

報告番号	甲 第 12527 号
------	-------------

主論文の要旨

論文題目 Development of Chiral Bis(phosphoric Acid) and Chiral Pyrophosphoric Acid Catalysts for Enantioselective Aza-Friedel–Crafts Reaction

(エナンチオ選択的アザ-Friedel–Crafts反応に有効なキラルビスリン酸及びキラルピロリン酸触媒の開発)

氏名 岡本 遼

論文内容の要旨

第1章 序論

環境調和を指向した高効率な不斉合成反応を実現するために、キラル有機触媒の開発は益々重要になっている。なかでも、秋山ら、寺田らによって独立に開発されたキラルリン酸触媒 **1** は、リン酸基の POH 部位(酸)と P=O 部位(塩基)により、基質と反応剤を同時に活性化する酸・塩基複合型触媒であり、様々な不斉触媒反応に用いられている(図 1)。特に、キラルリン酸触媒 **1** は主にアルジミンの活性化に有効である。しかし、反応性の低いケトンなどのカルボニル化合物や、比較的強い塩基性のケチミンなどは、触媒の酸性度が不十分で活性化できない場合がある。また、酸性度だけでなく、反応剤の求核性を制御するためには、塩基性度も同時に調整する必要がある。

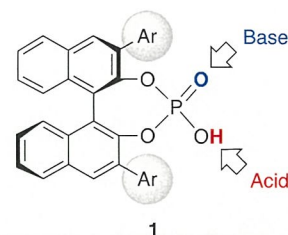


図 1. キラルリン酸触媒 **1**

こうした観点から、基質と反応剤に合わせた酸性度・塩基性度を保持した酸・塩基複合型のキラル Brønsted 酸触媒の開発が行われてきた。特に、酸性度を向上させる手法のひとつに、山本らが提唱したキラル BBA 触媒システム(chiral Brønsted acid-assisted Brønsted acid system)がある。キラル BBA 触媒の代表的な例としては、Rawal らのキラル TADDOL 触媒 **2**、Schaus らのキラル BINOL 触媒 **3**、丸岡らのキラルジカルボン酸触媒 **4**、石原らのキラル BINSO 触媒 **5** などが挙げられる(図 2)。本手法では、図 2 で示したように、二塩基酸が分子内で水素結合し、自己活性化することで酸性度が向上する。さらに、水素結合はプロトンの配向性と分子構造の柔軟性を抑制し、高い立体選択性を制御する上で重要な役割を果たしている。

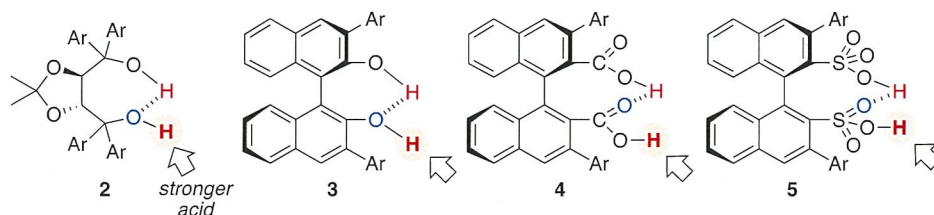


図 2. キラル Brønsted 酸複合型 Brønsted 酸(BBA)触媒

キラル BBA 触媒システムは、前述したキラルリン酸触媒系にも既に導入されている(図 3)。Gong らは、従来のキラルリン酸触媒を 3 位どうしで架橋したキラルビスリン酸触媒 6 を開発済みである。その後、寺田・榎山らは、1つのビナフチル骨格に 2つのリン酸ジエステルを導入したキラルビスリン酸触媒 7 を開発済みである。これらの触媒の高い Brønsted 酸性度を活用することで、従来のキラルリン酸触媒では反応促進が困難であった 1,3-双極子付加環化反応や Diels-Alder 反応に適用済みである。

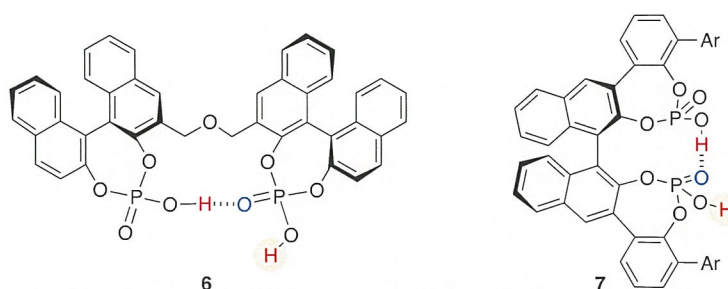


図 3. キラル BBA 触媒としてのキラルビスリン酸触媒の例

こうした背景のもと、第 2 章では 1つのビナフチル構造に 2つのリン酸モノエステルを導入した新規キラルビスリン酸触媒 8 を開発した(図 4 左)。キラルビスリン酸触媒 6 および 7 は単一の分子内水素結合を形成するのに対して、本触媒 8 は二重の水素結合を形成することが最大の構造的特徴である(図 4 中央)。この結果、キラル BBA 触媒システムにより酸性度が増強されると同時に、プロトン部位に基質が配位したとき共役塩基が広範囲に非局在化することも高い酸性度を保証している。また、この特徴的な“分子内ダイマー構造”に 2つホスホリル基が使われているため、キラルリン酸触媒 1 でしばしば問題となるダイマー生成による触媒の失活が起こりにくく、高い触媒活性を維持できる。さらに、第 3 章では、キラルビスリン酸触媒 8 を分子内で脱水縮合した新規キラルピロリン酸触媒 9 を創製した(図 4 右)。2つの Brønsted 酸部位を触媒活性点として有するキラルビスリン酸触媒 8 とは異なり、キラルピロリン酸触媒 9 はホスホリル基を水素結合で使用していないため、キラル酸・塩基複合触媒として機能する。このように、本研究ではキラルリン酸に対して斬新な触媒設計を行い、基質や反応剤を認識する水素結合ネットワークを巧みに活用するこ

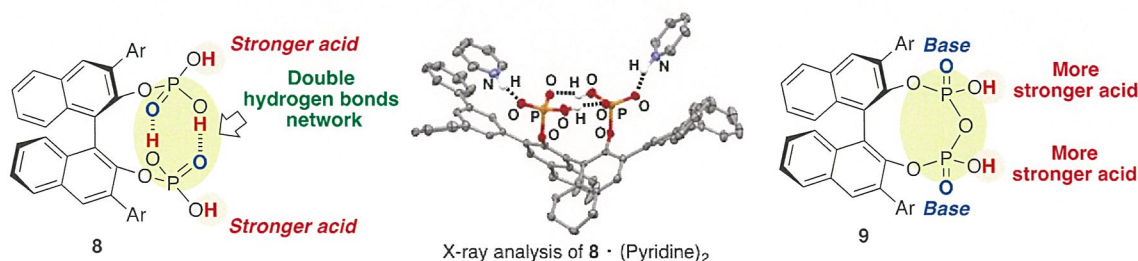


図 4. キラルビスリン酸触媒 8 及びキラルピロリン酸触媒 9 の設計

とに着目した。その結果、従来のキラルリン酸触媒では反応促進が困難であったり、立体及び位置制御が困難な反応に対して有効な触媒システムを構築できた。

第 2 章 キラルビスリン酸触媒を用いた α -イミノエステルと 2-メトキシフランのアザ-Friedel-Crafts 反応

【キラル C_2 対称ビスリン酸触媒の開発】

ケチミンに対するエナンチオ選択的アザ-Friedel-Crafts 反応は、多くの天然物や医薬品に見られる第四級不斉炭素を有する光学活性含窒素化合物を与えるため有用である。特に、求核性の高いヘテロ環を反応剤とするアザ-Friedel-Crafts 反応では、得られた生成物から合成上重要な様々な光学活性化合物へと変換できる。しかし、これまでの実施例の多くはピロールやインドールなどの求核性の高い含窒素ヘテロ環を用いたものであり、フランを用いた反応例は数例に限られている。

こうした背景のもと、従来のキラルリン酸触媒 **1** と比較して酸性度の高いキラル C_2 対称ビスリン酸触媒 **8** であれば、これまでフランとの反応に適用されてこなかった鎖状のイミノエステルを十分活性化することができると考えた。実際に、 β,γ -アルキニル α -イミノエステル **10** を基質に用いて、2-メトキシフラン **11** とのエナンチオ選択的アザ-Friedel-Crafts 反応の開発を行った(図 5)。その結果、従来のキラルリン酸触媒 **1** では反応性が低く、エナンチオ選択性も中程度しか発現しなかった。一方、キラル C_2 対称ビスリン酸触媒 **8** を用いた場合では反応は円滑に進行し、目的の生成物 **12** が高収率かつ高エナンチオ選択的に得られた。グラム・スケールアップも可能であった。また、得られた生成物 **12** は、第四級不斉炭素を有する様々な光学活性 *N*-および *O*-ヘテロ環へと変換した(図 6)。

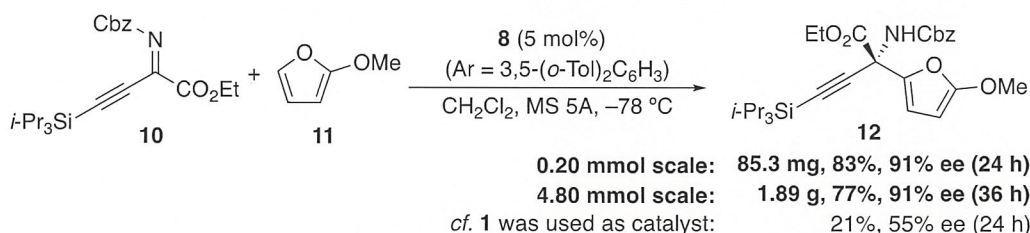


図 5. キラル C_2 対称ビスリン酸触媒 **8** を用いたエナンチオ選択性アザ-Friedel-Crafts 反応

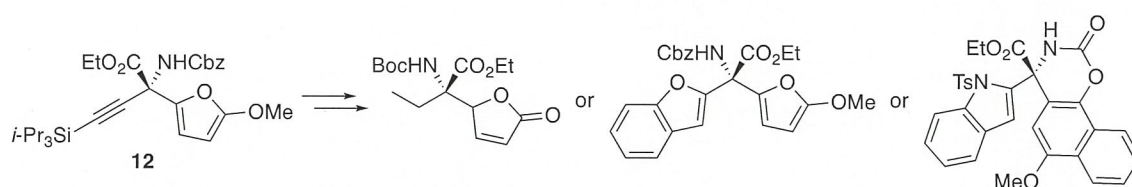


図 6. 生成物 **12** の光学活性 *N*-および *O*-ヘテロ環への変換

【キラル C_1 対称ビスリン酸触媒の開発】

基質 **10** 以外の反応の適用を目指して、アリール α -イミノエステル **14** を選定した。しかし、キラル C_2 対称ビスリン酸触媒 **8** は基質 **14** に対して触媒活性が低く、エナンチオ選択性も十分発現しなかった。それでも開発当初は、キラル C_2 対称ビスリン酸触媒 **8** の 3,3'位により嵩高い置換基を導入することがエナンチオ選択性の向上のために有効であると考えた(図 7a)。しかし、実際にそうした置換基の場合では、2つのリン酸基の導入自体が困難だった。そこで、3位のみにより嵩高い置換基を導入して立体障害を軽減すれば、2つのリン酸基を導入できると考えた(図 7b)。また、立体障害の低減は、触媒活性の向上にも寄与すると期待した。その一方で、こうして合成されるキラル C_1 対称ビスリン酸触媒は識別可能な2つの

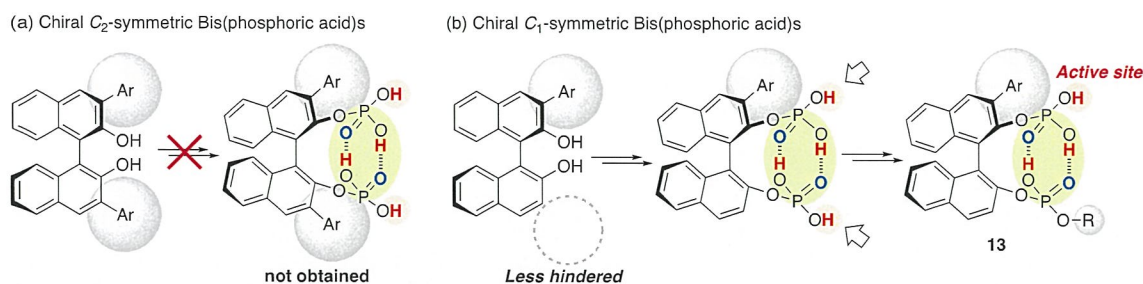


図 7. キラル C_1 対称ビスリン酸触媒 **13** の設計

活性点が生じることから、エナンチオ選択性の制御が困難である。以上の経緯から、最終的に一方のリン酸を選択的に保護し、嵩高い 3 位の置換基に近接したリン酸のプロトンを唯一の触媒活性点とするキラル C_1 対称ビスリン酸触媒 **13** を創製した。検討の結果、アリアル α -イミノエステル **14** と 2-メトキシフラン **11** のエナンチオ選択的アザ-Friedel-Crafts 反応において、キラル C_1 対称ビスリン酸触媒 **13** を用いると幅広い基質に対して高収率かつ高いエナンチオ選択的に対応する生成物 **15** が得られた(図 8)。触媒量の低減(0.2 mol%)やグラム・スケールアップも可能であった。さらに、得られた生成物 **15** は合成上有用な光学活性 α -アリアルセリンへ変換した(図 9)。

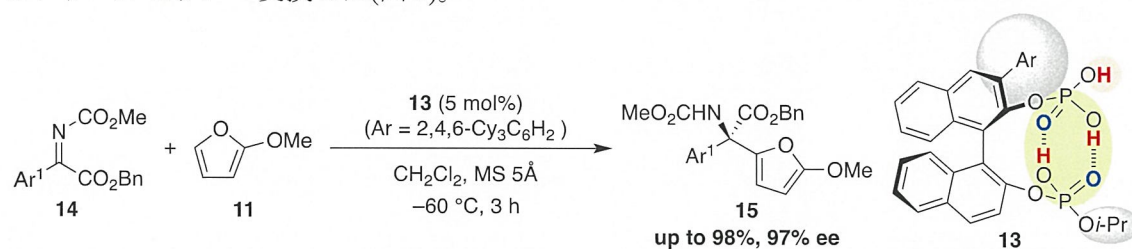


図 8. キラル C_1 対称ビスリン酸触媒 **13** を用いたエナンチオ選択的アザ-Friedel-Crafts 反応

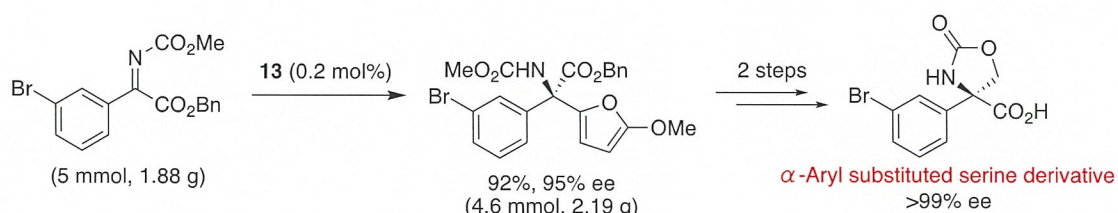


図 9. 生成物 **15** の光学活性 α -アリアルセリンへの変換

第 3 章 キラルピロリン酸触媒を用いたフェノールの位置及びエナンチオ選択的アザ-Friedel-Crafts 反応

オルト-パラ配向性を有するフェノール **17** を求核剤とするアザ-Friedel-Crafts 反応では、フェノール **17** の位置選択性とアルジミン **16** のエナンチオ面選択性を同時に制御する必要がある(図 10a)。従来型のキラルリン酸触媒 **1** を用いると、高エナンチオ選択的にオルト体 **18** が優先して得られることが報告されている(図 10b)。それに対して本研究ではキラルピロリン酸 **9** を用いて、一方の $P(=O)OH$ の Brønsted 酸でアルジミン **16** を、もう一方の $P(=O)OH$ の Brønsted 塩基でフェノール **17** を同時に活性化することで、フェノール **17** の活性中心から最も遠いパラ位選択的な反応制御に着目した(図 10c)。

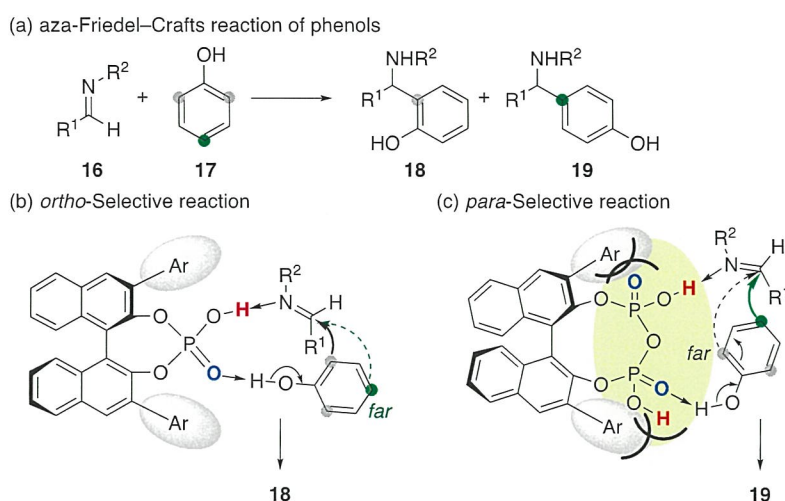


図 10. フェノールのエナンチオ選択性アザ-Friedel-Crafts 反応

実際に、アルジミン **20** とフェノール **21** のアザ-Friedel-Crafts 反応においてキラルピロリン酸触媒 **9** を用いると、パラ位選択に反応した生成物 **22** のみがエナンチオ選択的に得られた(図 11)。また、得られた生成物のひとつは、抗真菌剤である(*R*)-ビホナゾールの鍵中間体 **23** へと変換した。本反応では従来のリン酸触媒 **1** では実現が困難な遠隔不斉制御が必要であり、今回開発した初めてのキラルピロリン酸触媒ならではの反応開発として特筆される。

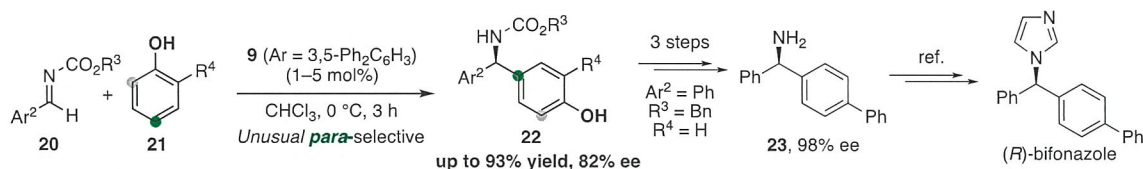


図 11. キラルピロリン酸触媒 **9** を用いたフェノールのパラ位及びエナンチオ選択性アザ-Friedel-Crafts 反応

結論

以上のように、著者はリン酸の酸・塩基複合機能による水素結合ネットワークに着目し、同一分子内に2つのリン酸基を導入した新規キラルビスリン酸触媒及び新規キラルピロリン酸触媒を開発した。キラルビスリン酸触媒は二重の分子内水素結合により自己活性化することで酸性度が向上する。本触媒は、従来のキラルリン酸触媒では反応促進が困難であった α -イミノエステルを基質に用いたアザ-Friedel-Crafts 反応において目的生成物を高収率、高エナンチオ選択的に得た。また、キラルビスリン酸触媒を分子内脱水縮合したキラルピロリン酸触媒は、二つのリン基がそれぞれ酸・塩基として機能し、基質と反応剤を同時に活性化することで高次選択的な反応制御を可能とする。本触媒をフェノール類とアルジミンのアザ-Friedel-Crafts 反応に用いることで従来のキラルリン酸触媒では実現困難であった遠隔不斉制御を可能にした。