

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460007

研究課題名(和文) 触媒的な基質識別によるアルデヒド間の直接的分子内・分子間交差アルドール反応

研究課題名(英文) Direct intra- and intermolecular aldol reactions by catalytic discrimination of aldehydes

研究代表者

古田 巧 (Furuta, Takumi)

京都大学・化学研究所・准教授

研究者番号：30336656

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：反応性が類似する基質や官能基を識別し、直接的に化学変換する反応は、有機化学の未解決課題の一つである。カルボニル基は有機化学の中核をなす重要な官能基であるが、その識別も未だに困難である。本研究では、脂肪族ジアルの分子内不斉交差アルドール反応でこの課題に取り組んだ。その結果、反応性が異なるホルミル基を精密に識別する軸性不斉アニリン型酸塩基触媒の開発に成功し、分子内不斉交差アルドール反応を達成した。

研究成果の概要(英文)：Catalytic discrimination among similarly reactive functional groups is a key to realizing unique and efficient chemo- and regioselective transformations of multi-functionalized molecules; however, formidable challenges to such discrimination remain. Upon developing axially chiral aniline-type acid base catalysts, catalytic discrimination among formyl groups bearing similar reactivity was achieved in the highly regio-, diastereo-, and enantioselective intramolecular cross-aldol reactions of enolizable aliphatic dialdes.

研究分野：有機合成化学

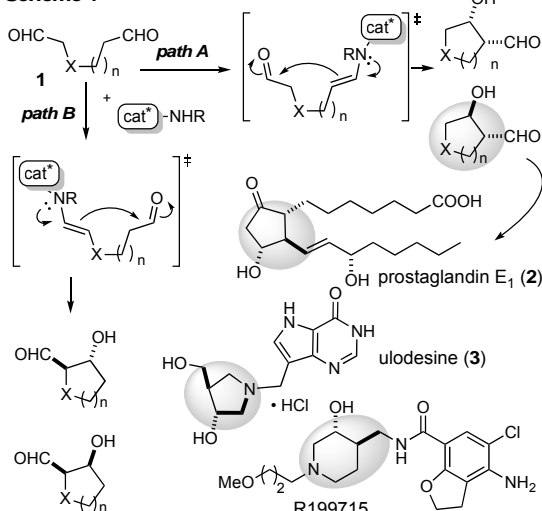
キーワード：交差アルドール反応 位置選択性 立体選択性 不斉触媒 アニリン 軸性不斉

1. 研究開始当初の背景

反応性が類似する基質や官能基を識別し、直接的に化学変換する反応は、有機化学の未解決課題の一つである。カルボニル基は有機化学の中核をなす重要な官能基であるが、その識別は未だに困難で、以下に述べるエノール化し得る脂肪族カルボニル化合物の直接的分子内交差アルドール反応にその難しさが表れている。

脂肪族ジアルの分子内アルドール反応は、環状のβ-ヒドロキアルデヒドを与える有用な反応である。一方で、双方エノール化できる非等価なホルミル基を持つ非対称ジアルを用いた場合には、触媒がこれらのホルミル基をそれぞれエノール成分およびカルボニル成分に識別できなければ、位置異性体が副生し制御困難な反応となる。例えば、ジアル **1** の触媒的分子内不斉交差アルドール反応は、プロスタグランジン (**2**) や核酸類縁体 (**3**) などの合成中間体に直結する有用な反応であるが、本反応をアミン触媒で行う場合、触媒が基質のどちらのホルミル基をエナミン成分とするかで、環化生成物の位置異性体が生じる (path A vs. path B) (Scheme 1)。そのため、この反応を選択的に達成するには、立体選択性の制御はもちろんのこと、位置選択性の制御も必要となる。これには、基質のホルミル基を触媒で識別し、エナミン成分とカルボニル成分に厳密に区別し反応させる必要がある。

Scheme 1



本研究を開始した時点で、このような位置選択性と立体選択性を同時に制御した脂肪族ジアルの分子内不斉交差アルドール反応は達成されていなかった。

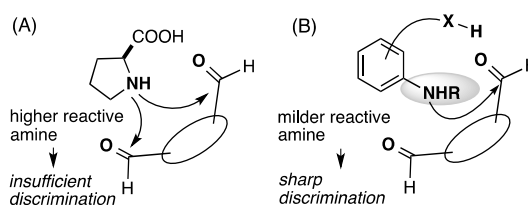
2. 研究の目的

脂肪族ジアルの反応性が類似したホルミル基を精密に識別する触媒を開発し、位置・立体選択的分子内不斉交差アルドール反応を制御することを目的に研究に取り組んだ。

3. 研究の方法

分子内に窒素有する非対称脂肪族ジアルを基質に、プロリンを触媒として分子内不斉交差アルドール反応を検討したところ、「研究成果」の項目で述べるように、位置異性体および立体異性体が副生し、その制御は極めて困難であることがわかった (Scheme 3B)。研究代表者はこの位置選択性の問題を、プロリンのような脂肪族アミノ酸では、ジアルに対して反応性が高く、反応性が微妙に異なるホルミル基の識別ができないために生じたと考えた (Figure 1A)。逆に塩基性、求核性ともに低くおだやかな反応性が期待されるアニリン性触媒ならば、このホルミル基の識別が達成できると推測した (Figure 1B)。そこで、アニリン性酸塩基分子を本反応の触媒として用いることで、分子内不斉交差アルドール反応を達成することとした。

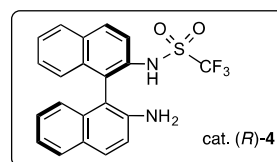
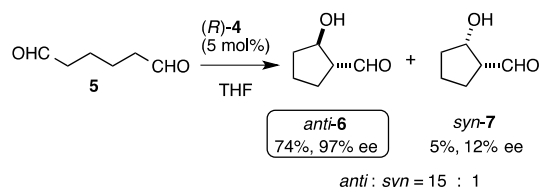
Figure 1



4. 研究成果

まず、アニリン性酸塩基触媒の触媒活性と不斉誘起能を検討する目的で、トリフリックアミド基を酸部として持つアニリン触媒 (*R*)-**4** (5 mol%) 存在下、1,6-ヘキサンジアル **5** の分子内不斉アルドール反応を行った。その結果、高ジアステレオ、高エナンチオ選択的にアンチ体のシクロペンタン誘導体 **6** を与えることがわかった (Scheme 2)。この反応は、プロリン触媒では十分な立体選択性が得られないことが報告されており (List, B. and co-workers, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 42, 2785 (2003))、本反応が高い立体選択性で進行する点は、アニリン性酸塩基触媒の優れた特徴といえる。この知見を非対称な脂肪族ジアルの分子内不斉交差アルドール反応に展開した。

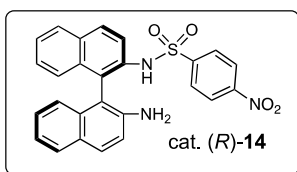
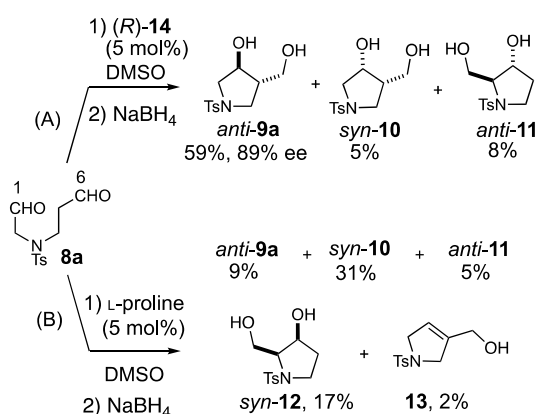
Scheme 2



窒素有する非対称脂肪族ジアル **8a** の分子内不斉交差アルドール反応を検討した

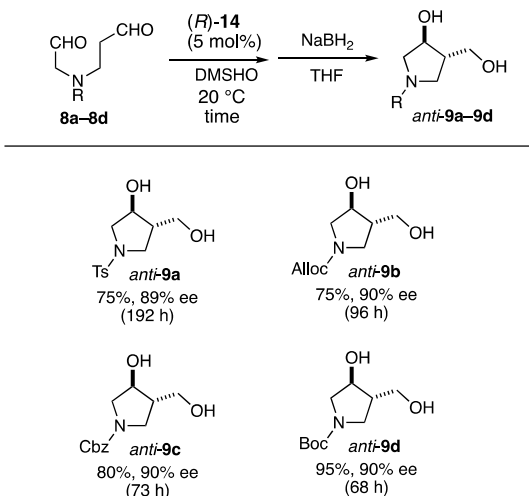
(Scheme 3)。まず本反応をプロリンを触媒として行くと、位置および立体異性体が *anti*-**9a** (9%), *syn*-**10** (31%), *anti*-**11** (5%), *syn*-**12** (17%), および脱水体 **13** (2%) の収率で得られ、その位置選択性 {(*anti*-**9a**+*syn*-**10**+**13**) : (*anti*-**11**+*syn*-**12**)} は 1.8 : 1 となった (Scheme 3B)。一方、*p*-ニトロベンゼンスルホンアミド基を酸部として有する触媒 (*R*)-**14** を用いたところ、6 位ホルミル基のエナミン中間体から位置選択的に反応は進行し {(**9a** + **10**) : **11** = 8.0 : 1.0}、*anti*-**9a** が高ジアステレオかつ高エナンチオ選択的に得られることがわかった。

Scheme 3



本反応は、窒素上に Alloc, Cbz, Boc のいずれの置換基を持つ基質でも、触媒が選択的に 6 位ホルミル基を認識し、高位置かつ高立体選択的に *anti* 体が得られた (Table 1)。特に Boc 基を有する非対称脂肪族ジアル 8d に対しては、触媒が完全な選択性でホルミル基を識別し、6 位ホルミル基由来のアルドール付加体 *anti*-**9d** のみを高収率かつ高エナンチオ選択的に与えた。この *anti*-**9d** は、痛風

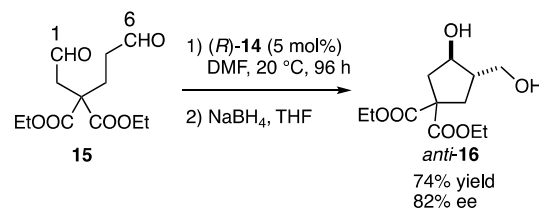
Table 1



治療薬として期待される核酸類縁体ウロデシン (**3**) (Scheme 1) の合成中間体で、このものがジアルから一段階で光学純度良く合成できることは、本反応の有用性を如実に示している。

また本反応は、分子内に窒素を持たない非対称ジアル **15** にも適用でき、この場合も触媒は選択的に 6 位ホルミル基と反応し、アルドール付加体 *anti*-**16** をジアステレオおよびエナンチオ選択的に与えた (Scheme 4)。

Scheme 4



以上の検討から、アニリン性アミノ基を活性中心とした酸塩基触媒は、反応性の微妙に異なるホルミル基を精密に識別する基質認識能に優れた触媒であることを明らかにした。これにより、触媒的位置・立体選択的分子内不斉交差アルドール反応を達成した (発表論文 2)。

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 2 件)

- Lu, W.; Pei, X.; Murai, T.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Kawabata, T.; Furuta, T. Asymmetric intramolecular C-H insertion promoted by dirhodium(II) carboxylate catalyst bearing axially chiral amino acid derivatives, *Synlett*, **28**, 679-683 (2017). DOI: 10.1055/s-0036-1588674
- Baba, T.; Yamamoto, J.; Hayashi, K.; Sato, M.; Yamanaka, M.; Kawabata, T.; Furuta, T. Catalytic discrimination between formyl groups in regio- and stereoselective intramolecular cross-aldol reactions, *Chem. Sci.*, **7**, 3791-3797 (2016). <https://repository.kulib.kyoto-u.ac.jp/dspace/bitstream/2433/216556/1/c5sc04594k.pdf> DOI: 10.1039/c5sc04594k

[学会発表] (計 26 件)

- 2017年 3 月 25 日、日本薬学会第 137 年会、東北大学 (宮城・仙台)、アニリン型触媒による脂肪族アルデヒドの分子間不斉交差アルドールアニリンアミノ基を持つ酸 - 塩基型軸性不斉触媒による分子内交差アルドール反応の開発、新宮るり、田中雄也、馬場智明、古田 巧、川端猛夫

2 2017年3月25日、日本薬学会第137年会、東北大学(宮城・仙台)、分子内不斉 C-H 挿入反応による α -アリール- β -置換- γ -ラク톤の立体選択的合成、陸文傑、徐ハイ、村井琢哉、笹森貴裕、時任宣博、川端猛夫、古田 巧

3 2016年10月15日、第66回日本薬学会近畿支部総会・大会、大阪薬科大学(大阪・高槻)、触媒制御による脂肪族アルデヒドの直接的分子間不斉交差アルドール反応、新宮るり、田中雄也、馬場智明、古田 巧、川端猛夫

4 2016年9月6日、日本化学会新領域研究グループ「精密物質変換のための分子空間化学」ミーティング、長崎大学(長崎・長崎)、触媒による基質の精密識別 ~交差アルドール反応を題材に~、古田 巧、

5 2016年7月28日、日本プロセス化学会2016サマーシンポジウム、名古屋国際会議場(愛知・名古屋)、アニリン型酸塩基触媒による脂肪族アルデヒドの直接的分子間交差アルドール反応、新宮るり、田中雄也、馬場智明、古田 巧、川端猛夫

6 2016年6月30日、17th Tetrahedron Symposium, Sitges (Spain), Catalytic Discrimination of Formyl Groups: Regio- and Stereoselective Intramolecular Cross-aldol Reaction of Enolizable Aliphatic Dials Promoted by Aniline-type Acid Base Catalyst, Takumi Furuta

7 2016年6月3日、第11回有機元素セミナー、京都大学(京都・宇治)、分子認識型ロジウム触媒による分子内不斉 C-H 挿入反応、陸文傑、徐ハイ、笹森貴裕、時任宣博、古田 巧、川端猛夫

8 2016年4月21日、Molecular Chirality Asia 2016、グランフロント大阪(大阪・大阪)、Stereoselective Intermolecular Cross-Aldol Reaction of Aliphatic Aldehydes Promoted by Aniline-Type Acid Base Catalysts, Yuya Tanaka, Ruri Shimmiya, Tomonori Baba, Takumi Furuta, Takeo Kawabata

9 2016年4月21日、Molecular Chirality Asia 2016、グランフロント大阪(大阪・大阪)、Hydrogen-Bond Mediated Enantioselectivity in a C-H Insertion Reaction Promoted by Rh Carboxylate Catalyst, Wen-jie Lu, Pei Xu, Takumi Furuta, Takeo Kawabata

10 2016年3月29日、日本薬学会第136年会、パシフィコ横浜(神奈川・横浜)、アニリン型酸-塩基触媒によるメソ型ジアールの不斉非対称化、馬場智明、Yella Ramesh、山本 覚、田中雄也、古田 巧、川端猛夫

11 2016年3月29日、日本薬学会第136年会、パシフィコ横浜(神奈川・横浜)、官能基化されたロジウムカルボキシラート触媒の合成と触媒活性、陸文傑、徐ハイ、古田 巧、川端猛夫

12 2012年3月7日、有機分子触媒による未来型分子変換」第6回公開シンポジウム、

大阪科学技術センター(大阪・大阪)、アニリンアミノ基を活性中心とした酸-塩基型触媒によるメソ型脂肪族ジアールの不斉非対称化、馬場智明、Ramesh Yella、山本 覚、田中雄也、古田 巧、川端猛夫

13 2015年12月19日、International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Hawaii (Honolulu), Desymmetrization of Aliphatic Dials Enabled by Axially Chiral Aniline Stereoselective Intramolecular Direct Cross-Aldol and Desymmetrization of Aliphatic Dials Enabled by Axially Chiral Aniline, Ramesh Yella, Tomonori Baba, Yuya Tanaka, Satoru Yamamoto, Takumi Furuta, Takeo Kawabata

14 2015年12月17日、International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Hawaii (Honolulu), Stereoselective Synthesis of α,β -Disubstituted γ -Lactones Promoted by Binaphthyl Rh Carboxylate Catalyst, Wen-Jie Lu, Xu Pei, Takumi Furuta, Takeo Kawabata

15 2015年11月19日、第45回複素環化学討論会、早稲田大学(東京・新宿)、ピナフチル型ロジウムカルボキシラート触媒による α 、 β -二置換 γ -ラク톤の不斉合成、陸文傑、Xu Pei、古田 巧、川端猛夫

16 2015年10月27日、第41回反応と合成の進歩シンポジウム、近畿大学(大阪・東大阪)、ホルミル基の触媒的識別：アニリン型酸-塩基触媒による脂肪族ジアールの分子内不斉交差アルドール反応、古田 巧、馬場智明、Ramesh Yella、田中雄也、山本 覚、山本純也、佐藤 真、山中正浩、川端猛夫

17 2015年10月17日、第65回日本薬学会近畿支部総会・大会、大阪大谷大学(大阪・富田林)、分子内不斉アルドール反応によるメソ型脂肪族ジアールの不斉非対称化、馬場 智明、Ramesh Yella、田中雄也、山本覚、古田 巧、川端 猛夫

18 2015年10月13日、第5回CSJ化学フェスタ2015、タワーホール船堀(東京・船堀)、似たもの分子の識別に挑戦！~やさしさで相手を見分けるアニリン型有機分子触媒~、古田 巧

19 2015年7月15日、The 3rd International Symposium on Process Chemistry, Kyoto (Kyoto), Stereoselective Intramolecular Cross-aldol and Desymmetrization of Aliphatic Dials Enabled by Axially Chiral Aniline-type Catalyst, Tomonori Baba, Ramesh Yella, Yuya Tanaka, Satoru Yamamoto, Takumi Furuta, Takeo Kawabata

20 2015年7月7日、The 39th Naito Conference: The Chemistry of Organocatalysts、シャトレーゼーキングダムサッポロ(北海道・札幌)、Catalytic Discrimination of Formyl Groups: Regio- and Stereoselective Intramolecular Cross-Aldol Reaction of Enolizable Dials Promoted by Amine Catalyst with Low Reactivity, Takumi Furuta, Tomonori

Baba, Ramesh Yella, Yuya Tanaka, Satoru Yamamoto, Takeo Kawabata

21 2014年12月2日、第12回有機合成化学協会関西支部受賞講演会、大阪科学技術センター(大阪・大阪)、ピアリアル型アミノ酸を起点とする分子認識型触媒の開発、古田 巧

22 2014年11月6日、第105回有機合成シンポジウム 2014年(秋) 早稲田大学(東京・早稲田)、軸性不斉アニリン型酸-塩基触媒による分子内不斉交差アルドール反応、馬場智明, 山本純也, 古田 巧, 川端猛夫

23 2014年10月11日、第64回日本薬学会近畿支部総会・大会、京都薬科大学(京都・山科)、アニリン型酸-塩基触媒による分子内不斉交差アルドール反応、馬場智明, 山本純也, 古田 巧, 川端猛夫

24 2014年9月11日、第44回複素環化学討論会、北海道大学(北海道・札幌)、アニリンアミノ基を活性中心とした酸-塩基触媒による分子内不斉交差アルドール反応、馬場智明, 山本純也, 古田 巧, 川端猛夫

25 2014年6月20日、有機分子触媒による未来型分子変換 第4回公開シンポジウム分子活性化-有機分子触媒合同シンポジウム北海道大学(北海道・札幌)、軸性不斉アニリン触媒による分子内不斉交差アルドール反応、馬場智明, 山本純也, 古田 巧, 川端猛夫

26 2014年6月7日、シンポジウム モレキュラー・キラリティー 2014、仙台国際センター(宮城・仙台)、軸性不斉アニリン型酸-塩基触媒による分子内不斉交差アルドール反応、馬場智明, 山本純也, 古田 巧, 川端猛夫

〔図書〕(計1件)

- 1 Furuta, T.; Kawabata, T.
Chiral imidazoles and pyridines as asymmetric organocatalysts in 'Sustainable Catalysis: Without Metals or Other Endangered Elements, Part 2', (Ed.: North, M.), Chapter 22
Royal Society of Chemistry, 351-380 (2016).

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

古田 巧 (Furuta, Takumi)

京都大学・化学研究所・准教授

研究者番号：30336656