

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 27 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25620073

研究課題名(和文)「有機塩基/キラルルイス酸」協奏的二成分触媒系による次世代分子変換反応の開発

研究課題名(英文) Development of Advanced Molecular Transformations by 'Organobase/Chiral Lewis Acid' Concerted Binary Catalytic System

研究代表者

寺田 眞浩 (TERADA, Masahiro)

東北大学・理学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50217428

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：有機塩基による基質の活性化とキラルルイス酸による立体制御を組み合わせた協奏的二成分触媒系による反応開発を目的とする本研究では、キラルアート型錯体の形成を設計戦略として主に2種の触媒系について開発を検討した。1)「有機塩基/キラルリン酸塩」協奏的二成分触媒系では主にアルカリ土類金属ならびに希土類金属塩(イッテルビウム塩)を中心金属とするピナフトール由来のリン酸塩を有機塩基と組み合わせたアート型錯体の探索。2)「有機塩基/キラルSchiff塩基金属塩」協奏的二成分触媒系では、主にアルカリ金属を中心金属とするキラルSchiff塩基との塩を有機塩基と組み合わせたアート型錯体の探索。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is the development of concerted binary catalytic system which combines activation of reactant by organobase and stereocontrol by chiral Lewis acid. The proposed system is aimed at the design of the chiral art complex to realize highly stereoselective transformations, where two type of catalytic system was investigated. 1) In the development of organobase/chiral metal phosphate salts concerted binary catalytic system, combination of organobase and alkaline earth metal or rare earth metal salts as a central metal species were investigated. 2) In the development of organobase/chiral Schiff base metal salt concerted binary catalytic system, combination of organobase and alkaline metal salts as a central metal species was investigated.

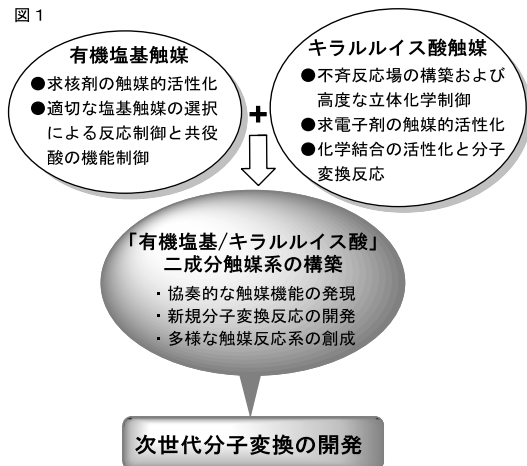
研究分野：有機化学

キーワード：不斉合成 触媒 有機塩基 物質変換 環境調和 反応場

1. 研究開始当初の背景

有機分子を用いた触媒的不斉合成反応は2000年代から急速に発展を遂げている。その中で、キラルプレンステッド酸を用いた不斉合成は、2004年に秋山らおよび申請者の所属研究室が独立にキラルリン酸触媒を報告して以来、最も活発に研究されている領域の一つとなっている (T. Akiyama, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566, M. Terada, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356.)。しかしながら、反応の適用範囲は金属触媒に及ばず、基本的に従来法の枠組みの中で反応開発が行われてきた。これに対し申請者は、金属錯体と有機分子の融合による新規分子変換に早くから着目し、「金属錯体/キラルプレンステッド酸」二成分触媒系による不斉合成反応の開発を行ってきた (例えば M. Terada, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14452; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6354; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2093.)。双方の触媒が有する機能を効果的に組み合わせることで、これまで困難とされていた合成反応の開発、あるいは全く前例の無かった分子変換の実現に成功してきた。二成分触媒系によるアプローチは、現代の有機合成反応に求められている高効率・高選択的の合成に応える一つの方法論として近年、特に注目されるようになってきたが (総説: P. de Armas, D. Tejedor, F. García-Tellado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1013; C. Zhong, X. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2999; M. Rueping, R. M. Koenigs, I. Atodiressei, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9350.)、申請者らはその可能性に逸早く着目し、先駆的な研究を展開してきた。一方、キラルプレンステッド塩基触媒も有機分子触媒の発展に伴い、シンコナルカロイド類やグアニジン類などを中心に優れた触媒と反応系が開発されてきたが (総説: C. Palomo, M. Oiarbide, R. López, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 632.)、金属塩基と比較して塩基性が十分でないため、反応基質の適用範囲に大きな問題を抱えていると言わざるを得ないのが現状であった。

図1



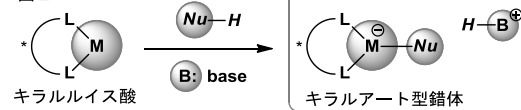
2. 研究の目的

本研究は、二成分触媒系の方法論を有機塩基触媒へと発展させ、「有機塩基/キラルルイス酸」協奏的二成分触媒系による超効率的分子変換反応の開発を行う (図1)。本研究は、有機塩基による基質の活性化とキラルルイス酸による立体制御という協奏的な効果により、従来の有機塩基触媒反応を凌駕する高効率・高選択的触媒系の構築により、次世代分子変換と呼ぶに相応しい触媒反応系の開拓を目的とした。

3. 研究の方法

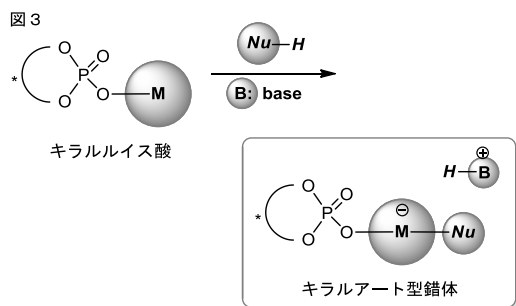
一般に、有機反応は求電子種と求核種との反応で成り立っており、塩基触媒を用いた場合は、塩基により生じたアニオン種、つまり求核種が求電子種と反応することで生成物を与える。しかし、こうした有機反応は共有結合の形成を必然的に伴うため、高い活性化エネルギーを必要とする場合が多い。一方、本申請研究では、ルイス酸共存下で求核種を発生させることで、生じた求核種がルイス酸と相互作用し配位結合によりアート型錯体が形成することを触媒反応設計の基本戦略としている (図2)。一般に配位結合の形成は活性化エネルギーが低く、その形成速度は拡散律速とほぼ等しく極めて早いのが特徴である。このように共有結合と配位結合という二つの化学結合の性質の差異に着目し、塩基触媒により発生させた求核種を求電子種に優先してキラルルイス酸と相互作用させることで発生するキラルアート型錯体を利用した独自の触媒反応設計となっている。一般に、キラルルイス酸を用いた不斉反応ではルイス酸は求電子剤の活性化に用いられるが、本触媒系では求核種との相互作用を活用しており、本申請研究の最大の特徴と言える。また、アート型錯体の形成によるアニオン種の安定化効果を利用すれば、これまで困難であった求核種の触媒的な活性化を有機塩基によって実現できると期待し検討を進めた。

図2

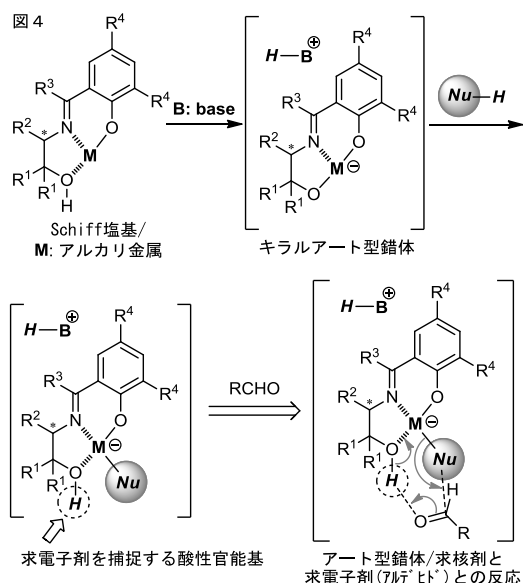


キラルリン酸は多彩な分子変換反応の優れたキラルプレンステッド酸触媒として機能することが明らかとなっているが、対応する金属も不斉触媒反応に多用されており、キラルリン酸同様、キラル共役塩基による効果的な不斉反応場が期待される (A. Parra, S. Reboredo, A. M. M. Castro, J. Alemán, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5001.)。この際、反応に適した中心金属を選択することで、触媒活性と立体化学制御の双方を十分コントロールすることが可能と考えられる (図3)。一方、アニオン種の発生に有機塩基を用いることで、触媒量の塩基による反応促進が期待で

きる。中心金属としては、配位交換活性な性質が強く求められることからアルカリ土類金属ならびに希土類金属（イッテルビウム塩）を中心に検討し、有機塩基としては、代表的な有機塩基であるトリエチルアミンからホスファゼンなどを主に検討した。



一方、より高度な制御を実現するため、キラル Schiff 塩基を不斉配位子とするルイス酸触媒を用いた協奏的二成分触媒系の開発を計画した。制御された不斉反応場の構築には、求核剤ならびに求電子剤と触媒との相互作用を同一分子上で行い、かつ、それぞれの反応基質と相互作用する位置を特定しておく必要がある。こうした観点からキラルアート型錯体を形成する際、求核剤であるアニオン種を直接作用させるのではなく、配位子上にアルコールなどの酸性官能基を導入しておく、有機塩基により脱プロトン化しアート型錯体を形成する方法論を計画した (図4)。

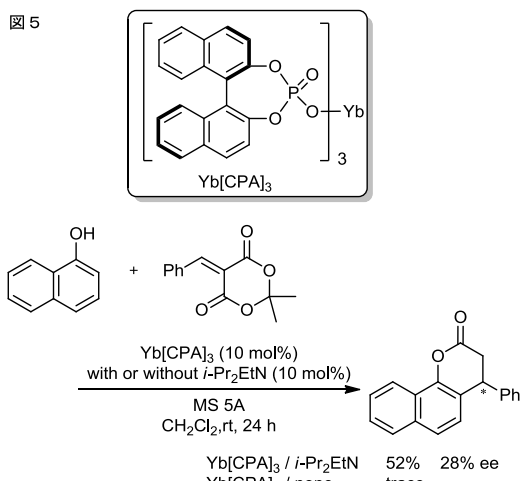


この際 X_2L タイプの3座配位型 Schiff 塩基をアルカリ金属と組み合わせると、有機塩基触媒を作用させることでキラルアート型錯体を形成することができる。このアート型錯体の特徴はプロ求核剤 ($Nu-H$) と反応することで求核種を生じるとともに触媒に導入していた酸性官能基が再生する点である。この再生した酸性官能基は水素結合を介して求

電子剤を捕捉するとともに、求電子剤としてアルデヒドを用いた例でも明らかのように (図4, 下段)、反応の前後において電荷の出し入れをスムーズにする役割を果たすことが期待される。スムーズな電荷の出し入れは活性化エネルギーを低下させる上で極めて重要な要素であり、理想的な反応場を構築することができると考え、高度な立体化学制御システムの設計と高い触媒活性の獲得を目指した。

4. 研究成果

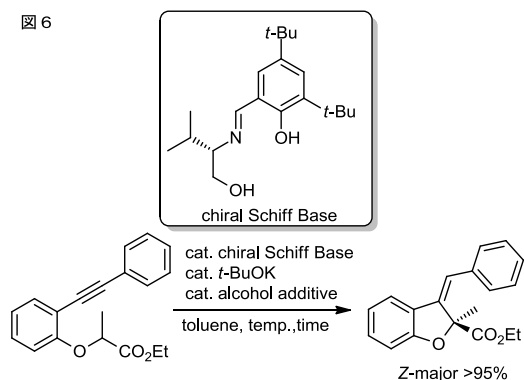
イッテルビウムリン酸塩 $Yb[CPA]_3$ をキラルルイス酸塩として、また $i-Pr_2EtN$ を有機塩基触媒として用いた協奏的二成分触媒系の可能性について α,β -不飽和エステルと α -ナフトールとの環化反応をモデル反応として検討した (図5)。その結果、エナンチオ選択性は 30%ee 弱と低いながらも中程度の収率で生成物を得ることに成功している。興味深いことにイッテルビウムリン酸塩 $Yb[CPA]_3$ のみでは生成物をほとんど得ることはできなかった。収率、エナンチオ選択性ともに現段階では改善の余地が残されているが、イッテルビウムリン酸塩/有機塩基触媒を同時に用いた場合のみ生成物が得られたことから、この協奏的二成分触媒系が有効であることを明らかにした。



一方、キラル Schiff 塩基を不斉配位子とするルイス酸触媒を用いた協奏的二成分触媒系の開発では、エステルエノラートを求核種としてアルキンへの環化付加反応を検討した (図6)。当初、有機塩基を用いた研究を進めていたが、詳細な検討の結果、過剰量のアルカリ金属アルコキシド ($t-BuOK$) を用いることで生成物が収率良く得られてくることを明らかにした。Schiff 塩基の2倍量では生成物はほとんど得られなかったのに対し、3倍量とすることで、格段に収率が改善され、興味深いことにエナンチオ選択性も向上することが判った。低温で反応を行うことでエナンチオ選択性は 86%ee となり、最終的に添

加剤としてアルコールを用いることで、92% ee で環化生成物を得ることに成功した。過剰量の *t*-BuOK を用いることでエナンチオ選択性が向上したことは、会合体を形成したためと考えられる。選択性の発現に関する機構解明にはさらなる検討が必要である。当初の研究計画とはやや異なる方法論となったが、容易に得られる Schiff 塩基を用いることで高いエナンチオ選択性が得られたことは、今後、本触媒を他の反応系に適用することでその有用性を示すことができると期待される。

図 6



chiral Schiff Base	<i>t</i> -BuOK	temp., time	% yield	% ee
5 mol%	10 mol%	rt, 6 h	4%	31% ee
5 mol%	15 mol%	rt, 6 h	78%	52% ee
10 mol%	30 mol%	0 °C, 24 h	87%	75% ee
10 mol%	30 mol%	-40 °C, 24 h	93%	86% ee
10 mol%*	30 mol%	-40 °C, 24 h	90%	92% ee

* 10 mol% of was added as an alcohol additive

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 1 件)

- ① Azusa Kondoh, Hoa Thi Quynh Tran, Kyoko Kimura and Masahiro Terada, Enantioselective Intramolecular Cyclization of Alkynyl Esters Catalyzed by Chiral Brønsted Base, Chem. Commun., 査読有, **2016**, 52, 5726-5729.
DOI: 10.1039/C6CC01690A

〔学会発表〕 (計 3 件)

- ① Tran Hoa Thi Quynh, Kyoko Kimura, Azusa Kondoh, Masahiro Terada, Enantioselective Intramolecular Cyclization of Alkynyl Esters Catalyzed by Chiral Brønsted Base, 日本化学会第 96 春季年会, 講演番号 2H2-12, 2016 年 3 月, 京都.
- ② Masahiro Terada, New Aspect of Organosuperbase Catalyst, Perspectives on Synthetic Organic Chemistry, Sep 30, 2015, Singapore.
- ③ Hoa Thi Quynh Tran, Kyoko Kimura, Azusa Kondoh, Masahiro Terada, Enantioselective Intramolecular Cyclization of Alkynylesters Catalyzed by Chiral Brønsted Base, The Molecular Chirality Symposium, Poster No. PP-27C, June 2015, Tokyo.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.orgreact.sakura.ne.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

寺田 眞浩 (TERADA, Masahiro)

東北大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：50217428