

塩基により活性化されたシリカートに基づく
新規触媒反応の開発

(研究課題番号 18590007)

平成18年度～平成19年度科学研究費補助金（基盤研究（C））
研究成果報告書

平成20年4月

研究代表者 中 島 誠

(熊本大学大学院医学薬学研究部教授)

はじめに

ケイ素は原子価殻拡大により 5 配位あるいは 6 配位の安定な化合物を与える。これらの高配位ケイ素化合物は多彩な反応性を示す有用な活性種であり、それを基盤とする反応群の開発研究は近年目覚ましい進歩を遂げている(論文 1<総説>)。こうした背景の中、トリクロロシリル化合物から生成する高配位シリカートを活性種とした一連の反応がここ十年程の間に急速に発展した。これらは Lewis 塩基を反応剤として進行することから、キラルな Lewis 塩基を利用した不斉触媒反応が様々に展開されている。特にこれらの不斉反応が、金属を一切使わず、ホスホロアミド・ピリジン N-オキシド・ホルムアミド誘導体など、触媒としては従来なじみのなかった化合物を利用していることは、多くの有機化学者の関心を集めた。本研究では、Lewis 塩基により活性化された高配位シリカートを基盤とした新規触媒反応の開発とその不斉合成への展開を行った。

キラルなホスフィンオキシドは、キラルなホスフィン配位子の原料として用いられるが、これを触媒として利用する試みは、ほとんど知られていなかった。筆者らは、ホスフィンオキシドの Lewis 塩基性に注目して反応のスクリーニングを行ったところ、代表的なキラルホスフィンオキシドである BINAPO が、アリルトリクロロシランによるアルデヒドのアリル化反応の不斉触媒となることを見出し、有機合成化学におけるホスフィンオキシドの新たな有用性を提示している。ところで、Lewis 塩基により活性化されるトリクロロシリルエノールエーテルは、アリルトリクロロシランのメチレン基を酸素原子に置き換えたものであることから、同様の機構でホスフィンオキシドがトリクロロシリルエノールエーテルを活性化し、アルドール反応を進行させることが期待された。そこで BINAPO を触媒としてトリクロロシリルエノールエーテルとアルデヒドとの不斉アルドール反応を検討したところ、高い化学収率、不斉収率で目的物が得られることが分かった(論文 2)。トリクロロシリルエノールエーテルの幾何異性比 (*E/Z*) は生成物のジアステレオ比 (*anti/syn*) に厳密に転写されることから、これらの反応が高配位シリカートを含む 6 員環いす型遷移状態を経由して進行することが強く示唆される。また、これらの反応において、収率・選択性獲得にはアミン添加が必須であるが、アミンの役割は、触媒の再生であることを NMR 実験により検証することができた(論文 4)。

Lewis 酸性を示す四塩化ケイ素は、Lewis 塩基と錯体を形成し、塩化物イオン

が1つ脱離することにより、酸性度が増す。種々の Lewis 酸触媒反応をスクリーニングした結果、触媒である BINAPO を配位させた四塩化ケイ素を反応剤とすると、アルデヒドの不斉ホスホニル化反応が起こることを見出した (論文 5)。ホスホニル化反応は、トリアルキルホスファイトを用いる Abramov 型反応と、ジアルキルホスファイトを用いる Pudovik 型反応とがあるが、Abramov 型反応の不斉反応への展開は、本研究が初めての例となる。

トリクロロシリルエノールエーテルは、水と激しく反応するため、取り扱いには、若干の注意を要する。そこで、水に対して安定で、なおかつ、塩基により活性化が可能なシリルエノールエーテルを探索した結果、トリアルコキシシリルエノールエーテルがフェノキシドにより活性化され、アルデヒドと反応してアルドール付加物が得られることを見出した。不斉触媒としてキラルなリチウムビナフトレートを用いることにより、高いエナンチオ選択性で目的物が得られることが分かった (論文 3)。本反応は、特に、第四級不斉炭素中心の構築に威力を発揮する。アルドール反応による第四級不斉炭素中心の構築は、生成物が β -ヒドロキシカルボニル化合物であることから、容易にレトロアルドール反応を起こすため、これまで、ほとんど研究例がなかった。筆者らの反応は条件が緩和なため、レトロアルドール反応を最小限に抑えられると考えて検討を行った結果、ジクロロビナフトールのジリチウム塩を触媒とすることにより、高収率、高ジアステレオかつ高エナンチオ選択的に、第四級不斉炭素を持つアルドール付加物が得られることが分かった (論文 6)。本反応は、塩基を触媒としたアルドール反応による第四級不斉炭素の構築としては初めての例であり、エノラート等価体としてのトリアルコキシシリルエノールエーテルの有用性を提示するものである。

これらの結果は、有機合成化学におけるシリカートを基盤とする反応の新たな可能性を拓くものであり、今後、これらの反応が生物活性物質の合成に利用されることが期待される。

研究課題 塩基により活性化されたシリカートに基づく
新規触媒反応の開発

研究種目 基盤研究 (C)

研究課題番号 18590007

研究組織

研究代表者：中島 誠（熊本大学大学院医学薬学研究部教授）

交付決定額（配分額） （金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成18年度	1,800	0	1,800
平成19年度	1,600	480	2,080
総計	3,400	480	3,880

研究発表

(1) 雑誌論文

1. Orito, Y.; Nakajima, M.
Lewis Base Catalyzed Asymmetric Reactions Involving Hypervalent Silicate Intermediates.
Synthesis **2006**, 1391-1401.
2. Kotani, S.; Hashimoto, S.; Nakajima, M.
Enantioselective Aldol Reactions of Trichlorosilyl Enol Ethers Catalyzed by the Chiral Phosphine Oxide BINAPO.
Synlett **2006**, 1116-1118.
3. Orito, Y.; Hashimoto, S.; Ishizuka, T.; Nakajima, M.
Chiral Base-Catalyzed Aldol Reaction of Trimethoxysilyl Enol Ethers: Effect of Water as an Additive on Stereoselectivities.
Tetrahedron **2006**, 62, 390-400.
4. Kotani, S.; Hashimoto, S.; Nakajima, M.
Chiral Phosphine Oxide BINAPO as a Lewis Base Catalyst for Asymmetric Allylation and Aldol Reaction of Trichlorosilyl Compounds.
Tetrahedron **2007**, 63, 3122-3132
5. Nakanishi, K.; Kotani, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M.
First Asymmetric Abramov-type Phosphonylation of Aldehydes with Trialkyl Phosphites Catalyzed by Chiral Lewis Bases.
Tetrahedron in press.
6. Ichibakase, T.; Orito, Y.; Nakajima, M.
Enantioselective Construction of Quaternary Asymmetric Carbon Centers Using an Aldol Reaction of Trimethoxysilyl Enol Ethers Catalyzed by Lithium Binaphtholate.
Tetrahedron Lett. in press.

(2) 学会発表

招待講演

1. 中島 誠
金属錯体を使わない不斉触媒反応の開発を目指して
九州薬科学連合研修会、大分、平成 18 年 7 月 15 日
2. 中島 誠
有機オキシド化合物を触媒とする不斉合成反応
明治薬科大学特別講義、清瀬、平成 18 年 11 月 20 日
3. 中島 誠
オキシド化合物を有機触媒とする不斉合成反応
九州大学先導物質化学研究所特別講義、春日、平成 19 年 11 月 19 日
4. 中島 誠
有機オキシド化合物を触媒とする不斉合成反応
九州大学理学府特別講義、福岡、平成 19 年 11 月 20 日
5. Makoto Nakajima
Chiral Amine *N*-Oxides and Phosphine oxides as Organocatalysts in Enantioselective Reactions
the First Japan-Singapore Bilateral Symposium on Catalysis、Singapore、平成 20 年 1 月 7 日
6. 中島 誠
オキシド化合物を有機分子触媒とする不斉合成反応
薬学研究フォーラム in 東京 2008、東京、平成 20 年 3 月 14 日

一般講演

1. Shunsuke Kotani, Shunichi Hashimoto, Makoto Nakajima <Poster Award 受賞>
Enantioselective Allylation and Aldol Reaction Promoted by a Chiral Phosphine Oxide as an Organocatalyst
Molecular Chirality 2006、富山市、平成 18 年 5 月 19 日
2. Shunsuke Kotani, Shunichi Hashimoto, Makoto Nakajima
Chiral Phosphine Oxide as an Organocatalyst for the Enantioselective Allylation and Aldol Reaction
25th IUPAC International Conference on Biodiversity and Natural Products、京都市、平成 18 年 7 月 25 日

3. 小谷俊介、橋本俊一、中島 誠
ホスフィンオキシドを有機触媒とした不斉アルドール反応の開発
第 23 回有機合成化学セミナー、函館、平成 18 年 9 月 14 日
4. 中西今日子、松永浩文、石塚忠男、國枝武久、中島 誠
高度遮蔽型 *cis* 型ジアミン-Ru(II)錯体を利用した高効率不斉還元反応 ―開発と応用―
第 36 回複素環化学討論会、長崎、平成 18 年 11 月 23 日
5. 小谷俊介、中島 誠
ホスフィンオキシドを有機触媒とする直接的な不斉アルドール反応の開発
第 32 回反応と合成の進歩シンポジウム、広島、平成 18 年 12 月 5 日
6. 小谷俊介、中島 誠 <優秀発表賞受賞>
ホスフィンオキシド **BINAPO** を有機触媒とした直接的な不斉アルドール反応の開発
第 23 回日本薬学会九州支部大会、熊本、平成 18 年 12 月 9 日
7. 中西今日子、松永浩文、石塚忠男、國枝武久、中島 誠
高度遮蔽型 *cis* 型ジアミンを利用した高効率不斉還元反応
第 23 回日本薬学会九州支部大会、熊本、平成 18 年 12 月 10 日
8. 小谷俊介、中島 誠
キラルなホスフィンオキシドを触媒とする直接的な不斉アルドール反応
日本薬学会第 127 年会、富山、平成 19 年 3 月 29 日
9. 中西今日子、松永浩文、國枝武久、中島 誠、石塚忠男
高度遮蔽型 *cis* 型ジアミンを利用する効率的な不斉還元反応
日本薬学会第 127 年会、富山、平成 19 年 3 月 30 日
10. 折戸裕哉、一番ヶ瀬友紀、上田知弘、中島 誠
トリメトキシシリルエノールエーテルの塩基触媒アルドール反応による四級不斉炭素中心の構築
日本薬学会第 127 年会、富山、平成 19 年 3 月 30 日
11. 小谷俊介、中島 誠
ホスフィンオキシド **BINAPO** を有機触媒とした直接的な不斉アルドール反応の開発
第 17 回万有福岡シンポジウム、福岡、平成 19 年 5 月 12 日
12. 一番ヶ瀬友紀、折戸裕哉、中島 誠
トリメトキシシリルエノールエーテルのアルドール反応による第四級不斉炭素の構築
第 33 回反応と合成の進歩シンポジウム、長崎、平成 19 年 11 月 6 日
13. 中西今日子、小谷俊介、杉浦正晴、中島 誠
キラル Lewis 塩基触媒を用いる不斉ホスホニル化反応

第 24 回日本薬学会九州支部大会、福岡、平成 19 年 12 月 8 日

14. 反頭鉄兵、小谷俊介、杉浦正晴、中島 誠
キラルな Lewis 塩基を有機触媒としたシリルケテンアセタールとアルデヒドとの不斉アルドール反応の開発
第 24 回日本薬学会九州支部大会、福岡、平成 19 年 12 月 8 日
15. 上田知広、折戸裕哉、中島 誠
トリメトキシシリルアルキンを用いたアルデヒドの触媒的不斉アルキニル化反応の開発
第24回日本薬学会九州支部大会、福岡、平成19年12月8日
16. 一番ヶ瀬友紀、折戸裕哉、中島 誠
塩基触媒アルドール反応を用いた第四級不斉炭素中心を含む β -ヒドロキシケトンの合成法
第24回日本薬学会九州支部大会、福岡、平成19年12月8日
17. 杉浦正晴、中西今日子、小谷俊介、中島 誠
Lewis 塩基触媒を用いるアルデヒドの不斉ホスホニル化反応
日本薬学会第128年会、横浜、平成20年3月26日
18. 小谷俊介、下田康嗣、杉浦正晴、中島 誠
ホスフィンオキシドを Lewis 塩基触媒とした 2 つのカルボニル化合物の直接的不斉アルドール反応の開発
日本薬学会第128年会、横浜、平成20年3月26日
19. 一番ヶ瀬友紀、折戸裕哉、中島 誠
リチウムビナフトラートを触媒とするアルドール反応による第四級不斉炭素中心の構築
日本薬学会第128年会、横浜、平成20年3月27日

(3) 図 書

1. 中島 誠

N-オキシド・ホスフィンオキシドを触媒とする不斉合成反応

「有機分子触媒の新展開」柴崎正勝監修 pp59-70 シーエムシー出版, 2006