用), スルホンアミドを含む *t*-ブチルアルコール-水二層溶媒系の利用などで実用性は大幅に向上した¹²⁾。AD-mix- α ないし β と称する調合酸化剤が市販されている。

4.5. アルデヒド類のアルキル化 立体的にかさ高い β -ジアルキルアミノアルコールが少量存在すると, ジアルキル亜鉛はアルデヒドにエナンチオ選択的に付加する(スキーム 8)。不斉源の適切な選択により 95% 以上

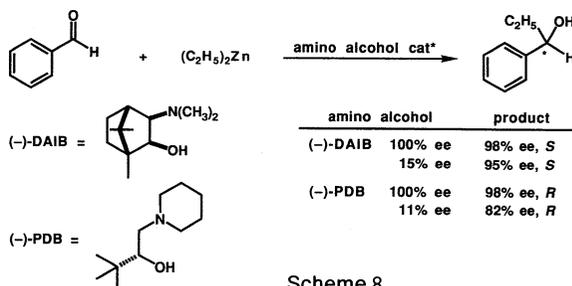
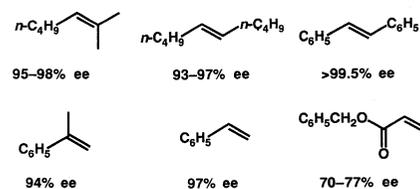


Ligand structures:

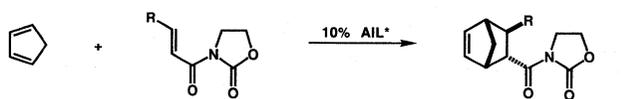
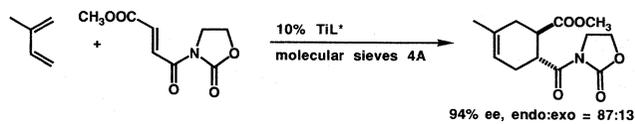
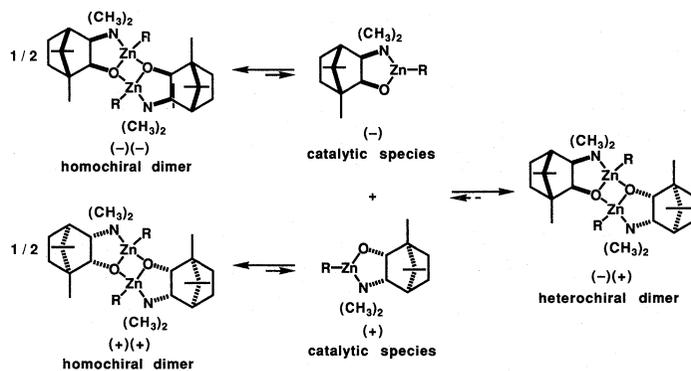


Scheme 7

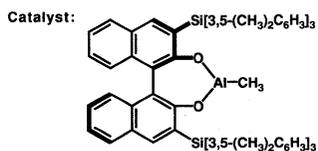
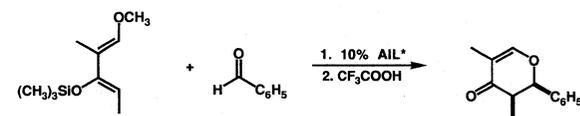
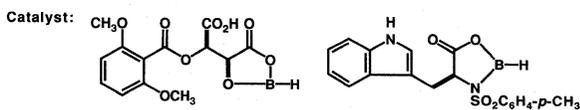
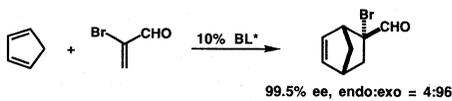
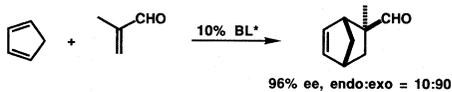
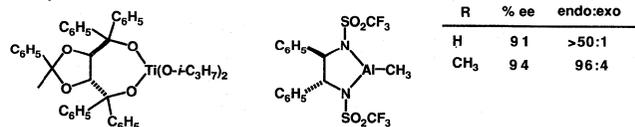
Examples:



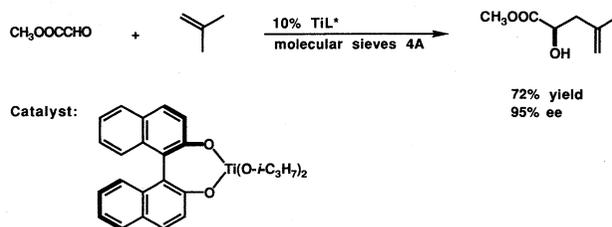
Scheme 8



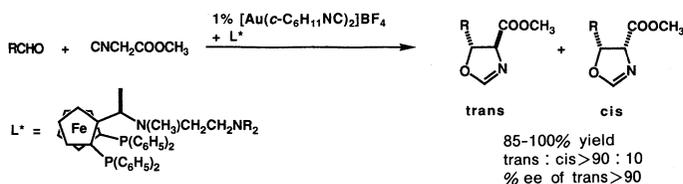
Catalyst:



Scheme 10



Scheme 11



Applications:



Scheme 12

の光学収率が二級アルコール類が得られる^{13,14}。一般性は高い。ここで興味あることは、15%程度の光学純度のアミノアルコール存在下に、ジエチル亜鉛をベンズアルデヒドに付加させると95%以上の光学純度のアルコール体が得られることである^{14,15}。スキーム9に示した通り、真の触媒種はアミノアルコールで修飾されたアルキル亜鉛単量体であるが、通常は二量体として存在する。ここでヘテロキラル二量体はホモキラル二量体と比較して著しく安定である。部分的に分割されたアミノアルコールを用いた際には、過剰に生成するホモキラル二量体が選択的に単量体を解離して触媒種として働く。これが著しい不斉増幅現象の根源である。

4.6. ペリ環状反応とアルドール型反応 Diels-Alder反応の多くはLewis酸によって著しく加速される。ジエノフィルのLUMOが、酸素官能基との相互作用によって低下することに起因する。キラルなLewis酸による不斉反応は古賀、奈良坂、山本、Coreyらによって精力的に研究されてきた^{16,17}。アルミニウム、チタン、ホウ素、鉄などの中心原子をさまざまな配位子で修飾した触媒を10%程度用いることによって、90%以上の光学収率が得られている。スキーム10に例を示した。ヘテロDiels-Alder反応においても高い立体選択性が報告

されている¹⁸。これらは最も基本的な有機化合物骨格形成反応であるだけにそのインパクトは大きい。

スキーム11に示した中井らのチタン触媒によるエン反応も合成化学的価値が高い¹⁹。また伊藤、林らの金触媒による不斉アルドール型反応もヒドロキシアミノ酸合成に極めて有効である(スキーム12)²⁰。

5. おわりに

1960年代半ば以降、主として有機合成指向有機金属化学(OMCOS)の発展によってさまざまな合成手法が生まれ、複雑構造をもつ有機化合物が迅速かつ高選択性に合成できるようになった²¹。とくに1980年以降の不斉触媒反応の進展は瞠目に値するものであり、有機合成化学の力量を確実かつ格段に向上させたといえる。今後とも大いなる進展が約束されるが、そのためには分子触媒反応のより深い理解に力が注がれるべきであり、また種々の原理に基づく力強い基本的な化学反応の開拓を続けなければならない。さらに、上記の有機金属化学に基づく一般的手法に加え、不均一系触媒反応や純有機化合物による不斉触媒反応の進歩にも目を見張るものがある。21世紀の有機合成化学はバイオプロセスとの連携が必定である。それらに十分匹敵する選択性をもち、かつ安全性

や環境調和性をも兼ね備えた完全化学反応の開拓が望まれる。

(平成4年9月1日受理)

文 献

- 1) R. Noyori, *Science*, **248**, 1194 (1990)
- 2) R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.*, **23**, 345 (1990)
- 3) R. Noyori, T. Ikeda, T. Ohkuma, M. Widhalm, M. Kitamura, H. Takaya, S. Akutagawa, N. Sayo, T. Saito, T. Taketomi, H. Kumobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 9134 (1989)
- 4) S. Akutagawa, "Organic Synthesis in Japan: Past, Present, and Future", ed. by R. Noyori, T. Hiraoka, K. Mori, S. Murahashi, T. Onoda, K. Suzuki, O. Yonemitsu, Tokyo Kagaku Dozin, Tokyo, 1992, p.75
- 5) K. Tani, T. Yamagata, S. Akutagawa, H. Kumobayashi, T. Taketomi, H. Takaya, A. Miyashita, R. Noyori, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5208 (1984)
- 6) R. Noyori, *CHEMTECH*, **22**, 360 (1992)
- 7) R. Noyori, *Chem. Soc. Rev.*, **18**, 187 (1989)
- 8) E.J. Corey, R.K. Bakshi, S. Shibata, C.-P. Chen, V.K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7925 (1987)
- 9) R.A. Johnson, K.B. Sharpless, "Comprehensive Organic Synthesis", Vol.7, ed. by B.M. Trost and I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, 1991, p.389
- 10) W. Zhang, J.L. Loebach, S.R. Wilson, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 2801 (1990); E.N. Jacobsen, W. Zhang, A.R. Muci, J.R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 7063 (1991)
- 11) R. Irie, K. Noda, Y. Ito, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1055 (1991)
- 12) K.B. Sharpless, W. Amberg, Y.L. Bennani, G.A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.*, **57**, 2768 (1992)
- 13) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **30**, 49 (1991)
- 14) M. Kitamura, S. Okada, S. Suga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 4028 (1989)
- 15) N. Oguni, Y. Matsuda, T. Kaneko, *ibid.*, **110**, 7877 (1988)
- 16a) S. Hashimoto, N. Komeshima, K. Koga, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1979, 437
- b) K. Narasaka, *Synthesis*, 1991, 1
- c) K. Furuta, Y. Miwa, K. Iwanaga, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 6254 (1988)
- d) E.J. Corey, R. Imwinkelried, S. Pikul, Y.B. Xiang, *ibid.*, **111**, 5493 (1989)
- e) E.J. Corey, N. Imai, H.-Y. Zhang, *ibid.*, **113**, 728 (1991)
- f) E.J. Corey, T.-P. Loh, *ibid.*, **113**, 8966 (1991)
- 17) H.B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.*, **92**, 1007 (1992)
- 18) K. Maruoka, T. Itoh, T. Shirasaka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 310 (1988); K. Maruoka, H. Yamamoto, *ibid.*, **111**, 789 (1989)
- 19) K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *ibid.*, **112**, 3949 (1990)
- 20) Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *ibid.*, **108**, 6405 (1986)
- 21) R. Noyori, *Science*, **258**, 584 (1992)