

令和元年5月30日現在

機関番号：32686

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2017～2018

課題番号：17H07164

研究課題名(和文) 多様な反応選択性の自在制御に向けた水素結合供与型不斉ルイス酸触媒の開発

研究課題名(英文) Development of hydrogen bond-donating asymmetric Lewis acid catalyst for control of multiple selectivities

研究代表者

堤 亮祐 (TSUTSUMI, Ryosuke)

立教大学・理学部・助教

研究者番号：90801697

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：水素結合供与型キラルルイス酸を用いた位置および立体選択性の同時制御に向けた検討を行う過程で、多官能性有機塩基触媒により β -ブテノリドと α -ケトエステルが付加が、通常とは異なる β -ブテノリドの α 位で優先して進行することを見出した。また金属の配位子として汎用される2,2'-ビピリジン骨格に対し、ウレアを有するキラル側鎖を導入した不斉配位子を新たに設計し、その合成経路を確立した。本水素結合供与型キラルルイス酸が種々の立体選択的反応を触媒することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

化合物が持つ本質的な性質に左右されない位置選択性、あるいは触媒制御による位置異性体の作り分けが実現できれば、既存の方法では実現できない新しい有機化合物の合成法の立案につなげられる可能性がある。今回、ルイス酸と水素結合との協同効果によりこれを達成すべく、新規不斉配位子を設計・開発した。本研究成果は、反応基質が持つ複数の反応点を識別可能な配位子設計へと発展させるための端緒となる。

研究成果の概要(英文)：In the course of investigating the simultaneous control of regio- and stereoselectivity using hydrogen bond-donating chiral Lewis acids, we found that the reaction between β -butenolide and α -ketoester proceeded at the β -position of β -butenolide in the presence of bifunctional organobase catalyst. We newly designed a chiral 2,2'-bipyridine-type ligand with a side chain bearing urea functional group as a hydrogen bond donor. This hydrogen bond-donating chiral Lewis acid was found to catalyze various stereoselective reactions.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成化学 不斉合成 ルイス酸

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年の不斉合成分野の目覚ましい発展は優れた不斉触媒の開発に支えられており、中でも不斉ルイス酸触媒は大きな成功を収めてきた。これは、基質を強力に活性化でき、基質が明確な方向性を持つ配位結合によって金属中心と結びついており、不斉場の設計が比較的容易であるためと考えられる。一方水素結合は、一般にルイス酸に比べて相互作用は弱いものの、触媒分子に組み込む際の構造や結合方向の自由度が大きいという特徴を持つ。このような背景のもと、研究代表者は、ルイス酸部位に基質の活性化と高立体選択性をもたらす剛直な不斉場の提供を担わせ、水素結合部位に基質の精密な分子認識・捕捉を担わせる水素結合供与型不斉触媒の着想を得た。具体的には水素結合供与性官能基を備えた配位子を持つルイス酸触媒を設計・開発し、性質の異なる2種の相互作用を協働させることで高度な分子認識能、活性化能、立体制御能を獲得する。潜在的に複数の反応箇所が存在する基質を水素結合により選択的に認識し、ルイス酸(金属中心)により活性化されたもう一つの基質に適切な形で近づけることで、特定の遷移状態を安定化し、活性化と選択性の精密制御の両方を実現するという発想である。ルイス酸-ブレンステッド酸複合型の分子性触媒としては、Lewis acid-assisted Brønsted acid 型の分子設計が広く用いられてきたが、これは分子内のルイス酸部位が近傍にあるブレンステッド酸を活性化し、触媒全体としては一つのブレンステッド酸として働く。本研究は水素結合性の官能基がルイス酸・塩基相互作用と協働することで、基質の特定の部位を認識・活性化して立体・配向制御に関与する点に特徴がある。

2. 研究の目的

本研究では、水素結合供与型ルイス酸触媒を用いた反応の位置・立体選択性の精密制御を目的とした。まず、この課題を達成するための基盤となる不斉配位子の設計・合成を行う。オキサゾリンやイミダゾリンに代表される不斉反応での適用例の多い構造を配位子のキラル骨格として選択し、基質の分子認識や配向制御を担う水素結合供与官能基の種類・位置を検討する。その金属錯体を不斉反応へ適用し、水素結合部位を欠いた配位子を用いた反応の結果と比較しながら、触媒としての力量を見極める。特に潜在的に複数の箇所でも反応する可能性のある基質を用い、エナンチオ選択性の制御のみならず、既存の反応条件では実現できない位置選択性の獲得を目指す。これと並行して、NMR や X 線構造解析等の各種分光学的手法や計算化学的手法を用いた解析により、想定通りの水素結合が存在し基質認識の役割を果たしていることを確かめる。ここまでで得られた構造情報は、配位子構造の修飾へとフィードバックする。以上の手順により、与えられた反応に対し、触媒構造のファインチューニングにより立体・位置選択性の自在制御を可能にすることを本研究計画の最終目標とする。

3. 研究の方法

最初に、本研究課題の成功の可否を握る水素結合供与型不斉配位子の設計・合成を行う。配位子のキラル骨格としては、既に不斉反応への適用例が多く知見が蓄積されている、いわゆる privileged ligand を中心に検討する。例えば金属への配位部位であるキラルなオキサゾリンやイミダゾリンを様々な架橋鎖で連結し、さらに(チオ)ウレアといった水素結合供与部位を導入した配位子を設計・合成する。この(チオ)ウレア部位がその二重水素結合によって基質の特定の官能基を選択的に認識し、適切な配向で反応中心に近づけることができれば、位置選択性を精密に制御しながら立体選択的反応を進行させることができる。このような位置選択性が発生しうるモデル反応として、 γ -ブテノリドの付加反応を取り上げる。 γ -ブテノリドの立体選択的1,2-あるいは1,4-付加反応は多く知られているが、その報告のほとんどは γ -ブテノリドの位で反応するものである。今回開発する配位子からの水素結合供与により γ -ブテノリドを捕捉し、 α 位での反応の遷移状態を特異的に安定化することでこの位置選択性を逆転させることができれば、インパクトは大きい。実際には架橋鎖や水素結合部位の種類を変えて、反応結果とリンクさせることで構造の最適化を行う。

4. 研究成果

(1) 金属への配位と水素結合供与の両方を担うキラル配位子として、ピナフチル骨格の2,2'位に2-アミノオキサゾリンあるいは2-アミノチアゾリンを導入したキラルなビスアミン型配位子に注目した。本配位子は金属に配位することでルイス酸機能とブレンステッド酸機能を併せ持つ複合酸触媒として働くことが知られており、これら複数の活性化点が基質を適切に認識することで反応の位置・立体選択性の高度な制御が実現できると期待した。各種のビスアミン型配位子と種々の金属塩との錯体を調製し、 γ -ブテノリドの一種である α -アンゲリカラクトンの求電子剤への付加反応を検討したが、目的の付加体は得られなかった。この際、配位子の構造を検討する過程で、ビスアミノイミダゾリン配位子を塩基触媒として単独で用いると、 α -アンゲリカラクトンと α -ケトエステルとの付加反応が α -アンゲリカラクトンの α 位で選択的に進行することを見出した。 α -アンゲリカラクトンの付加反応はほとんどの場合 γ 位で進行することが知られており、特筆すべき結果と言える。得られた α -付加体はラセミ体であり、触媒による立体制御は効果的に行われていないことが示唆された。そこで、立体選択性の向上を目指し、塩基性部位である2-アミノイミダゾリン部位の構造修飾や母骨格の構造を種々検討したが、位置選択性は低下した。以上の結果より、当初の触媒構造が反応の位置選択性発現に重要

であることがわかった。また、求電子剤としてアルデヒドやイミンを用いて反応を行ったところ、生成物は α 位付加体と γ 位付加体の混合物となり、求電子剤の構造も反応の位置選択性に影響を与えるという結果が得られた。

(2) 我々は既に、キラルなビスアミジン配位子を用いた Et_2Zn による不斉アルキル化反応において、 α -ケトエステル、アルデヒド共存下 α -ケトエステルが優先して反応することを見出している。この化学選択性は本触媒のルイス酸部位とブレンステッド酸部位による二重活性化機構により α -ケトエステルが効果的に認識・活性化されるためであると想定されている。本研究では本触媒の複合酸機能に基づく特異的な α -ケトエステル認識能を利用することで、 α -ケトエステルと他の求電子剤が混在する反応条件において、化学選択的な三成分連結反応を効率的に実現できる可能性に着目した。すなわち、亜鉛-ビスアミジン触媒存在下、亜リン酸ジエステルが α -ケトエステルに選択的に付加して phospho-Brook 転位を起こした後、生じたエノラートがアルデヒドと反応することで、二連続不斉中心を簡便に構築できると考えた。このような形式の反応例は知られているものの、利用可能な α -ケトエステルが特定の構造を持つものに限られていた。 Et_2Zn とキラルなビスアミジン配位子から調製した触媒を用い、 α -ケトエステル、ベンズアルデヒドおよび亜リン酸ジエチルを反応させたところ、中程度の収率かつ比較的良好なエナンチオ選択性で目的の三成分連結体が得られることを見出した。反応条件を最適化する過程で、本反応においてはカルボン酸を添加することが反応を効率的に進行させるのに必須であることがわかった。この添加効果について調べた結果、生成物からの逆反応を抑制している可能性が示唆された。今後、配位子の構造、特に 2-アミノオキサゾリン環上の置換基の電子状態が反応の化学・立体選択性に与える影響を精査し、一般性の高い三成分連結反応の開発を行っていく。

(3) ルイス酸部位と水素結合供与部位の共同触媒作用が期待できる配位子として、柔軟な水素結合供与部位を持つキラル 2,2'-ピピリジン配位子を新たに設計・合成した。本配位子は 2,2'-ピピリジンを基本骨格とし、その 6,6'-位に窒素原子を介してウレアを持つ柔軟なキラル側鎖を連結させた構造を持つ。本触媒系において、基質の一方は金属中心に配位し、活性化を受けると同時にその位置は固定される。一方配位子のキラル側鎖は、基質分子上の水素結合受容性官能基を認識するための水素結合供与性官能基としてのウレアを有している。この水素結合性相互作用により、二つの基質を適切な位置関係に接近させることで、反応の位置・立体選択性を精密に制御できるものと期待した。まずは、本研究の要となるキラルピピリジン配位子の合成を行った。目的の配位子は、市販の 6,6'-ジプロモ 2,2'-ピピリジンとアミノ酸から誘導したキラル側鎖ユニットを Buchwald-Hartwig アミノ化により連結することで合成できると考え条件検討を行ったが、反応は進行しなかった。これは、原料あるいはカップリング体の 6,6'-置換ピピリジンがパラジウム触媒に配位して触媒が失活してしまっているためではないかと考えた。さらなる検討を行った結果、6,6'-ジプロモ 2,2'-ピピリジンとキラル側鎖ユニットを Ullmann 型カップリングにより連結し、その後ウレアを導入する合成経路を確立した。得られたキラルピピリジン配位子の触媒機能を評価するため、種々の反応を検討した結果、不斉 Henry 反応が中程度の立体選択性で進行することを見出した。中心金属を検討した結果、銀を用いた際に最も高い立体選択性で反応が進行した。またこの立体選択性は中心金属により大きく変化し、用いる金属により錯体の配位様式、ひいては錯体の立体構造を変化させられる可能性を示唆する結果を得た。今後は、アミノ酸由来の置換基、水素結合供与性官能基構造およびリンカー長の変更による配位子ライブラリーの拡充を行い、複数の反応点を有する基質を用いての位置・立体選択性の同時制御を目指す。

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 3 件)

高德知朗、堤亮祐、山中正浩、亜鉛ビスアミジナート触媒による α -ケトエステル・亜リン酸ジエステル・アルデヒドの三成分連結型不斉付加反応の開発、日本化学会第 99 春季年会、2019

長谷部智紀、堤亮祐、山中正浩、金属ビスアミジン触媒による β,γ -不飽和 α -ケトエステルとインドールの不斉 Friedel-Crafts 反応、日本化学会第 99 春季年会、2019

磯貝拓、神作八起、堤亮祐、山中正浩、キラルジアミンとアキラル色素で構成される水素結合錯体の円二色性(CD)及び円偏光発光(CPL)特性、日本化学会第 99 春季年会、2019

〔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：
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：
国内外の別：

〔その他〕

6．研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：
ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：
職名：
研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。