

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 9 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590010

研究課題名（和文） α -ヘテロ原子効果を利用した高活性有機触媒の開発と不斉 Biginelli 反応への応用研究課題名（英文） Development of high performance organocatalyst using α -hetero atom effects and its application to enantioselective Biginelli reaction

研究代表者

鈴木 一郎 (SUZUKI ICHIRO)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：40294714

研究成果の概要（和文）：ヒドラジン、ヒドラジド型不斉有機触媒を用いた不斉 Biginelli 反応に関して検討を行った。ピラゾリジン塩酸塩が高活性を示したことから、これを元にアザプロリン型不斉触媒を合成し、Biginelli 反応に応用した。しかしながら、ピラゾリジンに比べ、触媒活性が大きく低下したほか、不斉収率は低いことが解った。このほかにジアミイミダゾリノン、アミノオキサゾリジン型触媒を検討した。これらの触媒は Diels-Alder 反応においては高活性を示し、不斉収率も極めて高かった。

研究成果の概要（英文）：We investigated enantioselective Biginelli reactions using hydrazine- and Hydrazide-based organocatalyst. We found that a chiral pyrazolidine-based catalyst showed only low efficiency, whereas parent pyrazolidine showed high catalytic performance. We further developed diamino oxazolidinone type organocatalysts and found that these catalysts showed high efficiency in enantioselective Diels-Alder reactions.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：Biginelli 反応、有機触媒、不斉 Diels-Alder 反応、 α -ヘテロ原子効果

1. 研究開始当初の背景

近年、非金属型低分子量の触媒である有機触媒が注目されている。有機触媒はその触媒作用によって、いくつかのグループに分類できる。キラル二級アミンを基本とした有機触媒の代表例として(S)-Proline が挙げられるが、その他にもプロリノール誘導体、イミダゾリジン誘導体等が有機触媒として報告

されている。これらの有機触媒は優れた特徴を持ちながらも、「実用性」の点で問題が多い。有機触媒の反応ではキラル二級アミンとカルボニル化合物からエナミン、イミニウムイオンが生成する段階が律速段階となる（図1参照）。そのため、(1)基質がアルデヒド、反応性の高いケトンに限定される、(2)反応時間も24時間を越えるものが非常に多い、

といった点で改良の必要がある。しかしながらピロリジンを母核とする触媒を用いる限りは、触媒活性の大幅な向上は期待できない。我々は、この限界を打破するために α -ヘテロ原子効果（以下 α 効果と略記する）によって活性化され求核剤（以下 α 求核剤と略記する）、すなわちヒドラジン類、ヒドロキシルアミン類を基本とする有機触媒の開発を着想した。

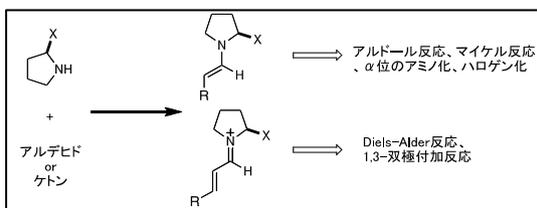


図1 キラル二級アミンとカルボニル化合物からのエナミン、イミニウムイオン生成

(S)-Proline を不斉触媒として用いる分子内アルドール反応は 1970 年代初頭に既に報告されているが、約 30 年間、ほとんど注目されなかった。2000 年に B. List 等が (S)-Proline が分子間アルドール反応を効率よく触媒する事を報告して以降、キラル二級アミン類を有機触媒として用いる触媒的不斉合成反応の研究が爆発的に進展した。我々のグループでは近年、高効率ビギネリ反応の開発に取り組んでいる。ビギネリ反応はアルデヒド、尿素、アセト酢酸エチルをワンポットで縮合させる事によりジヒドロピリミジンを一気に合成する反応である。ジヒドロピリミジノンには高い薬理活性を持つものが多く存在する事からその効率的な合成が、不斉合成を含め近年盛んに研究されている。しかしながら、この反応を効率よく促進する有機触媒は未だ報告されていない。汎用されているピロリジン型の有機触媒はあまり有効に作用しない事が報告されている他、2008 年に Feng 等から 4-ヒドロキシプロリン誘導体が不斉触媒としてビギネリ反応を触媒する事が報告されたが、反応には 6 日を要しており、改良の余地が十分残されている。我々はこの点に着目し、種々のヒドラジン類を合成し、その触媒活性を検討したところ、ピラゾリジン二塩酸塩が非常に高い触媒活性を有する事を明らかにした (図 2 参照)。

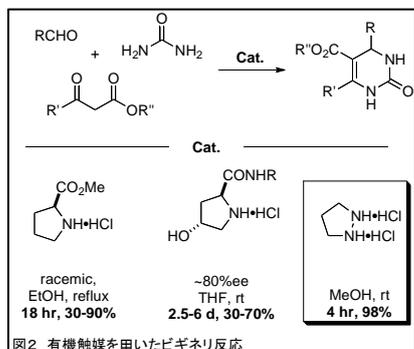


図2 有機触媒を用いたビギネリ反応

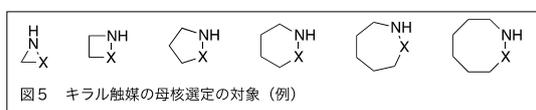
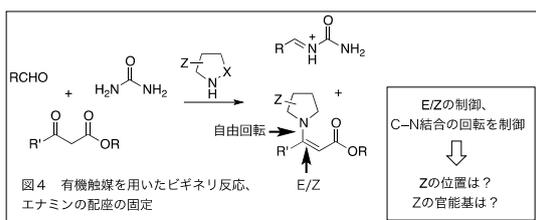
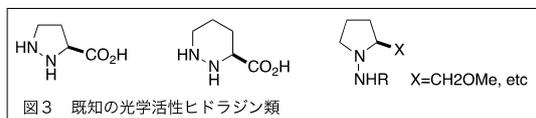
2. 研究の目的

本研究では、キラル α 求核剤を有機触媒として用いた不斉ビギネリ反応の開発を目的としている。 α 効果により活性化されたヒドラジン類は対応するアミン類よりも高い求核性を示すとされているが、この効果の起源に関しては今のところ諸説が提案されているものの、確定的な説明はなされていない。従って、どのような分子構造のときに α 効果が極大化するかを予想するのは困難である。そこで、まず α 効果が極大化する、すなわち触媒活性が最大となるような分子構造を実験的に明らかにした上で、不斉触媒のベースとなる母核を決定する。次にこの母核の「どの位置」に「どのような化学修飾」を施せば効率的な不斉触媒としてビギネリ反応を促進できるかを明らかにする。 α 効果の強度と分子構造の関連を分子軌道計算等を用いて検討し、実験結果に基づき選定した上記母核の妥当性を理論面から検証しつつ、 α 効果を極大化する分子構造上の因子を明らかにする。ビギネリ反応では、有機触媒はアセト酢酸エチルと反応して、エナミンを生成する。このエナミンが尿素とアルデヒドから生成したアシルイミニウムイオンに付加し、環化、触媒の脱離が順次進行しジヒドロピリミジノンが生成する。では、ピラゾリジンとプロリンの触媒能の差はどの過程で生じるのであろうか。この点を分光学的手法を用いて反応を詳細に追跡する事により明らかにし、ピラゾリジンを母核としたより汎用性が高いキラル触媒の分子設計指針を確立する。

3. 研究の方法

(1) ヒドラジン類で入手容易、または短工程で合成可能な光学活性体は限られている事から、まず既知の光学活性ヒドラジンであるアザプロリン、ピペラジン酸、N-アミノプロリン類を中心に、さらに修飾を加えた化合物のビギネリ反応における不斉誘導の効率を調査する (図 3 参照)。今まで検討した化合物の中では、ピラゾリジン二塩酸塩が最も高い触媒活性を示したので、ピラゾリジンを母核としたキラル触媒の開発を検討する (図 4 参照)。有機触媒によるビギネリ反応では、二級アミンとアセト酢酸エチルから生成するエナミンと、アルデヒドと尿素から生成するN-アシルイミニウムイオンが反応する段階で不斉炭素が生じる。このエナミンは配座の自由度が非常に高いために反応点近傍の不斉環境を固定する事が高度な不斉誘導には必須となる。これを達成するために、どの位置にどのような置換基 Z を導入すれば良いかを明らかにする。また X についても配座の固定に関与出来るような置換基の導入を検討し、最適なものを選定する。この検討と平行して、N-N 結合、N-O 結合を持つ環状化合

物の中から、ピラゾリジンと同程度かそれ以上の触媒活性を有する化合物の探索を行う。ジアジリジン、ジアゼチジン、1,2-ピペラジン、1,2-ジアゼパン、及びそれらの酸素アナログ、イソキサゾリジン等がビギネリ反応の触媒として使用できるかどうかを中心に検討を加える (図5参照)



4. 研究成果

(1) α -ヘテロ原子効果と触媒活性

研究開始当初、この効果によってヒドラジン型、ヒドラジド型触媒は高活性を示すのでは無いかと考え研究を進めてきたが、結果としてこの効果による求核性の増大が触媒の活性につながっていることを検証することはできなかった。Diels-Alder 反応の綱目で詳述するが、求核性の増大よりもむしろ、隣接窒素原子の電気陰性度により窒素原子の塩基性が低下し、その結果触媒部位の脱離性が向上したことによる触媒再生過程の加速がより深く触媒活性に関与していることが解った。そこで、環状ヒドラジンの員数を変化させたときの窒素原子の塩基性(気相状態)を分子軌道計算により求めたが員数の変化による窒素原子の塩基性の変化は、不規則であり、実験結果を再現することはできなかった。

(2) 不斉ビギネリ反応

合成したキラルヒドラジン、ヒドラジドを用いた、不斉ビギネリ反応を検討したが、良好な不斉収率を得るには、至らなかった。ここで興味深いことは、ピラゾリジンを職場として用いた場合、エナミンが速やかに生成したのに対し、置換ピラゾリジンではエナミンの生成速度が大きく低下し、ほとんど触媒活性を示さなかった。その他にもアミノピロリジン、アミノプロリノールを触媒として用いた検討も行ったが、これらを用いた場合も反応速度はきわめて遅く、不斉収率も 10% を超えることは無かった。

(3) 不斉 Diels-Alder 反応

3-アミノオキサゾリジノン **1a-c**、1,3-ジアミノイミダゾリジノン **2** が Diels-Alder 反応 (DA 反応) を効率よく触媒する事を見いだしたので報告する。**1, 2** を触媒として用い、シクロペンタジエンとシナナムアルデヒドの DA 反応を検討した (Table 1)。いずれの触媒を用いた場合もジアステレオ選択性はほとんど見られなかったものの、反応は速やかに進行した。特に **1a** を用いた場合、反応は 30 分と短時間で終了した。エナンチオ選択性についてみて見ると、**2** を用いた場合が最も高く、61% ee で *endo* 体が得られた (entry 4)。ここで、酸を 30 mol%まで増量すると、*endo* 体のエナンチオ選択性は 78% ee まで向上した (entry 5)。さらに反応温度を -22°C まで下げると、85% ee で生成物が得られた (entry 6)。溶媒に IPA を用いると、反応速度の低下が見られたものの選択性は 89% ee まで向上した (entry 7)。次に、他の不飽和アルデヒドを用いた反応を検討したところ、MeOH、IPA に対する溶解度が低いアルデヒドでは全く反応が進行しなかった事から、さらに溶媒の検討を行なった (Table 2)。その結果、DCM、トルエンといった非極性溶媒中では中間体のヒドラゾニウムイオンが析出するために、反応が遅くなった他、エナンチオ選択性も 80% ee 以下であった (entries 1, 2)。極性溶媒中ではより反応は速やかに進行し、DMF 中では 0°C 、4 時間で反応は完結し、89% ee で *endo* 付加体を与えた (entries 4, 5)。そこで DMF を溶媒として用い、種々の不飽和アルデヒドとシクロペンタジエンの Diels-Alder 反応を検討した (Table 3)。その結果いずれの不飽和アルデヒドを用いた際も **2** は効率よく反応を促進し、付加体を与える事が分かった。

Table 1. DA reactions between cinnamaldehyde and cyclopentadiene in the presence of hydrazide catalysts

Entry	Cat.	T ($^{\circ}\text{C}$)	t (h)	Yield (%)	<i>endo</i> : <i>exo</i>	<i>endo</i> ee (%) ^f
1	1a	rt	0.5	91	44:56	14 (15) ^g
2	1b	rt	2.5	86	44:56	53 (42) ^g
3	1c	rt	1.5	83	45:55	56 (39) ^g
4	2	rt	0.9	86	49:51	61 (53)
5 ^a	2	rt	0.5	83	51:49	78 (72)
6 ^a	2	-22	1.0	77	57:43	85 (76)
7 ^{a,b}	2	-22	2.5	80	51:49	89 (80)

a) 30 mol% of HCl was used. b) The reaction was carried out in IPA affording adducts as diisopropyl acetals. c) Values in parentheses indicated %ee of an *exo* isomer. d) 4*R* isomer was obtained.

Table 2. DA reactions between cinnamaldehyde and cyclopentadiene.

Entry	Solvent	t (h)	Yield (%)	<i>endo</i> : <i>exo</i>	<i>endo</i> ee (%)
1	DCM	2.5	95%	54:46	78 (72)
2	Toluene	5.0	78%	55:45	77 (73)
3	CH_3CN	0.7	89%	58:42	77 (69)
4	DMF	0.8	88%	54:46	85 (73)
5	DMF ^a	4.0	80%	55:45	89 (78)
6	Water	12	92%	46:54	40 (44)

a) The reaction was carried out at 0°C .

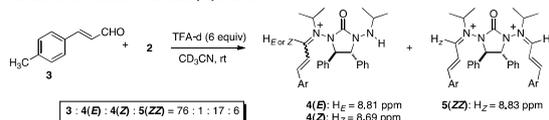
この反応を $^1\text{H-NMR}$ 測定を用いて追跡したところ、2種類のイミニウムイオンが観測され

Table 3. Catalyzed-DA reactions of various α,β -unsaturated aldehydes.

Entry	R	T (°C)	t (h)	Yield (%)	endo:exo	endo ee (%)
1	4-MeO-Ph	rt	9	86	44:56	81 (73)
2	2-MeO-Ph	rt	1.5	91	55:45	81 (71)
3	4- <i>i</i> -Pr-Ph	0	24	27	51:49	82 (71)
4	4- <i>i</i> -Pr-Ph	rt	1.5	73	51:49	83 (68)
5	4-NO ₂ -Ph	0	<2.0	97	59:41	90 (80)
6	4-Br-Ph	0	2.6	92	55:45	86 (78)
7	Me	0	2	85	63:37	78
8	<i>n</i> Pr	0	4.5	85	59:41	80 (74)

た。比率をみると、2つの触媒中心がイミニウムイオンになった物の方が生成量が少ないことが解った。ここで、イミニウムイオンの混合物にシクロペンタジエンを加えたところ、イミニウムイオン5は速やかに消費されたのに対し4は一定量が常に観測された。また、Diels-Alder付加体のイミニウムイオンは全く観測されなかったことから、この反応においては、イミニウムイオンの生成よりも付加体が加水分解され、触媒が再生される過程の方が早く進行すると推測される。これは、当初我々が期待していたこととは異なる結果である。

Scheme 1. NMR studies of intermediary hydrazonium ions



(4) 今後の展望

α -ヘテロ原子効果が本触媒の高活性に直接関係しているか否かを明らかにすることはできなかったが、これらの検討を通して、ヒドラジン、ヒドラジドを触媒として用いる場合には、求核性と同時に触媒自体の脱離性の高さ、すなわち、塩基性の低さも活性に大きく結びついていることを明らかにすることができた。また、触媒分子の求核性と α -ヘテロ原子効果との関連を分子軌道計算などを用いて検討したが、気相状態の計算では、十部な定量的解析ができないことがわかった。この点に着いては今後、適切な溶媒系モデルを選定し、溶液状態での計算を行う必要があると考えている。また、触媒開発の視点からは、これまではあまり注目されていなかった、触媒分子の再生速度が重要であることが、本研究で明らかになったことから今後は、この知見をもとによりこう高率な触媒の開発に取り組むたいと考えている。

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1件)

1. I. Suzuki, M. Ando, A. Hirata, K. Takeda, "A novel hydrazide type organocatalyst for enantioselective Diels-Alder reactions", *Organic & Biomolecular*

Chemistry, 査読あり、2011(9), 3033-3040 [学会発表] (計19件)

1. 鈴木 一郎, 新規アミノオキサゾリジノン型不斉有機触媒を用いた不斉付加環化反応に関する研究, 日本薬学会第132年会, 平成24年3月29日(札幌)
2. 鈴木 一郎, ジアミノイミダゾリジノン型触媒を用いたDiels-Alder反応における不斉発現機構の解明, 日本薬学会第132年会, 平成24年3月29日(札幌)
3. 鈴木 一郎, 新規アミノオキサソ・リシノン型不斉有機触媒の開発、不斉Diels-Alder反応への応用, 第50回中国四国支部学術大会, 平成23年10月12日(高松)
4. 鈴木 一郎, アミノイミダゾリジノン型触媒を用いた不斉Diels-Alder反応の開発および不斉発現機構の解明, 第50回中国四国支部学術大会, 平成23年10月12日(高松)
5. 鈴木 一郎, ヒドラジド型有機触媒を用いた不斉Diels-Alder反応—酸助触媒の最適化—, 日本薬学会第131年会, 2011年3月29日(静岡)
6. 鈴木 一郎, ヒドラジド型高速不斉有機触媒を用いた不斉付加環化反応—反応機構に関する研究—, 日本薬学会第131年会, 2011年3月29日(静岡)
7. 鈴木 一郎, 新規アミノオキサソ・リシノン型不斉有機触媒の開発、不斉Diels-Alder反応への応用, 第49回中国四国支部学術大会, 平成22年11月6日(鳥取)
8. 鈴木 一郎, ヒドラジド型高速不斉有機触媒を用いた不斉付加環化反応—イミニウムイオン中間体の¹H NMRを用いた立体配座解析—, 第49回中国四国支部学術大会, 平成22年11月6日(鳥取)
9. 鈴木 一郎, ヒドラジド型高速不斉有機触媒を用いた不斉Diels-Alder反応の開発, 第40回複素環化学討論会, 2010年10月14日(仙台)
10. 鈴木 一郎, ヒドラジド型高速不斉有機触媒を用いた不斉付加環化反応の反応機構に関する研究, 第40回複素環化学討論会, 2010年10月14日(仙台)
11. 鈴木 一郎, ヒドラジド型高速不斉有機触媒を用いた不斉付加環化反応の反応機構に関する研究, 第36回反応と合成の進歩シンポジウム, 2010年10月14日(名古屋)
12. 鈴木 一郎, クリーンで実用的な触媒を目指して, 日本薬学会第130年会講演ハイライト, 2010年3月29日(岡山)
13. 鈴木 一郎, ジアミノイミダゾリジノン型有機触媒を用いた不斉1,3-双極子付加環化反応の開発, 日本薬学会第130年

- 会, 2010年3月29日(岡山)
14. 鈴木 一郎, キラルジアミノイミダゾリジノン誘導体を触媒として用いる不斉 Diels-Alder 反応, 日本薬学会第 130 年会, 2010年3月29日(岡山)
 15. 鈴木 一郎, キラルジアミノイミダゾリジノン誘導体を触媒として用いる不斉 Diels-Alder 反応, 日本薬学会第 130 年会, 2010年3月29日(岡山)
 16. 鈴木 一郎, Hydradize-Catalyzed Enantioselective Diels-Alder Reactions, 11th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-11), 2009年11月11日(京都)
 17. 鈴木 一郎, 新規ヒドラジド触媒を用いる不斉 Diels-Alder 反応, 第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2009年11月16日(金沢)
 18. 鈴木 一郎, N,N-ジアミノイミダゾリジノン型触媒を用いる不斉 Diels-Alder 反応, 第 48 回中国四国支部学術大会, 2009年11月7日(鳥取)
 19. 鈴木 一郎, ヒドラジド型有機触媒を用いた不斉 1,3-双極子付加環化反応の開発, 第 48 回中国四国支部学術大会, 2009年11月7日(鳥取)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 一郎 (SUZUKI ICHIRO)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・
准教授

研究者番号: 40294714

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: