

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 1日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21550102

研究課題名（和文）異原子協働型多点制御不斉有機触媒の開発

研究課題名（英文）Development of chiral organocatalysts in which different atoms cooperatively catalyze asymmetric reactions

研究代表者

藤本 哲也（FUJIMOTO TETSUYA）

信州大学・大学院総合工学系研究科・准教授

研究者番号：90209099

研究成果の概要（和文）：光学活性なアルコールを調製する上で有用な新規不斉有機触媒の開発に成功した。本触媒は、その両鏡像体が商業的に入手可能なアミノインダノールより容易に合成できるホスフィニト誘導体であり、特に1,2-ジオールの不斉アシル化反応による不斉非対称化反応で、高収率、高立体選択的に光学活性なアルコール誘導体を与えた。また本触媒により、シクロヘキシルベンジルアルコールのようなアルコールの速度論的光学分割も、高い分割効率で達成された。

研究成果の概要（英文）：A novel asymmetric organocatalyst for preparation of optically active alcohol derivatives has been developed. The catalyst is a phosphinite derivative easily derived from aminoindanol whose both enantiomers are commercially available. Especially, asymmetric desymmetrization of 1,2-diols by use of acylation reaction catalyzed by the organocatalyst gave desired chiral alcohol derivatives with high enantioselectivity and in high yield. In addition, kinetic resolution of racemic alcohols such as cyclohexylbenzyl alcohol was achieved with high level of resolution efficiency.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：不斉合成，反応

1. 研究開始当初の背景

光学活性なアルコール誘導体は、医薬品、生理活性物質等の有用化合物合成における極めて重要なキラル基本原料の一つである。対称ポリオールの不斉非対称化、あるいはラセミ形アルコール類の光学分割は、これら光学活性アルコール類を得る上で有効な方法論であり、特にアルコールの触媒的不斉アシ

ル化反応による不斉非対称化、光学分割に関する研究が精力的になされていた。しかしながら、触媒合成に多段階を要する、天然物を原料とする触媒合成であるため両鏡像体の合成が困難である、あるいは基質によって収率、立体選択性に問題が生じる等の克服すべき課題があった。当研究室においても、キナアルカロイドのアミノホスフィニト誘導体

が、メソ形ジオールの不斉アシル化触媒を高選択的に触媒することを見出していた。しかしながら、触媒が酸化されやすく失活しやすい、また多くの基質の反応において 30 mol % の触媒量が必要である、モノオールの光学分割に適用できない等の改善すべき点があった。本研究は、上記課題を克服するため、異原子協働型多点制御を触媒設計指針とする、より高活性、高立体選択的新規不斉アシル化有機触媒の開発を目的として実施した。

2. 研究の目的

キナアルカロイドホスフィニト誘導体は、30 mol % の触媒量を必要とするものの、メソ形ジオールを最高 94% ee で不斉ベンゾイル化する。本触媒は、ホスフィニトのリン原子が Lewis 塩基としてベンゾイルクロリドを、また窒素原子が Brønsted 塩基としてアルコールのヒドロキシ基を活性化する異原子協働型多点制御触媒であると推定した。これらの知見から、キラルな環境下に両原子を配置することで新たな不斉アシル化有機触媒が創出できるものと予想される。そこで、低触媒量でアルコールの不斉アシル化反応を触媒する高活性、高選択的窒素-リン共存型触媒の開発を目的とした。触媒としては、商業的にあるいは合成容易なキラルアミノアルコールから誘導されるキラルアミノホスフィニト、アミノホスフィンを経由して合成し、その触媒活性を評価した。また、本研究で提案する窒素-リン異原子協働型不斉触媒の触媒機構に関しては曖昧な点が多く、実際にリン原子がアシルクロリドを活性化している証拠は得られていなかった。そこで、触媒機構を明らかにすることも目的とした。また、キナアルカロイドホスフィニト触媒が適用できなかった鎖状 1,3-ジオールの不斉アシル化、ラセミ形モノオールの光学分割、合成原料として重要なシアノヒドリン、グリセリンの不斉アシル化反応を実現する触媒開発も目的とした。更に、これまで報告例の少ないアミンの光学分割、アルコールの不斉シリル化反応触媒に関して知見を得ることも目的とした。

3. 研究の方法

(1) 新規アミノホスフィニト触媒の創出：既に報告しているキナアルカロイドのホスフィニト誘導体は、高選択的に反応を触媒するが、必要とする触媒量が多い、空気中で不安定で取り扱いが困難という改善すべき点があった。研究開始当初、アミノホスフィニトよりアミノホスフィンの方が触媒活性が高いという知見を得ていたが、アミノホスフィニトは入手容易なキラル 1,2-アミノアルコールより短段階で合成できることから、まず種々のキラルアミノホスフィニトの触媒

活性について検討した。反応は、メソ形 1,2-ジオールの他、キナアルカロイド誘導体で成功しなかった 1,3-ジオールの不斉非対称化についても検討した。

(2) アミノホスフィニト触媒による不斉アシル化反応の触媒機構：(1) の検討において、商業的にその両鏡像体が入手可能なアミノインダノールのホスフィニト誘導体が、キナアルカロイド誘導体を凌駕する触媒活性を有し、高選択的に反応を触媒することを見出した。本触媒は、空気中でカラムクロマトグラフィーによる精製が可能であり、極めて単純な構造を有する小分子である。これらの構造的特性に着目し、触媒とアシルクロリドの反応から得られた生成物からアミノホスフィニト触媒の反応機構を推定した。

(3) アミノホスフィンの触媒活性とモノオールの光学分割：窒素-リン原子共存型触媒としては、アミノホスフィンにも高い触媒活性があることが示唆されていた。そこで、両原子の空間的な配置が異なる種々のアキラルなアミノリン化合物を合成し、アルコールのベンゾイル化反応における触媒活性を評価した。更に、種々のキラルアミノホスフィンを合成し、モノオールの速度論的光学分割に適用した。

(4) シアノヒドリン、グリセリンの不斉アシル化反応：シアノヒドリン、あるいはグリセリンは、多官能性有機分子であり、その光学活性体への変換は重要な研究課題である。しかしながら、非酵素的な触媒によるそれらの不斉反応の例は極めて少なく、高選択的な反応は実現されていない。そこでこれまで得た知見を基に、合成できたアミノホスフィニト、アミノホスフィンを触媒とするシアノヒドリン、グリセリンの不斉アシル化反応を検討した。

(5) アミンの光学分割、不斉シリル化触媒：異原子協働型多点制御という触媒設計指針に基づき合成したアミノホスフィニト、アミノホスフィン、あるいはアミノホスフィンオキシドを触媒とする標記反応への適用を検討した。

4. 研究成果

(1) アミノインダノールのホスフィニト誘導体を不斉アシル化触媒とするメソ形ジオールの不斉非対称化：アミノインダノールは、両鏡像体が商業的に入手可能な光学活性アミノアルコールであり、窒素原子のジアルキル化の後、容易に対応するアミノホスフィニト誘導体に変換可能である。そこでまず、窒素原子上の置換基が異なるホスフィニト誘導体 **1a-d** を合成し (図 1)、アルコールの不斉アシル化触媒への応用について検討した。

これらアミノインダノールのホスフィニト誘導体は、キナアルカロイド誘導体と異なる

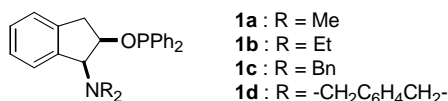


図 1. ホスフィニト誘導体 **1a-d**

り、空気中でのカラムクロマトグラフィーによる精製が可能で、アルゴンを封入したフラスコ中3ヶ月以上冷暗所で保存できる安定な化合物であった。合成した **1a-d** を触媒とするヒドロベンゾインの不斉非対称化を検討した(表1)。その結果、20 mol % の触媒量

表 1. ヒドロベンゾインの不斉アシル化

entry	cat.	R	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	1a	Ph	5	77	84
2	1b	Ph	24	34	31
3	1c	Ph	24	49	6
4	1d	Ph	24	9	35
5	1a	4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄	25	50	93

存在下、いずれの反応においても不斉アシル化反応が進行し、特に **1a** を触媒とする反応において 84% ee の高立体選択性でエステルを与えた。更にアシル化剤として 4-*tert* ブチルベンゾイルクロリドを用い同様な反応を行ったところ、93% ee まで選択性が向上した (entry 5)。

表 2. 反応条件の最適化

entry	x	solvent	temp (°C)	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	20	EtCN	-78	25	50	93
2	20	EtCN	0	12	82	74
3	20	toluene	0	12	93	95
4	10	toluene	0	12	98	94
5	5	toluene	0	12	97	95
6	2.5	toluene	rt	24	62	90
7 ^a	5	toluene	rt	48	4	69
8	2.5	benzene	rt	24	71	93
9	2.5	mesitylene	rt	48	16	81
10	2.5	cyclohexane	rt	45	19	68
11	5	chlorobenzene	rt	45	54	78

^a Reaction in the absence of MS

次に、反応条件の最適化について検討した(表2)。その結果、トルエンあるいはベンゼンといった芳香族炭化水素が最適な反応溶媒であり、トルエンを溶媒とする反応においては、5 mol % の触媒量でも良好な収率、立体選択性で生成物を与えることが明らかとなった (entry 5)。また、本反応においてはモレキュラーシーブス (MS) が必須であり、MS が存在しない反応では生成物の収率、選択性が著しく減少した (entry 7)。

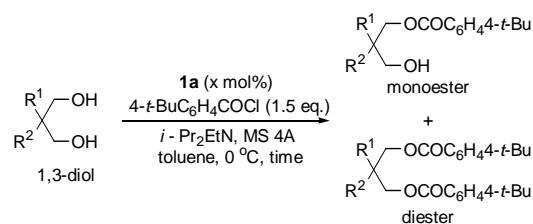
次に、最適化された反応条件下、基質汎用性について検討した(表3)。その結果、触媒 **1a** は、ヒドロベンゾインだけでなくブタンジオール、シクロヘキサジオールなどの脂肪族あるいは環状ジオールにも適用可能であり、高い立体選択性で不斉非対称化を実現することが明らかとなった。一方、シクロペンタンジオールを基質とする反応においては、高収率で生成物を与えたが、立体選択性は 59% ee に低下した。

表 3. 基質汎用性の検討

entry	meso-diol	time (h)	monoester		diester
			yield (%)	ee (%)	yield (%)
1	Ph-CH(OH)-CH(OH)-Ph	12	97	95	nd ^c
2	CH ₃ -CH(OH)-CH(OH)-CH ₃	24	82	89	< 1
3	Cyclohexane-1,2-diol	12	85	93	2
4	Cyclopentane-1,2-diol	12	96	59	< 1

2-置換 1,3-プロパンジオールは、マロン酸エステルより容易に合成可能なジオールであり、その不斉非対称化は重要な研究課題である。しかしながら、高選択的に非対称化を達成した報告例は少ない。当研究室においてもキナアルカロイドのホスフィニト誘導体を触媒とする反応を試みたが、立体選択性の発現は観察されなかった。そこで、キナアルカロイドよりも高活性なアミノインダノールのホスフィニト誘導体 **1a** を触媒とする反応を検討した(表4)。その結果、いずれの基質においても中程度の立体選択性ではあったが不斉反応が進行した。特に、2位がモノ置換された基質においては、2.5 mol % の触媒量で 5 mol % と同等な結果を与えた。

表 4. 1,3-ジオールの不斉アシル化



entry	1,3-diol	X	time (h)	monoester		diester
				yield (%)	ee (%)	yield (%)
1		5	7	78	64 (R)	19
		2.5	8	71	63 (R)	11
2		5	6	72	67 (nd) ^a	13
		2.5	8	77	66 (nd) ^a	11
3		5	9	75	47 (R)	13
		2.5	11	51	45 (R)	8
4		5	8	76	60 (R)	11
		2.5	9	73	60 (R)	6
5		5	12	55	42 (nd) ^a	7
		2.5	24	37	27 (nd) ^a	9

^a Absolute configuration was not determined.

(2) アミノホスフィニト触媒による不斉アシル化反応の触媒機構：アミノホスフィニトを触媒とするアシル化反応を NMR で観察しその触媒機構を明らかにしようと試みたが、複雑なスペクトルが得られ解析することはできなかった。そこで、アミノインダノールのホスフィニト誘導体とアシルクロリドの反応より得られた生成物から反応機構を推定することにした。1a を 4-tert ブチルベンゾイルクロリドと反応させたところ、興味深いことにリン原子団がアシル基により置換されたエステル 2 が生成した (図 2)。更に、2 は、アミノインダノールを直接アシル化したものと NMR スペクトルが一致し、立体保持で置換反応が進行していることが明らかとなった。立体保持で置換反応が進行したのは、反応が分子間ではなく分子内で起こったためであると考えられる。すなわち、アシルクロリドとホスフィニトより、アシルホスホ

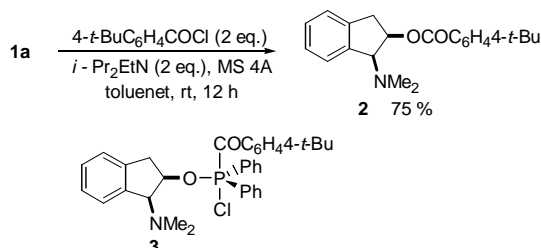


図 2. 触媒 1a とアシルクロリドの反応

ラン 3 が発生し、そのリガンドカップリング反応により 2 を与えたものと考察した。以上の結果より、本触媒は窒素原子ではなくリン

原子が Lewis 塩基としてアシルクロリドを活性化していることが示唆された。

(3) アミノホスフィンの触媒活性とモノオールの光学分割：研究開始当初、異原子協働型触媒としてアミノホスフィニトのみならずアミノホスフィンも有効な触媒であることを見出していた。そこで、窒素及びリン原子が共存する新たな高活性不斉有機触媒の創出を目的とし、リンの酸化状態、あるいは窒素-リン原子間距離が異なる種々のアミノリン化合物を合成し、アシル化反応における触媒活性を比較した (表 5)。

表 5. 種々のアミノリン化合物を触媒とするベンゾイル化反応

entry	catalyst	yield (%)
1	Me ₂ NCH ₂ CH ₂ OPPh ₂ (4a)	70
2	Me ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ OPPh ₂ (4b)	78
3	Me ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OPPh ₂ (4c)	26
4	Me ₂ NCH ₂ CH ₂ PPh ₂ (5a)	87
5	Me ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ PPh ₂ (5b)	48
6	Me ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ PPh ₂ (5c)	1
7	Me ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ NHPPPh ₂ (6)	2
8	nBuOPPh ₂ (7) ^a	0 ^b
9	nBuNMe ₂ (8)	7 ^b

^a 10 mol% was used. ^b Determined by ¹H NMR.

表 5 に示されるように、窒素、リン原子間距離が異なるアミノホスフィニト、アミノホスフィンいずれにおいてもベンゾイル化反応が進行したが、2-アミノエチルホスフィン 5a が最も収率良く生成物を与えた。また、これまで用いてきた不斉触媒と構造が類似する 1,2-アミノアルコールのホスフィニト誘導体 4a にも確かに触媒活性があったが、メチレン鎖が一つ長い 4b の方が収率が高いという興味深い結果を与えた。アミノホスフィンにおいては、5a が最適であり、メチレン鎖が長くなるにつれ急激に生成物の収率が減少した。また、窒素あるいはリン原子の一方のみが存在する 7 あるいは 8 には触媒活性は認められず、両原子を組み込むことが触媒設計上必須であることが証明された。

2-アミノエチルホスフィンに高い触媒活性が認められたので、次に光学活性な 2-アミノホスフィン誘導体を合成し、ラセミ形アルコールの光学分割への応用について検討した。光学活性なアミノホスフィンは、アミノ酸より誘導した 9a-f を用いた (図 3)。また、光学分割はシクロヘキシルベンジルアルコ

ールを基質とするベンゾイル化反応を検討した (表 6).

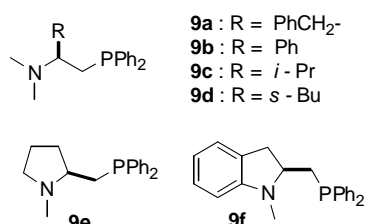
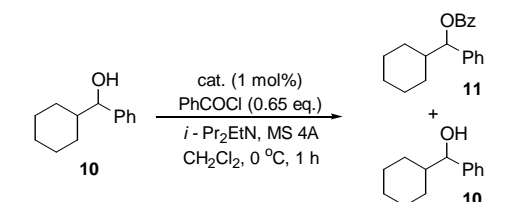


図 3. キラルアミノホスフィン誘導体

その結果, 1 mol % の触媒量でも反応が進行し, 用いたいずれの触媒においても不斉誘起が観察された. 特に, フェニルアラニンより誘導したアミノホスフィン **9a** を触媒とする反応が最も高選択的に光学分割を実現することが明らかとなった (entry 7).

表 6. アミノホスフィンによる光学分割

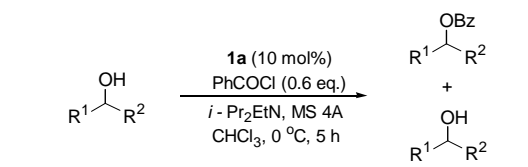


entry	cat.	11		10	
		yield (%)	ee (%)	yield (%)	ee (%)
1	9a	31	62	23	68
2	9b	9	10	59	2
3	9c	37	48	31	48
4	9d	27	34	35	35
5	9e	35	48	39	40
6 ^a	9f	46	23	43	18
7 ^a	9a	47	64	43	75

^a 0.5 eq. of BzCl was used.

ラセミ形モノオールの光学分割に関しては, ジオールの非対称化反応で良好な結果を与えたアミノホスフィニト **1a** を触媒とする反応についても検討した (表 7). その結果, 10 mol % の触媒量を必要とするものの収率 40%, また立体選択性 80% ee 以上でベンゾイ

表 7. アミノホスフィニトによる光学分割

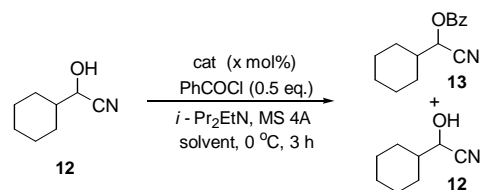


entry	R ¹	R ²	benzoate		alcohol	
			yield (%)	ee (%)	yield (%)	ee (%)
1	Ph	<i>c</i> -Hex	47	84	52	73
2	Ph	<i>c</i> -Hep	42	83	50	66
3	Ph	Me	44	47	52	12
4	1-Nap	<i>c</i> -Hex	45	85	54	55

ル化体を与えることが明らかとなった. しかしながら, カルビノールにメチル基のような立体的に小さな置換基が結合すると立体選択性は極度に減少した (entry 3). 一般に立体的な大きさに差がある 2 つの置換基が結合したアルコールの方が, その鏡像異性体が識別されやすく光学分割が容易であると考えられる. 本触媒は, ある程度大きな置換基が 2 つ存在するアルコールの光学分割に有効であり, 従来の触媒には見られないユニークな特性を有していることが示唆された.

(4) シアノヒドリン, グリセリンの不斉アシル化反応: シアノヒドリンあるいはグリセリンは分子内に複数の官能基が存在する多官能性分子であり, 様々な誘導体への変換が可能であることから合成化学上重要な原料となる. 特に光学活性体は, 生理活性物質, 医薬品原料として重要である. シアノヒドリンの光学活性体を得るためには, 不斉シアノシリル化反応が用いられることが多いが, 試薬が高価であり実用的な方法とは言いがたい. 一方, 安価に合成できるラセミ形シアノヒドリンの光学分割は, より経済的な光学活性シアノヒドリン合成の一つの方法として重要であると考えられる. しかしながら, 酵素による分割例は多数報告があるが, 非酵素的な触媒による分割例は極めて少ない. そこで, これまで検討してきた異原子協働型触媒によるシアノヒドリンの光学分割を検討した. 種々の触媒を用いた反応を検討したところ, シアノヒドリンの不斉アシル化は, アミノホスフィニト **1a** よりもアミノホスフィン **9a** の方が良好な結果を与えることが明らかとなった (表 8).

表 8. シアノヒドリンの光学分割



entry	cat	x	13		12	
			yield (%)	ee (%)	yield (%)	ee (%)
1 ^a	1a	10	46	43	38	26
2 ^b	9a	3	47	67	53	42

^a Reaction in toluene. ^b Reaction in THF.

また, グリセリンの直接的な不斉非対称化反応についても検討した. グリセリンのアシル化反応は, モノアシル化体の他, ジアシル化体などの副生成物が生成するため, 通常 2 位の水酸基が保護されたグリセリン誘導体の不斉アシル化反応が一般的で, 直接的なアシル化反応による不斉非対称化の報告例は極めて少ない. そこで, あえて直接的な不斉

アシル化反応を検討した。アミノホスフィニト **1a** を用い反応を行ったところ、47% の収率、53% ee の選択性でモノアシル化体が得られた (図 4)。

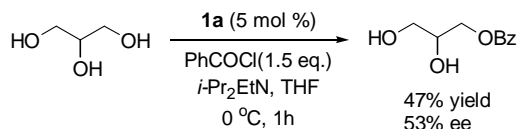


図 4. グリセリンの不斉非対称化

(5) アミンの光学分割、不斉シリル化触媒：アミンの触媒的な光学分割は、光学活性なアミンを得るための重要な方法論であるが報告例は極めて少ない。これは、アミンの求核性が高いため、Lewis 塩基触媒によるアシル化剤の活性化がアミン共存下で困難であるためである。本研究課題の窒素-リン共存型触媒は、Lewis 塩基として窒素ではなくリン原子が寄与していることが示唆されており、アミン共存下でもリン原子がアシル化剤を活性化する可能性がある。そこで、アミノホスフィニト **1a** を触媒とするアミンの光学分割を検討した (図 5)。しかしながら、得られたアミドはラセミ体であり不斉反応は進行しなかった。また、シリル基は脱保護が容易なアルコールの重要な保護基である。そこで、シリル化反応によるアルコールの光学分割についても検討した (図 5)。触媒として **1a** の他、ケイ素原子の酸素親和性を考慮しホスホリル基 (P=O) を導入した **18** を用いるラセミ形アルコールのトリメチルシリル化反応を行った。その結果、目的とするシリルエーテルは生成したが、不斉反応は進行しなかった。

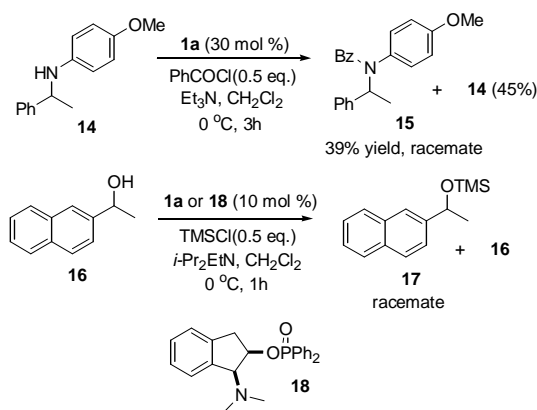


図 5. アミンのアシル化とアルコールのシリル化反応

本研究により、不斉アシル化有機触媒として新たにアミノインダノールのホスフィニト誘導体を見出した。本触媒は、商業的に両鏡像体が入手可能なアミノインダノールより 2 段階で合成できる小分子有機化合物で

あり、シンプルな分子構造であるにもかかわらず効果的にアルコールの不斉アシル化反応を触媒する。特に、これまで成功例が少ないメソ形の 1,2-ジアリールエタンジオールの不斉アシル化反応を極めて高い立体選択性で触媒することを見出した。また、アミノホスフィンにもアミノホスフィニトを上回る触媒活性があることを発見し、キラルアミノホスフィンが実際に不斉アシル化反応を触媒することを確認した。アミノホスフィンに関しては、立体選択性において検討すべき課題が残ったが、今後更に触媒構造について検討し、より高選択的な触媒を開発する予定である。アミンの光学分割、あるいは不斉シリル化触媒の開発に関しても、異原子協働型多点制御に基づく触媒設計を行い、その実現に向け研究を継続していく予定である。

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 1 件)

- ① Hiroyuki Aida, Kouhei Mori, Yasuyuki Yamaguchi, Shinya Mizuta, Tomomi Moriyama, Iwao Yamamoto, Tetsuya Fujimoto, Enantioselective Acylation of 1,2- and 1,3-Diols Catalyzed by Aminophosphinite Derivatives of (1S,2R)-1-Amino-2-indanol, Organic Letters, 査読有, Vol.14, No.3, 2012, pp.812-815, DOI: 10.1021/ol2033459

[学会発表] (計 3 件)

- ① 山口康之, 門野秀哉, 山本巖, 藤本哲也, キラルアミノホスフィニト, アミノホスフィンによるラセミアミノヒドリンの速度論的光学分割, 第 4 2 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 2011.11.5, 長野
- ② 森田裕美子, 藤本哲也, アミノホスフィニトによるグリセリン及びグリセリン誘導体の不斉非対称化, 第 4 1 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 2010.11.7, 豊橋
- ③ 藤田瑞樹, 平川翔太郎, 鈴木悠大, 門野秀哉, 山本巖, 藤本哲也, キラルアミノホスフィン, アミノホスフィニトによるモノオールの光学分割, 第 4 0 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 2009.11.8, 岐阜

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤本 哲也 (FUJIMOTO TETSUYA)
信州大学・総合工学系研究科・准教授
研究者番号：90209099