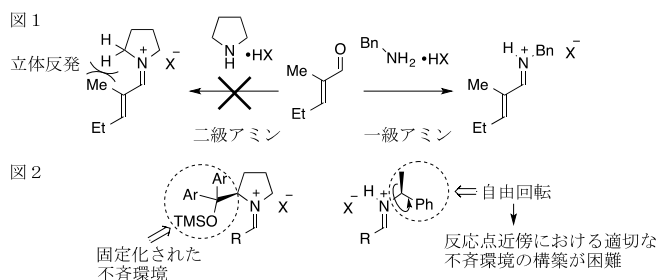


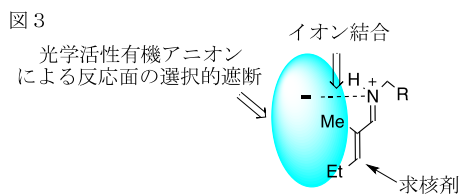
◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

光学活性有機ボレートアニオンを対アニオンとして用いる新規イオン対型分子触媒の開発 A01 班 植田光洋 (阪府大院理)

一級アミンの酸塩は、 α 位に置換基を有した α,β -不飽和アルデヒドとイミニウム塩を形成できる優れた利点を有しているが (図 1)、N-C 結合がフリーローテーションするため固定化された不斉反応場を構築する事が難しく、触媒開発の足枷となっている (図 2)。



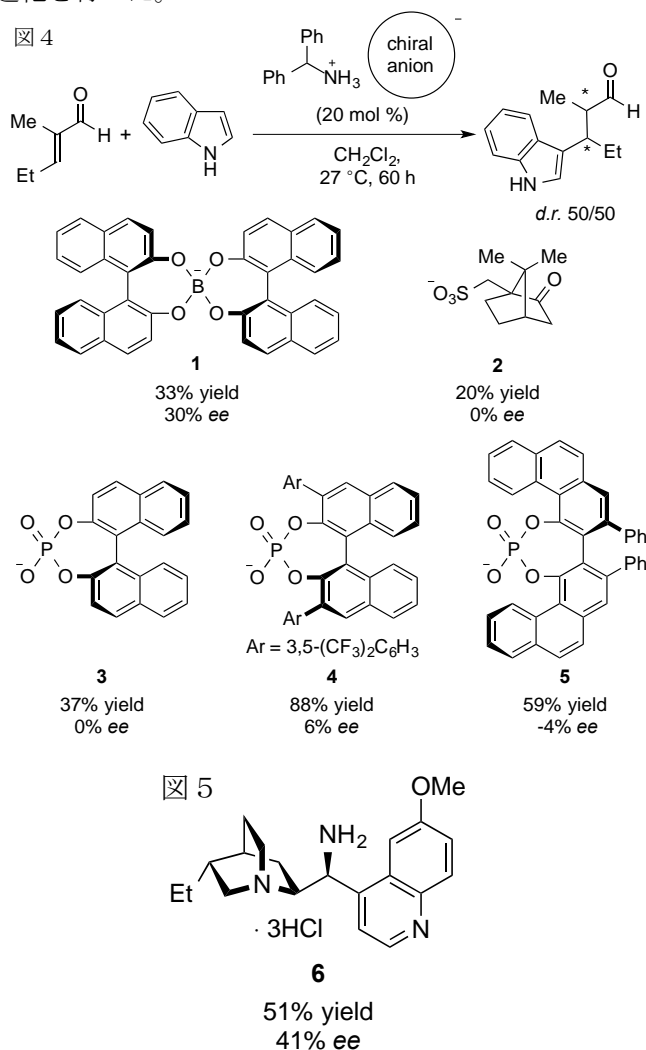
上記問題点の解決法として、我々は反応中間体であるイミニウム塩の対アニオンに着目した。すなわち、光学活性な有機アニオンを対アニオンとして用いる事によりイミニウムカチオン中間体における求核剤との反応面を制御できると考え、本研究に着手し現在検討を行っている (図 3)。



①光学活性有機アニオンのスクリーニング

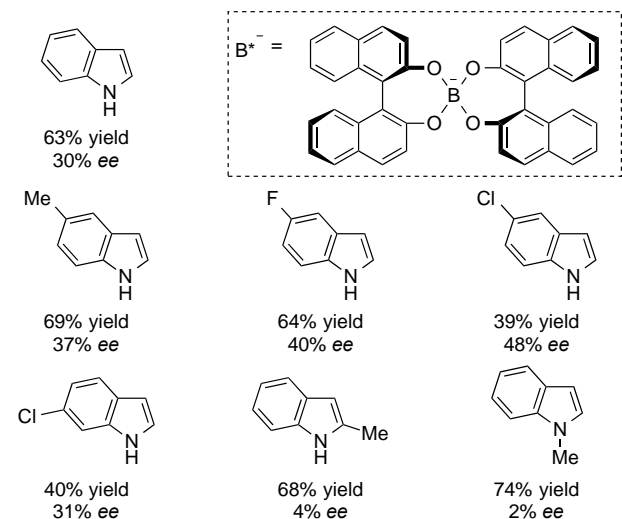
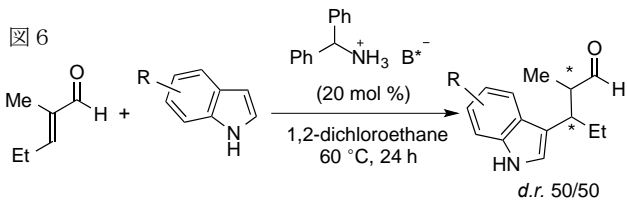
インドールと *trans*-2-メチル-2-ペンテナールによる 1,4-付加反応をモデル反応とし¹、ジフェニルメタンアンモニウムカチオンと光学活性有機アニオンからなるイオン対型有機分子を各種合成し触媒としての機能を検討した (図 4)。その結果、ピナフトールから容易に合成可能な光学活性有機ボレートアニオン **1** を用いた場合、エナンチオ選択的に反応が進行した²。一方、光学活性有機酸触媒として広く使用されている光学活性なリン酸由来の対アニオン **3-5** を有した触媒では、立体選択性は全く発現されなかった。同様の反応を光学活性一級アミン塩触媒として最も汎用されているキニン誘導体の塩酸塩 **6** を用いて行った場合においても (図 5)³、41% *ee* のエナンチオ選択性しか発現しない。市販品か

ら 1 工程で簡便に合成可能な単純な構造の有機ボレートアニオン **1** を有した一級アミン塩触媒が 30% *ee* のエナンチオ選択性を与えた結果は、初期検討としては有望な結果であると捉え、触媒構造および反応条件の最適化を行った。



②光学活性有機ボレートアニオンとインドール誘導体との分子間相互作用

様々な触媒を合成し検討しているが、現在までのところ有機ボレートアニオン **1** の性能を超える有機アニオンを見出す事はできていない。一方、反応温度を室温から 60 °C にする事でエナンチオ選択性を損なう事なく収率の向上および反応時間の短縮に成功した (図 6)。同反応条件において、種々のインドール誘導体を適用した結果を図 6 に示す。



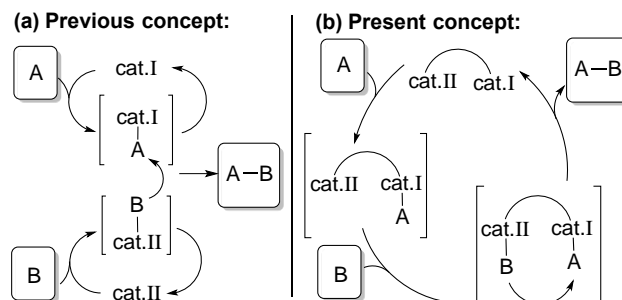
インドールの 5 位に置換基を導入するとエナンチオ選択性が向上するが、特に塩素原子を導入した場合に 48% ee のエナンチオ選択性で目的生成物を得る事ができた。しかし、6 位に塩素原子を導入してもエナンチオ選択性の向上は見られなかった。一方、インドールの 1 位あるいは 2 位にメチル基を導入した場合、驚くべき事に共にラセミ体の生成物が得られた。これらの反応に関しては、一級アミン塩ではなく一級アミンを触媒として用いた場合には反応が進行しない事、室温あるいは 0 °C で反応を行った場合においても、ラセミ体の生成物が得られる事を確認している。これらの結果から、我々はインドールの 1 位および 2 位の水素を介したインドールと有機ボレートアニオン間の何らかの弱い分子間相互作用が本反応における不斉誘起に重要であると考えている。その相互作用を解き明かすことは、本反応のエナンチオ選択性の向上のみならず今後の光学活性有機ボレートアニオンを対アニオンとしたイオン対型分子触媒による反応開発においても重要な指針を与えてくれると考え、現在、分子間相互作用を解明すべく分光学的手法を用いて検討をおこなっている。

- (1) Galzerano, P.; Pesciaioli, F.; Mazzanti, A.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 7892-7894.
- (2) Llewellyn, D. B.; Adamson, D.; Arndtsen, B. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4165-4168.
- (3) For reviews: Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 9748-9770.

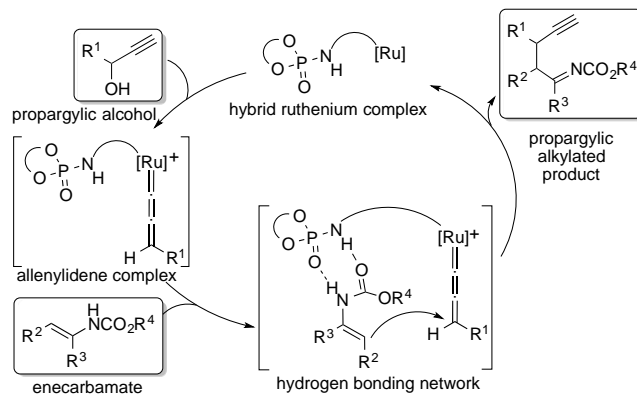
◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

遷移金属-有機触媒ハイブリッド型触媒を用いた
協奏的プロパルギル位置換反応の開発
A02 班 西林仁昭 (東大院工)

複数の触媒を組み合わせた時のみ特異的に進行する協奏的触媒反応の開発は、近年活発に研究が行われている新しい研究分野の一つである。特に、遷移金属触媒と有機触媒を組み合わせた協奏的触媒反応は有機合成化学における新たな分野を開拓している。我々も、硫黄架橋二核ルテニウム錯体および光学活性アミン触媒共存下で進行するプロパルギルアルコールとアルデヒドとの反応による高エナンチオ選択的なプロパルギル位アルキル化反応を達成してきた^{1,2}。



新たな協奏的触媒反応を開発することを目的として、遷移金属触媒部位と有機触媒部位を同一分子内に含むハイブリッド型触媒を設計した。実際、有機触媒として広く用いられているキラルリン酸アミドを架橋硫黄部位に導入したハイブリッド型硫黄架橋二核ルテニウム錯体を設計・合成し、このハイブリッド型触媒存在下、エンカルバメートを炭素求核剤として利用した新しいタイプの不斉プロパルギル位アルキル化反応の開発に成功した³。

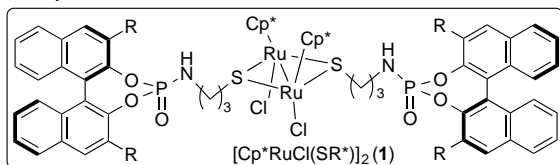


触媒量(5 mol%)の光学活性なリン酸アミドを架橋硫黄部位に導入した硫黄架橋二核ルテニウム錯体 **1a** 存在下、プロパルギルアルコールとエンカルバメートをジクロロメタン中 0 °C で反応させた。反応終了後に加水分解することで対応するプロパルギル位アルキル化生成物が良好な収率で得られた(Table 1)。配位子上のピナフチル骨格の 3,3' 位にメチル基を導入した錯体 **1b** を用いたところエナンチオ選択性が飛躍的に向上し、-50 °C で反応を行うことによって、85% ee で対応するプロパルギル位アルキル化生成物が得られた。水素結合が可能な N-H 結合を含むリン酸アミドの存在やこのアミド部分と架橋硫黄部分とを連結するメチレン鎖の長さはエナンチオ選択性発現に極めて重要な要素の一つであった。

Table 1. Enantioselective propargylic alkylation of propargylic alcohol with enecarbamate.

| R (1) | temp (°C) | time (h) | yield (%) | syn/anti | ee of syn (%) |
|---------|-----------|----------|----------------------|----------|---------------|
| H (1a) | 0 | 5 | 80 | 6/1 | 30 |
| Me (1b) | 0 | 5 | 79 | 6/1 | 64 |
| Me (1b) | -50 | 90 | 86 (68) ^a | >20/1 | 85 |

^a Isolated yield.



種々の置換基を有する反応基質に対して本反応系を適用することにより、高いエナンチオ及びジアステレオ選択性で対応する生成物が得られた（最高 97%ee; Table 2）。

Table 2. Enantioselective propargylic alkylation of propargylic alcohols with enecarbamates.

| R ¹ | R ² | R ³ | time (h) | yield (%) | syn/anti | ee of syn (%) |
|---|-----------------|---|----------|-----------|----------|---------------|
| Ph | Et | Ph | 90 | 68 | >20/1 | 85 |
| <i>p</i> -MeC ₆ H ₄ | Et | Ph | 90 | 76 | >20/1 | 85 |
| <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ | Et | Ph | 90 | 77 | >20/1 | 79 |
| <i>m</i> -MeC ₆ H ₄ | Et | Ph | 90 | 82 | >20/1 | 89 |
| <i>o</i> -MeC ₆ H ₄ | Et | Ph | 90 | 73 | 20/1 | 97 |
| <i>o</i> -MeC ₆ H ₄ | Me | Ph | 90 | 84 | >20/1 | 90 |
| <i>o</i> -MeC ₆ H ₄ | ⁿ Pr | Ph | 120 | 73 | >20/1 | 96 |
| <i>o</i> -MeC ₆ H ₄ | Et | <i>p</i> -MeC ₆ H ₄ | 120 | 81 | >20/1 | 96 |

興味深いことに、アキラルなルテニウム錯体 [Cp*RuCl(SMe)₂] と光学活性なリン酸アミド 2 共存下で、同様のプロパルギル位アルキル化反応を行った場合には、対応するプロパルギル位アルキル化生成物は得られたものの、エナンチオおよびジアステレオ選択性は全く示さなかった。これらの結果は、ルテニウム錯体の分子内に有機触媒部位を導入したハイブリッド型触媒を用いることが、高いエナンチオ及びジアステレオ選択性の発現に必須であることが示している。

本研究で示された遷移金属触媒部位と有機触媒部位を同一分子内に含むハイブリッド型触媒の有用性は他の触媒反応系に対して適用可能であり、今後の展開が期待される。

(1) For a review, see: Nishibayashi, Y. *Synthesis* **2012**, *44*, 489 and references cited therein.

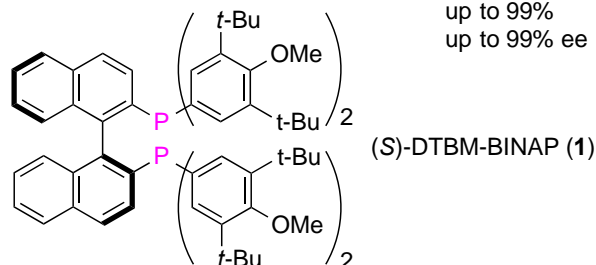
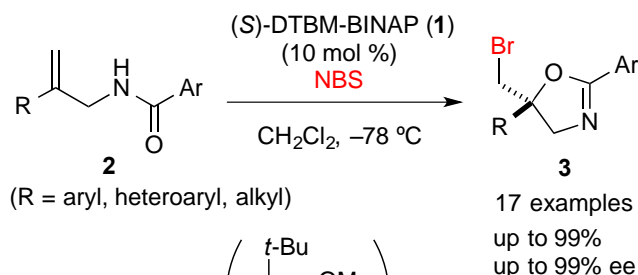
(2) (a) Ikeda, M.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7289. (b) Yoshida, A.; Ikeda, M.; Hattori, G.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 592. (c) Motoyama, K.; Ikeda, M.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2239. (d) Ikeda, M.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Organometallics* **2012**, *31*, 3810.

(3) Senda, Y.; Nakajima, K.; Nishibayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4060.

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

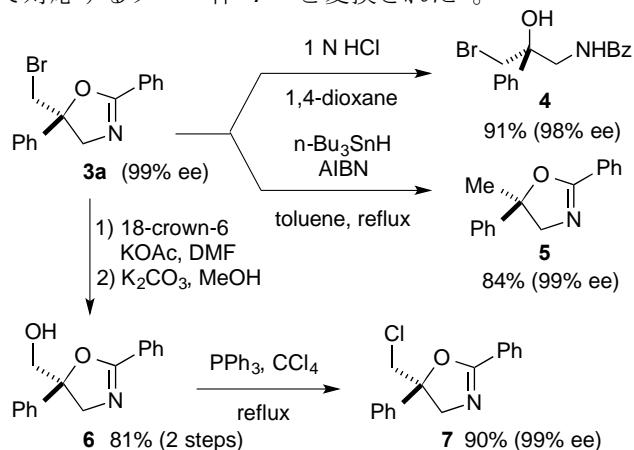
キラルビスホスフィンを触媒前駆体とする アリルアミドの不斉プロモ環化 A03 班 濱島義隆（静岡県立大薬）

近年、不斉ハロゲン官能基導入法として触媒的不斉ハロ環化反応が注目され、有機触媒反応を中心に活発な研究展開がなされている¹。我々はこれまでに、シニコナルカロイド触媒を用いた対称ジエンの非対称化を伴う不斉プロモラクトン化反応の開発に成功し、こちらを鍵反応とした免疫抑制活性物質 Sphingofungin E の全合成を報告している²。最近になって、当該研究に関する種々の優れた論文が急増しているが、依然として反応の汎用性及び立体選択性両面において研究の余地が多く残されている。これらを踏まえて我々は、既存触媒では達成できていない新規不斉ハロゲン化反応に焦点をあて、これを基盤とした複雑化合物合成に有用な高機能性キラル合成素子、特にアミノアルコール誘導体の実用的合成法の確立を目指している。



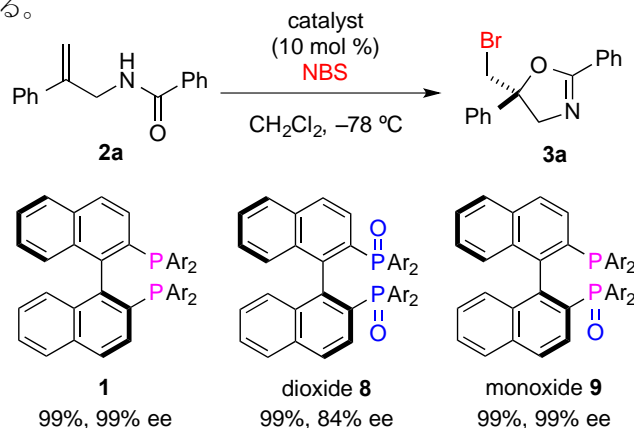
この過程において、これまで適用が困難とされてきたキラルホスフィン Lewis 塩基がキラルプロモ化剤の触媒的生成に有効であることを見出し、DTBM-BINAP (1) を触媒とするアリルアミド 2 の不斉プロモ環化反応の開発に成功した。本反応はヘテロ芳香環を有する基質も利用することが可能で、極めて高い立体選択性にて不斉 4 置換炭素を含むキラルオキサゾリン 3 が得られる。これらはオキサゾリン骨格の重要性に加え、酸加水分解条件に付すことでオキサゾリン環を容易に開環し、効率的にキラル 1,2-アミノアルコール 4 に変換できることから、医薬品等の有用化合物群合成に特に有効であると期待される。また、プロモ基を足がかりとすることで対応する種々の化合物へと変換可能である。ラジカル的脱プロモ化により 5 に、酢酸イオンでの置換後、加溶媒分解することによりアルコール 6 に、それぞれエナンチオ選択性を損なうことなく誘導可能であった。また、6 は通常の Appel 反応の条件に

て対応するクロロ体 **7** へと変換された²。



なお、本反応の反応機構解明を進める過程で興味深い知見が得られた。反応系中でホスフィン触媒が酸化されて生成し得るホスフィンオキシドが真の触媒活性種である可能性を考慮し、ホスフィンジオキシド **8** とホスフィンモノオキシド **9** を合成してその触媒活性を DTBM-BINAP (**1**) と比較した。最適条件下にてアリルアミド **2a** のプロモ環化を検討したところ、ジオキシド触媒 **8** を用いた場合にはエナンチオ選択性が 84% ee と低下した一方で、モノオキシド触媒 **9** では **5** と同等の反応成績を示した。これらの結果から、本反応の真の触媒は DTBM-BINAP-モノオキシド (**9**) であると推察している⁴。

現在、より詳細な反応機構の精査とこれらの知見を利用した新規不斉ハロゲン化反応への応用を進めている。



(1) Recent reviews: (a) Denmark, S. D.; Kuester, W. E.; Burk, M. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10938. (b) Hennecke, U. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 456. (c) Tan, C. K.; Yeung, Y.-Y. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7985. (d) Murai, K.; Fujioka, H. *Heterocycles* **2013**, *87*, 763. (e) Cheng, Y. A.; Yu, W. Z.; Yeung, Y.-Y. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2333.

(2) (a) Ikeuchi, K.; Ido, S.; Yoshimura, S.; Asakawa, T.; Inai, M.; Hamashima, Y.; Kan, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6016. (b) Ikeuchi, K.; Hayashi, M.; Yamamoto, T.; Inai, M.; Asakawa, T.; Hamashima, Y.; Kan, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6789.

(3) Kawato, Y.; Kubota, A.; Ono, H.; Egami, H.; Hamashima, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1244.

(4) Hamashima, Y. *et al. manuscript in preparation.*

◆◆◆ イベント報告 ◆◆◆

第8回有機触媒シンポジウム（兼） 「有機分子触媒による未来型分子変換」 第5回公開シンポジウム

A01 班 寺田真浩（東北大院理）

平成 27 年 5 月 10 日（日）と 11 日（月）の 2 日間、沖縄県市町村自治会館において、第 8 回有機触媒シンポジウム（兼）第 5 回公開シンポジウムを開催しました。沖縄での開催ということもあり、梅雨入りを心配しながらの開催でしたが、曇り空ながら時々晴れ間の覗く初夏の沖縄のもと、シンポジウムには 141 名（大学関係：93 名、企業：11 名、学生：37 名）の皆様にご参加いただきました。



講演会場の様子

本シンポジウムでは若手を中心とする 19 件のご講演（23 件を予定しておりましたが後述の事情から 4 件をキャンセルさせて頂きました）と 50 件のポスター発表があり、最新の研究成果が報告されました。講演会場では活発な質疑があり、最新の研究成果を巡って熱い討論が交わされました。また、ポスター会場では、発表者の皆様による熱のこもった研究紹介とともに、参加者の皆様と議論が交わされました。ご講演頂きました先生方ならびにポスター発表の皆様にご挨拶申し上げますと共に、沖縄までお越し頂きました 140 名を超える参加者の皆様に感謝申し上げます。



ポスター会場の様子

初日の晩に開催しました懇親会では当初の予想を超える 113 名の方々にご参加いただいたこともあり、料理が廊下に並び、会場内に食材が見当たらないという珍しい懇親会風景になりましたが、沖縄の食に舌鼓を打ちつつ、泡盛で喉を潤しながら、最新の研究に関する情報交換が活発に行われました。評価者の方々から

も更なる研究の発展を期待するご助言や激励のコメントを頂きました。会の途中には沖縄県・沖縄観光コンベンションビューロー提供のエイサーの演舞もありと、大盛況のうちにお開きとなりました。



エイサーの演舞

2日目は台風接近の天気予報を受け、早めに帰途につけるように午前で閉会との判断を下したため、午後に予定しておりました波多野学先生（名大院工）、雨夜徹先生（阪大院工）、岡夏央先生（岐阜大工）、田中富士枝先生（OIST）のご講演を止むを得ずキャンセルとさせていただきます。先生方には来年1月に開催されます公開シンポジウムにてご講演頂くことでご了承頂きましたが、沖縄開催ならではのハプニングとなってしまいました。翌日の午前中に欠航はあったものの、午後には通常のフライトに戻ったと伺っており、取り越し苦労の感は否めませんでした。ある意味、沖縄開催を印象付ける公開シンポジウムになったかと思えます。

沖縄ならではの企画とともに、予期せぬハプニングもありましたが、お陰をもちまして盛況のうちを終えることが出来ました。今回のシンポジウムを通じ、本新学術領域の研究がさらに活発化し、発展していくことを願っております。

◆◆◆ トピックス ◆◆◆

①第8回有機触媒シンポジウム兼「有機分子触媒による未来型分子変換」第5回公開シンポジウム（平成27年5月10日(日)～11日(月)において、下記4名の方が優秀ポスター賞を受賞されました。誠にありがとうございます。

優秀ポスター賞受賞者（50音順・敬称略）

大石将文（東北大院理）、木下拓也（阪大院工）、秦大（阪大院工）、森崎敬介（東北大院薬）

皆様のますますのご活躍を祈念しております。

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