

平成 22 年 5 月 28 日現在

研究種目： 若手研究 (B)  
 研究期間： 2007～2009  
 課題番号： 19790025  
 研究課題名 (和文) ルイス酸触媒の設計と反応開発に基づく機能性分子の創製  
 研究課題名 (英文) Development of functional molecules  
 on the basis of design of novel Lewis acid catalysts  
 研究代表者  
 矢内 光 (YANAI HIKARU)  
 東京薬科大学・薬学部・助教  
 研究者番号：10408685

## 研究成果の概要 (和文)：

我々は、ルイス酸触媒の開発と新しい合成反応への適用について検討を行った。新規ルイス酸としてアルミニウムメチドおよびシリルメチドを開発し、これらがディールス-アルダー反応や向山-マイケル反応などに有用であることを示した。また、温和なルイス酸を用いた合成反応に関する検討も併せて行い、連続的アジド化/1,3-双極子付加環化反応を開発した。本手法は構造的観点から興味深いトリアゾール縮環型糖ミメティクスの合成に有用であった。

## 研究成果の概要 (英文)：

We investigated some synthetic reactions catalyzed Lewis acids. As novel Lewis acidic complexes, aluminum methide and silyl methide were developed. These complexes nicely catalyze the C-C bond forming reactions such as the Diels-Alder reaction and the Mukaiyama-Michael reaction. We also found that chemically stable, mild and soft Lewis acids are effective for the tandem azidation/1,3-dipolar cycloaddition reaction. By using this reaction, 1,2,3-triazole fused carbohydrate mimetics were easily synthesized.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,100,000	0	1,100,000
2008 年度	900,000	270,000	1,170,000
2009 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	2,600,000	450,000	3,050,000

研究分野：薬品製造学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：

有機反応学, 合成化学, 触媒開発, ルイス酸, プレンステッド酸, 糖ミメティクス

## 1. 研究開始当初の背景

Lewis 酸は古くから利用される触媒であるが、その開発は近年、極めて合理的に行われるようになってきた。すなわち、金属錯体の

精緻なデザインに基づく触媒活性の獲得や新規な活性化様式の探索といった積極的な反応設計が現実のものとなりつつある。そこで、我々は Lewis 酸触媒の積極的な設計や

Lewis 酸の機能の発掘を基盤とする効率的な有機合成反応の開発を行うこととした。また、得られた生成物の構造を精査することで、新たな生理活性分子のスキヤフォールド scaffold となりうる構造単位の探索を行った。

## 2. 研究の目的

現在、上市されている医薬品は大部分が有機化合物であることから、その合成を効率化、簡素化する合成手法の開発が求められている。本研究では、高性能な Lewis 酸触媒の開発を通じて、従来困難とされてきた反応を実現することを第一の目標とした。また、こうした素反応の開発は、従来、合成が困難であった化合物の入手法を提供するものと考えられる。そこで、第二の目的として生成物の精緻な構造解析を行い、生理活性分子のスキヤフォールドとなる新たな構造単位の発見を第二の研究目標とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 高性能な Lewis 酸触媒の開発

本研究では「高性能な Lewis 酸」として三つの異なったタイプを考えた。すなわち、①触媒活性が高く反応基質を高度に活性化する Lewis 酸、②触媒回転数に優れ、少量の使用量でも有効な Lewis 酸、③触媒としての活性は必ずしも高くないが、反応基質を官能基特異的に活性化でき、かつ、化学的な安定性に優れた Lewis 酸である。

前二者 (①および②) の要件を満たす触媒を開発するため、ビス (トリフルオロメタンスルホニル) メチド [(CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CR] を Lewis 酸リガンドとして利用することを着想した。本構造をもった Lewis 酸 M[C(OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R]<sub>n</sub> の開発例は、極めて少なく、その性質の探索は学術的にも興味深い。また、ビス (トリフルオロメタンスルホニル) メチドリガンドは Lewis 酸中心の電子密度を大きく低下させるのみならず、立体的にかさ高いことから触媒回転数の改善にも有効ではないかと考えた。本研究期間では、アルミニウムおよびケイ素を Lewis 酸の中心元素として設定し、具体的な錯体の調製法の確立と有機合成触媒としての性能評価を行った。

③の要件を満たす Lewis 酸として、我々は水中でも利用可能な耐水性 Lewis 酸に着目した。中でも、インジウムトリフラート [In(OTf)<sub>3</sub>] は、Lewis 酸性がソフトかつ温和であることから、このものを用いた合成反応の開発を行うこととした。

### (2) 反応生成物の詳細な構造解析と新規スキヤフォールドとしての利用

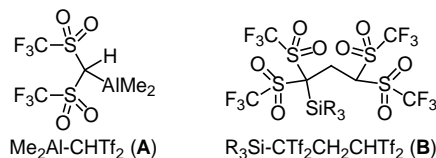
すでに、(1) - ③に述べた研究の予備的な検討段階において、In(OTf)<sub>3</sub> がアルキル

アセタールに対する連続的なアジド化 / 1,3-双極子付加環化反応に有用であることを見出していた。本反応では、これまで合成が煩雑であった 1,2,3-トリアゾールを含む *N,O*-アセタールが簡便に得られたことから、生成物である *N,O*-アセタール類を単糖のミミックとして組み込んだトリアゾール縮環型糖ミメティクスを合成し、その詳細な構造解析を行った。また、研究の途上において、In(OTf)<sub>3</sub> を触媒とする新規イソシアニド三成分反応を見出したことから、生成物である  $\alpha$ -アルコキシアミドをペプチド結合のミミックへと展開できるのではないかと考え、種々の誘導体合成を行った。

## 4. 研究成果

### (1) 高性能な Lewis 酸触媒の開発

本研究期間では高性能な Lewis 酸触媒として、アルミニウムメチド錯体 A およびシリルメチド種 B の開発に成功した。錯体 A は、従来、化学両論量の Lewis 酸を使用しなければ収率よく生成物が得られないとされてきた  $\alpha,\beta$ -不飽和ラク톤の Diels-Alder 反応を少量でも円滑に進行させた。シリルメチド B は Mukaiyama-Michael 反応や Mukaiyama アルドール反応を 1 mol% 以下というごく少量で円滑に触媒した。加えて、本触媒を用いると、立体的にかさ高く、これまで成功例の知られていないような反応性に乏しい基質間での反応も実現することができた。



### ①アルミニウムメチド A の開発と応用

$\alpha,\beta$ -不飽和ラクトン類の Diels-Alder 反応は、ラク톤の LUMO 準位が対応する鎖上エステルよりも顕著に高く、その Lewis 塩基性も高いことから、強力な Lewis 酸触媒を化学両論的に使用しなければ、Diels-Alder 生成物が得られないとされていた。そこで、我々はアルミニウムメチド錯体が反応の進行に必要な高い Lewis 酸性と触媒使用量の低減に重要な立体的なかさ高さを併せ持つ触媒になると考え、その調製法の確立と反応への応用を検討した。検討の結果、Tf<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>I と Me<sub>3</sub>Al からアルミニウムメチド錯体 Me<sub>2</sub>AlCHTf<sub>2</sub> A が簡便に調製できることを見出した。さらに、 $\alpha,\beta$ -不飽和ラク톤の触媒的 Diels-Alder 反応に有用であることを見出した。また、ラク톤環のサイズと置換基が反応性および立体選択性に与える影響を体系づけた。これらの知見は、入手容易な種々の  $\alpha,\beta$ -不飽和ラク톤を有用化合物の合成素子として利用する際に必要不可欠なも

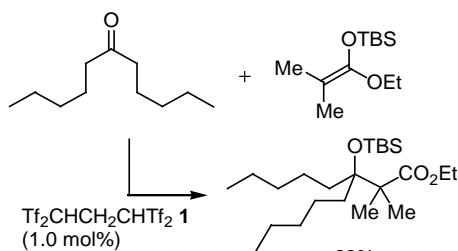
のである。

## ②シリルメチド B の開発

種々のケイ素化求核種を用いた炭素-炭素結合形成反応についてビス(トリフルオロメタンスルホニル)メチル化合物を形式的 Brønsted 酸触媒として利用する試みを検討した。その結果、 $\text{TF}_2\text{CHCH}_2\text{CHTF}_2$  1 が、 $\alpha$ -エノンと 2-シリルオキシシランのビニロガス Mukaiyama-Michael 反応を極めて円滑に触媒することを見出した。本系では、2-シリルオキシシランと炭素酸の反応により発生するシリルメチド種 B が真の触媒活性種と考えられ、0.05-1.0 mol% 程度と極めて少量の炭素酸 1 を用いた場合でも反応は速やかに完結した。また、 $\alpha$ -置換- $\alpha$ , $\beta$ -エノンと 2-シリルオキシシランの反応は極めて高い *anti* 選択性を示した。

引き続き、ケトンに対する Mukaiyama アルドール反応の改良を目的として、1 を形式的な触媒として用いた反応を精査した。 $\alpha$ -置換シクロヘキサノンと 2-シリルオキシシランの反応は 1.0 mol% 以下の 1 を用いることで、ジアステレオ選択的に生成物を与えた。また、1 の有用性は、単純な鎖状ケトンシリルアセタールを用いるアルドール反応でも観察することができた。

これらの 1 を用いた合成反応では、しばしば連続する第四級炭素間での結合形成が可能であった点は特筆すべきものである。すなわち、こうした反応は、結合形成段階における反応基質間の立体的な反発が大きいというに、しばしば生成物からの逆反応が深刻な問題となるため、古典的な条件では反応を効率的に実施することが困難である。例えば、undecan-6-one とジメチルケトンシリルアセタールの反応は  $\text{TiCl}_4$  を用いても生成物を得ることはできない。一方で、1 を用いると収率よく所望の生成物を得ることができた。

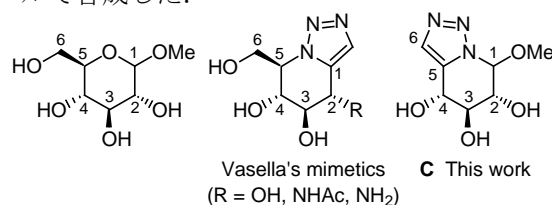


さらに、 $\text{TF}_2\text{CHCH}_2\text{CHTF}_2$  1 の触媒性能の本質を明らかにするため、1 の気相酸性度測定および単結晶 X 線解析を行い、炭素酸 1 から反応系内で発生するシリルメチド B が真の触媒活性種であることを明らかにした。

これらの検討結果は、Lewis 酸の分子設計により高活性な触媒が導出できることを実証するものあり、本研究の目的の一つを高い水準で達成したものと考えている。

## ③温和な Lewis 酸を用いる合成反応

以前に我々が開発したアルキニルアセタール類の連続的アジド化/1,3-双極子付加環化反応の改善と、本手法を用いたトリアゾール縮環型糖ミメティクス C のステレオダイバージェント合成を達成した。すなわち、 $\text{In}(\text{OTf})_3$  を単独で用いた場合には電子豊富アルキン部位を備えた基質の反応が極めて遅かったことを受け、 $\text{In}(\text{OTf})_3$  とルテニウム(II)錯体の組み合わせを用いる新たな反応条件を確立した。本触媒系は、これまで生成物が得られなかった共役ジイン構造を有する基質の反応にも有効で、ビス(トリアゾール)類の優れた合成法となる。また、入手容易な D-糖をキラルプールとして、高度に酸素官能基化された光学活性アルキニルアセタールをステレオダイバージェントに合成し、本基質の連続的アジド化/1,3-双極子付加環化反応により糖ミミック C をグラムスケールで合成した。



また、 $\text{In}(\text{OTf})_3$  触媒を用いた新たな合成反応としてアルデヒド、イソシアニド、アルコールの三成分反応 (alkylative Passerini 反応) を開発した。本手法は、多彩な置換基を有する  $\alpha$ -アルコキシアミドの合成として優れたものである。

## (2) 反応生成物の詳細な構造解析と新規スキファールドとしての利用

アルキニルアセタール類の連続的アジド化/1,3-双極子付加環化反応では、これまで合成が困難であった、triazolic N-C-O 部を持つ生成物 (例えば C) が収率よく得られた。そこで、本構造の立体電子的効果が分子構造に及ぼす影響を、理論と実験の両面から精査した。

まず、triazolic N-C-O 化合物を単結晶 X 線構造解析にふし、アルコキシ基がアキシャル位を優位に占めることを見出した。また、C を  $\text{D}_2\text{O}$  中で  $^1\text{H}$  NMR により解析したところ、X 線構造解析で得られた構造と同等のコンフォメーションを優位に占めることを見出した。さらに、単純化されたモデル分子の NBO 計算等を行い、triazolic N-C-O 部が O-C-O 系よりも強力なアノマー効果を示すことを明らかにした。このことは、合成された糖ミメティクスが特異的ではあるが予測可能な三次元構造をもった分子であることを意味しており、新たなスキファールドとして有望であることを示している。

## 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9件)

- ① 高橋 新, 矢内 光, Min Zhang, 園田高明, 三島正章, 田口武夫, Development of efficient Lewis acid catalysts for intramolecular cycloaddition reactions of ester-tethered substrates, *The Journal of Organic Chemistry*, 75, 1259-1265 (2010).
- ② 矢内 光, 小倉 弘, 田口武夫, Remarkable rate acceleration of intramolecular Diels-Alder reaction in ionic liquids, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 7, 3657-3659. (2009).
- ③ 矢内 光, 小口智子, 田口武夫, Direct alkylation Passerini reaction of aldehydes, isocyanides, and free aliphatic alcohols catalyzed by indium(III) triflate, *The Journal of Organic Chemistry*, 74, 3927-3929 (2009).
- ④ 矢内 光, 田口武夫, Novel defluorinative alkylation of trifluoroacetaldehyde *N,O*-acetal derivatives and its application to multi-component reaction, *Chemical Communications*, 1034-1036 (2009).
- ⑤ 矢内 光, 小原 峻, 田口武夫, An efficient synthesis of triazolo-carbohydrate mimetics and their conformational analysis, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 6, 2679-2685 (2008).
- ⑥ 高橋 新, 矢内 光, 田口武夫, Tetrakis(trifluoromethanesulfonyl)propane: highly effective Brønsted acid catalyst for vinylogous Mukaiyama-Michael reaction of  $\alpha, \beta$ -enones with silyloxyfurans, *Chemical Communications*, 2385-2387 (2008).
- ⑦ 矢内 光, 高橋 新, 田口武夫, Dimethylaluminum methide complex  $Tf_2CHAlMe_2$ : An effective catalyst for Diels-Alder reaction of  $\alpha, \beta$ -unsaturated lactone derivatives with cyclopentadiene, *Tetrahedron*, 63, 12149-12159 (2007).
- ⑧ 田口武夫, 齊藤亜紀夫, 矢内 光, Development of efficient Lewis acid catalysts for intramolecular cycloaddition reactions of ester-tethered substrates, *The Chemical Records*, 7, 167-179 (2007).
- ⑨ 矢内 光, 高橋 新, 田口武夫, Development

of effective Lewis acids for the catalytic Diels-Alder reaction of  $\alpha, \beta$ -unsaturated lactones with cyclopentadiene, *Tetrahedron Letters*, 48, 2993-2997 (2007).

[学会発表] (計40件)

- ① 矢内 光, Alkylation Passerini反応: 簡便かつ収束的な $\alpha$ -アルコキシアミドの合成, 第35回 反応と合成の進歩シンポジウム, 2009年11月16日, 金沢
- ② 矢内 光, Tetrakis(trifluoromethanesulfonyl)propane: highly effective Brønsted acid catalyst for vinylogous Mukaiyama-Michael and aldol reactions using 2-silyloxyfurans, 19th International Symposium on Fluorine Chemistry, 2009年8月26日, ジャクソンホール・米国ワイオミング州
- ③ 矢内 光, Trifluoroacetaldehyde *N,O*-acetals: Highly effective building block for  $\alpha, \beta$ -difluoroketone derivatives, 19th International Symposium on Fluorine Chemistry, 2009年8月24日, ジャクソンホール・米国ワイオミング州
- ④ 矢内 光, テトラキストリフルオロメタンスルホニルプロパンを炭素酸触媒とするシリルオキシフラン誘導体のMukaiyama-Michael反応, 第94回 有機合成シンポジウム, 2008年11月8日, 東京
- ⑤ 矢内 光, Development of Lewis acid and Brønsted acid catalysts for Diels-Alder reaction of  $\alpha, \beta$ -unsaturated lactone derivatives, 236th American Chemical Society National Meeting, 2008年8月20日, フィラデルフィア・米国
- ⑥ 矢内 光, Tandem azidation/1,3-dipolar cycloaddition reaction: An efficient synthesis of triazolo-carbohydrate mimetics with stereochemical diversity and their conformational analysis, 236th American Chemical Society National Meeting, 2008年8月20日, フィラデルフィア・米国
- ⑦ 矢内 光, Development of efficient Lewis acid catalysts for Diels-Alder reactions of dienophiles having  $\alpha, \beta$ -unsaturated ester moiety, 15th European Symposium on Fluorine Chemistry, 2007年7月20日, プラハ・チェコ

[図書] (計2件)

- ① 矢内 光 他, Wiley-Blackwell, *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, pp. 241-345 (2009).
- ② 矢内 光 他, Wiley-VCH, *Acid Catalysis in*

*Modern Organic Synthesis*, pp. 241-345  
(2008).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

矢内 光 (YANAI HIKARU)  
東京薬科大学・薬学部・助教  
研究者番号：10408685

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：