

平成 21 年 4 月 1 日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）

研究期間：2007-2008

課題番号：19850008

研究課題名（和文）光学活性ビナフチルジカルボン酸触媒の機能探究

研究課題名（英文） Development of Axially Chiral Dicarboxylic Acid Catalysis

研究代表者

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

研究成果の概要：環境調和型の効率的有機合成を可能とする有機酸触媒を利用した触媒的不斉合成においては、その水素結合供与体の酸性度が反応実現の鍵であるため、光学活性アルコール、チオ尿素、リン酸などのようにそれぞれ反応系に応じて使い分ける必然性が生じる。しかしながら、もっとも一般的な弱酸であるカルボン酸を有機酸触媒として用いた報告は、研究代表者らが本若手研究（スタートアップ）で達成した光学活性ビナフチルジカルボン酸を除いていまだほとんど報告例がない。研究代表者らによって明らかとなった光学活性ビナフチルジカルボン酸に特異的な新しい分子変換としては、ジアゾ化合物と *N*-Boc イミンとの不斉マンニッヒ型反応、ホルムアルデヒドおよび芳香族アルデヒド由来のアザエナミンを利用した不斉イミノアザエナミン反応、さらにジアゾアセトアミドの利用を鍵とするトランス選択的不斉アジリジン化反応が挙げられる。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1350000	0	1350000
2008 年度	1350000	405000	1755000
総計	2700000	405000	3105000

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：4602

キーワード：触媒的不斉合成、有機分子触媒、有機酸触媒、プレnstेटド酸

## 1. 研究開始当初の背景

近年、触媒的不斉合成法における新たな展開として、水素・炭素・窒素・酸素・リン・硫黄など非金属元素からのみ構成される有機分子触媒を利用した方法論が、環境調和型の反応系開発という社会的要請に呼応する新たな化学領域として、目覚ましい発展を遂げている。これら有機分子触媒は大別すると、(1) アルコール、チオ尿素、リン酸などといった酸性度の異なる水素結合供与体を活性化部位として有する有機酸触媒、(2) ア

ミンやアンモニウム塩を利用した有機塩基触媒、および(3) 単一分子内にそのいずれをも有する有機酸塩基触媒となる。今回応募者が着目した有機酸触媒については、その水素結合供与体の酸性度が反応実現の鍵であるため、それぞれアルコール、チオ尿素、リン酸など酸性度の異なる触媒を反応系に応じて使い分ける必然性が生じる。しかしながら興味深いことに、もっとも一般的な弱酸であるカルボン酸を有機酸触媒として用いた報告は、シカゴ大学の山本教授らのマンデル

酸類縁体を用いた研究を除いて (Momiya, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1080.) 皆無であった。このことは酸塩基触媒の中で最も重要かつ高い実用性を有するプロリンが、その酸触媒部位としてカルボン酸を利用している事実と極めて対照的である。

## 2. 研究の目的

これまでほとんど研究がなされていない光学活性カルボン酸の機能性を様々な触媒的不斉合成において探求することを目的とする。すなわち、反応性の獲得および選択性の発現という観点から効果的と考えられる触媒設計および触媒的不斉合成への展開という過程により、カルボン酸触媒に特異的な斬新な反応系の開発を行い、有機酸触媒研究における新たな触媒概念の創出を図る。

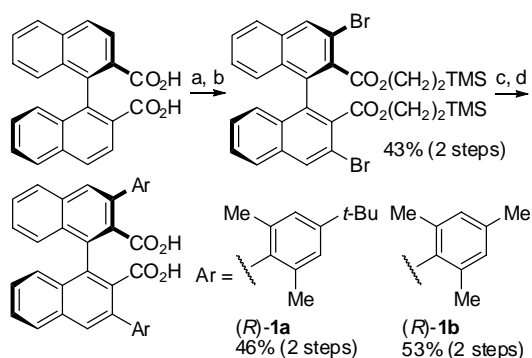
## 3. 研究の方法

研究代表者は有機酸触媒研究におけるカルボン酸触媒の欠如という空白を、(1)カルボン酸周りに有効な不斉場を構築することの難しさ、(2)カルボン酸の酸触媒としての活性の低さ、の二点が主要な原因であると捉えた。そこで上記問題点を、(1)種々の不斉触媒でその有用性が確立されている軸不斉ピナフトール骨格を不斉源とし、(2)その分子骨格中に水素結合を介した分子内相互作用が可能な距離に二つのカルボン酸を配置し、酸による酸の二重活性化および活性プロトンの固定化を狙う、という二点により解決することとした。

## 4. 研究成果

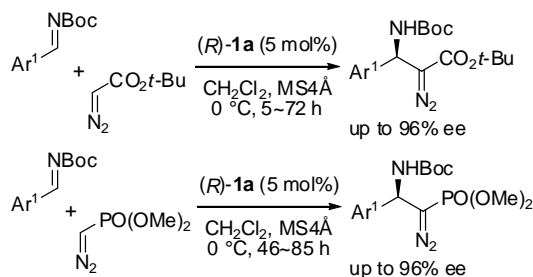
(1, 2) 光学活性ピナフトールジカルボン酸触媒の創製と不斉マンニッヒ型反応への応用

そこで同構想に基づいた予備実験の成果として、以下の図に示すような経路による 3,3'-位に芳香族置換基を有する光学活性ピナフトールジカルボン酸の創製に成功した。出発原料である光学活性ピナフトールジカルボン酸は市販の光学活性ピナフトールより短段階で容易に合成可能な化合物である。ピナフトール骨格の修飾に際しては、所属研究室で確立された (Ooi, T.; Uematsu, Y.; Maruoka, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4576.) オルトプロモ化反応を用い、その後 Buchwald らによって開発された (Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685.) 鈴木-宮浦カップリングとエステルの脱保護によって目的とする触媒が合成された。

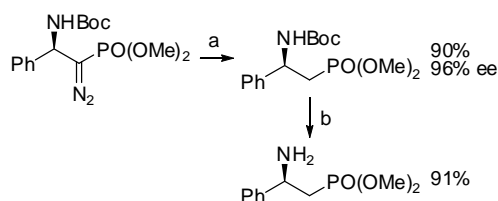


Reagent and Conditions: (a) (i)  $\text{SOCl}_2$ , reflux; (ii)  $\text{TMS}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ , pyridine, THF,  $0^\circ\text{C}$  to rt; (b) (i)  $\text{Mg}(\text{TMP})_2$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$  to rt; (ii)  $\text{Br}_2$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$  to rt; (c)  $\text{ArB}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , SPHOS,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , toluene,  $100^\circ\text{C}$ ; (d) TBAF, THF,  $60^\circ\text{C}$ .

続いて、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酢酸エステルの不斉マンニッヒ型付加反応を見出した。同様の反応は *N*-アシルイミンを用いることによりピナフトールリン酸触媒によって効果的に促進されることがすでに知られているが (Uraguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9360.) 高い酸性度を有するリン酸触媒では *N*-Boc イミンを基質として用いた場合には望みの生成物とほぼ等量の脱窒素を経た副生成物が得られてしまう。そのため実用性の高い保護基である Boc 基を導入した生成物の合成には光学活性ピナフトールジカルボン酸の利用が必須である。またジアゾ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  $\alpha$ -アミノリン酸エステル誘導体の不斉合成へと展開できることを見出した。



また得られる生成物の分子変換として、ジアゾ基の還元による  $\alpha$ -アミノリン酸エステルの合成と絶対配置の決定を行った。

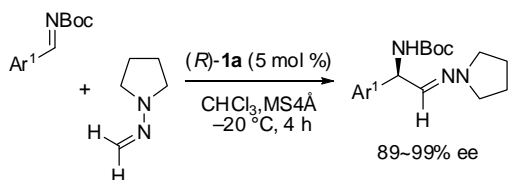


上記研究成果は、カルボン酸が実効性のある有機酸触媒として認知されるに至る初期の研究であり、今後構造の異なる光学活性カルボン酸触媒の開発などに影響を与えると考

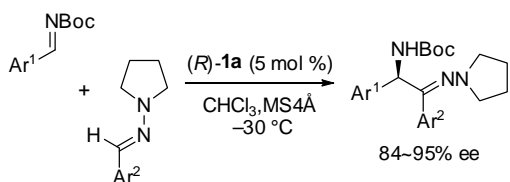
えられる。

(3) 光学活性ピナフル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

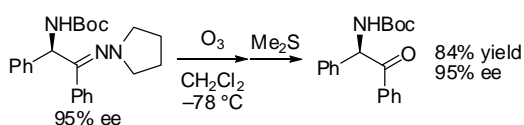
(1, 2) の研究成果によって創出された光学活性ピナフルジカルボン酸触媒を利用した新規触媒的不斉合成法の開発を指向した研究として、*N*-Boc イミンに対するアザエナミンの不斉付加反応(イミノアザエナミン反応)を検討した。まずホルムアルデヒド由来のアザエナミンを求核剤として用い、条件検討を行った結果、非常に優れた収率およびエナンチオ選択性で目的生成物を得ることに成功した。この結果は、既存のピナフトール誘導体(Dixon, D. J.; Tillman, A. L. *Synlett* 2005, 2635.)やピナフトールリン酸(Rueping, M.; Sugiono, E.; Theissmann, T.; Kuenkel, A.; Kockritz, A.; Pews-Davtyan, A.; Nemati, N.; Beller, M. *Org. Lett.* 2007, 9, 1065.)などの異なる有機酸触媒を利用した同様の反応と比較し、立体選択性の面ではるかに優れている。



以上研究成果に基づき、芳香族アルデヒド由来のアザエナミンの利用も検討することとした。その結果、さらなる反応条件の精緻化を行うことにより高エナンチオ選択性の発現を可能とする触媒系の構築に成功した。なお、このようなアザエナミンは触媒的不斉合成分野全般において求核種として用いられた例のない化合物であり、単に上記反応系において置換基効果を検討したという以上に、酸触媒存在下での不斉炭素-炭素結合生成に利用できる新たな求核剤の発見という広い意味を有する。

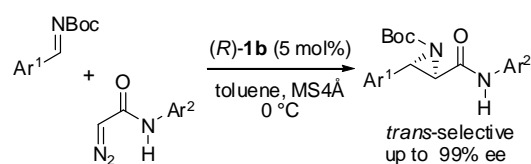


また同反応ではアザエナミンがアシルアニオン等価体として働く点を利用し、光学活性  $\alpha$ -アミノケトン類の効率的合成法となりうることを示した。



(4) 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光学活性ピナフル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、既存の光学活性ホウ素ルイス酸触媒を用いた類似の反応系(Antilla, J. C.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 5099.)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 4 件)

- (1) 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.
- (2) Hashimoto, T.; Maruoka, K. "Design of an Axially Chiral Dicarboxylic Acid and Its Application in Syntheses of Optically Active  $\alpha$ -Amino Acids and  $\alpha$ -Amino Phosphonic Acid Derivatives" *Synthesis* 2008, 3703-3706.
- (3) 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.
- (4) 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.

[学会発表](計 4 件)

- (1) 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)

- (2) 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)
- (3) 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)
- (4) 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

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