

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590009

研究課題名(和文) 不斉カルボン酸によるホウ素試薬および関連試薬の活性化に基づく新規触媒反応の開発

研究課題名(英文) Development of new catalytic reactions based on activation of boron and related reagents by chiral carboxylic acid catalysts

研究代表者

杉浦 正晴 (Sugiura, Masaharu)

熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・准教授

研究者番号：00376592

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：0-モノアシル酒石酸が、アルケニルボロン酸、アリルボロネート、ジボロンなどのホウ素化合物を活性化し、不斉共役付加反応やアリル化反応を促進する有効な不斉有機触媒となることを見出した。選択性や触媒活性の改善のために、触媒のアシル基およびカルボキシル基の効果を検討すると共に、計算化学による触媒の作用機構の究明を行った。また、触媒の回収・再使用に関する知見を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：We have found that 0-monoacyltartaric acid serves as an effective asymmetric organocatalyst, which can activate various boron compounds such as alkenylboronic acids, allylboronates, and diborons to promote asymmetric conjugate addition and allylation. Effect of the acyl and carboxyl groups of the catalyst was investigated to further improve the selectivity and catalytic activity. The catalytic mechanism was studied based on theoretical calculations. The recovery/reuse of the catalyst was also investigated.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：不斉有機触媒 カルボン酸 酒石酸 ホウ素化合物 共役付加反応 アリル化反応 ボリル化反応

1. 研究開始当初の背景

申請者らは、アルケニルボロン酸の、不飽和ケトンへの不斉共役付加反応において、*o*-モノアシル酒石酸が有用な触媒となることを見出した。これまでヒドロキシカルボン酸をホウ素触媒の不斉配位子として用いた例はあるものの、炭素-ホウ素結合の活性化に用いられたことはなかった。

2. 研究の目的

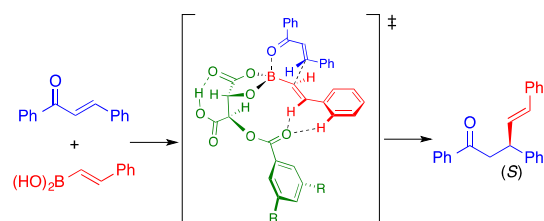
本研究では、以上の知見をさらに発展させて、「不斉カルボン酸によるホウ素試薬および関連試薬の活性化に基づく新規触媒反応の開発」を目指す。すなわち、上述の不斉共役付加反応における *o*-モノアシル酒石酸の触媒作用機構を解明すると共に、それを基盤に触媒構造の最適化を行う。また、本触媒系の特徴を生かして、触媒の回収再利用や関連試薬の活性化、新規な触媒反応の開発を行う。

3. 研究の方法

上述の目的を達成すべく、まず「不斉カルボン酸触媒によるボロン酸の活性化に基づく不斉共役付加反応の確立」を行い、さらに「不斉カルボン酸による他の試薬の活性化」を検討する。

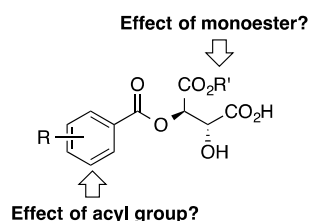
4. 研究成果

(1) 計算化学による触媒作用機構の解明を目指し、アルゼンチン・ロサリオ国立大学の Silvana Pellegrinet 博士との共同研究を行った(平成24年度には、博士を熊本大学に招聘。10日間滞在)。その結果、触媒のヒドロキシカルボン酸部位がボロン酸とアシルオキシボラン錯体を形成し、エノン基質が配位した後、触媒のもう1つのカルボキシル基がアシルオキシボランのカルボニル酸素に徐々に水素結合を形成しながら炭素-炭素結合形成が進行することなどが示唆された。現在、報文化を行っている。



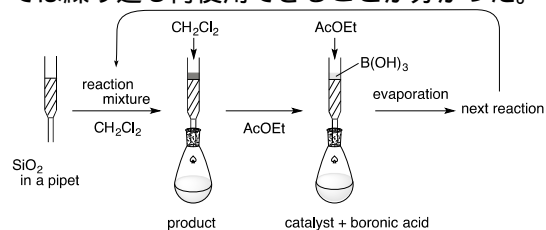
(2) 触媒活性および選択性の向上を目指して、*o*-モノアシル酒石酸に導入するアシル基について系統的な検討を行った。その結果、選択性の向上には至っていないが、触媒活性を向上させる要因の一部が解明された。

また、*o*-モノアシル酒石酸の触媒作用機構を解明するために、触媒が持つ2つの

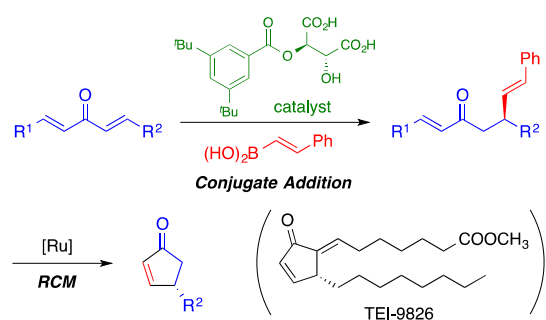


カルボキシル基のうちの1つをエステルとすることを検討した。その結果アシルオキシ基側を選択的にモノエステルとすることができた。そのモノエステル体を用いて反応を行ったところ、無保護体と同等の触媒活性と立体選択性が得られることが分かり、触媒作用機構の解明に向けた重要な知見となった。

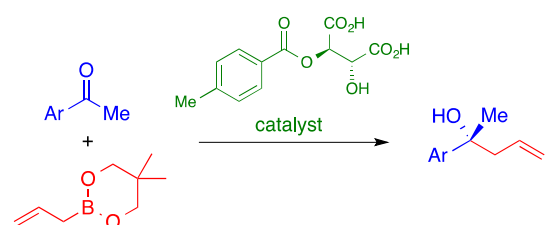
(3) カルボキシル基の高極性を利用し、触媒の回収・再利用を検討した。反応溶液をショートシリカゲルカラムに通し、生成物と触媒を異なる溶媒系によってそれぞれ溶出させることによって、良好な回収率で触媒を回収することができた。また、回収触媒を精製することなく同じ反応に用いたところ、数回までは繰り返し再利用できることが分かった。



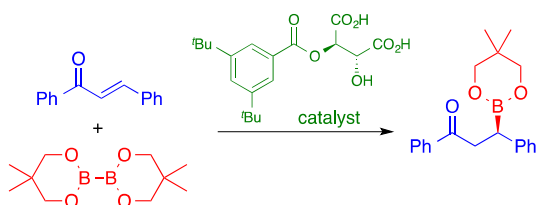
(4) *o*-モノアシル酒石酸を触媒として用いて、共役ジエノンに対するスチリルボロン酸の不斉共役付加を検討した。その結果、モノスチリル付加体を良好な選択性で得ることができた。さらに、その生成物をRu触媒による閉環メタセシス反応(RCM)に付したところ、抗腫瘍活性物質TEI-9826の合成中間体を含む光学活性シクロペンテンを合成することができた。RCMの反応条件に関する興味深い知見も得られた。現在、報文化を行っている。



(5) *o*-モノアシル酒石酸触媒をアリルボロネートによるケトンの不斉アリル化反応に適用したところ、中程度のエナンチオ選択性ながら良好に反応が進行することが分かった。この反応には、上述の不斉共役付加反応とは異なるアシル基を持つ酒石酸触媒が適していることが分かった。



(6) 0-モノアシル酒石酸触媒を、ジボロンのエノンへの不斉共役付加反応に適用したところ、良好な収率およびエナンチオ選択性で-ボリルケトン合成できることが分かった。有機触媒による不斉触媒化の例はこれまで2例しか知られておらず、想定している反応機構も異なることから、本触媒系の特徴について現在も検討を続けている。



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) Y. Ohmaru, N. Sato, M. Mizutani, S. Kotani, M. Sugiura, M. Nakajima, "Synthesis of Aryl Group-modified DIOP Dioxides (Ar-DIOPs) and Their Application as Modular Lewis Base Catalysts" *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4562-4570, 査読有.

[学会発表](計22件)[招待講演1件]

(1) 伊東真意、柏木 健、小谷俊介、中島 誠、杉浦正晴「エナミンのジアステレオ選択的イミノエン型反応とジアミン合成への展開」日本薬学会第134年会、2014年3月28日～2014年3月30日、熊本(熊本大学)

(2) 伊東真意、柏木 健、小谷俊介、中島 誠、杉浦正晴「エナミンを用いたイミノエン型反応とジアミン合成への展開」第30回日本薬学会九州支部大会、2013年12月06日～2013年12月08日、長崎(長崎国際大学)

(3) 杉浦正晴、木下 遼、中島 誠「モノアシル酒石酸を触媒とするボロン酸のジエノンへの不斉共役付加反応：シクロペンテノンの不斉合成への展開」第39回反応と合成の進歩シンポジウム、2013年11月05日～2013年11月16日、福岡(九州大学医学部百年講堂)

(4) 杉浦正晴、木下 遼、中島 誠「Enantioselective synthesis of cyclopentenones via monoacyltartaric acid-catalyzed conjugate addition of a boronic acid to dienones and ring-closing metathesis」The 20th International Symposium on Olefin Metathesis and Related Chemistry (ISOM20)、2013年07月14日～2013年07月18日、奈良(東大寺総合文化センター)

(5) 柏木 健、小谷俊介、中島 誠、杉浦正晴「Lewis塩基触媒を用いるイミンおよびエナミンからのエナンチオ選択的1,3-ジアミン合成」日本薬学会第133年会、2013年03月28日～2013年03月30日、横浜(パシフィコ横浜)

(6) 柏木 健、小谷俊介、中島 誠、杉浦正晴「Lewis塩基触媒を用いるイミンおよびエナミンからのエナンチオ選択的1,3-ジアミン合成」日本薬学会第133年会、2013年03月28日～2013年03月30日、横浜(パシフィコ横浜)

(7) 柏木 健、小谷俊介、中島 誠、杉浦正晴「Lewis塩基触媒を用いるイミン、エナミンおよびトリクロロシランからの1,3-ジアミン合成」第29回日本薬学会九州支部大会、2012年12月08日～2012年12月09日、熊本(熊本大学薬学部)

(8) 高崎圭介、中島 誠、杉浦正晴「エステル等価体N-アシルカルバゾールの触媒的活性化」第29回日本薬学会九州支部大会、2012年12月08日～2012年12月09日、熊本(熊本大学薬学部)

(9) 王丸佑介、小谷俊介、中島 誠、杉浦正晴「不斉Lewis塩基触媒DIOPジオキシドにおけるキラル骨格の構造展開」第29回日本薬学会九州支部大会、2012年12月08日～2012年12月09日、熊本(熊本大学薬学部)

(10) 王丸佑介、小谷俊介、杉浦正晴、中島 誠「DIOPジオキシド型不斉Lewis塩基触媒におけるキラル骨格の構造展開」2012年日本化学会西日本大会、2012年11月10日～2012年11月11日、佐賀(佐賀大学)

(11) 柏木 健、小谷俊介、中島 誠、杉浦正晴「Lewis塩基触媒タンデム反応による-アミノアルコールおよび1,3-ジアミンの立体選択的合成」日本プロセス化学会2012サマースンポジウム、2012年07月19日～2012年07月20日、京都(京都テルサ)

(12) 王丸佑介、小谷俊介、杉浦正晴、中島 誠「フェノキサホスフィン環を有するDIOPジオキシド誘導体DMPP-DIOP0を用いる不斉ホスホニル化反応」シンポジウム モレキュラー・キラリティーアジア2012、2012年05月17日～2012年05月18日、福岡(九州大学医学部百年講堂)

(13) 王丸佑介、佐藤法匡、水谷 誠、小谷俊介、杉浦正晴、中島 誠「誘導体合成の容易なホスフィンオキシド型不斉Lewis塩基触媒 Ar-DIOP0を用いる不斉ホスホニル化反応」日本薬学会第132年会、2012年3月29日、北海道(北海道大学)

(14) 杉浦正晴、高橋有香、柏木 健、小谷俊介、中島 誠「トリクロロシランによる鎖状エノンの不斉共役還元反応」日本薬学会第132年会、2012年3月29日、北海道（北海道大学）

(15) 柏木 健、小谷俊介、杉浦正晴、中島 誠「Lewis塩基触媒タンデム反応によるイミンおよびエナミンからの1,3-ジアミン合成」日本薬学会第132年会、2012年3月29日、北海道（北海道大学）

(16) 東田 蓉平、呉 英先、小谷俊介、杉浦正晴、中島 誠「C2対称性を有するキラルなジヒドロキシアミンの合成及び不斉触媒への利用」第28回日本薬学会九州支部大会、2011年12月10日、福岡（福岡大学薬学部）

(17) 高橋有香、柏木 健、小谷俊介、杉浦正晴、中島 誠「エノンのE-Z異性を伴う不斉共役還元反応」第28回日本薬学会九州支部大会、2011年12月10日、福岡（福岡大学薬学部）

(18) 王丸佑介、佐藤法匡、水谷 誠、小谷俊介、杉浦正晴、中島 誠「誘導体合成の容易なホスフィンオキシド型不斉Lewis塩基触媒Ar-DIOPの合成と応用」第28回日本薬学会九州支部大会、2011年12月10日、福岡（福岡大学薬学部）

(19) 杉浦正晴「Lewis塩基触媒を用いる不斉共役還元および関連反応」2011年日本化学会西日本大会（招待講演）、2011年11月12日、徳島（徳島大学）

(20) 杉浦正晴、徳富未来、中島 誠「ヒドロキシカルボン酸によるボロン酸の活性化：エノンへの触媒的不斉共役付加反応」第37回反応と合成の進歩シンポジウム、2011年11月7日、徳島（あわぎんホール）

(21) 杉浦正晴「Lewis塩基触媒を用いる不斉共役還元および関連反応」2011年日本化学会西日本大会（招待講演）、2011年11月12日、徳島（徳島大学）

(22) 王丸佑介、佐藤法匡、水谷 誠、小谷俊介、杉浦正晴、中島 誠「アリール基修飾型ホスフィンオキシド触媒Ar-DIOPの合成と利用」第41回複素環化学討論会、2011年10月22日、熊本（崇城大学市民ホール）

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.pharm.kumamoto-u.ac.jp/Labs/yakka/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉浦 正晴（SUGIURA MASAHARU）
熊本大学・大学院生命科学研究部（薬）

准教授

研究者番号：00376592

(2) 研究分担者
なし

(3) 連携研究者
なし