

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2009

課題番号：19550042

研究課題名 (和文)

環境調和型新規有機不斉触媒を用いた含窒素複素環の不斉化学修飾反応の開発と応用

研究課題名 (英文)

Development and Application of Novel Environmentally Friendly Asymmetric Organocatalysts for the Asymmetric Chemical Modification of Nitrogen Heterocycles

研究代表者

小島 聡志 (KOJIMA SATOSHI)

広島大学・大学院理学研究科・准教授

研究者番号：70215242

研究成果の概要 (和文)：

低分子量の有機化合物の多くは、微生物など自然によって分解されるため、有機触媒は環境調和的であると言える。本研究では、新規な光学活性6員環含窒素有機不斉触媒をアミノ酸であるフェニルアラニンから合成し、炭素-炭素結合生成反応の代表的な反応の一つである Michael 付加反応に応用したところ、高エナンチオ選択的な反応を達成することができた。また、フランは合成中間体として非常に多様性があるが、非環状化合物からの非触媒的合成反応の開発に成功した。

研究成果の概要 (英文)：

Since many low molecular weight organic compounds are naturally decomposed by microorganisms and such, organic catalysts are considered environmentally friendly. In this study, a series of novel optically active nitrogen containing heterocycles were synthesized from the amino acid phenylalanine and application to the Michael addition reaction, one of the most well known carbon-carbon bond forming reactions, showed the reaction to be highly enantioselective. In addition, we have succeeded in developing a method of preparing furans, which are highly versatile as synthetic intermediates, from acyclic compounds without the use of catalysts.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

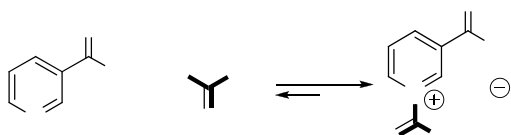
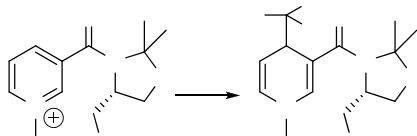
研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：Michael 付加・有機不斉触媒・キラルピペラジン・フラン・環境調和・ジアステレオ選択性

## 1. 研究開始当初の背景

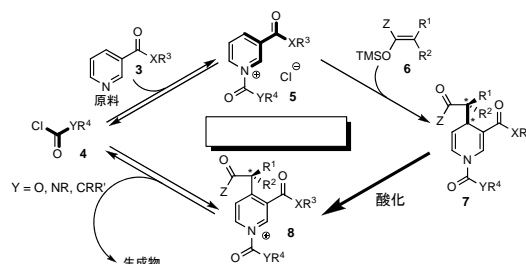
化合物 **10** に代表されるピペリジン骨格を含む天然のアルカロイドが数多く存在するため、その不斉合成は有機合成上非常に有用となる。それ故、その不斉合成の試みが数多くなされており、高エナンチオ選択的に光学活性ピペリジンを構築できている例も報告されていた。ニコチン酸はごくありふれた天然物であるが、既にピペリジン骨格を持っているにも関わらずビルディングブロックとして利用された例がほとんどなかった。そこで、ニコチン酸誘導体を触媒不斉的な化学修飾法が開発できれば、種々のアルカロイドを短工程で不斉合成できるようになると考えられた。唯一ニコチン酸誘導体を不斉反応に応用した例として、山田らによるキラル補助基を用いる系(Scheme 1)が報告されていた(*J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8184.)。この反応では、ピリジン窒素の4級化による活性化とキラル補助基のフェニル基によるカチオン-πスタッキングによる不斉場の構築を特徴としており、高いジアステレオ選択性を達成していた。



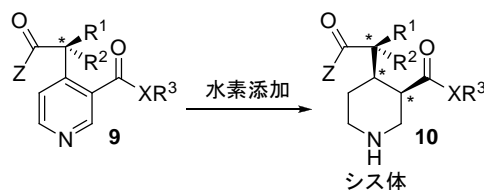
## 2. 研究の目的

ニコチン酸誘導体 **3** にハロカルボニル化合物 **4** を反応させるとピリジニウム塩 **5** との平衡反応(Scheme 2)となることは秋葉らの研究(*J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5328.)により明らかになっていた。従って、Scheme 3にあるように、この平衡を利用して、**7** に不斉を導入すれば山田らと同様にジアステレオ選択的の反応が進行して **7** を与えると考えられた。**7** のようなジヒドロピリジンは容易に酸化されてピリジン環に戻ることが知られていたため、反応系に適当な酸化剤が存在すれば、ピリジン環上に生み出された不斉点が消失してしまうものの4位の置換基に不斉の存在するピリジニウム塩 **8** が生成する。すると、平衡に

より光学活性ピリジン **9** が生成するとともに、キラルハロカルボニルが再生することになり、不斉触媒サイクルを形成させることが可能となる。生成物の **9** は、シアステレオ選択的水素添加をすることによってみ3つの不斉点をもつ **10** へと誘導できる。このように、本研究では、今までに不斉有機触媒として利用されたことのないキラルハロカルボニルを用いた光学活性な3,4-置換ピロリジンの新規不斉合成法の開発およびその天然物合成への応用を目的とすることにした。



Scheme 3



⇒ 多様な光学活性なアルカロイド

Scheme 4

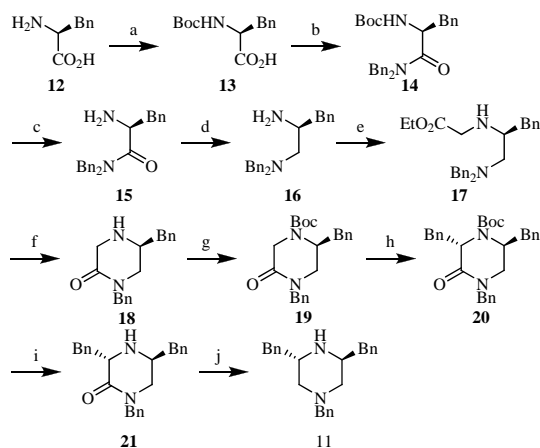
## 3. 研究の方法

研究目的の項のスキームに示す触媒サイクルが有効に働くためには、(1)「ニコチン酸誘導体 **3** とハロカルボニル化合物 **4** の組とピリジニウム塩 **5** の間の速い平衡化反応と平衡状態における **5** の適度な濃度の確保」、(2)「ピリジン環窒素の4級化によって二重に活性化された Michael 受容体である **5** に対するシリルエノラート **6** の高収率、高エナンチオ高ジアステレオ選択的付加」、(3)「ジヒドロピリジン **7** のみと効率的に反応する酸化剤の適用」の3つの要素を克服する必要があった。(1)については反応条件検討、(3)については既存の酸化剤の検討をすれば達成できると考えられたので、(2)について精査することにした。高選択性を達成するためには、触媒であるハロカルボニル化合物によって4級化された中間体において、ピリジン環の一方の面のみを効果的に遮蔽が必要であった。そこで、カチオン-π相互作用に有用であるフェニル基を有し、可能性のある

反応経路の数を減らすことができる C2 対称性を持ち、置換基の検討をするのに化学修飾がしやすい触媒候補としてキラルピペラジンを設計・合成し、それを不斉源としてもつカルバミン酸ハロゲン化物で不斉反応を検討することとした。

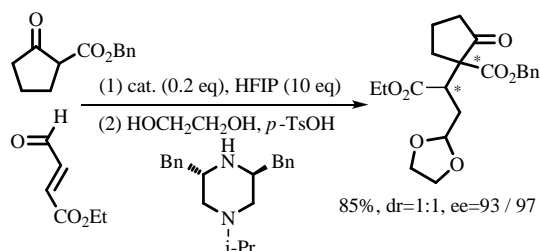
#### 4. 研究成果

種々の合成ルートや反応条件の検討を行った結果、フェニルアラニンを出発物として 11 段階全収率 53% でピペラジン **11** を合成するルートを確立することができた。(Scheme 5)



**Scheme 5.** Reagents and conditions: (a) (Boc)<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, MeOH, 50 °C, 40 min; (b) NMM, ClCO<sub>2</sub>Et, EtOAc, -15 °C; Bn<sub>2</sub>NH, rt, overnight, 89% (2 steps); (c) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 22 h, 99%; (d) BH<sub>3</sub>-SMe<sub>2</sub>, THF, rt, 2d, 99% or LiAlH<sub>4</sub>, THF, reflux, overnight, 94%; (e) EtOCOCHO, NaBH<sub>4</sub>, AcOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 3 h, 95%; (f) 5% Pd/C, H<sub>2</sub>, HCl, EtOH, rt, 2.5 h; *p*-TsOH, EtOH, reflux, 10.5 h, 89% (2 steps); (g) (Boc)<sub>2</sub>O, MeOH, 50 °C, 2 h, 85%; (h) BnBr, KHMDS, -78 °C, 3 h, 95%; (i) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 15.5 h, 99%; (j) BH<sub>3</sub>-SMe<sub>2</sub>, THF, rt, 3d, 99% or LiAlH<sub>4</sub>, THF, reflux, 11.5 h, 87%.

せっかく有機不斉触媒として可能性をもつアミン化合物が合成できたので、まずはより一般的な反応の一つである Michael 付加反応(Scheme 6)に応用できないか検討することにした。



**Scheme 6**

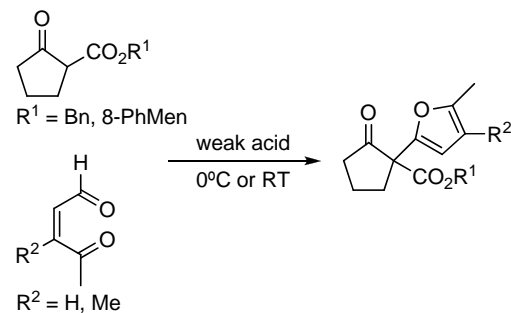
その結果、2-oxocyclopentanecarboxylic acid benzyl ester と ethyl *trans*-4-oxopent-2-enoate との反応において、ヘキサフルオロイソプロピルアルコールを添加物として用いると効率よく反応が進

むことを見出した。そこで、第 3 級アミン上の置換基の効果を検討することとした。誘導体としては **11** から 3 ステップ以内に合成できるものを種々検討したところ、*i*Pr 置換誘導体が最も良い結果を与え、0 °C での反応では、ジアステレオ選択性が出なかったものの、両ジアステレオマーのエナンチオ選択性が 93, 97% ee と非常に高いものとなった。他の  $\beta$ -ketoester についても検討したところ、反応性や選択性が若干低下するもののみならず汎用性があることが明らかとなった。

また、反応機構を明らかにするために、イミニウム中間体が形成できないシンコナルカロイド類を触媒に用いた反応の結果と比較を行ったり、Michael 付加生成物の脱炭酸実験を行った結果、Michael 受容体の面選択が行われ、触媒によって形成するイミニウム中間体を経て反応が進行することが示唆された。

このように、キラルピペラジンをを用いた有機不斉触媒 Michael 反応が高いエナンチオ選択性を発現したことから、環境調和型の不斉反応として有用性が高いと考えられる。

ところで、同じ反応を Michael 受容体として 4-oxopent-2-enal を用いたところ、*trans* 体 *cis* 体のいずれを用いた場合でもアミンが存在する場合は、同様の Michael 付加反応が進行し、アミンが存在しない条件で *cis* 体を用いた場合は、定量的に 2 位に第 4 級炭素置換基を有するフランが形成することというアミンの有無のみによる反応の特異性が見出された。



**Scheme 7**

反応条件を詳細に検討した結果、ヘキサフルオロイソプロピルアルコールや安息香酸のような弱酸によって反応が促進され、リン酸や硫酸などの強酸存在下では、分解反応などによってフランが得られないことが判明した。また、アミンなどの求核種が *cis*-4-oxopent-2-enal を容易に異性化させるために、それらの存在下ではフラン化反応が進行しないことが見出された。

キラルな弱酸を用いれば不斉触媒反応が進行すると考え、種々検討してみたが、不斉が誘起されなかった。そこで、Michael 供与体の方の ester にキラル補助基を種々

導入して検討したところ，8-phenylmenthyl alcohol 誘導体を用いた場合に，最高で95% deという非常に高いジアステレオ選択性が発現することが見出された。他のドナーについても検討したところ，同様の高いジアステレオ選択性となった。

これはフランの2位に不斉第4級炭素を導入できた初めての例であり，金属などを用いずとも不斉誘導が達成できたということで，環境調和型新反応として幅広い応用が期待される。

以上のように，キラルハロカルボニルという今までに報告例のない新しい種類の環境調和型有機触媒の展開を目指して研究を開始したが，その目的反応を検討するまでは至らなかった。しかし，その反応の候補となる触媒の合成検討の過程において，(1) 環境調和型高エナンチオ選択的不斉 Michael 反応の開発，(2) 環境調和型フラン形成反応の開発および不斉反応への展開という2つの新しい反応系を確立することができ，有用な研究成果が得られたと結論づけることができる。本来の目的反応についても，今後の展開が期待できると考えられる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計6件)

- (1) Alkylaluminum of Arylacetylene Catalyzed by Zirconocene Catalysts Supported on Solid Materials. R. Takagi, N. Igata, K. Yamamoto, and S. Kojima. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2010**, *321*, 71-76. (査読あり)
- (2) Stereoselective Synthesis of a Novel Chiral Piperazine. S. Kojima, T. Chabayashi, Y. Umeda, A. Iwamoto, K. Tanabe, and K. Ohkata. *Heterocycles*, **2008**, *75*, 1493-1501. (査読あり)
- (3) Stereospecific Pseudorotation of Diastereomeric Anti-Apicophilic Spirophosphoranones: A Novel Stereochemical Transformation Involving 10-P-5 Phosphoranones. S. Kojima, M. Nakamoto, and K.-y. Akiba, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 1715-1722. (査読あり)
- (4) Stereomutation and Experimental Determination of the Relative Stability of Diastereomeric O-Equatorial Anti-Apicophilic Spirophosphoranones. X.-D. Jiang, S. Matsukawa, H. Yamamichi, K.-i. Kakuda, S. Kojima, and Y. Yamamoto, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 1392-1405. (査読あり)
- (5) Studies on Ring-Closing Metathesis for the 11 Membered Ring System for the

Synthesis of Daphnezomine C. K. Tanabe, A. Fujie, N. Ohmori, Y. Hiraga, S. Kojima, and K. Ohkata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 1597-1604. (査読あり)

(6) Synthesis and Application of a Bidentate Ligand Based on Decafluoro-3-phenyl-3-pentanol: Steric Effect of Pentafluoroethyl Groups on the Stereomutation of O-Equatorial C-Apical Spirophosphoranones. X.-d. Jiang, K.-i. Kakuda, S. Matsukawa, H. Yamamichi, S. Kojima, and Y. Yamamoto, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 314-323. (査読あり)

[学会発表] (計41件)

- (1) Triana Widiandi, リン酸モノエステル基を有するホモプロリン誘導体を触媒とした不斉マイケル反応，日本化学会第90回春季年会，2010年3月26-29日，東大阪（大阪府）
- (2) 國西 剛基，新規有機触媒ホモプロリンメチルエステル誘導体の合成と不斉アルドール反応への適用，日本化学会第90回春季年会，2010年3月26-29日，東大阪（大阪府）
- (3) 小坂 有史，光学活性β-アミノグアニジンの合成と反応，日本化学会第90回春季年会，2010年3月26-29日，東大阪（大阪府）
- (4) 有村 淳也，新規5配位リン試剤を利用した高Z-選択的オレフィン合成，日本化学会第90回春季年会，2010年3月26-29日，東大阪（大阪府）
- (5) 小坂 有史，Chiral C<sub>2</sub>-Symmetric Piperazines as Efficient Catalysts for the Michael Reaction, The 12<sup>th</sup> Kyushu International Symposium on Physical Organic Chemistry, 2009年12月15-18日，福岡（福岡県）
- (6) 指原 慶彰，Diastereoselective Synthesis of Furans Bearing a Chiral Quaternary Stereocenter, The 12<sup>th</sup> Kyushu International Symposium on Physical Organic Chemistry, 2009年12月15-18日，福岡（福岡県）
- (7) 有村 淳也，5配位リン試薬を用いた選択的 Wittig 反応，第20回基礎有機化学討論会，2009年9月28-30日，桐生（群馬県）
- (8) 小島 聡志，Highly Z-Selective Olefination from Aldehyde Adducts of Silylacetates, Catalyzed by DBU, 41<sup>st</sup> National Organic Chemistry Symposium, 2009年6月7-11日，Boulder（アメリカ）
- (9) Triana Widiandi, リン酸モノエステル基を有するホモプロリン誘導体の合成および不斉マイケル反応への応用，日本化学会第89回春季年会，2009年3月27-30日，船橋（千葉県）
- (10) 國西 剛基，ホモプロリンメチルエステル誘導体の合成と不斉有機触媒能に関する

研究, 日本化学会第 89 回春季年会, 2009 年 3 月 27-30 日, 船橋 (千葉県)

(11) 小坂 有史, キラルアミン類を触媒に用いた不斉マイケル反応の検討, 日本化学会第 89 回春季年会, 2009 年 3 月 27-30 日, 船橋 (千葉県)

(12) 井形 直央, ジルコノセン触媒を用いたメチルアルミニウム化反応におけるヘテロ原子の影響, 日本化学会第 89 回春季年会, 2009 年 3 月 27-30 日, 船橋 (千葉県)

(13) 指原 慶彰, 2 位に不斉 4 級炭素を有するフランの不斉合成, 日本化学会第 89 回春季年会, 2009 年 3 月 27-30 日, 船橋 (千葉県)

(14) 宮内 拓也, *Asymmetric Synthesis of Multi-Functionalized Cyclopropanes with Chemically*

*Modified Cinchona Alkaloids*, 第 5 回ナノ・バイオ・インフォ化学シンポジウム, 2008 年 12 月 13,14 日, 東広島 (広島県)

(15) 岡 祐児, キラルジメチルアミノピリジン誘導体の合成と反応, 第 38 回複素環化学討論会, 2008 年 11 月 21-23 日, 福山 (広島県)

(16) 宮内 拓也, キニンおよびシンコニジン誘導体を触媒として用いた不斉シクロプロパン化反応, 第 38 回複素環化学討論会, 2008 年 11 月 21-23 日, 福山 (広島県)

(17) 岡 祐児, キラルジメチルアミノピリジン誘導体の合成と反応, 2008 年日本化学会西日本大会, 2008 年 11 月 15,16 日, 長崎 (長崎県)

(18) 宮内 拓也, マイケル付加を経る有機触媒シクロプロパン化反応, 2008 年日本化学会西日本大会, 2008 年 11 月 15,16 日, 長崎 (長崎県)

(19) 國西 剛基, ホモプロリンメチルエステル誘導体による不斉アルドール反応の検討, 2008 年日本化学会西日本大会, 2008 年 11 月 15,16 日, 長崎 (長崎県)

(20) 指原 慶彰, 2 位に不斉四級炭素を有するフラン環の立体選択的構築に関する研究, 第 19 回基礎有機化学討論会, 2008 年 10 月 3-5 日, 大阪 (大阪府)

(21) 井形 直央, ジルコノセン触媒を用いたアルキルアルミニウム化反応における助触媒の効果, 第 57 回高分子討論会, 2008 年 9 月 24-26 日, 大阪 (大阪府)

(22) 指原 慶彰, 2 位に不斉四級炭素を有するフラン環の立体選択的構築に関する研究, 第 24 回若手化学者のための化学道場, 2008 年 9 月 11-12 日, 徳島 (徳島県)

(23) 國西 剛基, *Synthesis and Application of Proline-based Asymmetric Organocatalysts for Enantioselective Aldol Reactions*, Third International Conference on Advanced Organic

*Synthesis Directed toward the Ultimate Efficiency and*

*Practicability*, 2008 年 5 月 26-27 日, 大津 (滋賀県)

(24) 指原 慶彰, *Diastereoselective Synthesis of Furans with a Quaternary Stereocenter at the 2-Position*, Third International Conference on Advanced Organic

*Synthesis Directed toward the Ultimate Efficiency and*

*Practicability*, 2008 年 5 月 26-27 日, 大津 (滋賀県)

(25) 宮内 拓也, 化学修飾したシンコナルカロイドを触媒とする不斉シクロプロパン化反応, 日本化学会第 88 回春季年会, 2008 年 3 月 26-30 日, 東京

(26) 岡 祐児, キラルな環状アミン触媒を用いた不斉アシル化反応の検討, 日本化学会第 88 回春季年会, 2008 年 3 月 26-30 日, 東京

(27) 國西 剛基, ホモプロリンメチルエステル誘導体の合成と不斉有機触媒能に関する研究, 日本化学会第 88 回春季年会, 2008 年 3 月 26-30 日, 東京

(28) Triana Widianti, リン酸基を有するホモプロリン誘導体の合成と不斉有機触媒能の検討, 日本化学会第 88 回春季年会, 2008 年 3 月 26-30 日, 東京

(29) 指原 慶彰, 2 位に不斉四級炭素を有するフラン環の立体選択的構築に関する研究, 日本化学会第 88 回春季年会, 2008 年 3 月 26-30 日, 東京

(30) Triana Widianti, リン酸基を有するプロリン誘導体の合成と不斉有機触媒能に関する研究, 第 4 回ナノ・バイオ・インフォ化学シンポジウム, 2007 年 12 月 1,2 日, 東広島 (広島県)

(31) 岩本 明久, 新規不斉有機触媒の合成とその応用, 第 4 回ナノ・バイオ・インフォ化学シンポジウム, 2007 年 12 月 1,2 日, 東広島 (広島県)

(32) 榊原 裕, カロテノイド, アスタキサンチンの熱異性化における溶媒効果と異性化機構, 第 51 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, 2007 年 11 月 10-12 日, 長浜 (滋賀県)

(33) 中川 玲, *Peterson* 試薬とアルデヒドとのアルドール付加体における高選択的 *syn* 脱離反応, 2007 年日本化学会西日本大会, 2007 年 11 月 10,11 日, 岡山 (岡山県)

(34) 岩本 明久,  $C_2$  対称キラルピペラジンをブレンステッド塩基として用いた不斉 Michael 反応への応用, 2007 年日本化学会西日本大会, 2007 年 11 月 10,11 日, 岡山 (岡山県)

(35) 岩本 明久, 環状キラルアミンを用いた不斉 Michael 反応への応用と展開, 第 37 回

複素環化学討論会, 2007年10月17-19日,  
長野(長野県)

(36) 宮内 拓也, シンコニジンおよびその誘  
導体を触媒として用いた不斉シクロプロパ  
ン化反応の検討, 第24回有機合成セミナー,  
2007年9月12-14日, 淡路(兵庫県)

(37) 宮内 拓也, シンコナルカロイド誘導  
体を触媒とした不斉シクロプロパン化反応  
の検討, 第23回若手化学者のための化学道  
場, 2007年9月6,7日, 東広島(広島県)

(38) 岩本 明久, 新規ピペラジン化合物を用  
いた Michael 反応への応用と展開, 第23回  
若手化学者のための化学道場, 2007年9月  
6,7日, 東広島(広島県)

(39) 中川 玲, Mechanistic Studies on the  
Peterson Reaction using Intermediate  
Models, 第3回分子情報ダイナミクス研究会,  
2007年8月30,31日, 大阪(大阪府)

(40) 榊原 裕, 溶媒効果を用いたアスタキ  
サンチンの異性化の反応メカニズム, 第  
3回分子情報ダイナミクス研究会, 2007年8  
月30,31日, 大阪(大阪府)

(41) Satoshi Kojima, Asymmetric Michael  
Addition with Chiral Piperazines as  
Catalysts, International Conference on  
Asymmetric Organocatalysis, 2007年5月  
28,29日, 大津(滋賀県)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小島 聡志 (KOJIMA SATOSHI)  
広島大学・大学院理学研究科・准教授  
研究者番号: 70215242

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし