

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月10日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2011～2012

課題番号：23890034

研究課題名（和文） 新規触媒開発によるカルボン酸の選択的活性化

研究課題名（英文） Selective activation of carboxylic acids by developing novel catalysts

研究代表者

清水 洋平 (SHIMIZU YOHEI)

東京大学・大学院薬学系研究科・助教

研究者番号：60609816

研究成果の概要（和文）：当量のボランを用いることでカルボン酸の活性化に成功し、穏和な条件下においてカルボン酸を求核剤としたアルドール反応が進行することを見出した。ホウ素上の置換基によって反応性、選択性に大きな変化が見られ、用いる塩基との組み合わせによって反応条件の最適化を行うことが可能であった。本反応系は芳香族アルデヒドのみならず脂肪族アルデヒドをも求電子剤に用いることができる基質適用範囲の広い反応系である。

研究成果の概要（英文）：We found that aldol reaction using carboxylic acids as substrates could be proceeded under mild condition by activating with an equivalent of borane. In addition, the usage of dummy ligands could tune the reactivity and selectivity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,300,000	690,000	2,990,000

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：カルボン酸・ボロン酸・触媒

1. 研究開始当初の背景

有機化学の発展に伴い、かつては達成することができなかった複雑な天然物の全合成が次々と攻略されている。しかし、複雑な分子の合成には保護基の活用が必須であり、しばしばその脱着に多段階を要し、全体として多くの工程が必要となってしまう。これに対して近年**保護基フリーの全合成**がいくつか報告されているが、ターゲットに特異的な反応を鍵としている場合が多く、一般性の高い手法の開発が望まれている (*Nature Chemistry* **2009**, *1*, 193.)。一方で多くの天然物に含まれるカルボニル基は合成上も有

用な官能基であり、代表的なアルドール反応をはじめ、数多くの反応が報告されている。多官能基存在下においてカルボニル基選択的な活性化を行うことができるならば保護基フリーの全合成に向けた一般的な戦略の一つになると考え、本研究課題を設定した。

2. 研究の目的

カルボニル基の中でも、求核剤としての利用が制限されてきたカルボン酸に注目し、これの選択的活性化による、保護基フリー合成に耐える反応の開発を目的とした。

カルボニル化合物 α 位での求核反応はアルドール反応などとして、有機合成において

重要な位置を占めてきた。一方で、 α 位プロトンの酸性度が低いエステルやアミドといったカルボニル化合物については、特殊な補助基を用いる場合がほとんどであり、望みの化合物へのさらなる変換過程が必要となってしまう。特に生物活性物質に広く存在するカルボン酸を導入するためには加水分解の工程が必須である。一方で**カルボン酸を求核剤とした触媒的炭素-炭素結合形成反応**が進行するならば、合成の終盤で直接的にカルボン酸ユニットを導入することができ、加水分解という本来不要であるはずの工程を省くことができる。

反応性の高いカルボン酸 OH 部位がまず反応に関与することで他の官能基存在下においてもカルボン酸のみを特異的に認識でき、これによって多官能基性の基質を用いた場合にもカルボン酸のみを活性化することが可能であると考えた。このような基本戦略のもと、保護基や特殊な補助基の利用を必要としない一般性高い反応の実現を目指す。

3. 研究の方法

カルボン酸とボロン酸間での可逆的な共有結合形成によって、触媒的にカルボニル基 α 位プロトンの酸性度を向上できると想定した。さらに、ボロン酸による活性化とともに金属触媒による活性化も行うことができる新たな触媒系の創出 (図 1) によって、ボロン酸もしくは金属触媒単体では得られない**二重活性化**を計画した。これにより、カルボン酸 α 位プロトンの pKa は大きく低下すると期待される。

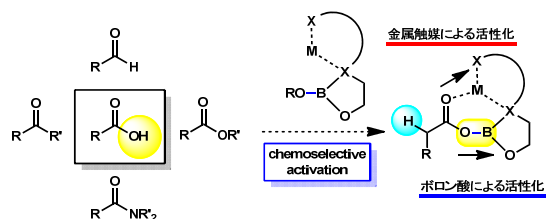


図1. カルボン酸の選択的な活性化

第一段階の目標としてカルボン酸からの触媒的エノラート生成、つづく求電子剤との反応を設定した。触媒設計の指針は上述のような二重活性化を効率的に実現しよう、ボロン酸部位と配位子部位を共有結合で結ぶことで、必然的に近傍に配置できることを意識する。当量反応による知見を集めた後に触媒反応へと展開する。

4. 研究成果

①カルボン酸を求核剤としたアルドール反応の開発

上述の触媒設計に基づき、ボロン酸誘導体を合成すると同時に、入手容易なピナコールボラン、もしくはカテコールボランを用い、事前にカルボン酸とボロン酸の結合を作つ

た上で、金属触媒の添加効果及び塩基の効果を探査した。その結果ピナコールボランとカテコールボランを用いる系でそれぞれ異なった反応性を示すことを見出した。すなわちピナコールボランを用いる系ではスカンジウムトリフレートを用いた条件のみで反応が進行するのに対し、カテコールボランを用いる系ではそのような金属の添加は必要なく、DBU を塩基として用いるのみで反応が進行することが分かった。この結果はボロン酸の性質がカルボン酸の活性化に大きな影響を与えていることを示すものであり、ボロン酸のデザインが重要な因子であることを改めて示唆した結果であると考えられる。

さらなる条件検討により、当初の予想に反し、金属の添加を必要としない反応系において良好な結果を得ている。すなわち、ボランと擬基質から調整される中間体に対して、基質となるカルボン酸を添加するのみで、十分な活性化が実現され、アルドール反応が良好に進行することが分かった (図 2)。

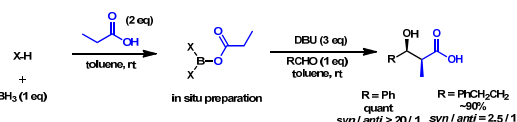


図2. ボランを活性化剤としたアルドール反応

本反応系は、カルボン酸を系中で穏和に活性化できており、選択性も良好であることから、既存の条件と比して有用性が高い反応である。これまでにカルボン酸を求核剤とした触媒反応は実現されておらず、本反応を触媒反応へと展開することで、カルボン酸の有効利用は格段に進むと考えられる。

さらに、保護基フリー合成を志向した方法論開発にむけ、2つの反応開発にも着手した。ハードな極性官能基とソフトな触媒との相反する反応性に着目し、ソフトな一価銅触媒を用いることでプロトン性官能基存在下にも働きうる触媒系を見出したので、以下詳細について報告する。

②ケトンと環状ヘミアミナルの触媒的不斉脱水縮合

ピロリジン環 2 位でケトン α 位と結合した化合物はアルカロイド合成の重要中間体として汎用性が高い。一方でその構築には、イミニウムイオンを活性中間体として経路する生合成経路を模倣した方法が数例報告さ

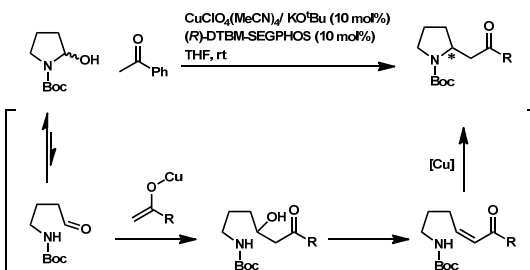
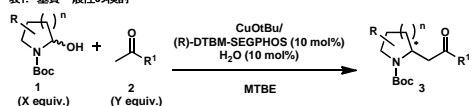


図3. 環状ヘミアミナルとケトンの脱水縮合反応

れているものの、基質の適用範囲が限定的であり、光学純度は中程度にとどまっていた。我々は、アザマイケル反応による環化を経由する、新たな反応経路に立脚した基質一般性の高い合成法を確立した (図 3)。

ハードアニオン共役ソフト金属触媒である一価銅アルコキシドを触媒として用いることで、ヘミアミナルからわずかに生じる開環体のアルデヒドと、ケトン由来の銅エノラートとの間でアルドール反応が進行する。脱水反応に続くアザマイケル反応を一価銅触媒によって制御することで光学純度の高いピロリジン環の構築に成功した (表 1)。本反応系はピロリジン環構築である 5 員環のみならず、6, 7 員環形成にも適用しうる基質一般性の高い反応系である。本反応では系中で生じる銅エノラートがフリーの水酸基及び水存在下においても求核剤として機能しており、ソフト金属触媒がハードな官能基存在下でも失活することなく働きうることを示している。

表 1. 基質一般性の検討



entry	1	2: R ¹	X/Y	temp	yield ^a (%)	ee (%)	
1		1a: Ph	1.5/1	25	98	95	
2	1a	2b: <i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	1.5/1	25	90	95	
3 ^b	1a	2c: <i>p</i> -CH ₃ OC(O)-C ₆ H ₄	1/1.5	0	80	97	
4 ^c	1a	2d: <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	1/1.5	25	93	94	
5	1a	2e: <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	1.5/1	50	67	90	
6	1a	2f: 2-thiophene	1.5/1	25	96	92	
7	1a	2g: 3-pyridine	1/1.5	0	95	97	
8	1a	2h: (<i>E</i>)-CH=CHC ₃ H ₇	1.5/1	25	73	97	
9 ^d	1a	2i: CCC ₂ H ₅	1.5/1	50	55	97	
10 ^e	1a	2j: (CH ₂) ₂ Ph	1.5/1	50	81	84	
11 ^b		1b	2a	1/1.5	25	99	98
12 ^{b,e}		1c	2a	1/1.5	50	99	94
13 ^f		1d	2a	1/3	50	52	96

^aIsolated yields. ^b0.5 equiv of Cs₂CO₃ was added. ^c2.5 mol% of catalyst and H₂O were used. ^d5.0 mol% of catalyst and H₂O were used. ^eUsing mesitylcopper instead of CuO^tBu without addition of H₂O. ^fUsing 20 mol% of mesitylcopper/(*R*)-DTBM-SEGPHOS as catalyst without adding H₂O.

本反応を利用することで、アルカロイド型天然物である lasubine I, II の重要合成中間

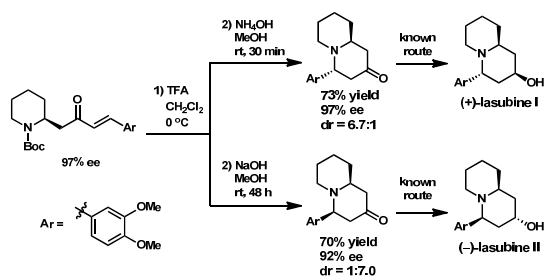


図 4. 生成物の変換反応

体へ簡便に導くことにも成功している (図 4)。

③アレンをプレ求核剤としたアリル化反応

我々は次に求核的アリル化反応に着目した。触媒的不斉アリル化反応は有用なビルディングブロックであるホモアリルアルコールを与える重要な反応である。中でもアリル銅は高い求核性を有しながらも、一価銅のソフトな性質とともに電子の非局在化が期待できることから、極性官能基存在下にも求核攻撃を優先して進行させようと考えた。種々検討の結果、メシチル銅-キラルホスフィン配位子触媒を用いることで、安定前駆体であるアレンとアルコールから系中でアリル銅が生成し、これが求核剤として働くことを見出した。これら系中で生成したアリル銅は、ヒドロキシ基のプロトン源存在下においてもアルデヒドへの求核攻撃が優先して進行し、イソクロメン骨格を有する生成物を得ることに成功した (図 5)。

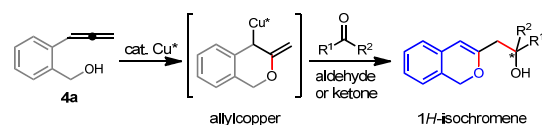
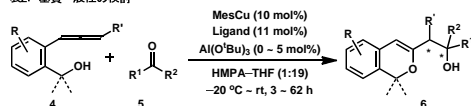


図 5. 1*H*-イソクロメン骨格の構築を伴うアリル化反応

表 2 に示すように、芳香族アルデヒドのみならず、 α 位の酸性プロトンをも有する脂肪族アルデヒドを用いた場合にも Al(O^tBu)₃ の添加により反応は良好に進行した。さらに entry 13 のように、フリーのヒドロキシ基を有するアルデヒドを用いた場合にも円滑に反応が進行した。さらに、entry 14, 15 に示すようにラセミ体の 2 置換アレンを用いた場

表 2. 基質一般性の検討



entry	4	5: R ¹ , R ²	condn. ^a	yield ^b (%)	ee ^c (%)	
1		5a: Ph, H	B	70	81	
2	4a	5b: ^t Bu, H	B	77	91	
3	4a	5c: cyclohexyl, H	B	66	91	
4	4a	5d: cyclopentyl, H	B	60	89	
5	4a	5e: 3-pentyl, H	B	91	93	
6	4a	5f: cyclopropyl, H	B	78	84	
7 ^d	4a	5g: Ph, Me	B	77	76	
8		4b: R ⁶ = H	5a	A	92	92
9 ^e		4b: R ⁶ = H	5a	A	84	92
10	4b	5h: 2-thiophene, H	A	92	94	
11	4b	5i: 2-furan, H	A	91	91	
12	4b	5j:	A	96	91	
13 ^{d,f}	4b	5k:	A	79	89	
14 ^g	4c: R ⁶ = Me	5a	A	98	97/82	
15	4d: R ⁶ = Ph	5a	A	99	81/95	

^aCondition A: Using 2.0 equiv. of aldehyde in the absence of Al(O^tBu)₃. Ligand = (S,S)-Ph-BPE. Condition B: Using 1.5 equiv. of aldehyde and 5 mol% Al(O^tBu)₃. Ligand = (*R*)-DTBM-SEGPHOS. ^bIsolated yield. ^cDetermined by chiral HPLC. ^dHMPA-THF (1:4) was used as a solvent. ^e5 mol% of CuO^tBu was used instead of MesCu. ^f1.5 equiv. of aldehyde were used. ^g5 mol% of Al(O^tBu)₃ was added. ^hDiastereomer ratio was determined from ¹H NMR analysis of the crude mixture.

合にはアレン由来の炭素の不斉点さえも触媒によって制御されることがわかり、本反応が stereo-convergent な反応であることが明らかとなった。

また、本反応で得られた化合物はさらなる変換が可能であり、各種イソクロマン誘導体を得ることができた (図6)。特に Simmons-Smith 反応によるシクロプロパン化によって 3 環性の化合物を立体選択的に構築でき、インドール環の導入により、さらなる炭素-炭素結合形成がフリーのヒドロキシ基存在下に行えたことは、保護基フリー合成を目指すうえで重要である。

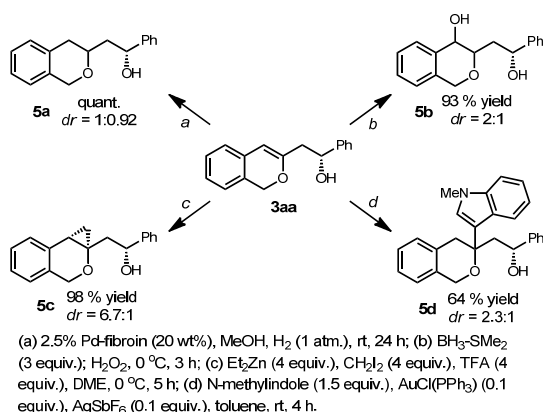


図6. 生成物の変換

以上、本研究において、カルボニル α 位の選択的活性化によって、カルボン酸を求核剤としたアルドール反応の開発と、ケトンと環状へミアミナルの触媒的不斉脱水縮合反応の開発に成功している。また、カルボニル基を求電子剤とした反応として、1*H*-イソクロメン骨格の構築を伴う、新規触媒的不斉アリル化反応の開発にも成功した。

これらは、保護基フリー合成への第一歩となりうる反応である。

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 Junya Kawai, Prasanna Kumara Chikkade, Yohei Shimizu, and Motomu Kanai
In situ Catalytic Generation of Allylcopper Species and its Direct Use for Asymmetric Allylation toward 1*H*-Isochromene Skeletons
Angewandte Chemie International Edition
査読有
巻 : 52、発行年 : 2013、DOI: 10.1002/anie.201302027.
- ② Shi-Liang Shi, Xio-Feng Wei, Yohei Shimizu, Motomu Kanai

Copper(I)-Catalyzed Enantioselective Incorporation of Ketones to Cyclic Hemiaminals for the Synthesis of Versatile Alkaloid Precursors

Journal of the American Chemical Society
査読有

巻: 134、発行年: 2012、ページ: 17019–17022

③ Shohei Majima, Yohei Shimizu, Motomu Kanai

Cu(I)-catalyzed α -alkylation of ketones with styrene derivatives

Tetrahedron Letters

査読有

巻 : 53、発行年 : 2012、ページ : 4381–4384

[学会発表] (計 11 件)

① 川井準也、Prasanna Kumara Chikkade、清水洋平、金井求

アレンの分子内環化によるアリル銅生成を軸とした触媒的不斉イソクロメン誘導体合成法の開発

日本薬学会第 133 年会

2013 年 3 月 28–30 日

パシフィコ横浜

② 魏曉峰、施世良、清水洋平、金井求

無保護の糖を基質とした触媒的 C-グリコシル化反応の開発

日本薬学会第 133 年会

2013 年 3 月 28–30 日

パシフィコ横浜

⑧ 伊藤創一、木村康明、清水洋平、金井求
保護基使用を最小限に抑えたザナミビルの合成研究

2013 年 3 月 28–30 日

パシフィコ横浜

日本薬学会第 133 年会

④ 木村康明、伊藤創一、清水洋平、金井求
Development of a Catalytic C-C Bond-Forming Reaction to Unprotected Aldoses

13th Belgian Organic Synthesis Symposium,
2012 年 7 月 15 日~20 日

KU Leuven, Leuven Belgium

⑤ 木村康明、伊藤創一、山本倫広、清水洋平、金井求

Development of a Catalytic C-C Bond-Forming Reaction to Unprotected Aldoses

The Seventh International Forum on Chemistry of Functional Organic Chemicals

2012 年 11 月 18 日~19 日

東京大学 弥生キャンパス

他 6 件

〔その他〕

ホームページ：

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~kanai/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

清水 洋平 (SHIMIZU YOHEI)

東京大学・大学院薬学系研究科・助教

研究者番号：60609816