

「芳香族カルボン酸無水物」を用いた 様々な物質変換法

東京理科大学 理学部 教授 椎名 勇

概要

室温で安定に保存可能、ハンドリング容易かつ活性の高い脱水縮合剤を追求した結果、「芳香族カルボン酸無水物」が極めて高機能な試薬として活用できることが分かった。TFBAあるいはBTfBAを酸性触媒とともに用いる反応は最も強力な炭素—酸素結合形成手段の一つとなり、目的とするカルボン酸エステルならびにラクトン類を高収率で合成することができる。また、MNBAあるいはDMNBAを塩基性触媒とともに用いれば酸に不安定な多官能性カルボン酸エステル、ラクトンおよびアミド類も容易に調製が可能である。さらに、PMBAあるいは安息香酸無水物を不斉触媒とともに用いることによってラセミ第二級アルコールならびにラセミ2-アリアルプロピオン酸類の速度論的光学分割が実現され、本手段を経由した光学活性カルボン酸エステル、光学活性第二級アルコールおよび光学活性2-アリアルプロピオン酸類の新しい供給法が確立された。

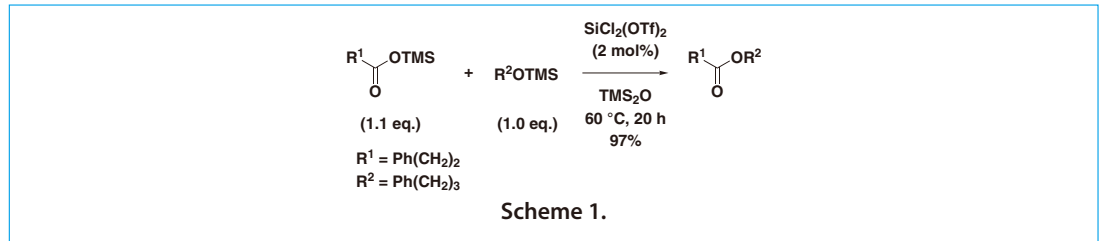
1 はじめに

有機物質を人工的に効率良く合成するためには、(1)炭素—炭素結合、(2)炭素—水素結合、(3)炭素—酸素結合ならびに(4)炭素—窒素結合を簡便かつ高選択的に形成する手段の開発が必要不可欠である。ここ20年来の有機合成化学の飛躍的な発展に伴い、前二者については優れた分子骨格変換法が次々と編み出された。すなわち、(1)を位置および立体選択的に進行させるアリル化反応あるいはアルドール反応等の鎖状立体制御法が確立されたことに従い、近年では分子量千を越える複雑な有機分子の基本炭素骨格の構築が可能となった。また、(2)に関しても不斉水素化反応等の進歩により、絶対立体配置を制御した光学活性分子が得られるようになってきた。しかしながら、これらの分子変換法開発状況に比べ、(3)および(4)に代表される後二者の反応、すなわち炭素と軽量ヘテロ元素を接合させる新合成法の開発は近年まで硬直状態を続けていた。このような背景の下、(3)ならびに(4)に新たな展開をもたらす有効な技術の創製を目指し、我々の研究室では「芳香族カルボン酸無水物」を縮合試薬として用いる高効率な炭素—ヘテロ元素結合形成反応を見出した。この反応は重金属塩等の有害物質を用いることなく極めて穏和な条件で進行するため環境負荷が非常に小さく、かつ望みの位置に選択的に炭素—ヘテロ元素結合を形成させることのできる柔軟な分子骨格構築法である。本稿ではこの手段の開発から応用に至るまで、ここ数年展開した研究内容について紹介する。

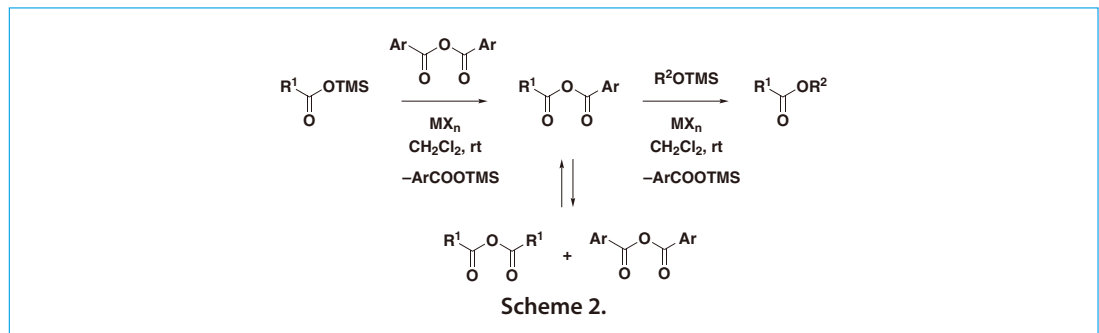
2 「芳香族カルボン酸無水物」を用いる有効な縮合反応の発見

我々はシリルエノールエーテルの化学を追求していた最中、カルボン酸のシリルエステルの利用法をテーマとして取り上げ、そのアシル化剤としての有効性に着目した。まず、初期の検討段階ではカルボン酸シリルエステルを求電子剤として用い、これに対してシリルエーテルをルイス酸触媒の存在下で作用させると核置換反応が進行し、対応するカルボン酸エステルが高収率で得られる新反応を発見した(Scheme 1)¹⁾。しかしながら、この反応はシリルエステルからカルボン酸エステルへの直接的なトランスエステル化であり、シロキシ基をアルコキシ基へ置換する際に熱を与える必要がある

た。筆者は高温条件が付帯する本反応を広範な物質変換手段へと発展させることは困難と判断し、上記二者のカップリングを室温で促進させ得る新しい縮合剤の設計を行うこととした。



筆者がこの時点で着目したのは、脂肪族カルボン酸エステルと芳香族カルボン酸エステルの調製時に用いる試薬と反応条件の違いである。例えば、酢酸クロリドや安息香酸クロリドがアルコールのアシル化に頻用され、また、酢酸無水物も同様にアセチル化に適した試薬として用いられるのに対し、芳香族カルボン酸無水物は特に反応性が低く直接アルコールのベンゾイル化に用いられる例は限られている。そこで、アシル基供与体として不活性な安息香酸無水物の性質を利用すれば、脂肪族カルボン酸のシリルエステルとアルキルシリルエーテルから対応する脂肪族カルボン酸のエステルが選択的に得られるのではないかと推測した (Scheme 2)。

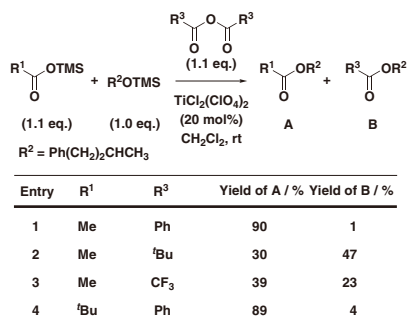


すなわち、酸触媒の存在下では脂肪族カルボン酸のシリルエステルと安息香酸無水物との間でアシル基交換反応が円滑に進行すると考えられる。ここで生じる混合酸無水物の一部は2つの対称酸無水物に素早く不均化するため、系内では3種の酸無水物が迅速に平衡混合状態となるはずである。酸無水物の反応性は、一般に安息香酸無水物<脂肪族カルボン酸の対称無水物<混合酸無水物の順に高くなるので、これらの混合物に対して求核剤を作用させれば、最も反応性の高い混合酸無水物が優先して反応すると考えられる。さらに、混合酸無水物の脂肪族カルボン酸部位の反応性が安息香酸部位のそれよりも高ければ、脂肪族カルボン酸に由来するアシルカチオン等価体に求核剤が選択的に付加して対応する成績物が優先して生成するはずである。この最後の段階で求核剤としてアルキルシリルエーテルを用いれば、安息香酸シリルエステルの形成と共に目的とするカルボン酸エステルが得られることになる。

実際、ルイス酸触媒としてTiCl₂(ClO₄)₂を用い、酢酸のトリメチルシリルエステルと安息香酸無水物を予め混合することで混合酸無水物を発生させ、ここに4-フェニル-2-ブタノールのトリメチルシリルエーテルを添加すると、予期したように目的とするエステル (A) が90%で得られ、一方で安息香酸無水物に直接シリルエーテルが反応して生じる不要なエステル (B) は1%得られるのみであった (Table 1, Entry 1)。この結果から、反応の第一段階である安息香酸無水物から混合酸無水物への変換は円滑に進行し、さらに安息香酸エステルの生成速度は脂肪族カルボン酸エステルのそれに比べて極めて緩慢であることが分かった。他の入手可能な酸無水物を縮合剤として用い、上記と同様の反応操作を行ったところ、Entry 2以降に示したように興味深い結果を得ることができた。すなわち、ペプチド合成などで混合酸無水物の発生試薬として用いられるピバル酸無水物およびトリフルオロ酢酸無水物は上記反応の縮合剤としては不適であり、これらを用いた場合には予想に反して望まないB (ピバル酸エステルおよびトリフルオロ酢酸エステル) が大量に副生する (Entry 2 および Entry 3)。一方、

Entry 4 では **Entry 1** と同様に安息香酸無水物を用いてピバル酸のトリメチルシリルエステルのトランスエステル化を試みたところ、良好な選択性で **A** が得られることが分かり、一般に安息香酸エステルよりも脂肪族カルボン酸エステルが優先して生じることが明らかとなった。

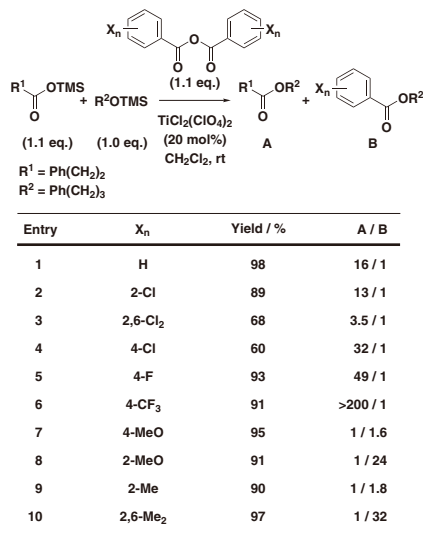
Table 1.



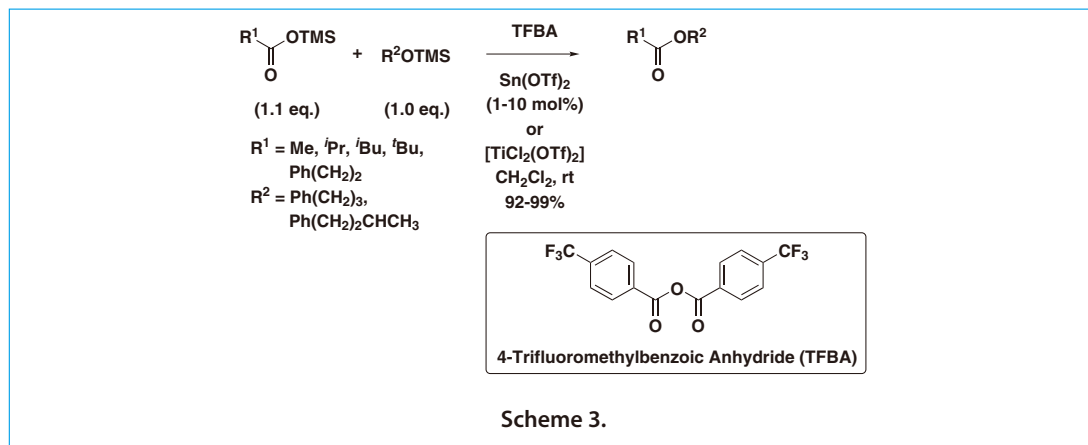
3 4-トリフルオロメチル安息香酸無水物 (TFBA) を用いるエステル合成反応²⁾

将来的に分子内縮合に適用が可能な手段を開発するには、究極的な効率性、すなわちほぼ1:1の比率で目的物が得られるよう反応を設計しなければならない。さらに、分子内縮合により得られる環状化合物の収量を高めるには、完全な化学選択性で進行するエステル合成法をこの時点で開発する必要があると筆者は考えた。そこで、上記反応過程で形成される混合酸無水物の構造に着目し、芳香環上に様々な置換基を導入することによって生じる化学選択性の差異を明らかとすることにした (Table 2)。その結果、例えば **Entry 1** と **Entry 4, 5** および **6** を比べれば分かるように、芳香環の4位に電子求引基を導入した場合には化学選択性が向上することが分かった。特に、4-トリフルオロメチル安息香酸無水物 (TFBA) を用いた場合には NMR で安息香酸エステル (**B**) の生成が確認されず、目的の脂肪族カルボン酸エステルがほぼ完全な選択性で得られた (**Entry 6**)。また、**Entry 2** や **3** のように芳香環の2位に塩素を導入しても選択性はほとんど変わらないか、あるいは若干低下する傾向にあることが判明した。一方、電子供与性を有するメトキシ基やメチル基を含む置換安息香酸無水物を用いた場合には選択性が逆転し、脂肪族カルボン酸よりも望まない **B** が優先して生成する結果となった (**Entry 7 ~ 10**)。以上の検討より、本反応では、芳香環の4位への強い電子求引基の導入が効果的であり、特にトリフルオロメチル基を有する TFBA は最適な縮合剤として機能することが明らかとなった。

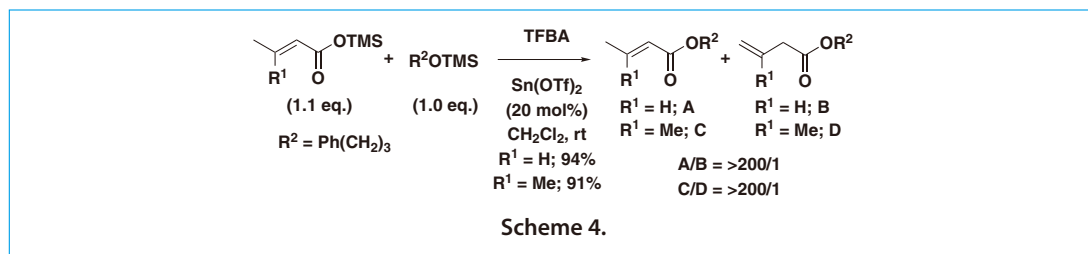
Table 2.



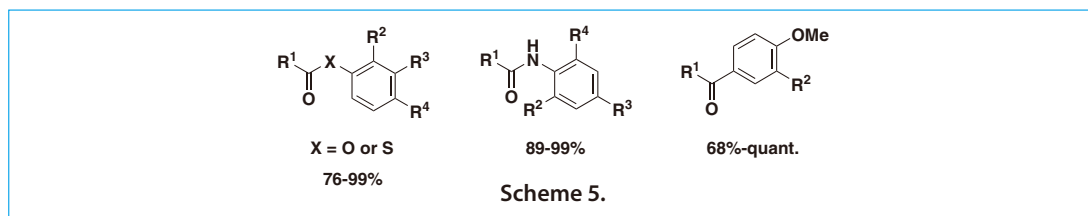
次に、ルイス酸触媒として Sn(OTf)₂ および TiCl₂(OTf)₂ を使い、これらの存在下で上記エステル化の基質一般性を調査したところ、酢酸、イソ酪酸、イソ吉草酸、ピバル酸および 3-フェニルプロピオン酸トリメチルシリルエステルのいずれもが迅速にアルキルトリメチルシリルエーテルと反応し、対応するカルボン酸エステル類がほぼ定量的に得られることが分かった (Scheme 3)。さらに、TFBA を用いるエステル化では活性化剤の使用量は低減化が可能であり、1 モル% 程度のルイス酸を用いた場合でも 90% 以上の化学収率が達成された。

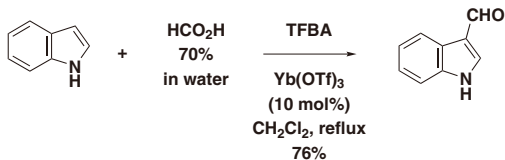


本法の応用例としては、純度の高い共役カルボン酸エステル類の合成が挙げられる。すなわち、クロトン酸、セネシオ酸ならびにアンゲリカ酸エステル等の α, β -不飽和エステルは塩基性条件下で容易に二重結合の位置異性化ならびに幾何異性化が進行するため、調製時に不純物の副生が問題となる。これに対し、上記 TFBA を用いるエステル合成反応ではいずれの場合も目的物のみを選択的に得ることが可能である (Scheme 4) ^{2b)}。



また、ニトロフェノールエステルやベンゼンチオールエステルなどの活性エステル類の調製 ^{2b,3)}、置換アニリド類の合成 ⁴⁾、さらには芳香族ケトン類を得る際 ⁵⁾ にも TFBA は有効である (Scheme 5)。一方、従来は Gattermann - Koch 法あるいは Vilsmeier 反応等を用いて行われていたインドールへの 1 炭素導入工程にも本法は有効であり、ギ酸を直接用いた 3-ホルミルインドールの実用的供給手段を新たに開発することに成功した (Scheme 6) ⁶⁾。

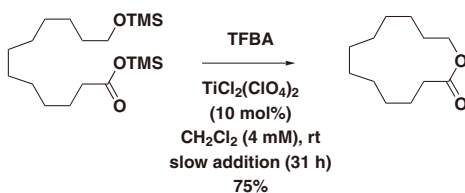




Scheme 6.

4 TFBA を用いる ω -シロキシカルボン酸シリルエステルのラクトン化反応⁷⁾

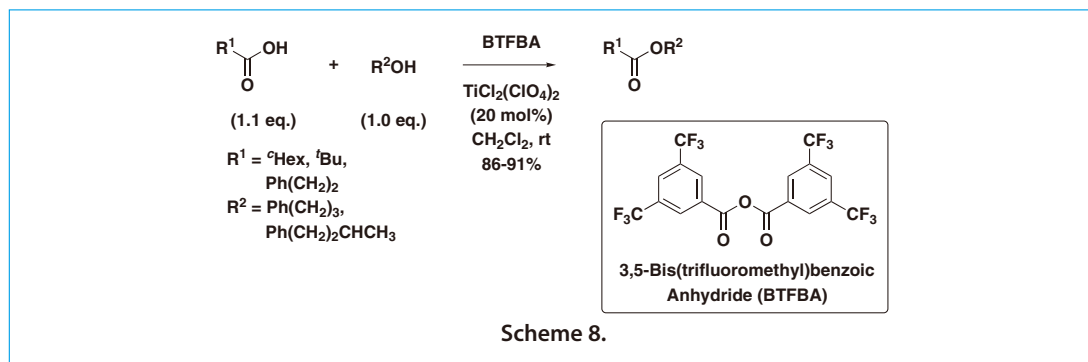
脱水縮合法の分子内反応への適用は予想以上に困難であり、数々の新有機合成法が開発される中で、効果的なラクトン合成法は数えるほどしか報告されていない。これはカルボキシル基と水酸基を区別して活性化させる試剤の開発が必要であることに加え、基質濃度の薄い状態で迅速に分子内環化を進行させる反応設計が一般に難しいことに起因する。上述の諸問題を解決して実際の天然物の合成に活用される有効な手段としては、(1) 向山-Corey 法 (*S*-ピリジルエステル法)、(2) 向山法 (オニウム塩法)、(3) 正宗法 (チオールエステル活性化法)、(4) 山口法 (2,4,6-トリクロロ安息香酸クロリド/Et₃N/DMAP 法)、および (5) Steglich-Keck 法 (DCC/DMAP·HCl 法) 等が挙げられるが、いずれの方法でも分子内反応の速度を分子間反応のそれよりも優先させる目的で一般に高希釈条件のもと高温で実施されることが多く、不安定な原料の環化反応では望みの化合物の収率が必ずしも高くないことがあった。筆者は ω -ヒドロキシカルボン酸のケイ素誘導体に対して TFBA を作用させれば選択的にカルボキシル部位が活性化され、生じた混合酸無水物の閉環が迅速に進行するものと期待しそのラクトン化を試みた。その結果、予想通り官能基選択的な活性化が達成され、 ω -ヒドロキシカルボン酸と TFBA から最初に形成される混合酸無水物が速やかに分子内環化することで対応する大環状ラクトン類が収率よく得られることが分かった (Scheme 7)。本反応は 13 員環以上のラクトン合成に適しており、対応する 26 員環以上のジラクトンの副生をほとんど伴うことなく良好なモノマー選択性をもって目的物が調製され得る。また、閉環で用いるルイス酸触媒の活性は、Sn(OTf)₂ < TiCl₂(SbF₆)₂ < TiCl₂(OTf)₂ < TiCl₂(ClO₄)₂ の順に向上することも併せて明らかとなった。



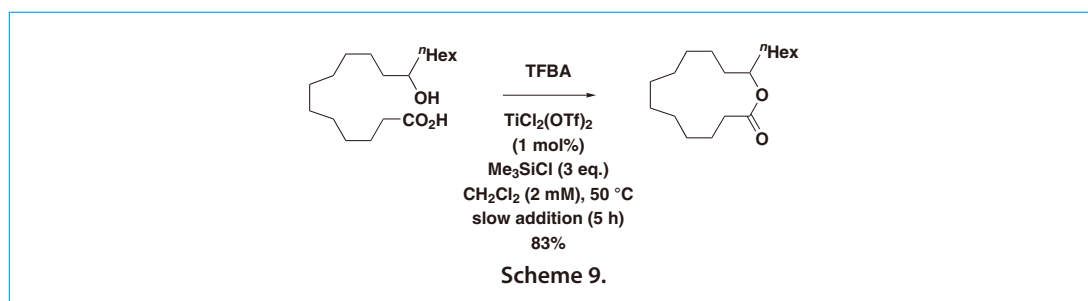
Scheme 7.

5 TFBA およびその類縁体を用いる遊離のカルボン酸とアルコールの縮合反応⁸⁾

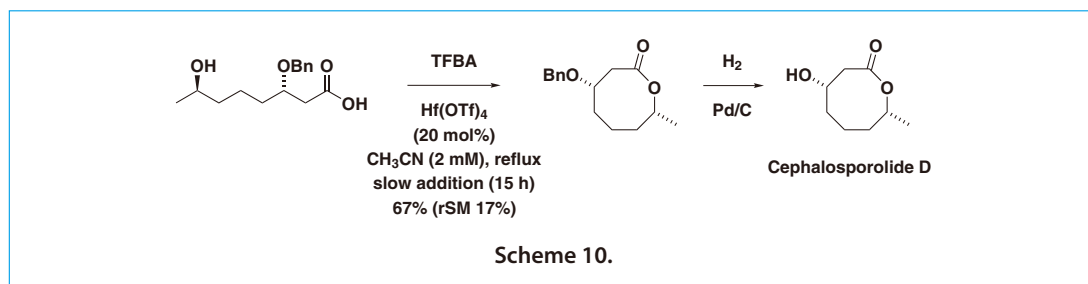
上述の反応ではカルボン酸およびアルコールを一旦ケイ素誘導体とした後にそれらを求核剤として供していたが、ケイ素化せずに直接カルボン酸エステルならびにラクトンが得られればより有効な物質変換手段が開発できるものと考え、新たに脱水剤として用いる芳香族カルボン酸無水物のスクリーニングを行った。検討開始当初は反応の進行と共に触媒が失活し収率の低下が見られる問題が生じたが、最終的に TFBA よりも電子求引性の強い芳香環を有する 3,5-ビス(トリフルオロメチル)安息香酸無水物 (BTfBA) を用いた場合にカルボン酸エステルの収率が向上し、所望の縮合体を良好な収率で得ることができた (Scheme 8)。



また、遊離の ω -ヒドロキシカルボン酸を用いる分子内脱水縮合ではルイス酸触媒の活性を維持するためにトリメチルクロロシランを基質の3倍量加えて反応を試みたところ、ケイ素誘導体を用いた場合と比べて遜色ない収率で目的とする大環状ラクトンが生じることを明らかとした^{8b,9)}。この条件の下では、高活性な BTfBA に代わって市販の TFBA を利用することが可能である。特に、12-ヒドロキシステアリン酸の環化においては1モル%のルイス酸触媒を用いた場合でも望みの分子内脱水縮合が円滑に進行し、対応する13員環ラクトンが83%の収率で得られた (**Scheme 9**)。



さらに、第4属金属トリフラートである Hf(OTf)₄ をルイス酸触媒として用いる閉環反応は TFBA の共存下で円滑に進行し、形成困難とされる中員環分子さえも構築できることが明らかとなった。この方法によって天然8員環ラクトンの一つであるセファロsporin D の不斉全合成を達成することができた (**Scheme 10**)¹⁰⁾。

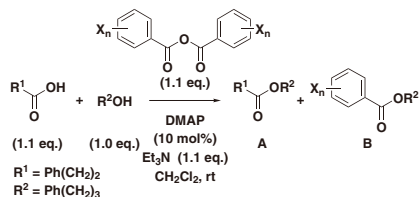


⑥ 2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物 (MNBA) を用いるエステル合成反応¹¹⁾

前節まで述べてきた初期の置換安息香酸無水物法は酸性触媒に耐え得る官能基を含む分子の構築には有効であるが、多官能性天然物を合成する際には構造上の制約が大きい点が問題となる。そこで、DMAP に代表される求核的塩基触媒により活性化され得る新しい芳香族カルボン酸無水物の精査を

行った (Table 3)。Entry 1 では置換基をもたない最も単純な構造の無水物、すなわち、安息香酸無水物を脱水剤として作用させたところ、目的とする脂肪族カルボン酸エステルが中程度の収率で得られ、副生物である安息香酸エステルに対する優先性は比較的良好なもの (A/B = 100/1) であった。また、芳香環の 4 位にメトキシ基を導入した場合には化学選択性の向上が認められたが、反応の進行自体が緩慢となるために目的物の収率は低下した (Entry 2)。Entry 3 と 4 では芳香環の 4 位に電子求引基を有する TFBA 等の芳香族カルボン酸無水物を用いたところ反応速度の著しい向上は見られたものの、同時に 2~4% の収率で望まない置換安息香酸エステル類が生じた。

Table 3.

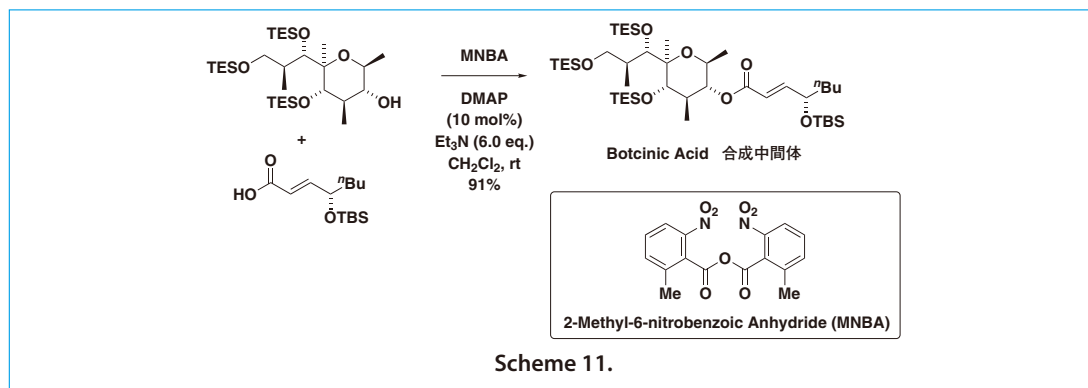


Entry	X	Time / h	Yield / %	A / B
1	H	8	69	100 / 1
2	4-MeO	20	62	170 / 1
3	4-NO ₂	1	74	13 / 1
4	4-CF ₃	1	70	19 / 1
5	2-Me	24	85	100 / 1
6	2,4,6-Me ₃	70	56	>200 / 1
7	2,6-(MeO) ₂	18	82	>200 / 1
8	2,6-Cl ₂	1	72	30 / 1
9	2,4,6-Cl ₃	1	77	27 / 1
10	2-Me-6-NO ₂	1	67	>200 / 1

そこで、芳香環の 2 位に置換基を導入することによりカルボニル基近傍に立体障害を生じさせ、この効果で化学選択性の向上が図れるものと期待して引き続き検討を行った。Entry 5 から 7 ではメチル基あるいはメトキシ基などの電子供与基を 2 位単独、あるいは 2 位と 6 位の両方に含む安息香酸無水物を利用してカルボン酸エステルの合成を試みた。これらの反応は一般に良好な化学選択性を示し、副生成物 (B) の収量を 1% 以下に低減することが可能であったが、一方で反応速度が緩慢となるため将来的にラクトン化に適用するには不十分なものであると判断された。また、Entry 8 および 9 では電子求引性を示す塩素を芳香環の 2 位と 6 位の両方に導入した安息香酸無水物を用いて反応性と選択性の改善を図った。いずれの場合も混合酸無水物の調製とエステル化は連続して円滑に進行したが、化学選択性に関しては TFBA を用いる反応と同程度に留まることが分かった。

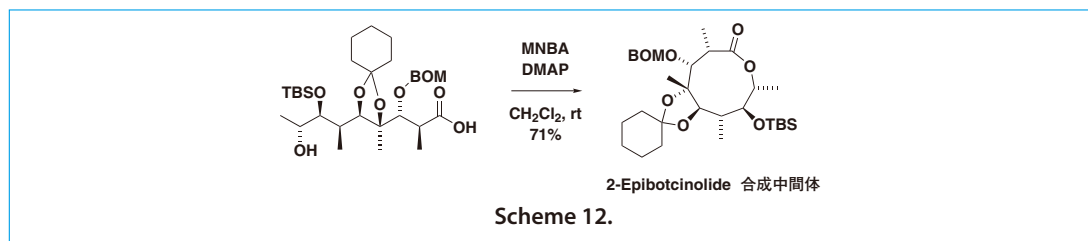
以上の検討から、高い反応速度を実現するためには電子求引基が安息香酸無水物の芳香環上に存在することが必須であり、一方で電子供与基を芳香環の 2 位に導入した場合に高い化学選択性が発現することが明らかとなった。筆者らはこれらの傾向を考慮し、2つの置換基効果を合わせもつ構造として 2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物 (MNBA) を創案した。すなわち、MNBA を脱水縮合剤として用いれば反応速度および化学選択性の両面が同時に改善され、分子内反応への展開が望める有望な手法が開発できるものと予想した。実際に、原料である 2-メチル-6-ニトロ安息香酸から常法に従い MNBA を調製し、早速これを先のモデル反応に使用したところ目的とする縮合が迅速に進行することが分かり、また、不要な 2-メチル-6-ニトロ安息香酸エステルの副生も完全に抑制されることが明らかとなった (Entry 10)。

我々の研究室では天然有機化合物の合成研究を継続的に行っており、その過程で MNBA を用いた分子間および分子内縮合反応を様々な基質に適用している。多くの場合において従来法を凌ぐ化学収率で目的物が得られ、本手段の幅広い基質一般性が検証されている。下記には、抗菌活性化合物ポトシニン酸の全合成における MNBA を用いた分子間カップリング反応の例を示す (Scheme 11)¹²⁾。

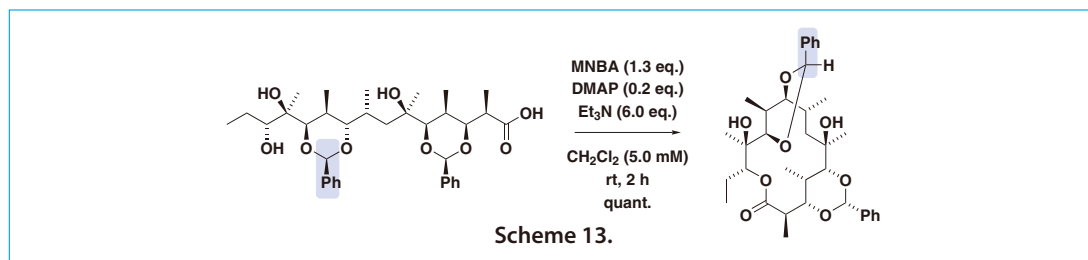


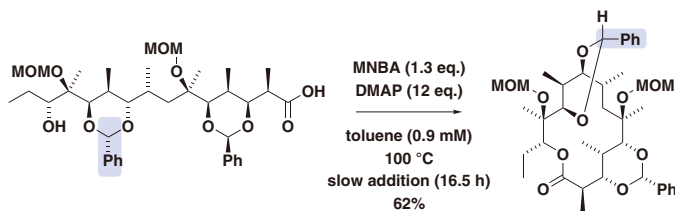
7 MNBA およびその類縁体を用いるラクトン化反応^{11b,13)}

MNBA を用いると極めて効率良く分子間カップリングが進行することが明らかとなったので、本反応を分子内縮合に適用した。実験方法は非常に簡便で、MNBA と DMAP の混合溶液（通常、塩化メチレンあるいはトルエン溶液）に対し、 ω -ヒドロキシカルボン酸の溶液をシリンジポンプを用いて室温で導入するのみである。本反応では系内で混合酸無水物（MA）を継続的に発生させながら第二段階であるラクトン化を進行させるので、自ずと MA 濃度が低下し、単量体選択性が極めて高くなる。さらに、一般に本反応では MA の活性化が室温で実現できるため加熱還流下で基質を触媒に添加する必要がなく、操作性が向上すると共に塩基による基質の損壊もほとんど見られなくなる。我々は上記の特徴を生かしこのラクトン化を構造的に不安定な中員環分子の合成に活用し、ごく最近では抗菌性化合物ボトシニン E の最初の提案構造体である 9 員環ラクトン分子の合成に成功した (Scheme 12)¹⁴⁾。



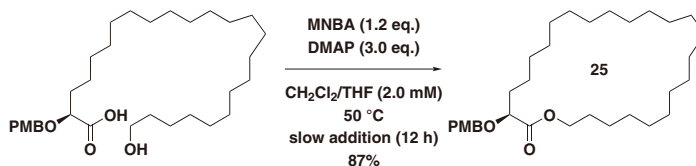
エリスロマイシン A アグリコン部の構築に MNBA 脱水縮合法を適用したところ目的とする 14 員環ラクトンが定量的な収率で得られた¹⁵⁾。過去に実施されたエリスロマイシン類のアグリコン部のラクトン化による構築検討によれば、前駆体となるセコ酸に導入する保護基の組み合わせにより環化の効率が大きく異なることが知られている。Scheme 13 に示すように閉環に有利な配置を持つセコ酸のラクトン化は室温で速やかに進行し、短時間の内にエリスロマイシン A アグリコン部が定量的に生成する。この際、活性化剤である DMAP の使用量は 20 モル%で足りることが分かった。また、Scheme 14 に示したセコ酸に類似した原料の環化は従来良好な収率で目的物を与えないものとされていたが、MNBA を用いた場合は昇温条件で環化が進行し、対応する 14 員環ラクトンを十分量入手することができた。





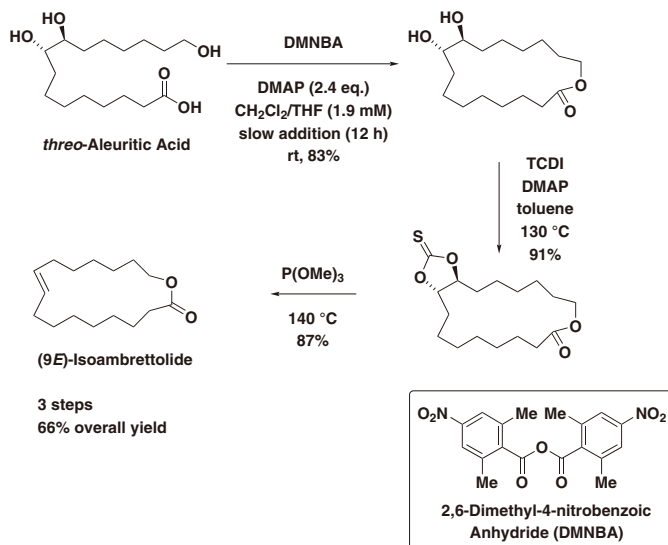
Scheme 14.

同手法をより環員数の大きなラク톤の合成に適用したところ、例えば25員環 α -オキシラク톤の形成反応も外温50℃で進行することが分かった。ここで得られた生成物はシロアリの外敵防御物質へと導くことができた (Scheme 15) ¹⁶。



Scheme 15.

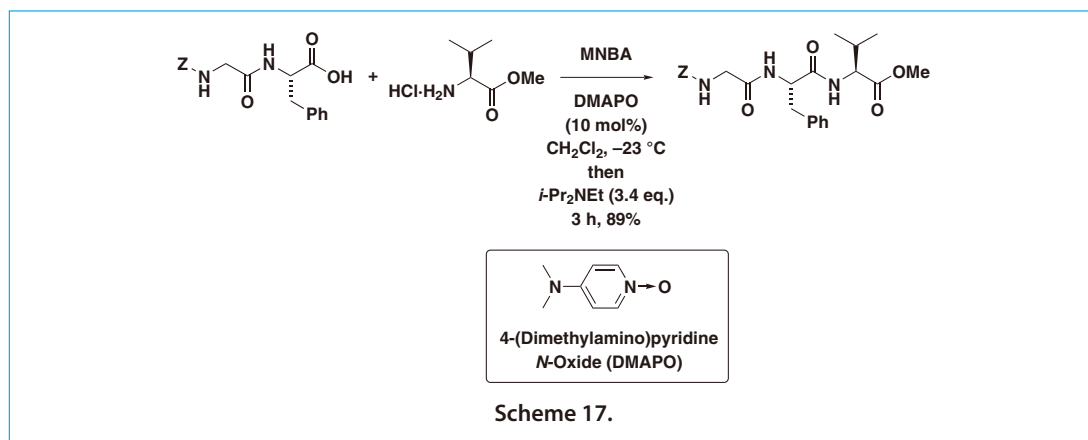
さらに、MNBAの構造を参考にして種々の多置換電子求引性芳香族カルボン酸無水物をスクリーニングしたところ、2位と6位の両方にメチル基を導入すると同時に4位に強力な電子求引基を付与した新奇芳香族カルボン酸無水物2,6-ジメチル-4-ニトロ安息香酸無水物 (DMNBA) を用いるとMNBAに匹敵する収率で対応するカルボン酸エステルならびにラク톤が得られることを見出した。MNBAならびにDMNBAを用いる反応は穏和な条件で進行するため、複数の水酸基を有するセコ酸の環化反応も位置選択的に進行する傾向にある。下記の合成プロセスでは、遊離のアリュールリット酸からわずか3工程で人工ムスク系香料(9E)-イソアンブレットライドを総収率66%で得ることに成功している (Scheme 16) ¹⁷。



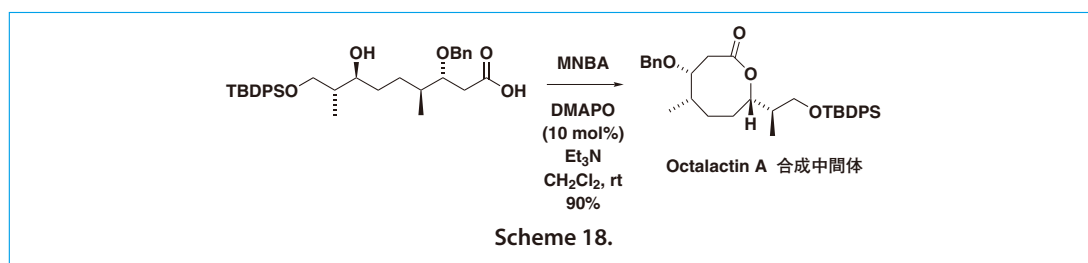
Scheme 16.

8 DMAPの活性を凌ぐピリジンN-オキシド型触媒DMAPOの開発

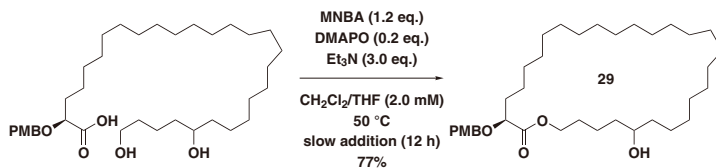
MNBAとDMAPを組み合わせれば、カルボン酸とアミンよりカルボン酸アミドを合成することも可能であるが、この方法をペプチドのフラグメントカップリングに適用するとラセミ化が顕著になるため実用的な手段とは成り得ない。そこで、DMAPに代わる求核的塩基触媒を探索したところ、従来リン酸エステル合成に有効とされていた4-ジメチルアミノピリジンN-オキシド(DMAPO)がカルボン酸等価体の調製にも効果的に活用できることが分かった。例えば、Z-Gly-PheとVal-OMeの反応ではラセミ化をほとんど伴うことなく対応するペプチドを形成させることができる(Scheme 17)¹⁸⁾。



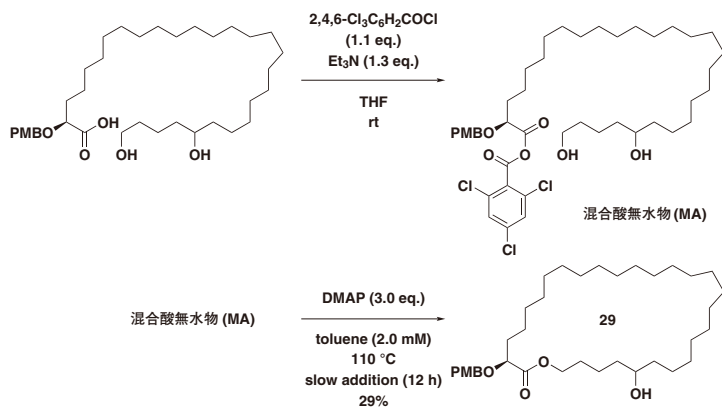
DMAPOは芳香族カルボン酸無水物を縮合剤とする分子内環化反応においても優れた触媒として働き、用いる基質によってはDMAPを用いた場合よりも高収率で目的とするラクトンを与えることが分かった。下式に示した海洋産抗腫瘍性ラクトンであるオクタラクチンAの全合成においては、触媒量(2~10モル%)のDMAPOが8員環形成に効果的に働き、最高90%の単離収率で所望の閉環体を与えた(Scheme 18)¹⁹⁾。



DMAPOを用いたラクトン形成反応は極めて大きな環構造を有する分子の形成にも応用された(Scheme 19)^{13b,16,20)}。29員環ラクトン部からなるシロアリの外敵防御物質の全合成では前駆体となるジヒドロキシカルボン酸の閉環が必要とされたが、MNBAとDMAPOを組み合わせ使用した際には対応するモノヒドロキシラクトンが高収率かつ位置選択的に生成した(77%)。一般に、官能基の少ない長鎖セコ酸は分子全体が安定な直線構造をとり、末端に位置する反応点の接近が妨げられ効率的な閉環が困難であることが知られている。この傾向に反し、上記手段によれば目的とする大環状ラクトンを良好な収率で合成し得る事実は特筆すべきものである。比較として同一のラクトン形成を山口法で行ったところ、得られた目的物の収率は29%であった(Scheme 20)。



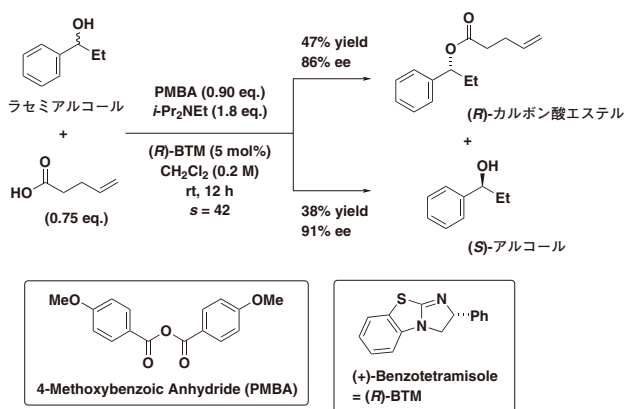
Scheme 19.



Scheme 20.

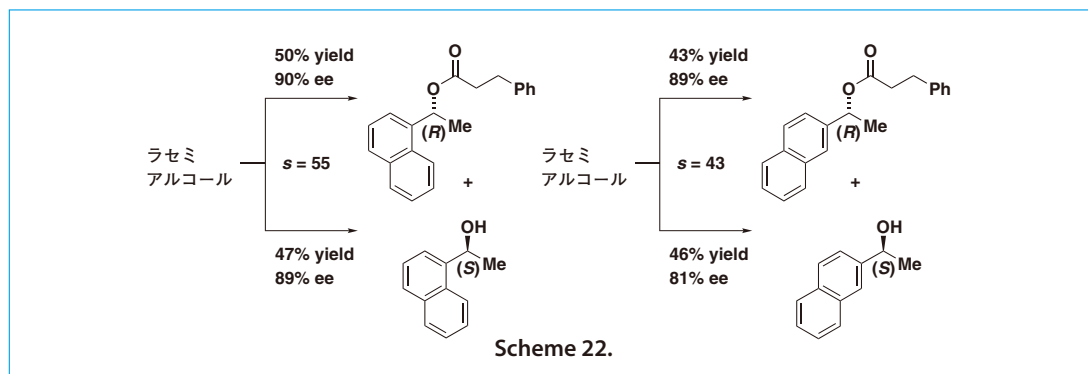
9 芳香族カルボン酸無水物を脱水縮合剤とする不斉エステル化反応の開発²¹⁻²³⁾

前節までに紹介した例ではアキラルな反応促進剤を用いていたが、不斉合成への展開を念頭に置き、DMAPに代わる光学活性な塩基性触媒の導入を検討することとした。近年、Birmanにより見出された(+)-ベンゾテトラミソール [(*R*)-BTM]²⁴⁾は我々の目的に適う優れた不斉触媒であり、筆者がこれまで系統的にその利用法を追求してきた「芳香族カルボン酸無水物」と組み合わせることによりエナンチオ選択的なエステル化、すなわちカルボン酸とアルコールの不斉脱水縮合反応が実現できる。実際に、4-メトキシ安息香酸無水物 (PMBA) あるいは安息香酸無水物の存在下、ラセミ第2級アルコールに対してアキラルカルボン酸ならびに (*R*)-BTM を作用させると対応する (*R*)-カルボン酸エステルおよび (*S*)-第2級アルコールがそれぞれ良好な鏡像体過剰率をもって得られることが分かった (Scheme 21)²¹⁾。

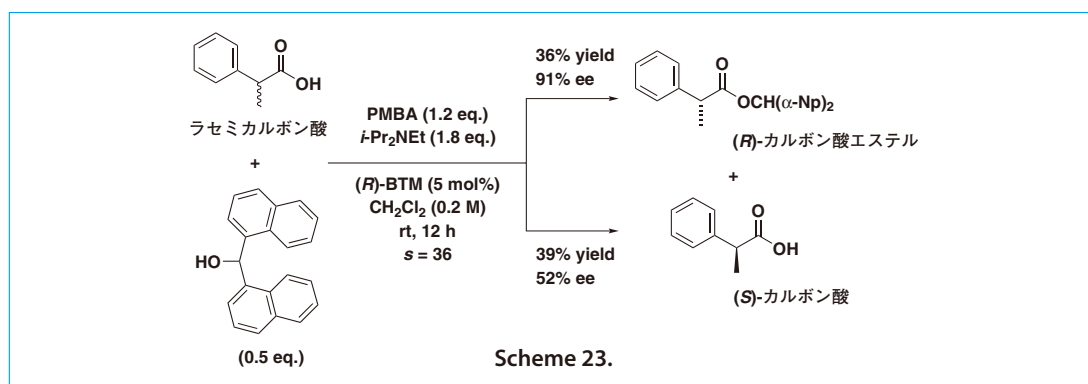


Scheme 21.

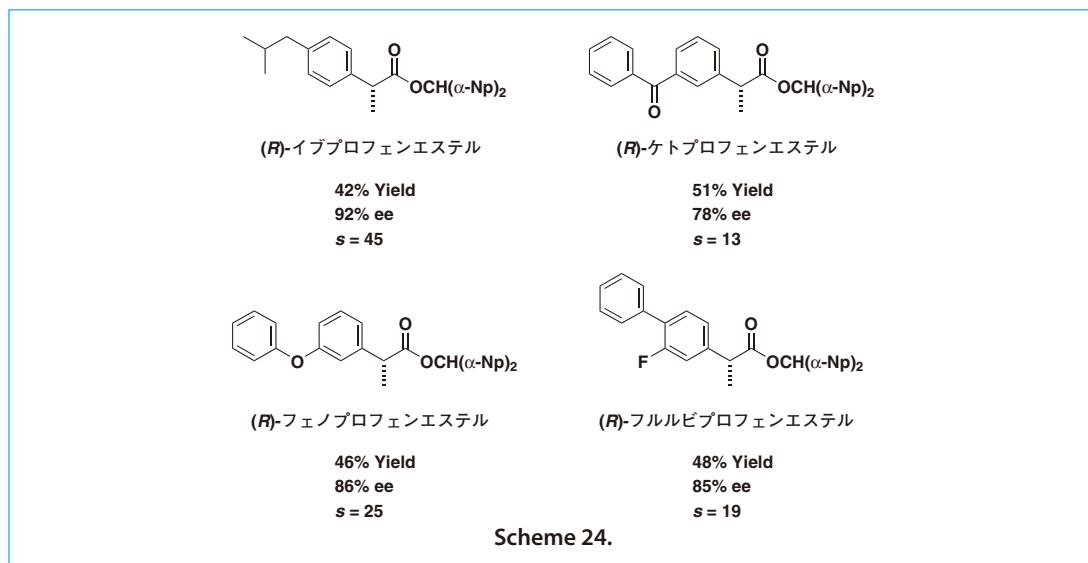
1- (α -ナフチル)-1-エタノールならびに1- (β -ナフチル)-1-エタノールの速度論的光学分割を (*R*)-BTM と安息香酸無水物を用いて行ったところ光学異性体間の反応速度比 (*s* 値) は 55 および 43 となり極めて高い選択性でそれぞれの鏡像体を得ることに成功した (Scheme 22)。一般に *s* 値が 20 を越える反応は実用的な手段と見なされ、分割される各々の分子を効率良く入手することが可能である。前者の例では縮合体である (*R*)-カルボン酸エステルが化学収率 50%、鏡像体過剰率 90% ee で得られ、それと同時にラセミ原料の約半分に相当する (*S*)-1- (α -ナフチル)-1-エタノールが化学収率 47%、鏡像体過剰率 89% ee で回収されることが分かった。



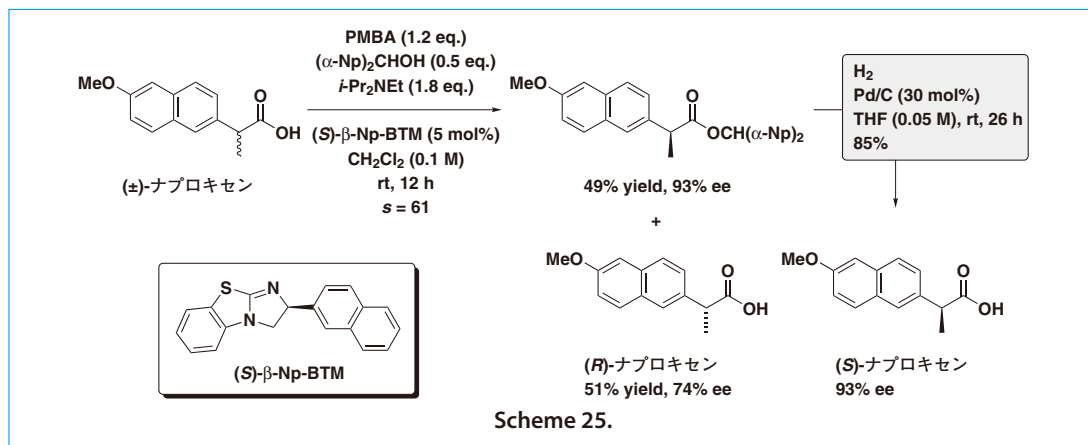
新しく開発した上記不斉エステル化反応では遊離のカルボン酸とアルコールを原料として用いるため、カルボン酸ならびにアルコールのいずれの光学活性体も合成標的とすることができる。換言すれば、双方向性の速度論的光学分割を可能にする新しい不斉合成手段となり得る。ラセミカルボン酸の速度論的光学分割に適したアキラルアルコールの構造を精査したところ、ラセミアルกอฮอล์の光学分割で良好な結果を与えた 1- (α -ナフチル)-1-エタノールとの類似置換様式を持つビス (α -ナフチル)メタノールが最も有効な求核剤であることが明らかとなった。すなわち、PMBA あるいは安息香酸無水物の存在下、ラセミ 2-アリアルプロピオン酸類とビス (α -ナフチル)メタノールに (*R*)-BTM を作用させたところ不斉脱水縮合反応が円滑に進行し、対応する (*R*)-カルボン酸エステルが高エナンチオ選択的に生じると共に、速度論分割により残存した (*S*)-2-フェニルプロピオン酸が中程度の光学純度をもって得られることが分かった (Scheme 23) ²²⁾。



2-アリアルプロピオン酸の基本構造を有する化合物群は非ステロイド型抗炎症剤 (NSAIDs) として広く活用されている。我々は上記手段を用いてこれら抗炎症性薬剤ならびにそのエステル類の光学活性体を高選択的に与える新しい手段を確立することにも成功した (Scheme 24) ²²⁾。なお、本反応により得られるビス (α -ナフチル)メチルエステル部は通常の接触水素添加条件で容易に切断可能であり光学純度の低下も見られない。したがって、生じたキラルなカルボン酸エステルは対応する遊離カルボン酸の前駆物質と見なすことができる。

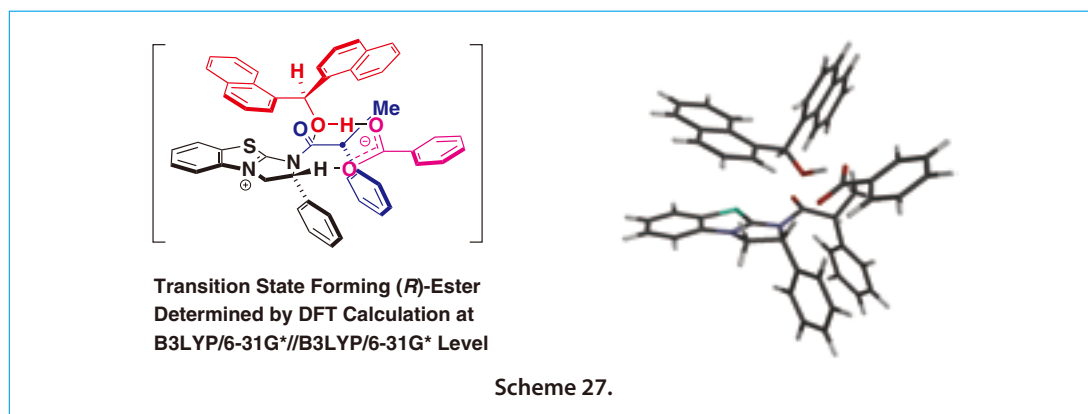
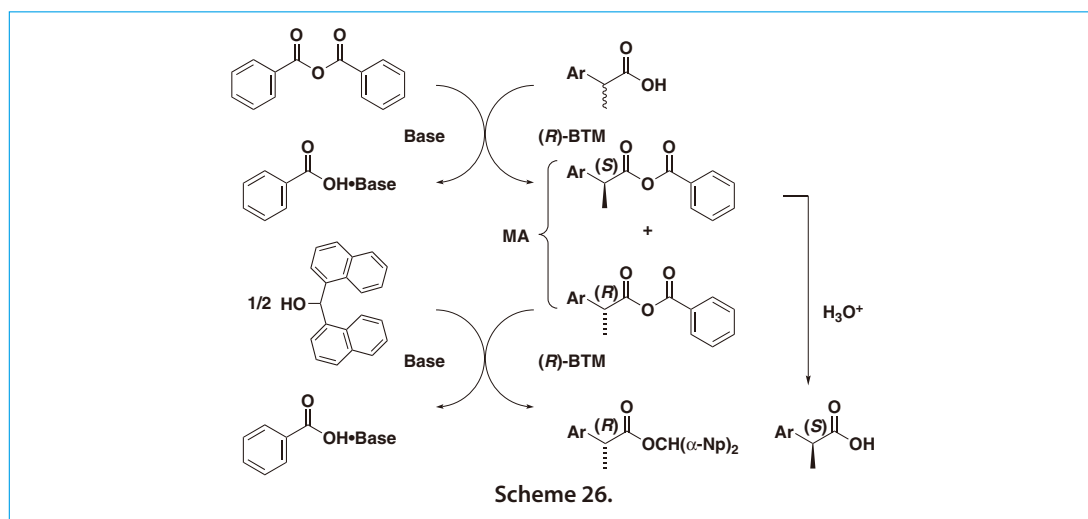


さらに、我々はラセミ α -アリールプロピオン酸類の速度論的光学分割に最適化した新しい触媒、(*S*)- β -Np-BTM を開発することに成功した。(*S*)- β -Np-BTM を用いることでラセミ体のナプロキセンが効果的に速度論分割され、抗炎症剤である (*S*)-ナプロキセンを高い光学純度で得ることができた (Scheme 25) ²²⁾。



ラセミカルボン酸の速度論的光学分割の反応機構は以下のように考えられる (Scheme 26)。すなわち、求核的塩基性触媒の存在下で芳香族カルボン酸無水物とラセミカルボン酸のアシル基交換反応が速やかに進行し鍵中間体である混合酸無水物 (MA) のラセミ体が一旦生成する。これらの内、(*R*)-カルボン酸から生じた混合酸無水物 [(*R*)-MA] が (*R*)-BTM により優先的に活性化され、次いでビス (α -ナフチル) メタノールと反応することで対応する (*R*)-カルボン酸エステルが選択的に得られる。一方、(*S*)-カルボン酸から生じた混合酸無水物 [(*S*)-MA] はそのまま系内に残存し、反応停止後に (*S*)-カルボン酸として回収されることになる。上記の反応メカニズムを裏付けるために密度汎関数法 (B3LYP/6-31G*/B3LYP/6-31G*) を用いて MA、キラル塩基触媒ならびにビス (α -ナフチル) メタノールから構成される反応活性種が (*R*)-カルボン酸エステルへと変換される遷移状態、ならびに (*S*)-カルボン酸エステルが形成される構造をそれぞれ決定し両者の軌道エネルギーを比較したところ、前者は後者よりも低い値を示すことが分かった。この結果より、上記不斉縮合反応において (*R*)-カルボン酸エステルが他方よりも優先して生じる現象を計算化学的に説明することができた。Scheme 27 には主成績体である (*R*)-カルボン酸エステルが生成する際の遷移構造を示す。(*S*)-カルボン酸エステルが生

じるためにはアリールプロピオン酸部位のメチル基とジヒドロミダゾール環に直結する芳香環が接近する必要があり、これらに大きな立体反発が認められることから後者の反応の進行は強く阻害されるものと考えられる。



10 まとめ

以上、これまで筆者が行ってきた脱水縮合反応の開発経緯について概説した。「芳香族カルボン酸無水物」は常温下で安定な取り扱い易い化合物であるが、ひとたび適切な触媒と組み合わせると極めて高活性なカップリング試剤として作用する。カルボン酸エステルおよびラクトン形成には酸性触媒と TFBA あるいは BTfBA の組み合わせ、または塩基性触媒と MNBA あるいは DMNBA の組み合わせが適している。TFBA および MNBA は市販されているので、必要量購入して是非ともお試しください。一方、新しい触媒として DMAPO も有効であるが、こちらは水和物として市販されているので、昇華精製の後に利用されることをお勧めする。DMAP よりも DMAPO の触媒能は高く、特にペプチド結合形成反応ではラセミ化率の低減化に大きく寄与するケースも多く見られる。さらに、遊離カルボン酸とアルコールの不斉カップリングでは PMBA や安息香酸無水物が有効な脱水縮合剤として働き²³⁾、不斉触媒である (*R*)-BTM あるいは (*S*)-β-Np-BTM と組み合わせて用いることにより光学活性なエステル、カルボン酸あるいはアルコールの簡便な入手が可能となった。多くの方々にこれらの反応を試用していただきご評価を賜ると同時に、我々の研究成果が今後の合成化学の進歩に僅かでも役立つことを期待して止まない。

本研究は主に東京理科大学大学院修士課程の学生の力でここまで進展してきたものであり、紙面をかりて深く謝意を表します。また、最新の成果である不斉エステル化の開発は本学助教中田健也博士の献身的な努力が結実したものです。これまで芳香族カルボン酸無水物を用いる研究に係わってきた全ての方々に重ねて感謝申し上げます。

文献

- 1) I. Shiina, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1992**, 2319-2320.
- 2) (a) T. Mukaiyama, I. Shiina, M. Miyashita, *Chem. Lett.* **1992**, 625-628. (b) M. Miyashita, I. Shiina, S. Miyoshi, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 1516-1527.
- 3) T. Mukaiyama, M. Miyashita, I. Shiina, *Chem. Lett.* **1992**, 1747-1750.
- 4) (a) M. Miyashita, I. Shiina, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1993**, 1053-1054. (b) M. Miyashita, I. Shiina, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 210-215.
- 5) (a) T. Mukaiyama, K. Suzuki, *Chem. Lett.* **1992**, 1751-1754. (b) K. Suzuki, H. Kitagawa, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 3729-3734.
- 6) I. Shiina, M. Miyashita, M. Nagai, T. Mukaiyama, *Heterocycles* **1995**, *40*, 141-148.
- 7) T. Mukaiyama, J. Izumi, M. Miyashita, I. Shiina, *Chem. Lett.* **1993**, 907-910.
- 8) (a) I. Shiina, S. Miyoshi, M. Miyashita, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1994**, 515-518. (b) I. Shiina, *Tetrahedron* **2004**, *59*, 1587-1599.
- 9) I. Shiina, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1994**, 677-680.
- 10) (a) I. Shiina, Y. Fukuda, T. Ishii, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1998**, 831-832. (b) I. Shiina, H. Fujisawa, T. Ishii, Y. Fukuda, *Heterocycles* **2000**, *52*, 1105-1123.
- 11) (a) I. Shiina, R. Ibuka, M. Kubota, *Chem. Lett.* **2002**, 286-287. (b) I. Shiina, M. Kubota, H. Oshiumi, M. Hashizume, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1822-1830. See also, (c) 椎名 勇, 有機合成化学協会誌 **2005**, *63*, 2-17.
- 12) (a) H. Fukui, S. Hitomi, R. Suzuki, T. Ikeda, Y. Umezaki, K. Tsuji, I. Shiina, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6514-6517. [Cover Feature Article] See also, (b) H. Fukui, I. Shiina, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3153-3156. (c) 福井博喜, 椎名 勇, 有機合成化学協会誌 **2009**, *67*, 628-642.
- 13) (a) I. Shiina, M. Kubota, R. Ibuka, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7535-7539. See also, (b) I. Shiina, H. Fukui, A. Sasaki, *Nature Protocols* **2007**, *2*, 2312-2317. (c) I. Shiina, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 239-273.
- 14) (a) I. Shiina, Y. Takasuna, R. Suzuki, H. Oshiumi, Y. Komiyama, S. Hitomi, H. Fukui, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5279-5282. (b) I. Shiina, H. Fukui, *Chem. Commun.* **2009**, 385-400. [Feature Article]
- 15) I. Shiina, T. Katoh, S. Nagai, M. Hashizume, submitted.
- 16) I. Shiina, A. Sasaki, T. Kikuchi, H. Fukui, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 462-472.
- 17) (a) I. Shiina, R. Miyao, *Heterocycles* **2008**, *76*, 1313-1328. See also, (b) I. Shiina, M. Hashizume, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7934-7939.
- 18) (a) I. Shiina, H. Ushiyama, Y. Yamada, Y. Kawakita, K. Nakata, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 454-461. See also, (b) I. Shiina, Y. Kawakita, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4729-4733.
- 19) (a) I. Shiina, H. Oshiumi, M. Hashizume, Y. Yamai, R. Ibuka, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 543-547. (b) I. Shiina, M. Hashizume, Y. Yamai, H. Oshiumi, T. Shimazaki, Y. Takasuna, R. Ibuka, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6601-6608.
- 20) I. Shiina, T. Kikuchi, A. Sasaki, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4955-4958.
- 21) I. Shiina, K. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8314-8317. [Cover Feature Article]
- 22) I. Shiina, K. Nakata, Y. Onda, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5887-5890. [Most Accessed Article]
- 23) 不斉エステル化反応については、「芳香族カルボン酸無水物」に加え、「ビバル酸無水物」などのかさ高い脂肪鎖カルボン酸無水物も脱水縮合剤として有効に活用できることが分かっている。以下の論文を参照されたい。 I. Shiina, K. Nakata, M. Sugimoto, Y. Onda, T. Izumi, K. Ono, *Heterocycles* **2009**, *77*, 801-810.
- 24) (a) V. B. Birman, X. Li, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1351. (b) V. B. Birman, L. Guo, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4859.

(Received July 2009)

執筆者紹介

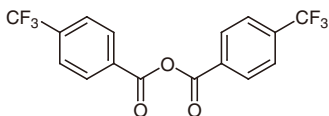
椎名 勇 (Isamu Shiina) 東京理科大学 理学部 教授

[ご経歴] 1990年 東京理科大学理学部応用化学科卒業, 1992年 同大学大学院理学研究科化学専攻修士課程修了, 同年 東京理科大学総合研究所助手, 1997年 東京理科大学総合研究所講師, 1999年 東京理科大学理学部応用化学科講師, 2003年 東京理科大学理学部応用化学科助教授, 2008年 東京理科大学理学部応用化学科教授, 現在に至る。理学博士(東京大学, 1997年)。

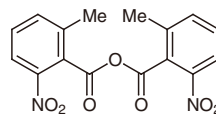
1997年 日本化学会進歩賞受賞。

[ご専門] 有機合成化学, 天然物化学

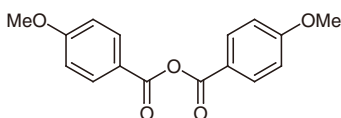
寄稿論文 TCI 関連製品



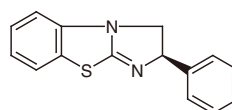
TFBA
4-Trifluoromethylbenzoic Anhydride
10g 10,500円 [T1593]



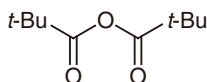
MNBA
2-Methyl-6-nitrobenzoic Anhydride
1g 5,100円, 5g 13,500円, 25g 46,200円 [M1439]



PMBA
4-Methoxybenzoic Anhydride
5g 8,300円 [M1973]

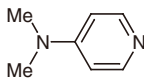


(+)-BTM
(+)-Benzotetramisole
500mg 9,800円 [B3296]

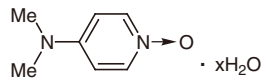


ピバル酸無水物
Pivalic Anhydride
25ml 8,300円, 250ml 38,000円 [P1414]

MNBA と組み合わせて使う塩基性触媒



DMAP
4-Dimethylaminopyridine
25g 5,200円, 500g 43,500円 [D1450]



DMAPO
4-(Dimethylamino)pyridine N-Oxide Hydrate
1g 8,500円, 5g 29,800円 [D3220]

TFBA と組み合わせて使うルイス酸触媒

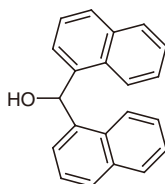


Tin(II) Trifluoromethanesulfonate
1g 7,200円, 5g 20,400円, 25g 65,400円 [T1194]



Hafnium(IV) Trifluoromethanesulfonate
1g 6,400円, 5g 18,900円 [T1708]

ラセミカルボン酸の光学分割に使うアキラルアルコール



ビス(α-ナフチル)メタノール
Bis(α-naphthyl)methanol
5g 10,400円 [D3750]