

## 研究課題別評価

### 1. 研究課題名 : C1資源を活用する不斉触媒反応の開発

### 2. 研究者氏名 野崎 京子

ポスドク研究員 芝原 文利 (研究期間 2000 年 10 月 ~ 2003 年 3 月)

ポスドク研究員 シュレーダー マーク (研究期間 2001 年 10 月 ~ 2002 年 3 月)

### 3. 研究の狙い :

C1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C1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、新しい高効率触媒系の開発によって、C1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。具体的には、(1)オレフィン類の不斉ヒドロホルミル化、(2)一酸化炭素とオレフィンの交互共重合、(3)二酸化炭素とエポキシドの不斉交互共重合の三つの反応をとりあげ、それぞれの反応における高効率触媒開発に取り組んだ。

### 4. 研究結果 :

C1化合物を活用する合成反応として、下記(1)~(3)の三つの反応をとりあげ、それぞれについて以下に示す成果をあげた。

#### (1)オレフィン類の不斉ヒドロホルミル化

<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。

<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) 一酸化炭素とオレフィンの交互共重合

### < 多様なオレフィンに対応する触媒の開発 >

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。(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、ペルフルオロ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。

## (3) 二酸化炭素とエポキシドの不斉交互共重合

### < 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)- $\alpha$ -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の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過去最高の80%eeで得られた。

## 5. 自己評価：

研究開始当初に掲げた、不斉触媒反応における< 速度論的解析に基づく触媒の論理的設計と高性能化 > および< 触媒の回収再利用と連続流通系での利用 > の二つの課題に関しては、期待していた成果を達成した。また、< 多様なオレフィンと一酸化炭素の不斉交互共重合触媒の開発 > および< 二酸化炭素とエポキシドの不斉交互共重合のための新規キラル亜鉛錯体の開発 > の2点においても、高効率触媒の開発に成功した。

一方で、研究提案当初は触媒開発のみにしぼっていた課題を、研究期間の途中から不斉重合反応によって生じるポリマー自身の物性、用途にも広げた。われわれの新しい触媒によって初めて合成が可能になったポリマーは物性が未知の新規物質であり、その有用性を具体的に示すことが、反応開発の価値を高めると考えたからである。いくつかの特徴的な性質を開発したが、最終的にこの「途中から欲張った」部分に関しては未完成で研究期間の終了を迎えた。

ポスドクの参加は極めて有効だった。触媒分子の固定化と連続流通系での使用には、芝原氏

が大きく貢献した。特に、反応装置の設計・製作など、研究者自身が全く知識と能力をもたない部分が研究遂行の鍵となったため、芝原氏なしではこの研究は決して成し遂げられなかったと思う。触媒反応の解析と遷移状態の予測に関しては、シュレーダー氏の理論化学に関する知識が最大限に発揮された。若手研究者にポストクをつけて挑戦させるというこの制度は、ぜひ継続してほしい。

#### 6. 研究総括の見解：

本課題は、産業的に有用なC1資源の利用とファインケミカルで重要な不斉触媒反応を結びつける提案として採択された。

C1化合物を活用する反応としてオレフィン酸のヒドロホルミル化、一酸化炭素とオレフィンの交互共重合、二酸化炭素とエポキシドの不斉交互共重合をとりあげ、それぞれに特色ある触媒を開発し、良い成果を得ている。これらの成果の中から工業的に要求の高いものへの反応を図り、今後発展させることを期待する。C1資源の利用は量的にスケールの大きい場合に重視され、一方ファインケミカルは量よりも特性により評価されるものであるため、両者の結合は、それだけでは直ちに大きな利点を生み出しにくいので、制約条件にとらわれず研究を展開してほしい。

#### 7. 主な論文等：

##### 原著論文

1. Alternating Copolymerization of  $\alpha$ -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., 593-597 (2001).
2. Methylenation of an Optically Active  $\alpha$ -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. 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).
5. Methylenation of Optically Active  $\alpha$ -Polyketones. K. Nozaki, N. Kosaka, V. M. Graubner, T. Hiyama, Polymer J., 34, 376-382 (2002).
6. Carbon-Monoxide Free Aminocarbonylation of Organic Halides Using DMF as an Amide Source. K. Hosoi, K. Nozaki, T. Hiyama, Org. Lett. 4, 2849-2851 (2002).
7. 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).
8. 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).

9. 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).
10. 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).
11. Conformational Studies on an Optically Active 1,4-Polyketone in Solution. N. Kosaka, K. Nozaki, T. Hiyama, Macromolecules, 36, 6884-6887 (2003).
12. 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).
13. 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, 22, 5418-5422 (2003).

#### 総説、著書

1. 均一系不斉触媒の高分子担持 野崎京子, 表面, 39, 76-82 (2001).
2. 主鎖に不斉炭素を含む光学活性高分子の不斉合成, 野崎京子, 有機合成化学協会誌, 59, 496-497 (2001).
3. Catalytic Asymmetric Carbonylations of Olefins: Synthesis of Small Molecules to Polymers. K. Nozaki, J. Syn. Org. Chem. Jpn., special issue "My Favorite Organic Synthesis", 146-147 (2002).
4. 主鎖に掌性をもつ高分子の不斉合成 :高分子の右手と左手をつくりわける 野崎京子 未来材料, 3, 24-29 (2003).
5. 高架橋ポリスチレン担持(R,S)-BINAPHOS? Rh(I)錯体を用いる不斉ヒドロホルミル化 芝原文利, 野崎京子, 檜山爲次郎, 有機合成化学協会誌, 61, 694-705 (2003).
6. Metal-catalyzed Synthesis of Stereoregular Polyketones, Polyesters, and Polycarbonates. K. Nakano, N. Kosaka, T. Hiyama, K. Nozaki, J. Chem. Soc., Dalton Trans, 2003, 4039-4050.
7. Asymmetric Polymerization Utilizing C1 Resources. J. Polym. Sci.: Part A, 42, 215-221 (2003).
8. Synthesis of Optically Active Copolymers. K. Nozaki, In Catalytic Synthesis of Alkene-Carbon Monoxide Copolymers, A. Sen Ed., Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Chapter 7 (2003).

#### 口頭発表

#### 招待講演

1. "Asymmetric Synthesis Polymerization of C1 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、パシフィコ横浜、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." (Plenary lecture) K. Nakano, N. Kosaka, T. Hiyama, and K. Nozaki, Dalton Discussion 6, Organometallic Chemistry and Catalysis, University of York, UK, Sep 9-11 (2003).

#### その他の口頭発表

1. Asymmetric Hydroformylation of Olefins Catalyzed by Polymer-Supported Rh-(R,S)-BINAPHOSファインケミカルズ合成触媒国際シンポジウム (C&FC 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 -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シ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. オレフィンと二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 ) 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 PostOMCOS Symposium 2001 年 7 月 28 日
19. シ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. 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コバルト月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

#### 特許

1. 特願2003-49452 玉尾京子 (野崎京子の戸籍名 以下同様)・ -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2月26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2月27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・キラルアレー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

#### 受賞

1. 高分子学会 Polymer Journal 論文賞 (2003 年 5月 )
2. 有機合成指向有機金属化学国際会議 (OMCOS)賞 (2003 年 7月 )