

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月15日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22750093

研究課題名（和文）新規二官能性キラル相間移動触媒の創製と環境調和型不斉合成反応への応用

研究課題名（英文）Development of Novel Chiral Bifunctional Phase-Transfer Catalyst and Its Application to Environmentally Benign Asymmetric Reactions

研究代表者

白川 誠司（SHIRAKAWA SEIJI）

京都大学・大学院理学研究科・准教授

研究者番号：60459865

研究成果の概要（和文）：キラル相間移動触媒を用いた不斉合成反応は、医薬品中間体を効率的に合成するための強力な手法として注目を集めているが、本反応を実施するための有効なキラル相間移動触媒の例は未だ限られている。本研究では、二官能性触媒デザインという新たな触媒設計のコンセプトを基に新規触媒を開発し、本触媒を利用することで、医薬品中間体などの有用化合物の効率的合成法を確立した。

研究成果の概要（英文）：Asymmetric phase-transfer reaction is a powerful method for the efficient synthesis of biologically active compounds. Although many examples of chiral phase-transfer catalysts have been reported, truly efficient chiral phase-transfer catalyst is still limited. In this research, we have developed novel bifunctional phase-transfer catalysts for the asymmetric synthesis of useful compounds in drug development.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2010年度 | 1,700,000 | 510,000 | 2,210,000 |
| 2011年度 | 1,500,000 | 450,000 | 1,950,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,200,000 | 960,000 | 4,160,000 |

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：不斉合成、有機触媒、相間移動触媒、環境調和型反応、触媒開発、原子効率

1. 研究開始当初の背景

近年、環境調和型の反応開発という社会的要請に呼応する新たな研究領域として、非金属型触媒である有機分子触媒の開発が注目を集めている。過去10年にわたり、精密に分子設計された有機触媒に関する研究が活発に行われ、有機合成反応開発における新たな領域を切り開いた。本研究代表者は、キラル有機触媒のもつ潜在能力の高さに早くから注目し、その開発研究を活発に行ってきた。

中でも、デザイン型キラル相間移動触媒を用いた実用的不斉合成反応の開発に力を注ぎ、多くの実用的反応開発に成功した。実際、本研究代表者らが開発した高活性キラル相間移動触媒は、その実用性の高さが広く認識され、これを用いた光学活性 α -アミノ酸合成が工業的規模で行われている。前述の例のように、キラル相間移動触媒を用いた不斉合成反応の開発はいくつかの研究グループにより非常に活発に行われているが、高選択性お

よび高活性を実現した実用的反応系の例は、依然限られており、より広範な不斉合成反応に適用可能な新規高活性キラル相間移動触媒の開発が強く望まれていた。

2. 研究の目的

広範な不斉合成反応に適用可能な高活性触媒の創製を目指し、二官能性触媒という新たな触媒設計のコンセプトを基に、新規触媒の開発を行う。また、開発した触媒を様々な不斉合成反応へと適用し、効率的有用化合物合成法を確立する。

3. 研究の方法

触媒骨格に水酸基を導入した二官能性相間移動触媒(S)-1を用いた不斉合成反応の開発を行う。触媒(S)-1は、ピナフル誘導体とハロゲン化アリール(Ar-Br)および第二級アミン(HNR₂)を組み合わせることで合成できる。このためAr基およびアミン上のR基を様々なものに置き換えることが可能であり、コンビナトリアルアプローチにより多様な触媒を効率的に合成することができる(図1)。

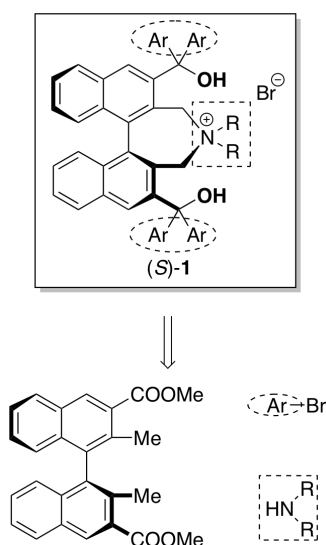


図1

次にこれら触媒ライブラリーを利用した、不斉合成反応の開発を行う。近年我々が見出した、塩基を用いない中性条件下で進行する環境調和型反応系へ本触媒を適用し、実用的有用化合物合成法を確立する。

4. 研究成果

(1) ニトロオレフィンの不斉アミノ化反応

アミン求核剤を用いたニトロオレフィンの不斉アミノ化反応は、有用なキラルビルディングブロックである光学活性1,2-ジアミン化合物前駆体合成の有力な方法である。しかし、キラル相間移動触媒を用いた本反応は未だ達成されておらず、その開発が強く望まれていた。コンビナトリアルアプローチによ

り合成した二官能性キラル相間移動触媒ライブラリーを本反応に適用したところ、触媒(S)-1aが本反応に非常に有効である事を見出した。本反応は、塩基を用いない中性条件下、水を主とした溶媒中、室温で実施できる環境調和型の理想的な反応系である。また、触媒(S)-1aは非常に高活性であり、わずか0.05 mol %の触媒(S)-1aを用いるのみで、反応は円滑に進行し、目的生成物を高立体選択的に与えた(図2)。

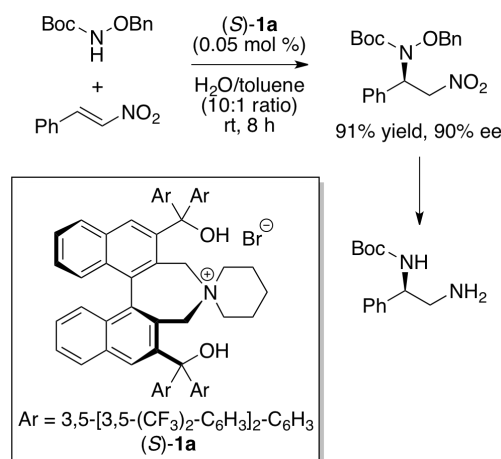


図2

(2) α, α -二置換アミノ酸誘導体の不斉合成

次に、二官能性キラル相間移動触媒を、医薬品開発において重要なキラルビルディングブロックである α, α -二置換アミノ酸誘導体の合成へと応用した。生理活性天然物に見られる構造の構築を目指し、ニトロエステルのマレイミドに対する不斉共役付加反応について検討した。本反応には二官能性キラル相間移動触媒(S)-1bが有効であり、目的とする骨格を高立体選択的に構築する事が出来た(図3)。

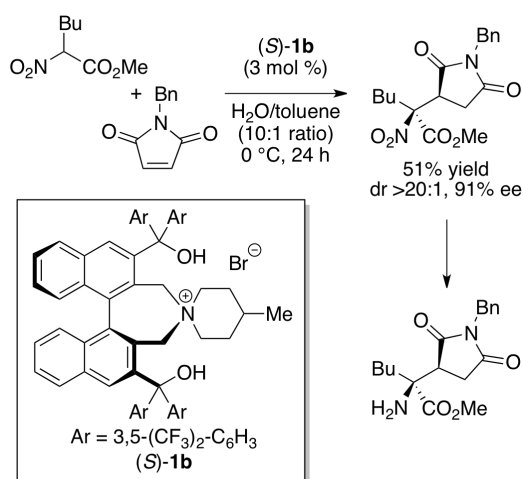


図3

また、本反応開発の過程で反応中間体のX線結晶構造解析に成功し、本反応における二

官能性触媒デザインの重要性を明らかにする事が出来た(図4)。

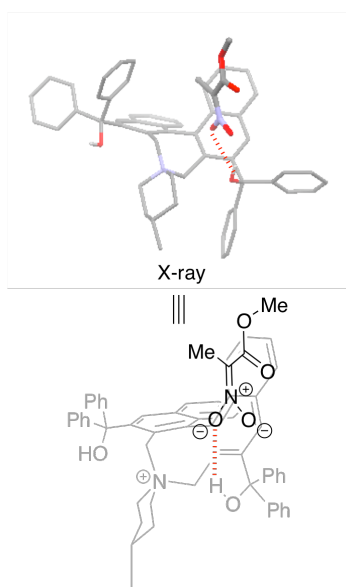


図4

(3) α -アルキルセリン誘導体の合成

さらに、二官能性キラル相間移動触媒を用いた α -アルキルセリン誘導体の効率的合成法の開発を行った。前述のニトロエステルの不斉共役付加反応の成功を受け、ニトロエステルとホルムアルデヒドの直截的アルドール反応を利用し、 α -アルキルセリン誘導体の不斉合成を試みた。本反応には二官能性キラル相間移動触媒(S)-1cが非常に有効であり、わずか0.1 mol%の触媒(S)-1cを用いるのみで反応は円滑に進行し、目的の α -アルキルセリン誘導体を高エナンチオ選択的に与えた。

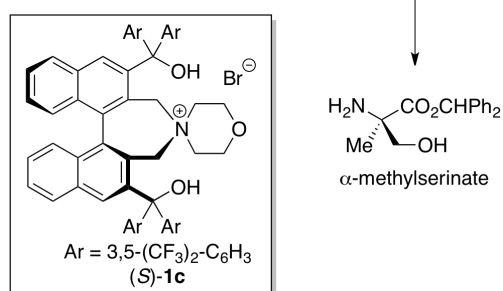
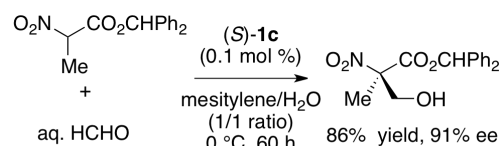


図5

本研究では、新規二官能性キラル相間移動触媒を開発し、これを環境調和型不斉合成反応系に適用する事で、有用化合物の効率的合成手法を確立する事が出来た。今後本触媒反応系を更なる不斉合成反応へと応用すると

ともに、本触媒開発で得た知見を活かし、更なる高活性相間移動触媒の開発へと繋げていきたい。

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7件)

1. Shirakawa, S.; Liu, Y.; Usui, A.; Maruoka, K. “Efficient Asymmetric Synthesis of a Bicyclic Amino Acid as a Core Structure of Telaprevir” *ChemCatChem* **2012**, *4*, Early View. (DOI: 10.1002/cctc.201200081) (査読有)
2. Shirakawa, S.; Ota, K.; Terao, S. J.; Maruoka, K. “The Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction of α -Substituted Nitroacetates with Aqueous Formaldehyde under Base-Free Neutral Phase-Transfer Conditions” *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, Advanced Article. (DOI: 10.1039/C2OB07193B) (査読有)
3. Shirakawa, S.; Liu, K.; Maruoka, K. “Catalytic Asymmetric Synthesis of Axially Chiral *o*-Iodoanilides by Phase-Transfer Catalyzed Alkylations” *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 916 - 919. (DOI: 10.1021/ja211069f) (査読有)
4. Wang, L.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. “Asymmetric Neutral Amination of Nitroolefins Catalyzed by Chiral Bifunctional Ammonium Salt in Water-Rich Solvent” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5327 - 5330. (DOI: 10.1002/anie.201101307) (査読有)
5. Shirakawa, S.; Terao, S. J.; He, R.; Maruoka, K. “Diastereo- and Enantioselective Conjugate Addition of α -Substituted Nitroacetates to Maleimides under Base-Free Neutral Phase-Transfer Conditions” *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10557-10559. (DOI: 10.1039/c1cc14043d) (査読有)
6. Shirakawa, S.; Liu, K.; Ito, H.; Le, T. N.; Maruoka, K. “Phase-Transfer Catalyzed Asymmetric Synthesis of 1,1-Disubstituted Tetrahydroisoquinolines” *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2614-2618. (DOI: 10.1002/adsc.201100269) (査読有)
7. Shirakawa, S.; Liu, K.; Ito, H.; Maruoka, K. “Catalytic Asymmetric Synthesis of 1,1-Disubstituted Tetrahydro- β -carbolines by

Phase-Transfer Catalyzed Alkylations”
Chem. Commun. **2011**, 47, 1515-1517.
(DOI: 10.1039/c0cc04447d) (査読有)

[学会発表] (計 10 件)

1. Shirakawa, S. “Base-Free Neutral Phase-Transfer Reaction System” Second International Collaborative and Cooperative Chemistry Symposium, The University of Queensland, Queensland, Australia, 2011.10.31-11.2 (招待講演).
2. Shirakawa, S.; Liu, K.; Ito, H.; Le, T. N.; Maruoka, K. “Phase-Transfer Catalyzed Asymmetric Synthesis of 1,1-Disubstituted Tetrahydro- β -carboline and Tetrahydroisoquinolines” The 7th International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-7), Maiko Villa Kobe, Kobe, Japan, 2011.10.9-10.
3. 白川誠司, “キラル相間移動触媒反応の新展開 -塩基を用いない中性条件下での環境調和型キラル相間移動触媒反応-” 社団法人 新化学技術推進協会 先端化学・材料技術部会 講演会, 新化学技術推進協会会議室, 東京, 2011.6.30 (招待講演).
4. Liu, K.; Ito, H.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. “Asymmetric Phase-Transfer-Catalyzed Construction of Quaternary Carbon Center in Chiral Cyclic Amines” 5th *ChemComm* International Symposium, Kyoto University, Kyoto, Japan, 2011.5.16.
5. Terao, S. J.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. “Phase-Transfer Catalyzed Diastereo- and Enantioselective Conjugate Additions of α -Substituted Nitroacetates to Maleimides under Neutral Conditions” 5th *ChemComm* International Symposium, Kyoto University, Kyoto, Japan, 2011.5.16.
6. Wang, L.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. “Asymmetric Neutral Amination of Nitroolefins Catalyzed by Chiral Bifunctional Ammonium Salt in Water-Rich Solvent” 5th *ChemComm* International Symposium, Kyoto University, Kyoto, Japan, 2011.5.16.
7. Shirakawa, S.; Wang, L.; He, R.; Maruoka, K. “Development of a Base-Free Chiral Phase-Transfer Reaction System” The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2010), Honolulu, Hawaii, USA, 2010.12.15-20.
8. Liu, K.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. “Practical Enantioselective Synthesis

of Optically Active 1,1-Disubstituted Tetrahydro- β -carboline by Phase-Transfer-Catalyzed Alkylation” The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2010), Honolulu, Hawaii, USA, 2010.12.15-20.

9. Terao, S. J.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. “Phase-Transfer Catalyzed Enantioselective Conjugate Additions of α -Nitro Esters to Maleimides under Neutral Conditions” The 6th International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-6), Maiko Villa Kobe, Kobe, Japan, 2010.10.23-24.
10. Shirakawa, S.; Wang, L.; He, R.; Maruoka, K. “Development of a Base-Free Chiral Phase-Transfer Reaction System” The 6th International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-6), Maiko Villa Kobe, Kobe, Japan, 2010.10.23-24.

[図書] (計 3 件)

1. Shirakawa, S.; Maruoka, K. “Phase-Transfer Catalysis: Non-Natural-Product-Derived PTC” In *Science of Synthesis: Asymmetric Organocatalysis 2*; Maruoka, K. ed.; Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart·New York, 2012; Chapter 2.3.2, pp 551-599.
2. Shirakawa, S.; Maruoka, K. “Asymmetric α -Functionalization of Carbonyl Compounds and Alkylation of Enolates” In *Science of Synthesis: Water in Organic Synthesis*; Kobayashi, S. ed.; Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart·New York, 2012; Chapter 5.6, pp 601-615.
3. Shirakawa, S.; Maruoka, K. “Asymmetric Phase-Transfer and Ion Pair Catalysis” In *Catalytic Asymmetric Synthesis, 3rd ed*; Ojima, I. ed.; John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, 2010; Chapter 2C, pp 95-117.

[その他]

ホームページ等

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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

白川 誠司 (SHIRAKAWA SEIJI)

京都大学・大学院理学研究科・准教授

研究者番号: 60459865