

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 10 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26410116

研究課題名(和文)連続不斉四級炭素をもつ擬天然生理活性化合物の創製を指向した精密迅速合成

研究課題名(英文)Efficient Asymmetric Synthesis of Quasi-Natural Bioactive Compounds Having Contiguous All-Carbon Quaternary Stereocenters

研究代表者

大松 亨介 (Ohmatsu, Kohsuke)

名古屋大学・工学研究科(WPI)・特任准教授

研究者番号：00508997

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)：本研究では、分子内にキラルアンモニウムイオン部位を有するホスフィン配位子、「キラルアンモニウムホスフィン複合型配位子」を新たに創製し、そのパラジウム錯体を触媒とする不斉環化付加反応を用いて二連続不斉四級炭素構築法を開拓することに成功した。本法では、パラジウムとアンモニウムイオン及びハロゲン化物イオンの協働作用が鍵であり、配位子の同一分子内にキラルアンモニウムイオンを組み込むことで、複数の絶対立体化学を独立にかつほぼ完璧に制御し得る強力な不斉触媒システムを開発した。また、本触媒システムを応用することで、光学活性イミダゾリジン類縁体の効率的な不斉合成を達成した。

研究成果の概要(英文)：A Pd-catalyzed highly enantio- and diastereoselective [3+2] cycloaddition of 5-vinylloxazolidinones and activated trisubstituted alkenes has been successfully developed. This protocol for the single-step construction of densely functionalized pyrrolidines with three contiguous stereocenters including vicinal quaternary stereocenters depends on the remarkable ability of phosphine ligands possessing a chiral ammonium ion to promote intermolecular cycloaddition reactions with a precise control of absolute stereochemistry. A series of control experiments indicated that a chiral ammonium-phosphine hybrid ligand enabled the individual, yet simultaneous stereocontrol of each chiral center in the annulation reaction.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉合成 反応開発 多連続不斉炭素 キラル配位子 パラジウム

1. 研究開始当初の背景

天然には存在しない新しい機能性物質や生理活性化合物を有機化学的に構築しようとする研究は、古くから盛んに行われている。例えば、通常のアミノ酸の α -位の水素原子をアルキル基に置き換えた α,α -二置換アミノ酸を、ペプチドの構成単位として導入する試みがなされ、ペプチド全体のコンフォメーションの変化や、生体内での安定化といった効果が発現することが見出されている。また、 α,α -二置換アミノ酸は一置換体に比べ、化学的安定性や代謝安定性、脂溶性が大きいといった特徴を有することも報告されている。分子全体の安定性の増大は、炭素-水素結合を安定な炭素-炭素結合に置き換えることによってもたらされており、脂溶性の増大は分子量に比例するものであると考えられる。つまり、こうした機能の発現は、四置換不斉炭素の存在に起因していると解釈できる。

医薬をはじめとする生理活性物質の創製を目指す際には、天然に存在する化合物に倣い、構造を部分的に変えた擬天然物を設計・合成するという戦略が採用されることが多い。構造と機能の相関を正確に予測することは理論化学が発達した現在でも非常に困難であるが、四置換不斉炭素あるいは不斉四級炭素(四つの異なる炭素置換基をもつ不斉点)を導入した擬天然物は、化学的安定性の増大等が確実に見込めることから、魅力的な選択肢となる。多種多様な天然物の構造中に、不斉四級炭素が遍在しているという事実も、そのような化合物の設計を強く後押しする。

触媒的不斉合成の分野の長足の進歩にともない、不斉四級炭素を高立体選択的に構築する触媒反応が数多く開発されていたが、より複雑な分子構造、例えば二連続不斉四級炭素骨格の構築に対応し得る信頼性の高い手法は、極めて限定的であった。

2. 研究の目的

不斉四級炭素が連続した骨格を有する分子を完璧な立体選択性で合成することは、現在の触媒的不斉合成を駆使しても極めて困難である。そのため、連続不斉四級炭素をもつ複雑なキラル化合物群の機能(生理活性等)に関する研究は、依然として未開拓のままである。もし、これまでで合成困難であったキラル骨格を簡単かつ短工程で構築する手法を開発できれば、医薬をはじめとする機能性物質の探索研究は飛躍的に進展する。本研究では、代表者が独自に開発してきた高機能で多様性に富んだ不斉触媒群を武器に、この目標の実現に取り組んだ。とくに多連続不斉四級炭素骨格の効率的構築法の開発に注力した。

3. 研究の方法

これまでに代表者らが独自に開発したキラルオニウム複合型パラジウム錯体を活用し、幾何異性体混合物の三置換アルケンと5-ビニルオキサゾリジノンを経験として、系内

+ 2]環化付加反応の開発に取り組んだ。その結果、アキラルな配位子を用いた際には四つのジアステレオマーを含む複雑な混合物が得られたが、最適化したキラルオニウム複合型配位子を用いた際には、八つの立体異性体のうち一つが高収率かつ高立体選択的に得られた。更に、各種比較実験を行うことにより、生成物であるピロリジンの各不斉点の立体化学決定段階について明らかにした。特に、C-4位の立体化学発現段階については一部重水素化したオキサゾリジノンを基質として反応を行うことにより明らかにした。

また、5-ビニルオキサゾリジノンとイミンの[3+2]不斉環化付加反応による、四置換不斉炭素を有する光学活性イミダゾリジンの新たな触媒的不斉合成法の開発を行った。キラルアンモニウムホスフィン複合型配位子の構造最適化、および反応条件の最適化により、高効率かつ高立体選択的に反応を進行させることに成功した。また、得られた光学活性イミダゾリジンを、四置換不斉炭素を有する1,2-ジアミンや環状ウレアへと誘導することにも成功し、本手法が持つ合成化学的価値の高さを示した。

派生研究として、キラルオニウム複合型配位子の特徴を活かした触媒の効率的スクリーニング法の確立にも取り組んだ。キラルなアニオンを対イオンとするオニウム複合型配位子(以下イオン対型キラル配位子)は、アニオンとカチオンの組み合わせから多様なライブラリーを簡単に構築できるが、新規反応に対して最適な配位子を見つけ出すためには、試行錯誤に基づく煩雑なスクリーニングが不可欠である。

イオン対型キラル配位子とコンビナトリアル化学的スクリーニング法を組み合わせることができれば、標的反応に有効な触媒の探索効率を飛躍的に高めることができる。そこでまず、イオン対型キラル配位子の調製法の改良に取り組むことで、コンビナトリアル化学的手法への適用を可能にし、触媒の迅速同定法の確立を目指した。

従来法では、イオン対型キラル配位子をイオン交換によって事前に一つ一つ調製し、不斉金属触媒反応に用いていた。しかし、コンビナトリアル化学的スクリーニング法に適用するためには、構成分子から反応系内で配位子を形成させる手法が必要となる。そこで、アキラルなアニオンを対イオンとするアンモニウムホスフィンとキラルなプレンステッド酸を用いて、イオン対型キラル配位子の系内発生の開発に取り組んだ。

具体的には、有機溶媒と水の二層系条件を利用することで、親水性と親油性の差を駆動力としたイオン交換によって、キラルホスフェートを対イオンとするアンモニウムホスフィンが生成すると考えた。実際に、種々の異なる対イオンを有するアンモニウムホスフィンとキラルリン酸を用い、ベンゾフランの不斉アリル化反応をモデルとして、系内

発生の有効性を評価した。その結果、硫酸水素イオンを対イオンとした場合にイオン交換が効率的に進行し、事前に調製したイオン対型キラル配位子と同等の収率・立体選択性で生成物が得られることが分かった。

次に、イオン対型キラル配位子の系内発生法と、コンビナトリアル化学的スクリーニング法とを組み合わせることで、前例のないベンゾチオフェノンの不斉アリル化反応に最適な配位子の迅速同定を試みた。具体的には、反復デコンボリューション法と呼ばれる高速スクリーニング法を用いて、触媒の絞り込みを行った。この手法は、様々な超分子キラル配位子前駆体の混合物を小グループに分け、最も高い性能を示したグループのみ細分化し検討を重ねることで、少ない反応回数で高エナンチオ選択性を実現し得る配位子を導き出すものである。

まず、イオン対型キラル配位子の構成分子として、アンモニウムホスフィンとキラルなリン酸をそれぞれ 12 種類ずつ用意した。その上で、反復デコンボリューション法に適用した結果、144 種類の触媒ライブラリーの中から、標的反応に対する最適な配位子をわずか 16 回の反応検討で導き出すことに成功した。

一方、イオン対型キラル配位子を用いた不斉アリル化反応の機構解析実験により、パラジウムに対して 2 分子のアンモニウムホスフィンが配位した錯体が結合形成段階に関与することを明らかにしているが、錯体の構造に改めて着目すると、最大で 3 分子のキラルアニオンを錯体の対イオンとして取り込めると考えた。この発想と、これまでに確立したイオン対型配位子の系内発生法に基づき、反応に用いるキラルな酸の等量を変化させるだけで、超分子キラルパラジウム錯体の構造と機能が変化するのではないかと考えた。評価のための反応として、 α -ニトロエステルの不斉アリル化反応を選択した。ニトロエステルと単純なアリル求電子剤との不斉アリル化はこれまで当研究室によって既に達成されているが、より合成的価値の高いエステル官能基を備えたアリル求電子剤との反応は、既存のイオン対型配位子では全く制御できていなかった。実際に、加えるリン酸の量を変えて反応検討を行った結果、パラジウム、アンモニウムホスフィン、リン酸を 1:2:3 の比率で混合して調製した錯体が、従来法の 1:2:2 錯体よりもはるかに高い立体制御能を発揮することを見出した。

4. 研究成果

分子内にキラルアンモニウムイオン部位を有するホスフィン配位子、「キラルアンモニウムホスフィン複合型配位子」を活用し、そのパラジウム錯体を触媒とする不斉環化付加反応を用いて二連続不斉四級炭素構築法を開拓することに成功した。本法では、パラジウムとアンモニウムイオン及びハロゲ

ン化物イオンの協働作用が鍵であり、配位子の同一分子内にキラルアンモニウムイオンを組み込むことで、複数の絶対立体化学を独立にかつば完璧に制御し得る強力な不斉触媒システムを開発した。また、本触媒システムを応用することで、光学活性イミダゾリン類縁体の効率的な不斉合成を達成した。

また、キラルアニオンを対イオンとするオニウム複合型配位子の特徴を活かして、触媒の効率的スクリーニング法の確立や超分子遷移金属錯体の構造多様性の拡大に有効な新たな戦略を提示した。本研究成果は、従来困難であった不斉合成反応の実現に大きく寄与すると期待される。

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 8 件)

大松亨介、安藤祐一郎、大井貴史

A Modular Strategy for the Direct Catalytic Asymmetric α -Amination of Carbonyl Compound

Chem 査読有 Vol. 1, **2016**, pp.802-810.

今川直道、永戸雄也、大松亨介、大井貴史

Multiple Absolute Stereocontrol in Pd-Catalyzed [3+2] Cycloaddition of Oxazolidinones and Trisubstituted Alkenes Using Chiral Ammonium-Phosphine Hybrid Ligands

Bull. Chem. Soc. J. 査読有 Vol. 89, **2016**, pp.649-656.

原良行、草野雄哉、大松亨介、大井貴史
Palladium-Catalyzed Branch-Selective Decarboxylative Allylation Using Ion-Paired Ligands

Chem. Lett. 査読有 Vol. 45, **2016**, pp.552-554.

大松亨介、原良行、大井貴史

Anion Stoichiometry-Dependent Selectivity Enhancement in Ion-Paired Chiral Ligand/Pd Complex-Catalyzed Enantioselective Allylic Alkylation

Synlett 査読有 Vol. 27, **2016**, pp.1047-1050.

大松亨介、大井貴史

Design of supramolecular chiral ligands for asymmetric metal catalysis

Tetrahedron Lett. 査読無 Vol. 89, **2015**, pp.2043-2048.

大松亨介、大井貴史

イオン対の活用に基づく新奇なキラル配位子の創製と応用

有機合成化学協会誌 査読無 Vol. 73, **2015**, pp.140-150.

大松亨介、原良行、大井貴史

In-Situ Generation of Ion-Paired Chiral Ligands: Rapid Identification of Optimal

Ligand for Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylation
Chem. Sci. 査読有 Vol. 5, **2014**, pp.3645-3650.
大松亨介、河合伸弥、今川直道、大井貴史
Palladium-Catalyzed Asymmetric [3+2] Cycloaddition of 5-Vinyloxazolidinones with Imines Using Chiral Ammonium-Phosphine Hybrid Ligand
ACS Catal. 査読有 Vol. 4, **2014**, pp.4304-4306.

[学会発表](計 19 件)

永戸雄也、大松亨介、大井貴史
Dynamic Kinetic Resolution of N-Unprotected Amino Esters
日本化学会第 97 春季年会 (神奈川)
2017 年 3 月 16 日~3 月 19 日
安藤祐一郎、大松亨介、大井貴史
N-Boc オキシインドールの直截的不斉 α -ヒドロキシル化反応
日本化学会第 97 春季年会 (神奈川)
2017 年 3 月 16 日~3 月 19 日
中島翼、大松亨介、大井貴史
 β -ケトエステルおよび α -シアノエステルの直截的不斉 α -アミノ化反応
日本化学会第 97 春季年会 (神奈川)
2017 年 3 月 16 日~3 月 19 日
大松亨介
Design of Modular Chiral Ionic Catalysts for Asymmetric Reactions
Shibasaki Colloquium (東京)
2016 年 9 月 30 日
大松亨介
イオン対の特性を活かした不斉触媒の設計と機能創出
東京農工大学若手講演会 (東京)
2016 年 4 月 15 日
大松亨介
イオン対の特性を活かした新奇触媒の創製と高難度分子変換反応の開拓
日本化学会第 96 春季年会 (進歩賞講演) (京田辺)
2016 年 3 月 24 日~3 月 27 日
永戸雄也、大松亨介、大井貴史
N-無保護アミノエステルの触媒的ラセミ化反応の開発と応用
日本化学会第 96 春季年会 (京田辺)
2016 年 3 月 24 日~3 月 27 日
今川直道、大松亨介、大井貴史
キラルオニウム複合型配位子の多連続絶対立体化学制御能を活用した不斉環化付加反応
日本化学会第 96 春季年会 (京田辺)
2016 年 3 月 24 日~3 月 27 日
草野雄哉、大松亨介、大井貴史
不斉パラジウム触媒反応におけるイオン対型配位子の多様性と可変性の拡張
日本化学会第 96 春季年会 (京田辺)

2016 年 3 月 24 日~3 月 27 日
大松亨介
Design of Small Molecules for Chemistry and Biology
The 2nd CSRS-ITbM Joint Workshop (Wako)
2016 年 1 月 7 日
原良行、大松亨介、大井貴史
Rapid identification of optimal ligand for palladium-catalyzed asymmetric allylations
Pacifichem 2015 (Hawaii)
2015 年 12 月 15 日~12 月 20 日
今川直道、大松亨介、大井貴史
Ligand-enabled multiple absolute stereocontrol in palladium-catalyzed [3 + 2] cycloaddition
Pacifichem 2015 (Hawaii)
2015 年 12 月 15 日~12 月 20 日
大松亨介、安藤祐一郎、大井貴史
Catalytic asymmetric carbon-heteroatom bond-forming reactions at α -position of carbonyl compounds
The 39th Naito Conference on The chemistry of organocatalysts (Sapporo)
2015 年 7 月 6 日~7 月 9 日
河合伸弥、大松亨介、大井貴史
キラルオニウム複合型パラジウム錯体を用いた 5-ビニルオキサゾリジノンとイミンの不斉環化付加反応
第 45 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (春日井・愛知)
2014 年 11 月 29 日~11 月 30 日
原良行、大松亨介、大井貴史
イオン対型キラル配位子を用いた不斉アリル化反応に対する最適触媒の効率的探索法の開発
第 4 回 CSJ フェスタ 2014 日本化学会秋季事業 (船橋)
2014 年 10 月 14 日~10 月 16 日
今川直道、大松亨介、大井貴史
触媒的不斉環化付加反応による二連続不斉四級炭素構築法の開発
第 4 回 CSJ フェスタ 2014 日本化学会秋季事業 (船橋)
2014 年 10 月 14 日~10 月 16 日
河合伸弥、大松亨介、大井貴史
キラルオニウム複合型パラジウム錯体を用いた光学活性イミダゾリジノンの不斉合成
第 31 回有機合成化学セミナー (福岡)
2014 年 9 月 17 日~9 月 19 日
原良行、大松亨介、大井貴史
In-Situ Generation of Ion-Paired Chiral Ligands: Rapid Identification of Optimal Ligand for Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylation
IGER International Symposium on Chemical Science in Asia (Nagoya) 2014 年 5 月 26 日~5 月 28 日
大松亨介

Asymmetric Synthesis of Chiral Small
Molecules Containing All-Carbon
Quaternary Stereocenters
The 2nd International Symposium on
Transformative Bio-Molecules (Nagoya)
2014年5月12日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.apchem.nagoya-u.ac.jp/06-11-3/ooiken/Home.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大松 亨介 (OHMATSU, Kohsuke)

名古屋大学・工学研究科(WPI)・特任准教授

研究者番号：00508997