

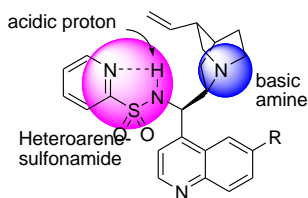
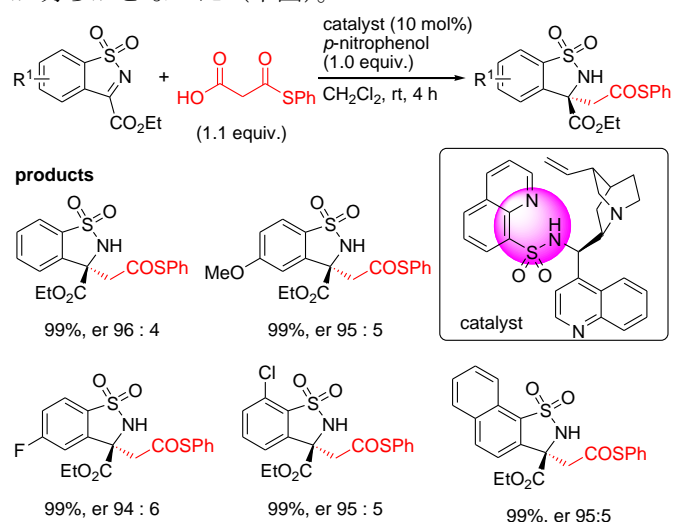
◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

ヘテロアレーンスルホニル基を有する 不斉有機分子触媒による四置換不斉炭素構築 A01 班 中村修一(名工大院工)

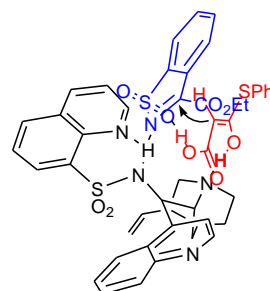
最近、我々は広範囲の不斉合成反応を触媒するシンコナルカロイド類に対し、ヘテロアレーンスルホンアミド基を導入した新規不斉有機分子触媒を開発している(右図)¹。この不斉触媒は、酸性のスルホンアミドと塩基性のキヌクリジン等を有する有機分子触媒であり、分子内のヘテロアリアル基と酸性プロトンによって特異な不斉反応場を形成することを明らかにしてきた。本稿では、この不斉有機分子触媒を用い、これまでに比較的困難とされてきた四置換不斉炭素の構築を目指し、ケトン由来のイミン:ケチミンに対する不斉求核付加反応を検討したので、その成果を紹介したい。

① ケチミンへの脱炭酸型 Mannich 型反応²

光学活性サッカリン誘導体の合成を目指し、環状チミンへのマロン酸ハーフチオエステル(MAHT)の脱炭酸型 Mannich 型反応を検討した。様々な検討を行った結果、触媒としてシンコニジン由来のアミンに対して 8-キノリンスルホニル基を導入した不斉有機分子触媒を用いることで、脱炭酸型 Mannich 型反応が効率的に進行し、高収率・高立体選択的に生成物が得られることが明らかとなった(下図)。

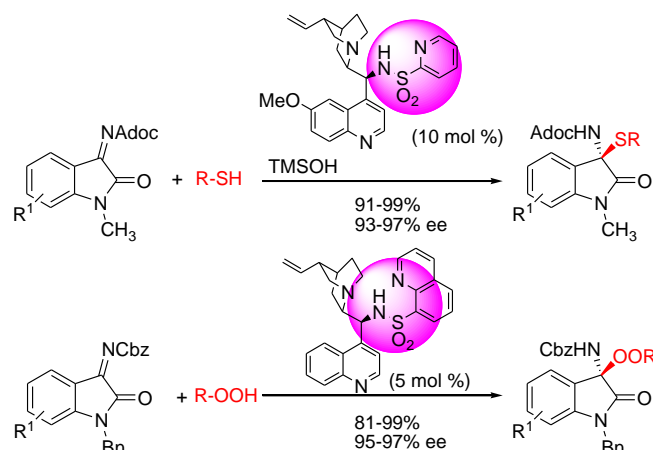


また、この反応において、シンコニジン由来の有機分子触媒を用いると逆の立体化学を有する生成物を高立体選択的に与え、立体選択性の発現には触媒中のヘテロアリアル基の存在が必須であることも分かった。また、この反応では、生成物から脱炭酸反応する前の中間体が観測されるため、MAHT が脱プロトン化後、炭素-炭素結合形成反応をし、その後、脱炭酸反応していることが明らかとなった。このため、この反応はスルホンアミドプロトンがケチミンを活性化し、キヌクリジン部位が MAHT を活性化する遷移状態で進行していると考えられる(右図)。



② ケチミンへのチオール、ヒドロペルオキシドの付加反応^{3,4}

イミン類へのチオール類、ヒドロペルオキシド類の付加反応は、光学活性 *N,S*-アセタールおよび α -アミノペルオキシドを与える重要な反応であるものの、ケチミンへの反応はほとんど検討されていなかった。そこで、様々なヘテロアレーンスルホニル基を有する不斉有機分子触媒を用いて、イサチンから誘導されるケチミンに対してチオールの付加反応を検討したところ、ピリジンスルホニル基を導入したシンコニジン由来の不斉触媒を用いた場合に、四置換不斉炭素を有する *N,S*-アセタールを高収率・高立体選択的に得ることに成功した。また、ヒドロペルオキシドの付加反応においては、8-キノリンスルホニル基を導入した不斉触媒を用いると、効率的に光学活性 α -アミノペルオキシドを与えた(下式)。いずれの反応においても、ヘテロアリアル基の存在が、立体選択性に大きな影響を与えていた。



現在、今回示した触媒以外の不斉有機分子触媒の開発研究も鋭意行っており、幾つかの高立体選択的な不斉合成反応が可能となっている。今後も、高機能性不斉触媒の開発に基づく環境調和型「モノづくり」技術の発展を目指して、研究を展開していきたい。

- (1) Hara, N.; Nakamura, S.; Sano, M.; Tamura, R.; Funahashi, Y.; Shibata, N. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9276-9280.
- (2) Nakamura, S.; Sano, M.; Toda, A.; Nakane, D.; Hideki M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3929-3932.
- (3) Nakamura, S.; Takahashi, S.; Nakane, D.; Masuda, H.; *Org. Lett.* **2015**, *17*, 106-109.
- (4) Nakamura, S.; Takahashi, S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2590-2593.

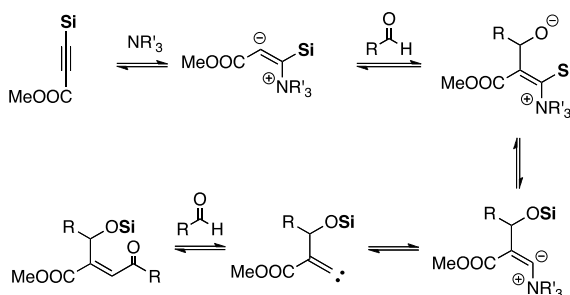
◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

ルイス塩基触媒と分子内ケイ素移動とを融合させた新規有機触媒反応システムの開発

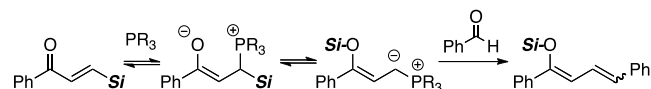
A02 班 松谷裕二 (富山大院薬)

ケイ素は、炭素と同族であるものの炭素とは異なる反応性を示すことが知られ、その特徴を活用した様々な有機合成反応が報告されている。当研究室ではこれまでに、ケイ素と酸素原子の親和性の高さに注目し、ケイ素移動を介した連続反応の開発に取り組み、1,4-Brook 転位を経る興味深い反応を開発してきた。

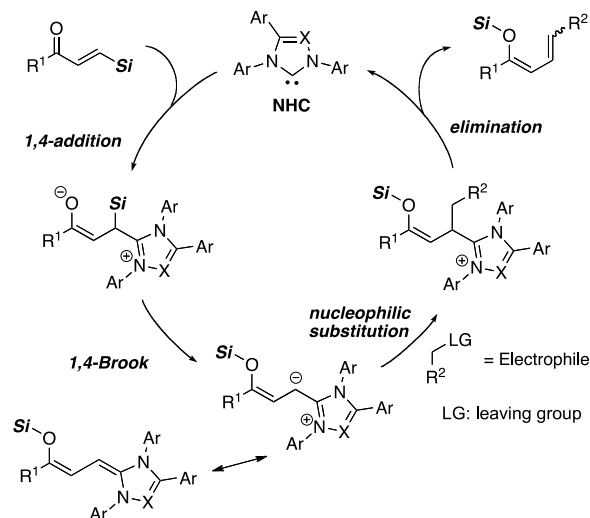
アルデヒド存在下、β-シリルプロピオレートに対して DABCO のような求核性の高いアミンを共存させると、アミンの 1,4-付加反応を契機にエノレートを発生し、アルデヒドとの付加反応によってアルコキシドを生じる。このアルコキシド上にシリル基が移動してアンモニウムイリドを生じ、さらにもう一分子のアルデヒドとの付加反応とアミンの脱離によって多成分反応成績体を与えることを見いだしている¹。



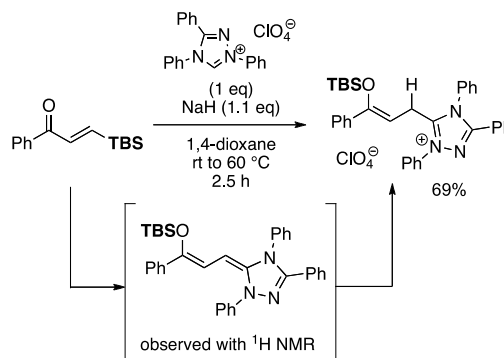
また、アルデヒド存在下、β-シリル共役オレフィンに対してホスフィン求核剤として作用させると、ホスフィンの 1,4-付加によってエノレートを発生し、さらにこの酸素原子上にシリル基が移動してホスホニウムイリドを生じ、アルデヒドとの Wittig 反応によってシリルジエノールエーテルを温和な条件下を与えることを見いだしている²。



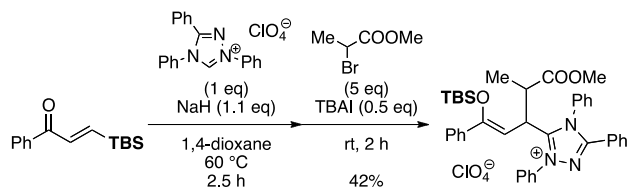
強力な Brønsted 塩基によるカルボニル α-位の脱プロトンを必要とする従来のシリルジエノールエーテル合成法に比べ、非常に温和な条件下実施することが出来る一方、化学量論量のホスフィンオキシドを共生することから、本法の更なる改良を試みることにし、高い求核性と優れた脱離能を兼ね備えた N-ヘテロサイクリックカルベン (NHC) に着目した。即ち、β-シリル共役オレフィンに対して NHC を作用させ、1,4-付加反応の後のシリル移動によって、カルバニオンが発生するか否か、検討を行うこととした。また、このカルバニオンを各種求電子剤にて捕捉した後、NHC を再生できるか検証することとした。



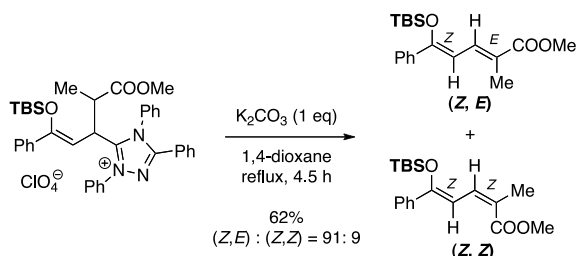
初めに、β-シリルエノンと種々の化学量論量の NHC とを反応させ、検討を行ったところ、トリアゾリウムを用いた際に、期待した 1,4-付加反応とケイ素移動が進行し、シリルジエノールエーテルの生成を ¹H NMR にて確認することが出来た。また本反応の後処理によって、NHC 付加体を単離することに成功した。



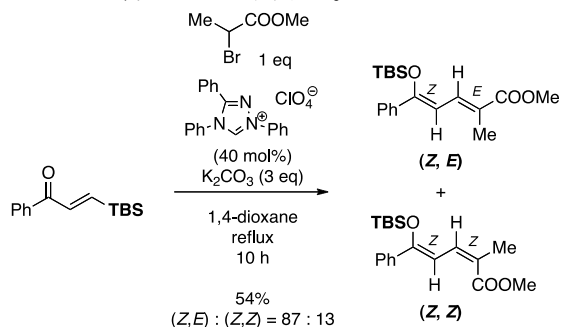
さらに、同様の条件にて発生させたジエノレートに対して種々の求電子剤を作用させ、検討を行ったところ、α-プロモエステルを用いると炭素-炭素結合の形成が進行することが分かった。



これに対して種々の塩基を作用させ、脱離反応による NHC の再生を試み、炭酸カリウムがこの用途に適していることを見いだした。



最後にこれら全ての工程を、NHC 存在下、触媒的にワンポットで進行させることを検討し、触媒効率の改善が必要ではあるが、中程度の収率でシリルジエノールエーテルを得ることが出来た。



現在までに、電子豊富な芳香環を持つ NHC を用いると良好な収率で反応が進行することが示唆されているため、今後、新規 NHC 創製にも取り組み、本反応の更なる効率化を進めていく予定である。

(1) (a) Matsuya, Y.; Hayashi, K.; Nemoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 646–647. (b) Matsuya, Y.; Hayashi, K.; Nemoto, H. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5408–5418. (c) Matsuya, Y.; Hayashi, K.; Wada, A.; Nemoto, H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1987–1990.

(2) Matsuya, Y.; Koiwai, A.; Minato, D.; Sugimoto, K.; Toyooka, N. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5955–5957.

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

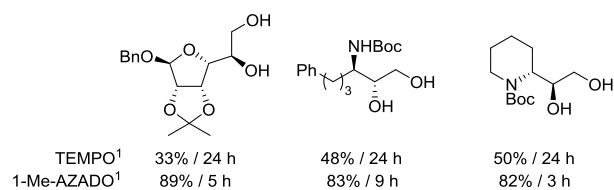
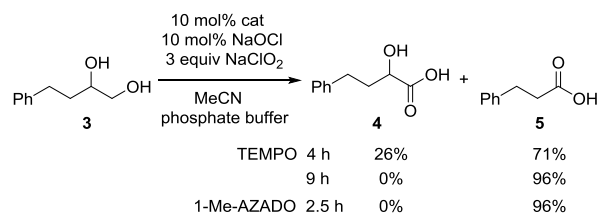
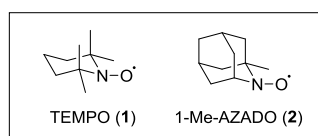
有機ニトロキシラジカル型酸化触媒による 1,2-ジオールの酸化制御法の開発 A03 班 澁谷正俊（名大院創薬）

高度に酸素官能基化された天然物等の合成においては、しばしば複数の水酸基の反応性を制御し目的水酸基のみの選択的変換が求められる。我々は、水酸基を複数持つ基質の特定の水酸基のみの選択的酸化反応の開発に取り組んでいる。今回は、最近開発した 1,2-ジオ

ールの酸化制御法について紹介する。

① 1,2-ジオールから減炭されたカルボン酸へのワンポット酸化的開裂反応¹

TEMPO(1)を用いる酸化反応では、第一級アルコールと第二級アルコールが共存する基質に於いて、第一級アルコールのみの選択的酸化反応が進行することが知られている。そこで、はじめに、末端 1,2-ジオールから α -ヒドロキシカルボン酸への第一級アルコール選択的酸化反応を期待して、メルク社の Zhao らによって開発された TEMPO(1)と NaOCl（触媒量）と NaClO₂を用いる条件下 1,2-ジオール 3 の酸化を検討したところ²、一炭素減炭されたカルボン酸 5 が主生成物として得られた。さらに、我々が開発した高活性酸化触媒 1-Me-AZADO(2)を適用すると、短時間で反応が完結し、減炭されたカルボン酸のみが高収率で得られた。同様の変換は、通常、1,2-ジオールの酸化的開裂反応によってアルデヒドとした後、Kraus-Pinnick 酸化等によってカルボン酸を得る 2 段階の変換が必要となることから、合成化学上有用な手法になると考え基質適用性を調査した。その結果、内部のビシナルジオールには適用できないものの、多様な末端 1,2-ジオールに対してワンポット酸化的開裂反応が効率的に進行し減炭されたカル



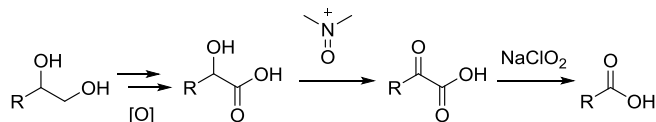
¹yield of one-carbon-shorter carboxylic acid

ボン酸が高収率で得られた。

反応機構解明を目的とした検討から、本反応は、1,2-ジオールから α -ヒドロキシカルボン酸へと酸化された後に、さらに α -ケトカルボン酸へと酸化され、最後に亜塩素酸ナトリウムによって開裂が進行していることが示唆された。さらに、所期の目的であった 1,2-ジオールから α -ヒドロキシカルボン酸への選択的酸化反応を実現するための重要な知見が得られた。すなわち、a) α -ヒドロキシカルボン酸から直接の開裂反応は本条件下では進行しない。b) 酸化活性種であるオキソアンモニウム塩は、酸化的開裂反応を惹起しない、という 2 点である。

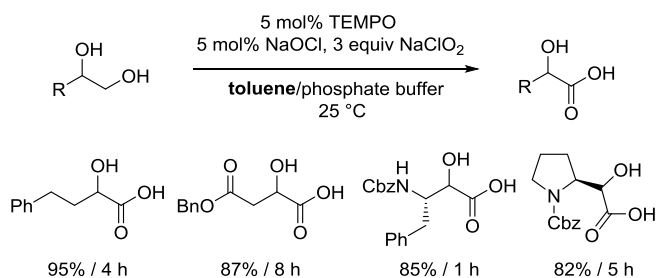
◆◆◆ イベントのお知らせ ◆◆◆

研究開発専門委員会「有機分子触媒による高度分子変換技術」第1回講習会

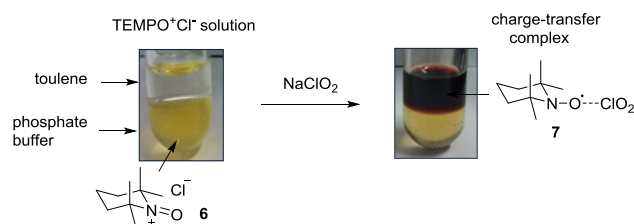


②1,2-ジオールから α -ヒドロキシカルボン酸への化学選択的酸化反応³

上記の考察のもと、新規触媒の合成を含め種々検討を行ったが、最終的には、酸化的開裂反応と同様に TEMPO(1), NaOCl, NaClO₂ を用いて、溶媒を両親媒性のアセトニトリルとリン酸緩衝液の混合溶媒から疎水性のトルエンとリン酸緩衝液の混合溶媒に変更するのみで高い化学選択性が発現することが明らかとなった。



下図に示す実験から、選択性発現機構は、以下のように考えている。すなわち、トルエンとリン酸緩衝液中に TEMPO(1)の酸化活性種であるオキソアンモニウム塩 TEMPO⁺Cl⁻(6)を添加すると水層のみに分布する。この時、水層のみに黄色を呈した。この溶液に NaClO₂を添加すると速やかに反応し電荷移動錯体 TEMPO-ClO₂(7)を形成する⁴。そのため、有機層のみに濃赤色を呈した。この実験結果から、本反応条件下では、触媒活性種が電荷移動錯体として有機層に分布していると考えられる。従って、水層に分布する α -ヒドロキシカルボン酸の酸化が抑制され、選択的に α -ヒドロキシカルボン酸が得られていると考えている。



このように我々は、1,2-ジオールの酸化制御法の開発に取り組み、一炭素減炭されたカルボン酸を得る酸化反応と減炭されることなく α -ヒドロキシカルボン酸が得られる化学選択的な酸化反応の開発に成功した。

- (1) Shibuya, M.; Doi, R.; Shibuta, T.; Uesugi, S.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5006-5009.
- (2) Zhao, M.; Li, J. Song, Z.; Tschean, D. M.; Grabowski, E. J.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2564-2566.
- (3) Furukawa, K.; Shibuya, M.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2822-2285.
- (4) Ganiev, J. M.; Timerghazin, Q. K.; Shereshovets, V. V.; Grigor'ev, J. A.; Tolstikov, G. A. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, *50*, 614-619.

主催：研究開発専門委員会「有機分子触媒による高度分子変換技術」

共催：有機触媒研究会・新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」総括班

協賛：日本化学会・日本薬学会・有機合成化学協会

日時：2016年1月21日(木)16:30-18:30(予定)

会場：(一財)大阪科学技術センター 中ホール

大阪市西区靱本町1丁目8番4号

<http://www.ostec.or.jp/index.html>

講演：

16:30-17:30 秋山 隆彦 (学習院大理)

「キラルリン酸を用いた不斉触媒反応：水素結合ネットワークによりどこまで立体制御が可能か」

17:30-18:30 竹本 佳司 (京大院薬)

「二官能チオ尿素触媒で何がやれるのか？その可能性を紐解く」

参加申込：<http://www.organocatalysis.jp/event/>よりお申込み下さい。

参加申込締切：12月28日(月)

参加費：無料

連絡先：〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉6-3

東北大学大学院理学研究科 寺田眞浩

TEL/FAX: 022-795-6584

E-mail: organocatalysis@m.tohoku.ac.jp

<http://www.organocatalysis.jp/>

「有機分子触媒による未来型分子変換」第6回公開シンポジウム

主催：新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」総括班

共催：研究開発専門委員会「有機分子触媒による高度分子変換技術」

協賛：日本化学会・日本薬学会・有機合成化学協会

日時：2016年1月22日(金)9:55-1月23日(土)(予定)

会場：(一財)大阪科学技術センター 大ホール

大阪市西区靱本町1丁目8番4号

<http://www.ostec.or.jp/index.html>

プログラム

シンポジウム講演：

特別講演 丸岡啓二(京大院理)

依頼講演 22件

※プログラム詳細は領域HPに掲載の「第6回公開シンポジウム」をご覧ください。(12月掲載予定)

ポスター発表：

ポスター発表申込：当領域HPよりお申込み下さい。

<http://www.organocatalysis.jp/event/>

ポスター発表申込締切：12月4日(金)ただし、発表件数に限りがありますので(60件)、お申込み多数の

場合は、期限前であっても申込を締切らせていただきます。

予稿原稿締切：12月11日（金）までに当領域公式HPよりアップロードしてください。

参加申込：当領域HPよりお申込み下さい。

<http://www.organocatalysis.jp/event/>

参加申込締切：12月28日（月）

参加費：無料

懇親会：2016年1月22日（金）18:30～20:30 大阪科学技術センター内にて

会費：一般 8,000円、ポスドク/学生 3,000円

注）懇親会費は銀行振込にて1月8日（金）までにご送金ください。

振込先口座（口座名義：七十七銀行 ^{はちまんまち}八幡町支店 普通預金 5543363 新学術領域有機分子触媒 代表 寺田眞浩）

連絡先：〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3 東北大学大学院理学研究科 寺田眞浩

TEL/FAX: 02 2-795-6584

E-mail: organocatalysis@m.tohoku.ac.jp

<http://www.organocatalysis.jp/>

発行・企画編集 新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」事務担当
連絡先 領域事務担当 秋山隆彦（学習院大学・理学部・教授）
takahiko.akiyama@gakushuin.ac.jp