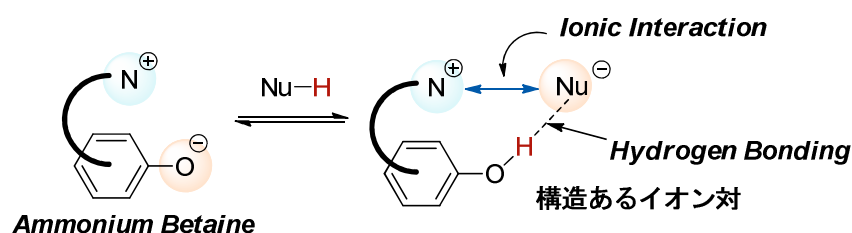


研究テーマ

キラルアンモニウムベタインの創製と新規医薬資源合成への活用

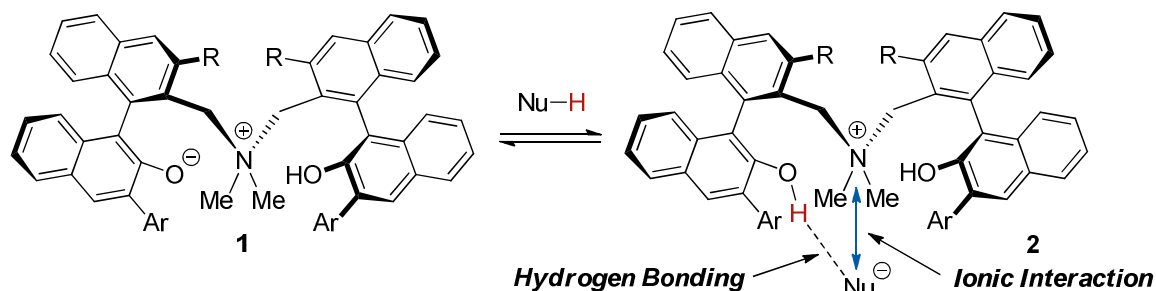
1. はじめに：資源枯渇が懸念され希少金属を含まないプロセス開発が望まれる中、安定な有機塩でありながら高い活性が期待できるキラルアンモニウム塩は、低環境負荷型不斉合成法の開拓を進める上で鍵となる分子触媒の一つとして注目を集めている。中でも水素結合供与型アンモニウム塩は、水素結合と静電的引力の二重相互作用により対アニオンを認識できるため、不斉反応場における求核種の位置をより精密に規定できると想定される。しかし、通常水素結合部位はアルコール性水酸基であり、強い水素結合が期待できるものではなかった。それは、既知のキラルアンモニウム塩のほとんどが、強塩基を用いた相間移動条件下での反応の触媒として利用されてきたためと言える。強塩基性条件下では、例えばフェノール性水酸基のような酸性官能基をもつアンモニウムカチオンが求核種とイオン対を形成し、二重相互作用によって求核種を認識するよりはむしろ、酸性官能基が脱プロトン化され自己イオン対であるアンモニウムベタインを形成することでイオン交換能力を失い、触媒として機能しなくなる。しかし本研究では、この自己イオン対となったアンモニウムベタインが新たな有機塩基触媒としての可能性を秘めていることに着目した。すなわち、アンモニウムベタインを均一系条件下で用いることによりアニオン部位が有機塩基として求核種前駆体(Nu-H)の活性水素を引き抜き、求核種と分子間イオン対を形成すると考えた。またこの時、アニオン部位はフェノキシドの共役酸であるフェノールとなり、効果的な水素結合部位として働くものと期待される。さらに、アンモニウムベタインは分子構造の修飾がイオン対全体の修飾を意味し、アンモニウムイオン部位とアニオン部位の距離及び角度を適切に設計することで、任意の位置に水素結合部位を配置することができる。このようにアンモニウムベタインには、機能性有機分子触媒作用を実現する上で魅力的な特徴があるにもかかわらず、不斉合成反応に適用しようという試みは全く行われてこなかった。ここに斬り込むため、キラルアンモニウムベタインを設計・合成し、有機分子触媒としての機能を引き出すと同時に、その新たな医薬資源合成への応用を目的として行った本研究の成果を以下に報告する。



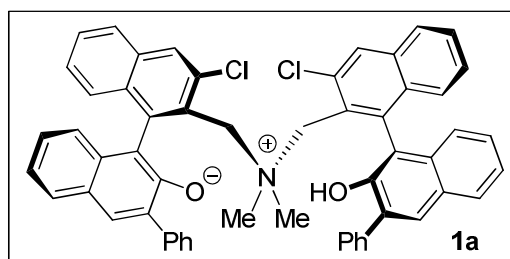
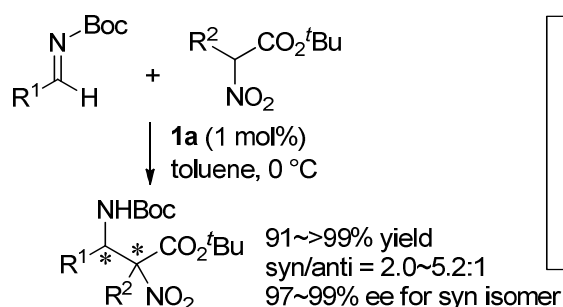
2. 方法：新規キラルアンモニウムベタインの創製にあたり、ビナフトールを出発原料とした。また触媒機能の評価のために、医薬資源としての潜在的価値をもちながら合成が困難な α 位に四置換炭素を有する α, β -ジアミノ酸の不斉合成法を提供し得るマンニツヒ型の反応を取り上げることとした。

3. 結果：最初に、アンモニウムイオン側置換基(R)により二つのビナフチル骨格の自由度を規制し、アリーールオキシド側の置換基(Ar)により反応に適した不斉場の構築を行うことが可能である疑似 C_2 対称型アンモニウムベタイン**1**を設計・合成した。これが塩基触媒として働けば、その共役酸で

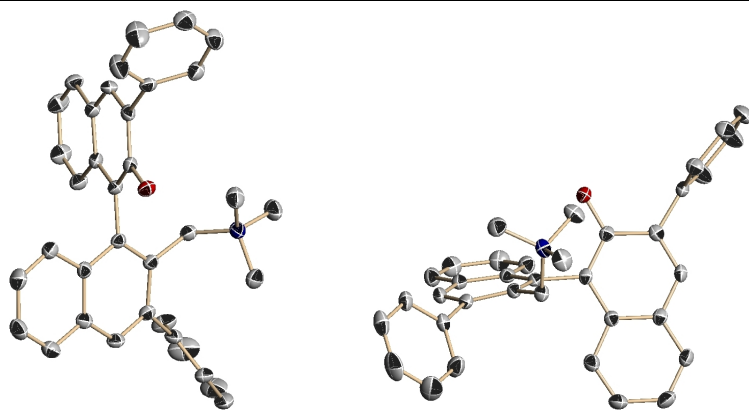
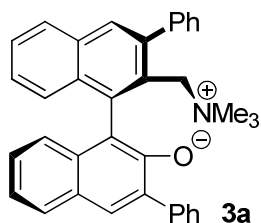
あるアンモニウムカチオンと対イオン (Nu⁻) が2のような構造あるイオン対を形成し得る。



実際の触媒活性及び選択性の評価は、 α 置換 α -ニトロエステルの直截的マンニッヒ型反応により行った。その結果、十分な触媒活性が認められただけでなく、アンモニウムイオン側ナフチル基の3位に塩素を有し、アリールオキシド側ナフチル基の3位にフェニル基を導入した触媒**1a**を用いることで、極めて高いエナンチオ選択性で生成物が得られることがわかった。また、立体選択性を損なうことなく触媒量を1 mol%まで低減可能であった。さらに、**1a**を用いて基質一般性についても検討した。様々な芳香族アルデヒド由来の*N*-Bocイミンを基質として反応を行ったところ、R¹が電子吸引性基、電子供与性基、オルト位置換基をもつ芳香族置換基である場合だけでなく、複素環や縮環型のものであっても、高いエナンチオ選択性で生成物を与えた。また、ジアステレオ選択性に若干の低下が見られるものの、脂肪族アルデヒド由来の*N*-Bocイミンの反応においても高エナンチオ選択性を示した。加えて、 α -ニトロエステルの α 置換基 (R²) をエチル基とした際にも選択性の低下は見られず、本反応の基質一般性を実証できた。

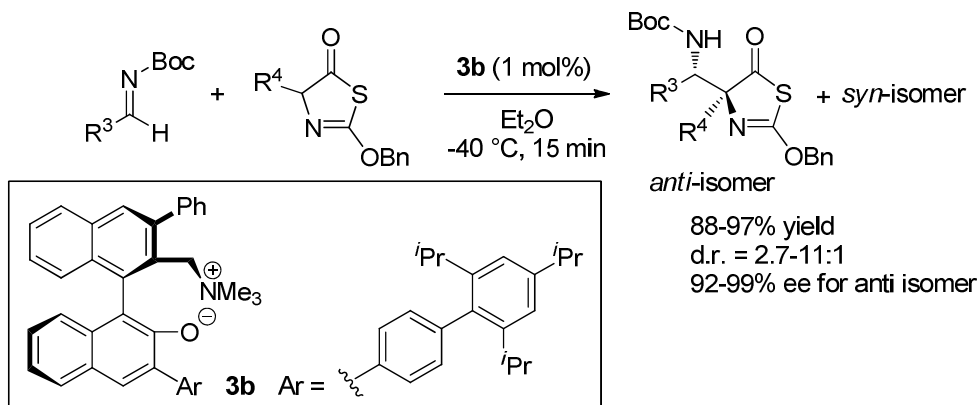


擬似C₂対称型アンモニウムベタイン**1**は非常に自由度の高い構造であり、NMRやX線回折による立体構造の明確化が難しく、精密な不斉反応場の設計には不利な分子であることは否めなかった。キラルアンモニウムベタインの化学を基盤とする本研究をさらに進める上で、触媒の三次元構造への理解が不可欠であると考え、次にそれを念頭に置いた構造修飾を行った。具体的にはC₂対称性を崩し、単一のピナフチル骨格を基本構造とすることで自由度を抑制した非対称型アンモニウムベタイン**3**を設計・合成した。この過程でX線による**3a**の構造解析に成功したことでキラルアンモニウムベタインの三次元構造を初めて示し、少なくとも固体状態では両イオン間の静電的引力による相互作用の影響からアンモニウムカチオンがアリールオキシド側を向くことを明らかにした。さらに、反応中間体においてアニオン性求核種が水素結合と静電的引力の二重相互作用により配置される反応場がアリールオキシドのオルト位に位置するフェニル基により構築され、これの修飾が立体選択性に大きな影響を与えると予想することができた。**3**の構造と選択性の相関を評価するための反応として、複素環や α 、 β -ジアミノ酸の前駆体として有用なチアゾロンを求核剤としたマンニッヒ型反応を取り上げた。

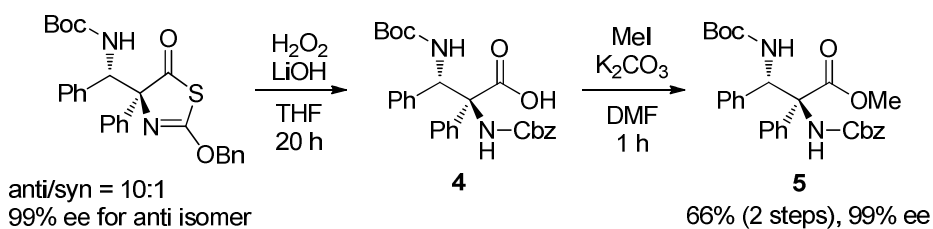


ORTEP diagram of **3a** (青:窒素、赤:酸素)

検討の結果、アリール置換基が*p*-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)フェニル基である**3b**を触媒とすることで、合成化学的に十分満足できる立体選択性の獲得に成功した。続いて、構造を最適化した触媒**3b**を用いて本反応の基質一般性を調べた。その結果、置換ベンズアルデヒド由来の*N*-Bocイミンを基質とした場合には、中程度から高いジアステレオ選択性と完全なエナンチオ選択性が得られることがわかった。



また、生成物のチアゾロン部位を酸化的に開くことで、異なる汎用窒素保護基を有する α, β -ジアミノ酸**4**へと簡便に誘導できる。その際、立体選択性の低下は全く見られないことを確かめている。



4. まとめ・考察:本研究ではキラルアンモニウムベタインを独自にデザインし、それが水素結合供与型の二官能性有機塩基触媒として作用することを、 α 位に四置換炭素をもつ α, β -ジアミノ酸誘導体の不斉合成法となるマンニッヒ型反応の開発によって明らかにした。今後、キラルアンモニウムベタインのさらなる触媒機能開拓が望まれる。

5. 発表論文

- (1) Uraguchi, D.; Koshimoto, K.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10878.
- (2) Uraguchi, D.; Koshimoto, K.; Ooi, T. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 300.