

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 20 日現在

機関番号：50104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K05872

研究課題名(和文) 単純なアミノ酸を触媒として用いる実用性に優れた不斉四級炭素構築法の開発

研究課題名(英文) Development of Practical Synthetic Methods for Asymmetric Construction of Quaternary Carbon Atoms Using Simple Amino Acids as Catalysts

研究代表者

吉田 雅紀 (YOSHIDA, Masanori)

旭川工業高等専門学校・一般理数科・准教授

研究者番号：30322829

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：医薬品開発において不斉四級炭素構築法の開発が求められている。特に環境負荷および生産コストが低い反応であること、高収率かつ高立体選択的に目的物が得られることが実用化の観点から重要である。本研究期間に申請者は、単純な第一級  $\alpha$ -アミノ酸を触媒として用い、 $\beta$ -位分岐型カルボニル化合物とハロゲン化アルキルとを反応させ、 $\beta$ -位に不斉四級炭素を有するカルボニル化合物を選択的に合成する方法について研究した。アミノ酸触媒の構造や反応条件を詳細に検討した結果、 $\beta$ -位分岐型アルデヒドを基質として用いると目的とする反応を高収率かつ高エナンチオ選択的に進行させることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、高度に立体が制御された不斉四級炭素を持つアルデヒドを収率良く得ることに成功した。この反応は触媒の入手や取り扱いが容易であり、また、従来法よりも環境負荷が小さくできるStorkエナミン-アルキル化反応であることも考えると、工業的な利用も視野に入れた実用性に優れた不斉四級炭素の構築法であるといえる。今後、本研究が医薬品に活用される生理活性物質などの合成法の開発に結びつくものと期待している。

研究成果の概要(英文)：Asymmetric construction of quaternary carbon stereogenic centers is frequently required in the the development of pharmaceuticals. To develop a practical method, it is important that the target compounds can be obtained in good yields with high enantioselectivity by a cost effective and environmet-friendly procedure. In this study, the author investigated the reaction of  $\alpha$ -branched carbonyl compounds with alkyl halides by using a simple primary amino acid as an asymmetric organic catalyst for constructing a quaternary carbon stereogenic center at the neighboring carbon aton of the carbonyl group. By studying the reaction conditions thoroughly, the author succeeded to develop a method for the high enantioselective and high yielding  $\alpha$ -alkylation of  $\alpha$ -branched aldehydes.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機分子触媒 不斉合成 アミノ酸

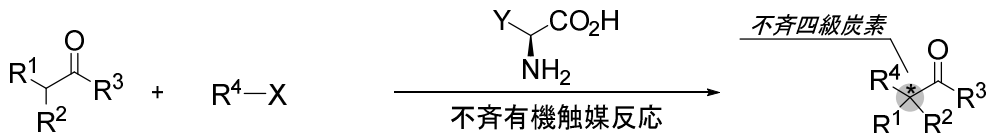
## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

四つの炭素-炭素結合を有する不斉四級炭素の高立体選択的な構築は、医薬品に活用される生理活性物質などの複雑な構造を持つ有機化合物を合成する際に重要な技術であるが、有機合成化学において今なお挑戦的な課題の一つである。工業化まで視野に入れると、環境負荷および生産コスト低減の観点から、廃棄物を最小限に留めながら温和な条件で反応を進行させる必要があるため、触媒反応の開発が重要である。また、触媒自体もその入手と取り扱いが容易であることが望ましく、これらを満たす実用性に優れた不斉四級炭素構築法の開発が求められていた。

分子量の小さな有機化合物を触媒として用いる有機触媒反応は、触媒が空気や湿気に対して安定なために取り扱いが容易であり、自身の毒性が低いという特長を有しており、実験室レベルの小規模な合成から工業的な利用まで幅広く関心が寄せられている。また、鉱物資源に乏しい我が国にとって、安定供給が危ぶまれる希少元素に頼らない工業技術の開発は急務であり、有機触媒反応はその問題を解決する次世代の有機合成法の一つとして挙げられている。

これまで申請者は、従来の有機触媒反応では困難な反応の達成および新規反応の開発を目指し、新たな有機触媒反応の開発に取り組んできた。その結果、第一級 - アミノ酸およびその塩を触媒として用いアルデヒドからエナミンを発生させ、炭素求核剤として利用することで、様々な不斉炭素-炭素結合形成反応が進行することを報告している。この反応は、反応点が立体的に込み合った基質である 位分岐型アルデヒドを用いた場合にも反応が速やかに進行することを特徴としており、不斉四級炭素を高立体選択的に形成させることができる。今回、第一級 - アミノ酸触媒と 位分岐型カルボニル化合物からエナミンを発生する有機触媒反応を Stork エナミン-アルキル化反応に適用できれば、遷移金属錯体を用いず、入手容易な有機触媒によって達成可能な優れた不斉四級炭素の構築法に結びつくのではないかと考えた。



### 2. 研究の目的

本研究では、単純な構造を持つアミノ酸を有機触媒として用い、位分岐型カルボニル化合物からエナミンを発生させ、ハロゲン化アルキルと反応させることでカルボニル基の 位に不斉四級炭素を構築する手法を開発することを目的とした。本手法は不斉触媒として入手や取扱いが容易な第一級アミノ酸を用いており、現在、その活性の高さから不斉触媒として有機合成に広く用いられている遷移金属錯体を使用しないことを特徴としている。本反応は実施が容易であることから、工業的な利用も可能な実用性に優れた不斉四級炭素の構築法となることが期待される。

### 3. 研究の方法

#### (1) 初期検討

申請者らの研究により、位分岐型アルデヒドとして 2-フェニルプロピオンアルデヒドを用いると第一級アミノ酸およびその塩とのイミン-エナミンを形成しやすく、さらに塩基としてアミンを加えるとビニルケトンへの不斉共役付加反応が良好に進行することが分かっていた。そこで、まず基質として 2-フェニルプロピオンアルデヒド、ビニルケトンに代えて臭化アリルを用いて次のように求核置換反応の条件検討を行い、収率とエナンチオ選択性の向上を目指した。

溶媒、濃度、反応温度などの基本的な反応条件の最適化

初期検討の触媒として適当であると考えられた L-フェニルアラニン、塩基としてトリエチルアミンを用い、基本的な条件検討を行った。

第一級アミノ酸触媒の構造が反応に与える影響の調査

様々な構造を持つ第一級 - アミノ酸を購入または合成し、アミノ酸の構造が反応に与える影響を調べた。

塩基の構造が反応に与える影響の調査

求核置換反応により生成する酸を除去するため、様々な種類の塩基を反応に用い、収率や立体選択性に与える影響を調べた。

上記の初期検討と同時に、アミノ酸触媒による 位分岐型カルボニル化合物の不斉 - アリル化反応に関して知見を得るため、パラジウム錯体を協働触媒として用いることにより発生させた - アリルパラジウムへの求核置換反応による、位分岐型 - ケトエステルの不斉 - アリル化反応を検討した。

#### (2) 詳細な検討

初期検討の結果、目的の反応がエナンチオ選択的に進行することがわかったが、収率とエナンチオ選択性のさらなる向上を目指し、反応に添加剤を加えるなど詳細に条件検討を行った。

### (3) 基質適応範囲の調査

条件検討の結果, 得られた反応の最適条件で様々な構造を持つ, 位分岐型アルデヒドとハロゲン化アルキルとの反応を行った。また, 位分岐型ケトンについても同様に  $\alpha$ -アルキル化反応を試みた。

## 4. 研究成果

### (1) 条件検討

まず, 基質として 2-フェニルプロピオンアルデヒド (**1a**) を用い, 臭化アリル (**2a**) への求核置換反応によるアリル化反応を試みた (図 1)。触媒としては, 本研究を開始するまでに行ったアルデヒドからエナミンを触媒的に発生させる不斉求核付加反応において, 優れた反応性とエナント選択性を発揮してきた *o*-シリル L-トレオニン (**3a**) を合成し, 条件検討に用いた。また, アルデヒドの臭化アリルへの求核置換反応により副生する酸を除去するため, 塩基を反応系に加えた。塩基としてはトリエチルアミンを中心に様々な有機塩基を用いて初期検討を行い, 不斉アリル化反応がエナント選択的に進行し, 目的生成物 (**4a**) が得られることを見出した。しかしながら, 目的生成物の収率, エナント選択性ともに低いものであったため, 詳細な条件検討として, 溶媒の種類, 基質濃度, 反応温度などの基本的な条件の他, 様々な構造を持つアミノ酸やアミノ酸エステルの触媒, 塩基, 添加剤を用いて反応を行ったところ, **4a** を収率 60%, エナント選択性 92 %ee で得ることに成功した。条件検討する際, 本研究費で購入したガスクロマトグラフィー (GC) を利用することで未反応基質や生成物の量を正確に見積もることができ, 反応速度や進行状況を効率よく把握することができた。実際, 最適条件で **1a** と **2a** との反応を 16 時間行い得られた反応混合物を GC により分析したところ, **4a** がテトラデカン ( $C_{14}H_{30}$ ) を内部標準とした GC 収率で 60% 生成するとともに, **1a** が 26% 残存しているほか, **2a** および添加剤として加えたヨウ化物と **2a** との反応で生成するヨウ化アリルが多量に存在していることが確認され, 反応時間を延長することで収率の改善が見込めることがわかった (図 2)。

図 1 条件検討

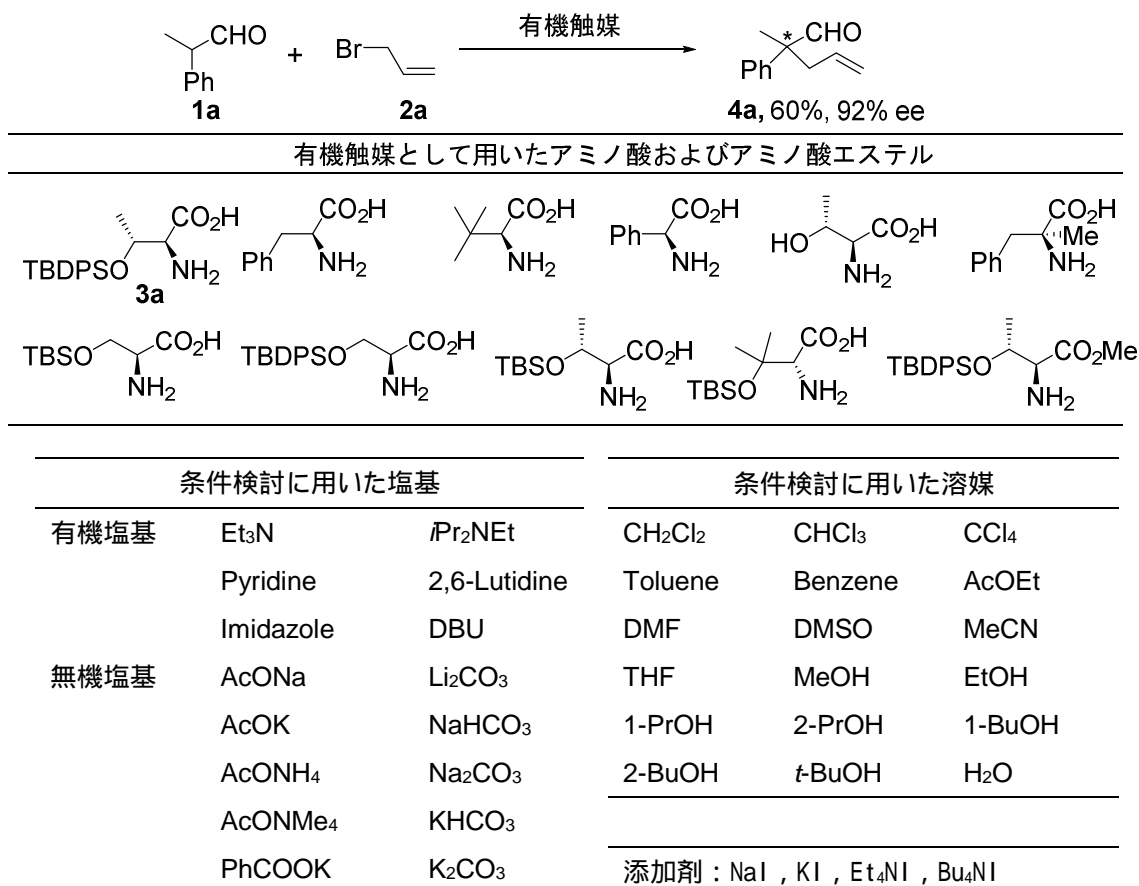
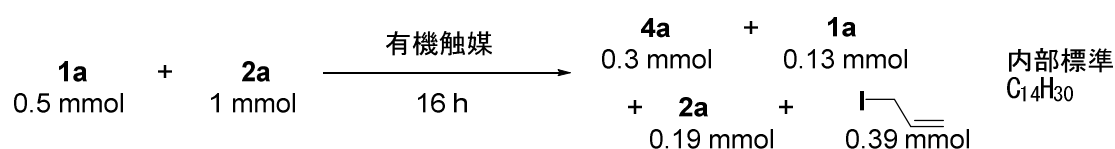


図 2 反応混合物の GC 分析



また、初期検討と同時に行ったアミノ酸触媒とパラジウム錯体を協働触媒として用いた 位分岐型カルボニルの  $\alpha$ -アリルパラジウムとの反応の検討によって、位分岐型  $\alpha$ -ケトエステルの不斉  $\alpha$ -アリル化反応が高収率かつ高エナンチオ選択的に進行することを見出し、位分岐型カルボニル化合物の不斉  $\alpha$ -アリル化反応について知見を得た。

## (2) 基質適応範囲の調査

(1)で得られた最適条件を用い、様々な 位分岐型アルデヒドおよびハロゲン化アルキルを用いた不斉  $\alpha$ -アリル化反応を行った。基質の構造とともに反応で得られた  $\alpha$ -アリル化体の収率とエナンチオマー過剰率を表 1 に示した。1a と 2a の反応を 24 時間で行ったところ、4a を 76%、91% ee で得ることができた(Entry 1)。2a の代わりに塩化アリルを用いた場合には反応は遅く、同じ反応時間で比較すると 4a の収率は大幅に低下した(Entry 2)。一方、スルホン酸アリルを用いた場合に、2a よりも良い収率で 4a が得られることが分かった(Entry 3)。また、1a の芳香環上に電子求引基(Cl 基)または電子供与基(Me 基)を導入した基質を用いてスルホン酸アリルとの反応を行ったところ、オルト位に置換基を持つ基質では反応が全く進行しないが、メタ位やパラ位に置換基を持つ場合には目的のアリル化反応が進行した(Entries 4 - 9)。電子供与基が置換した場合にはわずかながら良い収率で目的生成物が得られ、電子求引基の場合には反応が速く進行することがわかった。また、臭化クロチルを用いた場合にも問題なく反応が進行した(Entry 10)。また、同様の反応条件において 位分岐型ケトンの不斉  $\alpha$ -アリル化反応を試みたが反応は進行せず、目的生成物を得ることはできなかった(Entry 11)。

以上のように、本研究期間では 位分岐型アルデヒドの  $\alpha$ -アリル化反応により不斉四級炭素が高収率かつ高エナンチオ選択的に構築できることがわかった。

表 1 基質適応範囲の確認

Entry	Ar	R - X	収率(%) <sup>a</sup>	ee(%) <sup>b</sup>
1	1a	2a	76	91
2	1a	Cl-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	22	92
3	1a	MsO-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	80	92
4	<i>o</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	MsO-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	nr <sup>c</sup>	nd <sup>d</sup>
5	<i>m</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	MsO-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	84	92
6	<i>p</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	MsO-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	84	90
7	<i>o</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	MsO-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	nr	-
8	<i>m</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	MsO-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	77	93
9	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	MsO-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	80 (16 h)	96
10	1a	Br-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> , <i>E, Z</i> -mixture	80	86
11 <sup>e</sup>		MsO-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	nr <sup>c</sup>	nd <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Isolated yield based on aldehyde. <sup>b</sup> Determined by HPLC analysis. <sup>c</sup> nr = no reaction  
<sup>d</sup> nd = not determined <sup>e</sup> Ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate was used as a substrate instead of an aldehyde.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yoshida Masanori	4. 巻 82
2. 論文標題 Asymmetric $\alpha$ -Alkylation of $\beta$ -Substituted $\alpha$ -Ketoesters with Allyl Alcohols	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 12821 ~ 12826
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.joc.7b02188	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Masanori Yoshida
2. 発表標題 Asymmetric Catalysis Using a Primary Amino Acid for the Reaction of $\alpha$ -Branched Aldehydes with Alkyl Halides
3. 学会等名 第12回有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田雅紀
2. 発表標題 アルデヒドの $\alpha$ -アルキル化反応による不斉四級炭素の構築
3. 学会等名 第11回有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田雅紀
2. 発表標題 アリルアルコールを用いた 位分岐型 $\alpha$ -ケトエステルの不斉アリル化反応
3. 学会等名 第10回有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----