

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：12605

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K05685

研究課題名(和文) [2.2]-パラシクロファン類の触媒的不斉合成法の開発と不斉合成素子としての利用

研究課題名(英文) Development of catalytic enantioselective method for [2.2]-cyclophanes and its application as a novel chiral element

研究代表者

森 啓二(Keiji, Mori)

東京農工大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：10515076

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本課題ではこれまでに有用性は認知されていながらも合成法が欠如していた[2.2]-パラシクロファン類の効率的な不斉合成法の開発とそのキラル素子としての利用を目的に研究に取り組んだ。その結果、取り扱いの容易な不斉触媒であるキラルリン酸触媒を用いた速度論的光学分割を伴うアシル化反応が有効であることを見出し、パラシクロファン型ジオールを高い鏡像体過剰率で得ることに成功した。残念ながら、この骨格を持つ様々な誘導体の合成には至らなかったが、その途上で類似構造を持つ1,8-ジアリールナフタレンが有望な構造単位として機能するという興味深い知見を見出すとともに、新しいC-Nカップリング法を見出すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不斉反応において触媒の母核の担う役割は大きい。事実、新しい母核構造の登場が新しいキラル分子の製造に密接に関わってきた。本研究によりこれまで困難であった光学活性[2.2]-パラシクロファン類の入手が容易となるため、この構造を基盤とした新たな医薬・農業開発へつながることが期待できる。

また、研究の途上で見出したC-Nカップリング法も有用である。共役系分子は材料のみならず光触媒としても利用できる重要な化合物群である。本研究で見出した手法は従来法で多用される遷移金属を必要としないだけでなく、弱い塩基でも促進できるという利点も持つため、分解しやすい化合物の調製において有力な手法となりうる。

研究成果の概要(英文)：Although [2.2]-paracyclophane unit have been recognized as a potential chiral element, which can be used as a chiral ligand and organocatalysts, effective catalytic enantioselective synthetic method was scarce. We achieved the efficient catalytic method for the enantioselective synthesis of dihydroxy analogue of [2.2]-paracyclophane, namely, PHANOL by means of chiral phosphoric acid.

Unfortunately, both the applications of this asymmetric reaction to the PHANOL-analogue and some synthetic transformation were trouble some, and no desired results were obtained. Extensive screening of the reaction conditions offered unexpected results; 1,8-diaryl naphthalenes, which could be recognized as a structural analogue of paracyclophane, is a promising alternatives to paracyclophane. In addition, unprecedented weak-base-promoted and transition metal free C-N coupling reaction for the construction of π -conjugated molecule was also discovered.

研究分野：有機合成化学、分子触媒化学

キーワード：[2.2]-パラシクロファン 不斉触媒 C-Nカップリング

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

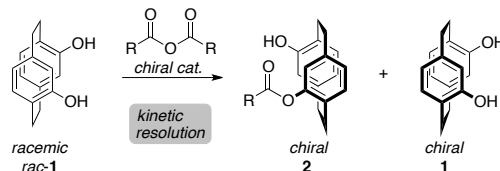
医薬・農薬の中には不斉情報を持つものが数多く存在する。そのため、不斉情報の高精度での制御を可能とする不斉合成反応の開発、特に少量の不斉源を用いる触媒的不斉合成法の開発は近代有機合成化学における重要な研究課題となっている。これまでの不斉合成研究では、BINAPに代表される軸不斉ビナフチル骨格を持つ配位子・触媒が信頼性のある不斉源として多用されてきた。近年、金属原子を含まない環境調和型触媒として注目を集めている“有機分子触媒”の母核にこの構造モチーフが頻繁に登場することからも、その信頼性の高さが伺える。一方、面不斉を持つ化合物の代表格であるシクロファン、その中でも極めて安定な面不斉を有する[2.2]-パラシクロファン骨格は“Phanephos”と称される不斉配位子として、様々な不斉反応で利用されており、ビナフチル骨格同様、配位子のみならず不斉有機触媒としての高い合成化学的ポテンシャルが期待できる。しかし、この構造モチーフの不斉有機触媒への利用例は軸不斉のそれに比べ少なく、その有効性に関する知見はほとんどなかった。

2. 研究の目的

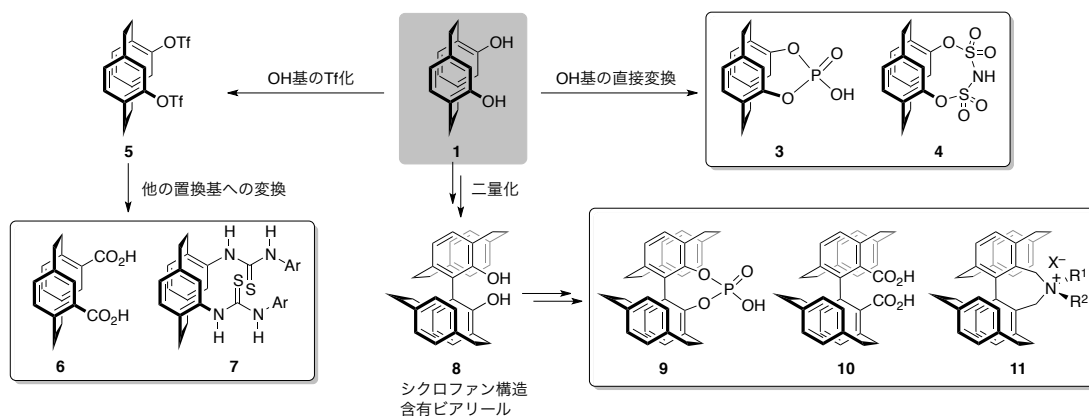
このような背景のもと本研究では、[2.2]-パラシクロファン類の触媒的不斉合成法の開発とそのキラル素子（不斉有機触媒、不斉反応剤）としての利用を目的とする。具体的には、(1) [2.2]-パラシクロファン類の触媒的不斉合成法の開発、およびそれを母格とする(2) 不斉有機触媒の開発、の二つの課題に取り組む。以上の課題を通じて、[2.2]-パラシクロファン類の不斉素子としての合成的有用性を明らかにすることを目指す。

3. 研究の方法

本研究の遂行における鍵はパラシクロファン類の効率的な不斉合成にある。これまでにも光学活性なパラシクロファン類縁体を得る手法はあったものの、その達成には化学量論量の不斉源を用いる光学分割に大きく依存していた。より実践的なことを想定すると、少量の不斉源を用いる触媒的不斉合成が重要だが、その達成例は限られていた。そこでまずは、様々なキラル触媒を用いた触媒的不斉合成法の開発に取り組み、研究遂行の足がかりとすることとした。この際、どのような基質、そしてどのような反応を用いるかも重要だが、後の官能基変換の容易さを考慮し、ヒドロキシ誘導體（通称、PHANOL）を基質とし、またこれまで多くの実績のあるヒドロキシ基の不斉アシル化を介する速度論的光学分割法を設定した。



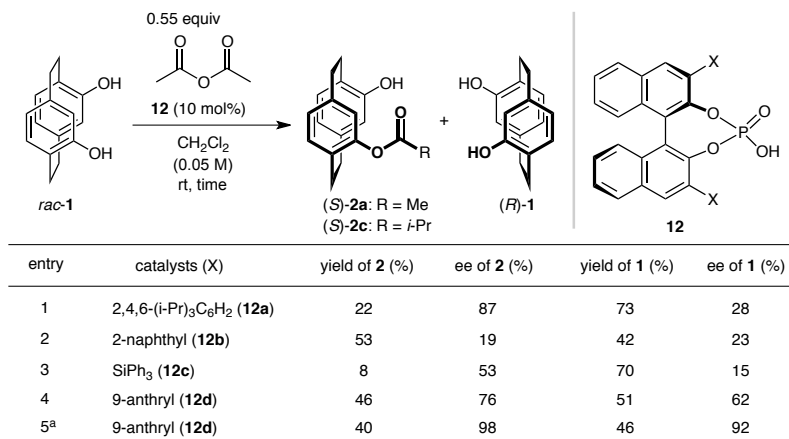
上記の **1** は合成中間体として極めて有望であり、ヒドロキシ基を足がかりとした官能基変換により、様々な不斉有機触媒に誘導可能である。すなわち、ヒドロキシ基そのものを利用することで[2.2]-パラシクロファン含有キラルリン酸 **3** やキラルビススルフリルイミド **4**、また、対応するトリフラート **5** を経由すれば、ジカルボン酸 **6** やチオウレア型触媒 **7** へ導くことができる。さらに、[2.2]-パラシクロファンユニット同士を連結することで、類例のない[2.2]-パラシクロファン部位を持つビアリール型不斉触媒(**9-11**)への誘導も可能となる。これらの調製、およびその不斉触媒としての機能解析に精力的に取り組むことを計画した。



4. 研究成果

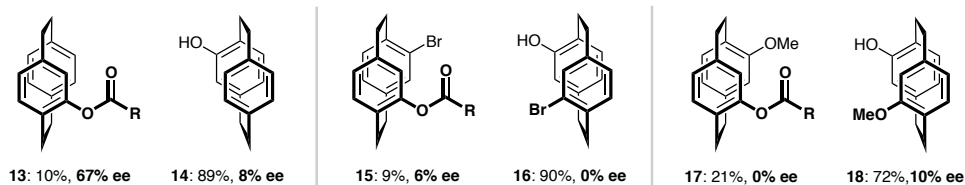
触媒的不斉合成法の開発にあたり、近年、環境調和型の触媒として注目を集めており、また各種誘導體の合成が容易なキラルリン酸触媒 **12** を用いた手法の開発を目指した。初期検討の結果、思いの外この反応はうまく進行することが分った。すなわち、**1** の塩化メチレン溶液に対して 0.55 モル当量の無水酢酸、およびキラルリン酸触媒の中でも多くの不斉反応において良好な結果を与えている 3,3'-位にトリイソプロピルフェニル基を持つ触媒 **12a** を 10 mol% 作用させたところ、収率は 22% と低いものの 87% ee と期待感のある結果でモノアシル化体 **2a** が得られた(entry 1)。詳細な触媒検討の結果、本反応では高高い置換基を持つキラルリン酸触媒が適しており、特に 9-アントリル基を持つ触媒を用いた際に、モノアシル化体 **2a** を収率 46%、不斉

収率 76% ee、原料 **1** を収率 51%、不斉収率 62% ee とそれぞれ良好な結果で与えた(entry 4)。本反応では酸無水物の選択も重要であり、無水酢酸をイソ酪酸無水物に変更することでモノアシル化体 **1** および原料 **2** のそれぞれにおいて 90% ee を超える高い選択性を実現できた(entry 5)。

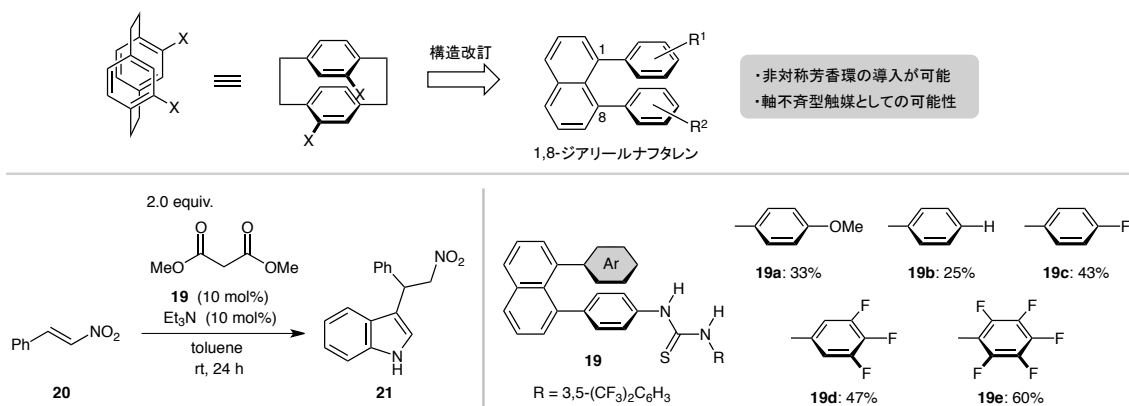


^a Isobutyric anhydrid was employed.

このように高い選択性は達成できたものの、残念ながら本反応の基質適用範囲は極めて狭かった。すなわち、ヒドロキシ基を一つしか持たない基質 **14**, **16** やヒドロキシ基の片一方を保護した基質 **18** の場合には選択性の大幅な低下が確認された。また、PHANOL そのものからの合成的変換にも難があり、多くの変換反応を試みたがそのほとんどが低収率にとどまった。

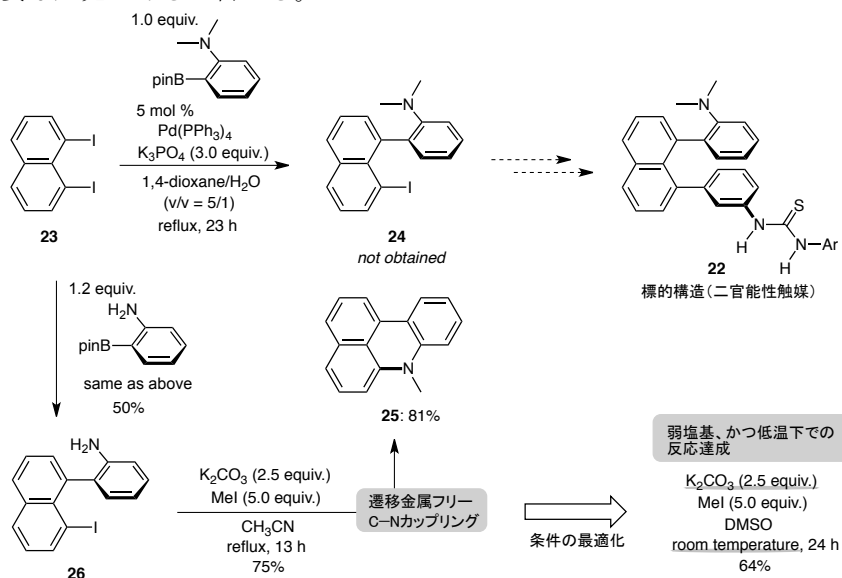


以上の結果を受け、[2.2]-パラシクロファン構造に変わる候補構造の探索を行った結果、1,8-ジアリールナフタレンにたどり着いた。この化合物は[2.2]-パラシクロファンに環連結されていない構造とみなすこともできるが、[2.2]-シクロファンにはない幾つかの特徴が期待できる。すなわち、(1) 二つの異なる芳香環の導入が可能、(2) 軸不斉触媒としての応用展開の可能性、である。この点について検討を進めた結果、(1) の特徴に由来する興味深い知見を得ることができた。すなわち、まずは触媒としての可能性を調べるべく、片一方の芳香環に導入の容易なチオウレア部位、他方に様々な電子環境の芳香環を持つ化合物 **19** を触媒に設定し、ニトロスチレン **20** とマロン酸ジメチルとの Michael 付加反応をモデルに検討を行ったところ、芳香環の電子密度が低下するにつれて触媒活性の向上がみられ、特にペンタフルオロフェニル基を持つ **19e** では 60% と良好な収率を達成できた。

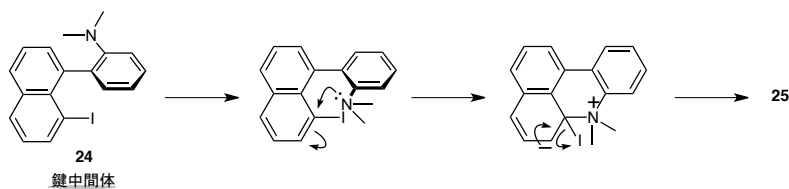


1,8-ジアリールナフタレンが有望であるという知見を得ることはできたが、触媒活性は到底満足のいくレベルではなかった。そこで次に活性向上を志向し、チオウレア部位を持つ芳香環の他方の芳香環上にジメチルアミノ部位を持つ二官能性触媒 **22** を用いることを計画した。残念ながらその合成には至らなかったが、偶然にもその途上で遷移金属触媒を必要としない新しい形式の C-N カップリング法を見出すことができた。すなわち、目的の **22** を合成するべく、ジヨードナフタレン **23** に対してオルトジメチルアミノフェニル基の導入を試みたところ、目的のカップリング体 **24** は全く得られず、C-N カップリングが進行した縮環化合物 **25** が良好な

収率で得られた (81%)。興味深いことにオルトアミノフェニル基の導入は問題なく進行し対応するカップリング体 **26** が良好な収率で得られるが、この **26** の CH₃CN 溶液を K₂CO₃ と MeI の存在下で加熱しても縮環化合物 **25** が得られたことから、上記の C-N カップリング反応が遷移金属触媒非存在下でも進行することが分る。この予期せぬ反応に興味を抱き条件検討を重ねた結果、本反応は室温という低温下でも進行することが分った。すなわち、**26** の DMSO 溶液に対して 2.5 モル当量の K₂CO₃、5 モル当量の MeI を添加し室温下で 24 時間攪拌するだけで、**25** が 64% と良好な収率で得られた。メカニズム解明にも取り組み、本反応ではジアルキル化体 **24** が真の中間体であること、また極めて稀な芳香族ヨウ化物に対するジアルキルアミン類の芳香族求核置換反応が関与していることを明らかとした。本研究以前にも遷移金属を用いない C-N カップリング反応は多数報告されているが、そのほとんどが強塩基や高温条件を必要としていた。本反応のような弱塩基、かつ室温で進行する例は限られており、今後の関連分野の発展における重要な知見であると言える。



推定メカニズム (芳香族求核置換反応)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Keiji Mori, Hiroki Kishi, Takahiko Akiyama	4. 巻 49
2. 論文標題 Highly Efficient Kinetic Resolution of PHANOL by Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Asymmetric Acylation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 365-370
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/s-0036-1588898	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahiro Senoo, Aiko Inoue, Keiji Mori	4. 巻 52
2. 論文標題 Facile Synthesis of <i>pai</i> -Conjugated Heteroaromatic Compounds via Weak-Base-Promoted Transition-Metal-Free C-N Coupling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 1096-1102
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/s-0039-1690788	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Hiroki Kishi, Keiji Mori, Takahiko Akiyama
2. 発表標題 Highly Efficient Kinetic Resolution of PHANOL by Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Asymmetric Acylation
3. 学会等名 International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2016 (C&FC2016) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 妹尾 貴弘、井上 愛子、森 啓二
2. 発表標題 金属フリーC-Nカップリングを介する 共役系分子の合成
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----