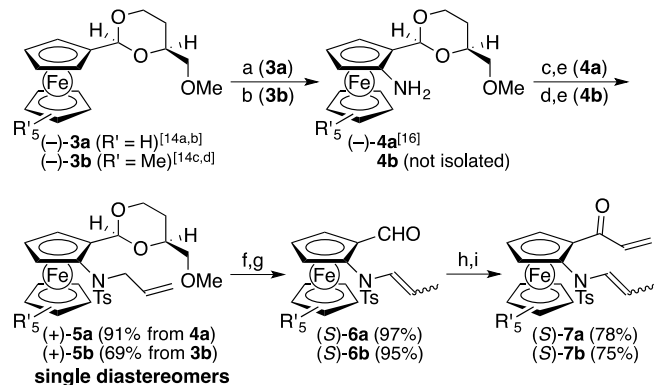


◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

面不斉フェロセン縮環4-ピリドン類の不斉合成 と求核性有機触媒ライブラリ構築への応用 A01 班 小笠原正道(北大触セ)

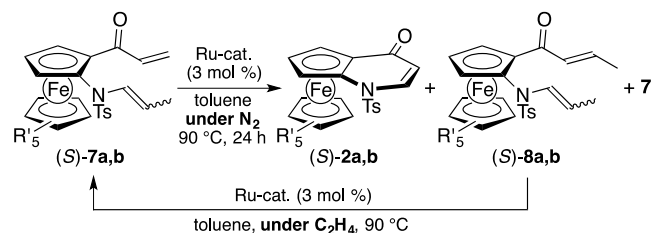
4-ジアルキルアミノピリジン誘導体は優れた求核性有機触媒であり、多くの有機合成反応に利用されている。これらのピリジン誘導体有機触媒の不斉化について多くの先行研究があり、なかでも 1990 年代に G. C. Fu により開発された面不斉フェロセンが縮環したジアルキルアミノピリジン誘導体 **1bu**, **1bv** は、特徴的な構造に基づくユニークな求核性不斉有機分子触媒であり優れたエナンチオ選択性を示す¹。しかしながらその合成は煩雑であり、ラセミ体として得られた面不斉分子を合成の最終段階で「二つのエナンチオマーへ光学分割する」ことが必要である。こういった合成的な制限により、Fu の面不斉触媒はその優れた機能にも関わらず実践的な応用が限られていた。また、置換基の異なる誘導体を従来法で合成する場合、それぞれの化合物について「一連の合成ステップ/光学分割」が不可避であり、「求核性不斉触媒ライブラリ」の構築には多大な手間が必要となる。

我々の研究グループでは「面不斉メタロセン類の効率的な不斉合成法の開発」に取り組んでおり²、そこで得られた知見を基に、G. C. Fu の面不斉求核性有機触媒 **1** のエナンチオ選択的合成法の開発を検討した。我々の合成戦略は、(i) フェロセン母核への面不斉を制御したエナンチオ選択的置換基導入、(ii) 閉環メタセシス反応によるピリジン環構築であり、Fu 触媒およびその新規類縁体を「光学分割すること無しにエナンチオ選択的に不斉合成する手法」の開発を目指した³。

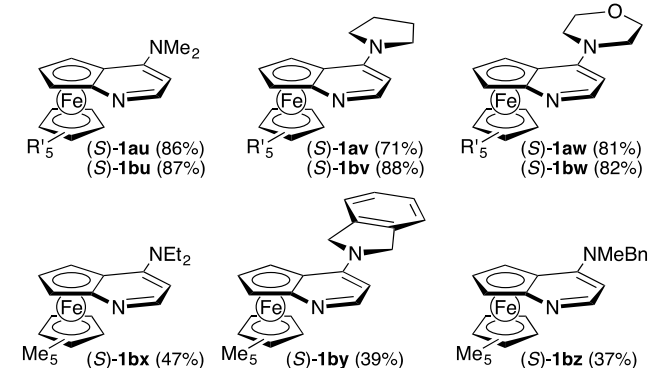
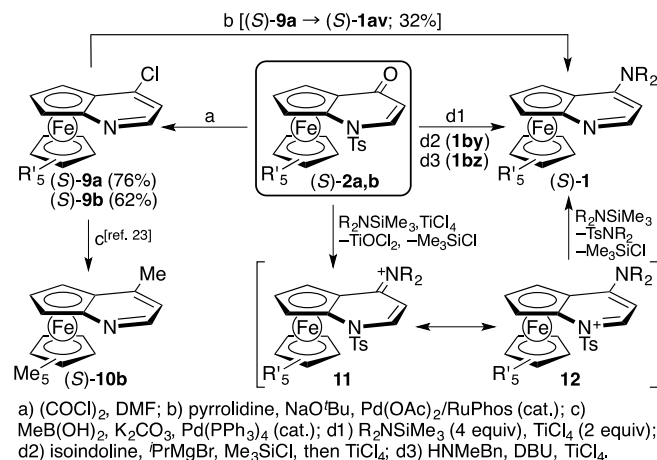


a) ^tBuLi, TsN₃, then NaBH₄; b) ^tBuLi, TsN₃, then H₂ with Pd/C;
 c) TsCl, Et₃N, Me₃N·HCl; d) TsCl, Et₃N, DABCO; e) allyl-Br, K₂CO₃;
 f) TsOH, H₂O; g) RuHCl(CO)(PPh₃)₃ (cat.); h) (CH₂=CH)MgCl; i) MnO₂.

H. B. Kagan らにより報告されているキラル・アセタール **3** を出発原料とするジアステレオ選択的リチオ化を基軸とし⁴、面不斉エノン-エナミド **7** が得られた。このエノン-エナミド **7** をルテニウム触媒 (第二世代 Hoveyda-Grubbs 触媒) による閉環メタセシス反応により環化すると、面不斉 4-ピリドン **2** が単一のエナンチオマーとして良好な収率で得られた。

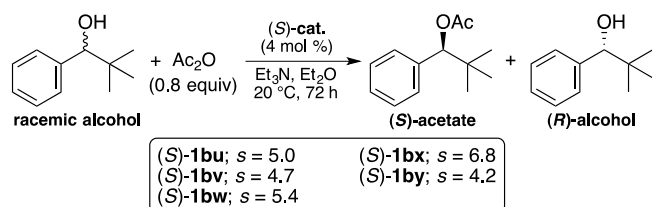


ピリドン **2** は様々な面不斉フェロセン縮環ピリジン誘導体への優れた共通中間体である。ピリドン **2** のカルボニル部位を適宜修飾することにより、新規類縁体を含む様々な面不斉ピリジン誘導体が光学分割すること無しに単一のエナンチオマーとして得られる。



こうして得られた不斉求核性有機触媒ライブラリをラセミ体二級アルコールの速度論分割エステル化に応用したところ⁵、新規に合成したジエチルアミノ誘導体 **1bx** が、従来の触媒 **1bu**, **1bv** を凌駕する選択性を示

すことが見出された。



本研究は、千葉大学大学院・理学研究科の吉田和弘准教授、および柳澤章教授との共同研究の成果である。

- (1) a) Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 412; b) Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 542.
- (2) a) Ogasawara, M.; Watanabe, S.; Fan, L.; Nakajima, K.; Takahashi, T. *Organometallics* **2006**, *25*, 5201; b) Ogasawara, M.; Watanabe, S.; Nakajima, K.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2136; c) Ogasawara, M.; Arae, S.; Watanabe, S.; Nakajima, K.; Takahashi, T. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4151.
- (3) Ogasawara, M.; Wada, S.; Isshiki, E.; Kamimura, T.; Yanagisawa, A.; Takahashi, T.; Yoshida, K., submitted.
- (4) a) Riant, O.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *1153*, 5835; b) Riant, O.; Samuel, O.; Flessner, T.; Taudien, S.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6733; c) Geisler, F. M.; Helmchen, G. *Synthesis* **2006**, 2201; d) Wölfle, H.; Kopacka, H.; Wurst, K.; Ongania, K.-H.; Görtz, H.-H.; Preishuber-Pflügl, P.; Bildstein, B. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 1197.
- (5) Ruble, J. C.; Latham, H. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1492.

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

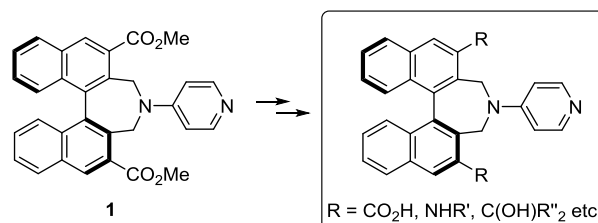
ビナフチル骨格を有する新規求核触媒の開発 A02 班 菅 誠治 (岡山大院自然)

N,N-4-ジメチルアミノピリジン (DMAP)に代表される求核触媒がアルコールのアシル化反応や森田-Baylis-Hillman 反応、Steglich 転位反応などを著しく加速することがよく知られている。同時に、これを不斉化するために、様々なキラルな求核触媒の開発も活発に行われてきた¹。しかしながら、それらの不斉求核触媒反応は限られた反応系でのみ有効な場合が多く、また、一般に基質適用範囲も狭い。当研究室では、多様な反応に用いることができ、かつ、基質適用範囲が広い求核触媒反応系を開発すべく、研究を進めている²。本研究紹介では、ビナフチル骨格由来のキラルな環境に水素結合性官能基を組み合わせた新規なキラル求核触媒を用いた不斉 Steglich 転位反応について紹介する。

まず、反応系の設計指針について説明する。DMAPを用いるアシル化反応や Steglich 転位反応では、反応中間体として *N*-アシルピリジニウムイオンが生成する。この *N*-アシルピリジニウムイオン中間体からのアシル基のトランスファーが反応の律速段階と考えられるが、

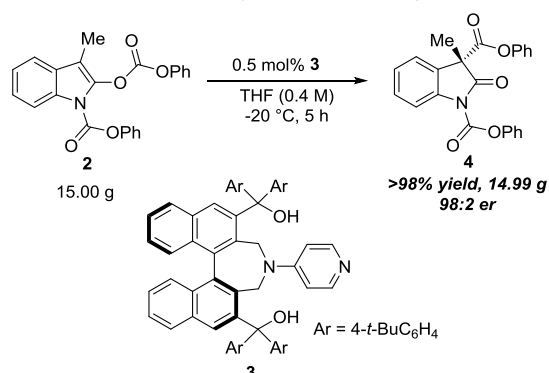
この反応の遷移状態を求核触媒内に水素結合性官能基を導入することにより安定化させ反応を加速できないだろうか?と考えた。このようなコンセプトのもと、①キラルなバックボーンとして、しなやかなビナフチル骨格を用い、②その3,3'位を置換基で修飾することにより水素結合性官能基を反応サイトの近傍に導入・配置した触媒をデザインした。

新しい触媒の合成は以下のように行った。1,1'-ビ-2-ナフトール (BINOL)を出発物質として3,3'位にエステル基を有するDMAP誘導体**1**を鍵化合物として合成し、続いてエステル基をカルボキシル基やアミド基、第三級アルコール等へと変換することで多様なキラルなDMAP誘導体を得た。



Steglich 転位反応とは、オキシインドールやアズラクトンなどの *O*-アシル化体のアシル基が、炭素-炭素結合生成を伴いながら転位することにより、新たに四級不斉炭素が生成する反応である³。オキシインドール類の不斉 Steglich 転位反応は Fu⁴や Vedjes⁵らによって既に報告されているが、これらの反応では、触媒量が多く (5-10 mol %)、反応が完結するまでに長時間 (24-48 h) が必要であった。

今回新しく設計・合成したキラルな DMAP 誘導体を用いて、オキシインドール誘導体**2**の Steglich 転位反応を試みた。その結果、エステル基、アミド基を有する DMAP 誘導体では中程度の選択性が見られ、第三級アルコール部位を有する触媒では高い選択性を示した。触媒構造の最適化を行った結果、化合物**3**が最もよい選択性(98:2 er)を示した。特筆すべき点は、わずか 0.5 mol %の触媒量で反応を行った場合でも、約 5 h という短時間で反応が完結する点であり、また、大スケールでも問題なく反応を行うことができる点である。15 g の**2**を用いた場合でも極めて高い鏡像体過剰率の転位生成物**4**がほぼ定量的に得られた。化合物**3**のヒドロキシ基をメトキシ基に変えた化合物を用いた場合には、反応速度が約 50 分の 1 に減速すると共に、選択性は 64:36 er まで低下した。この結果は、水素結合部位としてのヒドロキシ基の重要性を如実に示すものである。



現在、このキラルな DMAP 誘導体がどのような求核触媒反応へ適用可能かを精査中である。

- (1) Wurz, R. P. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5570.
- (2) (a) Mandai, H.; Irie, S.; Mitsudo, K.; Suga, S. *Molecules*, **2011**, *16*, 8815-8832. (b) Mandai, H.; Murota, K.; Mitsudo, K.; Suga, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3486-3489. (c) Mandai, H.; Irie, S.; Akehi, M.; Yuri, K.; Yoden, M.; Mitsudo, K.; Suga, S. *Heterocycles* **2013**, *87*, 329-340. (d) Mandai, H.; Shimowaki, K.; Mitsudo, K.; Suga, S. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 437-441.
- (3) Steglich, W.; Höfle, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 61.
- (4) Hills, I. D.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3921.
- (5) Duffey, T. A.; Shaw, S. A.; Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14.

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

「モノづくり」の実用化を指向した 有機分子触媒による超臨界流体中ポリ乳酸合成 A03 班 間瀬暢之（静岡大院工）

21 世紀になり有機分子触媒による学術的な環境調和型合成反応が数多く報告されるとともに、工業的な低分子ファインケミカルズ合成に有機分子触媒手法が応用され始めている。また、有機分子触媒を用いた高分子合成も報告されているが、実用化例は皆無に等しく、モノづくりに対する有機分子触媒の貢献度は、歴史のある生体触媒や金属錯体触媒に比べて低いのが現状である。しかし、生成物への金属原子の混入を考慮する必要がないという有機分子触媒の利点はモノづくりにおいて大きな武器となる。例えば、ポリ乳酸は生分解性・生体適合性が高く、医療・製薬分野への応用が期待されているが、現手法ではスズ触媒の生成物への残留を避けられず、製品化する上で制限される場合がある。一方、我々は超臨界二酸化炭素 (scCO₂) ならびに有機分子触媒を活用した環境調和性の高い手法による高反応性かつ金属フリーポリ乳酸合成を達成してきた¹。本手法は省エネルギー、安全性向上、生産性向上、品質向上、VOC 規制対応、低コストなど、従来法にない利点を有している。今回、本手法の適用範囲の拡大を指向し、①高分子量化、②高純度化、③高光学純度化を目指した。本稿では③について紹介する。

ポリ乳酸の開環重合モノマーであるラクチドは >99.5% ee で入手されるようになってきた。しかし、溶液重合などの高温条件でポリ乳酸を合成するとエピメリ化が進行し、図 1 に示すように複数の立体規則性を反映したスペクトル図を示す。エピメリ化したポリマーの光学純度はその物性に影響し、特にガラス転移温度ならびに融点が低下する。さらに、生分解性の観点においても非天然の立体配置 (R 体) の存在は分解速度を低下させる。したがって、エピメリ化を抑制し、任

意の立体規則性を制御することは学術的な興味だけでなく、実用的なポリ乳酸の生産に必要である。

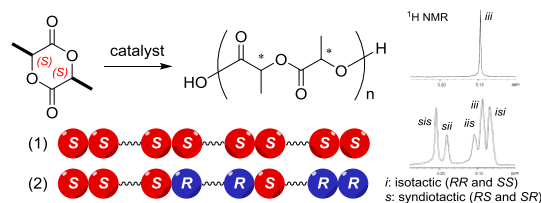


図1. ポリ乳酸の立体制御と立体規則性

従来、ポリ乳酸の光学純度は NMR によって決定されてきたが、定量性に乏しく改善が望まれていた。我々はポリ乳酸を乳酸へと加水分解し、Chiral HPLC による光学純度決定法を見出し、本定量化手法を用いて従来の有機分子触媒的ポリ乳酸合成を再検討したところ、88% ee までエナンチオ選択性が低下することが明らかになった (表 1, Entry 1)。一方、scCO₂ 中においてエピメリ化は抑制され、この傾向は 9-azajulolidine や DBU においても同様である。これはペンタンと同程度の比誘電率である scCO₂ 中ではカルバニオン中間体が安定化されないためにエピメリ化が抑制されると考えられ、立体制御における scCO₂ の優位性が示された (図 2)。

表 1. ポリ乳酸合成における光学純度の低下

Entry	Catalyst	Solvent	Time (h)	Conv. (%)	Mn	PDI	Ee (%)
1		CHCl ₃	20	>95	3900	1.23	88.0
2	DMAP	scCO ₂	1	>95	4100	1.10	96.5
3		CHCl ₃	1	>95	4100	1.24	89.5
4	9-AJ	scCO ₂	1	>95	4900	1.27	94.0
5		CHCl ₃	1	>95	4100	1.90	59.0
6	DBU	scCO ₂	1	>95	5900	2.88	81.0
7		CHCl ₃	5	60	2500	1.24	>99.5
8	Sn(Oct) ₂	Neat (200°C)	5	89	3100	1.79	88.0
9		scCO ₂	5	88	2600	1.29	>99.5

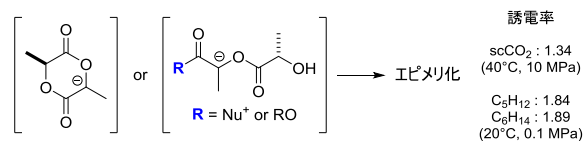
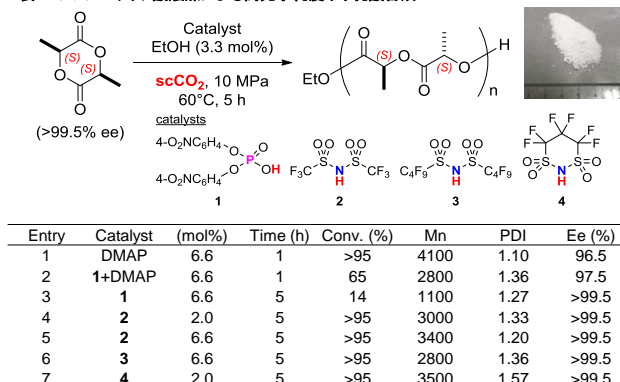


図2. エピメリ化の抑制と誘電率

表 1 に示すように求核性または塩基性有機分子触媒によるエピメリ化の完全抑制は困難であるのに対し、スズ系Lewis酸触媒のとき低反応性ながらもエピメリ化が抑制された。したがって、ブレンステッド酸触媒の活用により、エピメリ化を制御することが期待されるが、これまでの溶液重合では反応性が著しく低下する^{2a}。しかし、scCO₂ 手法を適用したところ、Tf₂NH などのブレンステッド酸触媒を用いたとき、エピメリ化は全く観測されず、高い生産性で高光学純度ポリ乳酸合成を達成した (>99.5% ee、表 2)^{2b}。

表2. プレンステッド酸触媒による高光学純度ポリ乳酸合成



以上、本手法で得られるポリ乳酸は金属・有機溶媒・残存モノマーを含まず、さらにエピメリ化の抑制により光学純度の向上を達成した。よって、機械的強度とリサイクル性が向上した生体適合性材料合成プロセスへの工業的応用が期待される。

- (1) (a) 特許公開 2014-221855, 2011-208116, 2011-208115, 2011-184531. (b) Mase, N. *Fine Chemicals* **2011**, *40*, 47.
 (2) (a) Satoh, T.; Kakuchi, T. *et al. J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2013**, *51*, 2455, **2014**, *52*, 1047 and references cited therein. (b) 特許出願済み

◆◆◆ トピックス ◆◆◆

① 三宅 由寛 准教授 (A02班) が「光誘起電子移動の精密制御に基づく含窒素化合物の効率的変換反応の開発」の業績により有機合成化学奨励賞を受賞されました。

◆◆◆ イベントのお知らせ ◆◆◆

日本化学会・第95春季年会・特別企画 「有機分子触媒の最前線 (Cutting-Edge of Organocatalysts)」

主催：日本化学会・第95春季年会(2015)実行委員会
協賛：新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」総括班
日時：平成27年3月26日(木)13時30分～16時30分
会場：日本大学 理工学部船橋キャンパス/薬学部(第95春季年会・会場内SC会場：1SC-12～1SC-19)
参加費：無料(本特別企画のみに来場される場合は春季年会の参加登録は不要です)
プログラム：近年、金属錯体触媒、生体触媒(酵素)に次ぐ、第三の触媒として大きな注目を集めている「有機分子触媒」に焦点を当て、その設計開発から有用物質の合成などの応用展開までわたる最先端研究の動向を紹介していただきます。
 注) 講演は全て英語での発表となります。
http://www.csj.jp/nenkai/95sharu/5-1.html#sp_prog10
 13:30-13:40 有機分子触媒の最前線 趣意説明 (東北大院理) 寺田 眞浩

座長 寺田 眞浩

- 13:40-14:00 有機分子不斉触媒を用いるキラル四置換炭素の構築 (阪大産研) 滝澤 忍
 14:00-14:20 1,2,3-トリアゾリウム塩を活かした高選択的分子変換反応 (名大WPI-ITbM・名大院工) 大松 亨介
 14:20-14:40 二官能性有機分子触媒を用いるキラル四置換炭素構築を伴うC-C結合形成反応の開発 (兵庫県大院物質理) 御前 智則
 14:40-15:00 カルボン酸とボロン酸で作る有機分子触媒 (京大院理) 橋本 卓也

座長 林 雄二郎

- 15:10-15:30 高分子固定化有機分子触媒の開発と不斉反応への応用 (豊橋技大院工) 原口直樹
 15:30-15:50 不斉有機触媒反応を鍵工程とするアルカロイドの合成研究 (熊本大院自然) 石川 勇人
 15:50-16:30 Design and Application of Simple Hydrogen Bond Donors as Enantioselective Catalysts (University of Chicago, USA) Viresh H. Rawal

連絡先：東北大学・理学研究科 寺田眞浩
 電話/FAX(022)795-6602
 E-mail: mterada@m.tohoku.ac.jp

第8回有機触媒シンポジウム 兼「有機分子触媒による未来型分子変換」 第5回公開シンポジウム

主催：有機触媒研究会・新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」総括班
協賛：日本化学会・日本薬学会・有機合成化学協会
日時：平成27年5月10日(日)9時55分～平成27年5月11日(月)15時00分(予定)
会場：沖縄県市町村自治会館・自治会館ホール(那覇市旭町116-37) <http://www.okinawa-jichikaikan.com/>
シンポジウム講演：
 雨夜徹(阪大院工), 荒井孝義(千葉大院理), 飯田拓基(島根大院総理工), 岡夏央(岐阜大工), 金井求(東大院薬), 加納太一(京大院理), 小西玄一(東大院理工), 坂倉彰(岡山大院自然), 佐藤敏文(北大院工), 柴富一孝(豊橋技科大院工), 澁谷正俊(名大院創薬), 菅誠治(岡山大院自然), 鈴木由美子(上智大理工), 田中富士枝(OIST), 田中正一(長崎大院医歯薬), 中村修一(名工大院工), 西林仁昭(東大院工), 根本哲宏(千葉大院薬), 波多野学(名大院工), 瀧辺耕平(筑波大数理物質), 南方聖司(阪大院工), 村井健一(阪大院薬), 山中正浩(立教大理工)
 ※プログラム詳細は領域HPに掲載の「第8回有機触媒シンポジウム・第5回公開シンポジウム」をご覧ください。(3月掲載予定)
ポスター発表：
 ポスター発表申込：当領域HPよりお申込み下さい。

<http://www.organocatalysis.jp/event/>

ポスター発表申込締切：3月20日（金）ただし、発表件数に限りがありますので（40件）、お申込み多数の場合は、期限前であっても申込を締切らせていただきます。

予稿原稿締切：4月8日（水）までに当領域公式HPよりアップロードしてください。

参加申込：当領域HPよりお申込み下さい。

<http://www.organocatalysis.jp/event/>

参加申込締切：4月17日（金）

参加費：無料

懇親会：2015年5月10日（日）18:00～20:00 自治会館内にて。会費：一般 5,000円、ポスドク/学生 3,000円（注）懇親会費は銀行振込にて4月20日（月）までにご送金ください。振込先口座（口座名義：七十七銀行 八幡町支店 はちまんまち 普通預金 5543363 新学術領域有機分子触媒 代表 寺田眞浩）

連絡先：東北大学・理学研究科 領域代表 寺田眞浩

電話/FAX(022)795-6584

E-mail: organocatalysis@m.tohoku.ac.jp

発行・企画編集 新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」事務担当
連絡先 領域事務担当 秋山隆彦（学習院大学・理学部・教授）
takahiko.akiyama@gakushuin.ac.jp