

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 7 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23655036

研究課題名(和文) 酸配位ジアゾニウム炭素活性種の合成的利用

研究課題名(英文) Synthetic application of acid activated diazonium carbon species

研究代表者

橋本 卓也 (Hashimoto, Takuya)

京都大学・理学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：20437198

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：有機化学においては触媒の作用により簡単な分子から複雑な分子を簡便に合成することが理想である。その触媒としては、そのすぐれた活性からパラジウム、ロジウム、銅などの金属を用いることが一般的である。ジアゾカルボニル化合物を原料として用いた反応もそれら金属を触媒として用いることが一般的であったが、本研究においてはより環境負荷の小さな非金属・ブレンステッド酸触媒を用いてジアゾカルボニル化合物を活性化する手法を開発した。

研究成果の概要(英文)：One main focus of organic chemistry is to develop a catalysis with which a complex molecule can be synthesized starting from simple substrates. In this regard, use of transition metal such as palladium, rhodium and copper has been widely studied. This is also true for the reactions using diazo carbonyl compounds as substrate. In this research project, use of environmentally benign, non-metallic Brønsted acid was chosen as a catalyst for the activation of diazocarbonyl compounds and successfully developed a couple of useful transformations.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学

キーワード：ジアゾカルボニル化合物 酸触媒 不斉合成

1. 研究開始当初の背景

古くは光学活性アルミニウムルイス酸を用いた触媒的不斉 Diels-Alder 反応に始まり近年ではビナフトールリン酸などの光学活性プレnstेटド酸を用いた様々な分子変換に至るまで、酸触媒を用いた不斉合成は常に有機合成の基幹技術として研究され高度に発展してきた。極めて基本的な原理ではあるが、その触媒作用機構としては、酸触媒の空軌道にカルボニル酸素またはイミン窒素の非共有電子対が配位することによる基質の活性化および触媒配位子によるプロキラルな基質への不斉環境の伝播、となる。

一方今回応募者が挑戦的萌芽研究において成し遂げようとしている光学活性酸触媒による γ -ジアゾカルボニル化合物の活性化と触媒的不斉合成への展開は、酸触媒に対するアニオン性炭素の配位による活性化と不斉誘起であり、これまでのカルボニル化合物やイミンを基質として用いる反応とは根本的にその作用原理が異なる。そのことは既存の酸触媒に捉われない新しい触媒設計および、その評価を行う適切なモデル反応系の設定、作用原理の証明、概念の拡張などチャレンジ性の高い課題に満ちている。現段階ではあくまで現象論として酸配位ジアゾニウム炭素を鍵中間体とした反応が存在することが、応募者の数年の研究の過程および過去のいくつかの散発的な研究で示唆されているのみである。

2. 研究の目的

近年応募者の主導的な研究によって、酸触媒によって活性化された基質に対する γ -ジアゾカルボニル化合物の求核付加の制御が、複雑な光学活性化化合物を効率的に合成する手法として優れた実用性を有することが明らかにされてきた。これら研究の過程において、酸触媒にアニオン性ジアゾ炭素が配位し非常に求電子性の高い酸配位ジアゾニウム炭素が発生、同炭素に対する求核剤の付加が起こる、というこれまでの研究と表裏一体をなす反応形式が数多く潜在していることに気付くに至った(図1)。本挑戦的萌芽研究では、いくつかの予備実験の結果に基づき、この全く未開拓な研究領域を3年間で汎用性の高い触媒的不斉合成法として顕在化させることとした。

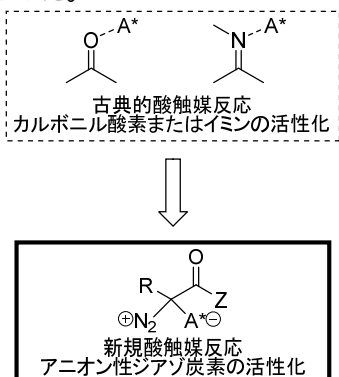


図1

3. 研究の方法

酸配位ジアゾニウム炭素を利用した合成法はそもそもこれまでほとんど研究されておらず、触媒的不斉合成という点では完全に未開拓の分野である。そこでまず端緒として、過去の研究中応募者が偶然に発見した光学活性ルイス酸触媒による不斉分子内 Friedel-Crafts 型反応(C-H 挿入反応)を精査することから始めた。続いてその他 X-H 挿入反応を検討し、同成果に基づき光学活性プレnstेटド酸の利用に展開した。最後にカスケード反応まで深化させ複雑な分子の一挙構築法としての実用性を検証した。なおこれら研究計画においては毎年博士前期・後期課程の学生2, 3名を常時研究協力者として配置し、研究代表者とともに研究を推進し、この研究課題をそれぞれ1年を目途に達成することを目標とした。

4. 研究成果

1) Ti-BINOLate 錯体を利用した N-アリールジアゾアミドの触媒的不斉分子内環化反応

本研究においては当初、ルイス酸触媒がジアゾカルボニル化合物の炭素を求電子的に活性化し、そこに求核的(電子豊富)な芳香環が付加の後不斉プロトン化が起こる立体選択性発現を期待していた(図2)。このようなジアゾカルボニル化合物を用いた Friedel-Crafts 型の方法論を確立することで、芳香環の炭素-炭素結合をエナンチオ選択的に炭素-炭素結合に置き換える直接的な手法が実行可能であることが証明できる。

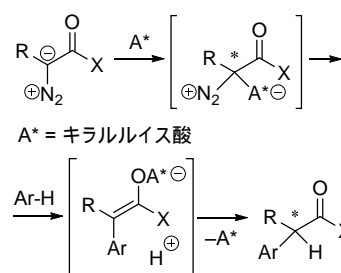


図2

このような着想に至った背景としては、N-アリールジアゾアミドを酸によって活性化されたカルボニル化合物に対する求核剤として利用していた際に得られた。目的とするような反応は起こらなかったものの、同基質が分子内で環化した生成物が低収率ながら得られた。しかもキラルルイス酸を触媒として用いた場合にわずかではあるがエナンチオ選択性の発現が見られた。同反応の最適条件を導くため種々検討したところ、BINOL と Ti(OiPr)₄ を 2:1 で混合した触媒を使うことと、アミドの窒素上置換基が重要であることが明らかとなった(図3)。このようにして見出された条件において、各種 N-アリールジア

ジアミドを用いて基質一般性の検討を行った。その結果、窒素上の芳香環およびアルキルジアゾ部位いずれにおいても、一般性高く目的物が香エナンチオ選択的に得られることを明らかとした。また本反応の特色として金属カルベン種が発生するような後期遷移金属触媒では適用できない、アルケン部位を有する基質も利用できることがあげられる。

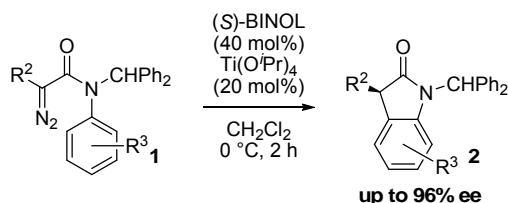


図 3

本研究の過程において、Ti-BINOLate がチタンルイス酸触媒ではなく、以下の触媒サイクル図に示すようなルイス酸で活性化されたブレンステッド酸触媒として働いていることが示唆された(図4)。このことは本反応に限らず同触媒系を用いた多数の不斉反応の反応機構の考え方にも一石を投じるものである。

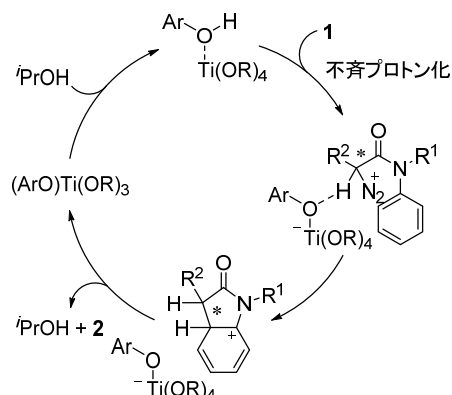


図 4

(2) キラルブレンステッド酸触媒を用いた環状ジアゾヒドロキシエステルのセミピナコール型転位反応

上記研究(1)によって、ジアゾカルボニル化合物の求電子的活性化にはブレンステッド酸が重要であることが明らかとなった。本研究代表らはキラルブレンステッド酸触媒として下図に示すような軸不斉時カルボン酸触媒をすでに開発しており、同触媒を今回の研究課題に適用することができるのではないかと考えた。検討に用いる基質としては4位に置換基を有する6員環ジアゾヒドロキシエステルを選択した(図5)。

この分子は分子内に対称性があるためアキラルであるが、酸触媒反応によりセミピナコール型反応が進行すると4位の置換基が非対称化され、生成物には不斉点が生じる。この反応の立体化学を軸不斉ジカルボン酸の

触媒作用により制御することを試みた。しかしながら当研究室ですでに作成された軸不斉時カルボン酸では優れたエナンチオ選択性の獲得には至らず、新しい触媒の開発が必要となった。結果としては、新規合成法を確立することによって可能となった3,3'-位に3,5-ジニトロフェニル基を有する軸不斉ジカルボン酸触媒が有効であることが明らかとなった。なお本触媒はその後、他の研究においても効果的な触媒となることも明らかとしている(Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 7279-7281)。

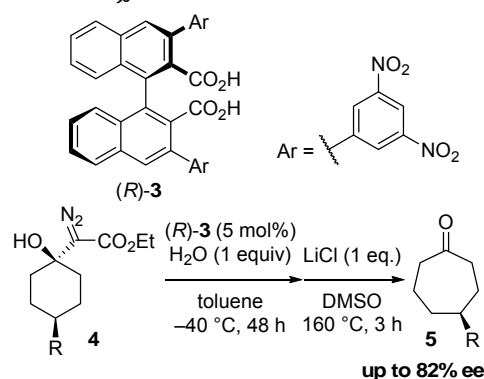


図 5

本反応においては触媒のプロトン酸部位がジアゾ炭素を求電的に活性化すると同時に、アニオン性のカルボキシレートが基質のヒドロキシ基から脱プロトン化を促進させる二重活性化機構によって進行すると考えられる。(図6)

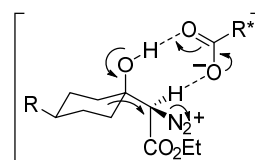


図 6

上記二つの研究は不斉分子内反応となっている。これら研究をもとに分子間反応に展開する試みもなされた。現在までの研究の成果として、高収率かつ中程度のエナンチオ選択的に生成物を与える系が見出されており今後のさらなる発展も見込まれる。カスケード反応については、立体制御以前に反応制御が困難であり、収率よく反応を進行させる条件検討の精査が必要であった。その甲斐あり、1つ2つではあるが、今後さらなる展開の望める反応系が構築されつつある。

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3件)

- (1) Hashimoto, T.; Yamamoto, K.; Maruoka, K., Catalytic enantioselective intramolecular cyclization of N-aryl diazoamides using a

titanium-BINOLate complex. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 3220-3223.

- (2) Hashimoto, T.; Maruoka, K., Development of synthetic transformations by control of acid-catalyzed reactions of diazocarbonyl compounds. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2013**, 86, 1217-1230.
- (3) Hashimoto, T.; Isobe, S.; Callens, C.; Maruoka, K., Axially chiral dicarboxylic acid catalyzed asymmetric semipinacol rearrangement of cyclic beta-hydroxy-alpha-diazo esters. *Tetrahedron* **2012**, 68, 7630-7635.

〔学会発表〕(計1件)

- (1) 橋本 卓也 “ジアゾカルボニル化合物を用いた酸触媒反応の制御による有用分子変換法の開発” 日本化学会第93春季年会(2013)

〔その他〕

ホームページ等

<http://kuchem.kyoto-u.ac.jp/yugo/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋本 卓也 (HASHIMOTO TAKUYA)

研究者番号：20437198