

キラル相間移動触媒としての丸岡触媒[®]及び関連触媒の開発

Design of Maruoka Catalyst[®] and Related Catalysts as Chiral Phase-Transfer Catalysts

京都大学大学院理学研究科 教授 **丸岡 啓二**
Keiji Maruoka (Professor)
Graduate School of Science, Kyoto University



キーワード

相間移動触媒、アミノ酸、ペプチド

01 | 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、資源を無駄遣いしてきた従来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、資源を有効利用しつつ環境調和型の有機合成を進める必要がある。ところが、20世紀後半に急速に発達したキラル触媒は、生体触媒に加え、そのほとんどが金属元素に不斉要素を持った配位子を配位結合させたキラル金属触媒であった。一方、興味深いことに、このような金属を用いないキラル触媒としての有機分子触媒は既に1970年代に使われていたものの、約30年間研究の表舞台には登場しなかった。しかし、2000年頃、複数の研究論文を契機として、有機分子触媒研究者の興味の熟成が大爆発を起こした。この観点から、私どもは1999年以来、金属を使わないキラル有機分子触媒の分子設計に取り組んでいる。本稿では、特に実用的な観点も考慮した高性能キラル相間移動触媒としての丸岡触媒[®]や簡素化丸岡触媒[®](図1)とそれらの関連した触媒の創製と活用について概説する。

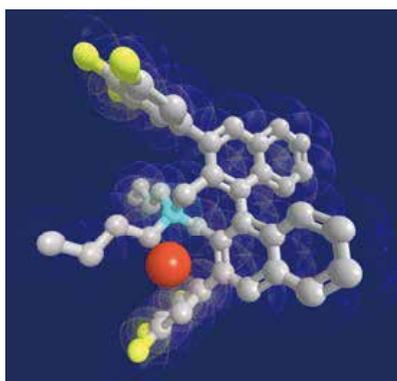


図1 簡素化丸岡触媒[®]

02 | 古典的な相間移動触媒反応

エーテル合成においては、塩基性条件下、アルコールとハロゲン化アルキルから調製するWilliamson合成が著名である。通常、強塩基(NaOH)でアルコールの脱プロトン化を行い、アニオンを生成させて求電子剤(塩化ベンジル)とのS_N2置換反応が行われる。しかしながら、収率向上や溶解性などの点から、通常、DMFやDMSOなどの非プロトン性極性溶媒を用いる必要がある。これらは高沸点のために除去が難しく、また比較的高価なため大量合成には向いていない。そこで、第四級アルキルアンモニウム塩としての相間移動触媒を利用すると、有機化合物と水の二相系での反応が可能になり、温和な条件下で反応が円滑に進行し、後処理も容易になる(図2)¹⁾。

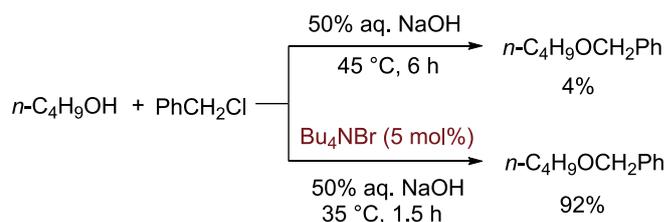


図2 相間移動触媒を用いるエーテル合成

このように、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^{2), 3)}。しかも、金属を使わないテトラアルキルアンモニウム塩を触媒として用いるため、地球環境にやさしい無公害型反応プロセスとなる。しかしながら、従来、相間移動触媒の化学では、ほとんどの場合、塩基性条件下での反応が取り扱われてきた。私どもは、この相間移動触媒の反応が、塩基性条件下だけでなく中性条件下でも行うことが可能なら、この領域の更なる発展につながるのではないかと考え、それらの可能性について検討した。

03 | 塩基性条件下での不斉相間移動反応

3-1. 丸岡触媒®及び簡素化丸岡触媒®の開発と光学活性 α -アルキルアミノ酸合成への応用

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(通常は、図3の黄色部分のみ修飾が可能)や触媒自体の分解(ホフマン脱離など)などの欠点を有していた⁴⁾⁻⁹⁾。こういった問題の抜本的な解決を図るため、(i)キラル源として両鏡像体が入手可能である;(ii)合理的な触媒設計の観点からC₂対称軸を導入する;(iii)ホフマン脱離をひき起こす β -水素が無い系を構築する、という三大前提で次世代型のキラル相間移動触媒の創製に取り組んだ。そして、市販の安価なキラル有機分子としての光学活性(R)-及び(S)-ビナフトールから独自の発想に基づいて第四級スピロアンモニウム型キラル相間移動触媒のデザインを行ない、スピロ型キラル相間移動触媒(R,R)-**1**体及び(S,S)-**1**体を調製した¹⁰⁾⁻¹²⁾。

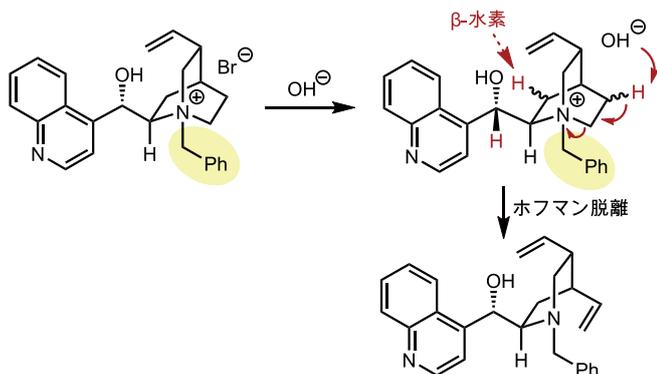


図3 シンコナルカロイド由来のキラル相間移動触媒

このキラル相間移動触媒**1**を1モル%(基質の100分の1の量)用いて、最も簡単なアミノ酸であるグリシンの誘導体**2a**の不斉アルキル化反応を行うと、(R,R)-**1**体からは天然型のアミノ酸**3**が、一方、(S,S)-**1**体からは非天然型のアミノ酸**4**が得られる。この際、エナンチオ選択性は、触媒**1**のアリール置換基(Ar)に大きく依存する。すなわち、アリール置換基がフェニル基やナフチル基に較べて、3,5-ジフェニルフェニル基や3,4,5-トリフルオロフェニル基を導入したキラル相間移動触媒**1d**や**1e**は、グリシン誘導体の不斉アルキル化反応において極めて高いエナンチオ選択性、一般性を有することが判り、ほとんどの場合、98~99% eeという極めて高いエナンチオ選択性が認められた¹²⁾。このようにキラル触媒を使い分け、しかも各種のアルキルハライド(R-X)と組み合わせるだけで、無数の天然型、及び非天然型のアミノ酸が合成できることになる(図4)。これらの手法を利用すると、生理活性アミノ酸であるパーキンソン病の治療薬L-ドーパ、抗生物質L-アザチロシン、ACE拮抗剤などが容易に合成できる。本キラル触媒は実用性の点で産業界からも注目を集めており、既に海外・国内試薬メーカーから「丸岡触媒®(Maruoka Catalyst®)」として、本キラル触媒の商品化、販売が行なわれている。

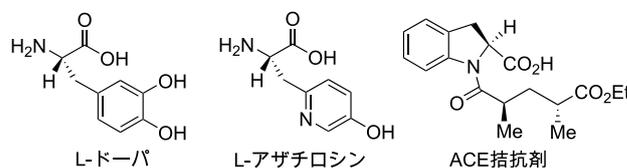
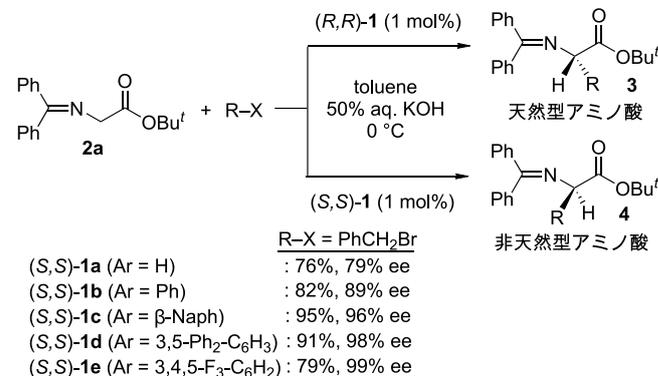
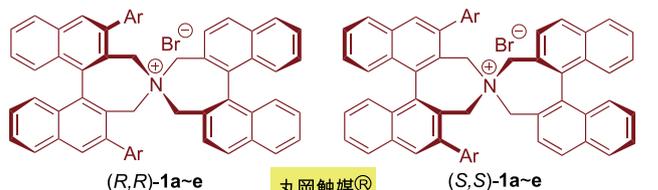


図4 丸岡触媒®を用いる実用的な光学活性 α -アミノ酸の合成

スピロ型キラル相間移動触媒**1**は、ふたつの異なった光学活性ビナフトル基を含んでいる。実用的見地からこのようなスピロ型キラル相間移動触媒における構造の簡素化を試み、三成分連結法を駆使して、鍵中間体となる光学活性3,3'-ジプロモ-2,2'-ビナフトルジカルボン酸、市販の第二級アミンおよびアリールポロン酸から容易に簡素化されたキラル相間移動触媒を合成する方法を開発した。特に、ジブチルアミンと3,4,5-トリフルオロフェニルポロン酸から導かれた触媒**5**をグリシン誘導体**2a**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(図5)^{13), 14)}。現在、この簡素化触媒**5**を用いて、光学活性アリルグリシンを始め各種の人工アミノ酸合成の事業化が国内メーカーで進んでおり¹⁵⁾、また、海外・国内試薬メーカーからは、「簡素化丸岡触媒®(Simplified Maruoka Catalyst®)」として市販されている。

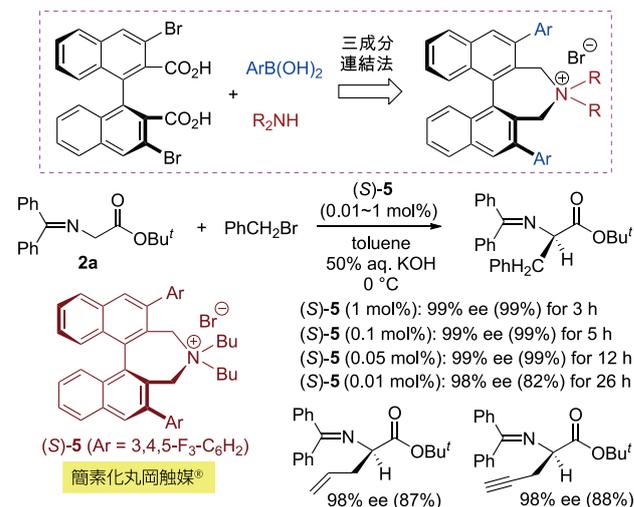


図5 簡素化丸岡触媒®を用いる実用的な光学活性 α -アミノ酸の合成

続いて、キラル相間移動触媒**1**を用いた反応系をさらに実用的なものにするため、反応機構の考察を基に、助触媒としてのアキラル相間移動触媒の添加効果について検討した。その結果、アキラル相間移動触媒として18-クラウン-6-エーテルを添加することで反応速度が劇的に増進し、わずか0.05 mol%の触媒**1d**を用いることで、エナンチオ選択性を損なうことなく反応が円滑に進行することを見いだした(図6)¹⁶。

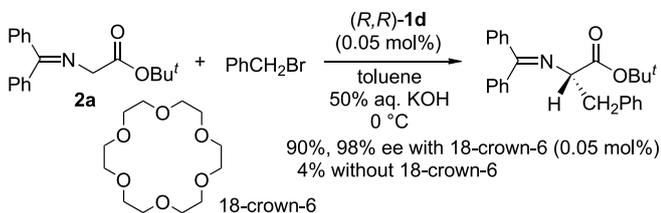


図6 不斉相間移動反応におけるアキラル相間移動触媒の添加効果

また、従来のマグネティック・スターラーによる攪拌の代わりに、ローター型のホモジナイザーを固体-液体の二相系の不斉相間移動反応の攪拌に適用した。ホモジナイザーの大きな攪拌速度に加えて、ホモジナイザーにより固体塩基を粉砕して表面積が大幅に増加された結果、固体-液体の二相系の反応において著しい加速効果が認められた(図7)¹⁷。

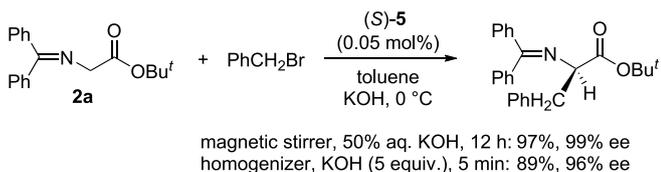


図7 不斉相間移動反応におけるホモジナイザーの加速効果

3-2. α, α -ジアルキルアミノ酸の実用的合成

光学活性 α, α -ジアルキルアミノ酸は天然に存在しないが、ペプチド修飾や酵素阻害剤あるいは不斉合成におけるキラル素子として高い潜在需要を持っている。このため、私どもは光学活性 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取り組んだ。すなわち、グリシン誘導体**2b**にキラル相間移動触媒**1e**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(図8)¹¹。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、同じキラル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。また、簡素化触媒**5**を用いて、アラニンやバリン等の α -アルキルアミノ酸の不斉モノアルキル化によっても、実用的に光学活性 α, α -ジアルキルアミノ酸が得られる¹⁵。この手法を利用すると、L-メチルドーパや新規PET診断薬 [¹⁸F]AA-7などが容易に合成できる。

国内メーカーでは、「丸岡触媒®」や「簡素化丸岡触媒®」の側鎖を変化させることによって類縁型の各種触媒をセットにして販売しており、人工アミノ酸合成だけでなく、他の有用化合物の合成にも利用されている(図9)¹⁵。また、丸岡触媒®や簡素化丸岡触媒®で合成した各種の人工アミノ酸は、10種類から20種類をワンセットにして販売されており、新しい医薬用ペプチド合成のための原料として利用されている。

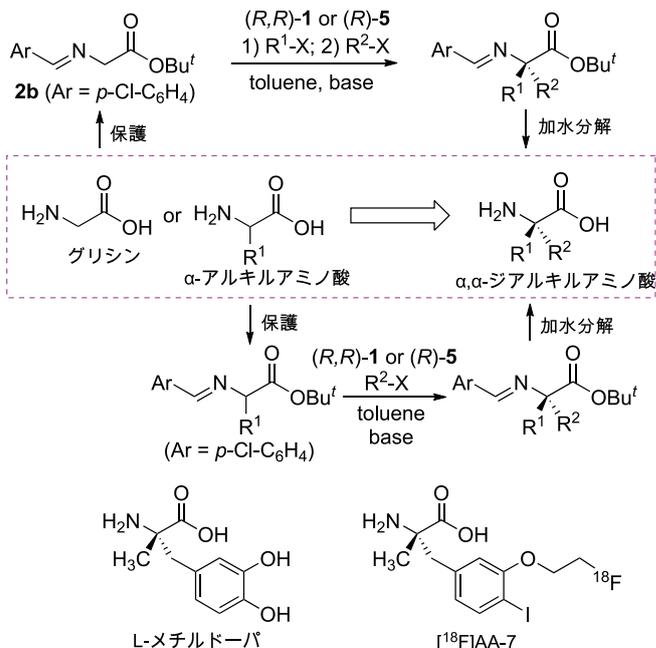


図8 光学活性 α, α -ジアルキルアミノ酸の実用的不斉合成

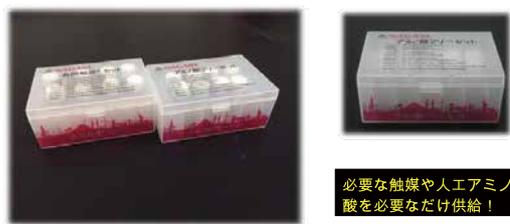


図9 丸岡触媒®の類縁体セット及び人工アミノ酸のフリーセット(10品目~20品目)

3-3. ペプチド類の末端官能基化

さて、グリシンや α -置換アミノ酸の*tert*-ブチルエステルを出発とした不斉合成反応をアミドにも拡張できれば、ペプチドの末端アルキル化も可能になり、本法の有用性がさらに広がるのが期待される。試みにジペプチドのベンジル化をテトラブチルアンモニウムブロミドの存在下で行うと、ほとんど選択性が見られなかった。一方、キラル触媒を用いると、触媒の絶対配置とジペプチドの絶対配置との相性が問題になる。ここでは、L体のアミノ酸を含む基質に対しては、(S,S)-**1**型触媒がマッチする。特に、3,5位にかさ高い*tert*-ブチル置換基をもつフェニル基を導入した(S,S)-**1f**やさらに伸張した(S,S)-**1g**を用いると選択性が97% deまで向上する^{18, 19}。この触媒(S,S)-**1g**は、オリゴペプチド類の選択的末端アルキル化にも適用でき、高いジアステレオ選択性が発現することを見いだした(図10)。

3-4. 不斉アルドール合成

グリシンエステルとアルデヒドとのアルドール反応によって生成する β -ヒドロキシ- α -アミノ酸は、生理活性ペプチドの重要なキラルユニットとして、また、不斉合成におけるキラル素子としても有用である。従来、こういった β -ヒドロキシ- α -アミノ酸は、酵素L-トレオニナルドラーゼを用いて極微量合成されていたが、実用的見地からはほど遠いものであった。しかしながら、スピロ型キラル相間移動触媒(R,R)-**1h**の2モル%存在下、トルエン/1%水酸化ナトリウム水溶液の二相系でグリシンエス

ウム水溶液を用いて、スルホニルイミン(R = cyclohexyl)の触媒的不斉ストレッカー反応を試みたところ、高い選択性でシアノ化物が得られた(83%; 89% ee)。さらに、キラル相間移動触媒**6b**を用いると、エナンチオ選択性は95% eeまで向上した²³⁾。

04 | 中性条件下で使える キラル相間移動触媒

光学活性ビナフチル基由来の簡素化キラル相間移動触媒**5**をさらに官能基化することにより、より進化した触媒を設計することが可能になる。例えば、近年、一連の二官能性キラル相間移動触媒**7**をいくつかデザインすることにより、興味深い結果を得ている。特に、二官能性キラル触媒(**S-7a**)を活用すると、塩基を使わない中性反応条件下での不斉相間移動反応が可能になることを見出している。このユニークな反応を可能にしているのは、キラル触媒の構造と水を主溶媒として用いた点である。もとより、最も望ましい環境調和型の実践的有機合成プロセスとしては、水を主溶媒とする中性反応条件下、金属フリーの触媒を用いて原子効率の良い反応を開発することであろう。こういった観点から、私どもは水を主溶媒としたオキシインドールの不斉共役付加反応が中性条件下で円滑に進行することを見出し、共役付加体を高エナンチオ選択的に得ることに成功した(図14)²⁴⁾。

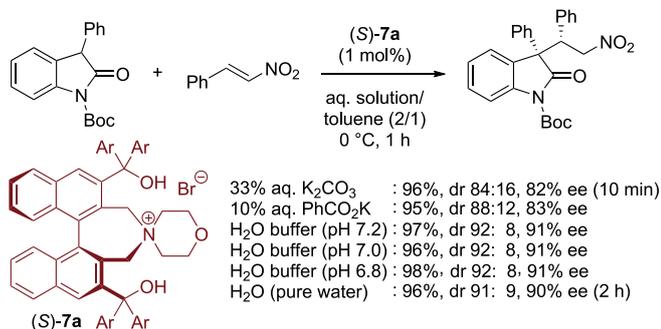


図14 二官能性キラル相間移動触媒を用いる
中性条件下での不斉共役付加反応

この二官能性キラル相間移動触媒**7**を水溶媒系で用いる中性条件下での反応系は、オキシインドールの不斉共役付加反応のみならず、ニトロオレフィンへの不斉共役アミノ化やニトロエステルのマレイミドへの不斉共役付加反応にも適用可能であることが判った(図15)^{25),26)}。

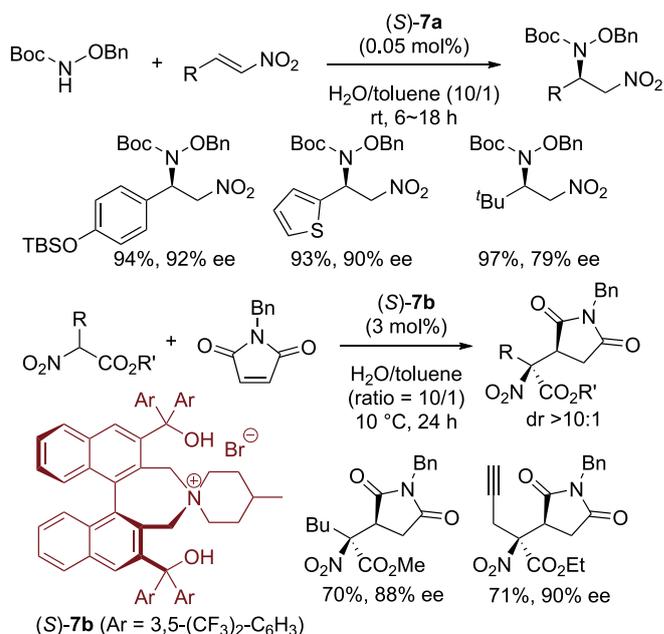


図15 二官能性キラル相間移動触媒を用いる中性条件下での不斉変換反応

光学活性ホスフィン、遷移金属錯体の光学活性配位子として汎用されており、今では多種多様な光学活性ホスフィンが市販されている。これらの光学活性ホスフィンから容易に誘導できる第四級ホスホニウム塩をキラル相間移動触媒として利用できるなら、多彩な有機触媒を生み出すことが可能になる。例えば、光学活性ホスフィン配位子(**S-8**)から誘導できる第四級ホスホニウム塩(**S-9**)を用いて、オキシインドールの不斉共役付加反応に適用したところ、3,5-ジニトロベンジル基を有する(**S-9**)が最も良い結果を与えることを見いだした(図16)²⁷⁾。

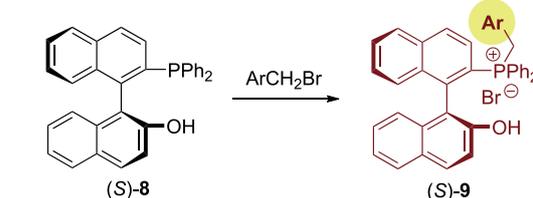
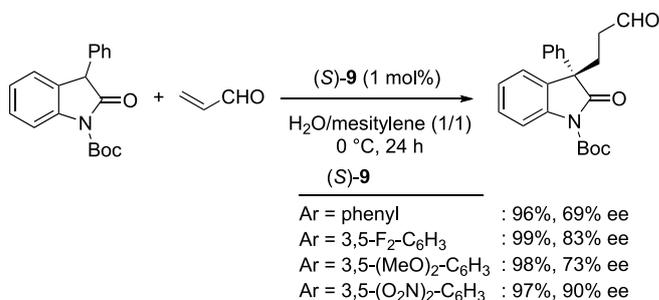


図16 光学活性ホスフィン配位子由来の二官能性キラル相間移動触媒を用いる中性条件下での不斉共役付加反応

参考文献

- 1) H. H. Freedman, R. A. Dubois, *Tetrahedron Lett.* **16**(38), 3251-3254 (1975).
- 2) Y. Sasson, R. Neumann, Eds. *Handbook of Phase Transfer Catalysis*, (Blackie Academic & Professional, London, 1997).
- 3) M. E. Halpern, Ed. *Phase-Transfer Catalysis : ACS Symposium Series 659*, (American Chemical Society, Washington DC, 1997).
- 4) T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.* **107**(12), 5656-5682 (2007).
- 5) T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **46**(23), 4222-4266 (2007).
- 6) T. Ooi, K. Maruoka, *Aldrichimica Acta* **40**(3), 77-86 (2007).
- 7) K. Maruoka, T. Ooi, T. Kano, *Chem. Commun.* **15**, 1487-1495 (2007).
- 8) K. Maruoka, *Org Process Res Dev* **12**(4), 679-697 (2008).
- 9) S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**(16), 4312-4348 (2013).
- 10) T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **121**(27), 6519-6520 (1999).
- 11) T. Ooi, M. Takeuchi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **122**(21), 5228-5229 (2000).
- 12) T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **125**(17), 5139-5151 (2003).
- 13) M. Kitamura, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**(10), 1549-1551 (2005).
- 14) M. Kitamura, S. Shirakawa, Y. Arimura, X. Wang, K. Maruoka, *Chem Asian J* **3**(8-9), 1702-1714 (2008).
- 15) 長瀬産業株式会社, NAGASEの非天然アミノ酸ライブラリー, <https://www.nagase.co.jp/pharma/pdf/catalog.pdf> (参照 2018-1-25).
- 16) S. Shirakawa, K. Yamamoto, M. Kitamura, T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**(4), 625-628 (2005).
- 17) T. Kano, Y. Aota, K. Maruoka, *Adv. Synth. Catal.* **358**(18), 2996-2999 (2016).
- 18) T. Ooi, E. Tayama, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **42**(5), 579-582 (2003).
- 19) K. Maruoka, E. Tayama, T. Ooi, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **101**(16), 5824-5829 (2004).
- 20) T. Ooi, M. Taniguchi, M. Kameda, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **41**(23), 4542-4544 (2002).
- 21) T. Ooi, M. Kameda, M. Taniguchi, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **126**(31), 9685-9694 (2004).
- 22) T. Ooi, S. Fujioka, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **126**(38), 11790-11791 (2004).
- 23) T. Ooi, Y. Uematsu, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **128**(8), 2548-2549 (2006).
- 24) R. He, S. Shirakawa, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **131**(46), 16620-16621 (2009).
- 25) L. Wang, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem., Int. Ed.* **50**(23), 5327-5330 (2011).
- 26) S. Shirakawa, S. J. Terao, R. He, K. Maruoka, *Chem. Commun.* **47**(38), 10557-10559 (2011).
- 27) S. Shirakawa, A. Kasai, T. Tokuda, K. Maruoka, *Chem Sci* **4**(5), 2248-2252 (2013).