

多点間水素結合相互作用を活用する 高活性キラル分子性触媒の創製

所属：自然科学研究機構 分子科学研究所

助成対象者：椴山 儀恵

概要

光学的に純粋な有機小分子の供給は、科学全体の発展のために必要不可欠な基幹課題である。その方法論のひとつが、キラル分子性触媒による触媒的不斉合成である。なかでも、水素結合を反応基質の活性化に活用するキラルブレンステッド酸触媒の開発は、希少金属元素の代替や環境調和の観点から、現在、盛んに研究が行われている。しかし、適用できる反応が限られており、より高度な有機分子変換の実現に向けて、新たなキラルブレンステッド酸触媒の開発が望まれている。

本研究では、強力な触媒活性を有するキラルブレンステッド酸触媒を開発し、アセタールの活性化を起点とする触媒的不斉合成の実現を目的として、研究を行った。その結果、キラルスルホン酸-環状モノリン酸触媒の合成に成功し、本触媒を用いた場合にのみ、アセタールの活性化を起点とした連続反応が進行することを見出した。

abstract

Development of synthetic method for optically active small organic molecules has been one of the most important research area to serve functional molecules. Chiral Brønsted acid catalysts have become the powerful tools for this purpose; however, applicability and generality have been limited. To develop new type of chiral Brønsted acid catalysts, we have focused on the use of hydrogen as activation unit, and have utilized two acidic moieties in the molecular design of catalyst.

During our studies, we developed synthesis of chiral sulfonic acid-phosphoric acids and applied them for catalytic asymmetric cyclization. We discovered that the developed chiral catalyst is able to promote enantioselective cyclization reaction *via* activation of acetal as a key step.

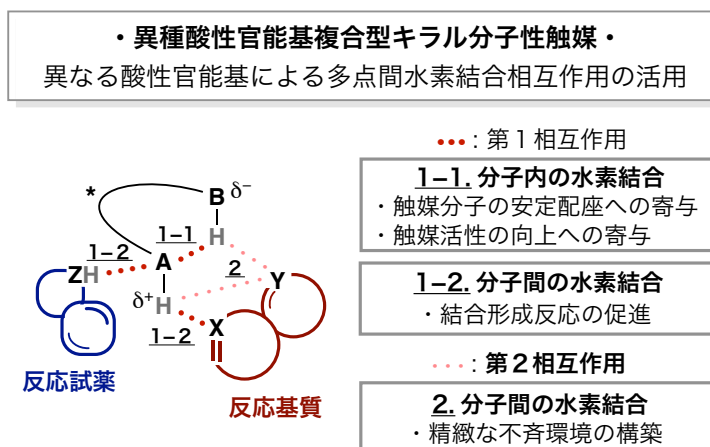
研究内容

研究背景

私たち生命を特徴づける性質のひとつがキラリティーである。キラル分子の重要性は、化学にとどまらず、薬学、医学、物理、生物と多方面に及ぶ。特に、光学的に純粋なキラル有機分子を効率的に供給する方法論の開発は、科学全体の発展のために必要不可欠な基幹課題である。

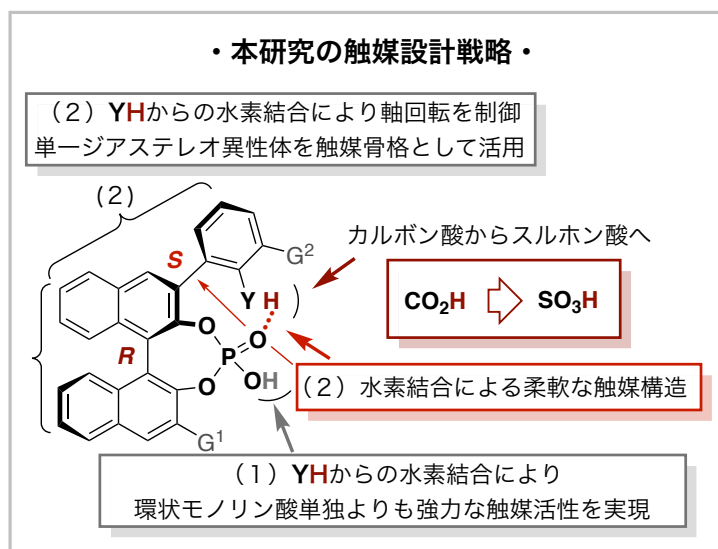
応募者は、キラル有機小分子の効率的な供給に向けて、酸性官能基からの水素結合を反応基質の活性化に活用する有機分子触媒「キラルブレンステッド酸触媒」の開発研究を推進してきた。有機分子触媒とは、金属元素を含まず、炭素・水素・酸素・窒素などの元素からなる触媒のことで、キラルブレンステッド酸触媒は、そのひとつである。希少金属元素の代替や環境調和の観点から、現在、盛んに研究が行われている。しかし、適用できる反応が限られており、より高度な有機分子変換の実現に向けて、新たなキラルブレンステッド酸触媒の開発が望まれている。

応募者はこれまでに、触媒分子内に複数の酸性官能基を隣接位で導入するキラルブレンステッド酸（酸性官能基複合型キラルブレンステッド酸）触媒の開発を推進してきた（代表的な成果：JACS **2005**, *127*, 1080.; JACS **2011**, *133*, 19294.; Chem. Commun. **2015**, *51*, 16976. ACS Catal. **2016**, *6*, 949. JACS **2016**, *138*, 11353.）。応募者が取り組んできたキラルブレンステッド酸触媒は、各々の酸性官能基自身、さらに、反応基質・反応剤が多点間で水素結合相互作用することで、従来の触媒とは異なる独自の触媒機能を有する。例えば、酸性官能基間の水素結合は、触媒自身の立体配座を制御し、さらに、触媒活性の向上や高立体選択性の獲得に繋がる。



本研究の目的

本研究では、応募者が確立してきた酸性官能基間の水素結合を活用する戦略を、「異種」の酸性官能基として環状リン酸基とスルホン酸基の組み合わせへと拡張した。従来のキラル触媒では達成し得なかった高効率・高立体選択的な連続反応を開発することを目的として、研究を行った。



実験結果

(1) キラルスルホン酸-環状モノリン酸触媒の合成

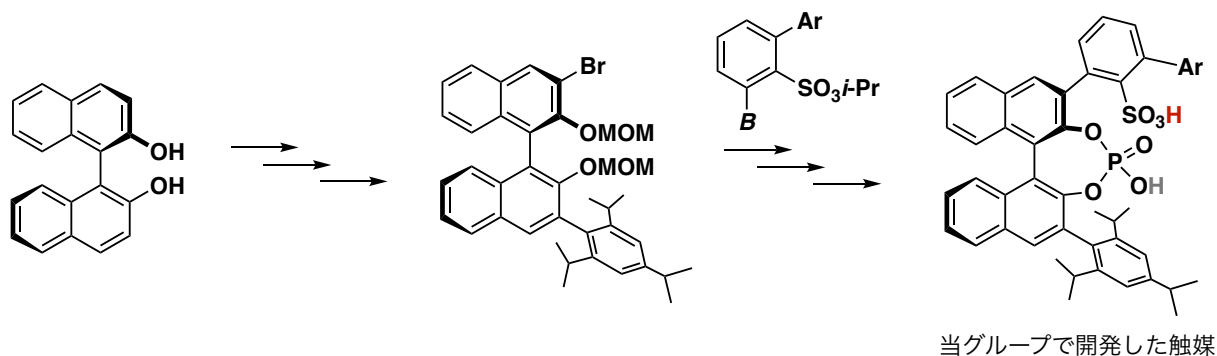
1-1 スルホン酸部位の合成

はじめに、スルホン酸部位の構築方法を検討した。まず、市販のベンゼンスルホン酸クロリドをスルホン酸エステルへの変換後、フェニルボロン酸との鈴木カップリングを行い、ビフェニルスルホン酸エステルを良好な収率で得た。次に、ハロゲン-リチウム交換によりスルホン酸のオルト位をリチオ化、続いて、ホウ素試薬を作用させ、ボロン酸スルホン酸エステルを合成した。各工程とも、反応は問題なく進行し、目的生成物が良好な収率で得られ、スルホン酸部位の構築に成功した。

1-2 スルホン酸-環状モノリン酸の合成

当グループで実施した非対称キラルブレinstेटド酸触媒の開発研究 (*ACS Catal.* **2016**, *6*, 949.) で得られた知見をもとに、キラル源 BINOL に対するスルホン酸部位の導入を実施した。まず、光学活性 BINOL より 4 工程で、3 位にトリイソプロピルフェニル基、3' 位に

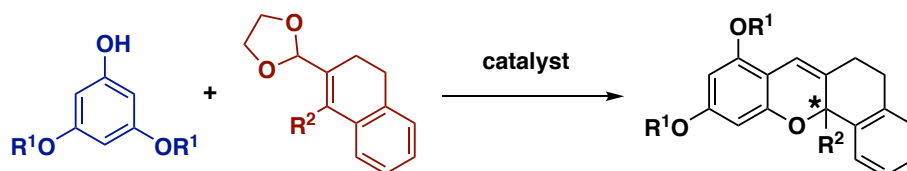
ブromo基を有する BINOL 誘導体を合成した。続いて、得られた BINOL 誘導体に対し、1-1 で合成したボロン酸スルホン酸エステルを鈴木カップリングで導入した。反応は、問題なく進行し、MOM 基の脱保護の後、目的生成物が中程度の収率で得られた。最後に、リン酸化を行い、ピナフチル骨格を有するスルホン酸-環状モノリン酸を良好な収率で得ることに成功した。



(2) 触媒的不斉合成反応

カルボニル化合物に対する Friedel-Crafts 反応は、強酸条件下で進行することが知られている。合成したキラルスルホン酸-環状リン酸触媒は、スルホン酸基の導入に起因して高い触媒活性の発現が期待できることから、合成した触媒の機能評価に最適であると考えた。そこで、アセタール類とフェノール類との触媒的不斉環化反応を評価反応として、合成したキラルスルホン酸-環状リン酸の不斉触媒としての機能を精査した。

検討は、3,5-ジメトキシフェノールとアセタール保護されたエナールを用いて行った。触媒分子の置換基を検討し、反応条件を最適化することで、高収率かつ高立体選択的に目的とする環化生成物を得ることに成功した。尚、エナンチオ選択性は、HPLC装置ならびにダイセルのキラル分析用カラムで決定した。



今後の展開

本研究は、強酸性の酸性官能基を環状酸性官能基の隣接位に導入することにより、

- (i) 単一の酸性官能基のみでは達成されなかった超強力な触媒活性を獲得
- (ii) 多点間の水素結合相互作用を介した遷移状態制御により精密な不斉反応場を構築することが可能であることを示唆している。今後、開発した触媒の汎用性を拡充することができれば、異なる酸性官能基を組み合わせる触媒分子設計の有用性を確立することができると考える。既存の触媒では実現できなかった反応の実現や、他の異なる2つの酸性官能基を導入する超高活性キラルブレンステッド酸触媒の開発に発展することが期待される。

本助成に関わる成果物

該当なし