

多機能不斉触媒の新規固定化法の開発



滝澤 忍*, 笹井 宏明**

Development of novel immobilization methods
for multifunctional asymmetric catalysts

Key Words : immobilization, multifunctional asymmetric catalyst, BINOL, reusable catalyst

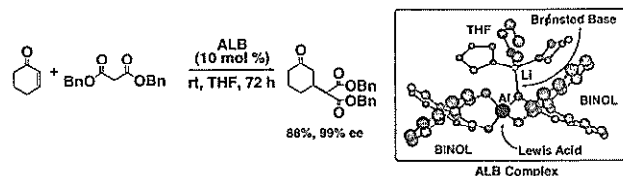
1. はじめに

キラルで光学的に純粋な有機化合物は、我々の生活において医薬品、農薬、香料、液晶など、様々な製品に用いられている。社会的ニーズの多様化に伴いキラル化合物を効率的に得る手法の開発は、有機合成化学における重要な課題の一つとなっている。なかでもごく少量の不斉源から大量の光学活性体が得られる触媒的不斉合成¹は、省資源、省エネルギーという観点からも期待されている。触媒の固定化は、反応終了後、再沈、ろ過、洗浄などの簡便な操作で生成物と触媒を分離でき、有害な有機溶媒の使用を抑え、かつ触媒の再利用も可能となることから、近年、活発に研究されている²。しかし、一般に固定化触媒では、活性の低下が見られ、均一系と比較して反応に長時間を要したり、触媒や試薬が過剰量必要となることが多い。また、特に複数の金属と配位

子を構成要素とする多機能不斉触媒は、ポリステレンなどのポリマー鎖にランダムに配位子を導入する既存法では固定化は不可能である。触媒活性発現に重要な多数の機能性部位を望みの位置に配置できないためである。ここでは我々が研究している、多機能不斉触媒の新規固定化法について紹介する。

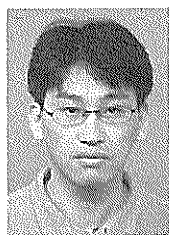
2. 多機能不斉触媒 ALB³

Al-Li-bis(binaphthoxide)錯体(ALB)は、中心にアルミニウム金属を有し、一原子のリチウム金属と二分子のビナフトール(BINOL)からなる多機能不斉触媒である。ALBはアルミニウム金属がルイス酸性を、リチウムフェノキシド部位がブレンステッド塩基性を示し、触媒的不斉マイケル反応において、エノンとマロン酸エステルのような両方の基質を活性化するとともに、ビナフトル環により基質の配向を制御し、極めて高い触媒活性を示す(図1)⁴。多数の構成要素からなる多機能不斉触媒ALBを固定化するには、すべての活性ユニットを分子レベルで配列制御する新たな手法が必要となる。

図1 多機能不斉触媒ALBにより
加速される不斉マイケル反応3. BINOL担持 dendrimer および
dendron導入ポリマーの開発

dendrimer は、核分子から樹状に繰り返し構造を有する球状高分子である。 dendrimer の末端部

* Shinobu TAKIZAWA
1971年10月生
2000年大阪大学大学院・薬学研究科・博士課程修了
現在、大阪大学・産業科学研究所・分子合成化学分野、助手、薬学博士、有機化学
TEL 06-6879-8466
FAX 06-6879-8469
E-Mail taki@sanken.osaka-u.ac.jp



** Hiroaki SASAI
1956年7月生
1985年慶応義塾大学大学院・工学研究科・博士課程修了
現在、大阪大学・産業科学研究所・分子合成化学分野、教授、工学博士、有機化学
TEL 06-6879-8465
FAX 06-6879-8469
E-Mail sasai@sanken.osaka-u.ac.jp



位にALBの不斉配位子であるBINOLを導入すれば、末端分子の自由度が抑制され、個々の配位子の相対配置が制御されたALB型触媒が容易に構築できると考えられる。実際、BINOL担持 dendroliマーを合成して、そのTHF溶液に AlMe_3 、 $n\text{-BuLi}$ を添加すると、不溶性の dendroliマー担持ALB型触媒が得られ、均一系ALB触媒とほぼ同等の活性を示すことを見出した(図2)⁵。

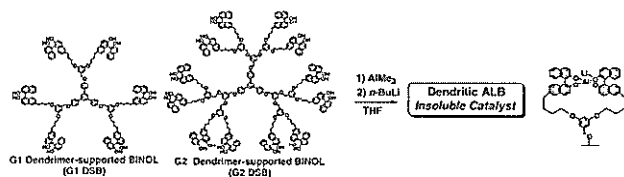


図2 BINOL 担持 dendroliマーから調製される不溶性 ALB 型触媒

しかしながら、一般に dendroliマーの合成は、多段階であり実用性に問題がある。そこで、 dendroliマーの構成要素である dendron を導入した dendron 導入ポリマーを合成して、高活性な多機能固定化不斉触媒の簡便合成法を検討した。二分子のBINOLを構成要素とする dendron をアクリル酸エステル誘導体へと導き、MMAとの共重合反応により、 dendron 導入ポリマーを得た。本ポリマーから調製したALB型触媒(DPS-ALB)は、 dendroliマー触媒(G1 Dendritic ALB)よりも活性が高いことが明らかとなった(図3)⁶。

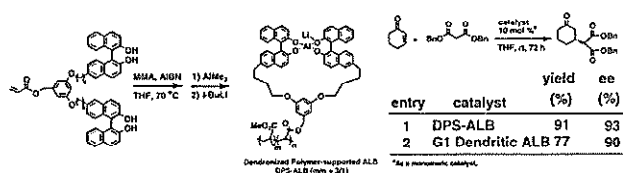


図3 dendron 導入ポリマーを用いる ALB 触媒の固定化

4. 触媒アナログ固定化法⁷

一般的な重合反応を用い、複数の配位子の相対位置を制御する手法として、触媒と類似の構造を持つ安定な分子(触媒アナログ)を固定化し、その後に触媒活性を有する分子へと変換する触媒アナログ法を開発した。重合部位を有する触媒アナログを他のモノマーおよび架橋剤と共重合してポリマーを合成し、配位子を固定化する新しい手法である(図4)。本手

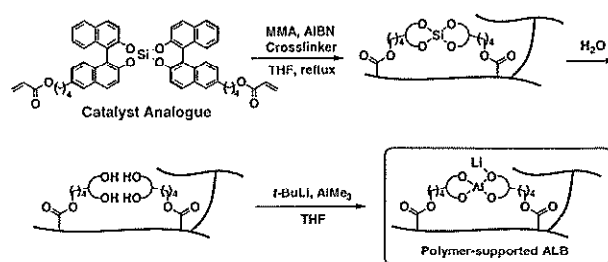


図4 触媒アナログ固定化法

法を用いることで、触媒アナログ分子はポリマー鎖上へ触媒に類似した構造を完全に保持した状態で固定化できる。触媒アナログを共重合することにより得たポリマーから調製した多機能固定化不斉触媒は、高活性だけでなく再利用も可能であった。

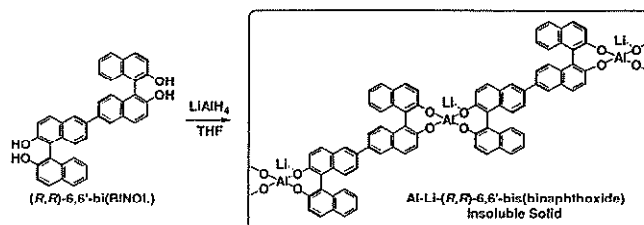


図5 固相担体を必要としない金属架橋型高分子固定化触媒

5. 金属架橋型高分子触媒⁸

分子間でのみ金属錯体を形成可能な(*R,R*)-6,6'-bi(BINOL)を用い、金属架橋型高分子不斉触媒の開発に成功している。本高分子の金属部位は、高分子構造の架橋部位と不斉触媒の活性中心の二つの機能を有する。有機溶媒に可溶性配位子からの金属錯体形成により触媒は固定化されるため、配位子間の距離及び相対配置は、均一系触媒と同一構造となり、高活性な固定化触媒が構築できる。実際、(*R,R*)-6,6'-bi(BINOL)と LiAlH_4 との反応によりAlとLiを含む金属架橋型高分子不斉触媒を調製した。得られた金属架橋型高分子は、各種溶媒に不溶性固定化不斉触媒として機能し、再利用も可能であった。現在、より汎用性の高い多機能不斉固定化触媒の開発を行っている。

6. 球状粒子を活用する新規固定化法

dendroliマー触媒のような球状不斉触媒として、不斉触媒能を有する機能性金属クラスターの合成⁹も検討している。チオールやジスルフィド存在下、

金属クラスターを調製すると表層にチオール分子が自己集合したmonolayer-protected metal clusters (MPCs)が得られる。そこで、両末端に不斉配位子(BINOL)を導入したアルキルジスルフィド存在下、塩化金を NaBH_4 で還元し、MPC担持型BINOLを合成したところ、本MPCと $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ から調製した固定化触媒は、均一系触媒と同等の活性を有していることが分かった。触媒サイトのほとんどがクラスター表層に露出しているためと考えられる。本手法が多機能不斉触媒の固定化にも有効なことが明らかとなりつつある(図6)。

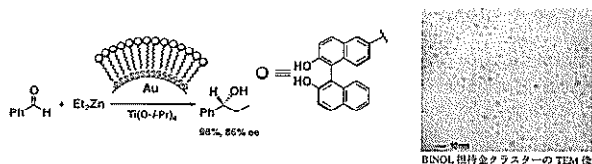


図6 MPC担持型BINOLの固定化不斉触媒への展開

7. おわりに

グリーンケミストリーが推進される中で、今後、固定化不斉触媒への要求はますます多様化することが予想される。我々の固定化不斉触媒研究がそのニーズに応え、触媒化学の発展に貢献できるよう今後も精進していきたい。

本研究は、文献に記載した学生諸氏の共同研究に支えられたものであり、ここに感謝いたします。また触媒等の機器分析につきまして大阪大学産業科学研究所材料解析センターのスタッフの方々に深謝いたします。本研究の一部は文部科学省科学研究費、財団法人材料科学研究助成金によるものであり、ここに付記して感謝申し上げます。

参考文献

1. I. Ojima, ed. 'Catalytic Asymmetric Synthesis, 2nd ed.' Wiley-VCH: New York, 2000.
2. N. E. Leadbeater, M. Marco, *Chem. Rev.* 2002, 102, 3217; C. A. McNamara, M. J. Dixon, M. Bradley, *Chem. Rev.* 2002, 102, 3275; T. J. Dickerson, N. N. Reed, K. D. Janda, *Chem. Rev.* 2002, 102, 3325; D. E. Bergbreiter, *Chem. Rev.* 2002, 102, 3345; R. van Heerbeek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Chem. Rev.* 2002, 102, 3717.
3. M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 1236.
4. T. Arai, H. Sasai, K. Aoe, K. Okamura, T. Date, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 104.
5. T. Arai, T. Sekiguti, Y. Iizuka, S. Takizawa, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, H. Sasai, *Tetrahedron: Asymmetry* 2002, 13, 2083.
6. T. Sekiguti, Y. Iizuka, S. Takizawa, D. Jayaprakash, T. Arai, H. Sasai, *Org. Lett.* 2003, 5, 2647.
7. T. Arai, T. Sekiguti, K. Otsuki, S. Takizawa, H. Sasai, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 2144.
8. S. Takizawa, H. Somei, D. Jayaprakash, H. Sasai, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 5711.
9. K. Marubayashi, S. Takizawa, T. Kawakusu, T. Arai, H. Sasai, *Org. Lett.* 2003, 5, 4409.

この記事をお読みになり、著者の研究室の訪問見学をご希望の方は、当協会事務局へご連絡ください。事務局で著者と日程を調整して、おしらせいたします。

申し込み期限：本誌発行から2か月後の月末日

申し込み先：生産技術振興協会 tel 06-6395-4895 E-mail seisan@maple.ocn.ne.jp

必要事項：お名前、ご所属、希望日時(選択の幅をもたせてください)、複数人の場合はそれぞれのお名前、ご所属、代表者の連絡先

著者の都合でご希望に沿えない場合もありますので、予めご了承ください。