

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 3 日現在

機関番号：24506
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23750046
 研究課題名（和文） 新規キラル有機塩基触媒の開発及び直接的不斉アルドール反応への応用
 研究課題名（英文） Development of new chiral organobase catalyst and application to the direct asymmetric aldol reaction
 研究代表者
 御前 智則（MISAKI TOMONORI）
 兵庫県立大学・物質理学研究科・助教
 研究者番号：00411786

研究成果の概要（和文）：独自に開発したキラルグアニジン触媒を用いると、 γ 位に CF_3 基を持つアズラクトン類の、直接的なビニログスアルドール反応が首尾よく進行することを見出し、*syn/anti* 選択性に関しては非常に高い値（97:3~99:1）を達成した。エナンチオ選択性は最高で 39% ee であった。

研究成果の概要（英文）：The direct vinylogous aldol reaction of γ - CF_3 substituted azlactone was smoothly proceeded with high *syn/anti* selectivity (97:3~99:1) and moderate enantioselectivity (up to 39% ee) by using our original chiral guanidine catalyst.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：合成有機化学、不斉有機分子触媒、不斉合成、不斉反応

1. 研究開始当初の背景

本研究では、反応性の高い有機分子触媒を開発し、単純な脂肪酸誘導体を求核剤基質とする直接的な不斉アルドール付加反応おこなうことが目的であり、まず、塩基性度の高いグアニジンやホスファゼンを含む触媒の開発を計画したが、これらを有機分子触媒として不斉反応に応用した例は限定的であった。特にホスファゼン類を触媒的不斉反応に応用した例は、名古屋大学の大井らによって報告された例のみである(*J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12392.)。また、脂肪酸誘導体を求核剤基質とする直接的な触媒的不斉アルドール反応を実現した例は非常に限られている。 α 位の酸性度の低さが問題となっているが、東京大学の小林らは、比較的 α 位の酸性度の高い *N*-Boc イミド(*J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8704.)や、*N*-スルホニルイミデート(*J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1804.)が直接的な触媒的アルドール反応や、Mannich 型付加反応の求核

剤基質として適している事を見出した。しかしこれら反応では高選択的な不斉誘導は達成されていない。一方、柴崎らはアセトチオアミドを用いる、直接的な触媒的不斉アルドール反応を報告していた(*J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18244.)。

2. 研究の目的

本研究は、有機強塩基であるホスファゼン類を組み込んだ新規不斉有機触媒を開発し、これまで不斉有機触媒では実現し得なかった、高い塩基性度を必要とする反応を行うことを目的としている。その応用例として求核剤基質にカルボン酸誘導体を用いる直接的な不斉アルドール付加反応の開発を行う。

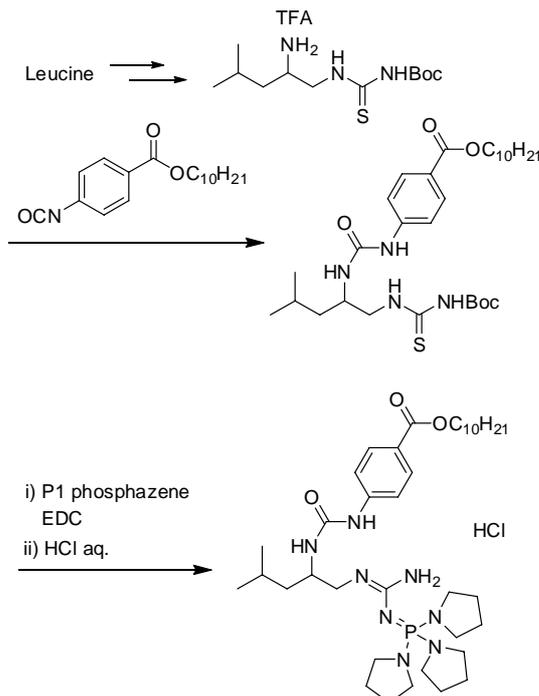
3. 研究の方法

触媒の合成ルートを目指すと同時に、既存の求核剤基質を参考に α 位の酸性度等も考慮した上で種々の新しい求核剤基質の探索を

行う。まずは、アキラルな P1, P2-base 等の塩基触媒を用い、新しい求核剤基質の反応性の評価を行う。その後キラル触媒での反応を試み、触媒骨格の微調整や反応条件を検討することにより立体選択性の向上を図る。

4. 研究成果

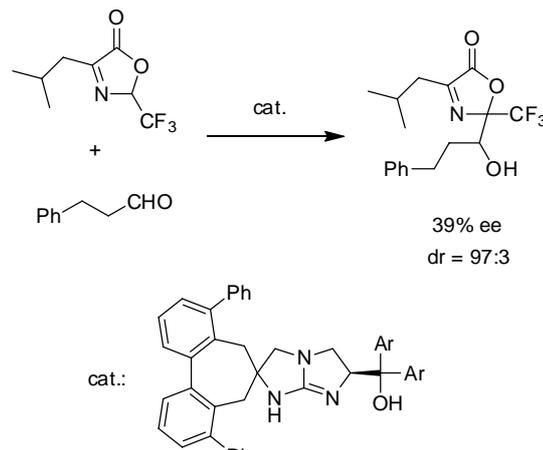
直接的な不斉アルドール反応の開発を念頭に置き、新しい有機塩基触媒の開発をおこない、全く前例のない分子内にウレア基を持つキラルピグアナイドや、P1ホスファゼンとグアニジンを組み合わせた強塩基有機分子触媒の合成に成功した。



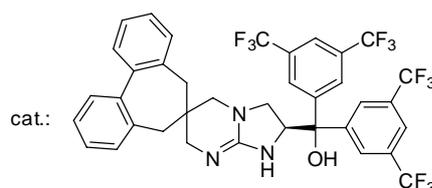
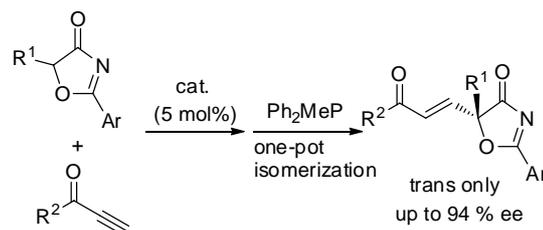
しかし、塩基触媒としての活性は非常に低いものであった。原因については化合物自体の高さによる立体障害および、水素供与基であるウレア基と塩基性官能基の位置関係が不適切で、これら官能基同士で分子内での中和が起こり、不活性化している可能性があると考えている。

求核剤基質の探索では、 α 位の酸性度や、反応後の誘導化等についても考慮した上で、種々の新しい基質の設計及び合成を行い、その評価としてアキラルな有機塩基触媒を用いた反応の検討を行った。その結果、当初計画していたタイプの単純脂肪酸から誘導化した求核剤基質では有望な化合物を見出すには至らなかったが、 γ 位に CF_3 基を持つアズラクトン類で、直接的なピニログスアルドール反応が首尾よく進行することを見出した。この求核剤基質の酸性度は十分に高く、グアニジンでも速やかに反応が進行したため、不斉反応への展開を目指し触媒構造の最適化を試み、syn/anti選択性に関しては非常に高い値 (97:3~99:1) を達成した。エナンチオ選択性

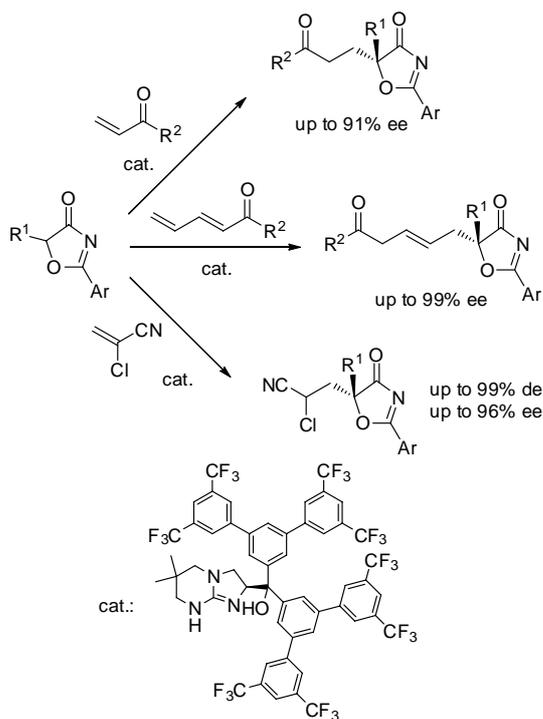
は最高で39% eeであった。



また、以前我々が見出した求核剤基質 5H-oxazol-4-oneの硫黄アナログ 5H-thiazol-4-oneへの展開も試み、最高で44% eeでアルドール反応が進行することを見出した。引き続き選択性の向上を検討中である。また、触媒構造、求核剤基質の構造の選択性への影響などの知見を得るため、関連する研究としてグアニジン触媒を用いる 5H-oxazol-4-oneの種々の付加反応への展開も検討し、多くの反応で高い選択性 (>90% ee) を与えることが分かった (下図参照)。



以下の3つの付加反応の場合は嵩高いグアニジン触媒を用いることで高い立体選択性を達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1件)

Misaki, T.; Jin, N.; Kawano, K.; Sugimura, T. "Chiral Guanidine-Catalyzed 1,4-Addition Reaction of 5*H*-Oxazol-4-ones to Alkynones," *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 1675-1677. (査読有)
doi: 10.1246/cl.2012.1675

[学会発表](計12件)

- (1) 御前 智則、瀧本 豪太、河野 景、杉村 高志「新規キラルグアニジン触媒及び求核剤基質 5*H*-oxazol-4-ones を用いる α -ヒドロキシ酸類の新しい合成法の開発」モレキュラーキラリティー2011、2011年5月20日~5月21日、東京工業大学(東京)
- (2) 森田 明茜、崔 ナレ、御前 智則、杉村 高志「水酸基を持つキラルグアニジン触媒を用いる 5*H*-oxazol-4-ones のマイケル型付加反応の開発」モレキュラーキラリティー2011、2011年5月20日~5月21日、東京工業大学(東京)
- (3) T. Misaki, G. Takimoto, K. Kawano, T. Sugimura "Development of the New Preparation Method of α -Hydroxy Acid Derivatives Using a Combination of 5*H*-oxazol-4-ones as Pronucleophiles and New Chiral Guanidine Catalysts" The 2nd International Symposium on Process Chemistry 2011, Aug. 10-12, Kyoto

international conference center (Kyoto)

- (4) 西山 功一、森田 明茜、崔 ナレ、河野 景、瀧本 豪太、御前 智則「杉村 高志:隣接位に水酸基を持つ新しいキラルグアニジン触媒を用いる 5*H*-oxazol-4-ones 求核剤の高立体選択的付加反応」第4回触媒表面化学研究発表会、2011年11月4日、関西大学(大阪)
- (5) A. Morita, N. Choi, T. Misaki, T. Sugimura "Development of Michael Addition of 5*H*-oxazol-4-ones Catalyzed by Chiral Guanidines Bearing a Hydroxy Group" International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2011, Dec. 4-8, Nara prefectural new public hall (Nara)
- (6) A. Morita, N. Choi, T. Misaki, T. Sugimura "New Chiral Guanidine Catalyzed Highly Enantioselective Michael Addition of 5*H*-oxazol-4-ones" International Meeting on Novel Catalyst Design and Surface Science, Dec. 8-10, Egret-Himeji, (Hyogo)
- (7) 森田 明茜、御前 智則、杉村 高志「水酸基を持つキラルグアニジン触媒を用いる 5*H*-oxazol-4-one 求核剤の高立体選択的不斉共役付加反応」日本化学会第92春季年会、2012年3月25日~3月28日、慶応義塾大学(東京)
- (8) 巽 俊文、御前 智則、杉村 高志「キラル有機分子触媒を用いる β -カルボニルチオエステル類のマイケル付加反応の開発」第5回触媒表面化学研究発表会、2012年11月2日、関西大学(大阪)
- (9) 巽 俊文、御前 智則、杉村 高志「キラルチオウレアアミン触媒を用いる β -カルボニルチオエステル類の第四級炭素構築を伴うマイケル付加反応の開発」第32回有機合成若手セミナー、2012年11月22日、神戸薬科大学(兵庫)
- (10) 陳 ナリ、御前 智則、杉村 高志「キラルグアニジン触媒を用いる 5*H*-oxazol-4-one のアルキノンへの不斉マイケル型付加反応」Cat-on-cat 新規表面反応研究センターシンポジウム 2012、2012年12月7日~12月8日、兵庫県立先端科学技術支援センター(兵庫)
- (11) 巽 俊文、御前 智則、杉村 高志「キラルチオウレアアミン触媒を用いる α -ホルミルチオエステルのキラル第四級炭素構築を伴うマイケル付加反応の開発」Cat-on-cat 新規表面反応研究センターシンポジウム 2012、2012年12月7日~12月8日、兵庫県立先端科学技術支援センター(兵庫)
- (12) 陳 ナリ、御前 智則、杉村 高志「キラルグアニジン触媒を用いる 5*H*-oxazol-4-one の共役付加反応の開発」

日本化学会第 93 春季年会、2013 年 3 月
22 日~3 月 25 日、立命館大学 (滋賀)

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

御前智則 (MISAKI TOMONORI)

兵庫県立大学・物質理学研究科・助教

研究者番号：00411786