

## 論文内容の要旨

論文題目 多官能基型有機分子触媒の創製研究  
~ 多点認識反応場の高度化と不斉炭素・炭素結合反応の実践 ~

氏名 五月女 宜裕

[目的] 不斉反応場の高度化を指向した触媒設計論の開拓、それを用いた様々な触媒的不斉反応の実現は、医薬や機能材料に代表されるキラル化合物の供給に大きく貢献することが期待される。高い選択性を示す不斉炭素・炭素結合を実現するためには、求核剤と求電子剤の分子構造（官能基、大きさ、立体化学）を識別し、各々の配向性と三次元配置を制御することが鍵となる。そこで本研究では、有機

官能基の有する特徴的な分子認識能を基盤とする 1) 多彩な多点認識反応場のデザイン手法の確立、2) 反応性の向上、3) 高い不斉誘起の実現を目的とし、複数の基質活性化部位（有機官能基）をキラルスペーサーで連結した多官能基型有機分子触媒の創製研究を行った (Fig. 1)。

[方法・結果]

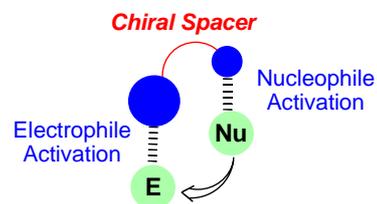


Figure 1. Catalyst Design

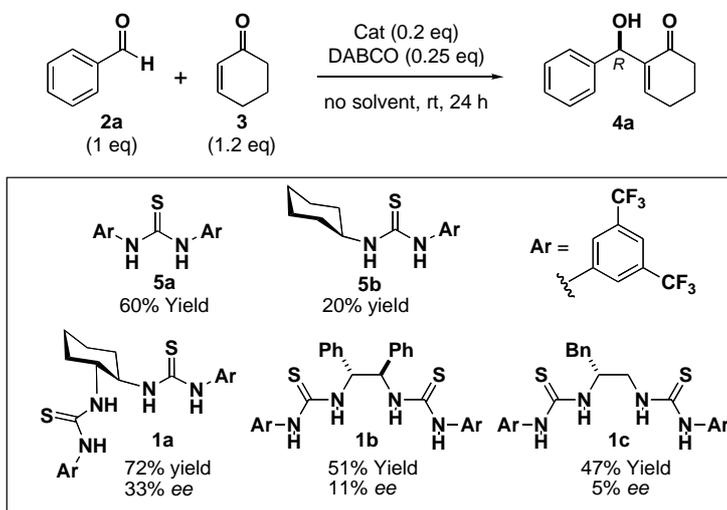
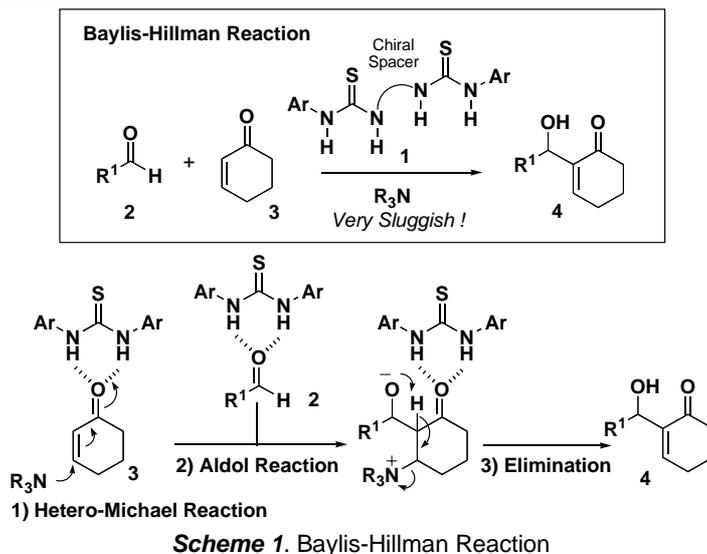
# 1. ホモ官能基型有機分子触媒 1 の開発と不斉バイリス-ヒルマン反応への展開

バイリス・ヒルマン反応は、塩基存在下、アルデヒド 2 と不飽和カルボニル化合物 3 を混合することで、カルボニル基、水酸基、オレフィンを有する 4 を生成する反応である。しかしながら、反応速度が遅い。そこで、2 つのカルボニル化合物が関与する本反応を、多官能基型触媒開発のためのモデル反応とし、ホモ官能基型触媒 1 の開発に取り組んだ (Scheme 1)。

予備的な研究として、チオウレア化合物が第一工程に相当するヘテロ・マイケル反応を加速することを報告している<sup>1</sup>。そこでまず、アキラルなチオウレア触媒 5a を用いた 2a と 3 との反応について検討を行い、バイリス・ヒルマン反応においても顕著な反応加速効果を示すことを確認した (Fig. 2、非触媒存在下では収率 1%)。またこの時、<sup>1</sup>H-NMR 実験により、5a のチオウレア基がカルボニル基との水素結合を介し、2a と 3 両基質を活性化することを確認した。そこで、チオウ

レア基をキラル Spacer で結合したビスチオウレア触媒 1a-c の効果を検討した (Fig. 2)。その結果、同条件下で 1a を用いた場合最も高い収率で 4a が得られ、この時不斉の誘起も確認できた。チオウレア基を 1 つしか持たない 5b を用いた場合では、同条件下で 20% しか反応が進行しないことから、1a の 2 つのチオウレア基は相乗的に収率を向上させることが分かる。

そこで次に、1a について反応条件と基質一般性の検討を行った。その結果、塩基として DMAP (0.4 eq) を使い、MS 4A を添加することにより、いずれの基質を用いた場合にも、低温下で反応が進行することが分かった (Table 1)。芳香族アルデヒド 2a では、中程度の不斉収率にとどまるものの (Entry 1)、環状アルデヒドにおいては最高 90% ee



**Table 1. Enantioselective Baylis-Hillman Reaction**

Entry	R <sup>1</sup>	Temp (°C)	Yield (%)	ee (%)
1	Ph (2a)	-10	64	42
2	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> (2b)	-5	63	60
3	Et <sub>2</sub> CH (2c)	-5	53	72
4	c-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> (2d)	-5	55	86
5	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> (2e)	-5	72	90

の不斉収率が達成できた (Entry 5)<sup>2</sup>。

## 2-1. ヘテロ多官能基型有機分子触媒 **6** の創製とエナンチオ選択的ヘンリー反応の開発

次に、本触媒設計概念の拡張を目指し、ヘテロ多官能基型触媒 **6** の開発とこれを用いるヘンリー反応の開発を行った。ヘンリー反応は、アルデヒド **2** に対しニトロアルカン **7** が付加し、ニトロアルコール **8** を与える反応である。**8** のニトロ基は還元反応によりアミノ基に、あるいは Nef 反応によりカルボニル基に変換可能であり、これらは医薬や天然物合成における有用な中間体である。

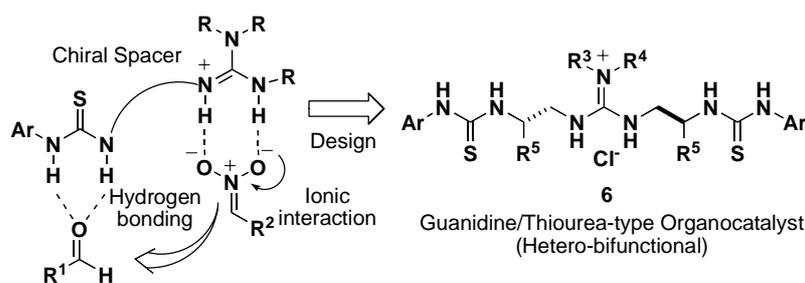
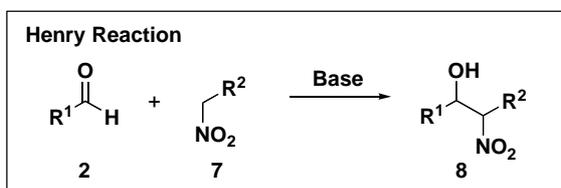
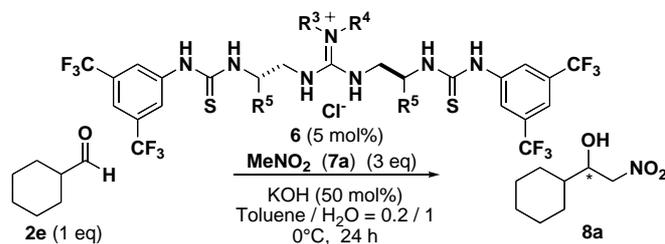


Figure 3. Catalyst Design for Henry reaction

チオウレア基の類縁構造を有するグアニジノ基は、アニオンレセプターとして働き、ニトロネートとイオン結合することが知られている。したがって、グアニジノ基とチオウレア基を分子内に有するキラルな化合物は、それぞれの基質を選択的に認識するヘテロ多官能基型触媒として機能すると考えた (Fig. 3)。そこで、アミノ酸を原料とし短工程で大量合成が可能な、新規グアニジン/チオウレア型触媒 **6** を設計、合成した。

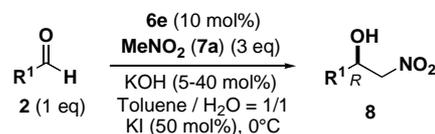
まず、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ に様々な置換基を有する触媒 **6a-i**を用い環状アルデヒド **2e**とニトロメタン (**7a**)とのヘンリー反応について検討を行った。その結果 **6e**において、最も高い収率、選択性で反応が進行した (Table 2)。詳細に反応条件を検討した結果、溶媒としてトルエン/水 (1/1)を用い、KI (50 mol%)を添加することで、顕著に不斉収率を向上させることができた (Table 3)。特に、 $\alpha$ 分岐アルデヒドを用いた場合に、高い不斉収率で反応が進行する (Table 3, entries 2-6)。

Table 2. Catalyst Screening



Entry	Cat	$R^3$	$R^4$	$R^5$	Yield (%)	ee (%)	Config
1	<b>6a</b>	$C_4H_9$	H	Bn	37	33	R
2	<b>6b</b>	$C_4H_9$	$C_4H_9$	Bn	24	18	S
3	<b>6c</b>	$-(CH_2)_4-$		Bn	22	6	R
4	<b>6d</b>	$C_8H_{17}$	H	Bn	34	8	R
5	<b>6e</b>	$C_{18}H_{37}$	H	Bn	91	43	R
6	<b>6f</b>	$3,5-(OMe)_2-C_6H_4-$	H	Bn	39	17	R
7	<b>6g</b>	$C_{18}H_{37}$	H	Me	80	14	R
8	<b>6h</b>	$C_{18}H_{37}$	H	<i>i</i> Pr	89	36	R
9	<b>6i</b>	$C_{18}H_{37}$	H	<i>t</i> Bu	55	9	S

Table 3. Enantioselective Henry Reaction



Entry	$R^1$	Time (h)	Yield (%)	ee (%)
1 <sup>a</sup>	<i>c</i> - $C_6H_{11}$ ( <b>2e</b> )	24	91	92
2	<i>c</i> - $C_5H_9$ ( <b>2d</b> )	5	76	82
3 <sup>a</sup>	$(CH_3)_3$ ( <b>2f</b> )	45	85	88
4	$(CH_3)_2CH$ ( <b>2g</b> )	19	88	83
5 <sup>a</sup>	$Et_2CH$ ( <b>2c</b> )	36	70	88
6	$PhCH_2CH_2$ ( <b>2h</b> )	18	79	55

a. 10 eq. of **7a** was used

触媒活性に、6eのグアニジノ基とチオウレア基、両官能基が分子内に存在することが必須であることは、Fig. 4 に示す反応遷移状態を経て反応が進行することを示唆する。すなわち、グアニジノ基はニトロネートを、チオウレア基はアルデヒドをそれぞれ認識し、複合体を形成する。この際、アルデヒド2のR<sup>1</sup>はニトロネートに対し、アンチ (Fig. 4, TS-I) あるいはゴーシュ配座 (Fig. 4, TS-II) をとることが可能であるが、立体反発を避けるためアンチ配座が安定であり、R<sup>2</sup>体が優先して得られると考えている<sup>3</sup>。

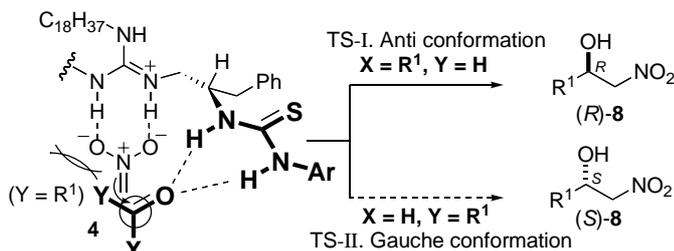


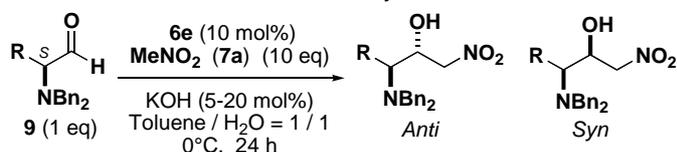
Figure 4. Proposed Transition State

## 2.2. ジアステレオ選択的ヘンリー反応の開発

次に、 $\alpha$ 位にキラリティーを有するアルデヒド9を用いるジアステレオ選択的な反応への展開を図った。反応生成物を還元して得られる化合物は、ペプチドミメティクスとしても有用である。まず、(S)-フェニルアラニン由来のアルデヒド9aと、触媒立体化学の相関について検討した (Table 4, entries 1, 2)。その結果、(R,R)-6eを用いた場合に、高いジアステレオ選択性 (*Anti/Syn* = 95/5) で反応が進行することが分かった。一方、同条件下において (S,S)-6eを用いた場合には、収率は顕著に低下した。この結果は、提案遷移状態を用いて説明できる。提案モデルでは、アルデヒドの $\alpha$ 位の置換基はニトロネートに対しアンチ配座の複合体を形成する。この時、(S)-9aと (S,S)-6eとの組み合わせでは、9aのベンジル基とニトロネートに立体反発が生じるのに対し (Fig. 5, TS-II)、

(S)-9aと(R,R)-6eでは立体反発が少なく、クラム則に従ってアンチ体が選択的に得られると考えられる (Fig. 5, TS-I)。本反応は、高い基質一般性を示す (Table 4, entries 3-7)<sup>4</sup>。

Table 4. Diastereoselective Henry Reaction



Entry	R	Cat	Yield (%)	<i>Anti/Syn</i>	ee (%)
1	Bn (9a)	(R,R)	75	95/5	99
2	Bn (9a)	(S,S)	8	64/36	80
3	CH <sub>3</sub> (9b)	(R,R)	70	99/1	99
4	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (9c)	(R,R)	70	99/1	99
5	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH (9d)	(R,R)	33	99/1	99
6	TBSO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (9e)	(R,R)	70	99/1	99
7	Bn <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> (9f)	(R,R)	62	99/1	99

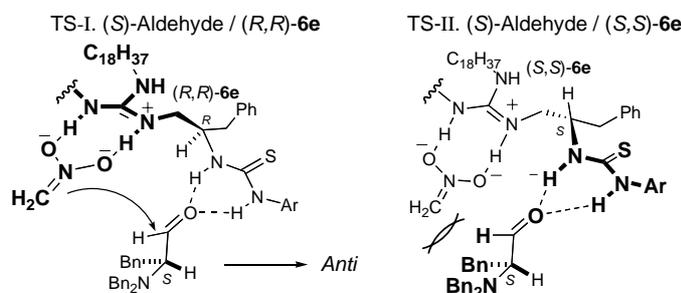


Figure 5. Proposed Mechanism for Matched Combination

## 2.3. エナンチオ-ジアステレオ選択的ヘンリー反応の開発

提案遷移状態モデルに従えば、R<sup>2</sup>に置換基を有するニトロアルカン7を用いた場合、カルボニル基との立体反発を避けるため、R<sup>2</sup>はカルボニル基に対しアンチ配座が安定となり、生成物はsyn体が選択的に得られると考えられる (Fig. 6)。

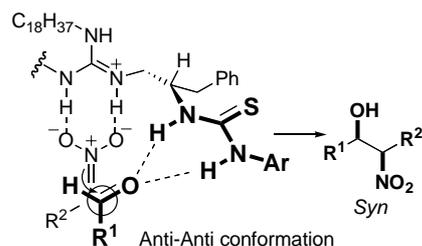


Figure 6. Proposed Transition State

そこで次に、様々なニトロアルカン **7b-f**を用いるエナンチオ・ジアステレオ選択的ヘンリー反応について検討した。その結果、一連のアルデヒド及びニトロアルカンに対し、高い*syn*選択性、かつエナンチオ選択性で **8** を得ることができた (Table 5)。この結果は、提案した **6e**を触媒とするヘンリー反応の遷移状態を支持する。また、アルデヒド **2h**に対しニトロメタン (**7a**) とニトロエタン (**7b**) を用いる反応を比較すると、**7b**を用いた場合の方が高い不斉収率が得られることから、ニトロアルカン **7** の置換基  $R^2$  が遷移状態を厳密に制御していることも示唆された (Table 3, entry 6 vs. Table 5, entry 1)<sup>5</sup>。

**Table 5.** Enantio- and Diastereoselective Henry reaction

Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield (%)	Syn/Anti	ee (%) (Syn)
1	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ( <b>2h</b> )	Me ( <b>7b</b> )	76	90/10	83
2	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ( <b>2f</b> )	Me ( <b>7b</b> )	91	87/13	84
3	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH ( <b>2g</b> )	Me ( <b>7b</b> )	50	97/ 3	90
4	Et <sub>2</sub> CH ( <b>2c</b> )	Me ( <b>7b</b> )	52	99/ 1	91
5	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> ( <b>2i</b> )	Me ( <b>7b</b> )	58	93/ 7	99
6	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ( <b>2e</b> )	Me ( <b>7b</b> )	77	99/ 1	93
7	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ( <b>2e</b> )	Et ( <b>7c</b> )	61	99/ 1	95
8 <sup>a</sup>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ( <b>2e</b> )	-CH <sub>2</sub> OTBS ( <b>7d</b> )	63	99/ 1	90
9 <sup>a</sup>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ( <b>2e</b> )	-CH <sub>2</sub> OTIPS ( <b>7e</b> )	60	99/ 1	90
10 <sup>a</sup>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ( <b>2e</b> )	-CH <sub>2</sub> Ph ( <b>7f</b> )	60	99/ 1	95

a. 3 eq. of **7** was used.

#### [まとめ]

本研究では、多点認識反応場の高度化を指向した多官能基型有機分子触媒を創製し、これを用いる不斉炭素-炭素結合反応の開発を行った。その結果 1) 2つのチオウレア基を有する **1a** (ホモ多官能基型触媒)を用い、不斉バイリス・ヒルマン反応へ展開できることを示した。2) グアニジン/チオウレア触媒 **6e** (ヘテロ多官能基型触媒) を創製し、温和な条件下、様々な基質に広く有用なヘンリー反応を開発することができた。

#### [参考文献]

- 1) Sohtome, Y.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 477.
- 2) Sohtome, Y.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5589.
- 3) Sohtome, Y.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1643.
- 4) Sohtome, Y.; Takemura, N.; Iguchi, T.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Synlett* **2006**, 144.
- 5) Sohtome, Y.; Iguchi, T.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *submitted*.