

機関番号：24402

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20550101

研究課題名（和文）キラルなケイ素エノラートの触媒的発生法：直接的不斉触媒反応の開発

研究課題名（英文）Catalytic Generation of Chiral Silicon Enolates: Development of Direct Asymmetric Catalytic Reaction

研究代表者

畠中 康夫（HATANAKA YASUO）

大阪市立大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：80344117

研究成果の概要（和文）：キラルなアリルシランと超強酸であるトリフルイミドと反応させることで発生させたキラルケイ素ルイス酸の存在下、窒素上に種々の置換基を持つイミンとケトンおよび塩基であるジイソプロピルアミンを反応させたところ、50% ee 前後の鏡像体過剰率で、マンニッヒ反応成生物を得た。さらに、キラルケイ素ルイス酸触媒存在下、 β 、 γ -不飽和 γ -ラク톤をトシルイミンと反応させたところ、置換 γ -ラクタムが得られた。

研究成果の概要（英文）：Mannich reaction between tosylimines and ketones smoothly took place in the presence of chiral silicon enolates, which were catalytically generated from the reaction of chiral Lewis acids with ketones, giving the corresponding Mannich adducts with moderate enantiomeric excess. In the presence of silicon Lewis acid catalysis, β , γ -unsaturated γ -lactams react with tosylimines to afford 4,5-disubstituted γ -lactam in moderate yields. The most striking characteristic of this reaction is high atom economy.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：触媒反応・反応

1. 研究開始当初の背景

触媒的不斉マンニッヒ型反応、触媒的不斉マイケル付加反応、および触媒的不斉アルドール反応は、天然物や機能性材料など光学活性化合物の効率的な環境調和型合成法として近年、盛んに検討されている。これらの反応では通常、不斉触媒の存在下、イミンやアル

デヒドまたは β 、 γ -不飽和カルボニル化合物などを金属エノラートと反応させる。金属エノラートとしてシリルエノールエーテルやケテンシリルアセタールなどのケイ素エノラートが高い立体選択性を示すため、これらの不斉触媒反応は、もっぱらケイ素エノラートを用いて行われてきた。しかし、ケイ素エ

ノラートを用いる触媒反応では、ケイ素エノラートをあらかじめ合成するのが煩雑である上、ジシロキサンなどの廃棄物などが大量に副生することから、原子効率の観点、または化合物合成の省資源化や環境調和の観点から問題をかかえていた。この問題を解決するため、ケイ素エノラートを使用しない直接的な不斉マンニヒ型反応、直接的な不斉マイケル付加反応および直接的な不斉アルドール反応が開発されている。これら直接的な不斉触媒反応に効果的な不斉触媒として光学活性なルイス酸触媒や光学活性な有機触媒が知られている。しかし、これらの触媒では、高いエナンチオ選択性を示す基質の構造は著しく限定されており、実用的な光学活性化合物の合成法としては未発達な状況である。適用できる基質の多様性とエナンチオ選択性の高さの点で、ケイ素エノラートを使用する旧来の手法はこれらの反応に勝っている。

2. 研究の目的

キラルなケイ素エノラートは不斉合成反応における有用な化学種であるが触媒的生成法はこれまで知られていなかった。本研究ではこの反応のエナンチオ選択性および収率をさらに向上させるとともに、種々の基質を試すことで反応のジアステレオ選択性や反応の適応範囲を明らかにすることを検討した。さらに、これまで化学量論量のケイ素エノラートと光学活性ルイス酸触媒を用いて行われてきた触媒的不斉マイケル付加反応や触媒的不斉アルドール反応に、新たに見出した触媒的キラルケイ素エノラート生成法を適用することで、高エナンチオ選択的かつ高ジアステレオ選択的な触媒的直接的な不斉マイケル付加反応および触媒的直接的な不斉アルドール反応を開発することを試みた。

3. 研究の方法

平成20年度は、光学活性ケイ素ルイス酸触媒による種々のケトンとイミンの触媒的直接的なマンニヒ型反応において、高エナンチオ選択性および良好な収率を与える条件を確立しようとした。イミンの窒素上の置換基やケイ素触媒の構造がエナンチオ選択性に大きな影響を与えると考えた。またプロピオフェノンや *p*-フェニルアセトフェノンなどに置換基をもつケトンを基質として用いた場合のジアステレオ選択性を調べた。

平成21年度および22年度は、キラルなケイ素エノラートの触媒的生成法による二つのカルボニル基の間に置換基を有する1,3-ジカルボニル化合物を基質とするイミンの触媒的直接的なマンニヒ型反応を検討した。光学活性な四級炭素の効率的な合成法の開発が目的である。さらに、脂肪族アルデヒドとイミンの触媒的直接的なマンニヒ型反応の検討した。また、 α,β -不飽和カルボニル化合物とケトンの触媒的直接的なマイケル付加反応を検討した。この反応中間体としてシリルエノールエーテルが形成されるが、いかに速やかに Si-O 結合を切断するかが反応の鍵であると考えた。また、 β 位に置換基を有する1,3-ジカルボニル化合物とアルデヒドの触媒的直接的なアルドール反応を検討した。

光学活性ケイ素ルイス酸触媒による直接的な不斉マンニヒ型反応ではキラルなケイ素エノラートのケイ素原子にイミンの窒素が配位した後、6員環遷移状態を経由して付加反応が進行すると考えられる。その後、形成された Si-N 結合がアンモニウム塩由来のプロトンにより切断され触媒活性種が再生する。窒素上の置換基は、Si-N 結合の強さ、および6員環遷移状態の構造に影響を及ぼすことから、反応のエナンチオ選択性および触媒回転数に与える窒素の置換基効果は大

きいと考えた。現在、トシル基で置換したイミンを用いて生成物の鏡像体過剰率が 47% ee の結果を得た。

光学活性ケイ素ルイス酸触媒の構造もエナンチオ選択性と触媒回転数に大きな影響をおよぼすと思われる。無置換の(*R*)-BINOLを用いて反応を行ったところ、エナンチオ選択性はほとんど認められなかったが、(*R*)-BINOL の 3,3'位に 2-ナフチル基を導入したところ、エナンチオ選択性が飛躍的に向上することが分かった。しかし、無置換 BINOL で修飾したケイ素触媒に比べ、ナフチル置換 BINOL で修飾したケイ素触媒は触媒活性が低下し収率の低下が認められた。エナンチオ選択性と触媒回転数を同時に向上させるべく、光学活性ジオール配位子の構造およびケイ素上の置換基を系統的に変えてケイ素触媒の構造最適化を行った。

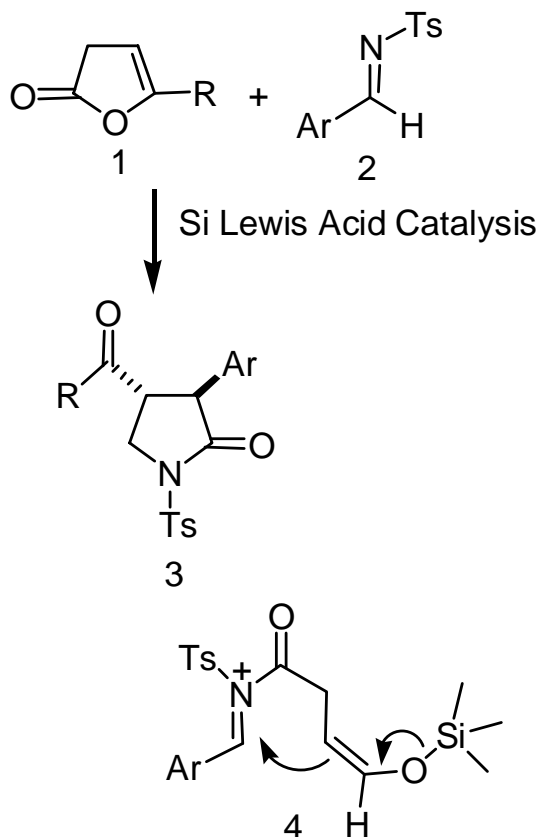
4. 研究成果

(1) 高原子効率を有する触媒的不斉 β -ラクタム合成反応

画期的な β -ラクタム合成反応を見出した。触媒量のケイ素ルイス酸存在下、不飽和 β -ラクトンである Angelica ラクトン (1) と芳香族イミン(2) の Mannich 反応を検討したところ、分子内 Mannich 反応が進行し、置換 β -ラクトン(3) が得られた(Figure 1)。この、反応は原子効率が非常に高い。すなわち、イミン(2)および Angelica ラクトン(1)の原子がすべて生成物である置換 β -ラクトンに取り込まれる。また収率も良好である。3 の構造をもつ β -ラクトンは生理活性を示すことが知られており、医薬原料として有用である。触媒的な置換 β -ラクトン合成法は工業的にも有用性が高いと考えられる。反応機構として、本研究の目的である触媒的ケイ素エノラートが生成したのち、中間体 4 を経

由して分子内環化が起こると考えらる。

Figure 1



Plausible Intermediates

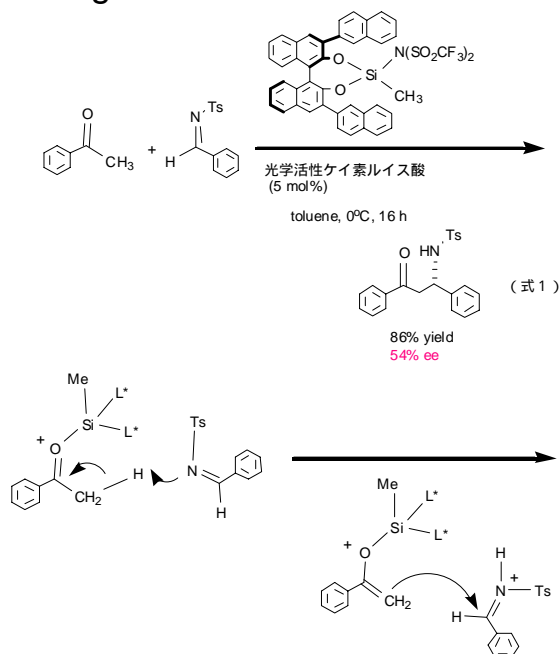
触媒としてキラルケイ素ルイス酸をもちいると、40% ee 前後で光学活性な 3 をえることに成功している。今後、エナンチオ選択性の向上を検討する。

(2) 直接的触媒的不斉 Mannich 反応

触媒量の光学活性ケイ素ルイス酸およびアミン塩基を用いることで、ケトンとイミンの触媒的直接不斉マンニヒ型反応に成功した(式1)。反応系を $^1\text{H NMR}$ で調べたところ、この反応はキラルなケイ素エノラートを經由して進行することが分かった(下記、反応機構参照)。すなわち、キラルなケイ素

エノラートの触媒的生成法を見出した。キラルなケイ素エノラートは不斉合成反応における有用な化学種であるが触媒的生成法はこれまで知られていなかった

Figure 2



今後、この反応のエナンチオ選択性および収率をさらに向上させるとともに、種々の基質を試すことで反応のジアステレオ選択性や反応の適応範囲を明らかにする。さらにこの知見を拡張し、これまで化学量論量のケイ素エノラートと光学活性ルイス酸触媒を用いて行われてきた触媒的不斉マイケル付加反応や触媒的不斉アルドール反応に、新たに見出した触媒的キラルケイ素エノラート生成法を適用することで、高エナンチオ選択的かつ高ジアステレオ選択的な触媒的直接不斉マイケル付加反応および触媒的直接不斉アルドール反応を開発する。

5. 主な発表論文等

[学会発表](計 15 件)

畠中康夫、有馬寛子、新家華子、南 達哉、加地栄一、「プレnstेटド酸による Dieckmann 反応」、日本化学会第 91 春季年会、2011 年 3 月 27 日、神奈川大学 (横浜キャンパス)

畠中康夫、関川 徹、広瀬大智、南 達哉「水素結合触媒における同位体効果」、日本化学会第 91 春季年会、2011 年 3 月 27 日、神奈川大学 (横浜キャンパス)

南達哉、佐々裕介、高谷亮介、畠中康夫「Horner-Wadworth-Emmons オレフィン化反応を利用した 共役に連結したホスファルケンの合成」、日本化学会第 91 春季年会、2011 年 3 月 27 日、神奈川大学 (横浜キャンパス)

南達哉、山瀬清之、高谷亮介、畠中康夫「エン-イン-ホスファルケン環化反応を利用したベンゾ[c]ホスフィン誘導体の合成」、日本化学会第 91 春季年会、2011 年 3 月 26 日、神奈川大学 (横浜キャンパス)

畠中康夫、広瀬大智、有馬寛子、加地栄一、南達哉、「New Bidentate Aluminium Lewis Acid Catalysts: MAO/HTf2」、56th Symposium on Organometallic Chemistry, Japan、2009 年 9 月 10 日、同志社大学

南 達哉、佐藤光哉、川村宅哉、畠中康夫、「N-Heterocyclic Carbene Substituted Phospha-Palladacycles Possessing β -Hydrogens as Catalyst in Aryl Amination Reactions」、56th Symposium on Organometallic Chemistry, Japan、2009 年 9 月 11 日、同志社大学

南 達哉、伊田実加、畠中康夫、「1-ホスファ - 1, 3-ブタジエンの合成および(4+2)付加環化反応」、日本化学会第 89 春季年会、2009 年 3 月 28 日、日本大学・船橋キャンパス

畠中康夫、広瀬大智、松村祐史、南 達哉、「キラルなスルホニルアミド触媒によるシロキシフランの不斉アルドール反応」、日本化学会第 89 春季年会、2009 年 3 月 27 日

、日本大学・船橋キャンパス
畠中康夫、関 英子、津田昭平、南 達哉
、「In(OTf)₃ 触媒によるケイ素エノラートのアルキンへの付加反応」、日本化学会第89春季年会、2009年3月29日、日本大学・船橋キャンパス
畠中康夫、岩出優樹、堀口祐介、南 達哉
、「キラルなケイ素ルイス酸による触媒的不斉Diels-Alder 反応」、日本化学会第89春季年会、2009年3月29日、日本大学・船橋キャンパス
南 達哉、佐藤光哉、河村宅也、畠中康夫
「N-ヘテロ環カルベン配位子をもつホスファパラダサイクルを用いたBackwald-Hartwig アミノ化反応」、日本化学会第89春季年会、2009年3月29日、日本大学・船橋キャンパス
南 達哉、岡本紘樹、伊田実加、畠中康夫
、「一級ホスフィンのC-Pカップリング反応による1-ホスファ-1,3-ブタジエン誘導体およびその[4+2]環化付加反応」、日本化学会第89春季年会、2009年3月27日、日本大学・船橋キャンパス
南 達哉、河村宅也、佐藤光哉、畠中康夫
、「New Palladacycle Possessing B-Hydrogen Synthesized by Alkoxy-palladation of Styrylphosphine」、55th Symposium on Organometallic Chemistry, Japan、2008年9月28日、大阪府立大学
畠中康夫、関 英子、松本昭一、南 達哉
、「Soft Lewis Acid Catalyzed Silylation and Addition Reactions of Terminal Alkynes Using Enol Silanes」、55th Symposium on Organometallic Chemistry, Japan、2008年9月30日、大阪府立大学
畠中康夫、岩出優樹、倉田哲夫、南 達哉

、「Enantioselective Diels-Alder Reaction Catalyzed by Chiral Silicon Lewis Acids」、15th International Symposium on Organosilicon Chemistry、2008年7月5日、韓国・済州島

〔産業財産権〕
出願状況(計3件)

名称：アザディールス・アルダー反応用触媒、それを用いたテトラヒドロピリジン化合物の製造方法
発明者：畠中康夫・加地栄一
権利者：大阪市立大学、東ソーケミファ
種類：特許
番号：特開 2011-056396
出願年月日：2011年3月24日
国内外の別：国内

名称：ジヒドロピラン化合物の製造方法
発明者：畠中康夫・加地栄一
権利者：大阪市立大学、東ソーケミファ
種類：特許
番号：特開 2009-215236
出願年月日：2008年3月24日
国内外の別：国内

名称：固体ルイス酸触媒、それを応用したディールス・アルダー付加物の製造方法
発明者：畠中康夫・加地栄一
権利者：大阪市立大学、東ソーケミファ
種類：特許
番号：特開 2009-214039
出願年月日：2008年3月24日
国内外の別：国内

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.a-chem.eng.osaka-cu.ac.jp/yuki/>

6. 研究組織
(1) 研究代表者
畠中 康夫 (HATANAKA YASUO)
大阪市立大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号：80344117