

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 21 日現在

機関番号：12501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25620075

研究課題名(和文) 二酸化物低分子量物質の特異的活性化による高付加価値化合物への立体選択的変換反応

研究課題名(英文) Functionalization of oxidized small molecules using cooperative asymmetric catalysts

研究代表者

荒井 孝義 (ARAI, TAKAYOSHI)

千葉大学・理学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80272483

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：独自に開発したビスイミダゾリジンピリジン(PyBidine)-金属触媒を基盤として、金属とプロトンの協奏作用を取り入れた低分子量化合物の活性化を目指した。PyBidine-酢酸ニッケル触媒を用いる触媒的不斉ヨードラクトン化、ケチミンに対するニトロアルカン、メタノール、過酸化物の付加反応に成功した。2級アミンN-H含有ジアミン-銅触媒、イミダゾリジン含有ピンサー型触媒、ビスオキサゾリジンピリジン-金属不斉触媒の開発にも成功した。金属カルボキシレートを経由する触媒機構に立脚し、亜鉛三核錯体の開発にも成功した。これらの触媒を用い、反応性の低い二酸化炭素(もしくは炭酸)や酢酸を用いる反応を検討した。

研究成果の概要(英文)：Originally developed Bis(imidazolidine)pyridine (PyBidine)-metal catalysts enabled various kinds of asymmetric reactions using oxidized small substrates. For the examples, PyBidine-Ni complex smoothly catalyzed asymmetric iodolactonization, nitro-Mannich reaction, and N,O-acetal formation. Chiral secondary amine-Cu complex, bis(oxazolidine)pyridine (PyBodine)-metal complex, and imidazolidine-consisting pincer complex were also prepared for showing the cooperative effect of metal-Lewis acids with proton. Based on the metal-carboxylate formation in the PyBidine-metal catalysis, a new tri-zinc complex was also developed for the asymmetric iodolactonization. Using these concert catalysts, intermolecular reaction using carbon dioxide and acetic acid was studied.

研究分野：有機合成化学

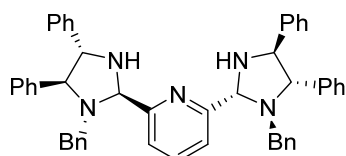
キーワード：触媒 不斉合成 協奏機能 金属 プロトン 低分子量化合物 カルボン酸 ニトロ基

1. 研究開始当初の背景

医薬など高付加価値な光学活性化合物を少量の不斉源を用いて供給する触媒的不斉合成は、環境、エネルギー問題に直面した現代科学において益々重要になっている。中でも、反応性の低い低分子量化合物の活性化を実現できる触媒は魅力的であるが、反応性の低い基質を効果的に活性化するには、新概念に基づいた触媒開発が求められる。金属とプロトンの協奏作用をより積極的に触媒設計に取り入れれば、格段の高活性、高選択性の発現が期待できるほか、従来にはない新規な反応開発も可能になると期待できる。さらに、このプロトンに明確な機能(位置、かたち、酸性度、配向性制御、活性化機構)を持たせることができれば、多成分連結反応によって、多連続不斉中心を巧みに制御し、医薬の開発に直結するような高度に官能基化された化合物を与えるインテリジェント不斉触媒の開発も可能となる。

2. 研究の目的

本研究では、独自に設計・開発を進めている Bis(imidazolidine)pyridine (PyBidine と略す) - 金属触媒を基盤として、金属とプロトンの協奏作用を取り入れた低分子量化合物の新規高度活性化機構の構築を目的とした(図1)。



PyBidine

図1 Bis(imidazolidine)pyridine (PyBidine)

金属不斉触媒にプロトンの活性化機構を付与した「多点活性化」によって、単一金属触媒や有機触媒単独では成し得ない高い触媒活性と高度な立体選択性を有するインテリジェント不斉触媒を開発することを目指した。

3. 研究の方法

金属とプロトンの協調作用による官能基特異的活性化機構により、ニトロ基の活性化機構を範とするスルホニル基、リン酸基、カルボキシル基、ホウ酸基等を有する低分子量化合物の特異的活性化触媒反応を開発する(図2)。

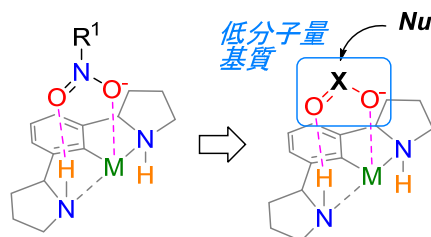


図2 金属とプロトンの協調作用による触媒設計

反応には、入手が容易で安価な低分子量化合物を積極的に用い、高付加価値化合物を効率的に与える工業的価値の高い変換反応を達成する。広範な基質に高立体選択性を与え、実用的な触媒量で反応を可能にするため、構造多様性を有する新規ビスオキサゾリジンピリジン配位子やピンサー錯体触媒の開発を行う。特に、低分子量化合物を用いる立体選択的反応として、二酸化炭素の固定化に取り組み、イミン化合物と二酸化炭素を反応させることで、二酸化炭素からのアミノ酸の触媒的不斉合成の研究に展開する。

4. 研究成果

金属とプロトンの協調作用による官能基特異的活性化機構による触媒的不斉合成を実現するために、独自に開発を行ったビスイミダゾリジンピリジン(PyBidine)-金属不斉触媒を基盤とする反応開発ならびに反応機構の解明を行った。

まず、予備的知見の得られていた PyBidine-Ni(OAc)<sub>2</sub> 触媒を用いる触媒的不斉ヨードラクトン化において、金属塩として酢酸イオンを有す金属塩が一般に良好な触媒活性を示すことがわかった。特に、PyBidine 配位子に特徴的な NH-プロトンを有さない既存のビスオキサゾリジンピリジン(pybox)やビスイミダゾリジンピリジン(pybim)では、触媒活性と不斉誘起能に顕著な低下が見られた。これは、金属とプロトンの協調作用が効率的に機能していることを示す重要な知見である。本反応において、NMR ならびに MS 解析により、酢酸ニッケルの酢酸イオンとカルボン酸が交換して反応が進行している機構が明らかになり、触媒的不斉ヨードラクトン化に新たな触媒設計の指針を提示することができた(図3)。

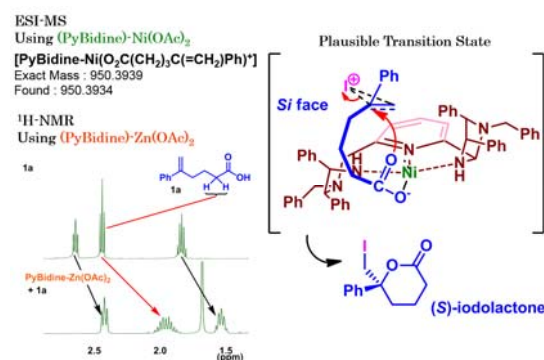


図3 PyBidine-Ni(OAc)<sub>2</sub> による触媒的不斉ヨードラクトン化(カルボン酸の活性化)

触媒的不斉ヨードラクトン化の開発に基づき、イサチン由来の N-Boc ケチミンに対するニトロアルカンの付加反応や、メタノールや過酸化物の付加による極めて特徴的な構造を有する N,O-アセタールの触媒的不斉合成に成功した。

これは、単純な pKa 基づかない基質の活性化に成功したことになる大きな成果である。さらに、強力な金属とプロトンの協調作用によ

り、求電子インドールとイミノエステルの [3+2] 環化付加反応に成功し、世界初のインドールの脱芳香環化反応による高機能性医薬シード化合物の創製にも成功した (図4)。

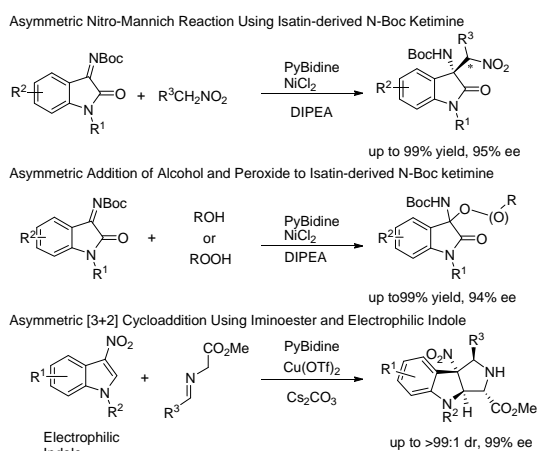


図4 PyBidine-金属錯体によって達成された触媒的不斉反応

このような金属とプロトンの協調作用を取り入れた低分子量化合物の活性化に関する研究展開として、2級アミン N-H を銅イオン近傍に配置したジアミン-銅触媒を開発し、*anti*-選択的なニトロアルドール反応の開発に成功した。通常、銅触媒によるニトロアルドール反応は、銅イオンを含む6員環遷移状態によって立体が制御されるため、*syn*-選択的に進行する。*anti*-選択性の発現は、2級アミン N-H の作用として理解できる (図5)。

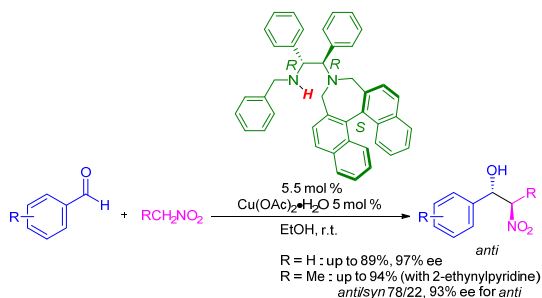


図5 2級アミン-銅触媒による *anti*-選択的なニトロアルドール反応 (ニトロ基の活性化)

また、同様にイミダゾリジン環を有するピンサー型金属不斉触媒の開発にも成功した。イミダゾリジン NH とパラジウムやロジウムの協奏作用により、ニトロアルケンとマロノニトリルの共役付加反応に成功した (図6)。ここでもイミダゾリジン環を金属を挟み込むように配置することで、金属イオンとプロトンの協奏的な活性化の有用性を確認することができた。

本反応により、天然および非天然型のアミノ酸の効果的な触媒的不斉合成法を確立した。

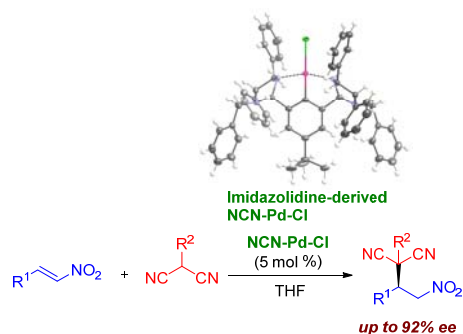


図6 イミダゾリジン含有ピンサー触媒による共役付加反応 (ニトロ基の活性化)

さらに広範な反応基質に対し十分に高い立体選択性をもたらすために、基質に適応させた精密な不斉反応場の構築を可能にするビスオキサゾリジンピリジン配位子(PyBodine)の開発を行った。アゾメチンイミンと低分子量アルキンの[3+2]環化付加反応による *N,N*-二環性ピラゾリノン誘導体の合成に有用な PyBodine-Cu(OAc)<sub>2</sub> 触媒を Tailor-made 型に創出することに成功した (図7)。

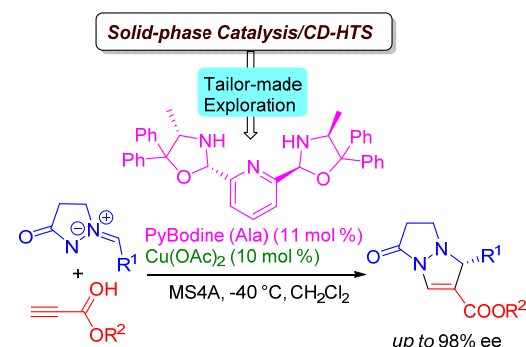


図7 プロトンと金属の協調性を自在に制御する触媒の Tailor-made 型開発

以上の研究は、プロトンと金属の協調作用を取り入れた不斉触媒によって初めて達成できた成果である。

一方、図3に示した金属カルボキシラートを經由する触媒的不斉ヨードラクトン化に立脚し、わずか1 mol %の触媒量でほぼ完全な立体選択性を発現する亜鉛三核錯体触媒の開発にも成功した (図8)。

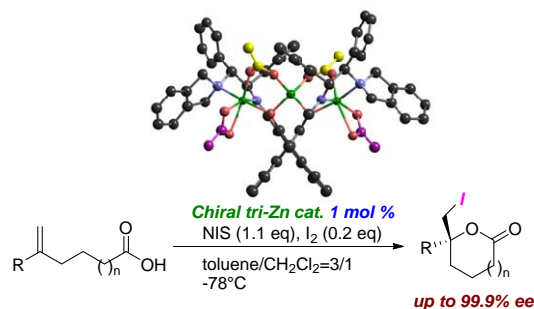
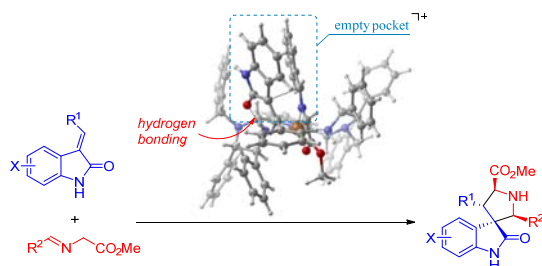


図8 亜鉛三核錯体を用いる触媒的不斉ヨードラクトン化 (カルボン酸の活性化)

これら一連の触媒を用い、二酸化炭素（もしくは炭酸）や酢酸の固定化に取り組んだ。反応性の低い二酸化炭素（もしくは炭酸から）の直接的な変換反応はまだ変換効率が低いですが、酢酸を用いる場合には、分子間反応でも生成物に変換できることを見出した。なお、当初から想定していた金属とプロトンの協奏作用については、イミノエステルとニトロアルケンの[3+2]環化付加反応、ならびにイミノエステルとメチレンインドリノンの[3+2]環化付加反応において分子軌道計算によって、それらの遷移状態解析を行い、イミノエステルの銅エノラートがイミダゾリジンのNHによって活性化されたニトロアルケンやメチレンインドリノンと反応することで、高立体選択的に目的物を与える機構が立証された。



## 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 14 件)

- ① Arai, T.; Tsuchiya, K.; Matsumura, E. PyBidine-NiCl<sub>2</sub>-Catalyzed Asymmetric Addition of Alcohols and Peroxides to Isatin-Derived Ketimines. *Org. Lett.* 査読有, **2015**, *17*, 2416-2419 [DOI: 10.1021/acs.orglett.5b00928].
- ② Arai, T.; Ogawa, H.; Awata, A.; Sato, M.; Watabe, M.; Yamanaka, M. PyBidine-Cu(OTf)<sub>2</sub>-catalyzed asymmetric [3+2] cycloaddition using imino esters: Harmony of Cu-Lewis acid and imidazolidine-NH hydrogen-bonding in concerted catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* 査読有, **2015**, *54*, 1595-1599 [DOI: 10.1002/anie.201410782].
- ③ Arai, T.; Joko, A.; Sato, K. Design of a Chiral Secondary Amine Ligand for Cu-catalyzed *anti*-Selective Henry Reaction. *Synlett*, 査読有, **2015**, *26*, 209-214 [DOI: 10.1055/s-0034-1379607].
- ④ Awata, A.; Arai, T. PyBidine/Copper Catalyst: Asymmetric *exo'*-Selective [3+2] Cycloaddition using Imino Ester and Electrophilic Indole. *Angew. Chem. Int. Ed.* 査読有, **2014**, *53*, 10462-10465 [DOI: 10.1002/anie.201405223].
- ⑤ Arai, T.; Matsumura, E.; Masu, H. Bis(imidazolidine)pyridine-NiCl<sub>2</sub> Catalyst for Nitro-Mannich Reaction of Isatin-Derived *N*-Boc Ketimines: Asymmetric Synthesis of Chiral 3-Substituted 3-Amino-2-oxindoles. *Org. Lett.* 査読有, **2014**, *16*, 2768-2771 [DOI: 10.1021/ol501085y].
- ⑥ Arai, T.; Sugiyama, N.; Masu, H.; Kado, S.; Yabe, S.; Yamanaka, M. Trinuclear Zn<sub>3</sub>(OAc)<sub>4</sub>-3,3'-bis(aminoimino)binaphthoxide Complex for Highly Efficient Catalytic Asymmetric Iodolactonization. *Chem. Comm.* 査読有, **2014**, *42*, 8287-8290 [DOI: 10.1039/C4CC02415J].
- ⑦ Arai, T.; Matsumura, E. Switching Enantioface Selection in the Asymmetric Nitro-Mannich Reaction Using Single Chiral Bis(imidazolidine)pyridine-metal Catalysts. *Synlett* 査読有, **2014**, *25*, 1776-1780. [DOI: 10.1055/s-0034-1378204].
- ⑧ Arai, T.; Yamamoto, Y. Diversity-Oriented Asymmetric Catalysis (DOAC): Stereochemically Divergent Synthesis of Thiochromanes Using an Imidazoline-Aminophenol-Nickel Catalyzed Michael/Henry Reaction. *Org. Lett.* 査読有, **2014**, *16*, 1700-1703 [DOI: 10.1021/ol500361w].
- ⑨ Awata, A.; Wasai, M.; Masu, H.; Kado, S.; Arai, T. Imidazoline-aminophenol (IAP)-nickel complex: Structure and catalytic activity in enantioselective 1,4-addition of 3'-indolyl-3-oxindoles to nitroethylene. *Chem. Eur. J.* 査読有, **2014**, *20*, 2470-2477 [DOI: 10.1002/chem.201304456].
- ⑩ Sato, T.; Arai, T. Chiral Bis(oxazolidine)pyridine-Cu-Catalyzed Enantioselective Friedel-Crafts Alkylation of Indole with Nitroalkenes. *Synlett*, 査読有, **2014**, *25*, 349-354 [DOI: 10.1055/s-0033-1340311].
- ⑪ Arai, T.; Kajikawa, S.; Matsumura, E. The Role of Ni-carboxylate During Catalytic Asymmetric Iodolactonization Using PyBidine-Ni(OAc)<sub>2</sub>. *Synlett*, 査読有, **2013**, *24*, 2045-2048 [DOI: 10.1055/s-0033-1339676].
- ⑫ Arai, T.; Ogino, Y.; Sato, T. Development of a Tailor-made Bis(oxazolidine)pyridine-metal Catalyst for the [3+2] Cycloaddition of Azomethine Imines with Propiolates. *Chem. Commun.* 査読有, **2013**, *49*, 7776-7778 [DOI: 10.1039/C3CC44354J].
- ⑬ Arai, T.; Yamamoto, Y.; Awata, A.; Kamiya, K.; Ishibashi, M.; Arai, M. A. Catalytic Asymmetric Synthesis of Mixed 3,3'-Bisindoles and Their Evaluation as Wnt Signaling Inhibitors. *Angew. Chem. Int. Ed.* 査読有, **2013**, *52*, 2486-2490 [DOI: 10.1002/anie.201208918].

- ⑭ Arai, T.; Oka, I.; Morihata, T.; Awata, A.; H. Masu. A Neutral, Chiral, Bis(imidazolidine)-derived NCN-type Palladium Pincer Complex Demonstrating Catalyst Activity. *Chem. Eur. J.* 査読有, **2013**, *19*, 1554-1557 [DOI: 10.1002/chem.201204017].
- [学会発表] (計20件)
- ① 小川 大輝、荒井 孝義「ビスイミダゾリジンピリジン(PyBidine)-ニッケル触媒を用いる不斉 Michael/Henry 反応：新規光学活性チオクロマンル-スピロオキシインドール化合物の合成」日本化学会第95春季年会(平成27年3月26-29日、日本大学 船橋キャンパス)
- ② 土屋 賢人、松村 恵理、荒井 孝義「光学活性ビスイミダゾリジンピリジン(PyBidine)-金属触媒を用いるイサチン由来のケチミンに対するアルコールの不斉付加反応」日本化学会第95春季年会(平成27年3月26-29日、日本大学 船橋キャンパス)
- ③ 小島 孝裕、杉山 典幸、加納 博文、伊藤 努武、荒井 孝義「自己組織化による光学活性ポリ亜鉛-アミノイミノピナフトキシド錯体の調製と不斉ヨードラクトン化への応用」日本化学会第95春季年会(平成27年3月26-29日、日本大学 船橋キャンパス)
- ④ Takayoshi Arai「Harmony of Trinuclear Zinc Catalyst in Asymmetric Iodolactonization」The 14th Tateshina Conference on Organic Chemistry(平成26年11月7-9日、Tateshina Forum)
- ⑤ 土屋 賢人、松村 恵理、荒井 孝義「光学活性ビスイミダゾリジンピリジン(PyBidine)-金属触媒を用いるイサチン由来のケチミンに対するアルコールの不斉付加反応」第106回有機合成シンポジウム(平成26年11月6-7日、早稲田大学 国際会議場)
- ⑥ 小島 孝裕、杉山 典幸、伊藤 努武、加納 博文、荒井 孝義「アミノイミノピナフトル骨格を有する新規光学活性ポリマー型亜鉛触媒を用いる不斉ヨードラクトン化」(優秀ポスター賞受賞)第17回ヨウ素学会シンポジウム(平成26年7月13-18日、千葉大学)
- ⑦ Takayoshi Arai, Imidazoline-aminophenol (IAP)-metal Catalyzed Asymmetric Synthesis of Diversified Chiral Mixed 3,3'-bisindoles」(Invited Lecture) The XXVI International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC2014) (平成26年7月13-18日、Royton Sapporo Hotel)
- ⑧ 荒井 孝義、阿波田 篤子、横山 直太、山本 悠史「光学活性イミダゾリンアミノフェノール-金属触媒を用いる多連続不斉中心の立体制御」シンポジウム モレキユラー・キラリフティーン(平成26年6月6-7日、仙台国際センター)
- ⑨ 佐藤 透、荻野 雄太、荒井 孝義「新規光学活性 PyBodine-金属不斉触媒の開発と不斉反応への応用」第67有機合成化学協会関東支部シンポジウム(平成26年5月17日、慶応義塾大学理工学部 矢上キャンパス)
- ⑩ 杉山 典幸、荒井 孝義「光学活性ビスアミノイミノピナフトール亜鉛三核錯体を用いる触媒的不斉ハロラクトン化反応」日本化学会第94春季年会(平成26年3月27-30日、名古屋大学 東山キャンパス)
- ⑪ 小島 孝裕、杉山 典幸、荒井 孝義「光学活性アミノイミノピナフトル骨格を有する新規ポリマー型亜鉛触媒を用いる不斉ヨードラクトン化反応」日本化学会第94春季年会(平成26年3月27-30日、名古屋大学 東山キャンパス)
- ⑫ 常光 研徳、杉山 典幸、荒井 孝義「第二級および第三級アミンを有する新規不斉配位子の開発と Henry 反応を初めとする触媒的不斉求核付加反応への応用」日本化学会第94春季年会(平成26年3月27-30日、名古屋大学 東山キャンパス)
- ⑬ 阿波田 篤子、荒井 孝義「Catalytic asymmetric [3+2] cycloaddition for indole compounds containing quaternary chiral carbon center」日本化学会第94春季年会(平成26年3月27-30日、名古屋大学 東山キャンパス)
- ⑭ 山本 悠史、荒井 孝義「光学活性イミダゾリン-アミノフェノール(IAP)-ニッケル触媒を用いるタンデム触媒的不斉 Michael/Henry 反応：三連続不斉中心を有するチオクロマンの合成」～若手講演賞受賞～第66回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(平成25年11月30日、東京工業大学)
- ⑮ 小川 大輝、阿波田 篤子、荒井 孝義「触媒的不斉[3+2]環化付加反応による *exo*-及び *exo'*-選択的なピロリジニル-スピロオキシインドールの合成」第66回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(平成25年11月30日、東京工業大学)
- ⑯ Atsuko Awata, Makiko Wasai, Hyuma Masu, Sayaka Kado, Takayoshi Arai「Imidazoline-aminophenol (IAP)-nickel complex: Structure and catalyst activity in enantioselective 1,4-addition of 3'-indolyl-3-oxindoles to nitroethylene」～ポスター賞受賞～3rd Junior International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (Asian Core Program)(平成25年11月22-25日、千葉、生命の森リゾート)
- ⑰ 杉山 典幸、荒井 孝義「ビスアミノイミノピナフトール-亜鉛三核錯体を用いる触媒的不斉ヨードラクトン化反応」第104

回有機合成シンポジウム（平成25年1月6～7日、早稲田大学）

- ⑱ Takayoshi Arai 「Discovery and Design of Asymmetric Catalysts for Constructing Multiple Stereogenic Centers」台湾招待講演（平成25年9月22-29日、9月23日：台湾師範大学、9月25日：精華大学、9月26日：交通大学、9月27日：中山大学）
- ⑲ 杉山 典幸、荒井 孝義 「3,3'-ビス（アミノイミノ）ピナフトール-亜鉛錯体を用いる触媒的不斉ヨードラクトン化～ポスター賞受賞」第16回ヨウ素学会シンポジウム（平成25年9月18日、千葉大学）
- ⑳ 松村 恵理、梶川 智史、荒井 孝義 「ビスイミダゾリジンピリジン(PyBidine)-酢酸ニッケル錯体を用いた触媒的不斉ヨードラクトン化の反応機構」第16回ヨウ素学会シンポジウム（平成25年9月18日、千葉大学）

〔図書〕（計2件）

- ① 荒井 孝義 「高機能化する不斉ヨードラクトン化触媒」(最新のトピックス), *化学*, **2015**, 70, 66-67 (全76ページ) .
- ② 荒井 孝義 「第11章 不斉合成に向けた新しい触媒設計事例、第1節 不斉触媒の多連続不斉中心の立体制御、反応の最適化」、*触媒の設計・反応制御 事例集* 【ISBN978-4-86104-478-6】, 技術情報協会, **2013**, 675-688 (全827ページ).

〔産業財産権〕

○出願状況（計5件）

名称：光学活性非対称ビスインドール化合物及びその製造方法

発明者：荒井 孝義、阿波田 篤子

権利者：千葉大学

種類：特許

番号：特願 2013-185950 号

出願年月日：平成25年9月9日

国内外の別：国内

名称：ピナフトール骨格を有するビスアミノイミン配位子及び触媒

発明者：荒井 孝義、杉山 典幸

権利者：千葉大学

種類：特許

番号：特願 2013-169911 号

出願年月日：平成25年8月19日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://synthesis.chem.chiba-u.jp/index.html>

(1) 研究代表者

荒井 孝義 (ARAI, Takayoshi)

千葉大学・大学院理科学研究科・教授

研究者番号：80272483