

機関番号：32686

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20750082

研究課題名 (和文) ビスアミジン骨格を設計基盤とするブレンステッド酸—金属複合機能触媒の開発

研究課題名 (英文) Development of Brønsted Acid-Metal Bifunctional Catalyst Based on Bisamidine Framework

研究代表者

山中 正浩 (YAMANAKA MASAHIRO)

立教大学・理学部・准教授

研究者番号：60343167

研究成果の概要 (和文)：本研究では、現代の精密有機合成化学に適した実践性を満たす分子触媒として、多彩な触媒機能を相乗的に発現する複合機能触媒の開発を目的とした。キラルビスアミジン骨格を設計基盤とするルイス-ブレンステッド複合酸触媒を開発し、 α -ケトエステルに対する不斉向山アルドール反応に対して、中程度のエナンチオ選択性を達成するとともに、興味深い含フッ素アルコールの添加効果を見出した。また関連研究として、複核亜鉛ビスアミジナート触媒についても検討を行い、 α -ケトエステルに対する不斉アルキル化反応に対して高いエナンチオ選択性を達成した。

研究成果の概要 (英文)：The rational design and development of a highly efficient catalyst for asymmetric catalytic reaction is of ongoing considerable interest in organic chemistry. Focusing on the steric and electronic properties of the bisamidine framework, two types of chiral catalysts were developed. The cationic zinc bisamidine complex acts as a Brønsted-Lewis combined acid to promote asymmetric Mukaiyama aldol reaction of α -ketoesters. The aldol products were obtained in good yields but with low enantioselectivities. Addition of the fluoroalcohol having suitable acidity and bulkiness led to dramatic increase in enantioselectivity. The multinuclear zinc bisamidinate catalyzed asymmetric alkylation of α -ketoesters to afford the products in high yields and enantioselectivities.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

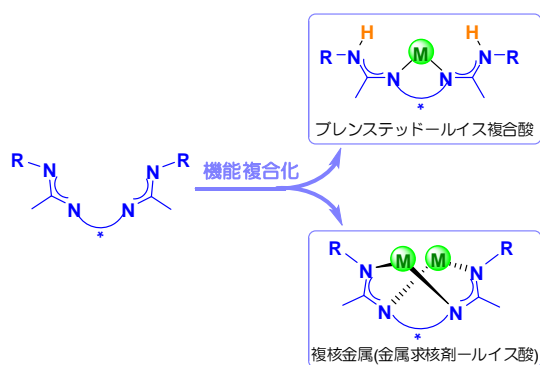
キーワード：触媒的不斉合成、触媒設計

1. 研究開始当初の背景

近年、有機合成反応の根幹である C-C 結合形成反応に対して、これまで汎用されてきたルイス酸触媒に加えて、有機分子触媒が開発され、これらは不斉触媒開発の 2 つの大きな潮流となっている。一般に異なる特性を有する触媒種が同一の反応系内に存在する場合、互いに強く相互作用(中和・結合形成)することでそれぞれの触媒活性が損なわれる場合がある。本研究では、このような異なる触媒種の失活を防ぐために、共通の立体・電子的構造を有する分子骨格を用いて、両者を融合する事を着想した。このような複合機能型の酸触媒として、これまでにルイス酸とブレンステッド酸を複合化させた例が報告されており、高立体選択的な不斉炭素骨格の構築を達成している。しかしながらこれらはいずれも、ブレンステッド酸によるルイス酸触媒作用の増幅効果や個別の添加物効果として報告されている。一方、本研究では、配位子の電子的・構造的特徴に基づいて異なる触媒機能を複合化させ、両者の相乗的な協奏作用を指向した分子触媒の開発を目指している。

2. 研究の目的

本研究では、ブレンステッド酸とルイス酸、金属求核剤とルイス酸などの異なる触媒種を協同的に機能させる分子骨格として、ビスアミジン骨格に着目し、それらの機能を複合化した触媒の開発を目的とした。複合的な触媒作用(ブレンステッド酸-ルイス酸、金属求核剤-ルイス酸)について、段階的に触媒機能を探索することで、類例のない複合機能触媒を開発し、反応基質の高度活性化や特異的活性化に基づく反応を開発する。また併せて、理論検討と実験検討を両軸として、複合機能の本質的な理解についても深めていく。

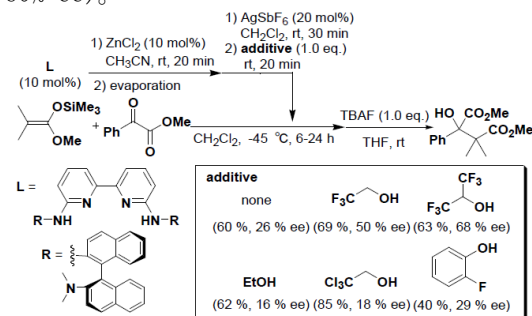


3. 研究の方法

C₂対称に配置されたアミジン骨格を反応部位、剛直で嵩高い末端窒素上置換基を立体制御部位とするキラルビスアミジン配位子を設計・合成し、ブレンステッド酸-ルイス酸、金属求核剤-ルイス酸の機能を複合化させた複合機能触媒を開発し、(1)カチオン性キラル Zn(II)-ビスアミジン触媒を用いた α -ケトエステルの不斉向山アルドール反応による連続 4 級炭素骨格構築、(2)キラル亜鉛ビスアミジナート触媒による α -ケトエステルの不斉アルキル化反応、及び関連研究として、(3)キラルリン酸触媒による不斉合成反応に関する理論的検討を行った。

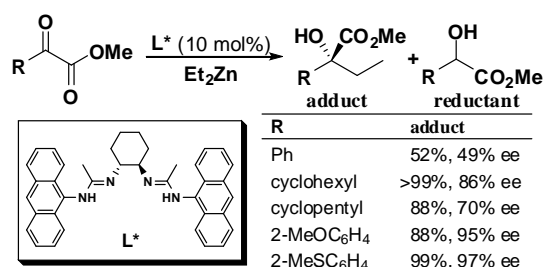
4. 研究成果

(1)カチオン性キラル Zn(II)-ビスアミジン触媒を用いた α -ケトエステルの不斉向山アルドール反応による連続 4 級炭素骨格構築については、(R)-DABN 骨格を導入したキラルビスアミジン配位子、ZnCl₂、AgSbF₆ から調製したカチオン性 Zn(II)-ビスアミジン錯体を 10 mol%用いて、ベンゾイルギ酸メチルの不斉向山アルドール反応について検討したところ、フルオロアルコールの興味深い添加効果を見出し、良好なエナンチオ選択性でアルドール生成物を得る事ができた (up to 60% ee)。



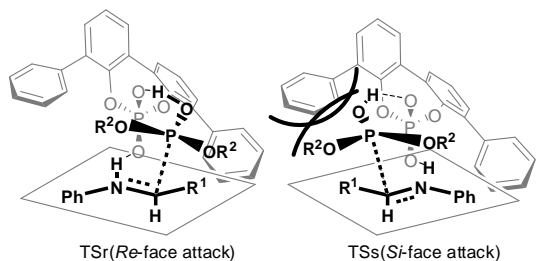
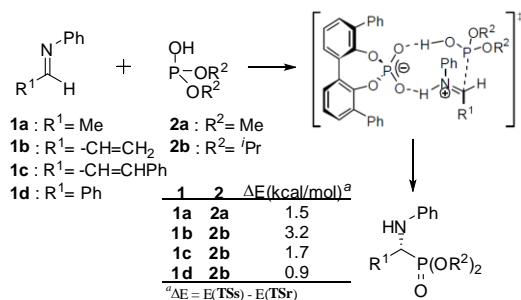
(2)キラル亜鉛ビスアミジナート触媒による α -ケトエステルの不斉アルキル化反応については、(R,R)-シクロヘキサンジアミンを母骨格として配位子末端に 9-Anthryl 基を導入したキラルビスアミジン配位子存在下 (10 mol%)、ベンゾイルギ酸メチルに Et₂Zn を作用させると、付加反応が優先的かつエナンチオ選択的に進行することを見出した。特に、反応基質の Ar 基上の置換基に *o*-MeO 基、*o*-MeS 基を導入したり、嵩高い脂肪族置換基を有する反応基質を用いると、高収率かつ高エナンチオ選択的に対応する生成物が得られることを見出した (up to 99%, 97% ee)。また量論反応や DFT 計算の検討によって、反応活性種はビスアミジン配位子-亜鉛:反応基質が 1 : 3 : 1 であると推定している。

さらに本反応系では、アルデヒドと α -ケトエステルの共存系に対して Et_2Zn を作用させると、 α -ケトエステルのみ官能基選択的かつエナンチオ選択的に付加反応が進行することを見出した。 α -ケトエステルに対する不斉アルキル化反応に対して有効なサレン-Ti 触媒がアルデヒドに対しても活性を示すのに対して、亜鉛ビスアミジナート触媒は、完全に官能基選択的に α -ケトエステルに対してのみ活性を示すことが分かった。

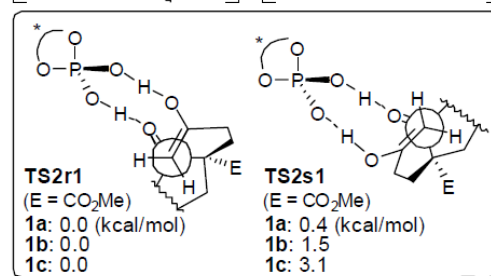
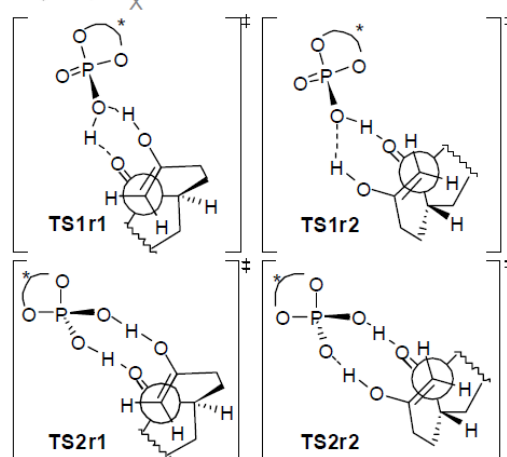
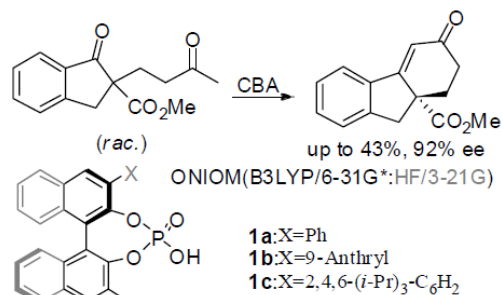


(3) キラルリン酸触媒による不斉合成反応に関する理論的検討については、(*R*)-BINOL から調製されるキラルリン酸ジエステルによるイミンの不斉ヒドロホスホニル化反応、不斉ロビンソン型環化反応における速度論的光学分割、ニトロアルケンとインドールの不斉 Friedel-Crafts 反応について理論的検討を行い、協奏的活性化機構や BINOL 部位の 3, 3' -位置置換基効果を解明した。

① 不斉ヒドロホスホニル化反応



② 不斉ロビンソン型環化反応における速度論的光学分割



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) “DFT Study of Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Enantioselective Friedel-Crafts Reaction of Indole with Nitroalkene: Bifunctionality and Substituent Effect of Phosphoric Acid” Hirata, T.; Yamanaka, M. *Chem. Asian. J.* **2011**, *6*, 510-516. (査読有り)

(2) “DFT Study on Bifunctional Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Asymmetric Hydrophosphonylation of Imines” Yamanaka, M.; Takashi, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3266-3271. (査読有り)

(3) “Chiral Brønsted Acid-catalyzed Hydrophosphonylation of Imines—DFT Study

on the Effect on Substituents of Phosphoric Acid” Akiyama, T.; Morita, H.; Bachu, P.; Mori, K.; Yamanaka, M.; Hirata, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4950-4956. (査読有り)

(4) “Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Desymmetrization of meso-1,3-Diones: Asymmetric Synthesis of Chiral Cyclohexenones” Mori, K.; Katoh, T.; Suzuki, T.; Noji, T.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9652-9654. (査読有り)

[学会発表] (計9件)

(1) “亜鉛ビスアミジナート触媒を用いた不斉アルキル化反応における官能基選択性” 植木義志、稲葉正光、山中正浩、日本化学会第91回春季年会、2011年3月28日、神奈川大学(横浜)

(2) “キラル Zn(II)-ビスアミジン触媒による α -ケトエステルの不斉向山アルドール反応” 五嶋亮、山中正浩、日本化学会第91回春季年会、2011年3月27日、神奈川大学(横浜)

(3) “ α -ケトエステルとアルデヒドの競争的不斉アルキル化反応における二核亜鉛ビスアミジナート触媒の官能基選択性” 稲葉正光、山中正浩、日本化学会第90回春季年会、2010年3月28日、近畿大学(大阪)

(4) “キラルリン酸触媒による速度論的光学分割を利用した縮環エノン合成の理論的研究” 星野匡弥、山中正浩、森啓二、秋山隆彦、日本化学会第90回春季年会、2010年3月26日、近畿大学(大阪)

(5) “二核亜鉛ビスアミジナート触媒を用いた α -ケトエステルの不斉アルキル化反応” 稲葉正光、山中正浩、第56回有機金属化学討論会、2009年9月11日、同志社大学(京都)

(6) “DFT 計算による二核亜鉛ビスアミジナートを用いた不斉アルキル化反応におけるエナンチオ選択性発現の解明” 山中正浩、稲葉正光、日本化学会第89回春季年会、2009年3月27日、日本大学(千葉)

(7) “ビスアミジン配位子を用いたキラル二核亜鉛触媒の開発と不斉アルキル化反応への応用” 稲葉正光、山中正浩、日本化学会第89回春季年会、2009年3月27日、日本大学(千葉)

(8) “キラルブレンステット酸触媒を用いた不斉 Friedel-Crafts アルキル化反応の理論的研究” 平田敬史、山中正浩、秋山隆彦、日本化学会第89回春季年会、2009年3月26日、日本大学(千葉)

(9) “ビスアミジン配位子を用いたキラル二核亜鉛触媒の開発と不斉アルキル化反応への応用” 稲葉正光、山中正浩、有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2008年11月30日、新潟大学(新潟)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山中 正浩 (YAMANAKA MASAHIRO)
立教大学・理学部・准教授
研究者番号：60343167

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし