

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21750041

研究課題名(和文) ジアゾカルボニル化合物の反応特性を利用した効率的分子変換法の開発

研究課題名(英文) Exploitation of the unique reactivity of diazocarbonyl compounds for the development of practical synthetic methods

研究代表者

橋本 卓也 (HASHIMOTO TAKUYA)

京都大学・大学院理学研究科・助教

研究者番号：20437198

研究成果の概要(和文)：本若手研究(B)においては、 α -置換ジアゾカルボニル化合物という反応性に富んだ化合物の反応性をうまく利用した有機合成法を探求することにより、既存の有機合成では構築困難または多段階合成が必要とされる有用化合物群の直接的合成法を発見することを目的とした。その成果として抗がん作用物質の部分骨格としてよく見られる炭素7員環化合物、 β -ケトカルボニル化合物およびアジリジンなどを効率的に合成する手法の開発に成功した。

研究成果の概要(英文)：This research project was aimed at the development of novel synthetic methods based on the use of α -diazocarbonyl compounds, as it was anticipated to reveal straightforward ways for the preparation of complex molecules. This study led to the finding of novel synthetic methods for valuable synthetic building blocks, such as seven-membered carbocycles, β -keto carbonyl compounds and aziridines, which are commonly seen in anticancer drugs and other biologically active materials.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：4602

キーワード：ジアゾ化合物、酸触媒、触媒的不斉合成

1. 研究開始当初の背景

ジアゾアルカン的一种であるジアゾカルボニル化合物は、その取扱いの容易さおよび各種触媒存在下での優れた反応性から種々の有機合成に用いられている。その代表的な反応形式としては、遷移金属錯体との反応によって脱窒素とともに生じる金属カルベノイド種を利用したシクロプロパン化反応や炭素-水素結合に対する挿入反応が知られ、精

密有機合成の実現に重要な役割を果たしている。一方、ジアゾカルボニル化合物は、酸触媒によって活性化された種々の求電子剤と反応させた場合求核剤として作用し、その結果多様な化合物へと誘導されることが知られている。しかしながらこの性質を利用した有機合成はその反応制御の難しさからほとんど研究されていない状況にあった。特に α 位に置換基を有するジアゾカルボニル化

合物については我々が本若手研究(B)の申請以前に一報研究成果を報告していたのみであった。

2. 研究の目的

そこで研究代表者はこの未開拓な研究領域を探索することにより、既存の有機合成では困難または多段階合成を要した鍵化合物を容易に合成する手法を発見することを目的とする。ジアゾカルボニル化合物を用いた酸触媒反応は、必要とされる基質・触媒の入手容易さ、副生成物が窒素のみである点など汎用される有機反応になるために必要な条件をすべて兼ね備えている。

3. 研究の方法

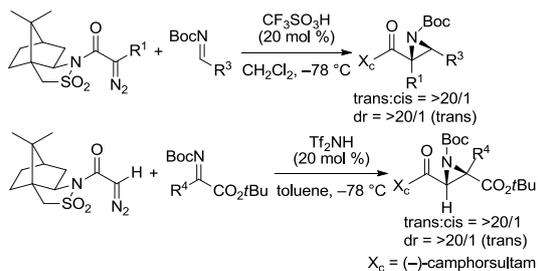
まずジアゾカルボニル化合物の反応性に関する理解を広げるため種々の求電子剤とジアゾカルボニル化合物との酸触媒反応を検討する。求電子剤としてはアルデヒド、ケトン、イミンなどを選び、反応条件、基質の官能基および触媒の作用を調節することにより目的とする化合物を選択的に合成する手法を確立する。その後、発見した手法を現代有機化学の粋である触媒的不斉合成法へと展開することにより、実践的な合成法として昇華させる。

4. 研究成果

(1) N- α -ジアゾアシルカンファーサルタムとイミンを用いた三置換アジリジンの不斉合成法の開発

(雑誌論文1、2、4、学会発表1、6)

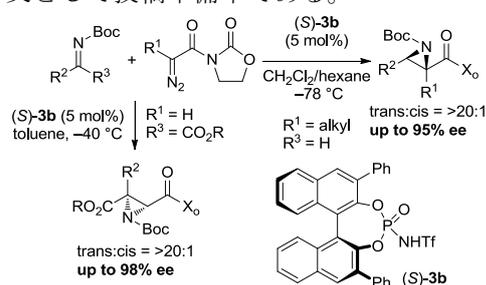
三置換アジリジンは、込み入った立体化学を有する化合物を構築する際の鍵中間体として高い有用性がある。しかしながらこれら化合物を、立体化学を制御しつつ単段階で合成する手法はこれまで知られていなかった。研究代表者のグループでは α -置換ジアゾカルボニル化合物とアジリジンという基質の組み合わせに対し酸触媒を添加することによる同化合物群の立体選択的合成法を見出した。また同手法によって得られる化合物の多様性を拡張するため、ケチミンに対する α -無置換ジアゾカルボニル化合物の組み合わせによる三置換アジリジンの合成法も併せて開発した。



(2) キラルプレステッド酸触媒を用いた三置換アジリジンの触媒的不斉合成

(学会発表2)

上記成果によって不斉補助基を利用した三置換アジリジンの高立体選択的合成法を確立した。その展開として光学活性酸触媒を用いたより効率的な触媒的不斉三置換アジリジン合成法の開発を行った。触媒としては山本らによって開発されたキラルホスホリミドを強いプレステッド酸として用いることにより、極めて優れたエナンチオ選択性で目的化合物を得ることに成功した。なおこのようなすべて異なる置換基を有する三置換アジリジンを触媒的不斉合成にて構築した報告はこれまでなく、複雑な骨格の優れた合成法といえる。現在アメリカ化学会誌に論文として投稿準備中である。



(3) N- α -ジアゾアシルカンファーサルタムとアルデヒドを用いた α -アルキル- β -ケトカルボニル化合物の立体選択的合成

(雑誌論文5)

アルデヒドとジアゾ酢酸エステルとの酸触媒反応はRoskamp反応として知られ、広く有機合成に用いられている。しかしながらこの反応において α -置換ジアゾカルボニル化合物を用いて不斉中心を有する α -アルキル- β -ケトカルボニル化合物の合成法へと展開した報告はなかった。研究代表者らは同法の実現によって得られる化合物が簡単な誘導化により、最も多用される有機合成法の一つであるアルドール反応生成物の等価体を与えるという点に着目し、研究を行った。その結果N- α -ジアゾアシルカンファーサルタムとアルデヒドを酸触媒存在下作用させることにより、目的化合物を高収率高立体選択的に構築できることを見出した。

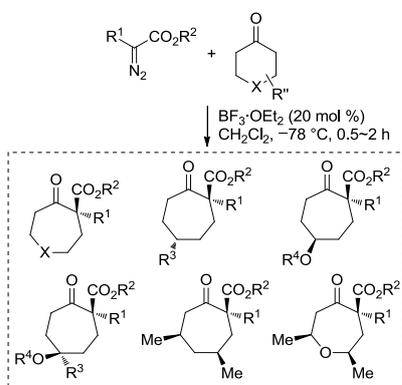


なお同報告に影響された研究として中国のFeng教授らは同法の触媒的不斉合成への展開を2010年アメリカ化学会誌に報告している。

(4) 直截的 Tiffeneau-Demjanov 型環拡大反応による四置換炭素を有する七員環化合物のジアステレオ選択的合成

(雑誌論文6)

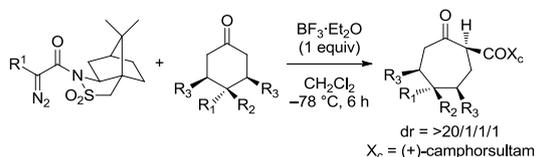
α -置換ジアゾカルボニル化合物に対して酸触媒によって活性化された環状ケトンを用いた場合、炭素骨格の転位を伴って環拡大反応が起こり四級炭素を有する環拡大生成物を与えると考えられる。しかしながらこのような手法は検討がなされておらず、実現可能性は全く不明であった。研究代表者はこの可能性を追求したところ、対称置換シクロヘキサノン類の非対称化を伴ったジアステレオ選択的環拡大反応(直截的 Tiffeneau-Demjanov 型環拡大反応)の開発に至った。これら複数の置換基を有する七員環化合物は生理化合物などによくみられる構造である。



(5) 環拡大を利用した α -水素を持つ環状 β -ケトカルボニル化合物の立体選択的構築

(雑誌論文3、学会発表5)

上記研究によって明らかとなった非対称化を伴った環拡大反応を、 α -無置換ジアゾカルボニル化合物と対称置換シクロヘキサノン類の環拡大反応へと応用した。本法においてはN- α -ジアゾアセチルカンファーサルタムを用いることにより α -水素を持つ環状 β -ケトカルボニル化合物を α 位の立体化学を損なうことなく構築することに成功している点が特色である。

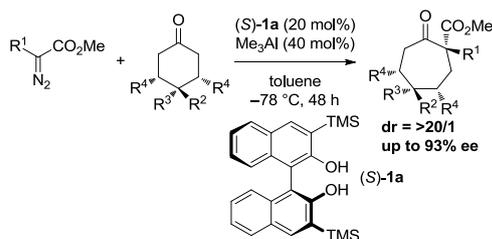


(6) キラルアルミニウムルイス酸触媒を用いた立体選択的環拡大反応の開発

(学会発表3)

上記2つの研究成果を踏まえ、同法の触媒的不斉合成への展開を試みた。本研究開発にお

ける困難な点としては、通常プロキラリティーを有する化合物を光学活性酸触媒が活性化するのに対し、シクロヘキサノンというプロキラリティーを有さない基質を触媒が活性化し、触媒の微妙な立体効果のみによって近づいてくるジアゾカルボニル化合物の立体制御を行わなければならない点が挙げられる。このような潜在的問題点にも関わらず、ビナフトール誘導体と AlMe_3 の複合錯体を用いることにより高エナンチオ選択的に同反応を進行させることに成功した。同成果は現在アメリカ化学会誌にて改訂中である。



またこれら(1)-(6)の研究成果が総合的に評価され、研究代表者は第91回日本化学会春季年会(2011年3月28日、学会発表4)における若い世代の特別講演に招待された。

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6件)

(1) Hashimoto, T., Yamamoto, K. Maruoka, K. Development of a Practical Synthetic Method for N-tert-Butoxycarbonyl α -Ketimino Esters. *Chem. Lett.* **40**, 326-327 (2011). 査読有

(2) Hashimoto, T., Nakatsu, H., Yamamoto, K., Watanabe, S., Maruoka, K. Asymmetric trisubstituted aziridination of aldimines and ketimines using N- α -diazoacyl camphorsultams. *Chem. Asian J.* **6**, 607-613 (2011). 査読有

(3) Hashimoto, T., Naganawa, Y., Maruoka, K. Desymmetrizing asymmetric ring expansion: Stereoselective synthesis of 7-membered cyclic β -keto carbonyl compounds with an α -hydrogen. *Chem. Commun.* **46**, 6810-6812 (2010). 査読有

(4) Hashimoto, T., Nakatsu, H., Watanabe, S. Maruoka, K. Stereoselective synthesis of trisubstituted aziridines with N- α -diazoacyl camphorsultam. *Org. Lett.* **12**, 1668-1671 (2010). 査読有

(5) Hashimoto, T., Miyamoto, H., Naganawa, Y., Maruoka, K. Stereoselective

synthesis of α -alkyl- β -keto imides via asymmetric redox C-C bond formation between α -alkyl- α -diazocarbonyl compounds and aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 11280-11281 (2009). 査読有

(6) Hashimoto, T., Naganawa, Y. Maruoka, K. Stereoselective construction of seven-membered rings with an all-carbon quaternary center by direct Tiffeneau-Demjanov-type ring expansion. *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 6614-6617 (2009). 査読有

[学会発表] (計 11 件)

(1) 山本 久美子、橋本 卓也、丸岡 啓二 (A 講演) N-Boc 保護ケチミノエステルの新規合成法の開発と三置換アジリジン化反応への応用 日本化学会 91 春季年会、神奈川大学 (神奈川)、2011 年 3 月 26 日～3 月 29 日

(2) 中津 大貴、橋本 卓也、丸岡 啓二 (A 講演) キラルプレンステッド酸を用いた触媒的不斉三置換アジリジン合成法の開発 日本化学会 91 春季年会、神奈川大学 (神奈川)、2011 年 3 月 26 日～3 月 29 日

(3) 永縄 友規、橋本 卓也、丸岡 啓二 (A 講演) キラルアルミニウムルイス酸触媒を用いた立体選択的環拡大反応の開発 日本化学会 91 春季年会、神奈川大学 (神奈川)、2011 年 3 月 26 日～29 日

(4) 橋本 卓也 (若い世代の特別講演) ジアゾカルボニル化合物を利用した酸触媒反応の展開 日本化学会 91 春季年会、神奈川大学 (神奈川)、2011 年 3 月 26～3 月 29 日

(5) 永縄 友規、橋本 卓也、丸岡 啓二 環拡大を利用した α -水素を持つ環状 β -ケトカルボニル化合物の立体選択的構築 (A 講演) 日本化学会 90 春季年会、近畿大学 (大阪)、2010 年 3 月 26 日～3 月 29 日

(6) 中津 大貴、橋本 卓也、丸岡 啓二 N- α -ジアゾアシルカンファーサルタムを用いた不斉三置換アジリジン化反応の開発 (A 講演) 日本化学会 90 春季年会、近畿大学 (大阪)、2010 年 3 月 26 日～3 月 29 日

[その他]

ホームページ

<http://kuchem.kyoto-u.ac.jp/yugo/index.html>

6. 研究組織

研究代表者

橋本 卓也 (HASHIMOTO TAKUYA)

京都大学・大学院理学研究科・助教

研究者番号：20437198