

キラル有機分子触媒の複合化

(京大院理) 丸岡 啓二

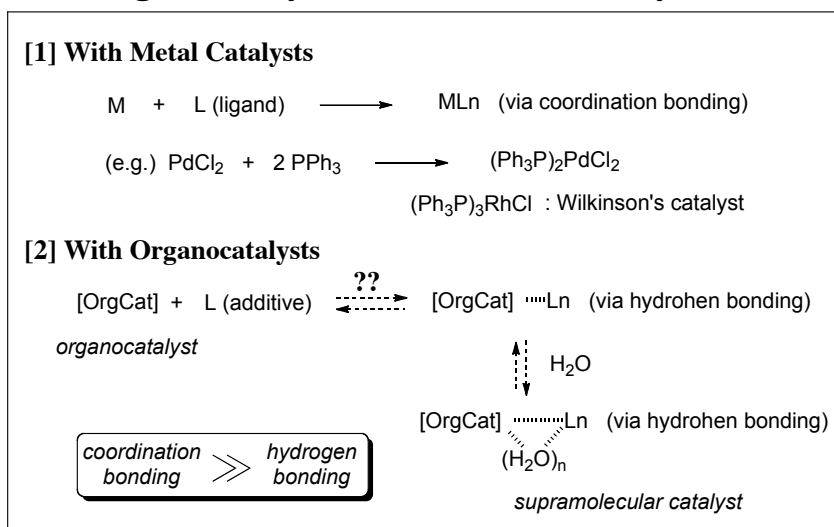
[1] はじめに

近年、地球規模で広がる環境への負荷をできるだけ減らし、いわゆる環境にやさしい化学合成、環境にやさしい触媒・反応の設計を目指してより良い環境を作るためにグリーン・ケミストリーへの取り組みが進んでいる。必要な物を望むだけ作ることを主に目指してきた有機合成化学の分野でも、資源を無駄遣いし環境汚染を広げてきたこれまでのやり方から質の転換が求められている。特に天然資源の少ないわが国では、炭素資源を有効に活用し、今世紀の社会を支える技術基盤となる環境調和型の実践的有機合成プロセスの開拓を強力に推し進める必要がある。こういった観点から、本研究室では金属を使わない環境調和型のキラル有機分子触媒の開発に取り組んでおり、¹⁾ここでは特に、両方のエナンチオ生成物を効率よく入手するために必要な高性能キラル有機分子触媒のデザインと、それらの実践的不斉合成への応用に関する最近の進展について紹介したい。²⁾

[2] 有機分子触媒と金属触媒の差異

有機分子触媒は、金属触媒と比べてどのような違いがあるのだろうか。金属触媒の場合、金属原子のルイス酸性を利用して、各種の配位子と容易に金属配位化合物を形成する。特に有機リン化合物はソフトな非共有電子対を持つため、遷移金属に対する優れた配位子になる。これらの配位錯体は溶液中で安定なものが多く、有機金属化学の発展に大きな役割を果たした。例えば、ウィルキンソン錯体は均一系での接触水素添加触媒として汎用されており、その好例といえよう。

Organocatalysts versus Metal Catalysts

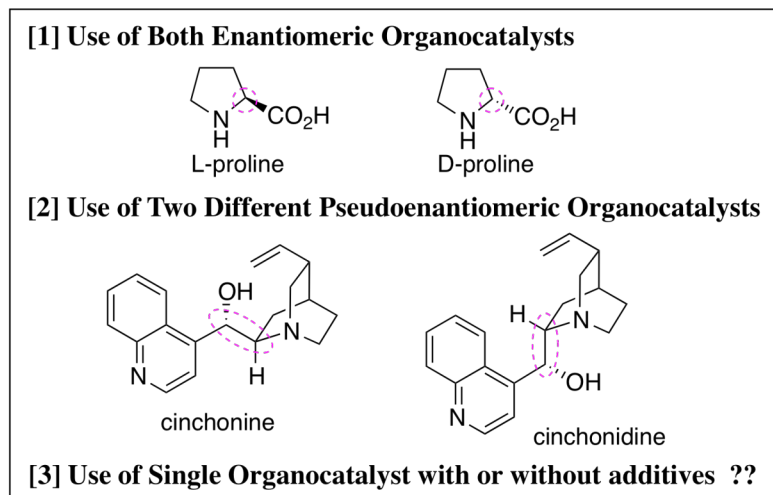


これに対し、金属を含まない有機分子触媒においては、金属触媒に見られるような配位結合は期待できず、せいぜい配位子との水素結合に基づく会合であろう。水素結合は配位結合に較べると、その結合力ははるかに小さく、このため有機分子触媒では金属触媒と較べ、それほど安定な錯体形成は期待できない。また、有機分子触媒を用いる合成反応においては、水が系内発生したり水溶媒を使うことも多く、当然、水分子の関与した水和錯体も考慮に入れる必要がある。金属触媒の関与する反応に較べ、有機分子触媒を用いる反応では、いろいろな弱い相互作用を考慮に入れた分子触媒設計が必要になる。

[3] 両方のエナンチオ生成物の入手法

触媒的不斉合成法によって両方のエナンチオ生成物を効率良く得ることは、不斉合成化学分野で極めて重要な手段である。最も汎用されている手法は、両方のエナンチオ触媒を用いる場合であろう。例えば、有機分子触媒化学の分野では、L-プロリン触媒とD-プロリン触媒を使い分けることによって、両方のエナンチオ生成物を得ることが可能になる。ただし、両方のエナンチオ触媒が天然から容易に得られる場合には有効であるが、触媒合成に数段階を要する場合、両方のエナンチオ触媒をそれぞれ別個に不斉合成するには、手間ひまがかかるであろう。

Synthesis of Both Enantiomeric Products



Practical Approaches by Designer Organocatalysts

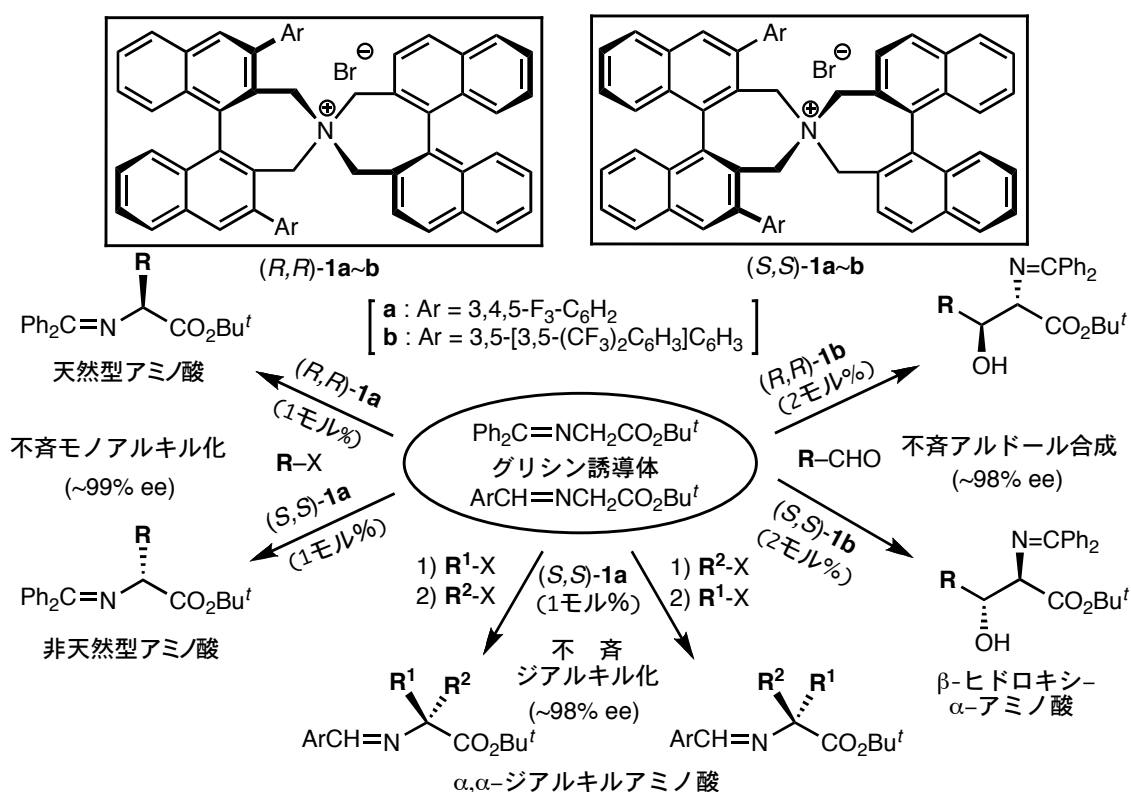
一方、pseudoenantiomeric な有機分子触媒を用いる場合、例えば、シンコニンとシンコニジンを使い分けることによって、両方のエナンチオ生成物を得ることが可能になる。ただし、pseudoenantiomeric な触媒を使うため、両方のエナンチオ生成物のエナンチオ過剰率は必ずしも同じ値にはならない。しかし、合成化学的な見地からは、ふたつの pseudoenantiomeric な触媒を合成する場合、両方のエナンチオ触媒をそ

れぞれ合成するよりは容易になる場合が多い。特に、同じキラル化合物から出発して、ふたつの pseudoenantiomeric な触媒を容易に合成できれば、実用的な意味では有用であろう。

さらに簡便なやり方として、単一の有機分子触媒を用い、ある添加物を加えることによって、もう一方のエナンチオ生成物を得ることができれば、合成化学的な見地から申し分ない手法となるであろう。本講演では、こういった試みの最近の成果を紹介したい。

[4] 両方のエナンチオ有機分子触媒を用いる手法

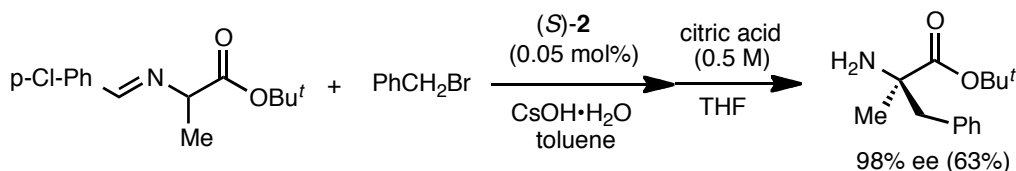
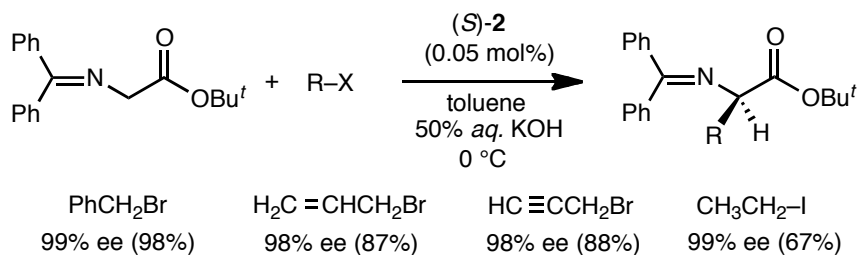
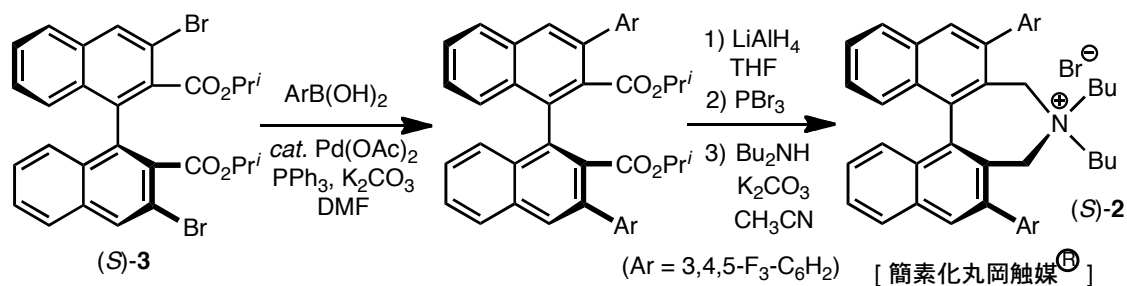
有機分子触媒が水と有機溶媒の間を行き来する相間移動反応は、水溶液中、常温、常圧、開放系で行なえるため、極めて工業化しやすい反応システムである。しかも、金属を使わない相間移動触媒を用いるため、地球環境に調和した有機合成反応プロ



セスが可能になる。これまでキラル相間移動触媒として有効なものほとんどが天然由来のシンコナアルカロイド誘導体に限られており、これらは常に触媒設計における制限や触媒自体の分解などの欠点を有していた。こういった問題の抜本的な解決を計るため、私どもは市販の安価な光学活性ビナフトール由来のスピロ型キラル相間移動触媒 (R,R) -1 体及び (S,S) -1 体を考案し、これを用いて有用物質の触媒的不斉合成、例えば、グリシン誘導体の不斉アルキル化反応によって、天然型及び非天然型の有用アミノ酸やペプチドの実用的な不斉合成プロセスを確立した。³⁾

また、光学活性 α, α -ジアルキルアミノ酸の最も直截的な不斉合成手法の開発にも取り組んだ。すなわち、グリシン誘導体にキラル相間移動触媒(*S,S*)-**1a** を用い、二種の異なるアルキルハライドを順次加えることにより同一容器内で一挙に不斉二重アルキル化反応が進行する。得られたジアルキル化体は、酸処理によって容易に光学活性 α, α -ジアルキルアミノ酸へと導ける。⁴⁾ この手法の利点は、二種の異なるアルキルハライドの加える順序を入れ替えれば、同じ触媒を用いて両方のエナンチオ生成物が合成できることである。一方、スピロ型キラル相間移動触媒(*S,S*)-**1b** を2モル%存在下、トルエン/水酸化ナトリウム水溶液の二層系でグリシン誘導体のシッフ塩基とアルデヒドを直接、混合させると直截的不斉アルドール反応が進行して、アンチ体の光学活性 β -ヒドロキシ- α -アミノ酸エステルが生成する。⁵⁾

特に、最近、構造を簡素化したキラル相間移動触媒 **2** (簡素化丸岡触媒[®]) のデザインに成功し、この触媒 **2** をグリシン誘導体の不斉アルキル化反応に適用したところ、触媒活性が極めて高いことが判り、わずか 0.01~0.05 モル%の触媒量でも反応が円滑に進行し、しかも優れたエナンチオ選択性が得られることを見出した。⁶⁾ 各種の生理活性アミノ酸が容易に合成できるばかりか、既存の工業的方法では入手しにくい人工アミノ酸の大量合成が可能になった。

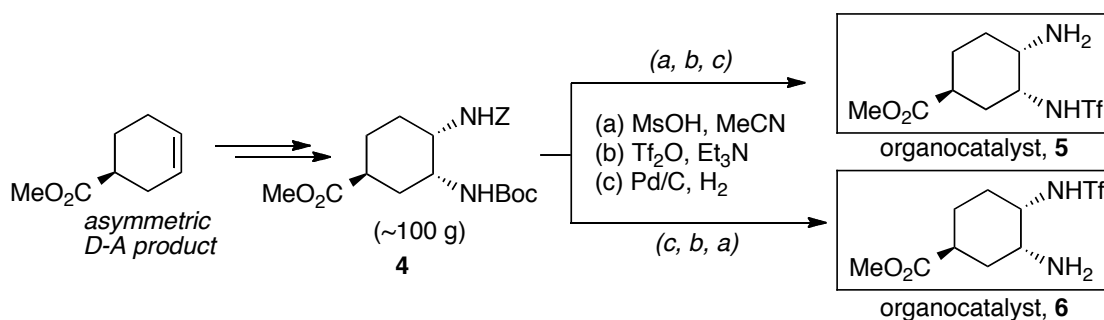


[5] pseudoenantiomeric な有機触媒を用いる手法

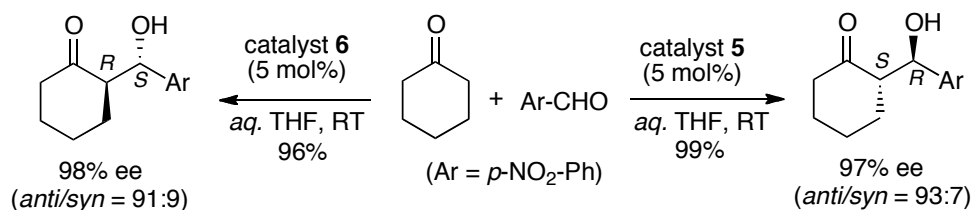
上述のように、一般的に両方のエナンチオ生成物を得るためには、両方のエナンチオ触媒が必要であり、その触媒合成には両方のエナンチオメリックな出発原料が必要となるのが通例であろう。そこで実用的な見地からシス-ジアミン構造を有する

光学活性化合物 **4** から二種の異なる pseudoenantiomeric なキラル有機触媒 **5**, **6** を合成した。これらの触媒を不斉アルドール反応に応用したところ、両方のエナンチオメリックなアルドール生成物をほぼ同等のエナンチオ過剰率で得ることができた。⁷⁾

Pseudoenantiomeric Organocatalysts from a Common Chiral Source



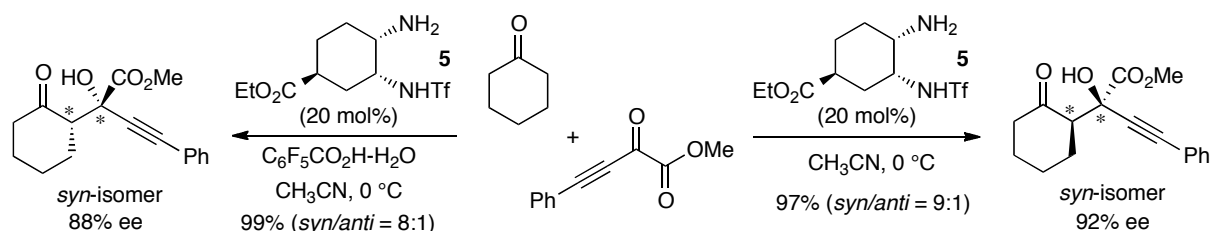
Complete Switch of Product Selectivity in Asymmetric Direct Aldol Reaction



[6] 単一の有機分子触媒を用いる手法

さらに単一の有機分子触媒の存在下で、両方のエナンチオ生成物を得ることができれば、合成化学的な見地から極めて有用なアプローチになるであろう。例えば、触媒にある添加物を反応系内に加えることにより、元の触媒構造を変えることが可能になり、その結果、もう一方のエナンチオ生成物が得られるかどうか試みた。例えば、シクロヘキサノンと α -ケトエステルの不斉アルドール反応を有機分子触媒 **5** の存在下で行なうと、*syn*-アルドール体が 92% ee で得られて来る。一方、同じ有機分子触媒 **5** を用いて、ペンタフルオロ安息香酸および水の存在下で同様の不斉アルドール反応を行なうと、逆のエナンチオ生成物が得られた。⁸⁾

Synthesis of Both Enantiomeric Products with Single Organocatalyst in the Presence or Absence of Water and Pentafluorobenzoic Acid



文 献

- 1) (a) P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*, VCH, 2007. (b) K. Maruoka, *Asymmetric Phase Transfer Catalysis*, Wiley-VCH, 2008.
- 2) Reviews: (a) K. Maruoka, T. Ooi, *Chem. Rev.*, **103**, 3013 (2003). (b) T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 4222 (2007). (c) K. Maruoka, T. Ooi, T. Kano, *Chem. Commun.*, 1487 (2007). (d) T. Ooi, K. Maruoka, *Aldrichmicha Acta*, **40**, 77 (2007). (e) T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.*, **107**, 5656 (2007). (f) K. Maruoka, *Org. Proc. Res. Devel.* **12**, 679 (2008). (g) K. Maruoka, *Chem. Record*, **10**, 254 (2010).
- 3) (a) T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 5139 (2003). (b) K. Maruoka, E. Tayama, T. Ooi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 5824 (2004). (c) T. Ooi, M. Takeuchi, D. Kato, Y. Uematsu, E. Tayama, D. Sakai, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 5073 (2005).
- 4) T. Ooi, M. Takeuchi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 5228 (2000).
- 5) (a) T. Ooi, M. Taniguchi, M. Kameda, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 4542 (2002). (b) T. Ooi, M. Kameda, M. Taniguchi, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 9685 (2004).
- 6) (a) M. Kitamura, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 1549 (2005). (b) M. Kitamura, Y. Arimura, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 2026 (2008). (c) M. Kitamura, S. Shirakawa, Y. Arimura, X. Wang, K. Maruoka, *Chem. Asian J.*, **3**, 1702 (2008).
- 7) K. Nakayama, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 17666 (2008).
- 8) S. A. Moteki, J. Han, S. Arimitsu, M. Akakura, K. Nakayama, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 1187 (2012).