

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 22 日現在

機関番号：11301

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2011～2015

課題番号：23105010

研究課題名(和文)有機触媒を用いた有用物質の独創的合成

研究課題名(英文)Development of new synthetic methods and molecules using organocatalyst

研究代表者

林 雄二郎(Hayashi, Yujiro)

東北大学・理学研究科・教授

研究者番号：00198863

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 66,700,000円

研究成果の概要(和文)：プロリンから簡便に合成できるジフェニルプロリノールシリルエーテルがエナミン、イミニウム塩を経由する、マンニッヒ反応、マイケル反応、エポキシ化、アルドール反応、3+2付加環化反応、シクロプロパン化反応、Diels-Alder反応等に有効である事を明らかにした。これらの反応により、合成が困難な不斉4級炭素の構築にも成功した。またCF₃基を芳香環上に有するジアリルプロリノールがアルデヒド間のクロソアルドール反応の優れた触媒である事を見出した。有機触媒反応を鍵反応としたタミフル、バクロフェンのワンポット合成、RQN-18690A、Amphidinolide Nの7,10-epimerの合成を達成した。

研究成果の概要(英文)：Diphenylprolinol silyl ether, which can be conveniently synthesized from proline, was found to be effective for reactions involving enamine and iminium salt as intermediates, such as Mannich reaction, Michael reaction, epoxidation reaction, aldol reaction, 3 + 2 cycloaddition reaction, cyclopropanation reaction, and Diels-Alder reaction. These reactions can construct asymmetric quaternary carbon centers, which are difficult to be synthesized. Also, we developed a cross-aldol reaction of glyoxal, alkynyl aldehyde, chloral, and dichloroacetaldehyde catalyzed by diarylprolinol having CF₃ group on aromatic ring. In addition, total syntheses of RQN-18690A (18-Deoxyherboxidiene) and N 7,10-epimer of Amphidinolide N, and one-pot syntheses of Tamiflu and Baclofen were accomplished.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機触媒 不斉合成 不斉触媒反応 天然物合成 全合成 ワンポット反応

1. 研究開始当初の背景

有機触媒反応は、2000年のList等によるプロリンを用いた分子間アルドール反応の報告 (*J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 2395-2396)以来、急激な進展を遂げている分野である。有機触媒は、従来用いられている有機金属触媒と異なり、金属を用いないため排水等に金属が混入する心配がない。生成物に金属が残留する問題もない。また、有害な金属化合物が不要物として副製することもない。さらに、有機触媒は一般に安価であり、水や酸素に安定であるため、厳密な無水条件、酸素の除去といった条件が必要なく、実験操作上の利点も有する。

多くの有機触媒の開発が全世界的に行われた。方向は2つあり、一つは新規な触媒開発であり、他は有機触媒を適用する反応の拡張である。さらに、有機触媒の反応機構解析、不斉発現機構の解析等の面での研究が始まった時期でもある。

2. 研究の目的

優れた不斉反応の開発には、優れた不斉触媒の開発が必須である。我々はこれまでにいくつかの有機触媒を開発してきたが、本研究を開始する時点で、diphenylprolinol silyl ether という触媒を開発していた。既にこの触媒がいくつかの反応の優れた不斉触媒になる事を明らかにしていた。本研究では、これまでの知見に基づき、本触媒を多くの反応に適用し、その適用範囲の拡大する事が一つの目的である。またより良い触媒の開発のため、diphenylprolinol silyl ether を用いた不斉反応の反応機構解析および不斉発現機構の解明も行う事を目的とした。

有機触媒を用いる実用的な不斉触媒反応を開発する事ができたら、次に開発した有機触媒反応を鍵反応とする強力な生物活性を有する天然有機化合物の短工程合成を行う事も目的とする。

3. 研究の方法

(1) 有機触媒反応の開発

筆者は既に diphenylprolinol silyl ether という汎用性の高い不斉触媒を見出しているが、本触媒の多くの反応への適用に関して検討すると同時に反応機構に関しての解明を合わせて行う。

(2) アルドール反応

筆者は diarylprolinol が不斉アルドール反応の優れた触媒となる事を明らかにしているが、本触媒の適用範囲を拡張する事により、本触媒がアルドール反応の優れた触媒としての地位を確立する。

(3) 生物活性有機化合物の合成

有機触媒を用いた不斉反応を鍵反応とする生物活性有機化合物の実用的な全合成を行う。

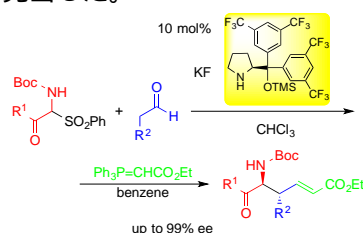
4. 研究成果

(1) 有機触媒反応の開発

diarylprolinol silyl ether 触媒を用いた反応開発について

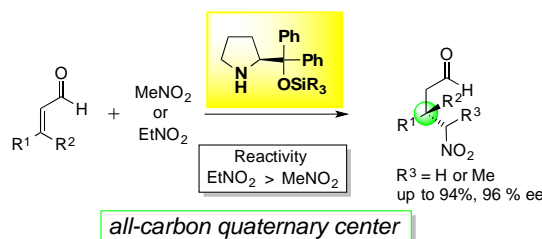
(a) Mannich 反応:

Mannich 反応は含窒素構築法として重要な反応であり、我々は既にアリールアルデヒド由来のイミンとアルデヒドの不斉 Mannich 反応にプロリンが優れている事を報告している。本研究では、官能基を有するイミンである α -ケトイミンに対する Mannich 反応を検討した。プロリンは良好な結果を与えなかったが、diarylprolinol silyl ether が優れた触媒であり、anti 体が高い不斉収率で得られる事を見出した。



(b) β,β -2 置換 α,β -不飽和アルデヒドとニトロアルカンの不斉マイケル反応:

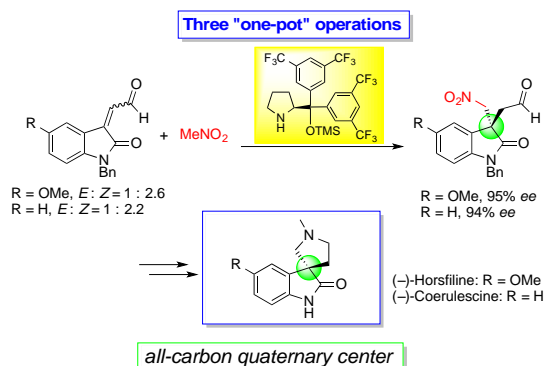
β,β -2 置換 α,β -不飽和アルデヒドはその立体障害のため、マイケル受容体としては反応性が低い。diphenylprolinol silyl ether は本反応に有効であり、不斉 4 級炭素を高い光学収率で構築する事ができる。なおこの反応では立体的に嵩高い EtNO_2 が MeNO_2 よりも反応性が高いという興味ある現象を見出した。反応が進行するためにはニトロナートが生成する必要がある。 EtNO_2 が MeNO_2 の pK_a を比較すると、DMSO 中ではそれぞれ 16.7, 17.2 と EtNO_2 がより酸性度の高いプロトンをもっている。ニトロエタンの方が反応系中で、アニオンになっている割合が高く、立体障害にも関わらず、反応が早く進行したものと結論づけた。



(c) イサチン誘導体への MeNO_2 の不斉マイケル反応:

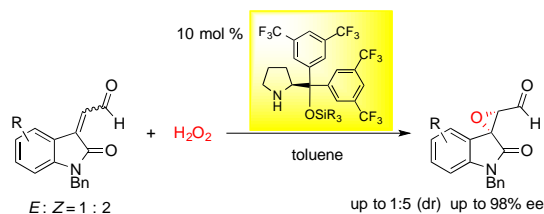
イサチンとアセトアルデヒドとのアルドール縮合で得られる β,β -2 置換 α,β -不飽和アルデヒドとニトロメタンとのマイケル反応に diphenylprolinol silyl ether 触媒は有効に作用する。得られた化合物は酸性条件下亜鉛で処理することにより、ニトロ基の還元、アミンと分子内のアルデヒドとの還元的なアミノ化、さらにホルマリンを添加する事により、さらに還元的なアミノ化が進行し、スピロ環が一挙に構築できた。ベンジル保護基の脱保護により、スピロオキシインドールア

ルカロイドである (-)-horsfiline および (-)-coerulescine の 3 ポット合成に成功した。



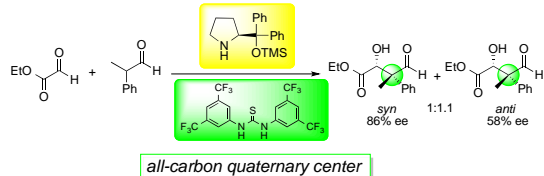
(d) 2-oxindoline-3-ylidene に対する不斉エポキシ化

2-oxindoline-3-ylidene に diphenylprolinol silyl ether 存在下、過酸化水素水を作用させると不斉エポキシ化反応が高エナンチオ選択的に進行する。E,Z 比が 1:2 の原料を用いても、E 体のみを用いても得られるエポキシドの diastereo 選択性、また不斉収率は高い値であった。これは系中で 2 重結合の異性化が、エポキシ化反応よりも早いためである。混合物のまま反応を行えるので、合成的な有用性が高い。



(e) α,α -2 置換アセトアルデヒド誘導体と ethyl glyoxylate とのアルドール反応:

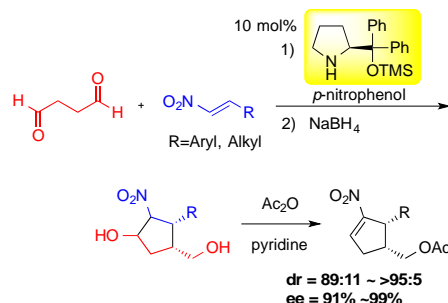
一般に α,α -2 置換アセトアルデヒドと 2 級アミンとの反応はアルデヒドの高さのため、エナミンが生成しにくく、これまで diphenylprolinol silyl ether ではほとんど反応が進行しなかった。本研究では、チオウレアを添加剤として加えると、アルドール反応が進行し、まずまずの不斉収率でアルドール体を得る事に成功した。なお本反応で、不斉 4 級炭素が構築できる。



(f) スクシナルデヒドとニトロアルケンとの形式的[3+2]付加環化反応

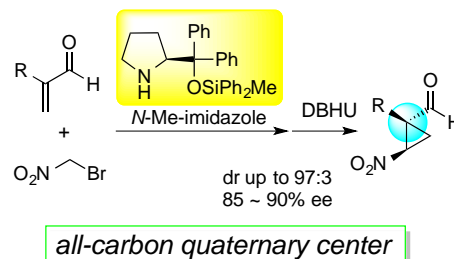
diphenylprolinol silyl ether はスクシナルデヒドとニトロアルケンとの形式的 [3+2] 付加環化反応に有効である事を見出した。アルデヒドとニトロアルケンの不斉マイケル反応に引き続く分子内ヘンリー反応が連続的に進行する。NaBH4 で還元するといく

つかの異性体の混合物となるが、脱水反応を行うことにより、高いシス選択性で、かつ高い不斉収率で多置換シクロペンタン誘導体が得られる。この生成物はプロスタグランジンの優れたキラル合成中間体である。



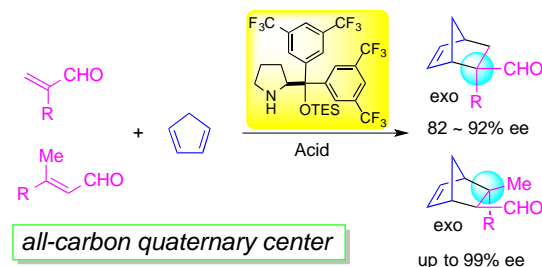
(g) α -置換 α,β -不飽和アルデヒドのニトロシクロプロパン化反応

α -置換 α,β -不飽和アルデヒドのニトロシクロプロパン化反応に diphenylprolinol silyl ether 触媒は有効であり、最初の反応では trans/cis の選択性は低いが、塩基による異性化により不斉 4 級炭素を有するトランス シクロプロパンを高い不斉収率で立体選択的に合成する事ができる。



(h) Diels-Alder 反応

α -置換 α,β -不飽和アルデヒドおよび β,β -2 置換 α,β -不飽和アルデヒドの Diels-Alder 反応に diarylprolinol silyl ether 触媒が有効であり、不斉 4 級炭素を有するシクロヘキセン誘導体が高い光学収率で得られる。特に α -置換 α,β -不飽和アルデヒドの場合は高い exo 選択性が発現する。

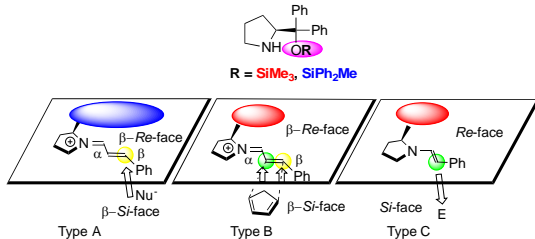


(2) 反応機構に関する検討

(a) diphenylprolinol silyl ether 触媒のシリル基の効果について:

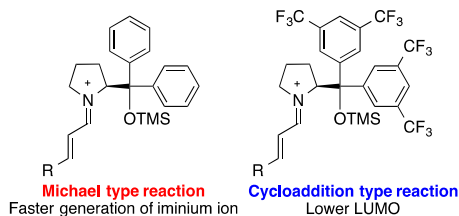
反応により嵩高いシリル基を用いた方が高い不斉収率が得られる場合があり、またシリル基の置換基が不斉収率に影響を与えない反応もある。検討の結果、本触媒を用いる反応には 3 つのタイプがある事を明らかにした。タイプ A はイミニウム塩経由のマイケル反応で、シリル基が嵩高い方が、不斉収率

が高い。タイプ B はイミニウム経由の Diels-Alder 反応で、シリル基の置換基の影響は少ない。タイプ C はエナミン経由の反応で、小さな置換基で高い不斉収率が得られる。



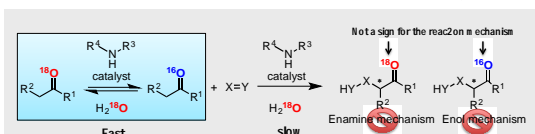
(b) diarylprolinol silyl ether の芳香環の置換基効果について：

反応によっては芳香環が Ph の時に良好な結果を与え、また CF₃ 基を有する芳香環が優れた結果を与える時がある。この理由を明らかにするために検討を行った。イミニウム塩経由の反応には 2 種類ある。マイケル型の反応の場合、イミニウム塩の LUMO が低いだけでなく、負電荷を有する求核剤が生成する必要がある。そのため、芳香環上の電子密度の低下はあまり重要ではなく、Ph が適した触媒である。これに対し、Diels-Alder 反応の場合は、イミニウム塩の LUMO が低い程反応性が高いため、電子求引性の CF₃ 基を有する芳香環が最適である。



(c) エナミン経由かエノール経由に関する H₂¹⁸O を用いた実験に関して：

有機触媒を用いる反応がエナミン経由であるか、エノール経由であるかは重要な問題である。これまで H₂¹⁸O を添加した実験を行い、生成物に ¹⁸O が取り込まれていればエナミン経由であり、そうでなければエノール経由であると結論づけられてきた。アルデヒドとニトロアルケンのマイケル反応において、我々は多くのエナミンを経由する実験結果を有していたが、他の研究者が H₂¹⁸O の取り込み実験からエナミン、エノール両方を經由する反応であると主張した。そこで、アルデヒドと触媒の反応を H₂¹⁸O 存在下を行い、反応を細かく解析した結果、アルデヒドとアミン触媒を混合するとすみやかに（マイケル反応の前に）アルデヒドに相当量の ¹⁸O が取り込まれる事を明らかにし、H₂¹⁸O の実験はエノール/エナミンの反応機構に関する知見を与えず、従来の仮説が誤っていた事を明らかにした。



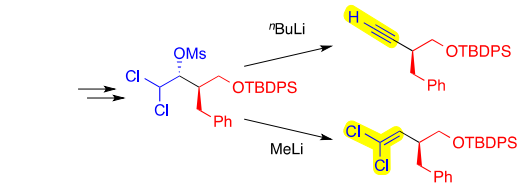
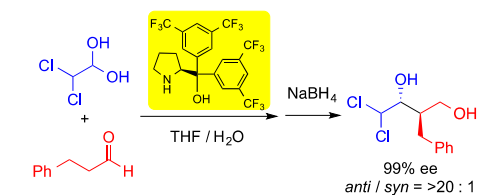
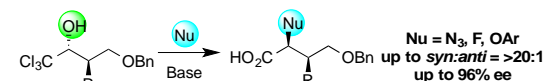
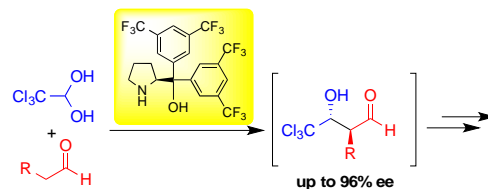
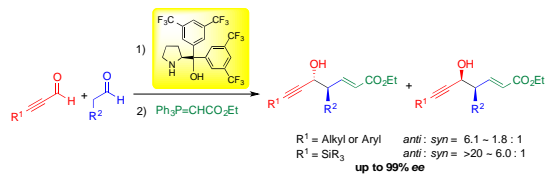
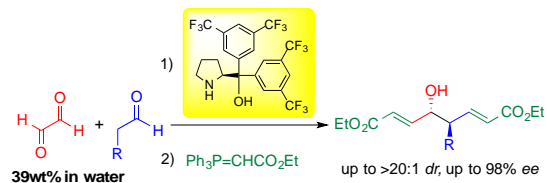
(2) Diarylprolinol を用いた不斉アルドール反応に関して

Diarylprolinol は 2 つのアルデヒド間のクロスアルドール反応に効果的に作用する。求電子的アルデヒドとして glyoxal, alkynyl aldehyde, chloral, dichloroacetaldehyde が優れた求電子剤となり、対応する β-ヒドロキシアルデヒドがアンチ選択的に高い不斉収率で合成できる。

alkynyl aldehyde ではアルキンの末端がシリル基の時に高いアンチ選択性で目的物が得られる事を明らかにした。

Chloral の場合はアルドール反応後、変換反応により、エステルの一位にフッ素、アジド等を立体選択的に導入することができる。

Dichloroacetaldehyde の場合は、アルドール反応後の変換反応により、光学活性なアルキンおよびジクロロアルケン誘導体を合成することができるを見出した。



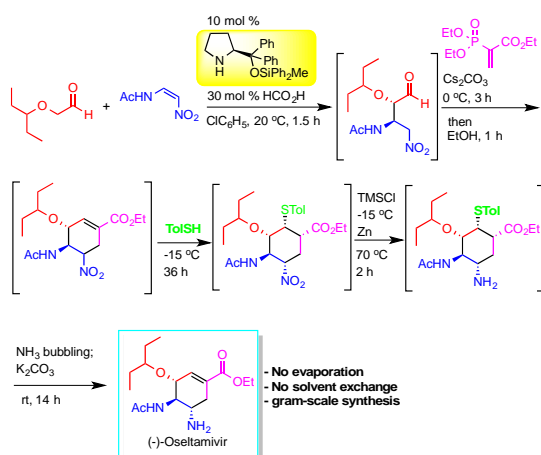
(3) 有機触媒を用いた反応を鍵反応とする生物活性化合物の全合成

(a) タミフルの合成：

タミフルはインフルエンザ治療薬として臨床で用いられている化合物である。我々の研究室では既に 3 ポットでの全合成を報告している。更に検討を行った結果、タミフル

のワンポットでの全合成に成功した。

-アルコキシアルデヒドと Z 体のニトロアルケンとの diphenylprolinol silyl ether を用いた不斉マイケル反応に引き続き、アクリル酸エチル誘導体とのマイケル/Horner Emmons 反応によりシクロヘキセン骨格構築を行った。チオールのマイケル反応、および C5 位の異性化、ニトロ基のアミンへの還元、チオールのレトロマイケル反応により、オセルタミビル合成を行う事ができた。本反応は全工程を一つの反応容器で行い、溶媒留去の工程はなく、溶媒を置換する操作もない。操作は容器に反応試剤を順次加えていくという簡単なものであり、グラムスケールでも問題なく実験を行う事ができた。



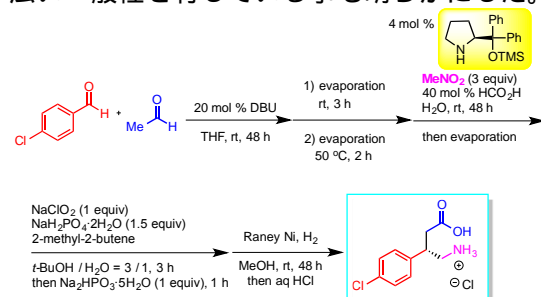
この反応では Z 体のニトロアルケンを用いているが、生成物の絶対立体配置は E 体のニトロアルケンと反対になる。その絶対立体配置の逆転について検討した。アルデヒドとアミンから通常は E 体のエナミンが生成するが、-アルコキシアルデヒドの場合、エナミンは E,Z がほぼ 1 : 1 で生成することを NMR で明らかにした。またその生成を計算化学的にも明らかにした。また E,Z 体それぞれのエナミンのマイケル反応における反応性を詳細に検討した結果、E 体と Z 体のエナミン間には平衡があり、Z 体のエナミンが E 体のニトロアルケンと選択的に反応する事が、絶対立体配置逆転の理由であることを見出した。

(b) Baclofen のワンポット合成

baclofen は GABA 作動薬のひとつであり、種々の疾患による痙縮に対して用いられる -アミノカルボン酸誘導体である。我々は既に α,β -不飽和アルデヒドに対するニトロメタンのマイケル反応を基盤としてその不斉全合成を報告しているが、今回市販の化合物からのワンポットでの合成を行った。

アリールアルデヒドとアセトアルデヒドとのアルドール脱水反応を最初の反応に用いる事にしたが、これまで優れた手法は知られていなかった。そこで本アルドール縮合反応の開発を行った。触媒量の DBU 存在下アルドール反応を行い、その後過剰のアセトアルデヒドを減圧下留去し、その後減圧下加温する事で脱水反応を進行させ、良好な収率で

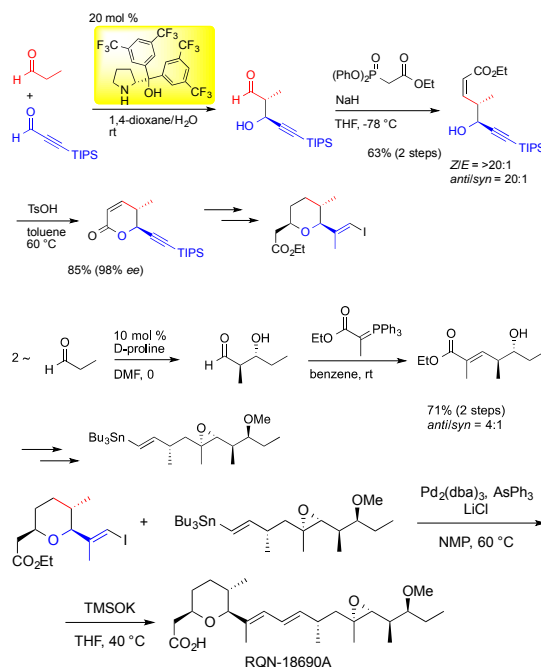
α,β -不飽和アルデヒドを得る事ができた。その後、diphenylprolinol silyl ether を用いたニトロメタンのマイケル反応、アルデヒドのカルボン酸への Kraus-Pinnick 酸化、ニトロ基のアミンへの還元を行い、baclofen を合成した。一つの容器だけを用いるワンポット反応である。またアセトアルデヒドのアルドール縮合の一般性についても検討を行い、広い一般性を有している事も明らかにした。



Four-reaction one-pot sequence, total yield 31%

(d) RQN-18690A (18-Deoxyherboxidiene) の合成

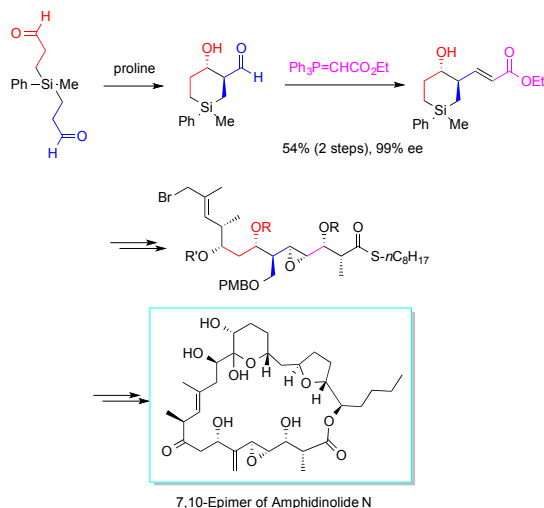
RQN-18690A は 2016 年に掛谷らのグループにより単離構造決定された angiogenesis inhibitor である。絶対立体配置は決定されていない。今回有機触媒を用いたアルドール反応を基盤としてその全合成を行った。大きく 2 つの部分 (ピラン部位と側鎖部位) に分け、合成の終盤で連結させる逆合成解析を行った。ピラン環部位は diarylprolinol を用いるプロパナールとアルキニルアルデヒドとのアルドール反応を鍵反応として構築した。また側鎖部位はプロパナールのプロリンを用いるセルフアルドール反応を鍵反応として合成した。それぞれの部位は Heck 反応で連結する事により、エナンチオ選択的な RQN-18690 の合成を達成した。



(e) Amphidinolide N の 7,10-epimer の合成

amphidinolide N はマウス白血病細胞 L1210、ヒト上皮癌細胞 KB に対して

amphidinolide 類の中で最強の細胞毒性を示す。渦鞭毛藻が生産する化合物であるが、渦鞭毛藻は超微量しか生産せず、しかも現在は生産しなくなったため、ほとんど存在しない幻の化合物である。全合成による量的供給が求められている。13個の不斉点を有する26員環のマクロリドである。全合成の報告はない。我々は有機触媒を用いて7,10-epimerの合成を行った。プロリンを用いる分子内アルドール反応により高いジアステレオ、エナンチオ選択性でアルドール体を得た。この部位をもとに種々の変換反応を駆使して、全合成を達成した。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計44件)

1. Asymmetric Aldol Reaction of Dichloroacetaldehyde Catalyzed by Diarylprolinol, Y. Hayashi, D. Nakamura, Y. Yasui, K. Iwasaki, H. Chiba, *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, 358, 2345-2351, DOI: 10.1002/adsc.201501111.
2. Pot economy and one-pot synthesis, Y. Hayashi, *Chem. Sci.*, **2016**, 7, 866-880, DOI: 10.1039/C5SC02913A. 査読有
3. Two Reaction Mechanisms via Iminium Ion Intermediates: The Different Reactivity of Diphenylprolinol Silyl Ether and Trifluoromethyl-Substituted Diarylprolinol Silyl Ether, H. Gotoh, T. Uchamaru, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 12337-12346, DOI: 10.1002/chem.201500326. 査読有
4. The Asymmetric Catalytic Mannich Reaction Catalyzed by Organocatalyst—A Personal Account—, Y. Hayashi, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **2014**, 72, 1228-1238. 査読有
5. A Theoretical and Experimental Study of the Effects of Silyl Substituents in Enantioselective Reactions Catalyzed by Diphenylprolinol Silyl Ether, Y. Hayashi, D. Okamura, T. Yamazaki, Y. Ameda, H. Gotoh, S. Tsuzuki, T. Uchamaru, D. Seebach, *Chem. Eur. J.*,

2014, 20, 17077-17088, DOI: 10.1002/chem.201403514. 査読有

〔学会発表〕(計64件)

1. Y. Hayashi, 2016年11月18日, Pot-Economy and Time-Economy in the Synthesis of Biologically Active Molecules, 10th International Symposium on Integrated Synthesis (ISONIS-10), Awaji Yumebutai International Conference Center, Awaji Island, Hyogo-Ken, Japan
2. Y. Hayashi, 2016年9月5日, Pot-economy and Time Economy in the Synthesis of Biologically Active Molecules, Advances in Organic Chemistry – Smolenice 2016, Smolenice (Slovakia)
3. Y. Hayashi, 2015年10月15日, Organocatalyst and pot-economy in total synthesis of biologically active compounds, 14th International Conference on the Chemistry of Antibiotics and other Bioactive Compounds, The San Luis Resort, Galveston, Texas (USA)
4. Y. Hayashi, 2015年9月10日, Pot Economy in Total Synthesis, Dominocat first Symposium, RWTH Aachen University, Aachen (Germany)
5. Y. Hayashi, 2014年11月5日, Pot-Economy in Total Synthesis, 4th RSC/SCI symposium on Challenges in Catalysis for Pharmaceuticals and Fine Chemicals, Burlington House, London (UK)

〔図書〕(計8件)

1. H. Ishikawa, Y. Hayashi, “Total Synthesis of Oseltamivir and ABT-341 Using One-Pot Technology” in “Asymmetric Synthesis II: More Methods and Applications”, (Ed. M. Christmann, S. Brase) Wiley, 2013, pp. 61-65.
2. H. Gotoh, Y. Hayashi, “Diarylprolinol Silyl Ethers: Development and Application as Organocatalysts” in “Sustainable Catalysis”, (Ed. P. J. Dunn, K. K. Hii, M. J. Krische, M. T. Williams), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2013, pp. 287-316.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ykbsc.chem.tohoku.ac.jp>

6. 研究組織

(1)研究代表者

林 雄二郎 (HAYASHI, Yujiro)

東北大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：00198863