

令和 4 年 6 月 28 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22178

研究課題名(和文) 単一有機触媒による5つの連続する不斉点のエナンチオスイッチの実現とその現象の解明

研究課題名(英文) The enantio-switching of five continuous chiral centers

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) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：ステロイド中間体の合成の際に、同一の不斉有機触媒を用い、用いる反応溶媒、添加する水の量を変えることにより、両鏡像異性体が高い光学収率で生成するエナンチオスイッチング現象を見出した。また、有機触媒を利用して合成した中心不斉を有する化合物に対し、中心不斉を軸不斉に転写する過程で、反応に利用する反応試薬を変えることにより、軸不斉化合物の両鏡像異性体が高い光学収率で得られるエナンチオダイバージェント現象を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

キラルな光学活性化合物を得る優れた手法の一つが不斉触媒反応である。鏡像異性体を合成する時は、逆の絶対配置を有する触媒を用いるのが常識である。これに対し、希少な例ではあるが反応条件を変化させることで、同じ鏡像異性体を触媒として用いても、反対の鏡像異性体得られる現象(エナンチオスイッチング)が知られている。光学活性化合物には、他方の鏡像異性体の入手が困難な化合物も多い。同一の絶対立体配置を有する化合物が不斉触媒として作用し、両鏡像異性体が高い光学純度で得ることができれば、学術的、社会的な意義が大きい。今回、このような触媒および反応を見出した。

研究成果の概要(英文)：We have found an enantioswitching phenomenon in the synthesis of steroid intermediate. Both enantiomers are produced in high optical yields by using the same asymmetric organocatalyst, changing the reaction solvent and the amount of water. Furthermore, we also observed an antiodivergent phenomenon. We synthesized the central chiral molecules by the organocatalyst mediated reactions. During the transfer of the central chirality to the axial chirality, both atropisomers were obtained with excellent enantioselectivity.

研究分野：有機合成化学

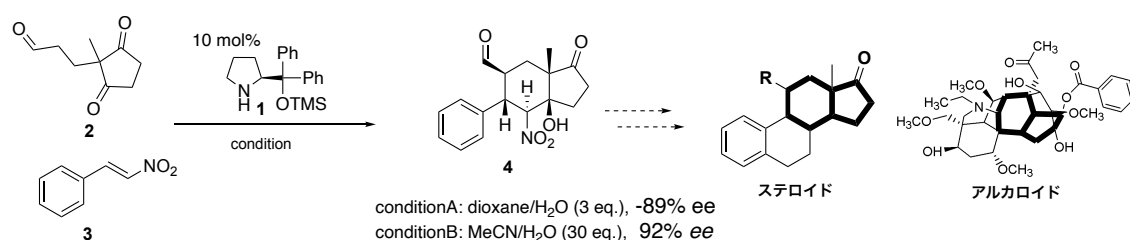
キーワード：不斉合成 有機触媒 ドミノ反応 エナンチオスイッチング 鏡像異性体

## 1. 研究開始当初の背景

1849年のパスツールによるキラリティーの発見以来、キラリティーに関する研究は科学の一大研究分野である。キラルな光学活性化合物を得る優れた手法の一つが不斉触媒反応である。鏡像異性体を合成する際は、逆の絶対配置を有する触媒を用いるのが常識である。一方、希少な例ではあるが反応条件を変化させることで、同じ鏡像異性体を触媒として用いても、反対の鏡像異性体が得られる現象(エナンチオスイッチング)が知られている。主に、キラルな有機金属触媒にアキラルな添加剤を作用させた反応であり、添加剤の金属への配位により活性種が変化することがその理由である。一般に、このような反応においては、1つの不斉中心のみが反転する。ごく稀な例として、最大4つの不斉中心が反転したエナンチオスイッチング現象が報告されている。しかし、5つ以上の不斉中心が反転した例はこれまで知られていない。

また、不斉触媒反応において、不斉触媒として両鏡像異性体が容易に入手できるわけではない。従い、一方の鏡像異性体の触媒により、両鏡像異性体が得られ、その生成物が共に高い不斉収率であることは、学問的な興味だけでなく、実用的にも重要である。

本研究を申請した当初、筆者は、以下の興味ある現象を見出していた。すなわち、ステロイドやアルカロイドに見られる[4.3.0]ビシクロノン骨格の構築を目的として、筆者らが独自に開発した有機触媒である**1**存在下、アルデヒド**2**とニトロスチレン**3**を作用させた(Scheme 1)。その結果、ドミノ・マイケル/アルドール反応が進行し、望みの2環性化合物**4**が得られた。反応条件の検討の際に、溶媒や添加剤により5つの立体が全て反転した **ent-4** が得られるという萌芽的結果を見出した。また、予備的な検討においてその作り分けの選択性が高いレベルで制御できるという知見を得た。本反応のように連続する5つの立体中心が一挙に全て反転するエナンチオスイッチング現象は世界初である。また本反応は有機分子を触媒としており、従来の遷移金属活性種に由来するエナンチオスイッチング現象とは根本的に異なる反応機構で進行していることが想定され、反応の新規性が高いことが考えられた。本挑戦的萌芽研究は、本現象に基づき、立案した。



Scheme 1. 不斉マイケル・ヘンリー反応における5つの立体のエナンチオスイッチング

## 2. 研究の目的

同じ絶対立体配置を有する触媒を用い、連続する5つの立体中心すべてが高い立体選択性でスイッチングする反応に関して、その発現理由を明らかにし、広く一般に応用可能なエナンチオスイッチングの指導原理を見出す事を目的とする。近年の不斉合成技術の進歩は目覚ましいが、多くの場合、天然から得られるキラリティーを不斉源として用いており、天然由来の不斉源は片方の対掌体のみが安価に得られる場合が多く、不斉合成における障害になっている。本研究では、天然から入手容易な光学活性体から、両対掌体を高選択的かつ高効率な手法で合成する、一般的なエナンチオスイッチング法の開発へと展開する。

さらに、同一の不斉触媒を触媒量用いて、両鏡像異性体を高い不斉収率で合成する反応系を開発する。

これらの目的のために、(1)ステロイド骨格合成におけるエナンチオスイッチングと(2)エナンチオダイバージェントな軸不斉化合物の合成、の2つの反応に関して検討を行った。

### 3. 研究の方法

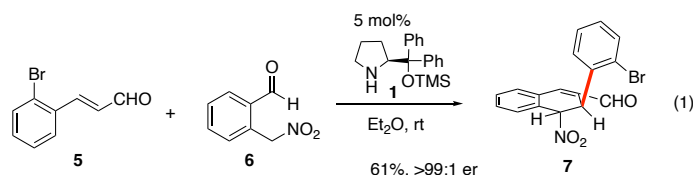
#### (1) ステロイド骨格合成におけるエナンチオスイッチング

我々はこれまでの研究で、独自に開発した diphenylprolinol silyl ether **1** という有機触媒が、アルデヒドとニトロアルケンのマイケル反応の優れた触媒であることを明らかにしている。ステロイドの骨格構築を目的とし、ケトン部位を有するアルデヒド **2** とニトロスチレン **3** のドミノ・マイケル/Henry 反応において、反応条件により両鏡像異性体が得られるとの知見を得ている。今回、本反応に関して、反応条件の詳細な検討を行った。溶媒、添加剤としての水の当量について検討を行った。具体的には反応を種々の条件下で行い、生成物を単離・構造決定し、その光学純度をキラルな高分子を充填した HPLC により決定した。また、反応機構を明らかにするために、生成物の熱力学的な安定性に関して検討を行った。さらに求核剤のアルデヒドの大きさを変えて、マイケル反応の立体選択性に関して、検討を行った。

#### (2) エナンチオダイバージェントな軸不斉化合物の合成

軸不斉を有する化合物は不斉触媒の配位子として、また光学材料として興味を集めており、その不斉合成は重要な研究課題である。軸不斉化合物の2つの芳香環のカップリング反応等、幾つもの合成手法が知られているが、中心不斉を軸不斉に変換する手法はあまり研究がなされていない。しかし、中心不斉分子が容易に入手可能であれば、実用的な合成手法になることが期待される。我々は、触媒量の有機触媒を用いた反応により、中心不斉を有する化合物を高い光学純度で合成できることを見出している。その化合物を利用して、中心不斉から軸不斉への変換反応について検討した。中心不斉分子を芳香化する過程で、軸不斉を有する両鏡像異性体が共に高い不斉収率で得られることを見出した。

実験は、不斉有機触媒を用いたドミノ・マイケル/アルドール縮合反応により、中心不斉を有する **7** を高い光学収率で得た。得られた **7** に対して、種々の酸化剤を作用させ、芳香化を行った。得られた化合物の軸に関する不斉についてその鏡像体過剰率をキラルな高分子を充填した HPLC により決定した。また、VCD を用いて、その絶対立体配置を決定した。

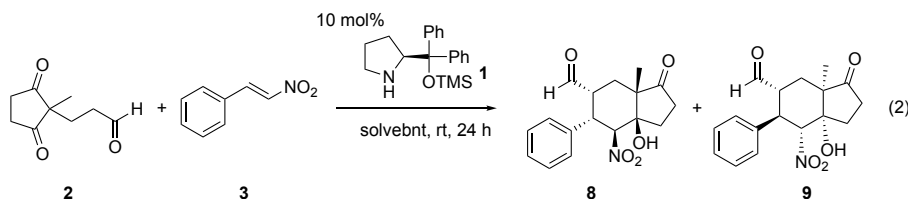


### 4. 研究成果

#### (1) ステロイド骨格合成におけるエナンチオスイッチング

溶媒と添加剤としての水の当量の反応収率、選択性に及ぼす影響に関する結果を表 1 に示す。いずれの条件下でも **8** はほぼ光学的に純粋に得られる。これに対して、**9** の光学純度は反応により大きく変化した。

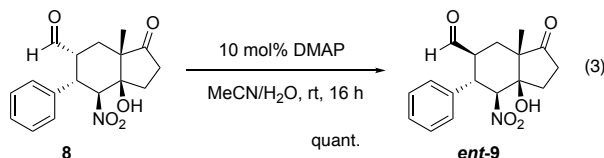
Table 1. The effect of solvent in the reaction of **2** and **3** catalyzed by diphenylprolinol silyl ether **1**



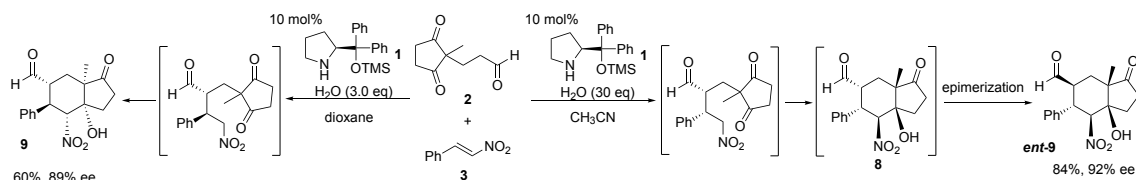
Entry	Solv.	H <sub>2</sub> O (x eq)	Yield (%)	dr <b>8/9</b>	ee <b>8</b> (%)	ee <b>9</b> (%)
1	Et <sub>2</sub> O	0	50	15/85	>99	63
2	THF	0	41	0/100	-	84
3	toluene	0	44	26/74	>99	28

4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	44	23/77	>99	-17
5	MeOH	0	28	70/30	>99	8
6	dioxane	0	44	0/100	-	87
7	dioxane	3	72	12/88	>99	89
8	dioxane	30	83	36/64	>99	-4
9	MeCN	0	42	21/79	>99	
10	MeCN	3	55	24/76	>99	-16
11	MeCN	30	81	50/50	>99	-70

次に、**8** を塩基で処理したところ、**ent-9** に異性化した (式 3)。このことから、**8** は速度論的な生成物であり、**9** は熱力学的に安定な生成物であることがわかった。



ここには実験結果を示さないが、アルデヒドの大きさによって、syn, anti 選択性が大きく変わることも明らかにした。これらの実験結果、また、その他の実験結果から、反応はスキーム 2 に示すように、最初の Michael 反応の syn, anti 選択性が溶媒によって異なる。次の Henry 反応は、基質依存で進行し、熱力学的に不安定な **8** は、塩基性条件下、より安定な異性体に異性化するために、**ent-9** が生成するものと結論付けた。



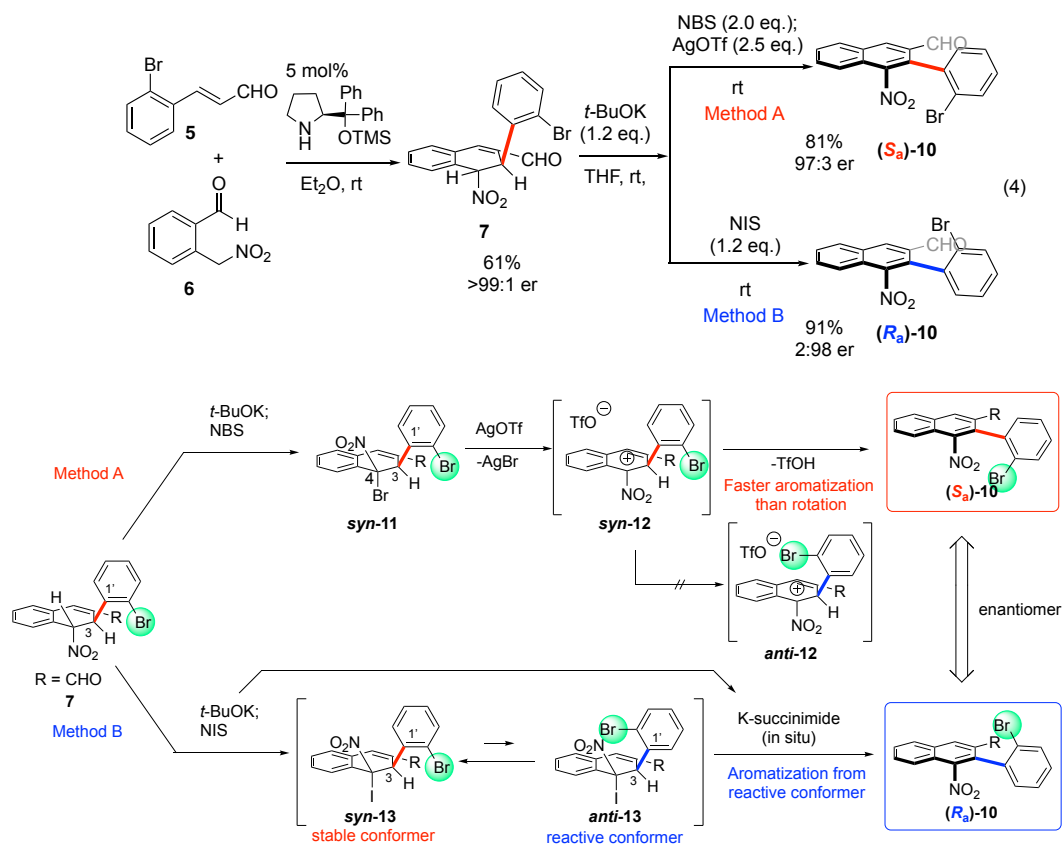
Scheme 2. 反応機構

この結果は、同一の不斉源を用いて、ステロイドの重要合成中間体である、両鏡像異性体を高い不斉収率で合成したものであり、合成科学的な重要性は高い。また、学問的には、5つの連続する不斉点を逆転させたものであり、世界初の成果である。

## (2) エナンチオダイバージェントな軸不斉化合物の合成

$\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒド **5** とホルミル基を有するニトロアルケン **6** を我々の開発した有機触媒 **1** 存在下作用させたところ、ドミノ・マイケル/アルドール縮合反応が進行し、化合物 **7** が収率 61%、ほぼ光学的に純粋に得られた (式 4)。得られた化合物は中心不斉を有する化合物である。化合物 **7** を酸化することにより、芳香化すると考え、酸化剤の検討を行った。その結果、NBS と AgOTf を用いると S 体が 94% ee で得られ、NIS を作用させると R 体が 96% ee で得られ、両鏡像異性体が高い不斉収率で得られる、エナンチオダイバージェントな反応を見出すことができた。反応機構に関して検討を行い、ニトロ基の  $\alpha$  位にハロゲン (X) が立体選択的に導入後、HX の脱離の際に、S<sub>N</sub>2 反応機構か、S<sub>N</sub>1 反応機構かによって、得られる絶対配置が異なるものと考えている (Scheme 3)。反応の一般性についても検討し、本反応が広い一般性を有していることを明らかにした。

この結果は、触媒量の不斉源から高い光学収率を有する中心不斉分子を合成し、中心不斉から軸不斉への転換に際し、両鏡像異性体を高い光学純度で得た初めての例であり、学術的に評価される成果だと考えられる。さらに、同一の不斉源から両鏡像異性体が合成できるため、実用的な軸不斉化合物の合成手法である。



Scheme 3. 反応機構

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件(うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件)

1. 著者名 Koshino Seitaro, Taniguchi Tohru, Monde Kenji, Kwon Eunsang, Hayashi Yujiro	4. 巻 27
2. 論文標題 Enantiodivergent One Pot Synthesis of Axially Chiral Biaryls Using Organocatalyst Mediated Enantioselective Domino Reaction and Central to Axial Chirality Conversion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 15786 ~ 15794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202102797	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件(うち招待講演 3件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Seitaro Koshino, Tohru Taniguchi, Kenji Monde, Eunsang Kwon, Yujiro Hayashi
2. 発表標題 One-pot enantiodivergent synthesis of axially chiral biaryls using organocatalyst
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会、オンライン開催
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林 雄二郎
2. 発表標題 実用的有機触媒反応の開発および生物活性化合物の短工程合成への展開
3. 学会等名 第62回有機合成化学協会 協会賞受賞講演、有機合成化学協会、如水会館、東京(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yujiro Hayashi
2. 発表標題 Time Economy in Total Synthesis
3. 学会等名 57th Annual Convention of Chemists (ACC), Indian Chemical Society (ICS), Organic & Bio-Chemistry Section, IISER Kolkata, India (on line) (plenary) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yujiro Hayashi
2. 発表標題 Time and Pot Economy in Total Synthesis
3. 学会等名 2021 8th International Conference on Chemical and Biological Sciences (ICCBS 2021), 2021 11th International Conference on Chemistry and Chemical Process (ICCCP 2021) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関