

平成22年 5月20日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）  
 研究期間：2008～2009  
 課題番号：20850029  
 研究課題名（和文）  $\alpha, \beta$ -不飽和カルボン酸の協働的不斉活性化と合成化学的直截活用法の開拓  
 研究課題名（英文） Synergistic asymmetric activation of  $\alpha, \beta$ -unsaturated carboxylic acids and its synthetic application  
 研究代表者  
 松本和弘（MATSUMOTO KAZUHIRO）  
 九州大学・大学院理学研究院・助教  
 研究者番号：40512182

研究成果の概要（和文）：当初計画した $\alpha, \beta$ -不飽和カルボン酸を基質として用いた触媒的不斉反応の開発について種々検討したが、主にカルボン酸の酸性に起因する触媒の分解により、有用な反応を開発することはできなかった。しかし、酸に対して耐久性の高い触媒の検討を行う過程で、天然アミノ酸の一つであるプロリンより合成できる新規配位子を見出し、これを有するチタン錯体が過酸化水素水を酸化剤として用いたオレフィンの不斉エポキシ化の優れた触媒となることを見出した。特にスチレン類の不斉エポキシ化においては、96～98%eeという従来法を凌ぐ非常に高いエナンチオ選択性が得られた。

研究成果の概要（英文）：While catalytic asymmetric reactions using  $\alpha, \beta$ -unsaturated carboxylic acids as substrate have been examined, useful reactions could not be developed. The main reason is the catalyst decomposition due to the high acidity of carboxylic acids. However, novel optically active ligands readily prepared from naturally occurring amino acid proline were synthesized and its titanium complexes were found to be an efficient catalyst for asymmetric epoxidation of olefins in the presence of aqueous hydrogen peroxide as the stoichiometric oxidant. In the reaction of styrene derivatives, high enantioselectivity ranging from 96 to 98% ee was achieved.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,280,000	384,000	1,664,000
2009年度	1,160,000	348,000	1,508,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,440,000	732,000	3,172,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：合成化学

キーワード：合成化学、不斉反応、エポキシ化、過酸化水素

## 1. 研究開始当初の背景

$\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物を基質として用いたDiels-Alder反応や1,3-双極子付加

環化反応、各種求核剤とのMichael付加反応などは、生理活性物質などの有用な有機化合物の合成に幅広く利用されている重要な合

成反応である。特にその不斉反応は新たな官能基の導入や骨格形成とともに不斉炭素を構築できることから、有機合成上極めて有用であり、その効率的な手法の開発が活発に行われている。しかし、これまでに開発されている手法で用いることのできる基質は、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和アルデヒド、ケトン、エステル、アミドなどに限られており、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボン酸を基質として用いた不斉反応の例は極めて限られていた。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボン酸を不斉活性化することのできる光学活性な金属錯体触媒を開発し、これを用いて触媒的不斉Diels-Alder反応や不斉1,3-双極子付加環化反応、各種求核剤との不斉Michael付加反応を開発することである。これにより、これまで合成化学的にほとんど用いられてこなかった $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボン酸の合成化学的直截活用法を開拓する。

## 3. 研究の方法

上記の研究目的である $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボン酸を基質として用いた触媒的不斉反応の開発のためには、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボン酸を効率的に不斉活性化することが必要不可欠である。そこで研究代表者は、これまでの研究で用いてきた金属サラレンおよびサラシ錯体を触媒として利用することを計画した。サラレンおよびサラシ配位子の基本骨格は図1に示す通りである。

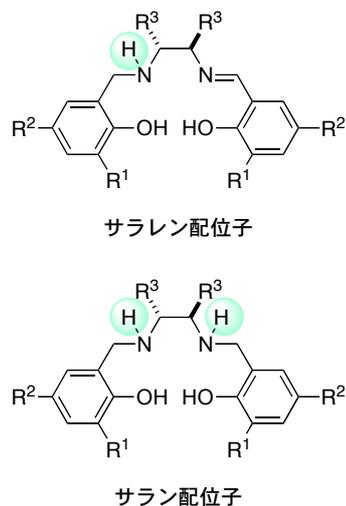


図1 サラレンおよびサラシ配位子の基本骨格

これら金属サラレンおよびサラシ錯体とカルボン酸からカルボキシレート錯体が生成

した際、その近傍に配位子上のアミノプロトンが位置することになる。そのため、このアミノプロトンとカルボキシレートのカルボニル酸素との間に水素結合が形成されるのではないかと期待した(図2)。これによってカルボキシレートを中心金属のルイス酸性と水素結合との二つにより協働的に二重活性化できるのではないかと考えた。また、この水素結合の形成はカルボキシレートを活性化するだけでなく、その配向も制御・固定できるものと考えた。これによって、反応性と立体制御の両面から $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボン酸を効率的に不斉活性化でき、本研究の目的である $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボン酸を基質として用いた触媒的不斉反応の開発を達成できるものと考えた。

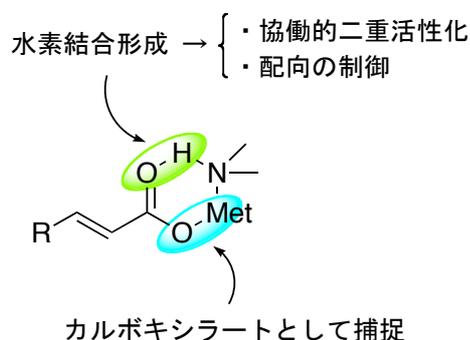


図2 水素結合を介した協働的不斉活性化のモデル

## 4. 研究成果

(1)  $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボン酸を基質として用いた触媒的不斉反応の開発：当初計画した通り、各種金属サラレンおよびサラシ錯体を用いてクロトン酸や桂皮酸などの $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボン酸を基質として用いた触媒的不斉反応について種々検討した。中心金属としては、チタンやバナジウムなどの前期遷移金属からマンガンや鉄などの後期遷移金属、またアルミニウムなどの典型金属など様々な金属種の検討を行った。しかしながら、基質として用いた $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボン酸の酸性に起因する触媒の分解が顕著に見られ、反応条件の精査を行ったが、改善することができず、有用な合成反応の開発へと展開することができなかった。そこで、配位子の基本骨格をより剛直にすることで酸に対する耐久性が向上するものと考え、新規配位子の設計・合成を行った。その結果、ピロリジン環の導入により剛直性の増した新規サラレンおよびサラシ配位子を合成することに成功した(図3)。本配位子は天然アミノ酸の一つであるプロリンより合成することができ、その簡便な合成ルートを確立することがで

きた。

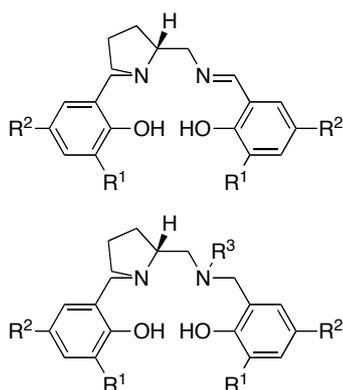


図3 プロリンより合成される新規サラレンおよびサラン配位子

合成した新規サラレンおよびサラン配位子を用いて様々な検討を行ったが、残念ながら、本配位子を有するチタンやアルミニウムなどの金属錯体も $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボン酸の存在下で分解してしまい、効率的に不斉活性化することはできなかった。

(2) プロリンより合成される新規サラン配位子を有するチタン錯体を触媒として用いた不斉エポキシ化反応の開発：プロリンより合成される新規サラレンおよびサラン配位子を有する金属錯体の不斉触媒能について他の不斉反応への応用を試みた。種々検討した結果、新規サラン配位子を有するチタン錯体が環境調和性の高い酸化剤である過酸化水素水を用いたオレフィンの不斉エポキシ化の優れた触媒となることを見出した。特にスチレン類の不斉エポキシ化において、96~98%ee という非常に高エナンチオ選択性を達成した(図4)。電子供与基であるメチル基や電子求引基であるクロロ基がオルト、メタ、パラ位を置換した基質、いずれにおいても高いエナンチオ選択性が得られた。オルト-クロロスチレンについては立体的要因により収率は不十分であったが、エナンチオ選択性は96%ee と十分に高いものであった。これまでに数多くの触媒的不斉エポキシ化反応が報告されているが、スチレン類の触媒的不斉エポキシ化において、高エナンチオ選択性と幅広い適用範囲を示すものは報告されていなかった。本手法は、代表的な不斉エポキシ化反応である、Jacobsenらによって報告されている光学活性なマンガン salen 錯体を用いる系や Shi らによって報告されている光学活性なケトンを用いる系などに比べてはるかに高いエナンチオ選択性が達成される。これにより不斉エポキシ化の分野における懸案の一つであったスチレン類の高エナンチオ選択的エポキシ化の問題を解

決することができた。

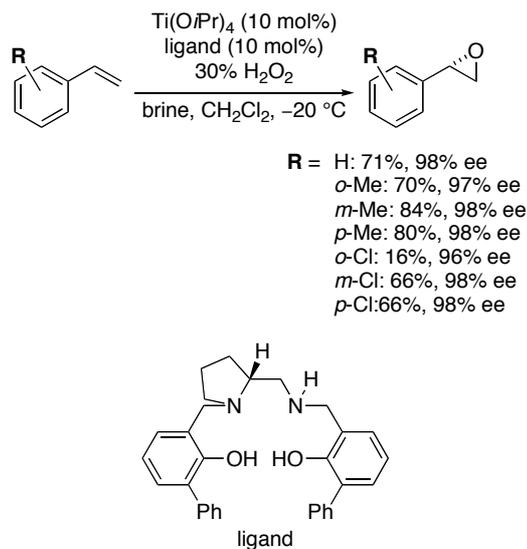


図4 チタン錯体を用いた不斉エポキシ化の概要

本エポキシ化反応は、スチレン類だけでなく、シス-二置換共役オレフィンの不斉エポキシ化へも適用可能であり、ある程度広い基質適用範囲を有することが確認できた。例えば、1,2-ジヒドロナフタレンの不斉エポキシ化においては、対応するエポキシドを収率99%以上、エナンチオ選択性97%ee で得ることができる。

(3) プロリンより合成される新規配位子を有する金属錯体を触媒として用いた不斉反応の開発：上記(2)以外にも、プロリンより合成される新規サラレンおよびサラン配位子を有する金属錯体の不斉触媒作用の開拓に関する研究を行った。未発表データであるが、モリブデンサラレン錯体を用いたスルフィドの不斉酸化反応では、中程度ながらも60~70%ee のエナンチオ選択性が得られている(図5)。

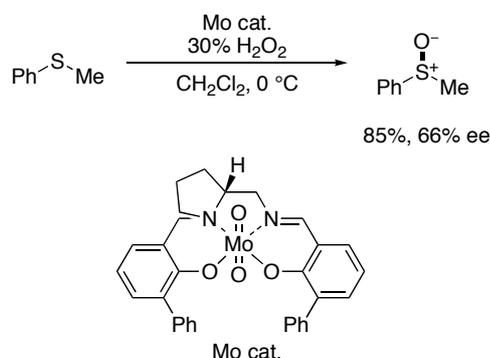


図5 モリブデンサラレン錯体を触媒として用いたスルフィドの不斉酸化反応

図1に示したような従来の光学活性なサラレン配位子を有するモリブデン錯体はほとんど不斉誘起を示さなかったことから、本結果はプロリンより合成される新規サラレン配位子特有の不斉誘起能を顕著に示す結果であるといえる。

## 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1件)

- ① 松本和弘、小熊卓也、香月 昂、Highly Enantioselective Epoxidation of Styrenes Catalyzed by Proline-Derived C<sub>1</sub>-Symmetric Titanium(salan) Complexes、Angewandte Chemie International Edition、査読有、40巻、2009、7432-7435

[学会発表] (計2件)

- ① 松本和弘、過酸化水素水を酸化剤として用いた不斉エポキシ化反応の開発、日本化学会第90春季年会(第24回若い世代の特別講演)、2010年3月26日、近畿大学、東大阪
- ② 松本和弘、沢田勇二、小熊卓也、嶋田裕也、近藤章一、小原義夫、香月 昂、チタン触媒による過酸化水素水を酸化剤に用いた不斉エポキシ化反応の開発、第51回天然有機化合物討論会、2009年10月7日、名古屋市公会堂、名古屋

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

松本 和弘 (MATSUMOTO KAZUHIRO)  
九州大学・大学院理学研究院・助教  
研究者番号：40512182