

新規不斉有機分子触媒の開発： 環状キラルボリン酸の設計と合成

佐 古 真*

Development of Novel Asymmetric Organocatalysts: Design and Synthesis of Cyclic Chiral Borinic Acids

Makoto SAKO*

This project aimed to develop novel asymmetric organocatalysts based on chiral borinic acids. To improve catalytic function, cyclic chiral borinic acids with a binaphthyl framework were designed to enhance conformational control, and their synthesis is currently in progress. In addition, an enantioselective Passerini-type multicomponent reaction was established using a chiral borinic acid catalyst. The reaction of aldehydes, isocyanides, and water provided optically active α -hydroxyamides in high yields and good enantioselectivities with broad substrate scope. Mechanistic studies suggested that the catalytically active species mainly operates as a monomer. These results highlight the potential of chiral borinic acids in asymmetric catalysis and provide a basis for further catalyst design and application in the synthesis of valuable chiral molecules.

1. 研究背景と目的

光学活性化合物は医薬品・農薬・香料や液晶など現代社会で必要な幅広い製品に利用されている。それらの供給法として、有機触媒を用いる不斉合成は力量ある手法であり、少量のキラル源から大量の光学活性体を合成できる。また、従来の合成法（高温、高圧、有害な試薬の使用等）に比べ、環境に対する影響を最小限に抑えつつ反応効率を向上でき、環境にやさしい持続可能な合成手法である。代表的な不斉有機触媒であるキラルなアミン触媒やリン酸触媒を用いる不斉触媒反応の開発や、それらの触媒機能向上の研究は精力的に展開されてきた。しかし、全く新しい不斉有機触媒の研究は減少傾向にあり、本研究に関するキラルなボリン酸触媒についてはほとんど未開拓な研究領域である。

ボリン酸は、ホウ素原子由来の Lewis 酸性に加えヒドロキシ基由来の Brønsted 酸性を持つ。また、酸素や窒素等のヘテロ原子を持つ化合物への分子認識能が高く、有機触媒としての利用が盛んに研究されている。しかし、触媒として利用が発展する一方で、化学的な安定性の低さが懸念されており、他のホウ素触媒（ボランやボロン酸等）と比較しても不斉触媒に関する研究例が極めて少ない^[1]。このような研究背景を踏まえ、本研究では、新規不斉ボリン酸触媒の開発、および本触媒を用いた触媒的不斉合成による有用光学活性化合物の合成を目的とした。

2. 環状キラルボリン酸の設計と合成

これまでに、ビナフチル構造を有する新規キラルボリン酸 **1** を設計・合成し、水系溶媒を用いる *meso*-1,2-ジオールの不斉非対称化において、**1** が不斉有機触媒として機能することを見出している（**図 1**）^[1a]。しかしながら、そのエナンチオ選択性は中程度にとどまっており、さらなる触媒機能の改善が必要であった。触媒 **1** の構造について考察した結果、触媒 **1** のビナフチル炭素-ホウ素 (C_M-B) 結合が自由回転してしまうと、あらゆる配座を取りうることができ、その制御が困難になると考えられた。そこで、**1** の不斉触媒としての機能向上を目的に、中員環構造を有する触媒 **2** を設計し、その合成を検討した（**図 2**）。

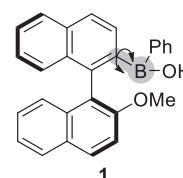


図 1 ボリン酸触媒 **1**.

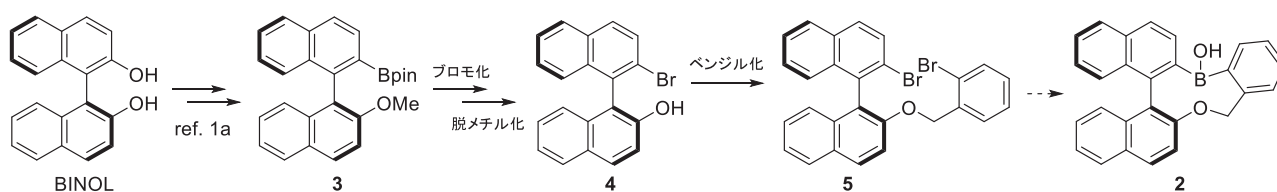


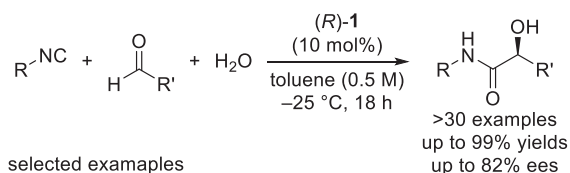
図2 環状キラルボリン酸の合成検討.

まず、市販の BINOL から既知の合成法^[1a]に従い、化合物 **3** を合成した。次に、ピナコラートボリル (Bpin) 基をブromo (Br) 基に変換し、続いてメトキシ基のメチル基を脱保護することで、化合物 **4** を得た。その後、化合物 **4** のベンジル化により環化前駆体となる化合物 **5** を準備した。現在、最後の環化段階条件の検討を進めている。

3. エナンチオ選択的 Passerini 型反応の開発と光学活性ヒドロキシアミドの合成^[2]

ボリン酸がイソシアニド、アルデヒド、水の Passerini 型反応を促進する事例^[3]を参考にして、触媒 **1** を用いた触媒のかつエナンチオ選択的な Passerini 型反応を検討した。*tert*-オクチルイソシアニド、3-フェニルプロパナール、および水を用いて反応条件の検討を実施した。触媒 **1** (10 mol%) の存在下、トルエン中、 -25°C で反応を実施したところ、目的の α -ヒドロキシアミドが 86% 収率、76% のエナンチオ過剰率 (ee) で得られた (表 1, entry 1)。種々のアルデヒドおよびイソシアニドを用いて、本反応の基質適用範囲を検討した。

表 1 エナンチオ選択的 Passerini 型反応.



selected examples

entry	R	R'	result
1	<i>tert</i> -octyl	PhCH ₂ CH ₂	86%, 76% ee
2	<i>tert</i> -octyl	4-MeC ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂	99%, 76% ee
3	<i>tert</i> -octyl	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	91%, 79% ee
4	<i>tert</i> -octyl	3-BrC ₆ H ₄ CH ₂	75%, 82% ee
5	<i>tert</i> -octyl	cyclohexyl	80%, 73% ee (99% ee) ^a
6	<i>tert</i> -octyl	Ph	27%, 35% ee
7	<i>tert</i> -octyl	4-CF ₃ C ₆ H ₄	60%, 49% ee
8	<i>tert</i> -octyl	2-furyl	38%, 38% ee
9	cyclohexyl	PhCH ₂ CH ₂	71%, 71% ee
10	<i>tert</i> -butyl	PhCH ₂ CH ₂	57%, 73% ee

^aafter single recrystallization.

メチル基、メトキシ基、ブromo基を有する 3-フェニルプロパナール誘導体、フェニルアセトアルデヒド誘導体、ならびにシクロヘキシルアルデヒドは、いずれも良好な収率およびエナンチオ選択性で目的生成物を与えた (entries 2-5)。一方、芳香族アルデヒドを用いた場合は、エナンチオ選択性が中程度にとどまった (entries 6-8)。また、イソシアニドの構造変更にも対応可能であり、他のイソシアニドにおいても反応が進行することが確認された (entries 9-10)。合計で 30 種類以上の誘導体を合成し、幅広い基質に適用可能な手法であることを実証した。なお、生成物の絶対配置は、光学活性なシクロヘキシル誘導体 (entry 5) を再結晶によって光学分割し、得られた単結晶に対して X 線結晶構造解析を行った結果、*S* 体であることが明らかとなった。また、反応機構に関する情報を得るため、触媒の ee と生成物の ee の相関を調べたところ、良好な直線関係が得られた。この結果は、本反応において触媒活性種が主に単量体として作用していることを示唆している。

4. まとめ

本研究では、新規不斉有機触媒として環状キラルボリン酸の設計と合成を行い、その触媒機能の向上を目指した。ピナフチル骨格を基盤とし、配座を制御するため中員環構造を導入した触媒 **2** の合成を進めている。また、独自に開発したキラルボリン酸触媒 **1** を用いたエナンチオ選択的 Passerini 型反応を開発し、水を求核剤とする三成分反応により α -ヒドロキシアミドを高収率かつ良好なエナンチオ選択性で合成することに成功した。

REFERENCES

- (a) M. Sako, *et al.*, *J. Org. Chem.*, **88** (2023) 14178; (b) W.-H. Zheng, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **145** (2023) 8338; (c) Y.-G. Zhou, *et al.*, *Org. Lett.*, **25** (2023) 7540.
- M. Sako, *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2026, *in press*. DOI: 10.1021/acs.joc.5c03042.
- T. Soeta, K. Inomata, *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **52** (2011) 2557.