

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 20 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790011

研究課題名(和文)協働型キラルカルベン配位子の創製と触媒的不斉合成反応への応用

研究課題名(英文)Development of Cooperative Chiral NHC Ligand and Catalytic Asymmetric Reactions

研究代表者

山田 健一 (Yamada, Ken-ichi)

京都大学・薬学研究科(研究院)・准教授

研究者番号：00335184

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：我々がこれまでに開発してきたキラルカルベン配位子の高機能化と、それに基づく新規触媒的不斉合成法の開発を目的として研究を行った。イミダゾリジン型キラルカルベン配位子の置換基の立体効果・電子効果に関する知見を得るとともに、鎖状アリリッククロリドのGrignard試薬によるアリル位置置換反応を高い選択性で達成することに成功した。また、スルホニル基転位を伴う環形成反応、光学活性シクリトール類の合成法、アルコール類の速度論的光学分割法などの開発に成功した。また、本反応の選択性と反応速度が安息香酸誘導体の添加によって飛躍的に向上することを見いだした。

研究成果の概要(英文)：To improve the chiral NHC ligand that we developed, steric and electronic effects of substituents were examined. As a result, selectivity in allylic substitution of 1-alkenyl chloride with aryl Grignard reagents was significantly enhanced. In addition, a new cyclization reaction, chiral cyclit of syntheses, kinetic resolution of secondary alcohols were achieved.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：触媒的不斉合成 キラルカルベン配位子

1. 研究開始当初の背景

生理活性を有する化合物の多くはキラリティーを有する有機化合物であり、その両エナンチオマーは生体分子によって厳密に認識され、通常それぞれが異なる生理活性を示す。近年承認される医薬品の中にしめるキララな化合物の割合は年々増加傾向にあり、キララな化合物のエナンチオマーを作り分ける技術、すなわち不斉合成法はますます重要性が増している。省資源の観点からも触媒を用いてエナンチオマーを作り分ける合成法、すなわち触媒的不斉合成法の開発は重要な研究課題である。これまでも優れた触媒的不斉合成法は多数報告されているが、従来型の非触媒的手法を全て触媒的手法に置き換えるには至っていない。

新規触媒的不斉合成法を開発するにあたって鍵となるのは新規触媒分子の創製である。近年、含窒素複素環カルベン、すなわち N-heterocyclic carbene (NHC) は遷移金属に対する配位子、もしくは分子触媒として注目を浴びている。我々は反応のエナンチオ選択性を制御する不斉配位子としてキララ NHC に興味を持ち、独自の分子設計に基づくキララ NHC の創製研究を行ない、既にキララジアミンから合成したイミダゾリニウムイリド型キララ NHC を開発していた。このキララ NHC とヨウ化銅から発生させたキララ銅錯体を触媒として用いると、アリールグリニャール反応剤による臭化アリール類のアリル位置置換反応が高エナンチオおよび位置選択的に進行し、分岐型生成物を高収率で与える。

2. 研究の目的

上記のアリールグリニャール反応剤による臭化アリール類のアリル位置置換反応では臭化アリール類の構造によって最適なベンズヒドリル基上の置換基が異なる。例えば、アリール置換型の場合 α -メチルベンズヒドリル基、直鎖型の場合 p -フッ素ベンズヒドリル基が良い結果を与えた。我々の NHC の特長はこのようなベンズヒドリル基上への置換基導入が比較的簡単に行える点である。そこで、ベンズヒドリル基上へ配位子もしくは Lewis・Brønsted 塩基として働く官能基を導入すれば反応の多点制御が可能となり、カルベンを高機能化できると期待した。また、1,2-ジフェニルエチレン部位にリンカーを導入して固相へ担持すれば反応点近傍への立体的な影響を最小限に留めることができ、触媒効率を低下させることなく繰り返し使用が容易な触媒を開発できると期待した。

3. 研究の方法

(1) ハード Lewis 塩基協働型キララカルベンの開発 1: ベンズヒドリル基のアリール基オルト位にメトキシ基を導入したキララ

NHC を合成する。合成した NHC を銅触媒による Grignard 反応剤やアルキル亜鉛の付加反応、置換反応へと適用する。

(2) ハード Lewis 塩基協働型キララ NHC の開発 2: ベンズヒドリル基のアリール基オルト位にヒドロキシ基を導入したキララカルベンを合成する。合成した NHC を銅もしくはロジウム触媒による有機ホウ素反応剤の付加反応、置換反応へと適用する。

(3) ソフト Lewis 塩基協働型キララ NHC の開発: ベンズヒドリル基のアリール基オルト位にビニル基を導入したキララカルベンを合成する。合成した NHC を遷移金属の配位子として用い、様々な反応に適用する。

(4) Brønsted 塩基協働型キララ NHC の開発: ベンズヒドリル基のアリール部位にアミノ基、グアニジル基などの Brønsted 塩基性を有する官能基を導入したキララカルベンを合成して、カルベン-銅錯体を Lewis 酸として用いるカルボニル化合物への求核反応剤の共役付加反応に適用する。求核種としては、活性メチレン化合物の他、チオール、アジド、アルコールなどのヘテロ原子求核剤も検討する。

(5) 固相担持型キララ NHC の開発: 以上から高い活性を有する NHC が見いだされれば、フェニル基の p -位にリンカーを導入してキララ NHC の固相担持を検討する。さらに、これまでに開発した触媒反応に適用し、その機能を評価する。

4. 研究成果

研究期間に以下の成果をあげた。

(1) イミダゾリジン型キララカルベン配位子の窒素上のベンズヒドリル基にトリメチルシリル基を導入する立体チューニングによって、一価銅を触媒とする鎖状アリリッククロリドの Grignard 試薬によるアリル位置置換反応のエナンチオ選択性を向上することに成功した。

(2) イミダゾリジン型キララカルベン配位子の炭素上のフェニル基にニトロ基を導入する電子チューニングによって、一価銅を触媒とする鎖状アリリッククロリドの Grignard 試薬によるアリル位置置換反応の位置選択性を向上することに成功した。

(3) イミダゾリン型カルベンを触媒とするスルホニル基転位を伴うスルホニルアルキノールのフラン環形成反応を見いだした。

(4) 上記スルホニル基転位を伴う環形成反応が含窒素複素環合成にも適用可能であることを見いだした。

(5) トリアゾリン型カルベンを用いるマンニトール由来ジアールのベンゾイン環化を利用し、キロイノシトールおよびミオイノシトールをそれぞれ選択的に合成することに成功した。鍵となるベンゾイン環化を効率良

く進行させるためにはキラルトリアズリン型カルベンを用いることが重要であった。

(6) 上記合成法を他の六炭糖由来ジアリドヒドへと適用し、様々な光学活性シクロトル誘導体合成法として一般化した。

(7) トランスシクロアルカンジオールラセミ混合物の速度論的光学分割を、トリアズリン型カルベンを触媒とし、アルファハロアルデヒドをアシル化剤とするアルコールのエステル化反応を用い、極めて高い選択性で実現することに成功した。本反応の選択性と反応速度は安息香酸誘導体の添加によって飛躍的に向上する。

以上のように当初狙ったキラル NHC の合成には至らなかったものの、キラル NHC を用いるいくつかの有用な反応と添加剤に関する興味深い知見を発見し公表することができた。今後は得られた知見をさらなる発展に活かしていく。

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 11 件) 全て査読有り

- ① 山田健一、Enhanced Rate and Selectivity by Carboxylate Salt as a Basic Co-catalyst in Chiral N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Asymmetric Acylation of Secondary Alcohols, J. Am. Chem. Soc., vol. 135, 2013, pp. 11485-11488, DOI: 10.1021/ja4055838
- ② 山田健一、Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Kinetic Resolution of Secondary Alcohols, Angew. Chem. Int. Ed., vol. 52, 2013, pp. 10227-10230, DOI: 10.1021/anie.201304281
- ③ 山田健一、Chemoselective Conversion of α -Unbranched Aldehyde to Amide, Ester, and Carboxylic Acid by NHC-Catalysis, Chem. Commun., vol. 48, 2012, pp. 145-147, DOI: 10.1039/c1cc15539c
- ④ 山田健一、Synthesis of 2,3,4,5-Tetra-substituted Pyrroles via a Base-Promoted Double Michael Reaction of Oxime-enoates with Nitroolefins, Tetrahedron Lett., vol. 54, 2013, pp. 4073-4075, DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.05.100
- ⑤ 山田健一、Critical Profiles of Chiral Diether-Mediated Asymmetric Conjugate Aminolithiation of Enoate with Lithium Amide as a Key to the Total Synthesis of (-)-Kopsinine, Tetrahedron, vol. 69, 2013, pp. 3264-3273, DOI: 10.1021/j.tet.2013.02.035
- ⑥ 山田健一、Total Synthesis of (+)-*trans*-

Dihydonarciclasine Utilizing Asymmetric Conjugate Addition, Org. Lett., vol. 14, 2012, pp. 5868-5871, DOI: 10.1039/o1302757y

- ⑦ 山田健一、General Entry to Asymmetric One-Pot [$N+2+n$] Cyclization for the Synthesis of Three- to Seven-Membered Azacycloalkanes, J. Org. Chem., vol. 77, 2012, pp. 7212-7222, DOI: 10.1248/jo301495a
- ⑧ 山田健一、Catalytic Asymmetric Synthesis of (S)-Laudanosine by Hydroamination, Heterocycles, vol. 86, 2012, pp. 469-485, DOI: 10.3987/COM-12-S(N)44
- ⑨ 山田健一、Total Synthesis of (-)-Kopsinine by an Asymmetric One-Pot [$N+2+3$] Cyclization, Chem. Asian. J., vol. 7, 2012, pp. 2196-2198, DOI: 10.1002/asia.201200575
- ⑩ 山田健一、Radical One-Pot α, β -Dual and β -Mono Oxymethylation of Alkylidene-malonate, J. Org. Chem., vol. 77, 2012, pp. 5775-5780, DOI: 10.1021/jo300944f
- ⑪ 山田健一、Steric Tuning of Chiral C_2 -Symmetric NHC in Gold-Catalyzed Asymmetric Cyclization of 1,6-Enynes, Tetrahedron, vol. 68, 2012, pp. 4159-4165, DOI: 10.1016/j.tet.2012.03.107

[学会発表] (計 48 件)

- ① 山田健一、NHC を用いるスルホニルアルキノールのスルホニル基転位を伴う環状エーテル形成反応、日本薬学会第 134 年会、2014. 3. 28、熊本大学 (熊本)
- ② 山田健一、脱離基の活性化に基づく触媒の分子内不斉 SN_2' 反応の開発、日本薬学会第 134 年会、2014. 3. 28、熊本大学 (熊本)
- ③ 山田健一、縮環シクロブタノールを鍵中間体とする tylophorine 類の合成研究、日本薬学会第 134 年会、2014. 3. 28、熊本大学 (熊本)
- ④ 山田健一、2-アシル-2'-アルケニルピアリールの形式的 [$2+2$] 環化付加の反応機構に関する研究、日本薬学会第 134 年会、2014. 3. 28、熊本大学 (熊本)
- ⑤ 山田健一、多成分連続反応を利用するプロトイルダン類の合成研究、日本薬学会第 134 年会、2014. 3. 28、熊本大学 (熊本)
- ⑥ 山田健一、イナミドをもちいた効率的中員環合成法の開発、日本薬学会第 134 年会、2014. 3. 29、熊本大学 (熊本)
- ⑦ 山田健一、キラルリン酸触媒による σ 対称酸無水物の非対称化、日本薬学会第 134 年会、2014. 3. 29、熊本大学 (熊本)
- ⑧ 山田健一、Synthetic Studies towards Protoiludane Terpenoids, The 8th International Symposium Integrated Synthesis, 2013. 11. 30、東大寺文化センター (奈良)

- ⑨ 山田健一、ジアルドースの立体選択的ベンゾイン環化による光学活性シクリトール類の合成、第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム、2013. 11. 6、九州大学 (福岡)
- ⑩ 山田健一、アミノメチルラジカルのイミンへの付加反応、第 43 回複素環化学討論会、2013. 10. 17、長良川国際会議場 (岐阜)
- ⑪ 山田健一、Tylophorine 類の合成研究、第 63 回日本薬学会近畿支部大会、2013. 10. 12、同志社女子大学 (京都)
- ⑫ 山田健一、ケテンシリルアセタールの触媒的 (2 + 2) 環化付加、第 63 回日本薬学会近畿支部大会、2013. 10. 12、同志社女子大学 (京都)
- ⑬ 山田健一、Marinoquinoline 類および aplidiopsamine A の全合成、第 63 回日本薬学会近畿支部大会、2013. 10. 12、同志社女子大学 (京都)
- ⑭ 山田健一、多環性縮環シクロブタノールを与える反応の立体化学に関する研究、第 63 回日本薬学会近畿支部大会、2013. 10. 12、同志社女子大学 (京都)
- ⑮ 山田健一、NHC を用いるスルホニルアルキノールのスルホニル基転位を伴う環状エーテル形成反応、第 63 回日本薬学会近畿支部大会、2013. 10. 12、同志社女子大学 (京都)
- ⑯ 山田健一、反応集積化によるプロトイルダン類の合成研究、第 57 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、2013. 10. 5、埼玉大学 (埼玉)
- ⑰ 山田健一、Total Synthesis of (+)-*trans*-Dihydronarciclasine、10th International Symposium on Carbanion Chemistry、2013. 9. 24、同志社大学 (京都)
- ⑱ 山田健一、Enhanced Rate and Selectivity by Carboxylate Salt as a Base Cocatalyst in Chiral NHC-Catalyzed Asymmetric Acylation of Secondary Alcohols、13th International Conference on the Chemistry of Antibiotics and Other Bioactive Compounds、2013. 9. 24、富士ビューホテル (山梨)
- ⑲ 山田健一、有機触媒による不斉分子内 SN2' 反応の開発、第 33 回有機合成若手セミナー、2013. 8. 2、神戸大学 (兵庫)
- ⑳ 山田健一、Kinetic Resolution of Diols and Amino Alcohols by NHC-Catalyzed Esterification、1st International Conference on Organocatalysis、2013. 5. 27、大津プリンスホテル (滋賀)
- ㉑ 山田健一、Synthesis of Chiral Cyclitols by NHC-Catalyzed Benzoin Cyclization of Dialdehydes、1st International Conference on Organocatalysis、2013. 5. 27、大津プリンスホテル (滋賀)
- ㉒ 山田健一、キラル NHC 触媒を持ちいるジオール及びアミノアルコール類の速度論的光学分割、第 11 回次世代を担う有機化学シンポジウム、2013. 5. 24、日本薬学会長井記念ホール (東京)
- ㉓ 山田健一、水素結合を利用するキノン/ヒドロキノン類の構造変化に関する研究、日本薬学会第 133 年会、2013. 3. 28、パシフィコ横浜 (神奈川)
- ㉔ 山田健一、イナミドを用いたキノリン骨格の効率的合成法の開発と天然物合成への応用、日本薬学会第 133 年会、2013. 3. 29、パシフィコ横浜 (神奈川)
- ㉕ 山田健一、D 環側鎖の配座制御を志向した小員環を有するエストロン誘導体の合成、日本薬学会第 133 年会、2013. 3. 29、パシフィコ横浜 (神奈川)
- ㉖ 山田健一、クロスカップリング反応を用いる E/Z 選択的アルキリデンマロネート類合成法の開発、日本薬学会第 133 年会、2013. 3. 29、パシフィコ横浜 (神奈川)
- ㉗ 山田健一、カルボン酸添加によるキラル NHC 触媒を用いる第 2 級アルコールの速度論的光学分割の反応加速と選択性向上、日本薬学会第 133 年会、2013. 3. 29、パシフィコ横浜 (神奈川)
- ㉘ 山田健一、シクロブタノール形成反応を利用する多環芳香族炭化水素の合成日本薬学会第 133 年会、2013. 3. 30、パシフィコ横浜 (神奈川)
- ㉙ 山田健一、キラルプレンステッド酸触媒を用いたアシル化による第二級アルコールの速度論的光学分割、日本薬学会第 133 年会、2013. 3. 30、パシフィコ横浜 (神奈川)
- ㉚ 山田健一、キラル N-アルコキシカルボニルイミンを用いる光学活性 N-メチルアミン合成法の開発、日本薬学会第 133 年会、2013. 3. 30、パシフィコ横浜 (神奈川)
- ㉛ 山田健一、NHC を用いるスルホニル基転位を伴うスルホニルアルキノールの環化反応、日本薬学会第 133 年会、2013. 3. 30、パシフィコ横浜 (神奈川)
- ㉜ 山田健一、含窒素複素環カルベン触媒を用いるアルデヒドのアミド・カルボン酸・エステルへの変換反応と不斉合成への展開、日本化学会第 93 春季年会、2013. 3. 25、立命館大学 (滋賀)
- ㉝ 山田健一、Impact of a Carboxylate Additive on Kinetic Resolution of Diols by a Chiral Acyl-triazolium、First Japan-USA Organocatalytic Symposium、2012. 12. 15、Waikiki Prince Hotel (米国)
- ㉞ 山田健一、The First Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Kinetic Resolution of Secondary Alcohol、The 11th International Kyoto Conference on New Aspect of Organic Chemistry、2012. 11. 12、京都リーガロイヤルホテル (京都)
- ㉟ 山田健一、キラル NHC 触媒を用いる第 2

級アルコールの速度論的光学分割の開発、第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム、2012. 11. 5、船堀タワーホール（東京）

③⑥ 山田健一、[1+2+n]-環化反応による光学活性含窒素ヘテロ環の合成、第 62 回日本薬学会近畿支部大会、2012. 10. 20、武庫川女子大学（兵庫）

③⑦ 山田健一、ラジカル付加によるイミンのアミノメチル化反応、第 62 回日本薬学会近畿支部大会、2012. 10. 20、武庫川女子大学（兵庫）

③⑧ 山田健一、対称ジアルデヒドの分子内不斉ベンゾイン縮合と光学活性シクリトール類の合成、第 62 回日本薬学会近畿支部大会、2012. 10. 20、武庫川女子大学（兵庫）

③⑨ 山田健一、(+)-*trans*-Dihydro-narciclasine の全合成、第 54 回天然有機化合物討論会、2012. 9. 18、東京農業大学（東京）

④⑩ 山田健一、Radical One-Pot α , β -Dual and β -Mono Oxymethylation of Alkylidenemalonate, The 6th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences, 2012. 9. 13、武田薬品工業（大阪）

④⑪ 山田健一、The First Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Kinetic Resolution of Secondary Alcohol, The 6th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences, 2012. 9. 13、武田薬品工業（大阪）

④⑫ 山田健一、Kinetic Resolution of Secondary Alcohol by NHC Catalyzed Esterification, The 6th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences, 2012. 9. 13、武田薬品工業（大阪）

④⑬ 山田健一、Synthesis of Estrone Derivatives in the Conformational Control of the D-Ring Side Chain, The 6th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences, 2012. 9. 13、武田薬品工業（大阪）

④⑭ 山田健一、Total Synthesis of (+)-*trans*-Dihydro-narciclasine, The 6th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences, 2012. 9. 13、武田薬品工業（大阪）

④⑮ 山田健一、アルキリデンマロネートのオキシメチル化反応の制御、第 29 回有機合成化学セミナー、2012. 9. 5、静岡県コンベンションアーツセンター（静岡）

④⑯ 山田健一、対称ジアルデヒドの分子内不斉ベンゾイン縮合と光学活性シクリトール類合成への応用、第 29 回有機合成化学セミナー、2012. 9. 5、静岡県コンベンションアーツセンター（静岡）

④⑰ 山田健一、Chemoselective conversion of α -unbranched aldehydes to amides, esters, and carboxylic acids by NHC-catalysis、

The 7th Seoul-Kyoto-Osaka Joint Symposium on Pharmaceutical Sciences for Young Scientists, 2012. 5. 24、京都大学（京都）

④⑱ 山田健一、アリアルリチウムの不斉共役付加を鍵工程とする *trans*-Dihydro-narciclasine の合成、第 10 回次世代を担う有機化学シンポジウム、2012. 5. 11、大阪大学（大阪）

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/gousei/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山田 健一 (YAMADA KENICHI)

京都大学・大学院薬学研究科・准教授

研究者番号：00335184

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし