

光学活性ピペリダジン-3-リン酸の不斉触媒反応への応用

神山 章*, 菊地 哲†, 福澤信一*

Application of Optically Active Piperidazin-3-ylphosphoric
Acid to Catalytic Asymmetric Reactions

Akira Kamiyama*, Satoshi Kikuchi†, Shin-ichi Fukuzawa*

abstract

Optically active piperidazin-3-ylphosphoric acid was first applied to asymmetric synthesis. It worked as an organocatalyst to catalyze asymmetric Mannich and aldol reactions with low enantioselectivities (up to 31% ee).

1 はじめに

不斉触媒反応に用いられる触媒として、キラル配位子を持つ金属錯体が頻繁に利用され、ホスフィン-ロジウム錯体やルテニウム錯体は工業的生産にも利用されている [1]。一方、近年、有機触媒という金属塩を含まない有機化合物の触媒に関心が持たれている [2]。この触媒の利点としては、有害な金属塩を用いないので環境負荷が少ないこと、また合成される有機化合物に金属が混入しないのでその除去の必要がないことが挙げられる。有機触媒はその作用の仕方により二つのタイプに類別される。一つは、有機触媒が反応基質と共有結合を形成し反応が進行するタイプであり、代表的な触媒として、プロリン及びその誘導体がある。例えば、これはケトンとアルデヒドとの不斉交差アルドール反応を触媒するが、その中間体としてプロリンとケトンとのエナミンが考えられている。もう一方は、有機触媒と反応基質との間で水素結合を形成して、有機触媒が基質を活性化して反応を触媒するタイプである。このタイプの代表的な触媒として、ウレアやチオウレアの誘導体がある。例えば、これはアルデヒドとアクリル酸エステルとの不斉 Baylis-Hillman 反応を触媒するが、ウレアの NH 水素がカルボニル基の酸素と水素結合し、カルボニル基を活性化することで反応を触媒する。また、キラルなリン酸エステルも有用な有機触媒として活発に研究されている [3]。

本研究では、カルボン酸やリン酸エステルに比べてより酸性度の高いリン酸に注目し、これを有機触媒として不斉合成へ応用する研究を行った。

2 結果と検討

2.1 光学活性リン酸の合成

ピペリダジン-3-リン酸 (5) を、文献を参考に合成した (Scheme 1)[4]。すなわち、まず、L-メンチルジアゾカルボン酸エステル (1) とトリメチルシロキシ-1, 3-ブタジエン (2) との Diels-Alder 反応によりテトラヒドロピペリダジン-3-リン酸ジメチルエステル (3) をジアステレオマーの混合物として合成した (収率 30%)。次に、アルケンを水素化し、対応するピペリダジン-3-リン酸ジメチルエステル (4) に導き、カラムクロマトグラフィーによりジアステレオマーの分割を行った (収率 47%)。得られた主生成物のジアステレオマーのリン

*中央大学理工学部応用化学科

†現在の所属：慶應義塾大学理工学部化学科

神山 章 菊地 哲 福澤信一

酸エステルを加水分解，それに続く脱炭酸反応により目的の光学活性 (*S*)-ピペリダジン-3-リン酸 (**5**) を収率 72% で得た。

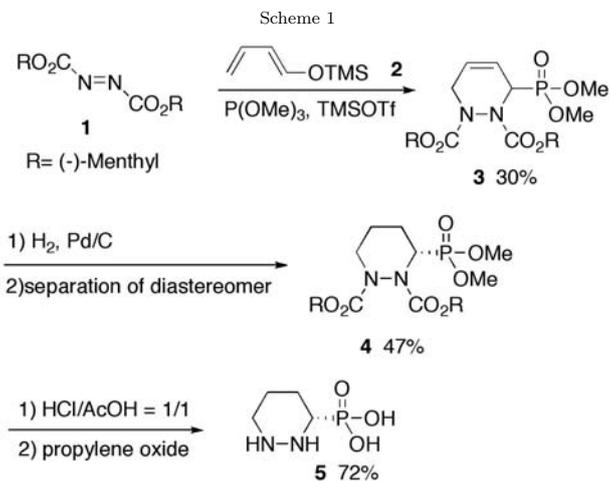
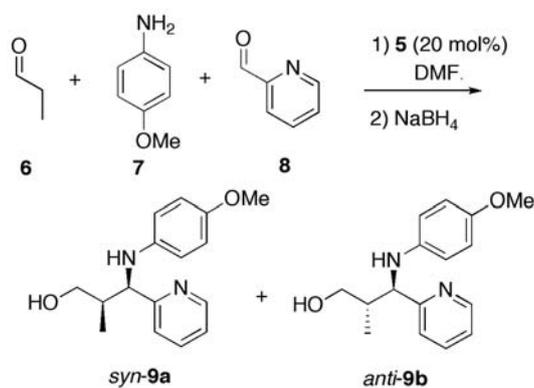


Table 1 Asymmetric Mannich Reaction by Using **5**^a



Entry	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%)	<i>syn:anti</i>	Ee (%) ^b (<i>syn</i>)
1	25	20	46	57:43	19
2	0	20	42	53:47	26
3	-20	20	29	56:44	28
4	-20	48	41	58:42	33

^a**5** (0.1 mmol), **6** (1.5 mmol), **7** (0.55 mmol), **8** (0.5 mmol); DMF (5 mL).

^bDetermined by HPLC.

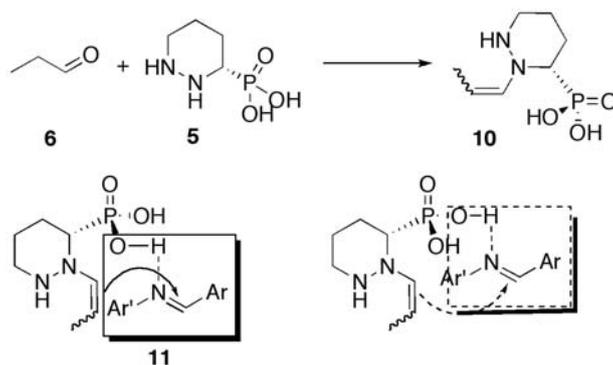
2.2 不斉 Mannich 反応への応用

合成した触媒 **5** の触媒機能を評価するため、不斉 Mannich 反応を検査反応として検討した。触媒 (20mol%) 存在下、プロパナール (**6**)、*p*-アニシジン (**7**)、2-ピリジンカルボキシアルデヒド (**8**) との反応をジメチルホルムアミド (DMF) 中、室温で、20 時間行った。反応生成物のアミノアルデヒドを水素化ホウ素ナトリウムで還元し、対応するアルコールとして単離すると、生成物 **9** は収率 46%、*syn* : *anti* = 57 : 43、で得られた。ジアステレオマー比および鏡像体過剰率は HPLC で決定した (19% ee) (Table 1, entry 1)。立体選択性の向上を目指して、反応条件を検討した。すなわち、反応を 0°C で行うと、収率をほぼ維持したまま鏡像体過剰率は 26% ee まで向上した (entry 2)。-20°C まで温度を下げて反応を行うと選択性は 28% ee と向上したものの収率が大きく低下した (entry 3)。反応時間を 48 時間に延長すると収率は 41%、鏡像体過剰率は 33% ee と改善できることが分かった (entry 4)。以上の結果を Table 1 にまとめた。反応溶媒として、DMF 以外に塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランを用いて反応を行った。塩化メチレン中では、10% 収率 (*syn* : *anti* = 59 : 41)、27% ee (*syn*) で、テトラヒドロフラン中では 7% 収率 (*syn* : *anti* = 52 : 48)、18% ee (*syn*) で **9** が生成したが、ジエチルエーテル中ではほとんど反応は進行しなかった。

反応機構を以下のように考察した (Scheme 2)。まず、**6** がリン酸のピペリダジン部分と反応し、対応するエナミン **10** が生成する。この場合、二つのアザ基が存在するが、リン酸基に近い方のアザ基が反応して生成したエナミン **10** を描いた。エナミンは *E* と *Z* の混合物となり、これは生成物がほぼ *syn* : *anti* = 1 : 1 のジアステレオマーの混合物となることを説明している。**7** と **8** とから対応するイミン **11** が生成し、これがリン酸に水素結合することで活性化を受けて、**10** から **11** への電子移動が起こり、反応が進行する。ここで、エナンチオトピックなリン酸の水酸基は二つあるが、イミンと水素結合を形成する際、この二つを識別することが立体選択性を発現する重要な因子となる。二つの水酸基の識別を支配しているのは、ピペリダジンの不斉炭素であるが、鏡像体過剰率がせいぜい 33% ee ということから、この識別がうまく出来ていないと考えられる。

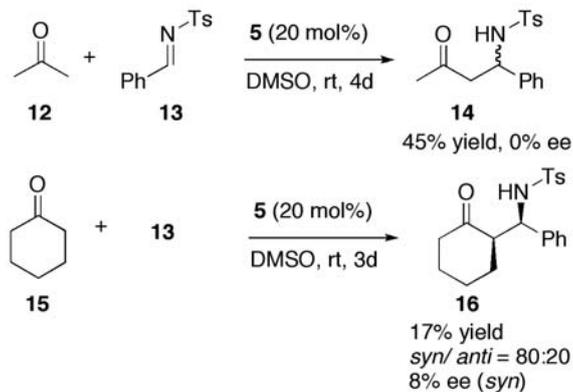
二つのアザ基の識別が出来ず、リン酸から近い方のアザ基が反応して、エナミンが形成する可能性があることも低い選択性の要因と思われる。ここでは、リン酸の識別を目的に、水酸基と相互作用できる官能基としてスルホン基を想定し、トシルイミン **13** (Ts = *p*-CH₃C₆H₄SO₂) を用いてアセトン (**12**) またはシクロヘキサノン (**15**) との反応を検討した (Scheme 3)。アセトンとの反応では、対応するアミノケトン **14** は 45% 収率でラセミ体として生成した。また、シクロヘキサノンとの反応では、対応するアミノケトン **16** (*syn* : *anti* = 80 : 20) が 17% 収率、8% ee (*syn*) の鏡像体過剰率で得られた。以上の結果より、トシルイミンを用いても立体化学の制御には至らなかった。

Scheme 2



神山 章 菊地 哲 福澤信一

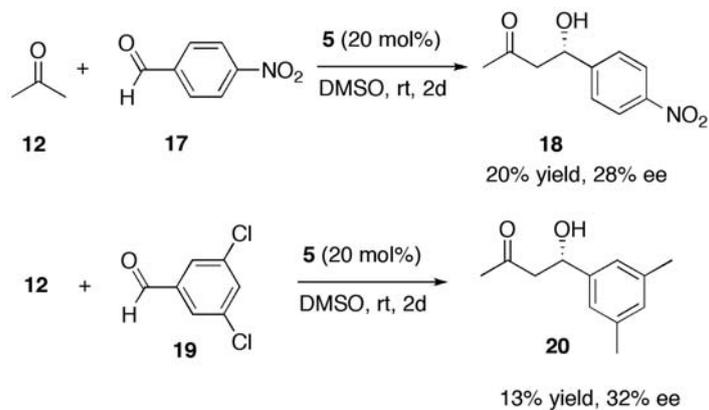
Scheme 3



2.3 アルドール反応

触媒 **5** を用いて、アセトン (**12**) と置換ベンズアルデヒドとのアルドール反応に関して検討を行った (Scheme 4)。アセトン : DMSO = 1 : 4 の混合溶媒にニトロベンズアルデヒド (**17**) と触媒を加え、室温で 2 日間反応を行った。対応するアルドール生成物 **18** が、20% 収率、28% ee で得られた。2, 6-ジクロロベンズアルデヒド (**19**) との反応では、対応するアルドール生成物 **20** は、収率 13%、32% ee で得られた。

Scheme 4



3 結語

今回、リン酸をはじめて共有結合-水素結合有機触媒として不斉触媒反応に応用した。不斉 Mannich 反応では最大で収率 41%、33% ee で反応が進行した。また不斉アルドール反応へと適用したところ、最大で収率 20%、28% ee で反応を進行させることに成功した。しかしながら、この触媒は二つのアミノ基や二つのリン酸水酸基の識別が制御されていないなど欠点を持っている。反応系等を工夫することで収率や選択性を改善することが今後の課題である。

4 実験項

4.1 一般的事項

^1H および ^{13}C -NMR スペクトルは、Varian Mercury 300 装置を用い、重水素化クロロホルム溶媒中、テトラメチルシランを内部標準として測定した。旋光度は日本分光 DIP-370 装置を用いてクロロホルム中で測定した。反応に用いた有機化合物および無機化合物は特に記載がない限り精製せずそのまま使用した。

4.2 触媒 5 の調製

100 ml 三口フラスコを真空加熱乾燥した後、窒素置換をおこないメンチルジアゾジカルボキシレート (**1**) (5.5g, 14 mmol) を塩化メチレン 20 ml に溶解させ加えた。1-トリメチルシロキシ-1, 3-ブタジエン (**2**) (4.9 ml, 28 mmol) を加えた後、亜リン酸トリメチル (4 ml, 35 mmol) をシリンジを用いてゆっくり滴下した。フラスコを水冷し、反応混合物に、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (4.3 ml, 23.8 mmol) をゆっくり滴下したのち室温で 12 時間かくはんした。水を反応混合物に加え反応を停止し、生じた沈殿をセライトを通してろ過した。ろ液を分液ロートに移し水層を分離し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、ロータリーエバポレーターを用いて溶媒を除去すると黄色の残渣が残った。これを、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 2) を用いて精製すると、不飽和リン酸エステル **3** が得られた。薄黄色の液体、収量、2.3 g, 4.2 mmol, **1** を基準に収率 30%。 ^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 0.6–1.1 (m, 24H), 1.2–1.5 (m, 4H), 1.5–1.7 (m, 4H), 1.8–2.2 (m, 4H), 3.6–3.8 (m, 7H), 4.2–4.7 (m, 4H), 4.8–5.2 (m, 1H), 5.9 (br s, 2H)。

20 ml ステンレスオートクレーブ中にパラジウムカーボン 100 mg を入れ -78°C まで冷却した。窒素を流入させながら注意深く、メタノール 10 ml に溶解させた **3** (1 g, 1.8 mmol) を滴下した。オートクレーブを -78°C に保った状態で減圧し、数回水素ガスで置換をした後に、圧力を 5 気圧に設定した。容器を室温に放置し、18 時間かくはんした。反応溶液をろ過し、ロータリーエバポレーターを用いて溶媒を除去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 1) によりジアステレオマーを分離すると、(*S*)-飽和リン酸エステル **4** が得られた。無色のオイル、収量、0.47 g, 0.85 mmol, 収率、47%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -71.6$ ($c = 0.93$, CHCl_3) (lit -71.7)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.7–1.1 (m, 24H), 1.2–1.6 (m, 5H), 1.6–1.8 (m, 4H), 1.8–2.3 (m, 7H), 3.0 (t, 1H, $J = 9.7$ Hz), 3.8–3.9 (m, 6H), 4.0–4.3 (m, 1H), 4.5–4.8 (m, 3H); ^{31}P NMR(CDCl_3) δ 24.3。

100 mL ナス型フラスコに **4** (0.47 g, 0.85 mmol) を入れ、そこに別途調製した混合溶媒 (6N 塩酸：酢酸 = 1 : 1) 10 ml を加え 18 時間加熱還流を行った。ロータリーエバポレーターを用いて溶媒を除去後、残渣をメタノール 2 ml に溶解させプロピレンオキシドを 3 ml 加えた。残渣をヘキサンによって洗浄し、減圧乾燥すると **5** が得られた。白色固体、収量、0.1 g, 0.61 mmol, 収率、72%。Mp=163–165 $^\circ\text{C}$ 。 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -14.2$ ($c = 0.67$, 2N HCl) (lit -16.0)。 ^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 1.5–1.7 (m, 2H), 1.8–1.9 (m, 2H), 2.9–3.0 (m, 1H), 3.0–3.1 (m, 1H), 3.2–3.3 (m, 1H)。 ^{31}P NMR (D_2O) δ 13.9。

4.3 Mannich 反応

加熱乾燥した 50 ml シュレンク管を数回真空・窒素置換し、そこに 2-ピリジナルボキシアルデヒド (**8**) (53 mg, 0.5 mmol)、触媒 **5** (16 mg, 0.1 mmol)、DMF (0.5 ml) に溶解した *p*-アニシジン (**7**) (67 mg, 0.55 mmol) の順に加えた。所定の温度にした後、プロピオンアルデヒド (**6**) (87 mg, 1.5 mmol) を溶液に加え、所定の時間かくはんを行った。混合溶媒 2 ml (ジエチルエーテル：メタノール = 1 : 1) を加え容器を水冷し、水素化ホウ素ナトリウム 0.2 g (5.4 mmol) を 3–4 回に分けて加えた。希塩酸を加えて、有機層を分離し、水層を酢酸エチル 10 ml で 3 回抽出後、有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出溶液をろ過し、ロータリーエバポレーターを用いて溶媒を除去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン：トリエチルアミン = 10 : 30 : 1) で精製すると生成物が *syn*-**9a** と *anti*-**9b** のジアステレオマーの混合物として得られた。文献を参考にジアステレオマー比 (*syn* : *anti*) および鏡像体過剰率は HPLC により決定をした [5]。

神山 章 菊地 哲 福澤信一

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.85 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz), 2.11 (m, 1H), 3.32 (dd, 1H), 3.45 (dd, 1H), 3.54 (s, 3H), 4.53 (d, 1H, $J = 5.9$ Hz), 6.51 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz), 6.63 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz), 7.1–7.2 (m, 1H), 7.3–7.4 (m, 1H), 7.6–7.7 (m, 1H), 8.5–8.6 (m, 1H).

4.4 アルドール反応

加熱乾燥した 50 ml シュレンク管を数回真空・窒素置換し、そこに触媒 **5** (16 mg, 0.1 mmol) およびアセトン (**12**) : DMSO (1 : 4) (0.5 ml) を加え、*p*-ニトロベンズアルデヒド (**17**) (87 mg, 1.5 mmol) を加え、室温で二日間かくはんを行った。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、有機層を分離した。水層を酢酸エチル 10 mL で 3 回抽出後、有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出溶液をろ過し、ロータリーエバポレーターを用いて溶媒を除去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン : トリエチルアミン = 10 : 30 : 1) で精製すると生成物 **18** が得られた。文献を参考に鏡像体過剰率は HPLC により決定をした [6]。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.3 (s, 3H), 2.8–2.9 (m, 2H), 3.56 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 5.2–5.3 (m, 1H), 7.52 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz), 8.20 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz)。

20: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.25 (s, 3H), 2.7 (m, 1H), 3.3 (br, 1H), 3.47 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.3 (m, 2H)。

謝辞

本研究は中央大学理工学研究所共同研究費の補助 (研究題目「メタロセン系有機触媒の開発と不斉触媒反応への応用」, 2007 年度) を受けました。ここに謝意を表します。

参考文献

- [1] H. U. Blaser and E. Schmidt, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, VCH: Weinheim, 2004.
- [2] A. Berkessel and H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, VCH: Weinheim, 2005.
- [3] T. Akiyama, Chiral Brønsted Acid, “*Acid Catalysis in Modern Organic Synthesis*”, H. Yamamoto, K. Ishihara (eds), VCH: Weinheim, 2008; Vol. 1, pp 62–107.
- [4] M. Kaname, Y. Arakawa, S. Yasufuji, *Tetrahedron Letters*, **42**, 2713–2716 (2001).
- [5] A. Córdova, *Chemistry-A European Journal* **10**, 1987–1997 (2004).
- [6] Z. Tang, Z.-H. Yang, X.-H. Chen, L.-F. Cun, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, L.-Z. Gong, *Journal of the American Chemical Society*, **127**, 9285–9289 (2005).