

平成23年5月6日現在

機関番号：15301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2009～2010

課題番号：21850020

研究課題名（和文）多成分連結反応を活用する新規キラルDMAPの開発

研究課題名（英文）Development of Novel Chiral DMAP by Multicomponent Reactions

研究代表者

萬代 大樹 (MANDAI HIROKI)

岡山大学・大学院自然科学研究科・助教

研究者番号：60534427

研究成果の概要（和文）：

DMAP 2位にホルミル基をもつ基質に対して、キラルアミンを用いるジアステレオ選択的 Petasis 反応を試みたが、ジアステレオ選択性は若干発現するものの満足のいく結果は得られなかった。一方、DMAP の3位にホルミル基をもつアルデヒド、アミノ酸、イソシアニドを用いる Ugi 反応を試みたところ、高ジアステレオ選択的に反応が進行し、キラル側鎖をもつ DMAP 触媒を合成することができた。本触媒機能の評価を行ったところ、中程度のエナンチオ選択性を示し、不斉求核触媒としての可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Diastereoselective Petasis reaction of 4-(dimethylamino)-2-pyridinecarbaldehyde was examined by using chiral amine. Diastereoselectivity was slightly observed. On the other hand, the Ugi reactions of 4-(dimethylamino)-3-pyridinecarbaldehydes with DMAP-based aldehyde, α -amino acid, and isocyanide, affording desired chiral DMAP catalyst with high diastereoselectivities. The kinetic resolution of secondary alcohols using thus obtained chiral DMAP is also examined.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,060,000	318,000	1,378,000
2010年度	990,000	297,000	1,287,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,050,000	615,000	2,665,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：多成分連結反応，不斉求核触媒，DMAP，不斉触媒，Petasis 反応，Ugi 反応

1. 研究開始当初の背景

天然生理活性天然物や光学活性化合物を合成する上で、不斉炭素を効率的に合成することができる方法の開発は年々重要性を増してきている。特に有機化合物を“不斉触媒”として利用できる有機分子触媒は重金属などの有毒な廃棄物を生成しないため環境に優しく、注目を浴びている。

アルコールの速度論的光学分割反応などに用いられるキラル DMAP は、通常 Selectivity Factor (s)といわれる値を基に評価され、s 値が 20 以上のものが高選択的な触媒とされている。

これまでに報告されている触媒は特定の基質に対してのみ高活性・高選択性を示すが、すべての基質に対しては万能ではなく、汎用的な触媒としては程遠い。例えば、Spivey らの軸不斉をもつ触媒は一つの基質において $s=24$ しか示されておらず、その基質一般性への応用は示されていない。Campbell らのプロリン由来の触媒は7種類の基質に対して $s=1.1-18.8$ 、また Fuji らのプロリン由来の触媒は 11 種類の基質に対して $s=4.7-12.3$ が発現しているが、これらの触媒の中で、10 を超えるのは一つの基質の場合に限られてしまう。さらに、Fu らによって開発されたフェロセン由来の触媒は、10 種類の基質に対して $s=12-51$ を示し、4 つのキラル DMAP の例の中では高い選択性を示すが、フェネチルアルコール由来の基質に限られてしまう。

2. 研究の目的

医薬品や生理活性化合物を合成する上で、光学活性炭素中心をいかに効率よく構築するかが鍵となる。不斉触媒反応を円滑に進行さ

せる触媒として、有機分子触媒と呼ばれる触媒が知られている。これは光学活性な有機化合物そのものが触媒として反応を促進するものであり、重金属などを含まないため、環境に優しい触媒として近年注目を集めている。本研究では、容易に合成できる活性の高い有機分子触媒の開発を目指す。これまでに報告されている不斉求核触媒のほとんどが触媒合成過程において、煩雑な操作が含まれており、また光学分割や HPLC 分取を経ることで光学的に純粋な触媒を得ることが必須となっている。そのため、触媒合成における経済的・時間的な負担は大きいと、商業プロセスに利用できる触媒は知られていない。また、触媒の構造を電子的・立体的にチューニングすることは容易ではなく、その改善法が望まれている。こういった背景のもと、高活性・高選択的なキラル DMAP を安価かつ大量に供給できる手法の開発が強く望まれる。

3. 研究の方法

有用な有機分子創製を目指して、Petasis反応あるいはUgi反応を利用してワンポット1工程で4-(ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)の2位あるいは3位に不斉場を構築し、不斉有機触媒を合成することを計画した。

(1) Petasis反応によるキラルDMAP合成：DMAPのような芳香族アルデヒドに対するPetasis反応の報告例はほとんどないため、DMAPの2位あるいは3位にホルミル基を有する基質に対して、Petasis反応を行うことができるか不明であった。そこでまずはモデル基質として、2-ピリジンカルバルデヒドを選び、Petasis反応が進行するかどうか検討を行うことにした。この実験でPetasis反応が進行す

る最適な条件を見出すことが出来れば、DMAP由来のアルデヒドに適用できると考えた。そこで以下の二点に焦点を絞り、研究を行った。① 2-ピリジンカルバアルデヒドをモデル基質として、Petasis反応の検討を行ない、まずは芳香族アルデヒドを基質として用いるPetasis反応の開発を目指す② ①での実験結果を元に、Petasis反応の生成物そのものが不斉求核触媒となりうるDMAP 2位にホルミル基をもつ基質についても検討を行い、不斉求核触媒を合成できるか検討を行った。

(2) Ugi反応によるキラルDMAP合成：① DMAPの2位にホルミル基をもつアルデヒド、 α -アミノ酸、イソシアニドを用いるUgi反応の検討を行った。② DMAPの3位にホルミル基をもつアルデヒドを基質として、ジアステレオ選択的Ugi反応の検討を行った。

4. 研究成果

(1) Petasis反応によるキラルDMAP合成：DMAPのような芳香族アルデヒドに対するPetasis反応の報告例はほとんどないため、DMAPの2位あるいは3位にホルミル基を有する基質に対して、Petasis反応を行うことができるか不明であった。そこで2-ピリジンカルバアルデヒドをモデル基質として、Petasis反応の検討を行った。その結果、アルデヒド、アミン、ビニルボロン酸を反応基質として、アセトニトリル溶媒中加熱還流することで目的とする付加体を高収率で得られることを見出した。そこで次にジアステレオ選択的にPetasis反応を行うことを考え、種々のキラルアミンを用いて反応を試みたが、目的物は得られるもの付加体のジアステレオ選択性は発現しなかった。一方、上記で見出した最適条件下のもと、Petasis反応の生成物そのものが不斉求核触媒となりうるDMAP 2位にホルミル基をもつ基質についても検討を行った。その

結果、不斉源としてキラルアミンを用いた場合、ジアステレオ選択性は若干発現するものの、副生成物の生成が認められ、望みとする付加体の単離収率が低下することも明らかになった。

(2) Ugi反応によるキラルDMAP合成：DMAPの2位にホルミル基をもつアルデヒド、 α -アミノ酸、イソシアニドを用いるUgi反応を試みたところ、目的物のジアステレオ選択性は発現しないものの、Ugi付加体を高収率で得ることができた。さらに検討を進めたところ、DMAPの3位にホルミル基をもつアルデヒドを基質とした場合に、収率は中程度ながら高ジアステレオ選択的Ugi反応が進行し、キラル側鎖をもつDMAP触媒を合成することができた。ここで得られた不斉DMAP触媒を用いて、二級アルコール類の速度論的光学分割反応を試みたところ、中程度ながらエナンチオ選択性が発現することが明らかになった。これは、Ugi反応で合成した不斉DMAPが不斉触媒として機能していることを示唆している。今後は、さらなる触媒機能の向上を目指して、触媒構造を変えることで、高いエナンチオ選択性を発現できる実用的な触媒になるものと期待している。

このように、4種類の有機化合物を混ぜるのみで、複雑な骨格をもつ不斉求核触媒を作り出すことができ、一工程で合成できる不斉有機分子触媒は知られていない。また、特別なノウハウを必要としない簡単な操作で、一工程で不斉触媒合成ができるのが従来の不斉触媒と比べて大きな利点となっている。本触媒合成において、反応基質の組み合わせを変えるだけで、多種多様な構造をもつ触媒を合成することが可能である。これは従来の不斉有機分子触媒に見られない特筆すべき特長である。本研究の結果は、不斉触媒反応の分野において新たな可能性を開くとともに、有機合

成化学の分野における触媒開発の発展に貢献するものと期待している。

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1件)

- ① 萬代大樹, 室田鏡太, 酒井貴志, An improved protocol for Petasis reaction of 2-pyridinecarbaldehydes, Tetrahedron Letters, 査読有, 51巻, 4779-4782. (2010)

[学会発表] (計2件)

① 萬代大樹, 室田鏡太, 酒井貴志, 芳香族アルデヒドを用いるペタシス-ボロン酸マンニッヒ反応の開発, 日本化学会第90春季年会, 2010年3月28日, 近畿大学本部キャンパス

② 萬代大樹, 室田鏡太, 酒井貴志, 芳香族アルデヒドを用いるペタシスボロン酸マンニッヒ反応の開発, 第36回有機典型元素化学討論会, 2009年12月11日, とりぎん文化会館

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

萬代大樹 (MANDAI HIROKI)

岡山大学・大学院自然科学研究科・助教

研究者番号: 60534427

