

# C 1 資源を活用する不斉触媒反応

「変換と制御」領域 野崎 京子

## 抄 録 (要旨)

本研究は、均一系不斉触媒開発の研究を環境対応の視点から見直し、我が国独自の新科学技術として発展させることを目的に、C 1 化合物を広範な光学活性化合物合成のための資源として活用する高効率物質変換プロセス開発を検討した。その結果、(1) オレフィン類の不斉ヒドロホルミル化については、速度論的解析に基づく触媒設計と高性能化および触媒の回収再利用と連続流通系での利用、(2) 一酸化炭素とオレフィンの不斉交互共重合については、側鎖の多様化に基づくポリケトンの機能化と主鎖の官能基変換、(3) 二酸化炭素とエポキシドの不斉交互共重合については、新規キラル亜鉛錯体の開発と光学活性ポリカーボネートの構造決定に成功した。(1)は光学活性アルデヒド合成の有力な手法として医農薬合成プロセスに、また、(2)(3)は新材料創製の新しい方法論として材料合成に、今後は具体的な産業ターゲットを絞った応用研究の段階を迎えるものと期待している。

## 1 はじめに

C 1 化合物を原料として、汎用化学物質の合成プロセスを新たに開発する試みは経済産業省のプロジェクトなど、産業レベルで多くの試みがある。しかし、ファインケミカル合成の分野では、まだまだ十分にC 1 原料が活用されているとはいえない。特に、触媒的不斉合成に関していえば、研究室レベルでの成果が報告され始めたばかりである。一酸化炭素の有効利用法としてわれわれは、高選択的な触媒的不斉ヒドロホルミル化反応系を開発し1993年に報告した。生じる光学活性アルデヒドは、種々の生理活性物質の合成中間体として極めて重要であり、本法の高効率化は医薬・農薬合成に新たな展開を提供すると予想される。また、1995年には一酸化炭素とオレフィンの不斉交互共重合、1999年には二酸化炭素とエポキシドの不斉交互共重合が進行することを見つけた。光学活性な高分子は、その偏光性を活かし光学材料として用いられる可能性がある。本研究は、これらの均一系不斉触媒開発の研究を環境対応の視点から見直し、我が国独自の新科学技術として発展させるための基礎を築くことを目的とした。この目的達成のために、新しい触媒系の開発によって、C 1 化合物を広範な

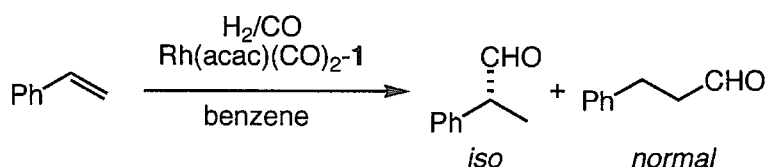
光学活性化合物合成のための資源として活用し、もって環境調和型物質変換プロセスを実現することを検討した。

## 2 研究内容（研究方法と成果）

### 2-1 オレフィン類の不斉ヒドロホルミル化

#### 2-1-1 速度論的解析に基づく触媒設計と高性能化

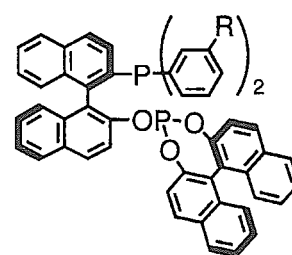
われわれは、本研究の開始に先立ち、非対称型二座配位子 (*R,S*)-BINAPHOS を開発し、そのロジウム錯体を用いるオレフィン類の不斉ヒドロホルミル化を報告していた。本研究では、この反応において触媒の果たす役割を明確にすべく、反応系を高圧核磁気スペクトルと赤外吸収スペクトルで観察し反応速度論的考察をおこなった。その結果、反応の速度ならびに選択性を制御する過程がオレフィンの配位・挿入であることをつきとめた。この知見に基づき、触媒の構造の中で、選択性を支配する遷移状態で最も重要と考えられる部分に修飾を施し、反応の活性、位置選択性、エナンチオ選択性の向上に成功した。



$$r_{\text{obs}} = k_{\text{obs}}[\text{styrene}]^{0.6}[\mathbf{1a}]^{-0.1}P_{\text{CO}}^{-0.9}P_{\text{H}_2}^0$$

$[\text{styrene}]^0 = 1.0 \text{ M}$ ,  $[\text{Rh}] = 1.0 \text{ mM}$ ,  $[\mathbf{1}] = 4.0 \text{ mM}$ ,  $P_{\text{H}_2}^0 = P_{\text{CO}}^0 = 10 \text{ atm}$ ,  $60 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $>99\% \text{ conv.}$

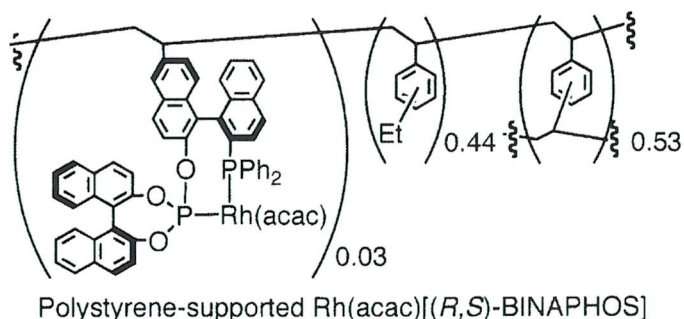
	$r_{\text{obs}}$	<i>iso</i> -selectivity (%)	%ee of <i>iso</i>
<b>1a</b> :	$6.3 \times 10^{-5} \text{ M}\cdot\text{sec}^{-1}$	88.0	93.2
<b>1b</b> :	$14.9 \times 10^{-5} \text{ M}\cdot\text{sec}^{-1}$	92.5	95.0



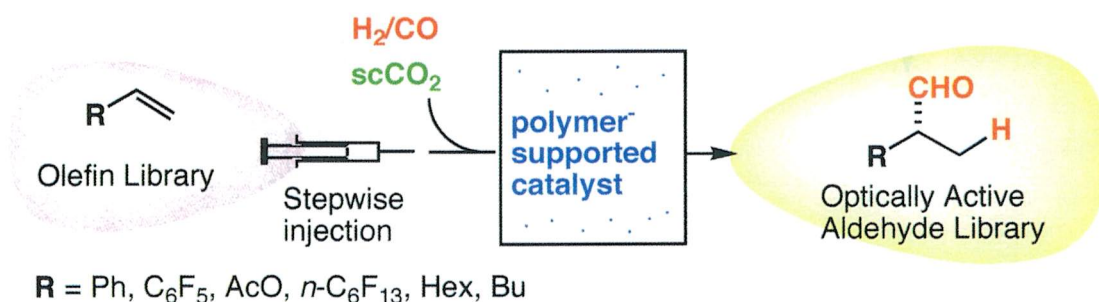
R = H(**1a**), OMe(**1b**)

#### 2-1-2 触媒の回収再利用と連続流通系での利用

均一系触媒反応の工業化において問題となるのは、合成に多段階を要する配位子と中心貴金属のコストである。そこで、触媒の「使い捨て」問題を解決すべく、配位子をポリスチレンに共有結合させ、回収再利用可能な担持触媒を合成した。高分子が反応中その形状を保ち、長時間使用に耐え得るように、特に高度に架橋したポリスチレンを担体として用いた。この触媒系はベンゼン溶液中、均一系触媒反応と同等の活性、選択性を示した。



環境調和型触媒プロセスへの発展を目指し、従来の有機溶媒中の反応ではなく、無溶媒反応を試みた。フッ素系の基質の場合には、担持していない触媒が基質に不溶で反応性が著しく低下するのに対し、担持触媒は高い活性を維持した。この触媒系はオレフィン／合成ガス混合気流下における連続使用にも適用できた。また、オレフィンの蒸気圧が充分でない場合には、超臨界二酸化炭素を媒体として共存させ、流通系での使用に成功した。この系で異なるオレフィンを逐次投入すると、オレフィンライブラリーを光学活性アルデヒドライブラリーに変換できた。

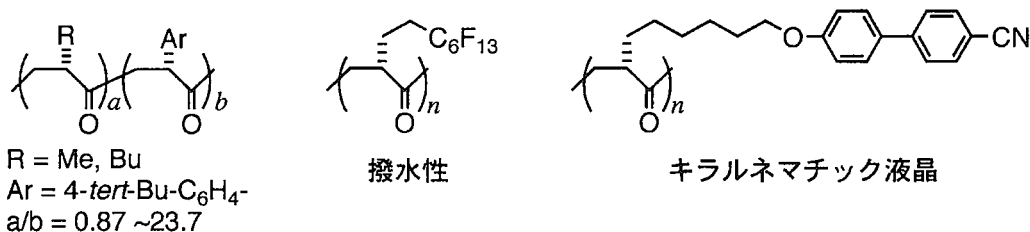


## 2-2 一酸化炭素とオレフィンの交互共重合

### 2-2-1 側鎖の多様化に基づくポリケトンの機能化

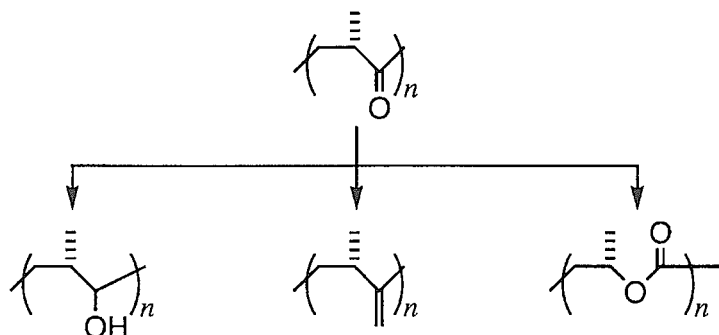
パラジウム触媒を用いるオレフィン／CO交互共重合において、一般にリン配位子はプロピレン／CO共重合に有効だがスチレンには適用できず、窒素配位子は逆にスチレン／CO共重合には有効だがプロピレンに対する活性は低かった。われわれの開発した(*R,S*)-BINAPHOSは、そのかさ高さゆえにスチレンの挿入形式が通常とは異なり、結果としてリン配位子でありながらプロピレン、スチレンいずれにも適用可能であることがわかった。その結果、プロピレン／スチレン／COの3元系不斉交互共重合を初めて達成できた。また、ペルフルオアルキル基やシアノビフェニル基などの機能性側鎖の導入により、ポリマーに撥水性、液晶

性などの特性を付与することにも成功した。



## 2-2-2 主鎖の官能基変換

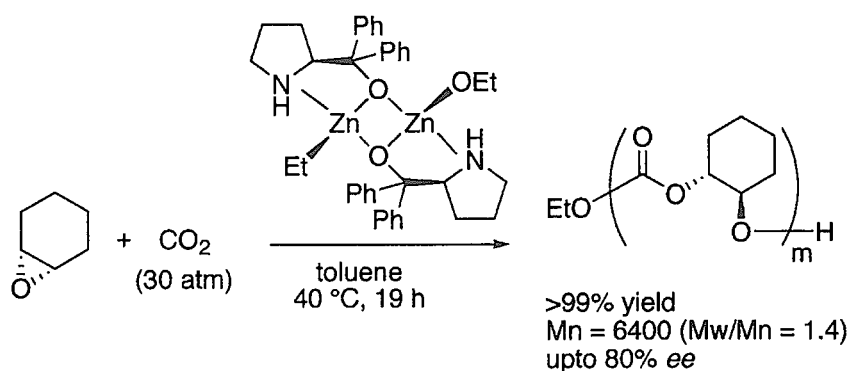
光学活性ポリケトンには主鎖に化学変換可能なカルボニル基を有している。われわれは、このカルボニル基に還元、メチレン化、酸化などの化学変換を施し、主鎖の不斉炭素の配置を乱すことなく新しい光学活性ポリマーへと導いた。



## 2-3 二酸化炭素とエポキシドの不斉交互共重合

### 2-3-1 新規キラル亜鉛錯体の開発

二酸化炭素を資源として用いることは地球環境保全の立場からも極めて重要な課題である。われわれは天然アミノ酸L-プロリンから導ける(*S*)- $\alpha, \alpha$ -ジフェニルプロリノールとジエチル亜鉛から亜鉛複核錯体を導き、さらに亜鉛上の二つのエチル基のうち的一方をエトキシ基に変換して得られる錯体を開始剤かつ触媒として、シクロヘキセンオキシドと二酸化炭素の不斉交互共重合に成功した。得られた交互共重合体を強いアルカリ条件下で加水分解すると(*R,R*)-シクロヘキサンジオールが80 % eeで得られた。



### 2-3-2 光学活性ポリカーボネートの構造決定

上記の反応で得られるポリカーボネートは高いエナンチオ選択性の結果主鎖は高いイソタクチシチーを示すはずである。しかし、既報の炭素13核磁気スペクトルの帰属に基づく、得られたポリマーはシンジオタクチック体と推定された。この矛盾を解決すべくわれわれは、モデル低分子を合成し、改めて炭素13核磁気スペクトルの帰属をおこない、従来の報告が誤りであったことを証明した。

## 3 考 察

以上、C1資源、中でも特に一酸化炭素と二酸化炭素に着目し、これらを出発原料とする触媒的不斉合成について上記の成果をあげた。触媒的不斉ヒドロホルミル化では光学活性アルデヒドをこれまでにない高い効率で生成するプロセスを確立した。今後はより具体的な個別のターゲットに絞り産業界との共同研究に発展させたい。また、オレフィン／一酸化炭素およびエポキシド／二酸化炭素の不斉交互共重合に関しては、比較的安価な出発原料から主鎖に不斉中心を構築しながら光学活性高分子を合成する新たな方法論を提唱するに至った。光学活性高分子は、それ自体がキラル液体クロマトの固定相としての利用が知られているだけでなく、その旋光性を利用した光学材料の可能性も指摘されている。また、生体系はポリマーの両鏡像体を別のものと認識するため、生体に接する用途では、ポリマーの不斉合成は必然である。さらに、鏡像体の関係にあるポリマーを混合するとステレオコンプレックス形成によって融点が変わるなど、キラリティが物性に与える影響も大きい。これらを含め物性の評価が今後のこの分野の発展の鍵となろう。以上本研究を通じて確立したC1資源を用いる不斉触媒技術の基礎は、今後具体的な産業ターゲットを絞った応用研究の段階を迎えるものと期待している。

## 研究業績リスト

### 出願特許

- 1) 特願2003-49452・玉尾京子 (野崎京子の戸籍名 以下同様)・ $\beta$ -ヒドロキシアルデヒドジアルキルアセタールの製造方法・科学技術振興事業団・2003年3月2日
- 2) 特願2003-50287・玉尾京子、芝原文利・アレーン類とギ酸からワンポットで前記アレーン類をカルボキシル化および／またはヒドロキシル化した化合物を製造する方法・科学技術振興事業団・2003年3月2日
- 3) 特願2002-016010・玉尾京子、N-置換カルバゾールの新規合成法・科学技術振興事業団・2002年1月24日、
- 4) 特開2003-04867・玉尾京子・キラルアリーレンで結ばれたジカルバゾール誘導体・科学技術振興事業団・2001年7月24日
- 5) 特開2002-265595・玉尾京子・ペルフルオロアルキル基を側鎖に有するポリスピロアセタール・科学技術振興事業団・2001年3月12日

### 発表論文

- 1) Alternating Copolymerization of  $\omega$ -Perfluoroalkyl-1-alkenes with Carbon Monoxide Catalyzed by Homogeneous and Polymer-Supported Pd-Complexes. K. Nozaki, F. Shibahara, S. Elzner, T. Hiyama, *Can. J. Chem.*, **2001**, 593-597.
- 2) Methylenation of an Optically Active  $\gamma$ -Polyketone: Synthesis of a New Class of Hydrocarbon Polymers with Main-Chain Chirality. K. Nozaki, N. Kosaka, V. M. Graubner, T. Hiyama, *Macromolecules*, **34**, 6168-6169 (2001).
- 3) Spectral Assignment of Poly[Cyclohexene Oxide-alt-Carbon Dioxide]. K. Nakano, K. Nozaki, T. Hiyama, *Macromolecules*, **34**, 6325-6332 (2001).
- 4) 主鎖に不斉中心をもつ光学活性高分子の不斉合成, 野崎京子, 高分子論文集, **58**, 375-381 (2001).
- 5) Synthesis and Liquid Crystalline Behavior of Stereoregular Polyketones with Mesogenic Side Chains. K. Nozaki, Y. Kawashima, T. Oda, T. Hiyama, K. Kanie, T. Kato, *Macromolecules*, **35**, 1140-1142 (2002).
- 6) Alkenyldimethyl(2-thienyl)silanes, Excellent Coupling Partner for the Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction. K. Hosoi, K. Nozaki, T. Hiyama, *Chem. Lett.*, **2002**, 138-139.
- 7) Asymmetric Hydroformylation with Highly Crosslinked Polystyrene-Supported (*R,S*)-BINAPHOS-Rh(I) Complexes: The Effect of Immobilization Positions. F. Shibahara, K. Nozaki, T. Matsuo, T. Hiyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 1825-1827 (2002).
- 8) Methylenation of Optically Active  $\gamma$ -Polyketones. K. Nozaki, N. Kosaka, V. M. Graubner, T. Hiyama, *Polymer J.*, **34**, 376-382 (2002).
- 9) Palladium-catalyzed cross-coupling reaction using alkenyldimethyl(2-thienyl)silanes. K. Hosoi, K. Nozaki, T. Hiyama, *Proc. Japan Acad.*, **78**, Ser. B, 154-160 (2002).
- 10) Carbon-Monoxide Free Aminocarbonylation of Organic Halides Using DMF as an Amide Source. K. Ho-

- soi, K. Nozaki, T. Hiyama, *Org. Lett.* **4**, 2849-2851 (2002).
- 11) High Pressure IR Studies on the Asymmetric Hydroformylation of Styrene Catalyzed by Rh(I)-(R,S)-BINAPHOS' es. K. Nozaki, T. Matsuo, F. Shibahara, T. Hiyama, *Organometallics* **22**, 594-600 (2003).
  - 12) Asymmetric Terpolymerization of Styrene or Its Derivative and Aliphatic 1-Alkenes with CO Catalyzed by Pd-(R,S)-BINAPHOS. Y. Kawashima, K. Nozaki, T. Hiyama, *Inorg. Chim. Acta*, **350**, 577-582 (2003).
  - 13) Asymmetric Alternating Copolymerization of Cyclohexene Oxide and CO<sub>2</sub> with Dimeric Zinc Complexes\_ K. Nakano, K. Nozaki, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 5501-5510 (2003).
  - 14) The Double N-arylation of Primary Amines: A New Synthetic Strategy toward Carbazoles with Unique Optical Properties. K. Nozaki, K. Takahashi, K. Nakano, T. Hiyama, H.-Z. Tang, M. Fujiki, S. Yamaguchi, K. Tamao, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 2051-2053 (2003).
  - 15) Solvent-Free Asymmetric Olefin Hydroformylation Catalyzed by Highly Crosslinked Polystyrene-Supported (R,S)-BINAPHOS-Rh(I) Complex. F. Shibahara, K. Nozaki, T. Hiyama *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 8555-8560 (2003).
  - 16) Conformational Studies on an Optically Active 1,4-Polyketone in Solution. N. Kosaka, K. Nozaki, T. Hiyama, *Macromolecules*, **36**, 6884-6887(2003).
  - 17) Liquid-Crystalline Stereoregular Polyketone Prepared from a Mesogenic Vinylarene and Carbon Monoxide. Y. Kawashima, K. Nozaki, T. Hiyama, M. Yoshio, K. Kanie, T. Kato, *J. Poly. Sci.: Part A*, **41**, 3556-3563(2003).
  - 18) High Pressure NMR Studies on the Alternating Co-polymerization of Styrene with Carbon Monoxide Catalyzed by a Palladium(II)-(R,S)-BINAPHOS Complex. J. A. Iggo, Y. Kawashima, J. Liu, T. Hiyama, K. Nozaki, *Organometallics*, *in press*.

## 学会発表

### 国際会議等招待講演

- 1) "Asymmetric Synthesis Polymerization of C<sub>1</sub> Resources." K. Nozaki, T. Hiyama, PACIFICHEM 2000, symposium # 57 Precision Polymerization and Controlled Supramolecular Architectures, Honolulu, Hawaii, U.S.A, Dec. 14-19 (2000).
- 2) "Asymmetric Hydroformylation of Olefins with (R,S)-BINAPHOS-Rh." K. Nozaki, T. Hiyama, PACIFICHEM 2000, symposium # 65 Discovery and Development of Asymmetric Synthesis and Chiral Technology, Honolulu, Hawaii, U.S.A, Dec. 14-19 (2000).
- 3) "Asymmetric Hydroformylation Catalyzed by Polymer-Supported Rh Catalysts." K. Nozaki, F. Shibahara, T. Hiyama, the 221<sup>st</sup> American Chemical Society National Meeting, Special Symposium for Phase Separable Catalyst of the Inorganic Division, San Diego, CA, USA, Apr. 1-3 (2001).
- 4) "Asymmetric Alternating Copolymerization of Olefins with CO: What Kind of "Function" Can We Expect?" K. Nozaki, COST D24 Management Committee Meeting and Workshop, Villeneuve d'Ascq, France, Nov. 15-18 (2001).
- 5) 「光学活性ポリマーの合成と機能化」、野崎京子、高分子年次大会、バシフィコ横浜、5月29-31日 (2002)

- 6) "Asymmetric Hydroformylation: Mechanism and Applications." K. Nozaki, the 8<sup>th</sup> International Conference on the Chemistry of Platinum Metals, Southampton, July 7-12 (2002)
- 7) "Asymmetric Alternating Copolymerization of Cyclohexene Oxide and Carbon Dioxide." K. Nozaki, K. Nakano, T. Hiyama, the 224<sup>th</sup> American Chemical Society National Meeting, Control of Polymer Stereochemistry Using Single-Site Catalysts, Boston, MA, USA, Aug. 19-22 (2002).
- 8) "Asymmetric Catalytic Synthesis of Polyketones and Polycarbonates." K. Nozaki, OMCOS Award Lecture, The 12<sup>th</sup> Organo-Metallic Chemistry directed towards Organic Synthesis, University of Toronto, Canada, July 6-10 (2003).
- 9) "New Metal-Catalyzed Carbonylation Reactions." K. Nozaki, Gordon Research Conference: Organometallic Chemistry, New Port, RI, USA, July 20-25 (2003).
- 10) "Asymmetric Alternating Copolymerization of Cyclohexene Oxide and Carbon Dioxide Catalyzed by Chiral Zinc Complexes." K. Nozaki, K. Nakano, T. Hiyama, The 39<sup>th</sup> IUPAC Congress and the 86<sup>th</sup> Conference of The Canadian Society for Chemistry, Aug 10-15 (2003).
- 11) "Metal-catalyzed Synthesis of Stereoregular Polyketones, Polyesters, and Polycarbonates." K. Nakano, N. Kosaka, T. Hiyama, and K. Nozaki, Dalton Discussion 6, Organometallic Chemistry and Catalysis, University of York, UK, Sep 9-11 (2003).

### その他の学会発表

- 1) Asymmetric Hydroformylation of Olefins Catalyzed by Polymer-Supported Rh-(*R,S*)-BINAPHOS フェインケミカルズ合成触媒国際シンポジウム (C & F C 2001) 2001年3月12-14日
- 2) 均一系ならびに高分子担持パラジウム触媒を用いる  $\omega$ -ペルフルオロアルキル-1-アルケンと一酸化炭素の交互共重合 日本化学会第79春季年会 2001年3月28-31日
- 3) 脂肪族オレフィンと一酸化炭素の不斉交互共重合による光学活性液晶ポリケトンの合成 日本化学会第79春季年会 2001年3月28-31日
- 4) パラ置換スチレンと一酸化炭素の交互共重合による立体規則性液晶ポリケトンの合成 日本化学会第79春季年会 2001年3月28-31日
- 5) シクロヒキセンオキッドと二酸化炭素の交互共重合体の<sup>13</sup>C NMRスペクトルの帰属 日本化学会第79春季年会 2001年3月28-31日
- 6) キラル $\gamma$ -ポリケトンのメチレン化 日本化学会第79春季年会2001年3月28-31日
- 7) ビナフチル基を用いたビフェニルアミドの分子構造制御 日本化学会第79春季年会 2001年3月28-31日
- 8) (*R,S*)-BINAPHOS-Rh錯体を用いる不斉ヒドロホルミル化における選択性の向上 日本化学会第79春季年会 2001年3月28-31日
- 9) アリール(ジクロロ)シランと4-ヨード安息香酸との固相クロスカップリング反応 日本化学会第79春季年会 2001年3月28-31日
- 10) 高分子担持Rh-(*R,S*)-BINAPHOS-Rh錯体を用いるオレフィン類の環境調和型不斉ヒドロホルミル化反応 日本化学会第80秋季年会 2001年9月7-10日



- 11) 主鎖キラルポリケトンの合成と機能 日本化学会第80秋季年会 2001年9月7-10日
- 12) キラル亜鉛錯体を開始剤とするシクロヘキセンオキシドと二酸化炭素の不斉交互共重合 日本化学会第80秋季年会 2001年9月7-10日
- 13) 主鎖キラルポリケトンおよびその誘導体の合成 高分子討論会 2001年9月12-14日
- 14) オレフィンと一酸化炭素の不斉交互共重合における位置およびエナンチオ選択性 高分子討論会 2001年9月12-14日
- 15) Synthesis of Stereoregular Liquid Crystalline Polyketones International Symposium on Organometallic Chemistry Oriented toward Organic Synthesis (OMCOS X I) 2001年7月23-26日
- 16) Asymmetric Alternating Copolymerization of Cyclohexene Oxide and Carbon Dioxide 2001年7月23-26日
- 17) Methylenation of an Optically Active  $\gamma$ -Polyketones 2001年7月23-26日
- 18) A New Synthetic Route to Carbazole Ring via Palladium-Catalyzed C-N Coupling Reactions Post-OMCOS X I Symposium 2001年7月28日
- 19) クロヘキセンオキシドと二酸化炭素との交互共重合：二核亜鉛錯体による主鎖構造の制御 日本化学会第81春季年会 2002年3月11-14日
- 20) キラル  $\gamma$ -ポリケトンの官能基変換 日本化学会第81春季年会 2002年3月11-14日
- 21) 不斉ヒドロホルミル化反応用 Rh (*R,S*)-BINAPHOS 錯体の活性向上と反応中の錯体観察 日本化学会第81春季年会 2002年3月11-14日
- 22) 高分子担持(*R,S*)-BINAPHOS-Rh 錯体を用いる不斉ヒドロホルミル化における置換基効果 日本化学会第81春季年会 2002年3月11-14日
- 23) キラルビナフチルジカルバゾールの合成と物性 日本化学会第81春季年会 2002年3月11-14日
- 24) Asymmetric hydroformylation of styrene catalyzed by Rh complex of substituted and non-substituted BINAPHOS: Mechanistic study based on kinetics 第49回有機金属化学討論会 2002年9月13-14日
- 25) 溶液中および結晶中の光学活性 1,4-ポリケトンのコンホメーション 第51回高分子討論会 2002年10月2-4日
- 26) キラル亜鉛二核錯体を開始剤とするメソ型エポキシドと二酸化炭素との不斉交互共重合 第51回高分子討論会 2002年10月2-4日
- 27) コバルト触媒によるエポキシドのヒドロホルミル化 日本化学会第83回春季年会 2003年3月18-21日
- 28) パラジウム触媒を用いるギ酸芳香族化合物の酸化的クロスカップリング 日本化学会第83回春季年会 2003年3月18-21日