

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：32689

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K13649

研究課題名(和文) ダイナミズム制御を設計指針とする新規面不斉反応場の創出と触媒機能

研究課題名(英文) Development of novel fused planar-chiral catalysts and their asymmetric catalysis based on the concept of dynamism control

研究代表者

鹿又 宣弘 (KANOMATA, Nobuhiro)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：40221890

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：架橋鎖の反転運動を縮環により凍結した第2世代の面不斉ピリジノファン触媒を新たに設計・合成し、ピリジン/ピリジニウムイリド触媒系による不斉シクロプロパン化反応を評価系として面不斉触媒としての機能性向上を検証した。その結果、特に炭素6員環縮環ピリジノファンが高エナンチオ選択的不斉シクロプロパン化に優れた触媒機能および不斉誘起能を有することを見いだした。また、複素5員環縮環触媒においては置換基の遠隔立体効果を利用することで6員環縮環触媒にせまる不斉触媒機能を引き出すことに成功した。

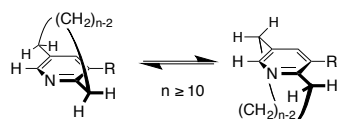
研究成果の概要(英文)：We have designed and synthesized novel planar-chiral parapyridinophane catalysts of the 2nd generation, whose ansa-bridges are tethered to a part of their pyridine rings to freeze their characteristic rope-skipping racemization even at higher temperatures. Pyridinophane catalysts fused with six membered ring effected highly enantioselective ylide-mediated cyclopropanation reactions to afford optically active trans-cyclopropanes exclusively with excellent enantiomeric excesses. For pyridinophane catalysts fused with five membered ring, their catalytic abilities were improved remarkably by introducing remote steric effect: incorporation of large substituents on such pyridine catalysts exerted a significant increase of enantioselectivity close to the level of the catalyst fused with six membered ring. Consequently, we have developed successfully novel fused pyridinophane catalysts with higher planar-chiral stability to achieve high level of asymmetric induction as organocatalysts.

研究分野：有機化学

キーワード：ピリジノファン 面不斉 有機触媒 遠隔立体効果 不斉シクロプロパン化 ラセミ化 ピリジニウムイリド

1. 研究開始当初の背景

我々は、これまでに様々な面不斉ピリジノファン、シクロファン化合物の合成研究を行い、①NADHモデルの立体特異的な水素移動、②異性化晶出法による光学活性ピリジノファン、シクロファンの合成、および、③面不斉シクロファン光増感触媒を用いるトランスシクロオクテン類の高エナンチオ選択的
面不斉誘起について報告した。最近では④面不斉ピリジジン・テルピリジンを銅錯体の多座配位子として利用した触媒的不斉反応(最大91%*ee*)や、⑤面不斉ピリジニウムイリドの不斉触媒化に成功し(最大96%*ee*)、有機金属触媒配位子や有機触媒としての有用性を明らかにしている。また不斉反応の研究と平行して架橋鎖の高機能化に関する研究に着手し、ヒドロキシ基やアミノ基の選択的導入法を確立しつつある。このように、面不斉ピリジノファンは高立体選択的な不斉反応、触媒反応に効果的な不斉源であるが、立体化学の持続性(面不斉過剰率の寿命)という内因性の問題を抱えている。すなわち、ピリジンの反応性を高めるためには6位無置換のピリジノファンを用いる必要があるが、室温での半減期が比較的長いC₁₀架橋鎖のパラピリジノファン(半減期は年単位)であっても、加熱溶媒中では鏡像体過剰率が大きく低下する。



このように、不斉反応自体の選択性とは別要因による不斉収率低下の問題を解決するためには、架橋鎖によるダイナミックな遮蔽機能を維持しつつも、広範囲の反応温度条件に耐えうる第2世代の面不斉触媒設計が不可欠である。

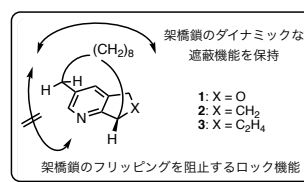
2. 研究の目的

本研究では、従来の面不斉分子が抱える立体化学の持続性(面不斉過剰率の寿命)という問題点の克服を目指して、ピリジノファン架橋鎖の炭素原子をピリジン環本体に共有結合で固定(連結)した第2世代の面不斉分子を設計・合成し、「ダイナミズム制御を設計指針とする新規面不斉反応場の創出と触媒機能」の有用性を明らかにする。具体的にはピリジノファン本来のダイナミックな遮蔽機能を活かしつつ、反応系内でも面不斉のエナンチオ過剰率を保持する画期的な面不斉反応場を実現し、ピリジニウムイリド経由の不斉シクロプロパン化反応を触媒機能のテスト反応として利用し、新たな面不斉反応場における不斉誘起能を評価する。

3. 研究の方法

第2世代の新規面不斉分子として、ピリジノファン架橋鎖の末端をピリジン環3位に連結固定した新たな面不斉ピリジンを合成

する。すなわち、ジヒドロフランによる5員環縮環を施した面不斉ピリジン **1**、



第2世代ピリジノファン 1-3の設計指針

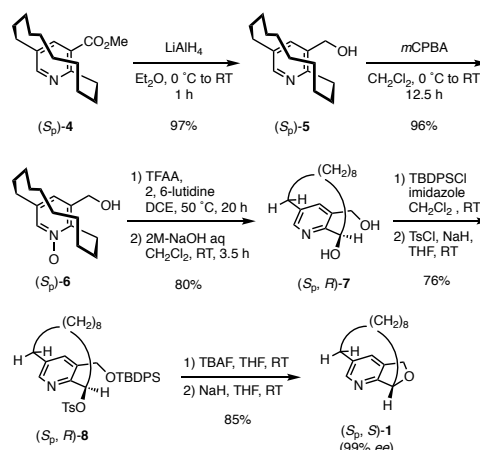
Grubbs メタ

セシス環化法によりシクロペンテン、シクロヘキセンによる炭素5, 6員環縮環を施した面不斉ピリジン **2** および **3** の合成を行う。合成は、独自に開発した [10]パラピリジノファン誘導体合成法を基に、ピリジン環3位への置換基導入と架橋鎖の選択的官能基化により実現可能であり、C₁₀架橋鎖を有する面不斉ピリジン触媒合成と5員環縮環部位への置換基導入を行い、電子不足アルケンを基質とする触媒的不斉シクロプロパン化反応を検討する。

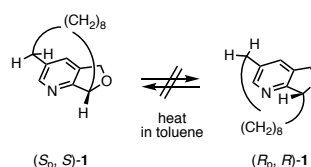
4. 研究成果

(1) 複素5員環縮環ピリジノファン **1** の合成

架橋鎖をエーテル結合で固定したピリジノファン **1** の合成を行った。我々が以前報告した合成方法により得られる架橋ニコチン酸エステル (S_p)-**4** を出発原料とし、エステル部位の還元、過酸による酸化によりN-オキシド (S_p)-**6** へ変換した。次に、(S_p)-**6** の立体選択的なBoekelheide反応によりジオール体 **7** を得た後、1級ヒドロキシ基を選択的に保護し、つづいて2級ヒドロキシ基をトシル化して **8** を得た。その後 TBDPS 基を除去し、NaH による分子内環化反応により所望の環化体 (S_p,S)-**1** を99%*ee* で合成した。

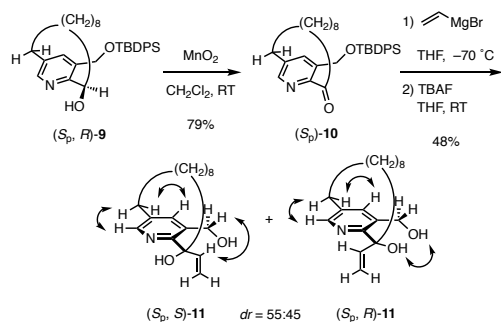


得られた (S_p,S)-**1** をトルエン溶媒中加熱することにより、面不斉の立体配置に与える影響を検証したところ、ラセミ化や分解を伴う反応は観測されなかった。このことから当初分子設計の際に目論んだ、ダイナミズム制御を設計指針とする新規面不斉触媒分子の合成に成功した。

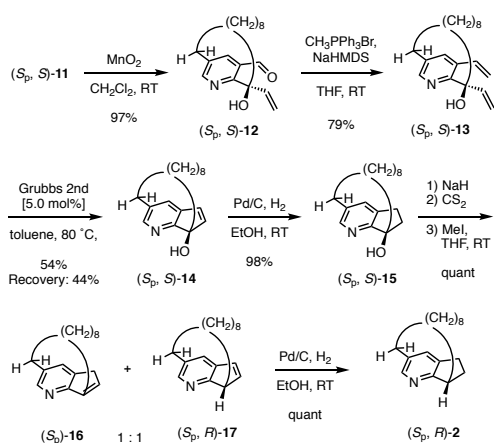


(2) 炭素5員環縮環ピリジノファン **2** の合成

次に、炭素5員環縮環ピリジノファン **2** の合成を検討した。前述の合成中間体 (S_p, S)-**7** から得られるシリルエーテル **9** を酸化してケトン **10** を合成した後、ビニル基の導入と TBDPS 基の除去を行うことにより、アリルアルコール **11** へと変換した。得られた **11** は架橋鎖上のビニル基とヒドロキシ基の立体配置が異なるジアステレオマーの混合物であったため、これらをジアステレオ分割し、NOESY スペクトルよりそれぞれの絶対立体配置を決定した。



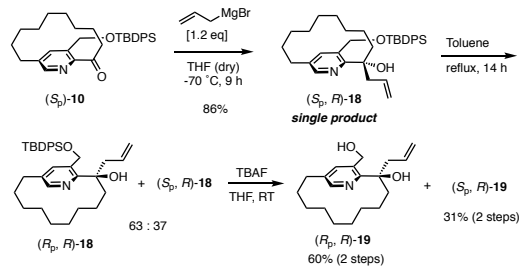
所望の立体配置を有する (S_p, S)-**11** に MnO_2 と Wittig 試薬を順次作用させることで、ジエン体 **13** を合成した。次に、**13** の閉環メタセシスと続く接触水素化により、環化体アルコール **15** を得た。最後に Barton-McCombie 反応の条件に付したところ、予想したキサンテートは得られず、脱水が進行したアルケン **16** と 1,5-水素移動により生じた異性体 **17** の混合物が得られた。最後にこれらを接触水素化することで、所望の炭素5員環縮環ピリジノファン (S_p, R)-**2** を 93% ee で得ることに成功した。



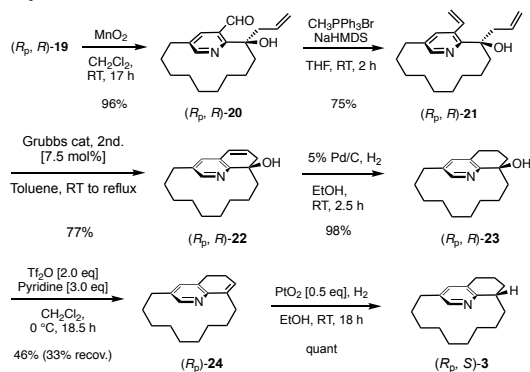
(3) 炭素6員環縮環ピリジノファン **3** の合成

既出のケトン (S_p)-**10** に対して Grignard 試薬によるアリル化を行ったところ、ピリジン窒素側からのみ付加反応が進行し、(S_p, R)-**18** のみが立体選択的に得られた。炭素5員環縮環体の合成と同様に後の閉環メタセシス反応に適した基質へと変換すべく、面不斉反転を伴う熱異性化を行い、(R_p, R)-**18** と (S_p, R)-**18** の混合物 (63:37) を得た。この熱異性化においては (R_p, R)-**18** を優勢に与えたが、これはピ

リジン環窒素とヒドロキシ基による分子内水素結合形成に起因するものと思われる。その後、ヒドロキシ基の脱保護を行った後これらのジアステレオ混合物を分離し、(R_p, R)-および (S_p, R)-**19** を得た。

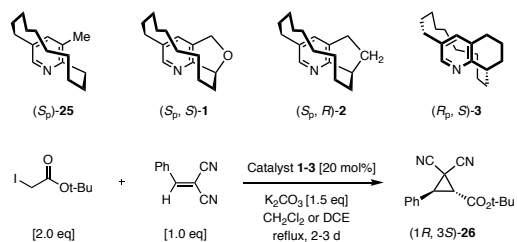


所望の立体配置を有する (R_p, R)-**19** を酸化してアルデヒド **20** とした後、Wittig オレフィン化、Grubbs 触媒による閉環メタセシスにより、環化体 (R_p, R)-**22** へと導いた。その後、多段階での還元を行うことで目的とする (R_p, S)-**3** の合成を達成した。



(4) 縮環ピリジノファン **1~3** を触媒とする不斉プロパン化反応

今回合成したピリジノファン **1-3** を用いた触媒的不斉シクロプロパン化反応を行った。比較のため、先行研究による非縮環ピリジノファン触媒 (S_p)-**25** の結果を entry 1,2 に示す。



Entry	Catalyst ^{a)}	Solvent	Time	Cyclopropane		Recovd cat.
				Yield [%] ^{b)}	ee [%]	ee [%]
1	(S_p)- 25	CH_2Cl_2	2 d	81	94	98
2	(S_p)- 25	DCE	2 d	25 (35) ^{c)}	80	45
3	(S_p, S)- 1	CH_2Cl_2	2 d	11 (84) ^{c)}	73	n/d
4	(S_p, S)- 1	DCE	3 d	84	68	98
5	(S_p, R)- 2	CH_2Cl_2	3 d	60 (26) ^{c)}	67	99
6	(S_p, R)- 2	DCE	3 d	26 (61) ^{c)}	69	99
7	(R_p, S)- 3	DCE	19 h	68	-90 ^{d)}	99

a) Enantiomeric excesses of catalysts: 99% ee for **25**, **2** and **3** and 98% ee for **1**.

b) Recovery of malononitrile in parenthesis.

c) Determined by ¹H NMR spectra.

d) Absolute configuration is (1*S*, 3*R*).

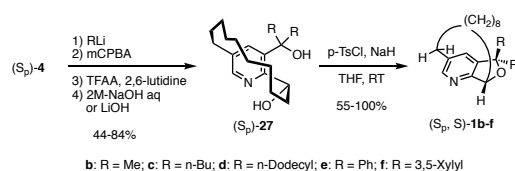
この触媒を用い、ヨード酢酸エステルとマロノニトリルの反応を CH_2Cl_2 還流下で行うと、トランス体のシクロプロパン(1*R*,3*S*)-**26**が81%収率, 94% *ee*で得られ, 高エナンチオ選択的に反応が進行することが明らかとなっている (entry 1). しかし, この反応をより高温の1,2-ジクロロエタン (DCE) 還流下で行うと化学収率, 不斉収率共に低下し, 回収された触媒の鏡像体過剰率は45% *ee*まで低下する (entry 2). 一方, 今回合成した縮環ピリジノファン触媒を用いて反応を行ったところ, いずれも回収された触媒において鏡像体過剰率の低下は全く観測されず, この点で触媒設計通りの結果が得られたと言える. しかしながら, 不斉シクロプロパン化の化学収率と不斉収率は用いた触媒により大きく異なる結果となった.

酸素5員環縮環触媒である**1**を用いた場合, CH_2Cl_2 還流下では触媒活性を示さなかったが (entry 3), DCE 還流下では不斉収率はやや低下したものの化学収率は大幅に向上し, (1*R*, 3*S*)-**26**が84%収率, 68% *ee*で得られた (entry 4). 一方炭素5員環縮環触媒である**2**を用いた場合は CH_2Cl_2 溶媒中での反応の方が化学収率は高く (entry 5), DCE を用いると収率は大幅に低下した (entry 6). 不斉収率は酸素5員環縮環体の結果とほぼ同程度であり, 温度による変化は観測されなかった.

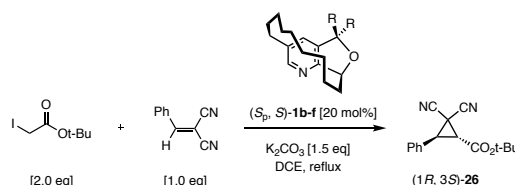
一方で, 炭素6員環縮環触媒**3**を用いた場合は DCE 還流条件下で反応を行った結果, 他のピリジノファン触媒とは対照的に19時間で反応は終了し, 化学収率68% 不斉収率90% *ee*でシクロプロパン**26**が得られたことから, (*R_p*,*S*)-**3**が高い不斉触媒機能を有することが明らかとなった (entry 7). 今回新たに合成した触媒の評価結果から, 5員環縮環触媒**1,2**を用いた場合, 非縮環触媒(*S_p*)-**25**よりも不斉触媒機能が低下したものの, 6員環縮環触媒では(*S_p*)-**25**にせまる不斉触媒機能を有することが示された. 詳細な不斉誘起能の解明にはさらなる検討が必要であるが, 5員環縮環の場合は(*S_p*)-**25**がもつ架橋鎖の柔軟な分子運動が抑制されたことで面不斉固有の遮蔽機能を十分に発揮できず, エナンチオ選択性が低下したためと考えられる. 6員環縮環体においてはこの点で架橋鎖の柔軟性が大幅に快復し, 不斉収率の大幅な向上に繋がったものと理解できる.

(5) 遠隔立体効果を触媒設計に活かした酸素5員環縮環ピリジノファン**1**の機能改変と不斉プロパン化反応

我々は以前, ピリジノファン3位に嵩高い置換基を導入すると, 架橋鎖がピリジン環の窒素側に押し出され, 不斉誘起能が大幅に向上することを報告している^{1,2)}. 我々はこの不斉誘起能の向上を遠隔立体効果と呼んでおり, 今回比較的合成工程の少ない**1**の不斉触媒機能の改善を目的として, 新たな分子設計を行った.



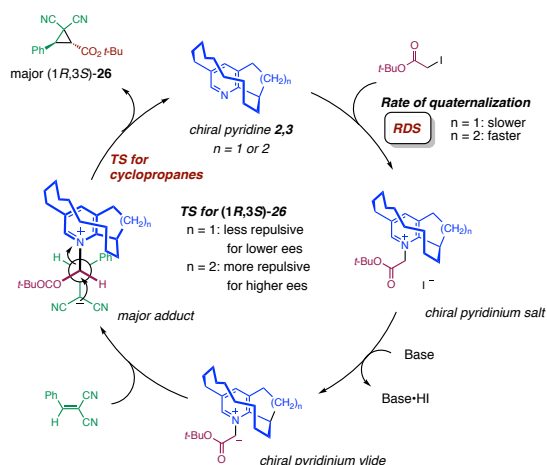
各触媒はいずれも (*S_p*)-**4**を出発原料とし, アルキルリチウムの付加, N-オキシドへの酸化, Boekelheide反応, 分子内環化を連続的に行うことで所望の置換縮環触媒**1b-f**を良好な収率で合成した. これらを触媒として用いたシクロプロパン化の結果を下表に示す. 置換基としてアルキル基を用いた触媒**1b-d**を用いた場合, いずれも不斉収率は触媒**1**(R = H)よりも向上し, **1d**の場合に(1*R*,3*S*)-**26**が不斉収率86% *ee*まで向上することが明らかとなった (entry 4). 芳香族置換基を用いた場合は, 特に3,5-Xylyl基を有する**1f**が良好な結果を示し, 不斉収率では**1d**より若干低下するものの, 化学収率92%, 不斉収率80%でシクロプロパン(1*R*,3*S*)-**26**を与えた (entry 6). これらの結果より, 酸素5員環縮環のピリジノファン触媒においても当初の設計通り, 遠隔立体効果が有効に機能し, 不斉シクロプロパン化の不斉誘起能の大幅な向上に寄与することが明らかとなった.



Entry	Catalyst	R	Time	Cyclopropane	
				Yield [%]	ee [%]
1	(<i>S_p</i> , <i>S</i>)- 1	H	3 d	84	68
2	(<i>S_p</i> , <i>S</i>)- 1b	Me	2 d	70	77
3	(<i>S_p</i> , <i>S</i>)- 1c	<i>n</i> -Bu	20 h	71	84
4	(<i>S_p</i> , <i>S</i>)- 1d	<i>n</i> -Dodecyl	3 d	59	86
5	(<i>S_p</i> , <i>S</i>)- 1e	Ph	2 d	61	75
6	(<i>S_p</i> , <i>S</i>)- 1f	3,5-Xylyl	3 d	92	80

(6) 推定反応機構と遷移状態エネルギー計算

5員環縮環体**2**および6員環縮環体**3**を触媒として用いた場合の推定反応機構を以下に示す. 縮環ピリジノファン触媒とヨード酢酸エステルとの反応により面不斉ピリジニウム塩を与えた後, 塩基によりピリジニウムイリドが系内で発生し, マロノニトリルへの付加脱離を経てシクロプロパン(1*R*,3*S*)-**26**が得られることで反応を合理的に説明することができる. ピリジニウム塩の合成を別途参照実験として追跡したところ, 反応完結まである程度時間を要することから, この反応はピリジニウム塩の形成過程が律速段階であるものと推定される.



5員環触媒 **2** および 6員環触媒 **3** から発生する面不斉イリドのマロノニトリルへの付加体からシクロプロパン化に至る遷移状態エネルギーの計算を行った。

半経験的分子軌道法である PM6 により計算を行ったところ、想定される4つの遷移状態のうち、主生成物 (1*R*,3*S*)-**26** への経路である **E1,2** については触媒 **2** および **3** いずれも類似の遷移状態である **E1, G1** が有利であり、副生成物 (1*S*,3*R*)-**26** を与える遷移状態については同様に類似構造を有する **F2, H2** が有利な遷移状態であることが示された。それぞれについて密度汎関数法 B3LYP/6-31G*を用いて遷移状態エネルギー差を求めたところ、触媒 **2** では 5.54 kJ/mol、触媒 **3** では 8.79 kJ/mol となり、後者においては架橋鎖とエステル部位の *tert*-ブチル基、あるいはマロノニトリル由来のフェニル基との反発がより大きく、(1*S*,3*R*)-**26** の生成が抑制されたことが伺える。より柔軟な構造を有する6員環縮環体 **3** が不斉シクロプロパン化における優れた触媒であることが理論計算からも支持されたものであり、実際の実験結果で確認された不斉誘起能の違いを合理的に説明できる結果と評価できる。

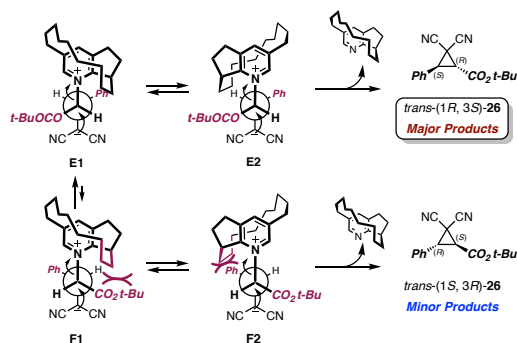


Table 1. TS energies from E and F

TS	relative energies [kJ/mol] ^{a)}	
	PM6	B3LYP/6-31G*
E1	0.00 (57%)	0.00 (87.6%)
F2	+1.18 (39%)	+5.54 (13.4%)
F1	+8.49 (3%)	n/d
E2	+12.57 (1%)	n/d

a) Boltzman Distribution in parentheses at 397.15 K (84.0 °C)

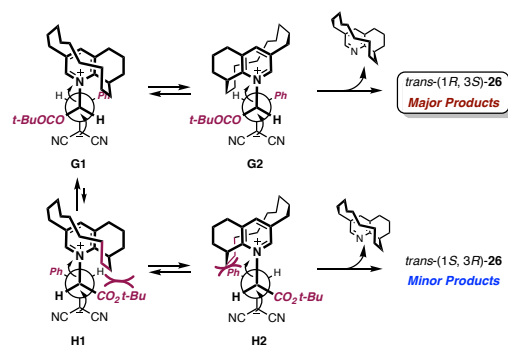


Table 2. TS energies from G and H

TS	relative energies [kJ/mol] ^{a)}	
	PM6	B3LYP/6-31G*
G1	0.00 (81%)	0.00 (95.1%)
H2	+4.33 (19%)	+8.79 (4.9%)
H1	+16.18 (≈0%)	n/d
G2	+21.51 (≈0%)	n/d

a) Boltzman Distribution in parentheses at 397.15 K (84.0 °C)

(7)まとめ

我々は本研究においてさまざまな反応条件に利用可能であり、面不斉ピリジノファン特有の熱異性化による鏡像体過剰率の低下を抑制する分子設計を行い、5員環縮環触媒 **1,2** および 6員環縮環触媒 **3** を新たに合成し、面不斉イリド中間体を経由するシクロプロパン化反応について検討を行った。その結果、縮環部位としてはよりピリジノファン架橋鎖の柔軟性を保持できる **3** が優れた不斉誘起能を発揮すること、5員環触媒においても置換基を導入することによる遠隔立体効果により、不斉誘起能を大幅に向上させることが可能であることを見いだした。本研究により面不斉触媒の分子設計にあらたな指針を与えることが可能となったものと評価する。

<引用文献>

- Mugishima, N.; Kanomata, N.; Akutsu, N.; Kubota, H. *Tetrahedron Letters*, **2015**, 56, 1898-1903.
- Kanomata, N.; Sakaguchi, R.; Sekine, K.; Yamashita, S.; Tanaka, H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2966-2978.

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2件)

- Mugishima, N.; Kanomata, N.; Akutsu, N.; Kubota, H. *Tetrahedron Letters*, **2015**, 56, 1898-1903. (査読有)
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.02.103>
- Emoto, M.; Yano, K.; Chojjamt, B.; Sakai, S.; Hirasawa, S.; Wakamori, S.; Aizawa, M.; Nabeshima, K.; Tachibana, K.; Kanomata,

N.; *Anticancer Res.* **2015**, *35*, 2739-2746.
(査読有)
[http://ar.iiarjournals.org/content/35/5/2739.a
bstract](http://ar.iiarjournals.org/content/35/5/2739.abstract)

[学会発表] (計4件)

- ① 宮下裕輔, 菊池貴大, 鹿又宣弘, 架橋鎖に sp^2 炭素を有する面不斉ピリジノファンの架橋鎖反転における加速効果, 日本化学会第 97 春季年会, 横浜, 2017 年 3 月 18 日.
- ② 宮下裕輔, 木村一樹, 上嶋和弘, 鹿又宣弘, パラピリジノファンの面不斉反転における立体効果と電子的効果, 第 46 回複素環化学討論会, 金沢, 2016 年 9 月 27 日.
- ③ 宮下裕輔, 木村一樹, 上嶋和弘, 鹿又宣弘, Steric and electronic effects for rope-skipping dynamism of planar chiral cyclophanes and pyridinophanes, 28th International Symposium on Chiral Discrimination (ISCD28, Chilarity2016), Heidelberg in Germany, 2016 年 7 月 25 日.
- ④ 宮下裕輔, 鹿又宣弘, 縮環型面不斉ピリジンの触媒機能と立体効果, モレキュラー・キラリティー2015、東京, 2015 年 06 月 13 日.

[その他]

ホームページ等

[http://www.chem.waseda.ac.jp/kanomata/i
ndex-j.html](http://www.chem.waseda.ac.jp/kanomata/index-j.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鹿又 宣弘 (KANOMATA, Nobuhiro)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：40221890