藤本哲也・山本　巖

目的別テーマ：機能性分子を利用した分子認識・変換素子開発

研究テーマ
17-3-28：高分子不斉有機触媒の開発

ABSTRACT

Asymmetric monobenzoylation reaction of cyclic meso-1,- and 1,4-diols using phosphinite derivatives of cinchona alkaloids as bifunctional organocatalysts was attempted. The phosphinite derivative from quinidine was the most effective catalyst to afford corresponding monoesters with 70-97 %ee in high yields. In addition, the phosphinite derivative from quinidine was adopted to kinetic resolution of d,l-1,2-diols.The reaction of d,l-hydrobenzoine with p-trifluoromethylbenzoyl chloride in the presence of catalytic amount of the organocatalyst resulted in complete optical resolution (S=525). The kinetic resolution of other d,l-1,2-diols under the same reaction conditions proceeded with moderate stereoselectivity (S=11-38). Moreover, polymer-supported organocatalyst was synthesized from hydrosilation of a quinidine derivative with poly(methylhydrosiloxane). The resulting polysiloxane containing quinidine moiety acted as a catalyst for the asymmetric Baylis-Hillman reaction between methyl vinyl ketone and p-nitrobenzaldehyde to afford the corresponding adduct with 24 %ee in 30 % yield.

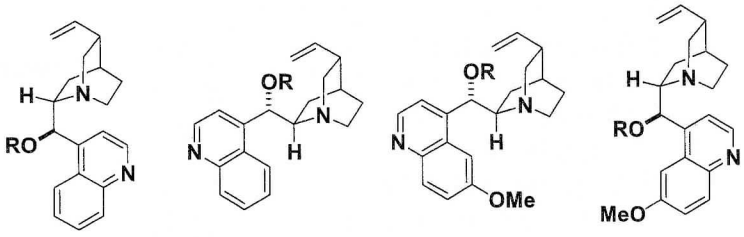
研究目的

近年，不斉反応触媒として金属を含まない有機分子のみからなる不斉有機触媒が注目されており活発に研究がなされている．当研究室においてもキナアルカロイドの水酸基をホスフィニトに変換した窒素－リン二官能性有機分子がアルコールのアシル化において有効な触媒であることを見出し，メソ形 1,2-ジオール類の不斉非対称化反応について研究を行ってきた．有機触媒は，有機分子のみからなることより，金属錯体触媒に比べ高分子鎖への担持等の分子骨格の修飾が容易であると考えられる．高分子触媒は，低分子触媒に比べ回収再利用性の可能性を秘めていることからより実用的な触媒になることが期待される．本研究テーマは，既に当研究室で見出している窒素－リン二官能性有機触媒の汎用性に関する知見を得るため，まず 1,3-，1,4-ジオール類の不斉非対称化への応用並びに速度論的光学分割に関する研究を目的として行った．また，予備的な実験としてキナアルカロイドをポリシロキサンに担持した高分子有機触媒を合成しその反応性に関する研究もおこなった．

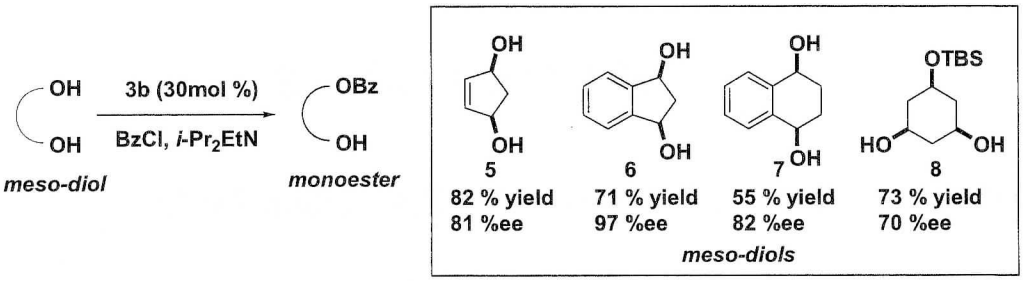
５年間の研究内容と成果

１）メソ形 1,3-，1,4-ジオール類の不斉非対称化反応

シンコニジン，シンコニン，キニジン，キニーネの４種のキナアルカロイド（**1a-4a**，R=H）から誘導されるホスフィニト（**1b-4b**，R=Ph_2P）を用い 4-シクロペンテン-1,3-ジオール **5** の不斉アシル化反応を検討した．その結果，１当量のキニジンのホスフィニト誘導体 **3b** の存在下，ベンゾイルクロリドをアシル化剤とする反応において対応するモノアシル化体が８４％の収率及び８３％ee の鏡像異性体過剰率で生成することを見出した．本反応においては触媒である **3b** を３０mol%まで低減化することが可能であり，触媒的な不斉アシル化反応が実現できることも見出した．次に本触媒を用い，いくつかの対称ジオールを基質とする反応について検討した．非環式の 1,3-ジオールに関しては全く立体選択性が発現しなかったが，環状のメソ形 1,3-あるいは 1,4-ジオール **5-8** を用いた場合には７０～９７％ee の選択性で対応するモノアシル化体を与えることが明らかとなった．以上の結果より，キナアルカロイドのホスフィニト誘導体は，環状の 1,3-，1,4-ジオールの不斉非対称化反応においても有効であることが明らかとなった．

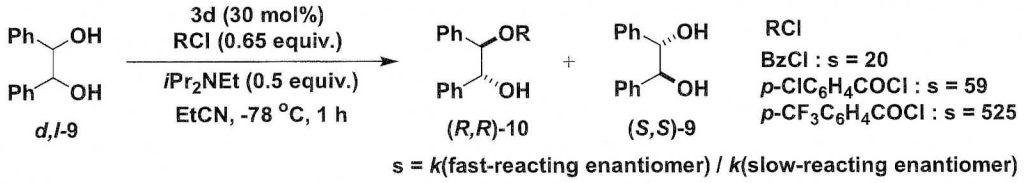


1a-b　**2a-b**　**3a-b**　**4a-b**

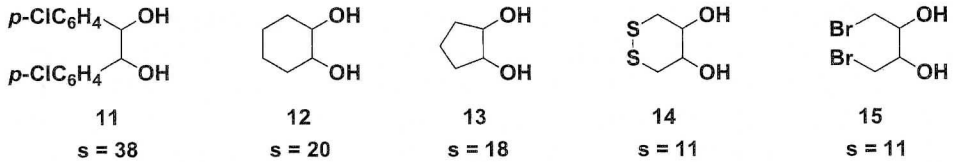


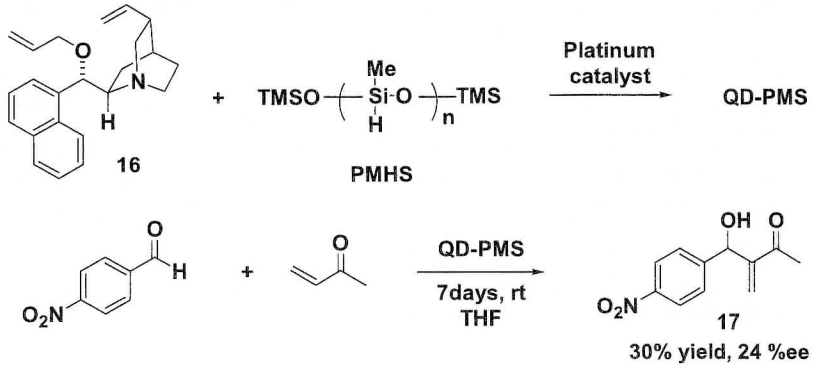
2）*d, l*-1, 2-ジオールの速度論的光学分割

速度論的光学分割は，反応速度の差を利用して鏡像異性体を分割する手法であり光学活性体を得るための有用な方法論である．そこで非対称化において有効であったキナアルカロイドのホスフィニトを触媒とする *d, l*-1, 2-ジオール類の光学分割について検討した．基質として *d, l*-ヒドロベンゾイン 9 を用い，ベンゾイルクロリドによる光学分割を行った．4種のキナアルカロイドから誘導されるホスフィニト体のうち，やはりキニジン誘導体 3b が最も効率的に鏡像異性体を識別し分割することが明らかとなった．本光学分割反応においてはアシル化剤によりその分割効率が変化し，*p*-トリフルオロメチルベンゾイルクロリドを用いた際，それぞれの鏡像異性体の反応速度定数の比を表す s 値が 525 と完璧な光学分割が達成されることが明らかとなった．



また，アシル化剤として *p*-トリフルオロメチルベンゾイルクロリドを用いる同様の反応条件下，他の *d, l*-1, 2-ジオールの光学分割反応についても検討した．下記に示す基質 11-15 を用い反応を行ったところ，ヒドロベンゾインよりは分割効率は低下したが 11～38 の s 値で光学分割が進行することが明らかとなった．



3）高分子不斉有機触媒の合成と反応

キナアルカロイドのホスフィニト誘導体が不斉アシル化反応において優れた有機触媒になることを見出したので，次に本触媒の高分子への担持を検討した．キナアルカロイドにはキヌクリジン骨格に結合するビニル基が存在するため，ビニル基を重合基あるいは高分子鎖への連結基とする高分子化が可能であると考えられる．アクリロニトリルとホスフィニト誘導体の共重合あるいはポリシロキサンへのホスフィニト誘導体の担持を検討したがいずれも目的とする高分子有機触媒は得られなかった．ホスフィニト誘導体の高分子化は困難であったが，キナアルカロイド自身多くの反応においてルイス塩基性有機触媒として用いられていることから，キナアルカロイドのポリシロキサンへの担持と得られた高分子有機触媒の反応性について予備的な実験を行った．キニジンの水酸基をアリル化した 16 を用い，ヒドロシリル化によるアルカロイドのポリ（メチルヒドロシロキサン）(PMHS) への担持を試みた．生成したアルカロイド担持型ポリ（メチルシロキサン）(QD-PMS) のＮＭＲスペクトルより Si 原子上のメチル基及びアルカロイド骨格の存在，またオレフィンプロトンの消失を確認した．得られた高分子触媒を用い不斉 Baylis-Hillman 反応を試みた．その結果，立体選択性は単量体アルカロイド 16 を触媒として用いたときに比べ低下するものの目的とする付加体 17 が生成し，合成した QD-PMS は触媒活性を有していることが明らかとなった．