

## 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31日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22750084

研究課題名（和文） 動的不斉有機触媒の新展開と特性解明

研究課題名（英文） Development of Dynamic Asymmetric Organocatalysis and Their Mechanistic Studies.

研究代表者

五月女 宜裕 (SOHTOME YOSHIHIRO)

独立行政法人理化学研究所・袖岡有機合成化学研究室・研究員

研究者番号：50431888

研究成果の概要（和文）：

1,3-ジアミン型グアニジン/ビスチオウレア触媒を創製し、ニトロオレフィン類を基質として用いる触媒的不斉1,4付加反応の開発を行った。その結果、1) フェノール類のFriedel-Crafts (F-C) 反応及び2) ホスファマイケル反応を開発することができた。反応機構の解析も行い、F-C反応では活性化エントロピー項単独で ( $\Delta\Delta S^\ddagger > 0$ ,  $\Delta\Delta H^\ddagger \approx 0$ )、立体選択性が制御されることを明らかとした。一方、ホスファマイケル反応では、反応溶媒を適切に選択することで触媒の自己集合様式を調節できることも示した。

研究成果の概要（英文）：

We have designed and developed 1,3-diamine-tethered guanidine/bisthiourea organocatalysts for catalytic asymmetric 1,4-additions including 1) Friedel-Crafts alkylation of phenols and 2) phospho-Michael reactions. Kinetic analyses using Eyring plots uncovered that differences in the activation entropies ( $\Delta\Delta S^\ddagger$ ) play a principal role in the stereodiscrimination of the developed F-C reactions. We also found that, in the phospho-Michael reactions, either the monomeric or oligomeric active species of the catalyst can be utilized depending on the solvent system.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：有機触媒、不斉合成、水素結合、エントロピー、マイケル反応、フェノール

## 1. 研究開始当初の背景

社会的需要の高い複雑な低分子化合物を効率的に合成するためには、反応の促進、高度な立体制御、幅広い基質一般性、更には耐久性を併せ持つ不斉分子触媒の創製が重要となる。なかでも有機触媒は、金属触媒や酵

素とは異なる特徴を有しており、第三の不斉触媒として近年活発に研究が展開されている。

従来の不斉有機触媒設計では、結合形成反応過程において強固な不斉反応場を構築することを目的に、構造自由度が小さい不斉源

が用いられてきた。一方、入手可能な限られたキラル源を用いて、低分子化合物の構造的多様性を追求するためには、不斉触媒が形成する三次元空間をデザインする新手法の創出が鍵を握ると考えられる。そこで我々は、反応条件にตอบสนองして多彩な不斉空間を形成することができる柔軟な触媒反応場の構築を目指し、「鎖状構造」を有するグアニジン/ビスチオウレア触媒の開発研究に取り組んできた。本研究では、この鎖状触媒骨格の構造展開に基づく新規鎖状触媒の創製とそれを用いる新規立体制御法の創出を行った。

## 2. 研究の目的

我々は、これまでに、1,2-ジアミン型グアニジン/ビスチオウレア触媒を用いる触媒的不斉 1,2-付加反応の開発研究を報告している。また最近、溶媒依存性のエナンチオ多様性マンニヒ型反応の開発を行い、反応溶媒を選択することで触媒が形成する不斉空間を逆転できることを示した。また、この立体選択性の識別には、触媒と基質の結合力の指標であるエンタルピー項 ( $\Delta\Delta H^\ddagger$ ) に加え、系の乱雑さの指標であるエントロピー項 ( $\Delta\Delta S^\ddagger$ ) も重要な役割を果たすことも見出した。そこで、新たに見出したエントロピー項 ( $\Delta\Delta S^\ddagger$ ) の効果がより鮮明に現れる触媒システムの構築を目指し、更に構造的に柔軟な 1,3-ジアミン構造を有する触媒 **2** ( $n = 2$ ) の創製とそれを用いる触媒的不斉 1,4-付加反応の開発を行った (Figure 1)。

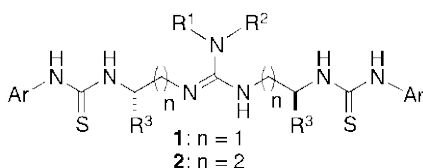


Figure 1. The structures of **1** and **2**.

## 3. 研究の方法

本研究では、以下の戦略で研究を進めた。

### i) 触媒ライブラリーの構築

1,3-ジアミン型触媒は新規触媒であり、反応のスクリーニング、反応条件の最適化を効率的に行うためには質の高い触媒ライブラリーの構築が必要不可欠である。また、これらの触媒構造展開により得られる構造活性

相関研究は、反応機構の研究でも重要な役割を果たす。そこで、第一に触媒の合成法の検討を行った。

### ii) 反応のスクリーニング

新規 1,3-ジアミン型グアニジン/ビスチオウレア触媒を用いる不斉 1,4-付加反応を開発するにあたり、ニトロオレフィン類を求電子剤として用いることを計画した。触媒中のグアニジニウム官能基が求核的アニオンを、チオウレア官能基がニトロ基をそれぞれ選択的に認識することで、反応性の向上と選択性が制御できると期待した。

### iii) 反応条件の最適化

系中で様々な局所安定状態をとると考えられる 1,3-ジアミン型グアニジン/ビスチオウレア触媒を用いて、高いエナンチオ選択性を実現するためには、触媒を取り囲む環境のチューニングが必須である。溶媒や反応温度等の外部因子の精査を行い、その不斉収率への影響について検討した。

### iv) Eyring プロットを指標とした触媒構造活性相関

最適条件下、詳細な触媒構造活性相関研究を行うことで、その立体識別段階において、活性化エントロピー項 ( $\Delta\Delta S^\ddagger$ ) の効果を引出すために必要な触媒構造の同定を行った。

### v) 自己集合様式の検討

単一の触媒を用いて多彩な不斉空間をデザインするためのオプションとして、反応系中で自己集合様式を調節する手法の開発も検討した。

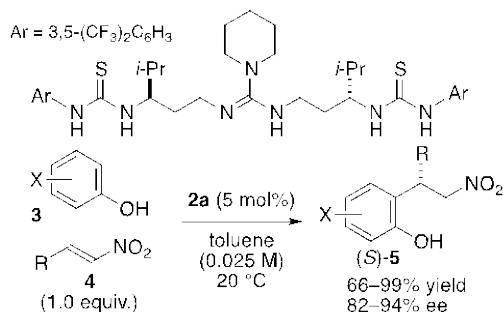
## 4. 研究成果

### 1) フェノール類の Friedel-Crafts (F-C) 反応

フェノール類は、酸素官能基に加え、芳香環上に複数の反応点（オルト位及びパラ位）を有する。そのため、化学-及び位置選択性、更には残された反応点での過剰反応を制御することが困難であり、フェノールを用いる触媒的不斉反応の開発例は限られている。そこでまず、フェノール **3** とニトロオレフィン **4** を基質として用いる化学-、位置-及びエナンチオ選択的 Friedel-Crafts (FC) 反応の開発研究を行った。

触媒を探索した結果、新規 1,3-ジアミン型グアニジン/チオウレア触媒 **2a** を用いた場合、

オルト選択的に反応が進行し、良好なエナンチオ選択性で対応する FC 生成物 (*S*)-**5** を得ることができた (Scheme 1)。本反応は、芳香族や脂肪族を有する様々なニトロオレフィン **4** に適用可能である。



Scheme 1. Catalytic enantioselective F-C reaction using **2a**.

Eyring プロットを解析した結果、我々が期待した通り、本触媒反応ではエントロピー項 ( $\Delta\Delta S^\ddagger$ ) 依存的に立体選択性が制御されることが明らかとなった (Figure 2)。また、反応濃度が重要であることも分かった。即ち、最適化した 0.025 M では、活性化エンタルピーの差 (傾き:  $\Delta\Delta H^\ddagger$ ) がほぼ 0 となり、正の活性化エントロピー項 (y 切片:  $\Delta\Delta S^\ddagger$ ) により、立体選択性が制御されることが示された。これにより、本触媒システムでは、幅広い温度範囲において最大のエナンチオ選択性が得られることも明らかとなった。

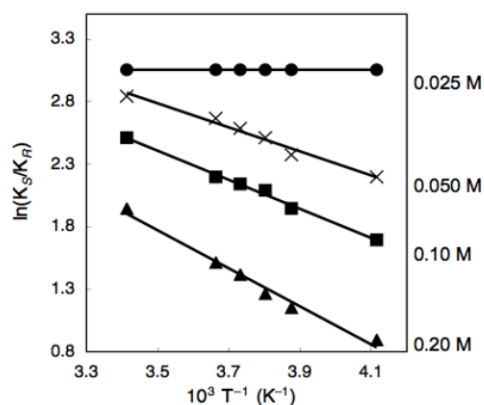


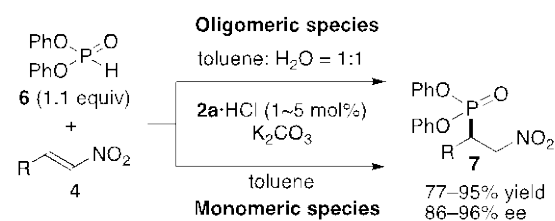
Figure 2. Eyring plots of the **2a**-catalyzed FC reaction of sesamol (**3a**) with  $\beta$ -nitrostyrene (**4a**) at various concentrations.

次に、触媒の構造活性相関について検討を行った。その結果、鎖状 1,3-ジアミンをキラルスペーサーとして用いた場合、活性化エントロピー ( $\Delta\Delta S^\ddagger$ ) 依存的に立体選択性が制御されることが分かった。一方、鎖状 1,2-ジ

アミン型触媒を用いた場合には、活性化エンタルピー ( $\Delta\Delta H^\ddagger$ ) 依存的に、立体選択性は制御された。即ち、キラルスペーサーの自由度に依存してエンタルピー/エントロピーの補償モードが逆転することが明らかとなった。更に、触媒上の置換基の最適化を行ったところ、グアニジン上、キラルスペーサー上に嵩高い置換基を導入した場合、系の乱雑さ ( $\Delta\Delta S^\ddagger$ ) の効果がより鮮明となることも分かった。特に触媒のグアニジン上に 6 員環、キラルスペーサー上にイソプロピル基を有する鎖状触媒を用いた場合、活性化エントロピー項単独 ( $\Delta\Delta S^\ddagger > 0$ ,  $\Delta\Delta H^\ddagger \approx 0$ ) で、立体選択性が制御される。

## 2) ホスファマイケル反応

新たに開発した鎖状 1,3-ジアミン型触媒は、不斉 C-P 結合形成反応への適用も可能であった。即ち、ジフェニルホスファイト (**6**) とニトロオレフィン類 **4** を用いるホフマイケル反応にも適用することができた。この反応では、一般的な有機触媒が苦手とする  $\beta$  位に嵩高い脂肪族ニトロオレフィンに対しても有効であった。また、触媒量も 1 mol% まで低減しても不斉収率を低下させることなく反応を進行させることができた。また、1 回の再結晶により光学的に純粋な生成物を得ることもできた。更には、本反応系では、反応溶媒を適切に選択することで、触媒の自己集合様式を調節可能であることも見出した (Scheme 2)。



Scheme 2. Catalytic enantioselective phospho-Michael reaction using **2a**.

以上、本研究では、1,3-ジアミン型グアニジン/ビスチオウレア有機触媒を創製し、触媒的不斉 1,4-付加反応の開発を行った。本研究により、従来着目されてこなかった鎖状キラル源が不斉触媒設計に有効であることを示すことができた。更には、開発した触媒の立体制御機構についても詳細な検討を行い、エントロピー制御や自己集合様式の制御といった新し

い機能を創出することができた。今後、更に多彩な触媒的不斉反応に展開できることが期待される。

#### 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 Yoshihiro Sohtome,\* Takahisa Yamaguchi, Bongki Shin, Kazuo Nagasawa\* “Organocatalytic Asymmetric Synthesis of *N,N*-Bis-Dihydrofuranyl-Hydroxyamines: A Cascade Reaction Involving Friedel-Crafts Alkylation, Internal Redox Reaction and Umpolung” *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 843-845 (査読有り).
- ② Yoshihiro Sohtome,\* Natsuko Horitsugi, Rika Takagi, Kazuo Nagasawa\* “Enantioselective Phospha-Michael Reaction of Diphenyl Phosphite with Nitroolefins Utilizing Conformationally Flexible Guanidine/Bisthiourea Organocatalyst: Assembly-State Tunability in Asymmetric Organocatalysis” *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2631-2636 (査読有り).
- ③ Yoshihiro Sohtome,\* Bongki Shin, Natsuko Horitsugi, Keiichi Noguchi, Kazuo Nagasawa\* “Linking the Conformational Flexibility and Kinetics: Catalytic 1,4-Type Friedel-Crafts Reaction of Phenols Utilizing 1,3-Diamine-Tethered-Guanidine/Bisthiourea Organocatalysts” *Chem. Asian. J.* **2011**, *6*, 2463-2470 (査読有り).
- ④ Yoshihiro Sohtome,\* Shinji Tanaka, Keisuke Takada, Takahisa, Yamaguchi, Kazuo Nagasawa\* “Solvent-Dependent Enantiodivergent Mannich-Type Reaction: Utilizing Conformationally Flexible Guanidine/Bisthiourea Organocatalyst” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9254-9257 (査読有り).
- ⑤ Yoshihiro Sohtome,\* Shin Bongki, Natsuko Horitsugi, Rika Takagi, Keiichi Noguchi, Kazuo Nagasawa\* “Entropy-Controlled Catalytic Asymmetric 1,4-Type Friedel-Crafts Reaction of Phenols Using A Conformationally Flexible Guanidine/Bisthiourea Organocatalyst” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7299-7303 (査読有り).
- ⑥ Yoshihiro Sohtome, Kazuo Nagasawa\* “The Design of Chiral Double Hydrogen Bonding Networks and Their Applications to Catalytic Asymmetric Carbon-Carbon and

Carbon-Oxygen Bond-Forming Reactions” *Synlett* **2010**, 1-22 (査読有り).

[学会発表] (計 6 件)

(主な国際及び国内口頭発表のみ記載)

- ① 五月女宜裕、第 25 回若い世代の特別講演会 (日本化学会第 91 春季年会)、慶応義塾大学理工学部、2012 年 3 月 25 日、「鎖状グアニジン/チオウレア触媒の分子設計に基づく触媒機能の開拓研究」
- ② Yoshihiro Sohtome, Kazuo Nagasawa, The 6th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia, Hong Kong, The Chinese University of Hong Kong, 2011 年 12 月 12~15 日, Asymmetric Cycle-Specific Catalysis Utilizing a 1,3-Diamine-Tethered Guanidine/Bisthiourea Organocatalyst
- ③ 五月女宜裕、山口昂久、堀次奈津子、申峰基、長澤和夫、第 37 回反応と合成の進歩シンポジウム、徳島県あわぎんホール、2011 年 11 月 07~08 日「1,3-ジアミン型グアニジン/ビスチオウレア触媒の創製：触媒的不斉 Friedel-Crafts 反応及びカスケード反応への展開」
- ④ 五月女宜裕、理研シンポジウム、理化学研究所、鈴木梅太郎ホール、2011 年 7 月 1 日、「環境応答性有機触媒の多次元制御」
- ⑤ Yoshihiro Sohtome, Shinji Tanaka, Kazuo Nagasawa, ISCD2010、北海道、札幌コンベンションセンター、2010 年 7 月 14 日、「Solvent-Dependent Enantiodivergent Mannich-Type Reaction Utilizing Conformationally Flexible Guanidine/Bisthiourea Organocatalyst”
- ⑥ 五月女宜裕、申峰基、堀次奈津子、高城梨夏、長澤和夫、第 97 回有機合成シンポジウム、慶応義塾大学薬学部、2010 年 6 月 18 日、「新規鎖状グアニジン/チオウレア触媒の創製：ニトロオレフィン類の触媒的不斉 1,4-付加反応」

[図書] (計 1 件)

- ① Kazuo Nagasawa, Yoshihiro Sohtome, “Chiral Guanidine and Amidine Organocatalysts in *Science of Synthesis Reference Library, Asymmetric Organocatalysis 2; Bronsted Base and Acid Catalysts, and additional Topics,*” **2012**, p1-40, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart/New York.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：

番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

五月女 宜裕 (SOHTOME YOSHIHIRO)  
独立行政法人理化学研究所・袖岡有機合成化学研究室・研究員  
研究者番号：5 0 4 3 1 8 8 8