



◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

有機分子触媒ジフェニルプロリノールシリルエーテルを用いる不斉反応におけるケイ素原子上置換基の置換基効果について A01 班 内丸忠文 (産業技術総合研究所)

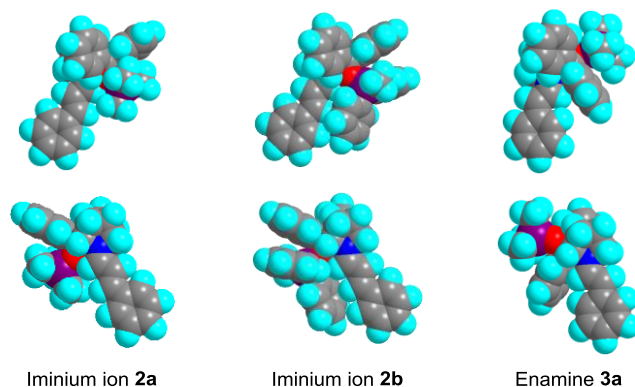
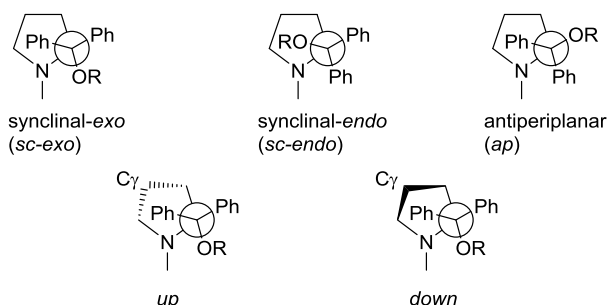
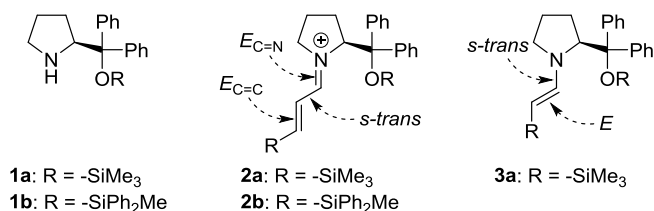
A03 班の林らの研究グループでは、プロリン型有機分子触媒ジフェニルプロリノールシリルエーテル **1** を独自に開発し、同触媒がマイケル型付加反応や付加環化反応など様々な反応において優れた不斉触媒となり得ることを報告している¹。同触媒は、イミニウムイオン中間体 **2** を経るマイケル付加型の反応(Type A)や付加環化反応(Type B)、そしてエナミン中間体 **3** を経る反応(Type C)のいずれにも適用できるが、反応の種類によって、最適な触媒の構造が少しずつ異なることが明らかになってきた。こうした実験事実に対する理論的な裏付けを与えるべく、林らの研究グループとの連携の下に、同触媒反応の反応中間体であるイミニウムイオン **2** あるいはエナミン **3** の構造に関して、計算化学的な解析を行った²。

既に Seebach らは³、代表的なプロリノール系シリルエーテル触媒である **1a** と **1b** から誘導されるイミニウムイオン中間体 **2a** と **2b**、ならびにエナミン **3a** の X 線構造を報告している²。そこで、我々は X 線構造を起点として、MMFF94s 力場計算により反応中間体の配座構造を網羅的に探索した。得られた最も安定な構造から 3 kcal/mol 以内にあるコンフォーマを選び出し、さらに、密度汎関数計算 B3LYP/6-31G(d) と M06-2X/6-311+G(2df,2p)によって、構造最適化とエネルギー

評価を行い、各コンフォーマの存在比を見積もった。

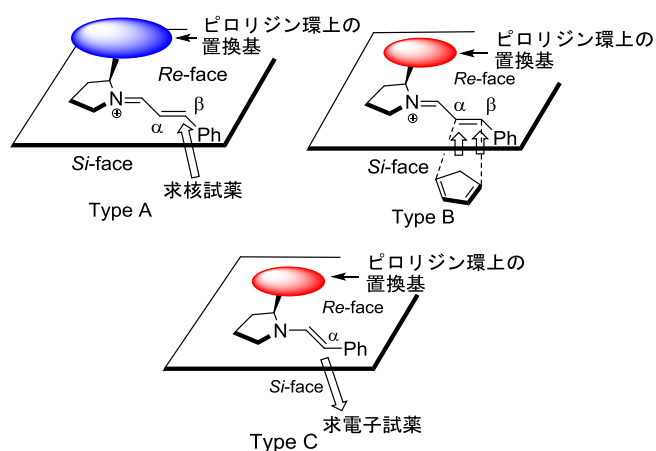
計算結果は、室温付近において考慮すべきイミニウムイオン **2a** と **2b** の構造が、二重結合についても *E* 配置 ($E_{C=N}$, $E_{C=C}$)、C-C 単結合について *s-trans* 配座の構造であることを示唆した。一方、エナミン **3a** に関しては、*s-trans* 配座、*E* 配置の構造が示唆された。ピロリジン環の環外 C-C 単結合に関しては、*sc-exo*、*sc-endo*、*ap* の 3 つの配座があり得るが、イミニウムイオン **2a** と **2b** の場合には、ほぼ 100% *sc-exo* の配座をとることが示された。エナミン **3a** の場合には *sc-exo* と *ap* の配座が拮抗しているという結果が得られた。さらに、ピロリジン環については、イミニウムイオン、エナミンのいずれについても *down* の配座が優先される傾向にあることが分かった。

このような構造をとる反応中間体に対して、反応試薬は、ピロリジン環上の置換基の逆側からイミニウムイオンあるいはエナミンの二重結合を優先的に攻撃するものと思われる。すなわち、イミニウムイオン **2a** と **2b** およびエナミン **3a** においては、ピロリジン環上の置換基の側では置換基がイミニウムイオンとエナミンの二重結合に覆いかぶさっているのに対して (上段)、その逆側では二重結合が比較的むき出しになっている (下段)。事実、このように考えることで、ジフェニルプロリノールシリルエーテルを触媒とする Type A~C の反応における不斉識別を例外なく説明することができる。



こうした反応中間体の構造における知見を踏まえて、ジフェニルプロリノールシリルエーテルを触媒とする不斉反応に関する実験事実を見直してみた。Type A~C の反応においては、ピロリジン環上の置換基と反応点の距離が異なる。両者の距離は、イミニウムイオンの β 位で結合生成がおこる Type A の反応において最も遠く、

イミニウムイオンの α 位と β 位で同時に結合生成がおこる Type B の反応において両者の距離はやや短くなり、エナミンの α 位が反応点となる Type C の反応で最も短い。Type A~C の反応に対する触媒 **1a** と触媒 **1b** の不斉識別能を比較すると、Type B と C の反応においては、触媒 **1a** と触媒 **1b** の不斉識別能には、ほとんど差が認められないが、Type A の反応においては、触媒 **1a** よりも触媒 **1b** のほうが明らかに高い不斉収率を与えることが確かめられている。この結果は、ピロリジン環上の置換基と反応点の距離が比較的近い Type B と C の反応においては、ケイ素原子上の置換基がトリメチルシリル基程度の大きさで充分であるが、反応点が1つ遠く離れる Type A の反応において高い不斉識別を達成するためには、トリメチルシリル基では大きさが不充分でケイ素原子上により大きなジフェニルメチル基を有する触媒 **1b** を必要とすることを示唆している。そして、上記のように、イミニウムイオンではピロリジン環の環外 C—C 単結合が選択的に *sc-exo* の配座をとることが示唆されているので、ピロリジン環上の置換基の中でイミニウムイオンの C=C 二重結合のほうへ張り出すケイ素原子上の置換基を嵩高くすることが不斉識別能を向上させる上で最も効果的であると考えられる。紙面の都合上割愛するが、我々の計算化学的解析の結果は、触媒 **1a** と **1b** について、その不斉識別能の差のみならず、触媒としての反応性の差についても示唆を与えるものであった。



さらに、我々は、プロリノール系シリルエーテルの触媒の反応として、シクロペンタジエンの不斉付加反応の機構⁴⁾や、不斉四級炭素を有するシクロプロパンの合成反応の機構⁵⁾、ならびに α -アルコキシアルデヒドから誘導されるエナミン中間体の立体配置の選択性⁶⁾などに関する計算化学的解析も行っている。

今後も、実験研究との連携に基づいて理論的な解析を進め、有機分子触媒による触媒反応に対する理解を深めることに努めていきたい。

- (1) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212.
- (2) Hayashi, Y.; Okamura, D.; Yamazaki, T.; Ameda, Y.; Gotoh, H.; Tsuzuki, S.; Uchamaru, T.; Seebach, D. *Chem.*

Eur. J. **2014**, *20*, 17077.

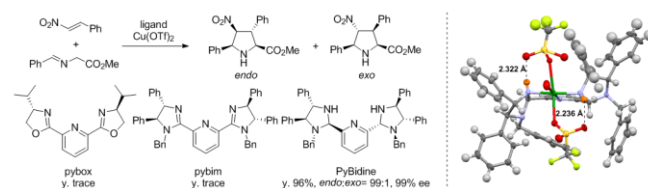
- (3) (a) Seebach, D.; Grošelj, U.; Badine, D. M.; Schweizer, W. B.; Beck, A. K. *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 1999. (b) Grošelj, U.; Seebach, D.; Badine, D. M.; Schweizer, W. B.; Beck, A. K.; Krossing, I.; Klose, P.; Hayashi, Y.; Uchamaru, T. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1225.
- (4) Gotoh, H.; Uchamaru, T.; Hayashi, Y. *Chem. Eur. J.* in press (DOI 10.1002/chem.201500326).
- (5) Hayashi, Y.; Yamazaki, T.; Nakanishi, Y.; Ono, T.; Taniguchi, T.; Monde, K.; Uchamaru, T. *Eur. J. Org. Chem.* in press.
- (6) Mukaiyama, T.; Uchamaru, T.; Hayashi, Y. submitted.

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

触媒活性部位近傍に水素結合能を有する 不斉ヨウ素触媒の開発 A02 班 荒井孝義 (千葉大院理)

水素結合は、有機触媒が効果的に機能するための基本的な作動原理である。本研究では、ヨウ素、ホウ素、リン、ケイ素などの非金属性元素の近傍に、イミダゾリジンもしくはオキサゾリジン等の水素結合供与能を有する第二級アミンを配置する『協働作用有機触媒』の創製を目指している。今回は、Bis(imidazolidine)iodobenzene (I-Bidine)の開発を紹介する。

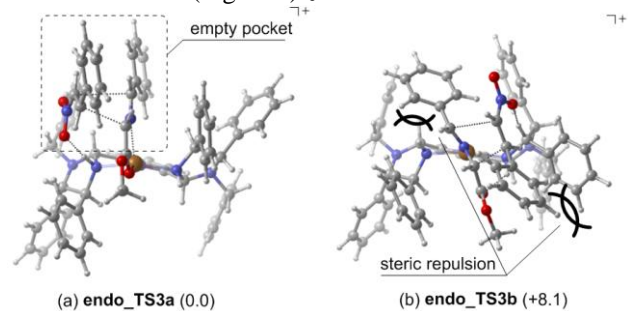
- ① 研究の背景: 触媒活性部位近傍に水素結合能を有する不斉触媒の分子設計
これまでの金属不斉触媒の研究において、金属の近傍に発現するプロトンが特異な触媒活性をもたらすことを報告してきた。



Scheme 1. PyBidine-Cu catalyzed asymmetric [3+2] cycloaddition of nitroalkene with iminoester.

例えば、独自に開発した Bis(imidazolidine)Pyridine (PyBidine)を用いると、既存の pybox や pybim では進行しない[3+2]付加環化反応が進行する (Scheme 1)¹⁾。PyBidine-Cu(OTf)₂ 錯体の X 線結晶構造解析では、アピカル位に位置するトリフラートアニオンはイミダゾリジン環の NH との間に、明確な水素結合 (NH—O = 2.2~2.3Å) を形成している。PyBidine-Cu(OTf)₂ 錯体の高い触媒活性は、トリフラートアニオンの配位様式を基質のニトロ官能基に置き換え、Cu とプロトンによる協働作用によってもたらされていると理解できる。PyBidine-Cu(OTf)₂ 触媒によるニトロアルケンとイミノエステルの *endo*-選択的な[3+2]付加環化反応は、A01 班の立教大学 山中正浩教授との共同研究により Cu とプ

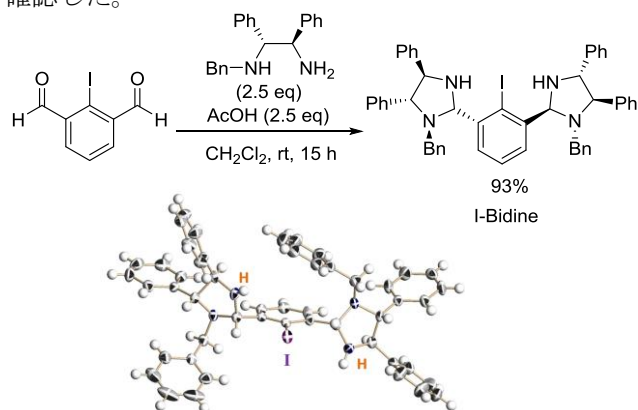
ロトンによる多重活性化によって進行していることが明らかになった(Figure 1)²。



(a) *endo*_TS3a (0.0) (b) *endo*_TS3b (+8.1)
Figure 1. TS of PyBidine-Cu catalyzed asymmetric [3+2] cycloaddition.

これらの知見を『協働作用有機触媒』の創製に生かし、新規 Bis(imidazolidine) iodobenzene (I-Bidine) 有機触媒の開発を行うこととした。

② Bis(imidazolidine)iodobenzene (I-Bidine)の合成
ヨウ素の近傍に二つのイミダゾリジン環を配置した Bis(imidazolidine) iodobenzene (I-Bidine)は、Scheme 2 に示すように合成した。イソフタロニトリルから容易に合成できる 2,5-ジホルミルヨードベンゼンと光学活性ジアミンを縮合し、イミダゾリジン環を構築することで所望の I-Bidine を合成した。モノアルキル化したジアミンを用いると、イミダゾリジン環の二つの窒素に挟まれた炭素は新たな不斉点となるが、用いた光学活性ジアミン上の置換基の立体反発のリレーにより、*all-trans* の I-Bidine が単一生成物として得られることも確認した。

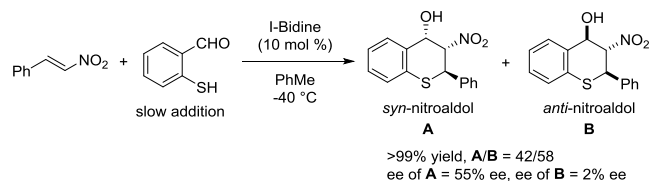


Scheme 2. Synthesis of Bis(imidazolidine)iodobenzene (I-Bidine)

③ I-Bidine の触媒活性

得られた I-Bidine の触媒活性をいくつかの不斉反応において検証した。例えば、PyBidine-Ni(OAc)₂ 触媒が有用であることがわかっている不斉ヨードラクトン化³では、I-Bidine を有機触媒に用いると目的化合物が中程度の不斉収率で得られた。

一方、同じく PyBidine-Ni(OAc)₂ 触媒によって達成されたニトロアルケンとチオサリチルアルデヒドの触媒的不斉 Michael/Henry 反応によるチオクロマンの触媒的不斉合成⁴⁾でも I-Bidine は有効に働き、ジアステレオ選択性は低いものの、ニトロ基と水酸基が *syn* に配置された生成物 **A** を 55% 不斉収率で与えた(Scheme 3)。



Scheme 3.
I-Bidine-catalyzed asymmetric Michael/Henry reaction

興味深いことに、*anti*-体 **B** にはほとんど不斉は誘起されなかった。三置換のチオクロマン化合物では、すべてが *trans* に配置した *anti*-体 **B** が安定であり、一般的な塩基性条件下に反応を行うと **B** が主生成物として得られる。また、*syn*-体 **A** はシリカゲル処理などの緩和な条件化においても容易に retro-Henry 反応を起こし、**B** に異性化することもわかっている。*syn*-体 **A** に不斉が誘起される事実は、チオサリチルアルデヒドのニトロアルケンへの Michael 付加の後、Henry 反応において速度論分割が起きていることを示しているばかりでなく、I-Bidine のルイス酸性により、環状遷移状態を経て光学活性な *syn*-体 **B** を与えていることを示唆するものである。その後、I-Bidine の窒素上のベンジル基のベンゼン環をメチル基に置き換えた誘導体を用いると、主生成物の *anti*-体(*syn:anti* = 22:78)を 45% ee で与えることを見出した。現在、不斉収率の向上を目指すとともに、ヨウ素の機能解明を進めている。

- (1) Arai, T.; Mishiro, A.; Yokoyama, N.; Suzuki, K.; Sato, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5338-5339.
- (2) Arai, T.; Ogawa, H.; Awata, A.; Sato, M.; Watabe, M.; Yamanaka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1595-1599.
- (3) a) Arai, T.; Kajikawa, S.; Matsumura, E. *Synlett*, **2013**, 24, 2045-2048. b) Arai, T.; Sugiyama, N.; Masu, H.; Kado, S.; Yabe, S.; Yamanaka, M. *Chem. Comm.* **2014**, 42, 8287-8290.
- (4) Arai, T.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1700-1703.

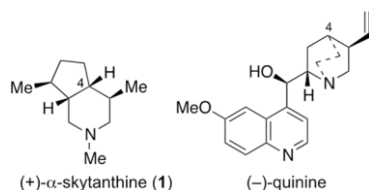
◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

不斉有機触媒反応を鍵工程とした 生物活性アルカロイドの効率的全合成研究

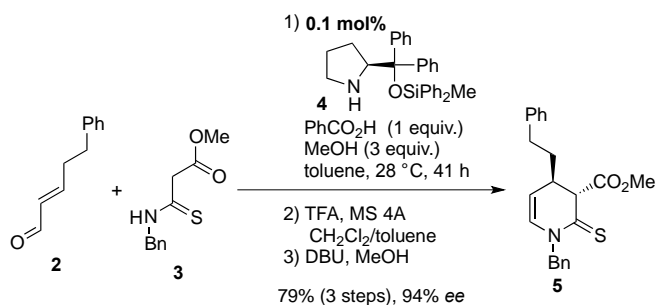
A03 班 石川 勇人 (熊本大院自然)

近年、有機触媒を用いた不斉反応が爆発的進展を遂げている。その中でも、プロリンから誘導された二級アミン型触媒はアルデヒドをはじめとするカルボニル基と効率的に反応し、光学活性エナミン中間体やイミニウム塩中間体を形成する事で高い不斉収率を実現している。環境に対する負荷も少なく、厳しい反応条件も必要としないことから大きな注目を集め、近年では生物活性化合物の全合成に応用されている。今回、光学活性ピペリジン環含有生物活性アルカロイドに着目し、新たな不斉反応の開発に続く全合成研究を行った。

天然には α -スキタンチン(1)やキニーネにみられる様に、C4位がアルキル基に置換されたピペリジン環を有するアルカロイドが多数存在している。



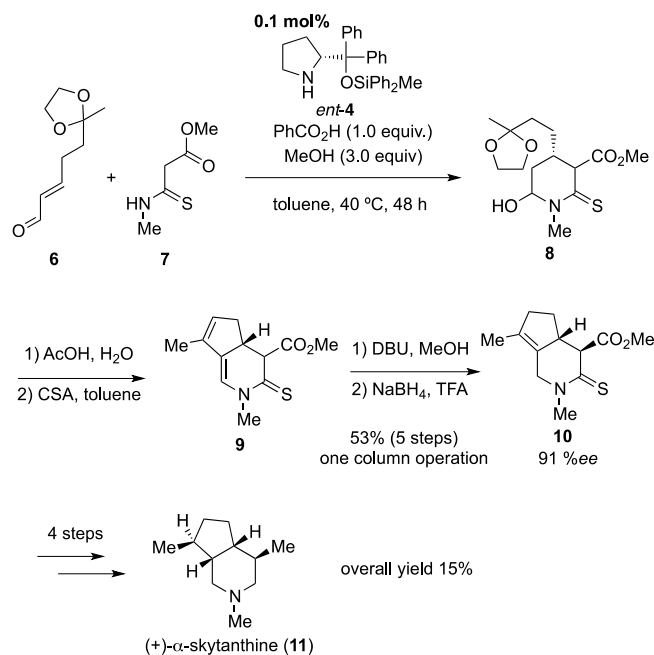
これらのアルカロイドを網羅的に合成する為には C4位にアルキル基を有する光学活性な多置換ピペリジン環の実践的合成法の開発が求められる。そこで我々は本骨格の新規合成法として、アルキル側鎖を有する α,β -不飽和アルデヒドとチオマロナメートを基質とする二級アミン型不斉有機触媒による形式的アザ[3+3]付加環化反応を開発することとした。得られるチオエナミンはピペリジン環上に多数の反応点を有していることから、天然物全合成における有用な合成シントーンとして機能することが期待できる。一方で、実践的合成という観点から二級アミン型不斉有機触媒反応の一般的な触媒量である 10-20 モル%は改善の余地があり、触媒量の低減化にも取り組んだ。モデル基質として、フェニルペンテナール 2、チオマロナメート 3 を基質として、林、Seebach らにより開発された二級アミン型触媒 4¹ を用いてトルエン中、不斉反応を行った。なお、収率およびエナンチオ選択性は不斉反応後、トリフルオロ酢酸処理による脱水反応、塩基処理によるメトキシカルボニル基の異性化反応を行い、単一のチオエナミン 5 とした後に算出した。種々条件検討を行った結果、1 当量の安息香酸、3 当量のメタノールを添加剤として加えると反応が劇的に加速されることを見出した。



最終的に、触媒量わずか 0.1 モル%で所望のチオエナミン 5 を 3 段階収率 79%、94%*ee* と良好な結果で得ることができた (反応時間 41 時間)。

続いて、開発した手法を鍵反応として、血圧降下作用が報告されている α -スキタンチンの全合成に展開した。アセタール部位を持つアルデヒド 6 およびメチルチオマロナメート 7 を基質とし、最適化した不斉反応条件で環化体 8 へ変換した。得られた 8 のアセタール基をケトン基へ変換した後、酸によるヘミアミナルの脱水/分子内アルドール縮合を一挙に行い二環性中

間体 9 へと導いた。続いてメトキシカルボニル基の異性化と水素化ホウ素ナトリウムによる選択的還元を経て、5 段階、一度のカラム精製により目的とする 10 を収率 53%で得た。なお、エナンチオ過剰率はこの段階で確認し、91%*ee* であった。その後、10 から 4 段階の化学変換により、 α -スキタンチン(1)の全合成を達成した。メチルチオマロナメート 7 からの総収率は 15%である。また、本合成では、本鍵反応で α -スキタンチン(1)の有する全ての炭素、窒素ユニットを導入することができる。現在、本鍵反応を用いてキニーネをはじめとした光学活性ピペリジン環含有生物活性アルカロイドの更なる全合成研究を展開している。



(1) U. Groselj, D. Seebach, D. M. Badine, W. B. Scheizer, A. K. Beck, I. Krossing, P. Klose, Y. Hayashi, T. Uchamaru, *Helv. Chim. Acta* **2009**, 92, 1225–1259.

◆◆◆ トピックス ◆◆◆

① 寺田 眞浩 教授 (A01班) が「Development of Chiral Organocatalysts and its Application to Catalytic Asymmetric Synthesis」の業績により Molecular Chirality Award 2015を受賞されました。

② 滝澤 忍 准教授 (A02 班) が当領域における研究活動の業績により大阪大学総長奨励賞 (研究部門) を受賞されました。