

研究成果報告（概要）

1. 研究課題

和文 ハロゲン結合を基軸とする協同作用不斉触媒の開発
英文 Development of Halogen-bonding Donor Chiral Catalyst

2. 申請者名(代表研究者)

氏名 荒井 孝義	ローマ字表記 Takayoshi Arai
所属大学・機関名 千葉大学	英訳表記 Chiba University
研究科専攻名・部課名等 大学院理学研究院 化学研究部部門	英訳表記 Department of Chemistry, Graduate School of Science
役職名 教授	英訳表記 Professor

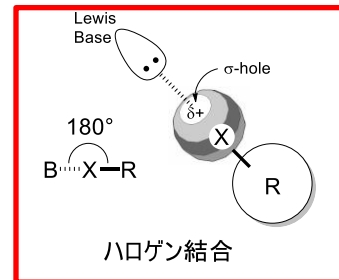
3. 共同研究者（下段 英訳表記）

氏名	所属機関名・研究科等名・役職
(氏名) 鍛野 哲	千葉大学大学院理学研究院 化学研究部部門 助教
(英訳表記) Satoru Kuwano	(英訳表記) Department of Chemistry, Graduate School of Science Assistant Professor

4.研究について

【研究目的】

分子認識の基本的な相互作用である水素結合は、生体内をはじめとして普遍的に存在する。この水素結合は反応基質の活性化にも幅広く用いられているが、精密触媒化学を制御するに足る十分な官能基選択性を有しているとは言えず、特異的な活性化を達成するために、新奇な活性化様式の導入は魅力的ある。「ハロゲン結合」は、明確な方向性を持ち、ソフト性の高い化学種（官能基）を選択的に活性化できると期待できるため、機能性分子を創製するための新たな相互作用として注目を集めている。



しかしながら、「ハロゲン結合」は分子骨格の R-X 結合の裏側に展開する σ -hole を用いて形成されるため、立体選択性など高度な構造認識を達成することは困難であった。

そこで本研究では、イソインドリン骨格が形成する高度な不斉空間を活かすことで、ハロゲン結合を基軸とする高立体選択的不斉触媒の開発を目指した。

【研究成果】

ハロゲン結合は、ルイス酸の一種として理解できることから、ソフトなヨウ素と塩基性のアミノ基を有する酸-塩基協調機能型触媒をデザインした。このような触媒を用いることで、活性メチレンとシアノ基を有するマロノニトリル基質を効果的に活性化できると期待した (図1)。

図1 ヨウ素含有酸-塩基協調機能型触媒の設計

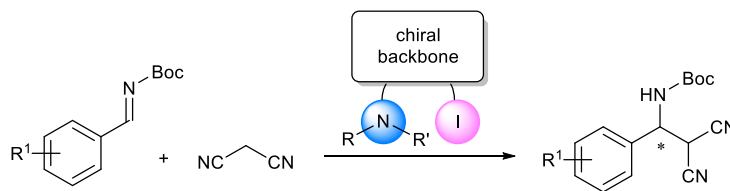
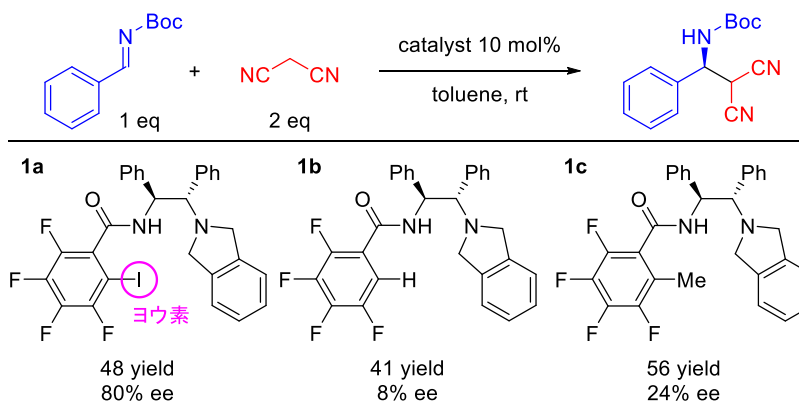


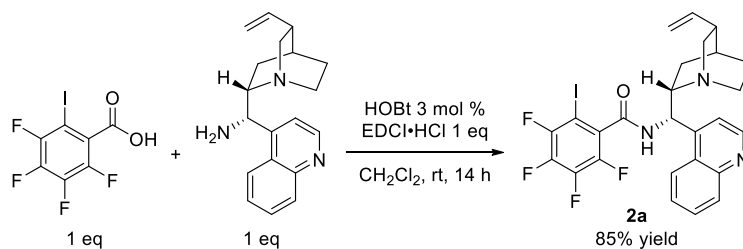
図2に示す触媒 **1a** の存在下、マロノニトリルの *N*-Boc イミンへの不斉 Mannich 反応を行ったところ、目的の付加体を 48%収率、80% ee で与えた。ヨウ素が含まれていない触媒 **1b** や、ヨウ素をメチル基に置き換えた触媒 **1c** では、目的化合物の不斉収率が低下したことから、触媒中でヨウ素が重要な役割を担っていることが示唆された。

図2 ヨウ素触媒を用いるマロノニトリルの *N*-Bocイミンへの不斉マンニヒ型反応



さらに収率の改善と選択性の向上を目指して光学活性第三級アミン部位の構造について精査した結果、シンコナルカロイド由来の含ヨウ素触媒(**2**)が有用であることを見出した。シンコナルカロイド骨格を有するハロゲン結合ドナーと有機塩基の二官能性ヨウ素触媒(**2**)は、2,3,4,5-テトラフルオロ-6-ヨード安息香酸とシンコニジン由来のキラルジアミンを HOBt 及び EDCI 塩酸塩の存在下縮合させることで、収率よく合成できる (図3)。

図3 シンコナルカロイド骨格を有するヨウ素触媒の合成



ヨウ素触媒 **2a** 存在下、トルエン中室温でマロノニトリルと *N*-Boc イミンの不斉 Mannich 反応を行ったところ、目的物が 92%収率、82% ee で得られた (Table 1)。

また、図 3 と同様にして合成したキニジン由来の触媒 **2c** を用いると、化学収率は低下したものの -88% ee と高い不斉収率で目的物が得られた。本触媒系においても **2d** 及び **2e** を用いた実験結果の比較から、ヨウ素原子とアミド部位の重要性が示唆されている。尚、代表的な酸塩基複合触媒であるアミノチオ尿素触媒 **2f** を用いたところ、本反応系では不斉収率の低下が見られた。

本触媒反応の一般性は広く、アルジミンに限らず、イサチン由来のケチミンにも適用可能であり、Mannich 付加体を高不斉収率で与えた。尚、これらの生成物はアルコール中、酸化的条件を用いることで、光学活性アミノ酸に変換できる。

本反応の触媒機能は、図 4 のように考えている。まず、触媒中のアミノ基の塩基性によりマロノニトリルのエノラートが生成する。一方、イミンはヨウ素結合

によって活性化される。この活性化は Job-plot によっても支持されている。活性化されたイミンにマロノニトリルのエノラートが面選択的に付加することによって、光学活性 Mannich 生成物が得られるというものである。

以上、今回の研究では、ハロゲン結合と塩基性アミノ基が協働する不斉触媒を開発することで、高立体選択的な不斉 Mannich 反応に成功した。

これらの研究成果は、Kuwano, S.; Suzuki, T.; Hosaka, Y.; Arai, T. A chiral organic base catalyst with halogen-bonding-donor functionality: asymmetric Mannich reactions of malononitrile with *N*-Boc aldimines and ketimines. Chem. Comm. 2018, 54, 3847-3850. [DOI:10.1039/c8cc00865E] に報告した。

【今後の見通し】

ハロゲン結合ドナーをキラルな触媒へ導入し高立体選択的な触媒反応に成功した例はなく、未開拓な研究領域である。ソフト性とハロゲン結合の直線性に着目した分子設計は独自の分子設計に基づくものであり、世界に先駆けて発信する研究となった。ハロゲン結合供与部位を組み込んだ協同作用型有機塩基触媒、及びそれを用いる不斉反応の開発が達成されれば、今後、多様なソフト官能基含有分子を活用した不斉合成が展開できる。更に溶液中におけるハロゲン結合を自在に制御できるようになれば、ハロゲン結合を有する医薬やセンサーなど、新規機能性分子の創製にも繋がる。

Table 1. Catalyst Screening

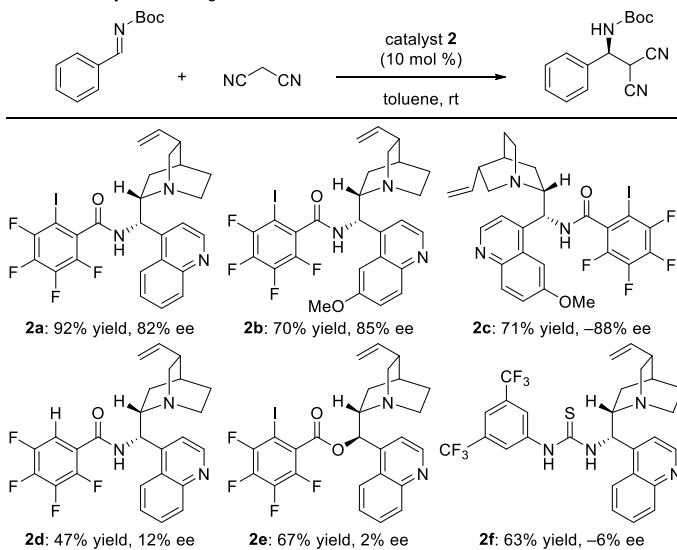


図4 触媒的不斉Mannich反応

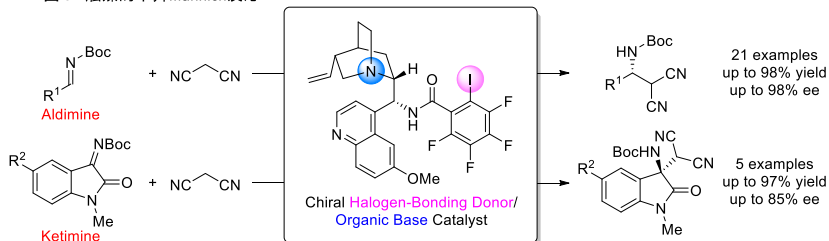


図5 ハロゲン結合とアミンの協働によって進行する触媒サイクル

