

ビナフチル骨格をもつホスフィノフェノール型有機分子触媒を用いた不斉 aza-MBH 反応

Binaphthyl Based Phosphinophenol Type Organocatalyst for
Enantioselective aza-Morita Baylis Hillman Reaction

伊藤 克治

Katsuji ITO

福岡教育大学理科教育ユニット

宮地 作造

Sakuzo MIYACHI

福岡教育大学大学院教育学研究科

菰田 剣

Ken KOMODA

福岡教育大学大学院教育学研究科

西辻 真央

Mao NISHITSUJI

元：福岡教育大学教育学部

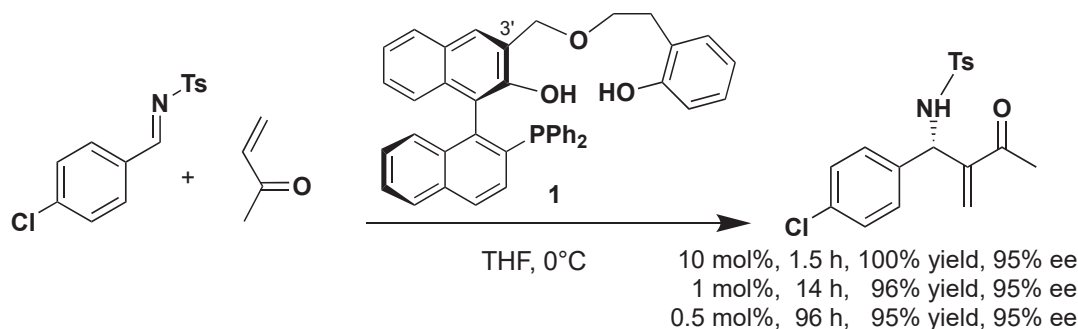
(令和3年9月29日受付, 令和3年12月23日受理)

抄録

ビナフチル骨格の C3' 位に様々な置換基をもつホスフィノフェノール誘導体を新規に合成し, これを有機分子触媒に用いる不斉 aza-Morita Baylis Hillman (aza-MBH) 反応を行った。その結果, C3' 位に *o*-メトキシフェニル基をもつ **2a** を用いた場合に, わずか 1 mol% の触媒量でも高化学収率と高不斉収率を達成することができた。さらに, 高等教育における有機反応機構の学習用教材として, この触媒の分子模型を 3D プリンターで製作した。これらの詳細を報告する。

1. 緒言

近年, 天然有機化合物をはじめとする様々な生理活性物質の合成法として, 元素戦略や環境調和性の観点から, 有機分子を触媒に用いた不斉合成が注目されている。なかでも, キラルなホスフィン誘導体は, 古くから金属触媒の不斉配位子として利用されてきたが, 近年では, それを単独で有機分子触媒として不斉反応へ利用する研究が活発に行われている¹⁾。このうち, 不斉 aza-Morita Baylis Hillman (aza-MBH) 反応は, 古くから知られている反応²⁾であるが, 近年の有機分子触媒の進展とともに, 多くの研究がされている反応の1つである^{3,4)}。その理由として, 生成物はキラル合成素子として有用な多官能性アリルアミン誘導体が得られることが挙げられる。



Scheme 1 Enantioselective aza-MBH reaction using **1** as the catalyst.

我々は既に、キラルなホスフィノビスフェノール型の触媒を新規に開発し、これを用いた不斉 aza-MBH 反応で高化学収率・高選択性を達成している (Scheme 1)^{4a)}。特に、従来触媒では 10 mol% の触媒量が必要であるのに対して、**1** では、0.5 mol% でも高化学収率・高選択性が得られるという特長がある。この触媒では、2つのフェノールを連結するスペーサーの長さが重要であり、鎖長が反応性に大きな影響を及ぼすことが明らかになっている。このことから、2つのフェノール性ヒドロキシ基によって、メチルビニルケトンのカルボニル基が水素結合を通じた二点配位によって捕捉されることで高活性を示すものと考えている。しかしながら、立体選択性だけを求める場合は、一定の遮蔽効果のある置換基を導入しておけば可能ではないかと考えられる。

そこで今回、C3'位の立体的な効果を調べるため、Fig.1のような様々なアリール基で置換されたホスフィノフェノールを合成して不斉 aza-MBH 反応における立体選択性を検証することにした。

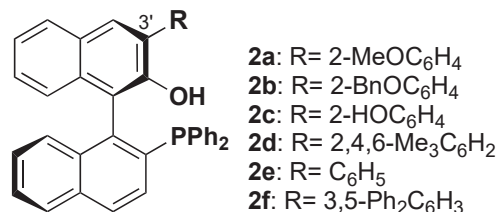
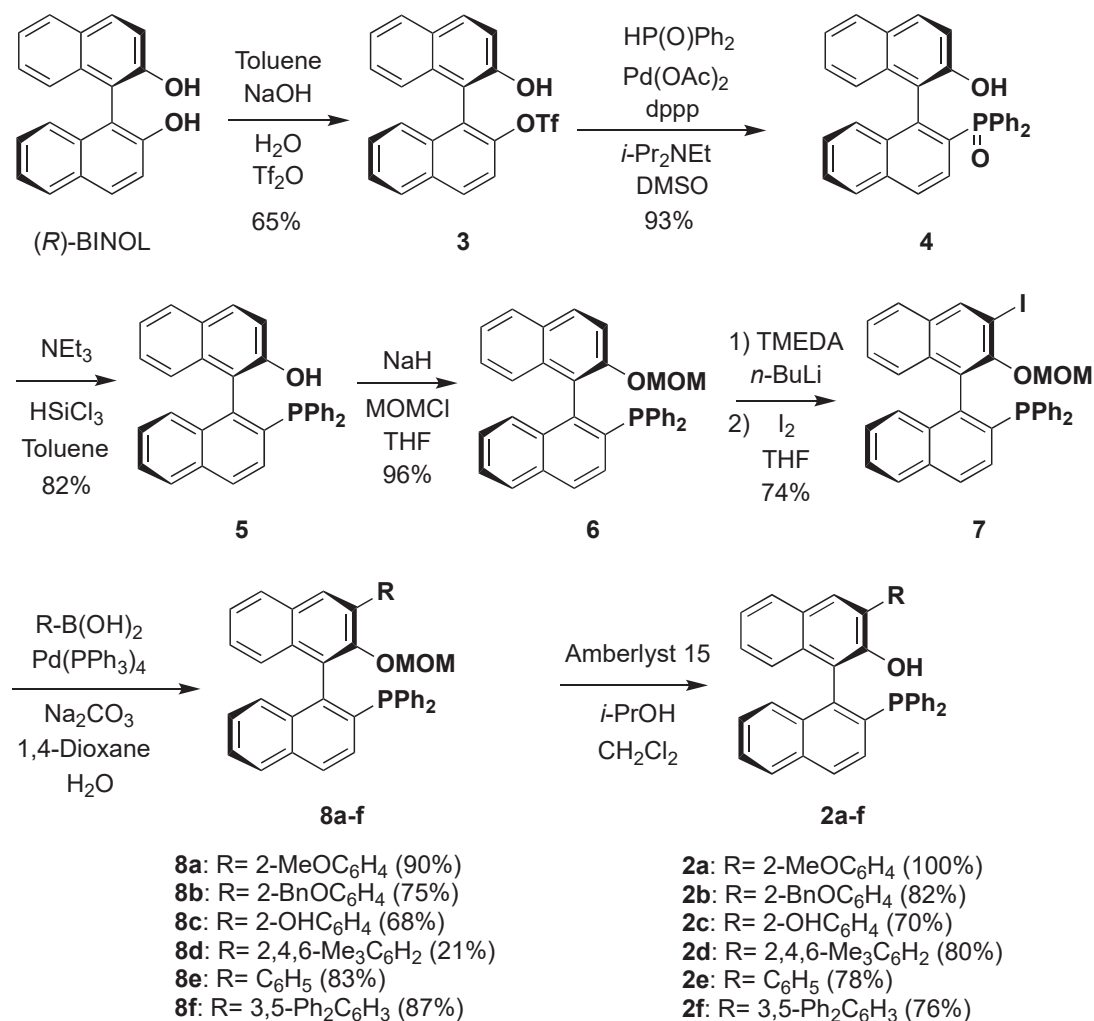


Fig. 1 C3'-substituted phosphinophenols.

2. 実験

2. 1. ホスフィノフェノール触媒の合成

目的のホスフィノフェノール **2a-f** は、(*R*)-BINOL を出発原料に用いて、以下のように合成した (Scheme 2)。



Scheme 2 Synthesis of C3'-substituted phosphinophenols **2a-f**.

まず、BINOL の一方のヒドロキシ基をトリフルオロメタンスルホニル化した。得られたモノトリフラー
 ト体 **3** に対して、パラジウム触媒の存在下、ジフェニルホスフィンオキシドとクロスカップリングを行う
 と、収率よくホスフィノイル体 **4** が得られた。トリクロロシランでホスフィノ基へ還元した後、ヒドロキ
 シ基をメトキシメチル (MOM) 保護して **6** とした。*N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA)
 と *n*-ブチルリチウムを用いてオルトリチオ化した後、ヨウ素を作用させて共通中間体であるヨウ素体 **7** と
 した。このものに、様々な置換基をもつアリールホウ酸との Suzuki-Miyaura クロスカップリングを行うこ
 とで、C3' 位がアリール置換されたホスフィン **8a-f** とした。最後に、強酸性イオン交換樹脂の Amberlyst
 15 を用いて脱 MOM 化を行い、目的のホスフィノフェール **2a-f** を得た。

2. 2. ホスフィノフェノール触媒を用いた不斉 aza-MBH 反応

合成した触媒 **2a-f** を用いて、*p*-クロロベンズアルデヒドから調製した *N*-トシルイミンとメチルビニルケト
 ンとの aza-MBH 反応について検討した (Table 1)。反応は、*N*-トシルイミンに対して 3 当量のメチルビニル
 ケトンを用いて、THF 溶液中、0°C で行った。選択性については、オルト位にヒドロキシ基をもつ **2c** を除
 くと、93~94% ee の高い選択性が見られた (entries 1-6)。一方、反応性と化学収率は C3' 位の置換基の種類
 に大きく依存することが分かった。やや低い選択性を示した **2c** を用いた場合は、168 時間後でも反応は完結
 しておらず、この段階で単離したところ、基質が 61% 回収されて、化学収率は 26% であった (entry 3)。オ
 ルト位にメトキシ基をもつ **2a** またはベンジルオキシ基をもつ **2b** を用いた場合は同等の結果が得られたこと
 から、オルト位に 1 箇所の置換基をもつ場合、置換基は反応場に影響しないといえる (entries 1 and 2)。た
 だし、オルト位に置換基をもたない **2e** を用いた場合には、これらよりも若干の化学収率の低下が見られる
 ことから、何らかの影響はあるものと考えられる (entry 5)。オルト位の両方にメチル基をもつ **2d** を用いた
 場合は、反応時間が長くなっていることから、この場合は反応場に近い位置にメチル基が位置していること
 が分かる (entry 4)。一方、メタ位の両方にフェニル基をもつ **2f** を用いた場合は、化学収率と選択性が僅か
 に向上したが、**2a** や **2b** を用いた場合と同等の結果が得られた (entry 6)。そこで、これらの触媒の中で合
 成の容易さと化学収率と選択性の双方が良い結果を示した **2a** を用いて触媒量を 10 mol% から 1 mol% へ下
 げたところ、反応時間は 5 時間から 68 時間へ延びたが、高い化学収率と選択性が得られた (entry 7)。なお、
 比較のためにスキーム 2 の合成中間体である **5** を用いて、我々の反応条件下で同様に反応を行ったところ、
 反応はスムーズに進行したが、選択性の低下が見られた (entry 8)。このことから、高い選択性を発現する
 ためには、C3' 位に一定の大きさの置換基が必要であることが明らかになった。

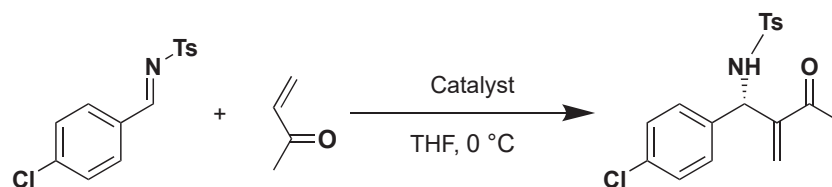


Table 1. Enantioselective aza-MBH reaction with phosphinophenols **2a-f** and **5**.

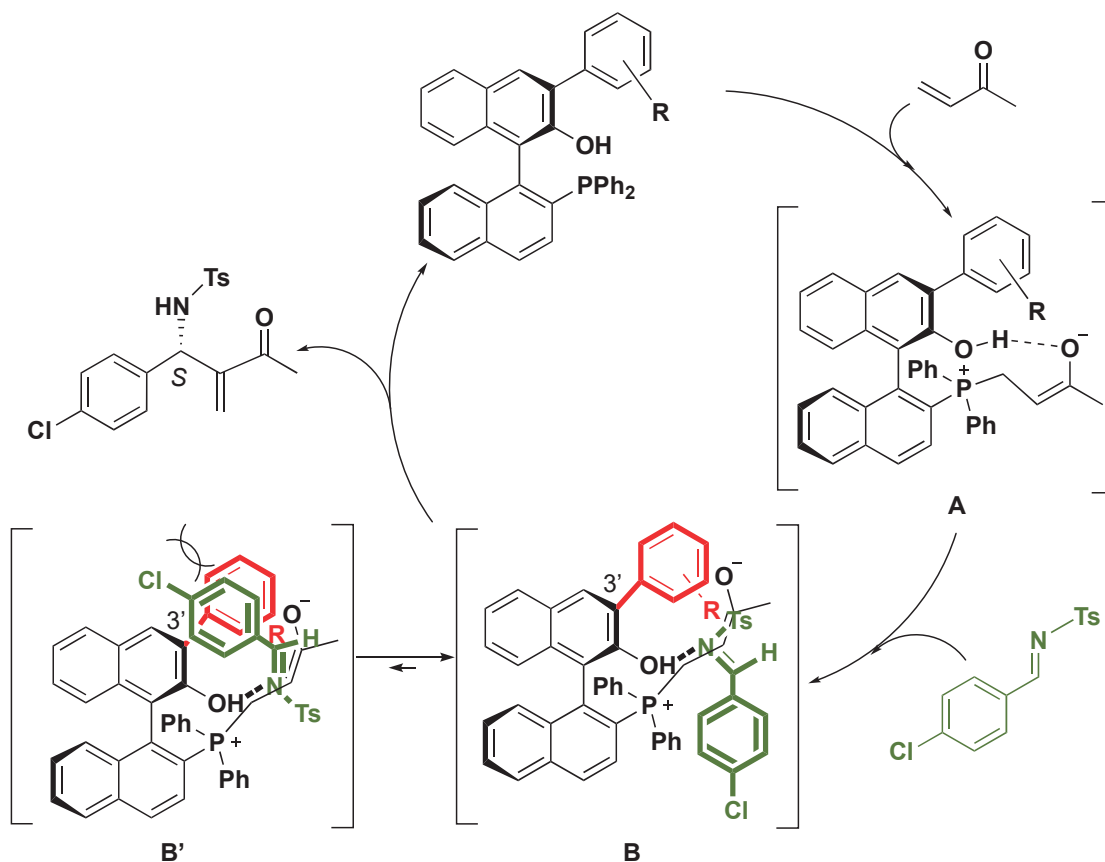
Entry	Catalyst	Catalyst loadings (mol%)	Time (h)	Yield (%) ^{a)}	% ee ^{b)}
1	2a	10	5	89	93
2	2b	10	4	90	93
3	2c	10	168	26 (61)	86
4	2d	10	18	94	93
5	2e	10	5	80	93
6	2f	10	6	94	94
7	2a	1	68	93	93
8	5	10	3	89	87

a) The number in the parenthesis is the yield based on recovered starting material.

b) Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using chiral stationary phase column (Daicel Chiralpak AD-H; hexane: *i*-PrOH= 80 : 20).

3. 反応機構の考察

以上の結果から、本反応の反応機構については以下のように考えられる (Scheme 3)。まず、ホスフィノフェノールのリン原子がメチルビニルケトンのβ位を求核攻撃して、エノラート中間体 **A** を生成する。次に、*N*-トシルイミンの窒素原子上のローンペアにフェノール性ヒドロキシ基が水素結合することによって捕捉されるが、生成物の絶対配置が *S* であることと、C3'位の置換基の影響を受けることを考慮すると、目的の生成物が得られる中間体は、**B** の立体配座をとっているものと考えられる。この中間体 **B** において、エノラートからイミンの炭素原子への求核攻撃と、それに続くβ脱離を経由することで、生成物が得られるとともにホスフィノフェノールが再生され、触媒サイクルが成立する。我々の触媒は、1 mol% でも十分な触媒活性を有しているが、反応場が立体的に混み合っているため、β脱離を促す立体加速があるのではないかと考えている。しかしながら、これらの考察は生成物の立体化学に基づく仮説であり、今後、計算化学的手法によって安定な立体配座について検討する必要がある。



Scheme 3 Proposed catalytic cycle for the enantioselective aza-MBH reaction with phosphinophenol **2a**.

4. 3D プリンターによるホスフィノフェノールの分子模型の製作

有機分子の立体構造を直感的に理解するためには、分子模型が有効である。しかし、ホスフィノフェノール **2a** は $C_{39}H_{29}O_2P$ の分子式で表されるように、市販の分子模型を使って組み立てると、かなり大きなサイズになる。このため、Scheme 3 に示したような反応機構について分子模型を使って考察する場合、反応に関与する分子全体の構造を保持するのが難しくなってくる。我々は、本研究と並行して3Dプリンターを使った有機分子模型の製作について検討を行っている⁵⁾。3Dプリンターで製作した分子模型は剛直な構造をしているため、比較的分子サイズが大きいモデルについても、手にとって扱いやすい利点がある。このため、反応機構の考察で使いやすく、高等教育における教材としても有効であると考えられる。そこで、ホスフィノフェノール **2a** について3Dプリンターによる分子模型の製作を行った。

4. 1. カラー 3D データの作成

3Dプリンターで有機分子を出力するためには、目的の分子の3次元情報をもつ STL (Standard

Triangulated Language) 形式の 3D データを入手する必要がある。現在は、論文等で知られている化合物の多くは、無料で STL ファイルを入手することができるが、化合物 **2a** は論文等で報告されていないため、今回、新たに STL ファイルを作成することにした。このためのソフトとして、本研究では HULINKS 社の結晶・分子構造のモデリングソフト Crystal Maker を使用した (Fig. 2)。まず、ソフト上で大まかな分子構造を手書きで描画して **A** とした。これに対してソフト内の Relax Molecule コマンドを用いると、モンテカルロ・アルゴリズムによって結合構造が漸進的に緩和され、最終的にエネルギーが最小化された三次元構造 **B** に変換された。今回は空間充填モデルの分子模型製作を目的としたので、この段階で空間充填モデルの表示に切り替えて **C** とした後、STL ファイルに出力した。

なお、STL ファイルには色情報が含まれないため、カラー分子模型製作に必要な色情報の付加を行った。Microsoft 社が提供している 3D Builder を用いて、先に作成した STL ファイルを読み込むと、**D** のような無色のモデルが表示される。これに原子ごとに任意の色 (今回は、水素原子：水色、炭素原子：黒、酸素原子：赤、リン原子：オレンジとした) を選択して塗布することで色情報を追加した。得られた **E** を、三次元情報と色情報の両方をもつ保存形式 (本研究では PLY 形式) で保存することで、目的のカラー 3D データを作成することができた。

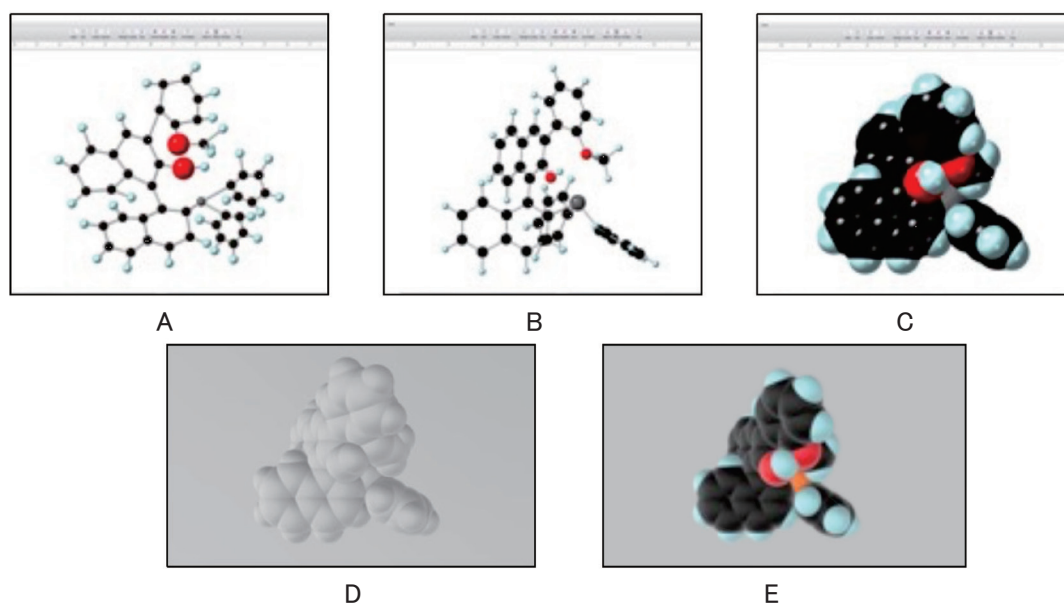


Fig.2 Creating a color 3D data file using Crystal Maker and 3D Builder.

4. 2. フルカラー 3D プリンターによる出力

作成した 3D データを使用して、3D プリンターで出力を行った。まず、FLASHFORGE 社の Finder を用いて、STL ファイルから白色 (単色) の分子模型を出力した。この際、樹脂は直径 1.75 mm の PLA 樹脂を使用して、レイヤ高さ 0.3 mm、内部充填率は 15% にした。この条件下で 3 時間 11 分で出力できた。一方、フルカラーの分子模型は XYZprinting 社のダヴィンチ Color mini を使用して PLY ファイルから出力した。この際、樹脂は直径 1.75 mm の PLA 樹脂を使用して、レイヤ高さ 0.3 mm、内部充填率は 10% にした。フルカラーの場合はインクを吹き付ける作業が必要になるため、この条件下では 5 時間 22 分で出力できた。

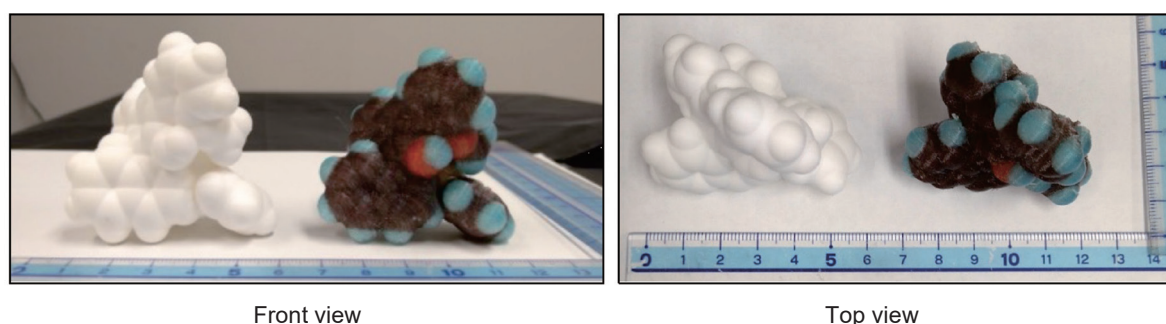


Fig. 3 3D printed Space-filling model of compound **2a**.

製作した2種の分子模型を Fig.3 に示す。それぞれ、左が白色（単色）、右がフルカラーである。いずれの分子模型の積層も、問題なく行うことができた。カラー分子模型の塗布については、指定した色をほぼ再現できたが、黒色についてはやや薄めで茶色かかった色合いになった。おそらく、この機種ではプリント用のインクが C（シアン）、M（マゼンタ）、Y（イエロー）の3色のため、黒色を出しにくいのではないかと考えられる。

化合物 **2a** は、軸不斉をもつピナフチル骨格が構造上の特徴であるが、構造式単独ではなかなかイメージしづらい。このように手にとって観察できる分子模型を作成することで、三次元構造を直感的に理解することができる。

5. まとめ

今回、ピナフチル骨格の C3' 位に様々なアリアル基をもつホスフィノフェノールを合成し、不斉 aza-MBH 反応の検討を行った。その結果、高い化学収率と選択性を発現するためには、C3' 位に一定の大きさの置換基が必須であることが分かった。また、得られた結果をもとに、その不斉誘起機構について提唱した。さらに、高等教育における有機反応機構の学習に資する教材として、今回、最も良い結果を示したホスフィノフェノール **2a** の分子模型（空間充填モデル）を 3D プリンターで製作した。今後、複雑な立体構造をもつ有機分子の立体化学の理解や、それらが関わる有機反応機構の学習において、3D プリンターで製作した分子模型を使った実践を行う予定である。

謝辞

本研究の一部は、JSPS 科研費基盤研究 (C) (課題番号: 21K02903「科学現象の理解を深める STEAM 教材の開発と実践研究」、研究代表者: 伊藤克治) の助成を受けて行ったものである。ここに記して謝意を表します。

参考文献

- 1) Reviews for phosphine catalysis, see: (a) Ni, H.; Chan, W.-L.; Lu, Y. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 9344-9411. (b) Guo, H.; Fan, Y. C.; Sun, Z.; Wu, Y.; Kwon, O. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 10049-10293. (c) Musina, E. I.; Balueva, A. S.; Karasik, A. A. *Organophosphorus Chem.* **2019**, *48*, 1-63.
- 2) (a) Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815-2815. (b) Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. German Patent 2155113, **1972**.
- 3) Reviews for the Morita-Baylis-Hillman reaction, see: (a) Iwabuchi, Y.; Hatakeyama, S. *J. Synth. Org. Chem. Japan* **2002**, *60*, 2-14. (b) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-892. (c) Declerck, V.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1-48. (d) Mansilla, J.; Saá, J. M. *Molecules* **2010**, *15*, 709-734. (e) Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447-5674. (f) Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6659-6690. (g) Hu, F.-L.; Shi, M. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 587-595.
- 4) Some selected recent examples of aza-MBH reaction: (a) Ito, K.; Nishida, K.; Gotanda, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6147-6149 and references cited therein. (b) Shi, Y.-L.; Shi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2129-2135. (c) Liu, Y.-H.; Shi, M.; *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 122-128; (d) Qi, M.-J.; Ai, T.; Shi, M.; Li, G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1181-1186. (e) Guan, X.-Y.; Jiang, Y.-Q.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *19*, 2150-2155. (f) Lei, Z.-Y.; Ma, G.-N.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *19*, 3817-3820. (g) Shi, M.; Qi, M.-J.; Liu, X.-G. *Chem. Commun.* **2008**, 6025-6027. (h) Garnier, J.-M.; Anstiss, C.; Liu, F. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 331-338. (i) Garnier, J.-M.; Liu, F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1272-1275. (j) Abemil, N.; Masson, G.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4648-4651. (k) Anstiss, C.; Liu, F. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5486-5491. (l) Takizawa, S.; Kiriyama, K.; Ieki, K.; Sasai, H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9227-9229. (m) Kitagaki, S.; Ohta, Y.; Takahashi, R.; Komizu, M.; Mukai, C. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 384-386. (n) Hirata, S.; Tanaka, K.; Matsui, K.; Arteaga, F.; Yoshida, Y.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1189-1192. (o) Hu, H.; Tang, Q.; Tu, A.; Zhong, W. *Curr. Organocatalysis* **2015**, *2*, 58-63. (p) Takenaga, N.; Adachi, S.; Furusawa, A.; Nakamura, K.; Suzuki, N.; Ohta, Y.; Komizu, M.; Mukai, C.; Kitagaki, S. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6892-6897. (q) Eliseenko, S. S.; Liu, F. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 518-526.
- 5) (a) 伊藤克治, 大内 毅, 長澤五十六, 福岡教育大学紀要 **2018**, 第六分冊, Vol.67, 1-4. (b) 伊藤克治, 大内 毅, 福岡教育大学紀要 **2019**, 第六分冊, Vol.68, 1-5.