

酸塩基型有機分子触媒による不斉ドミノ反応の開発



研究ノート

笹井 宏明^{*}, 滝澤 忍^{**}

Development of enantioselective domino reaction promoted by acid-base organocatalyst

Key Words : domino reaction, acid-base organocatalyst, Morita-Baylis-Hillman reaction

1. はじめに

パラジウム等の金属を含む触媒では、触媒の失活や触媒由来の金属による反応生成物の汚染が見られることが多い。医薬品の製造においては、10 ppb オーダーの金属の混入ですら実用化の障害となることもある。高価、あるいは毒性の高い重金属の場合には特に深刻な問題となる。触媒の回収・再利用を志向した触媒の固定化が盛んに研究されているものの、金属の解離を回避することは一般に困難である。この半面、金属触媒は特異な活性を示し、非常にわずかな触媒を用いて目的の反応を達成している例も多い。一方、金属を含まない有機分子触媒においては、本質的に金属の解離の心配がなく省資源・省エネルギー化も期待できることから、近年、有機分子触媒に関する研究が盛んである。この分野において先駆的な MacMillan が “organocatalytic” という術語を使い始めたのが 2000 年であり¹⁾、その後の有機分

子触媒関係の論文数は、飛躍的に増大している²⁾。しかし、実際の論文を詳細に読むと、触媒反応形式の多様性や触媒活性の点において満足のできる報告は少なく、今後課題を残している。著者らの研究室では、図1に示すような触媒分子中に反応基質を活性化する酸性および塩基性官能基を複数有する有機分子触媒を創製し、aza - Morita - Baylis - Hillman (aza-MBH) 反応が高収率で最高 95% ee で進行することを見出している³⁾。この触媒では、触媒分子中の複数の官能基の協調的な作用による反応の制御が、反応の促進と高いエナンチオ選択性の発現に重要な役割を担っている。aza-MBH 反応の生成物は、高度に官能基化されたアミノ基を有する、不飽和カルボニル化合物であり、エナンチオ選択的な aza-MBH 反応を鍵工程とするドミノ型反応に展開できれば、有機分子触媒の有用性はさらに高まる。ここでは、有機分子触媒を用いる新規エナンチオ選択的ドミノ型反応によるテトラヒドロピリジン誘導体やイソインドリン誘導体の合成について、最近得られた知見を紹介したい。



* Hiroaki SASAI

1956年7月生
慶應義塾大学大学院工学研究科博士課程修了(1985年)
現在、大阪大学 産業科学研究所 教授
工学博士 有機合成化学
TEL : 06-6879-8465
FAX : 06-6879-8469
E-mail : sasai@sanken.osaka-u.ac.jp



** Shinobu TAKIZAWA

1971年10月生
大阪大学大学院薬学研究科博士課程修了(2000年)
現在、大阪大学 産業科学研究所 准教授
薬学博士 有機合成化学
TEL : 06-6879-8466
FAX : 06-6879-8469
E-mail : taki@sanken.osaka-u.ac.jp

2. aza-MBH/aza-Michael/aldol/dehydration 反応によるテトラヒドロピリジンの合成

ドミノ反応では、一度の操作で複数の連続する反応が進行することから、中間体の単離精製に必要な有機溶媒等や時間、労働力を節約できるばかりでなく、不安定な反応中間体を単離する必要が無く、使用する試薬や溶媒の量を削減できるなどの利点を有する。これまでアキラルな触媒を用いた aza-MBH 型ドミノ反応がいくつか報告されているものの、複数の生成物の混合物となり、その化学収率は低かった⁴⁾。図2に示すように aza-MBH 反応は、多段階である上に律速段階に炭素 - 炭素結合形成のステップ (A - B) とその次のプロトン移動のステップ (B - C)

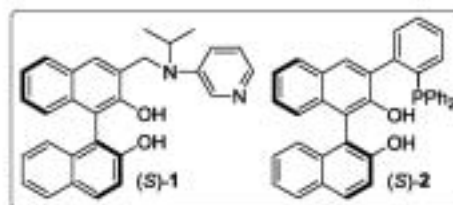
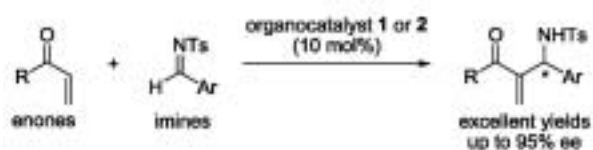


図1. 酸塩基型不斉有機分子触媒により加速される不斉 aza - Morita - Baylis - Hillman (aza-MBH) 反応

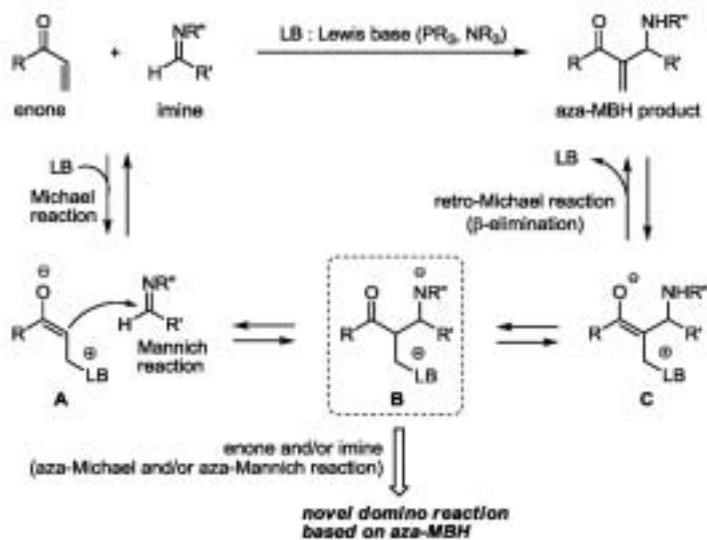


図2. aza-MBH 反応の反応機構

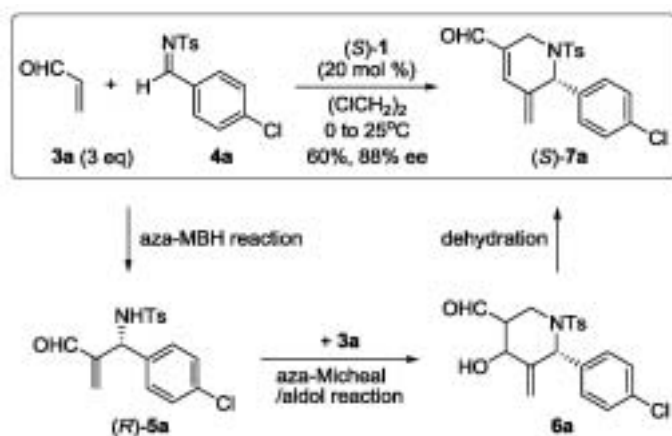


図3. テトラヒドロピリジンの触媒的不斉合成

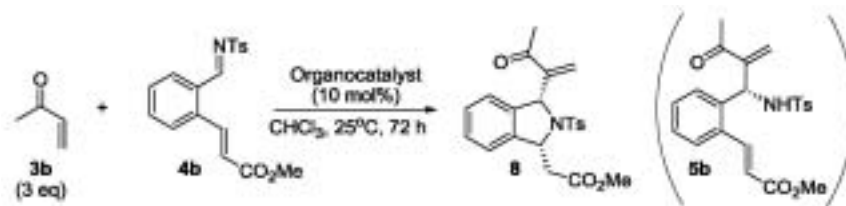
が関わっていることから一般に反応の促進が困難であり、aza-MBH 反応を鍵工程とする触媒的不斉ドミノ反応は未開拓であった。我々は、反応中間体 **B** の窒素アニオンを求核種として利用できれば、高立体選択的なドミノ型反応が進行し多官能性含窒素環状化合物が一挙に構築できると考えた。エナンチオ選択的 aza-MBH 型ドミノ反応を確立するには、中

間体 **B** からの **C** へのプロトン移動、または続くルイス塩基触媒の *retro*-Michael 反応の抑制が鍵となる。基質の多点制御が可能な酸塩基型有機分子触媒を用いれば、反応平衡を制御できると期待した。安価で入手容易なアクロレイン (**3a**) と *N*-トシルイミン **4a** を基質に、酸塩基型有機分子触媒 **1** を用いると aza-MBH/aza-Michael/aldol 反応が進行して、環状化合物 **6a** の脱水体であるテトラヒドロピリジン誘導体 **7a** が生成することを見出した (図3)⁵⁾。反応温度 0 °C では、**5a** が主生成物として得られること、**3a** と **5a** との反応において触媒 **1** 存在下、25 °C では環化体 **7a** が 60%、88% ee で得られることから、本ドミノ反応は aza-MBH 付加体が一度生成した後、再度触媒が aza-MBH 付加体を活性化してドミノ反応を促進し、目的環化体を与えると推測される。

3. aza-MBH 反応 / 分子内 aza-Michael 反応によるイソインドリンの合成

前述のドミノ反応では、aza-MBH 反応は高収率で進行するものの、続く分子間 aza-Michael 反応の効率が悪く、目的環化体の化学収率は中程度となっていた。そこで、反応基質であるイミンの *o*-位に Michael 受容体として働く官能基を導入した基質 **4b** をデザインし、aza-MBH 反応に続く分子内 aza-Michael 反応からなる不斉ドミノ環化反応を検討した (表1)。本ドミノ反応では、目的とする環化体 **8** の他に、鍵中間体 **B** (図2) から触媒のレトロ Michael 反応が起こり aza-MBH 付加体 **5b** を与える可能性がある。

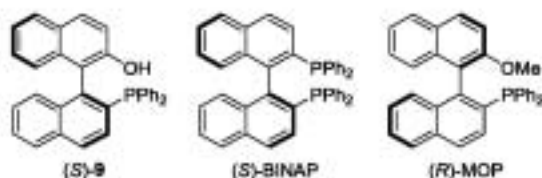
表1. 酸塩基型有機分子触媒によるイソインドリンの不斉合成



| Entry | Catalyst | Product ratio (8:5b) | Total yield (%) ^a | ee (%) of 8 ^{b,c} |
|--------------------|-----------|----------------------|------------------------------|----------------------------|
| 1 | (S)-1 | 1:99 | 56 | - (48) |
| 2 ^{d,e,f} | (S)-9 | 100:0 | 98 ^g | 92 |
| 2 | (S)-BINAP | 100:0 | 13 | 2 |
| 3 | (R)-MOP | 100:0 | 27 | 14 |

^aYields were determined from the ¹H NMR spectra using benzyl phenyl ether as an internal standard.

^bDetermined by HPLC (Daicel Chiralpak IA). ^cee of 5b was in the parenthesis. ^dMS 3A was added. ^e2 eq of 3b was used. ^fAt 10°C. ^gIsolated yield.



先のドミノ反応で良好な結果を与えた触媒 (S)-1 は aza-MBH 付加体 5b を 56%、48% ee で与えるものの、目的ドミノ環化体 8 はほとんど得られなかった。検討した結果、モレキュラーシーブス 3A 存在下、反応温度 10 °C にて、触媒 (S)-9⁶⁾ を用いるとイソインドリン 8 が 98%、92% ee で得られた。キラルな Lewis 塩基触媒として機能する BINAP、MOP を用いた場合には、化学収率およびエナンチオ選択性は極めて低いことから、本ドミノ反応の促進にはキラルな酸および塩基性官能基の協調的活性化が重要であることが示唆された。本ドミノ反応により生成する多官能性キラルイソインドリン 8 は、図 4 に示すような様々な誘導体に変換可能であり、薬理活性物質合成のキラルビルディングブロックとしての応用が期待される⁷⁾。

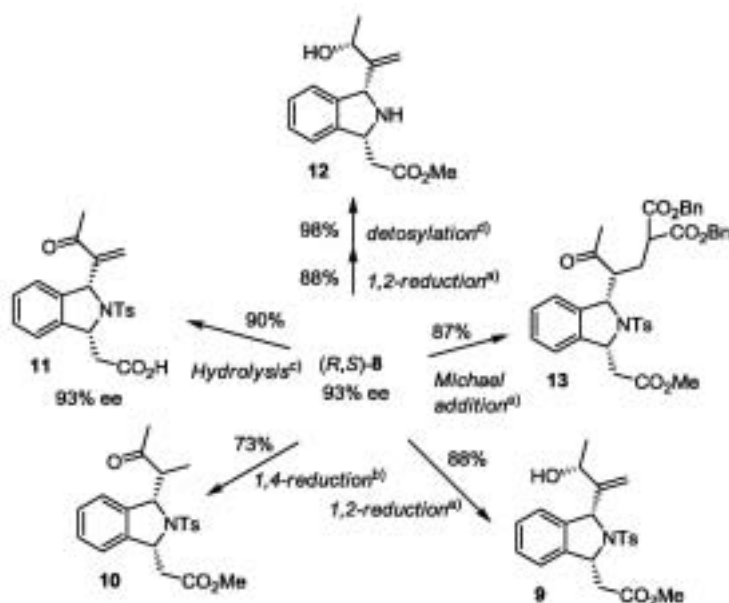


図 4. イソインドリン誘導体合成の反応条件: a) Yb(OTf)₃ (1.5 equiv), NaBH₄ (1.5 equiv), MeOH, THF, 10 °C, 30 min (d.r.:77:23); b) Zn (20 equiv), NH₄Cl aq., THF, rt, 12 h (d.r.:>99:1); c) LiOH (5.0 eq.) in aq., THF, rt, 26 h (d.r.:>99:1); d) Mg (20 equiv), MeOH, rt, 2 h (d.r.:>99:1); e) dibenzyl malonate (1.2 equiv), DBU (1.2 equiv), THF, -40 °C, 72 h (d.r. 96:4); DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene. d.r. = diastereomeric ratio.

4. おわりに

不斉 aza-MBH ドミノ型反応を効率よく促進させるには、不斉有機分子触媒の酸性官能基、および塩基型官能基による基質中間体の多点制御が重要である。グローバルにグリーン・サステイナブル・ケミストリーが推進されていく中で、不斉有機分子触媒の重

要性は、今後ますます増していくことが予想される。我々の不斉有機分子触媒研究が社会のニーズに応え、触媒化学の発展に貢献できるよう今後も精進していきたい。

本研究は、文献に記載した学生諸氏の共同研究に支

えられたものであり、ここに感謝いたします。また触媒等の機器分析につきまして大阪大学産業科学研究所総合解析センターのスタッフの方々に深謝いたします。本研究の一部は文部科学省科学研究費、公益財団法人野口研究所野口遵研究助成金によるものであり、ここに付記して感謝申し上げます。

参考文献

1. K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
2. D. W. C. MacMillan, *Nature*, **2008**, *455*, 304.
3. a) K. Matsui, S. Takizawa, H. Sasai, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3680; b) K. Matsui, K. Tanaka, A. Horii, S. Takizawa, H. Sasai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 578; c) K. Matsui, S. Takizawa, H. Sasai, *Synlett* **2006**, 761; d) S. Takizawa, K. Matsui, H. Sasai, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2007**, *65*, 1089; e) S. Takizawa, A. Horii, H. Sasai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 891.
4. G.-N. Ma, J.-J. Jiang, M. Shi, Y. Wei, *Chem. Commun.* **2009**, 5496.
5. S. Takizawa, N. Inoue, H. Sasai, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 377.
6. M. Shi, L.-H. Chen, *Chem. Commun.* **2003**, 1310.
7. S. Takizawa, N. Inoue, S. Hirata, H. Sasai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9725.

