

平成 21 年 5 月 1 日現在

研究種目： 基盤研究（B）
 研究期間： 2007～2008
 課題番号： 19350020
 研究課題名（和文） 二点配位型ルイス酸触媒の精密デザインと合成的応用
 研究課題名（英文） Fine Design of Bidentate Lewis Acid Catalysts and their Synthetic Application
 研究代表者 丸岡啓二（MARUOKA KEIJI）
 京都大学・大学院理学研究科・教授
 研究者番号： 20135304

研究成果の概要： 本研究では、次世代の精密有機合成化学への多大な進展に向けて、二点配位型ルイス酸触媒の合理的、合目的な触媒設計を行い、他の反応触媒では及びもつかないような反応性、選択性が獲得できるような、精密合成反応プロセス（触媒的不斉合成も含む）の確立を目指した。その結果、酸素架橋された光学活性チタンルイス酸触媒によるニトロンの1,3-双極子付加環化反応において、配位子および基質の分子デザインにより、二点配位型ルイス酸触媒に特異的な優れた基質一般性を有する反応系の構築に成功した。また新たな精密ルイス酸触媒の創製では、触媒の活性中心として典型金属や前周期遷移金属のみならず、二つのカルボン酸部位を単一分子内に有する触媒設計に取り組んだ。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 19 年度	7,000,000	2,100,000	9,100,000
平成 20 年度	7,000,000	2,100,000	9,100,000
総計	14,000,000	4,200,000	18,200,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：触媒的不斉合成、二点配位型、ルイス酸、ブレンステッド酸、有機触媒

1. 研究開始当初の背景

有機合成化学において汎用されているルイス酸金属触媒は、活性中心である金属元素が単核で存在している一点配位型ルイス酸であり、基質の活性化には単結合による触媒-基質間相互作用を利用しているものがほとんどである。一方、数万から数十万の分子量を持つ生体触媒である酵素は、精密に構築された反応空間において、基質の認識及び活性化のための多数の官能基を配置することにより完全な立体制御に成功している。そのような巨大分子を用いることなく、酵素様の基

質の認識及び活性化といった機能を小分子のルイス酸金属触媒で代替することが出来れば、精密有機合成を指向した触媒設計に新たな方向性が与えられると考えられる。そのためには、触媒分子内に活性中心であるルイス酸金属を適切な空間的位置に複数配置する必要が生じる。そのような多核のルイス酸触媒の中でも、二つのルイス酸金属を同一分子内に有した二核触媒の構築は比較的容易で、二点配位型ルイス酸と称される化学への展開が可能なのではないかと考えられた。二点配位型ルイス酸の化学については、国内で

全く関連研究がなく、わずかに国外で米国ニュー・ヨーク州立大の Oh 教授らによる二点配位型ホウ素化合物によるカルボニル基の捕捉 (M. Reilly and T. Oh, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 217-220 and 221-224) 或いはカナダ、モントリオール大の Wuest 教授らによる二点配位型水銀化合物の例 (V. Sharma, M. Simard, J. D. Wuest, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7931-7933) がある程度で、それらを活用する有機合成化学にまで踏み込んだ例は皆無であった。こうした中、本研究室では、ルイス酸金属間のスペーサーとなる配位子の詳細な検討を行い、活性中心となる二つのルイス酸金属間の距離を適切に調節した二核の二点配位型触媒を用いることで、カルボニル基やエーテル酸素の二重活性化が可能となることをすでに見出していた。

2. 研究の目的

本研究においては、これまでに開発された二点配位型ルイス酸触媒の高機能性を利用した新規触媒反応系の構築と、環境調和型触媒の創出という観点からルイス酸ではなくブレンステッド酸を活性点として有する二点配位型ブレンステッド酸触媒の分子デザインおよび触媒活性評価を目的とした。

3. 研究の方法

二点配位型ルイス酸触媒の利用が特に有効な反応系として不飽和アルデヒドの活性化を基軸とした各種 1,3-双極子との不斉 1,3-双極子付加環化反応が挙げられる。そこでニトロンの不斉 1,3-双極子付加環化反応をモデル反応として、基質一般性を検討することとした。さらに本研究からフィードバックされると予想される新たな問題点を、より洗練された触媒のデザインを行うことにより解決し、真に実用的な二点配位型ルイス酸触媒の創製を行うこととした。

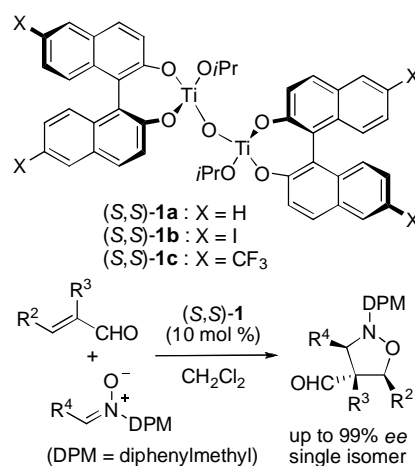
また二点配位型ブレンステッド酸触媒の創製においてはルイス酸触媒と同様にスペーサーとなる分子の選択が重要である。そこでスペーサー自体に不斉源を持ちなおかつ分子修飾が容易で触媒活性に必要な官能基を任意の距離に導入可能であるという点から軸不斉化合物をスペーサーの候補に絞り、分子設計を行うこととした。

4. 研究成果

(1, 2) 光学活性ビスチタンルイス酸触媒による *N*-ベンジルおよびジフェニルメチルニトロンと各種不飽和アルデヒドの不斉 1,3-双極子付加環化反応

最大で 3 連続不斉中心を有するヘテロ環の高立体選択的構築が可能となるニトロンの不斉 1,3-双極子付加環化反応は、この十年の間に飛躍的發展を遂げている。しかしながら、

既存の反応系においてはニトロノ窒素上置換基が脱保護の困難なフェニル基を有するものがほとんどであり、さらに不飽和カルボニル化合物としてはルイス酸に強固に配位し十分な活性化が得られる二座配位型の基質が必要とされていた。そのような中当研究室において、窒素上置換基として還元反応などにより容易に脱保護の可能なベンジル基を有するニトロンと、最も単純な不飽和カルボニル化合物であるアクロレインとの不斉 1,3-双極子付加環化反応が、二点配位型ビスチタンルイス酸触媒 (*S,S*)-**1a** を用いることにより高立体選択的に進行することを報告している。本研究成果では、ニトロンの窒素上置換基の立体効果を利用した不活性種であるルイス酸-ニトロン錯形成の阻害を基軸とし、さらに官能基としてヨード基を有する新規二点配位型ビスチタンルイス酸触媒 (*S,S*)-**1b** を用いることにより同反応の基質一般性の大幅な拡張に成功した。



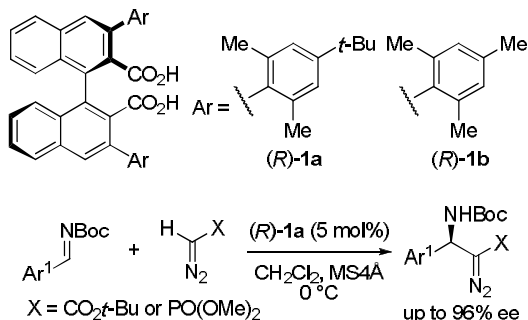
(3) ビスチタンルイス酸触媒によって促進されるニトロンの不斉 1,3-双極子付加環化反応における配位子効果

上記(1, 2)において発表された成果によりビスチタンルイス酸によって触媒されるニトロンの不斉 1,3-双極子付加環化反応の基質一般性が拡張された。しかしながら、得られる生成物の立体選択性に関しては、用いる基質により若干の増減が見られた。そこでより汎用性の高い触媒開発を目指し、ビスチタンルイス酸触媒の配位子であるピナフトール配位子に対する置換基導入による効果を検討した。その結果、ピナフトールの 6,6'-位にトリフルオロメチル基を導入した二点配位型ビスチタンルイス酸触媒 (*S,S*)-**1c** が極めて優れた触媒であることを明らかにした。

(4, 5) 軸不斉ジカルボン酸触媒の創製と不斉マンニッヒ型反応への応用

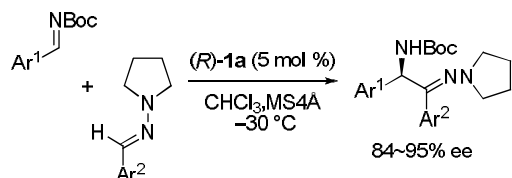
これまでに開発されてきた二点配位型触媒

は優れた触媒活性を有することが明らかではあるものの、活性化部位はルイス酸に限定されており、より環境調和型の触媒系の開発という観点から有機分子触媒すなわちプレンステッド酸の利用が適切であると考えられた。そこで軸不斉分子であるピナフル骨格の 2,2'-位に二つのカルボン酸部位を導入することにより、新たな触媒概念となる軸不斉ジカルボン酸を創製した。また同触媒に特異的な反応開発という点から、*N*-Boc イミンに対するジアゾカ酢酸エステルの不斉マンニヒ型付加反応を見出した。ジアゾカルボニル化合物としてジアゾメチルホスホン酸エステルを用いることにより、 α -アミノリン酸エステルの不斉合成にも利用できることを併せて明らかとした。



(6) 軸不斉ジカルボン酸触媒を利用した不斉イミノアザエナミン反応

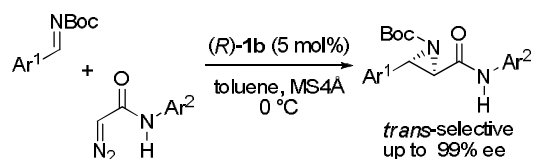
(4, 5) の研究成果によって創出された軸不斉ジカルボン酸触媒を利用した新規触媒的不斉合成法の開発を指向した研究として、*N*-Boc イミンに対するアザエナミンの不斉付加反応(イミノアザエナミン反応)を検討した。ホルムアルデヒドまたは芳香族アルデヒド由来のアザエナミンのいずれを用いた倍においても非常に優れたエナンチオ選択性の獲得に成功した。また同反応ではアザエナミンがアシルアニオン等価体として働く点を利用し、光学活性 α -アミノケトン類の効率的合成法となりうることを示した。



(7) 軸不斉ジカルボン酸触媒を利用したトランス選択的不斉アジリジン化反応

アジリジンは種々の複雑な分子構築における合成中間体として有用であるにも関わらず、その触媒的不斉合成法はいまだ限られている。本研究においては、脱窒素を伴ったジアゾアセトアミドと *N*-Boc イミンとの不斉アジリジン化反応が軸不斉ジカルボン酸触媒を用いることにより高立体選択的に進行す

ることを明らかにした。また、既存の光学活性ルイス酸触媒を用いた類似の反応系ではシス体のアジリジンが主生成物であるのに対し、本反応系ではトランス選択的に目的物を生成することに成功した。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計8件)

- (1) Hashimoto, T.; Omote, Kano, T.; Maruoka, K. "Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions of Nitrones and Methacrolein Catalyzed by Chiral Bis-Titanium Lewis Acids: A Dramatic Effect of *N*-Substituent on Nitrone" *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4805-4808. (査読有り)
- (2) Hashimoto, T.; Omote, M.; Hato, Y.; Kano, T.; Maruoka, K. "Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions of *N*-Benzyl and *N*-Diphenylmethyl Nitrones and α,β -Unsaturated Aldehydes Catalyzed by Bis-Titanium Chiral Lewis Acids" *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 407-412. (査読有り)
- (3) Hashimoto, T.; Omote, M.; Maruoka, K. "6,6'-Substituent Effect of BINOL in Bis-Titanium Chiral Lewis Acid Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrones" *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2263-2265.
- (4) Hashimoto, T.; Maruoka, K. "Design of Axially Chiral Dicarboxylic Acid for Asymmetric Mannich Reaction of Arylaldehyde *N*-Boc Imines and Diazo Compounds" *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10054-10055. (査読有り)
- (5) Hashimoto, T.; Maruoka, K. "Design of an Axially Chiral Dicarboxylic Acid and Its Application in Syntheses of Optically Active β -Amino Acids and β -Amino Phosphonic Acid Derivatives" *Synthesis* **2008**, 3703-3706. (査読有り)
- (6) Hashimoto, T.; Hirose, M.; Maruoka, K. "Asymmetric Imino Aza-enamine Reaction Catalyzed by Axially Chiral Dicarboxylic Acid: Use of Arylaldehyde *N,N*-Dialkylhydrazones as Acyl Anion Equivalent" *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7556-7557. (査読有り)

- (7) Hashimoto, T.; Uchiyama, N.; Maruoka, K. “Trans-Selective Asymmetric Aziridination of Diazoacetamides and *N*-Boc Imines Catalyzed by Axially Chiral Dicarboxylic Acid” *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14380-14381. (査読有り)
- (8) Hashimoto, T.; Maruoka, K. “Syntheses of Manzacidins: A Stage for the Demonstration of Synthetic Methodologies” *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 829-835. (査読有り)

[学会発表](計 12 件)

- (1) Maruoka, K. “Designer Chiral Organocatalysts for Practical Asymmetric Synthesis” Gordon Research Conference on Organic Reactions and Processes, July 15-20, 2007, Rhode Island, U. S. A.
- (2) Maruoka, K. “Designer Chiral Organocatalysts for Practical Asymmetric Synthesis” The 2nd International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry, September 2-6, 2007, Busan, Korea.
- (3) Maruoka, K. “Binaphthyl-Modified Chiral Organocatalysts for Practical Asymmetric Synthesis” 2nd ERA-Chemistry Flash Conference, October 28-November 1, 2007, Evora, Portugal.
- (4) Maruoka, K. “Design of Chiral Bifunctional Organocatalysts for Asymmetric Organocatalysis” International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2007, December 17-21, 2007, Singapore.
- (5) 橋本 卓也、丸岡 啓二 “軸不斉ジカルボン酸触媒の創製およびジアゾ化合物の不斉マンニッヒ反応への展開” 日本化学会第 88 春季年会 (2008)
- (6) 廣瀬 麻野、橋本 卓也、丸岡 啓二 “アザエナミンをアシルアニオン等価体として利用した不斉マンニッヒ反応の開発” 日本化学会第 88 春季年会 (2008)
- (7) 橋本 卓也、内山 七瀬、丸岡 啓二 “軸不斉ジカルボン酸触媒によるジアゾアセトアミドとイミンのトランス選択的不斉アジリジン化反応の開発” 日本化学会第 89 春季年会 (2009)
- (8) Maruoka, K. “Synthetic Utility of Diazoacetates with Chiral Metal and Non-Metal Catalysts” First Japan-Singapore Bilateral Symposium on Catalysis, January 7-8, 2008,

Singapore.

- (9) Maruoka, K. “Design of Binaphthyl-Modified Chiral Organocatalysts for Asymmetric Synthesis” 9th Netherlands Catalysis and Chemistry Conference, March 3-5, 2008, Amsterdam, Netherland.
- (10) Maruoka, K. “Designer Chiral Organocatalysts for Catalytic Asymmetric Synthesis” International Workshop on Green Chemistry, April 28, 2008, Hong Kong.
- (11) Maruoka, K. “Organocatalytic Way to the Asymmetric Synthesis of Useful Amino Acids and Alkaloid Derivatives” The 20th French-Japanese Symposium on Medicinal & Fine Chemistry, September 7-10, 2008, Bordeaux, France.
- (12) Hashimoto, T.; Maruoka, K. “Design of Axially Chiral Dicarboxylic acid for Asymmetric Mannich-type Reaction” 20th International Symposium on Chirality (ISCD20), July 6-9, 2008, Geneva, Switzerland.

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

丸岡 啓二 (MARUOKA KEIJI)
京都大学・大学院理学研究科・教授
研究者番号：20135304

(2) 研究分担者

加納 太一 (KANO TAICHI)
京都大学・大学院理学研究科・講師
研究者番号：40372560

橋本 卓也 (HASHIMOTO TAKUYA)
京都大学・大学院理学研究科・助教
研究者番号：20437198