

論文の内容の要旨

論文題目 官能基化された光学活性イミダゾールの合成と不斉カルベン有機触媒への応用 (Synthesis of Chiral Imidazoles with Functional Group(s) and Their Application as N-Heterocyclic Carbene Organocatalysts)

氏名 松岡由記

■緒言■

有機合成における多くの反応は極性的であり、求核剤と求電子剤との反応としてとらえることができる。機能性官能基の極性変換は、通常反応の求核剤と求電子剤の関係を逆転することのできる強力な手法であり、合成において、新しい結合生成を開拓する戦略上極めて重要な概念となる。アルデヒドの極性変換によって生じる特異なアニオン種は、様々な親電子剤と反応することが知られており、これらの反応を触媒する極性変換触媒として、種々のアゾリウム塩から誘導される含窒素複素環カルベン

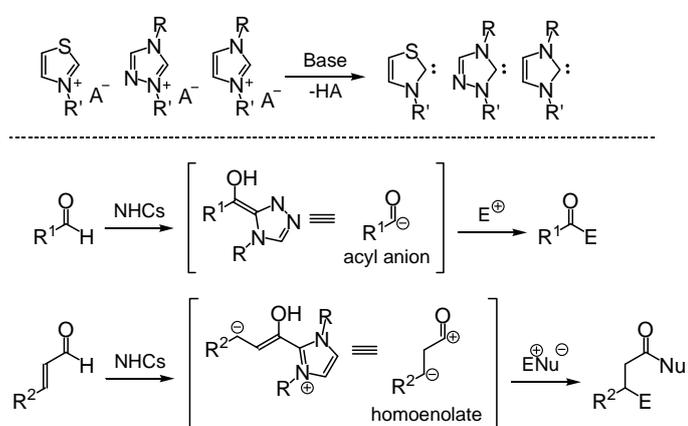


Figure 1 代表的なNHCと極性変換反応

有機触媒として、種々のアゾリウム塩から誘導される含窒素複素環カルベン

(N-Heterocyclic carbene; NHC) が近年注目されている。有機触媒としての NHC は主にチアゾリウム、トリアゾリウム、イミダゾリウムから誘導されるが、NHC の物性や触媒できる反応の種類は由来するアゾリウムによって大きく異なることから、これらは各々相補的な関係にある。

上記の極性変換反応の多くは、プロキラルなカルボニル化合物より不斉炭素を持つ生成物を与えるものであり (Figure 1)、その高度な不斉制御が可能になれば、有機合成化学的に極めて有用な反応となる。これまでのチアゾリウムおよびトリアゾリウム型 NHC 触媒開発では、より高い不斉誘起能を得るためには縮環構造による不斉ユニットの配向固定が有効であることが実証されており、種々の縮環型アゾリウム塩が開発されてきた。その一方で、キラルイミダゾリウム型 NHC の研究にこの方法論が採用された例はわずかに一例であり、不斉有機触媒として主に利用されているものは、依然として単純な N(1)位および N(3)位に 1-アリールエチル基を持つ非環状構造のもののみである。

前述のように、三種の NHC の役割は相補的であり、中でもイミダゾリウム型 NHC のみが触媒できる反応が数多く存在することを考えると、縮環構造を導入したキラルイミダゾリウム型 NHC を新たに開発し、これらの反応の不斉制御を達成することは本分野に大きく貢献するものと期待される。キラルな縮環型イミダゾリウムには Figure 2 の A~D4 通りが存在しうが、中でも A および C の骨格が有利であると考えられる。そこで本研究では、これらの縮環型キラルイミダゾリウムを新規に合成し、その不斉有機触媒としての応用を計った。

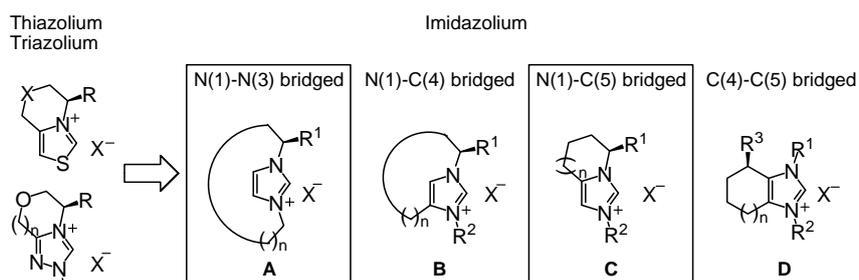


Figure 2 縮環型NHCの設計

■実験と結果■

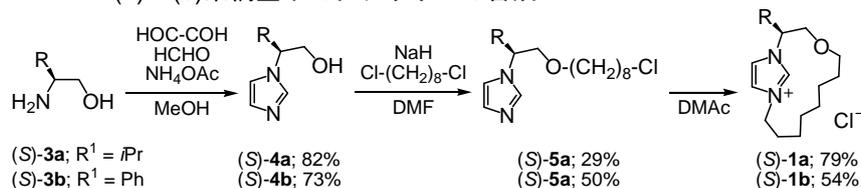
1) N(1)-N(3)架橋型イミダゾリウムの合成および触媒能検討^{1), 2)}

1-1) 光学活性 2-アミノアルコールからのN-置換イミダゾール合成とイミダゾリウムへの誘導

A に示した N(1)-N(3)架橋型イミダゾリウムを得るためには、N-置換基の α 位にキラリティを有しかつ環化する手掛かりとなる官能基を有するイミダゾールが前駆体として必須となる。一方、第一級アミン、ホルムアルデヒド、グリオキサールおよびアンモニアを環化縮合する手法は極めて有用なイミダゾール合成法の一つである。ここで、第一級アミンを 2-アミノアルコールに替えることで、上記の条件を満足する前駆体 **4** が得られるものと考えた。そこで、この反応の詳細について検討を行なったところ

(Scheme 1)、アンモニウム源として酢酸アンモニウムを用いることにより反応は効率よく進行し、また 2-アミノアルコールの水酸基は無保護のまま利用可能であり、光学的に純粋な (S)-**4a** および **4b** が収率良く得られることが分かった。続いて、水酸基を足がかりにアルキル鎖連結反応を行ない、分子内環化反応によりイミダゾリウム (S)-**1a** および (S)-**1b** を得た。

Scheme 1 N(1)-N(3)架橋型イミダゾリウムの合成



1-2) イミダゾリウムの構造

こうして得られた N(1)-N(3)架橋型イミダゾリウム塩の構造的な特徴を、¹H NMR、X線結晶構造解析、および分子モデリングにより調べた。その結果、アルキル架橋鎖はイミダゾリウム 5 員環と同一平面には存在せず、これを覆う構造が安定であることが分かった。この時、イミダゾリウム平面の表または裏を覆う 2 種類のコンフォーマーが考えられ、事実、結晶構造中ではそれらのうちの一方が観察された (Figure 3)。しかしながら、この 2 つのコンフォメーション間の安定性に大きな差はなく、また両者の間のエネルギー障壁も小さいため、室温においては ¹H NMR のタイムスケール以上の速度で異性化していることが ¹H NMR および分子モデリングより明らかとなった。

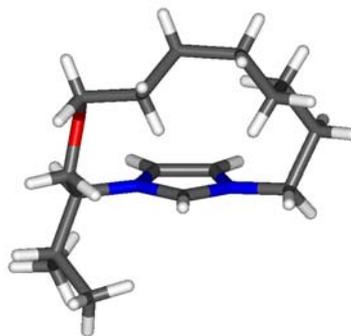
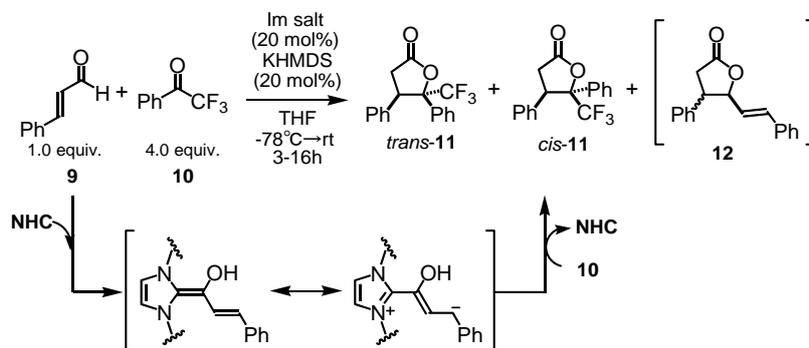


Figure 3 (S)-**1a**(Br塩)のX線結晶構造解析

1-3) イミダゾリウムの不斉有機触媒への応用

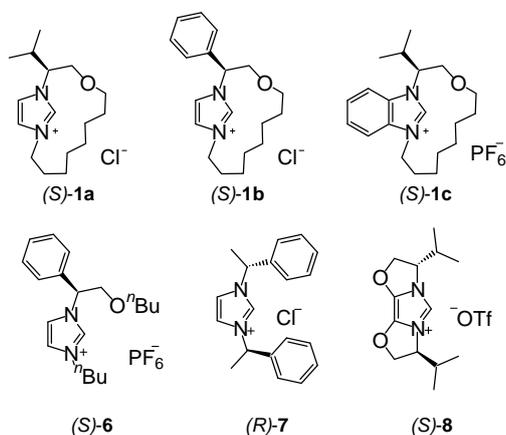
イミダゾリウム型 NHC が触媒する極性変換反応の一つとして、エナールとカルボニル化合物との環化反応による γ -ブチラクトン合成が挙げられる (Scheme 2)。これまでに、三種のアゾリウム型 NHC の中でこの反応を効率よく触媒できるのはイミダゾリウム型 NHC のみであることが知られている。加えて、この反応の不斉制御の試みはこれまでにわずか一例であり、なおかつそこで達成された不斉選択性 (25% ee) も満足のものではない。そこで、得られた N(1)-N(3)架橋型イミダゾリウムの触媒としての有用性を検討するため、本反応を利用し、代表的な既往のイミダゾリウムとの比較を行なった。

Scheme 2 ホモエノラートを經由するエナール-ケトン環化反応



Scheme 2 の条件で反応を行なったところ、**(S)-1a** および **(S)-1b** 由来の NHC は既報のキラルイミダゾリウム型 NHC と比較して同程度の触媒活性を持ち、原料 **9** がほぼ完全に消費されることが分かった (Table 1, Entries 1, 2)。しかしながら、**9** の二量体である **12** が副生するため目的物 **11** は低収率に留まった。尚、この副反応は、**(S)-8** (Entry 6) 以外の全てに当てはまる問題であった。一方、ジアステレオ選択性に注目すると、触媒の構造に応じて若干の差は見られるものの、その制御はいずれも中程度であった。

Table 1 イミダゾリウムA由来NHCの触媒能の検討



Entry	Im salt	¹ Conv. of 9 (%)	¹ Product ratio 11 : 12	Isolated yield (ee) /%	
				<i>trans</i> - 11	<i>cis</i> - 11
1	(S)-1a	93	29 : 71	10 (57)	10 (90)
2	(S)-1b	>99	30 : 70	21 (43)	9 (69)
3	(S)-1c	79	42 : 58	16 (72)	17 (94)
4	(S)-6	>99	22 : 78	16 (18)	6 (31)
5	(S)-7	>99	29 : 71	22 (23)	7 (45)
6	(S)-8	94	99 : <1	48 (28)	20 (14)

¹) Estimated by ¹H NMR.

しかしながら興味深いことに、エナンチオ選択性に関しては、N(1)-N(3)架橋型イミダゾリウムは他のものに比べ特異的に高い値を示し、中でも**(S)-1a** は 90% ee の不斉収率で *cis*-**11** を与えることが明らかとなった。**(S)-1a** や **(S)-1b** で得られる鏡像体過剰率 (43-90% ee) は、知る限り最も高い値である。また、非架橋型である**(S)-6** (Entry 4) の結果より、環状構造が高い不斉選択性発現に必須であることが分かった。

副反応を抑制するには中間体ホモエノラートの求電子攻撃を選択的に進行させる必要がある。そこで **10** に対する選択性を向上させるためには、イミダゾリウム環の電子求引性を上昇させることが有効であると考えた。即ち、イミダゾリウムとして求電子性

が高いベンズイミダゾリウム骨格を有する(*S*)-**1c**を新たに設計・合成し、これを用いて Scheme 2 の反応を行なった。その結果、予期したようにエナンチオ選択性を維持したまま化学選択性の向上に伴う収率の増加が見られた (Entry 3)。

以上より、架橋鎖による縮環構造を有するイミダゾリウムは、エナール・ケトンの環化反応において、高いエナンチオ選択性で反応を触媒することを見出した。

2) N(1)-C(5)架橋型イミダゾリウムの合成および触媒能検討³⁾

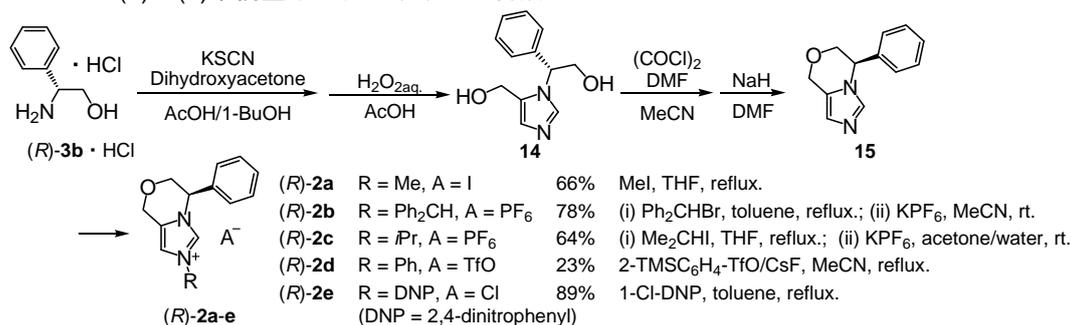
2-1) 光学活性 2-アミノアルコールからの縮環型イミダゾール合成とイミダゾリウムへの誘導

C に示した N(1)-C(5)架橋型イミダゾリウムは、不斉 NHC 触媒の前駆体としてこれまでに最も優れた実績を上げてきたチアゾリウム/トリアゾリウムのアナログ体である。このイミダゾリウムを得るためには、 α 位が不斉でかつ β 位に環化可能な置換基を N(1) 位に持ち、さらに C(5)位が環化可能な官能基を有するアルキル基で置換されたイミダゾールが必須となる。一方、C(5)位にヒドロキシメチル基を持つ N 置換イミダゾールの合成法は確立されている。この方法で、出発原料に光学活性な

(*R*)-2-amino-2-phenylethanol を用いたところ、水酸基の影響を受けることなく反応は進行し、**14** が得られた。続いて、二つの水酸基の一方をクロロ化し、塩基で処理することにより分子内エーテル結合形成反応を行ない、鍵化合物となる N(1)-C(5)架橋型イミダゾール **15** を効率良く得た (Scheme 3)。

次に、イミダゾール **15** に種々の親電子剤を作用させることによりイミダゾリウム **2** へ変換することを試みた。その結果、イミダゾール **15** は第一級および第二級ハロゲン化アルキル、クロロ化された電子不足芳香族、系内で発生させたベンザインのいずれとも反応し、対応するイミダゾリウム(*R*)-**2a-e** を中一好収率で与えた (Scheme 3)。

Scheme 3 N(1)-C(5)架橋型イミダゾリウムの合成



2-2) イミダゾリウムCの構造解析

得られた(*R*)-**2a**の構造上の特徴を X 線結晶構造解析により調べた。フェニル基は、偽イス型配座を取る六員環のエカト

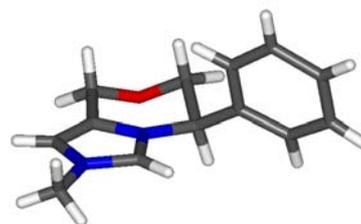


Figure 5 (*R*)-**2a**(PF₆塩)のX線結晶構造解析

リアル位に固定されており、これがイミダゾリウム的一方の面に関して C(2)位近傍の空間の半分を占有していることが明らかとなった (Figure 5)。さらに、縮環構造がイミダゾリウム 5 員環に歪みをもたらしており、その結合角は通常のジアルキルイミダゾリウムのそれと比べて大きく異なっていることが分かった。

2-3) イミダゾリウムの不斉有機触媒への応用

このようにして得られた N(1)-C(5)縮環型イミダゾリウムのうち、(R)-2a および (R)-2b を用いて Scheme 2 に従いエナール-ケトン環化反応における触媒能の検討を行なった (Table 2, Entries 2, 3)。その結果、両イミダゾリウムともに効率良く反応を触媒し、他のイミダゾリウムと同様の触媒活性を示した。(R)-2a 由

Table 2 イミダゾリウムC由来NHCの触媒能の検討

Entry	Im salt	¹ Conv. of 9 (%)	¹ Product ratio 11 : 12	Isolated yield (ee) /%	
				<i>trans</i> - 11	<i>cis</i> - 11
1	(S)-1c	79	42 : 58	16 (72)	17 (94)
2	(R)-2a	>99	44 : 56	33 (14)	11 (15)
3	(R)-2b	>99	84 : 16	23 (66)	5 (59)
4	(R)-7	>99	29 : 71	22 (23)	7 (45)
5	(S)-8	94	99 : <1	48 (28)	20 (14)

¹) Estimated by ¹H NMR.

来の NHC は (S)-1c と同程度の化学選択性であったが、その触媒活性の高さから、結果として好収率で目的物 **11** を与えた。さらに、その際のジアステレオ選択性も他のイミダゾリウムと比べて向上が見られた。一方、(R)-2b の場合、化学選択性は (R)-2a と比較して低下したが、今回用いたイミダゾリウムの中でも最も高いジアステレオ選択性を示した。加えて、エナンチオ選択性についても、(R)-2b は N(1)-N(3)架橋型イミダゾリウム (Entry 1) には及ばないものの、これに次ぐ高い選択性を示した。(R)-2a および (R)-2b との間に見られるジアステレオ/エナンチオ選択性の差は、N 置換基の立体障害の重要性を示すものであるが、イミダゾリウムの合成においてこの N 置換基が最終段階にて種々導入できることを考えると、今後更なる最適化も可能であると考えられる。

■総括■

本研究において、新規不斉 NHC 触媒前駆体として 2 つのタイプの縮環構造を有するキラルイミダゾリウム (N(1)-N(3)架橋型および N(1)-C(5)架橋型) の開発を行なった。これらの基本骨格となる官能基化されたイミダゾールを光学活性 2-アミノアルコールより効率よく得る方法を開発し、イミダゾリウム (S)-1 および (R)-2 へと変換した。これらより誘導されるキラル NHC の触媒能を検討するため、エナールとケトンのカップリング反応における極性変換触媒として用いた。その結果、いずれも既報の非縮環型イミダゾリウムと比較して高エナンチオ選択的に反応が進行すること、さらにその高エナン

チオ選択性が縮環構造に起因することを見出した。本研究の結果は、これまで他のアゾリウムの場合と比べて遅れがちであったイミダゾリウム型キラルNHCの開発に新たな指針を与えるものである。

■原著論文■

- 1) Yuki Matsuoka, Yasuhiro Ishida, Daisuke Sasaki, Kazuhiko Saigo, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8199.
- 2) Yuki Matsuoka, Yasuhiro Ishida, Kazuhiko Saigo, submitted.
- 3) Yuki Matsuoka, Yasuhiro Ishida, Kazuhiko Saigo, in preparation.