キラルスイッチ触媒を用いた不斉触媒反応

杉野 寛佳

Catalytic Asymmetric Reactions Using Chirality-Switchable Catalysts

Hiroyoshi Sugino

Catalytic asymmetric reaction is important for the syntheses of optically active medicines and bioactive natural products, because chiral catalysts enable acceleration of reaction and chiral amplification at the same time. Recently, the asymmetric reaction systems based on stimuli-responsive supramolecular catalyst are drawing attention. Such catalysts realize switchability of catalytic properties to control reaction rate and selectivity. This short review focuses on the asymmetric reactions using chirality-switchable catalysts whose structures are dynamically changed by external stimuli such as light, temperature, solvent, and pH.

はじめに

触媒的不斉反応は、反応の加速と不斉選択を同時に実現する極めて重要な反応であり、光学活性な医薬品や生理活性天然物の合成に用いられる。これまでに、遷移金属錯体触媒、不斉ルイス酸、有機分子触媒および生体酵素を用いる不斉触媒反応が活発に研究されている。近年、不斉触媒の骨格として、外部刺激に応じて構造を変化させる超分子を利用する例が報告されてきた。触媒活性を有するユニットを触媒応答部位に導入することで、不斉触媒反応におけるエナンチオ選択性や反応活性の制御が可能となる¹⁻⁵⁾。本稿では、光・熱、溶媒、酸・塩基などの外部刺激に応答するスイッチ分子を配位子として用いた不斉触媒反応の最近の研究例について、触媒活性の制御とエナンチオマー選択性の制御に分類して紹介する。

1. 触媒活性の制御

1.1 光照射によるアセチル化反応の ON-OFF スイッチ

八島らは、フォトクロミック分子であるジチエニルエテン骨格を有する分子を触媒として用い、アセチル化反

Scheme 1 Asymmetric acetylation of secondary alcohol using photochromic dithienylethene catalysts.

応の反応性制御法について報告している(スキーム 1)¹⁾。

ジチエニルエテン部の結合形成・開裂により触媒点であるアゾール部位の電子的特性を変化させることで、第二級アルコールのアセチル化反応の触媒活性が制御されることを明らかにした。閉環型 1b が主である光定常状態の触媒 1_{pss} を用いた場合と比較し、可視光の照射によって得られる開環型 1a を用いると、アセチル化反応が効果的に触媒される(収率 72%)。

1.2 酸・塩基による不斉 Michael 付加反応の ON-OFF スイッチ

Leigh らは、環状分子の位置を制御可能なロタキサン骨格を触媒として利用した不斉 Michael 付加反応について報告している(スキーム 2)²⁾。

Scheme 2 Asymmetric Michael addition reaction using a rotaxane catalyst.

第二級アミン部位の触媒活性は、環成分による立体的な被覆によって制御可能であり、環がアンモニウム部位に局在したロタキサン(R)-1-H⁺·2PF₆⁻は触媒活性を示さない一方で、トリアゾリウム塩部位に局在したロタキサン(R)-1·PF₆の場合はエナールと 1,3-ジケトンの不

斉 Michael 付加反応が触媒される〔60%, 80% ee (*R*)〕。

2. エナントマー選択性の制御

2.1 光・熱による Michael 付加反応の不斉スイッチ

Feringa らは、光照射と加熱を組み合わせることによって方向に回転する分子ローターが、シクロヘキセノンとチオフェノールとの不斉 Michael 付加反応の不斉触媒スイッチとなることを報告している(スキーム 3)³⁾。

Scheme 3 Asymmetric Michael addition reaction using a molecular rotor catalyst.

ローター分子の両末端にジメチルアミノピリジン部位とチオウレア部位を導入することで、両端が遠い *trans* 体は触媒活性を示さない一方で〔7%, 2% ee (*R*)〕、触媒部位が近い *cis* 体では触媒活性を示す。また、*cis* 体のピリジン部位とチオウレア部位の配向性により両エナントマーを高い光学純度で作り分けることが可能であり、(*M,M*)-*cis*-1 では収率 50%, 50% ee (*S*)、(*P,P*)-*cis*-1 では収率 83%, 54% ee (*R*)となることを報告した。

2.2 溶媒・温度による高分子配位子のらせん反転を利用したヒドロシリル化反応の不斉スイッチ

杉野らは、溶媒や温度によってらせん反転を起こすポリ(キノキサリン)型高分子をパラジウムの配位子として用いることで、スチレンのヒドロシリル化反応の立体化学の制御が可能であることを報告した(スキーム 4)⁴⁾。ポリ(キノキサリン-2,3-ジイル)中に配位部位であるジフェニルホスフィノフェニル基を導入した高分子配位子はクロロホルム中ではほぼ完全に右巻き構造(*P*-helical form)を形成する一方で、1,1,2-トリクロロエタン(1,1,2-TCE)/トルエン中で 60 °C に加熱することにより、ほぼ完全な左巻き構造(*M*-helical form)に反転する。

このポリマー配位子とパラジウム触媒を用いたスチレンのヒドロシリル化反応では、生成物を高収率かつ高エナントマー選択的に合成することが可能であり、また、らせん構造を反転させることで逆の立体化学の生成物を合成することも可能であることを明らかにした。右巻き構造を用いた場合は収率 94%, 97% ee (*S*)、左巻き構造を

Scheme 4 Asymmetric hydrosilylation using a helical polymer catalyst.

用いた場合は収率 93%, 93% ee (*R*)で生成物が得られる。さらに、キノキサリンポリマー-パラジウム錯体は再沈殿操作によって精製・再利用が可能である。この触媒系を鈴木カップリングに適用した研究も報告されている⁵⁾。

おわりに

外部刺激応答性の超分子を触媒の基本骨格として利用するキラルスイッチ触媒の報告を概観した。キラルスイッチ触媒により、従来までの不斉触媒にはない機能を持ち、両エナントマーを同一触媒から作り分けることや、触媒反応の活性を自在に制御することが可能となってきた。この分野の研究は、触媒への新機能の付与のみならず、超分子化学と触媒化学の融合の観点から重要であり、今後、キラルスイッチ触媒の研究が活発化することが期待される。

文 献

- 1) H. Iida, N. Umabayashi, E. Yashima, *Tetrahedron*, **69**, 11064 (2013)
- 2) V. Blanco, D. A. Leigh, V. Marcos, J. A. Morales-Serna, A. L. Nüssebaumer, *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 4905 (2014)
- 3) J. Wang, B. L. Feringa, *Science*, **331**, 1429 (2011)
- 4) (a) T. Yamamoto, T. Yamada, Y. Nagata, M. Sugino, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 7899 (2010); (b) T. Yamamoto, T. Adachi, M. Sugino, *ACS Macro Lett.*, **2**, 790 (2013)
- 5) (a) T. Yamamoto, Y. Akai, Y. Nagata, M. Sugino, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 8844 (2011); (b) Y. Nagata, T. Kuroda, K. Takagi, M. Sugino, *Chem. Sci.*, **5**, 4953 (2014)

(2014 年 11 月 28 日受理)

杉野寛佳 北海道大学触媒化学研究センター・博士研究員〔指導教官〕中野 環
〔経歴〕2012 年北海道大学大学院理学院博士課程修了(指導教官: 鈴木孝紀教授), 同年より同大学触媒化学研究センター博士研究員。〔受賞等〕2009 年日本化学会北海道支部冬季支部優秀講演賞。〔研究テーマ〕有機合成, 高分子化学, 構造有機化学。〔連絡先〕e-mail: h_sugino@cat.hokudai.ac.jp