

チオ尿素・アリールボロン酸 ハイブリッド触媒の開発

Development of Hybrid Catalysts Consisted of Thiourea and Arylboronic acid

京都大学大学院薬学研究科 教授 **竹本 佳司**

Yoshiji Takemoto, PhD (Professor)

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University



キーワード

ハイブリッド触媒、不飽和カルボン酸、不斉マイケル付加

01 | はじめに

生体触媒(酵素)の詳細な触媒作用メカニズムが解明されるたびに、その高度な基質認識と精密な基質活性化機構に驚嘆させられ、また畏敬の念を抱かずにはいられない。有機化学が学問として成熟したと言われる昨今でさえ、研究者の不断努力により開発された合成触媒で、酵素と同等あるいはそれを凌駕するものは未だ数少ないのが現状である。我々は、酵素の卓越した高次分子間相互作用ネットワークに着目し、その作用メカニズムを人工的に模倣し再現することで画期的な人工触媒の開発が行えるかと信じて、これまで研究に取り組んできた¹⁻⁴⁾。本総説では、アミノチオ尿素と有機ボロン酸の共触媒 (dual catalysis)⁵⁾ とその2つを一体化させたハイブリッド触媒を用いる α,β -不飽和カルボン酸の不斉ヘテロマイケル付加反応⁶⁾の開発を中心に最近の研究成果を紹介する。

02 | α,β -不飽和カルボン酸の分子内ヘテロマイケル付加反応の開発

α,β -不飽和カルボン酸誘導体への不斉マイケル反応は、多彩な生成物が合成可能であり、またその生成物の利用価値の高さから、分子内及び分子間を含めこれまで精力的に研究が行われてきた(図1)。その結果、優れた触媒活性と立体選択性を発現する多くの高性能な不斉触媒が開発された^{7,8)}。一方、反応活性と立体選択性の獲得には、触媒のみならず、オキサゾリジノン筆頭にピロール、ピラゾール、イミダゾールなどカルボン酸の活性化基の選択も重要である。この適切な組み合わせこそが、炭素原子からヘテロ原子に至るまで様々な求核剤を不斉導入できる触通性に富んだ合成法を生み出す要因となっている。

ただこの反応の唯一の課題は、カルボン酸の活性化基を基質と同じ当量数用いる必要がある点である。グリーンケミストリーの観点から、反応や合成を行う際に、保護基や活性化基の使用を可能な限り削減するのが理想である。そこで、我々は活

性化基を一切使用せずにカルボン酸への直接的なマイケル付加反応を可能にする触媒反応の開発に取り組むことにした。これは触媒的不斉マイケル反応において初の試みであり、酵素反応を除いてはそのような報告例は皆無である。カルボン酸誘導体の中において、カルボン酸は求電子的な反応には不活性化が多く、特に塩基と反応して生じるカルボキシレートイオンは最も反応性が乏しい反応基質であることが知られている。そのため、この低い反応性を新規触媒により触媒的に活性化することが本研究の重要課題となる。

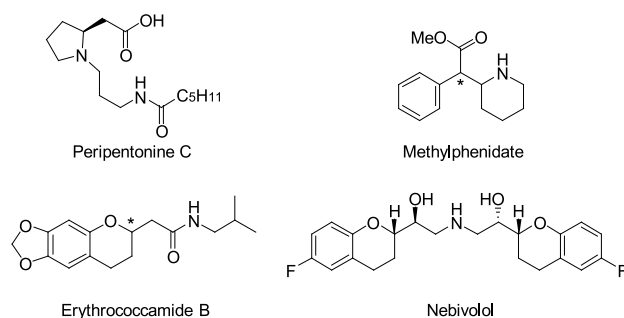


図1 O-あるいはN-複素環構造を含む天然物と医薬品

α,β -不飽和カルボン酸の直接的なマイケル付加の可能性を検証するために、カルボン酸のアミド化反応に有効であることが知られている種々のアリールボロン酸**3a-h**⁹⁻¹¹⁾を用いて、基質**1a**の分子内アザマイケル反応を検討した(表1)。その結果、意外にも試した殆どの触媒は触媒活性がなく、唯一第三級アミノメチル基をオルト位に持つボロン酸**3d**のみが目的の環状体**2a**を与えた。また、反応溶媒としてはアセトニトリルが最適であり、80℃で反応を行うことで定量的に生成物**2a**が得られた(entry 8)。**3d**に類似したアミノボロン酸**3e-h**との比較から(entries 9-12)、アミンのアルキル基は小さくても嵩高くても触媒活性は低下し、さらにボロン酸の置換基の種類やアミノ基の置換位置によっても収率は大きく影響を受けた。

表1 不斉ヘテロマイケル反応の触媒最適化

entry	catalyst	solvent	yield (%) ^a
1	3a	toluene	<1
2	3b	toluene	<1
3	3c	toluene	<1
4	3d	toluene	15
5	3d	acetone	<1
6	3d	DMF	2
7	3d	DCE	37
8	3d	MeCN	99 (98) ^b
9	3e	MeCN	18
10	3f	MeCN	7
11	3g	MeCN	<1
12	3h	MeCN	<1

^a Determined by ¹H NMR. ^b Isolated yield.

触媒**3d**はアザマイケル付加反応を劇的に加速させたが、**3d**がカルボン酸を直接活性化しているのかどうかを確かめる必要がある。そこで、同様の反応をエステル**4a**とケトン**4b**でも行った(図2)。いずれの反応も無触媒条件下では全く起こらなかった。しかし、触媒**3d**を添加するとケトン体からは対応する閉環体**5b**が得られ、エステル体からは生成物**5a**の形成は確認できず原料を回収するのみであった。ケトン体の反応が進行した理由は不明であるが、少なくともエステルが反応しなかったことから、触媒**3d**は予想通りカルボン酸と相互作用することで触媒機能を発揮していると考えている。

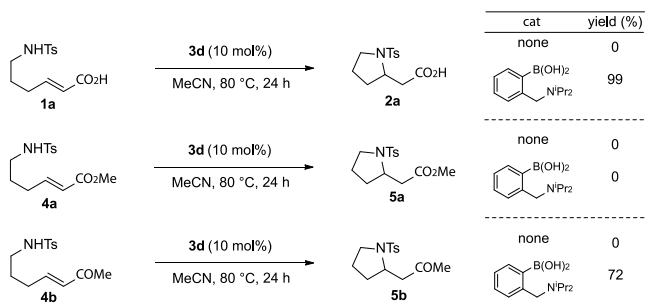


図2 各種カルボン酸誘導体のアザマイケル付加反応

次に、反応基質の適用範囲を調べるために、触媒**3d**を用いた最適条件下で様々な基質を試した(図3)。カルバメート体からは目的物**2b**は全く生成しなかったが、トシル基以外のスルホンアミド体からは反応温度(室温~110 °C)に違いはあるものの、5員環と6員環ともに収率よく環化反応が進行し目的物**2c-i**が得られた。また、本触媒はスルホンアミドのみならず、フェ

ノール性水酸基やヒドロキシルアミンのオキサマイケル付加にも有効に機能し、各種フェノールとヒドロキシルアミン誘導体からそれぞれ対応するジヒドロベンゾフラン**7a-c**、クロマン**7d-h**、イソオキサゾリジン**7i**が合成できた⁵⁾。

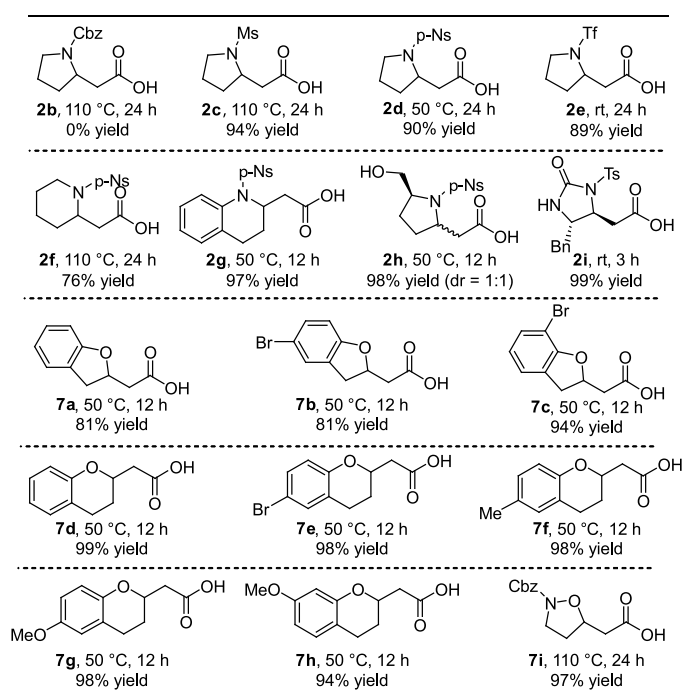
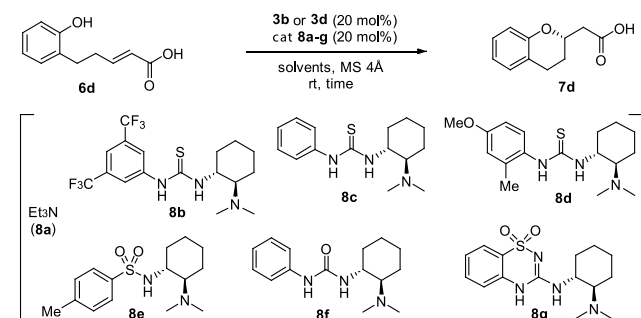


図3 不飽和カルボン酸の分子内ヘテロマイケル反応

03 | α,β -不飽和カルボン酸の不斉分子内ヘテロマイケル付加反応の開発

不斉分子内ヘテロマイケル付加反応は多様な複素環骨格を合成できる有用な手法であるが、 α,β -不飽和エステルやアミドのような不活性なマイケル受容体への不斉反応は極めて少ない^{12,13)}。我々は、アミノボロン酸**3d**が不飽和カルボン酸の分子内マイケル付加に有効であることを見出したので、基質**6d**を用いて触媒的な不斉反応の開発に取り組んだ。最初にキラルなアミノボロン酸触媒を合成し試したが、エナンチオ選択性は発現しなかった。そこでアキラルなボロン酸とキラルな共触媒を用いる二元触媒条件を種々検討した(表2)。その結果、電子不足なアリールボロン酸**3b**とキラルなアミノチオ尿素**8d**の共触媒系により、環化体**7d**が良好な収率及びエナンチオ選択性で得られた(entry 7)。また、この反応の進行には、モレキュラーシーブ(MS 4Å)の添加が必須であり、BuOMe/CCl₄混合溶媒中で行うことで収率と選択性が向上した。興味深いことに、この反応はボロン酸**3b**やチオ尿素**8d**を単独で使用した時には全く進行せず(entries 11-12)、2つの触媒が共存して初めて生成物を与える。

表2 不斉分子内マイケル反応の条件検討



entry	3	8	solvent	time (h)	yield (%) ^a	ee (%) ^b
1 ^c	3d	-	MeCN	8	36	-
2 ^c	3d	8a	MeCN	8	65	-
3	3d	8b	DCE	36	99	0
4	3b	8b	DCE	36	67	31
5	3b	8b	MTBE/CCl ₄ ^d	36	79	59
6	3b	8c	MTBE/CCl ₄ ^d	24	99	84
7	3b	8d	MTBE/CCl ₄ ^d	24	99 (91) ^e	93
8	3b	8e	MTBE/CCl ₄ ^d	36	36	8
9	3b	8f	MTBE/CCl ₄ ^d	36	49	45
10	3b	8g	MTBE/CCl ₄ ^d	36	25	21
11	-	8d	MTBE/CCl ₄ ^d	36	0	-
12	3b	-	MTBE/CCl ₄ ^d	36	0	-

^aDetermined by ¹H NMR. ^bEstimated by chiral HPLC after treatment with TMSCHN₃. ^cThe reactions were performed using 10 mol % of **3d** (and **8a**) in the absence of MS 4Å. ^dThe ratio of MTBE/CCl₄ was 1:2 (v/v). ^eIsolated yield.

次に、最適化条件でフェノール類**6a-h**の基質適用範囲を精査した(図4)。ベンゼン環上の置換基によらず、対応するジヒドロベンゾフラン**7a-b**とクロマン**7e-h**に適用可能であり、エナンチオ選択性に関しては前者よりも後者の方がより高いことがわかった。残念ながら、Tsアミド体**1a**に適用した場合には望みのピロリジン体**2a**は生成したが、反応速度は遅く収率と立体選択性ともに大幅に低下する結果になった。

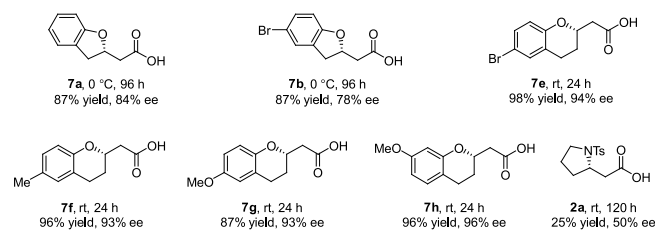


図4 二元触媒を用いた不斉分子内マイケル付加反応

最後に、この不斉付加反応の特徴を生かして、生物活性天然物のone-pot合成と共にその類縁体の不斉合成にも活用できる分岐型合成法を検討した(図5)。すなわち、二環性ヘミアセタール**9**から2工程で合成した不飽和カルボン酸**10**に対して、**3b**と**8d**からなる二元触媒反応に付することでオキサマイケル付加が進行し、環化体**11**が94%収率、94% eeで得られた。一方、生成物**11**を単離することなく、1当量のイソブチルアミンを反応系内に加え50 °Cに加熱することで、光学純度を低下させることなく天然物(+)-erythroccamide Bへと変換した。さら

に、このone-pot合成では別の多様なアミンの導入も可能であることから、一例として*p*-ブロモベンジルアミド**12**の不斉合成にも展開した⁵⁾。

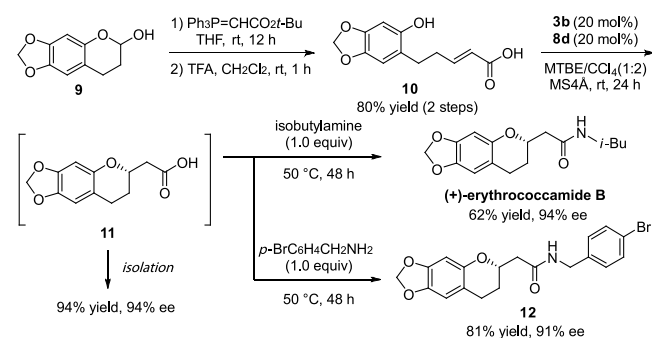


図5 二元触媒オキサマイケル付加を用いた天然物のone-pot不斉合成

04 | 分子間不斉アザマイケル付加反応の開発

β -アミノ酸は様々な医薬品、天然物を構成する重要な化合物である。その不斉合成法の一つとして α,β -不飽和カルボン酸誘導体の不斉アザマイケル付加反応が知られており、触媒的不斉合成法の開発が盛んに行われている。我々は本法の課題の一つであった原子効率、作業効率を大幅に改善することを目的に不飽和カルボン酸の直截的アザマイケル付加反応の開発に着手した⁶⁾。 α,β -不飽和カルボン酸を無保護のまま β -アミノ酸へ直截的に変換する不斉触媒としては酵素¹⁴⁾が知られているのみであり、人工触媒では難易度の高い分子変換である。その原因として、不飽和カルボン酸のマイケル受容能が低いことやカルボン酸と求核剤あるいは触媒のアミンとが不活性な塩を形成することなどが挙げられる。我々は、有機ボロン酸触媒が不飽和カルボン酸のマイケル受容能を向上させることを見出しており、まず前述のチオ尿素触媒共存下での二元触媒反応で分子間反応を試した。しかしながら、反応は進行するものの1,4-付加体以外に1,2-付加体が副生すること、さらにエナンチオ選択性が発現しない等の理由でこの手法の適用を断念した。そこで、より難易度の高い分子間マイケル付加反応を達成すべく、アミノチオ尿素とボロン酸を同一分子内に有するハイブリッド触媒を種々合成した(図6)。

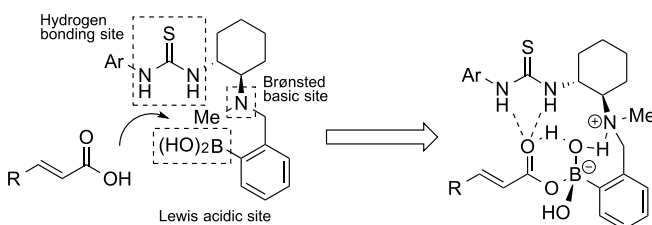


図6 ハイブリッド触媒の設計概念図

本触媒の3つの異なる官能基を適切な位置関係に配置することにより、それぞれが協同的に α,β -不飽和カルボン酸を活性化することを期待した。すなわち、ブレンステッド塩基により脱プロトン化されたカルボン酸が有機ボロン酸により活性化されると同時に、チオ尿素部位が水素結合により更にカルボキ

シラートを活性化することで不飽和カルボン酸のマイケル受容能を大幅に向上できると考えた。種々検討の結果、触媒**15**を用いた場合に不飽和カルボン酸**13a**とBnONH₂の分子間アザマイケル付加反応が進行し、高収率・高立体選択的に所望の付加体**14a**を与えることを見出した(図7)。

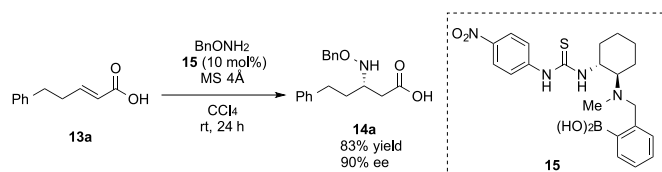


図7 不飽和カルボン酸の分子間不斉アザマイケル付加反応

また、本触媒反応は酵素反応と異なり広い基質一般性を有していることを明らかにした(図8)。不飽和カルボン酸**13**のβ-置換基は、メチル基からヘプチル基に至る種々のアルキル側鎖に適用可能であり、またアルキル側鎖上には様々な芳香環のみならずアルコールやアミン誘導体があっても反応は問題なく進行した。唯一、芳香環が直結したケイ皮酸誘導体では反応は起

こらなかった。また、収率はそれほど低下しないが、イソプロピル基(**14g**)やベンジル基(**14k**)など高い置換基を持つ場合やカルバメート(**14i**)やトリフルオロメチル基(**14j**)などの極性官能基が存在する場合には、エナンチオ選択性がかなり低下する結果になった。そこで、これらの点を改善するためにさらに検討を行った結果、1当量の安息香酸を添加すること、そして反応基質**13**、安息香酸、触媒**15**そしてモレキュラーシーブを溶媒と十分に攪拌したのち最後に求核剤を添加する操作法を採用することで、エナンチオ選択性を大幅に改善しかつ再現性を確保することに成功した。

本反応の合成上の利点として、以下の点が挙げられる。1) 生成物のN-O結合を接触水素化により切断することで無保護アミノ基へ変換できる。2) 反応基質をDoebner法を用いて種々のアルデヒドより簡便に調製できる。3) 生成物のカルボキシ基を縮合や脱炭酸反応により様々な誘導体に変換できる。これらの特徴を活かして異常アミノ酸iturinic acid¹⁵⁾と医薬品sitagliptin¹⁶⁾の不斉合成を実施した(図9)。

長鎖脂肪鎖を有するアルデヒド**17**からDoebner法により調

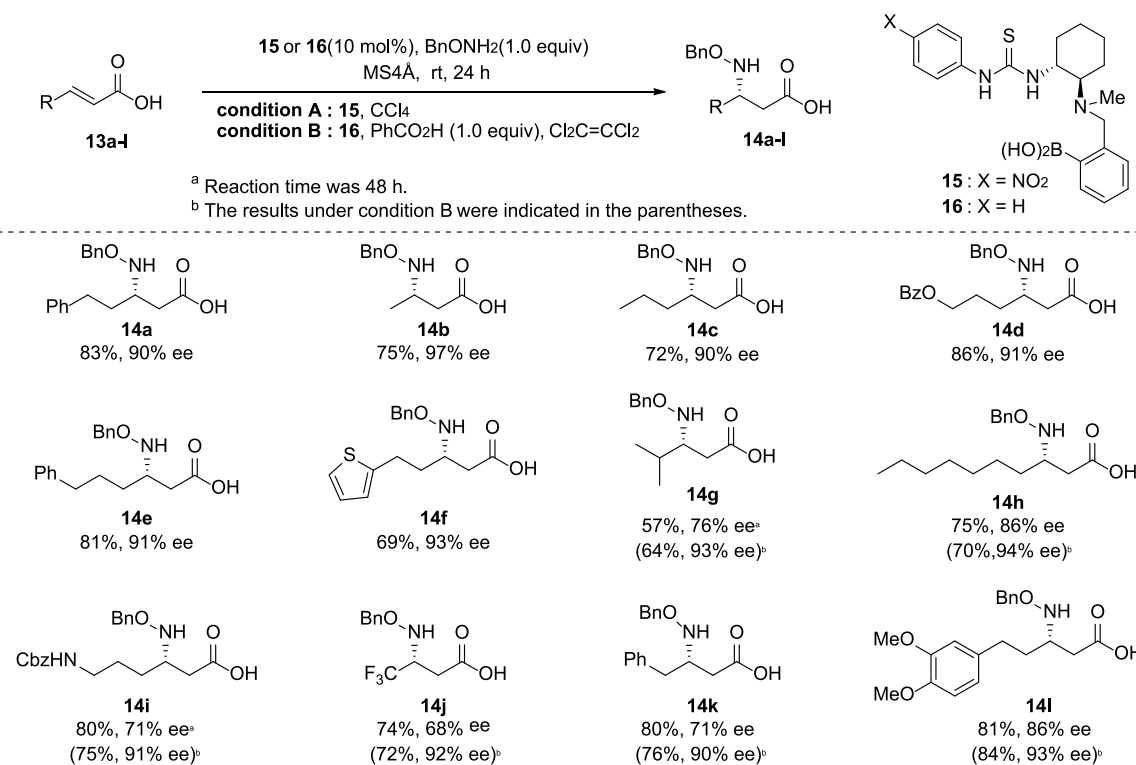


図8 ハイブリッド触媒を用いた不斉アザマイケル反応の基質一般性

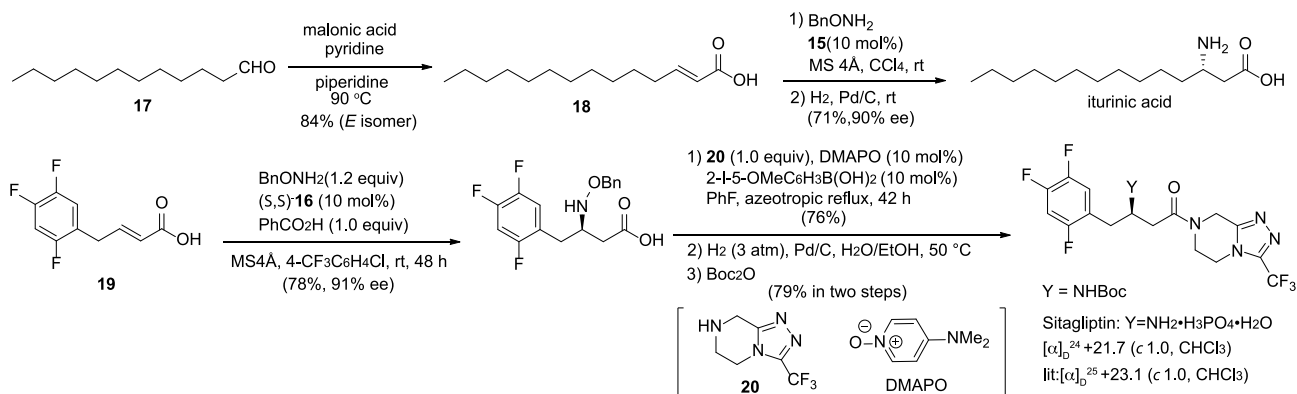


図9 分子間不斉アザマイケル付加を鍵反応とする有用化合物への合成展開

製した不飽和カルボン酸**18**に対して、ハイブリッド触媒**15**を用いた触媒的不斉アザマイケル付加と接触水素化を経て優れた原子効率でβ-アミノ酸iturinic acidを合成した。また、不飽和カルボン酸**19**に対して触媒**16**を用いた改良型不斉アザマイケル反応と石原法¹⁷⁾を用いた第二級アミン**20**との触媒的アミド化により必要な官能基化を全て触媒的に行うことに成功した。最後に、N-O結合の開裂とBoc化により所望のsitagliptinへの誘導を完了した。

参考文献

- 1) T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xuenong, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **127**(1), 119-125 (2005).
- 2) Y. Takemoto, *Chem. Pharm. Bull.* **58**(5), 593-601 (2010).
- 3) H. Miyabe, Y. Takemoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **81**(7), 785-795 (2008).
- 4) T. Azuma, Y. Kobayashi, K. Sakata, T. Sasamori, N. Tokitoh, Y. Takemoto, *J. Org. Chem.* **79**(4), 1805-1817 (2014).
- 5) T. Azuma, A. Murata, Y. Kobayashi, T. Inokuma, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **16**(16), 4256-4259 (2014).
- 6) N. Hayama, T. Azuma, Y. Kobayashi, Y. Takemoto, *Chem. Pharm. Bull.* **64**(7), 704-717 (2016).
- 7) D. Monge, H. Jiang, Y. Alvarez-Casao, *Chem. Eur. J.* **21**(12), 4494-4504 (2015).
- 8) G. Desimoni, G. Faita, P. Quadrelli, *Chem. Rev.* **115**(18), 9922-9980 (2015).
- 9) I. Georgiou, G. Ilyashenko, A. Whiting, *Acc. Chem. Res.* **42**(6), 756-768 (2009).
- 10) K. Ishihara, *Tetrahedron* **65**(6), 1085-1109 (2009).
- 11) H. Zheng, D. G. Hall, *Aldrichimica Acta* **47**(2), 41-51 (2014).
- 12) Y. Kobayashi, Y. Taniguchi, N. Hayama, T. Inokuma, Y. Takemoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**(42), 11114-11118 (2013).
- 13) Y. Kobayashi, T. Inokuma, Y. Takemoto, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **71**(5), 491-502 (2013).
- 14) N. J. Weise, F. Parmeggiani, S. T. Ahmed, N. J. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **137**(40), 12977-12983 (2015).
- 15) Y. Seto, K. Takahashi, H. Matsuura, Y. Kogami, H. Yada, T. Yoshihara, K. Nabeta, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **71**(6), 1470-1475 (2007).
- 16) C. K. Savile, J. M. Janey, E. C. Mundorff, J. C. Moore, S. Tam, W. R. Jarvis, J. C. Colbeck, A. Krebber, F. J. Fleitz, J. Brands, P. N. Devine, G. W. Huisman, G. J. Hughes, *Science* **329**(5989), 305-309 (2010).
- 17) K. Ishihara, Y. Lu, *Chem. Sci.* **7**(2), 1276-1280 (2016).