

平成21年6月8日現在

研究種目：基盤研究(B)
 研究期間：2005～2008
 課題番号：17350046
 研究課題名(和文) カチオン- π 相互作用による立体配座制御を基盤とする不斉合成反応の多面的展開
 研究課題名(英文) Asymmetric synthesis on the basis of conformation-control through cation- π interaction
 研究代表者
 山田 眞二 (YAMADA SHINJI)
 お茶の水女子大学・大学院人間文化創成科学研究科・教授
 研究者番号：30183122

研究成果の概要：ピリジニウム環とアリール基との分子内カチオン- π 相互作用が様々な有機分子の立体配座制御に有効であることを見出し、置換ジヒドロピリジン類およびシクロプロパン類の立体選択的合成に有効であることを実証した。さらに、本相互作用を分子間に拡張することで、溶液および固相におけるアルケン類の[2+2]付加環化反応が、高い選択性で *syn*HT 体を与えることを見出し、カチオン- π 相互作用が分子間の立体選択的反応においても有効であることを明らかにした。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	6,200,000	0	6,200,000
2006年度	3,700,000	0	3,700,000
2007年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
総計	14,500,000	1,380,000	15,880,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：カチオン- π 相互作用・立体配座制御・不斉合成・ピリジニウム・光二量化反応

1. 研究開始当初の背景

有機分子の立体選択的合成法の開拓は、現在でも有機合成化学における重要な課題の一つであり、新しい概念に基づく新手法に関する研究は有機合成化学の進歩に必要不可欠のものである。有機分子の立体選択的合成を行うためには、有機分子のコンフォメーションをいかに制御するかが重要な鍵となる。従来、キレーションコントロールがコンフォメーション制御の有力な手段として用いられ、多大な成功を修めて来た。申請者は、新しいコンフォメーションの制御法として、分

子内相互作用の一つである、カチオン- π 相互作用に着目しその利用を検討している。

カチオン- π 相互作用は、近年その存在が明らかにされ(D. A. Dougherty, Chem. Rev., 1997, 97, 1303)、特にタンパク質の構造や種々の生化学反応において、重要な役割を果たしていることが明らかにされて来ている。このカチオン- π 相互作用は、他の相互作用に比べ、非常に強い相互作用力を有するため、超分子化学の分野などにおいて利用されているが、有機合成化学の分野ではこれまでほとんど利用されていなかった。

我々は、分子内カチオン- π 相互作用がタンパク質ばかりでなく、小さな有機分子のコンフォメーション制御においても有効であることを見出し、立体選択的合成に初めて利用した(例えば JACS 2002)。

2. 研究の目的

上述した背景に基づき、本研究では種々のタイプの分子内カチオン- π 相互作用を用いることで、有機分子のコンフォメーションを制御し、量論反応ならびに触媒反応による位置および立体選択的反應開発を幅広く検討する。さらに分子間カチオン- π 相互作用による分子配向の制御を行うことで、様々な反応における立体選択性を検討し、本相互作用の有機合成反応における有用性を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、次の三項目について検討を行った。

- (1) 分子内カチオン- π 相互作用を利用する不斉付加環化反応
- (2) 分子内カチオン- π 相互作用を利用する求核触媒の開発
- (3) 分子間カチオン- π 相互作用を利用する[2+2]付加環化反応

それぞれの研究目的に則した構造を有する基質合成を行い、これをピリジニウムイオンのようなカチオンを有する基質に変換することでコンフォメーション制御、あるいは分子配向制御を行った後、目的とする反応の選択性を検討した。

生成物の構造は、NMR、X線結晶解析により決定した。さらに、本反応においてカチオン- π 相互作用が有効に働いていることを確認するために、中間体の分子軌道計算、モデル基質のNMR、X線結晶解析を行い構造化学的研究も併せて行った。

4. 研究成果

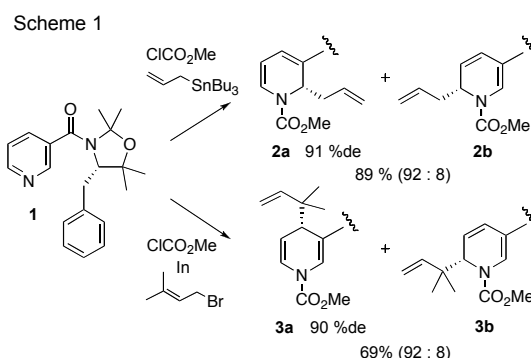
- (1) 分子内カチオン- π 相互作用を利用する不斉付加環化反応

① ジヒドロピリジンおよびジヒドロキノリン類の合成

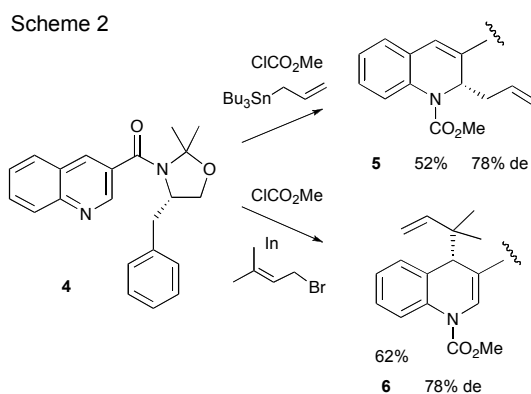
先に我々は分子内カチオン- π 相互作用によるコンフォメーションの固定化を利用し、ピリジニウムへのケテンシリルアセタールの面選択的 1,4-付加反応を報告している。本研究では本相互作用により生成したカチオン- π 錯体にアリル金属試薬を作用させることで、位置および立体選択的なジヒドロピリジン類の合成を試みた。

キラルなオキサゾリジン基を有するニコチン酸アミド **1** を合成し、酸塩化物によりピリジニウム塩に変換したのち、アリルスズ試薬を用

いてアリル化反応を行った。アリルスズ試薬を用いると2位に、プレニルインジウム試薬を用いると4位に付加が起こり、それぞれ高い立体選択性で1,2-及び1,4-付加体 (**2a** および **3a**) が得られた(Scheme 1)。本反応における選択性は、フェニル基により遮蔽されていない面から付加したことによると考えられる。生成物の絶対立体配置はX線解析により決定した。



次に、同様な手法により位置および立体選択的なジヒドロキノリン類の合成を試みた。同じ不斉補助基を有するキノリン誘導体 **4** を合成し、酸塩化物によりキノリニウム塩に変換し、アリルトリブチルスズおよびプレニルインジウム試薬を用いて求核付加反応を行った。アリルトリブチルスズを用いると1,2-ジヒドロキノリン **5** が、プレニルインジウムを用いると1,4-ジヒドロキノリン **6** が位置および立体選択的に得られた(Scheme 2)。本反応における選択性は、フェニル基により遮蔽されていない面から付加したことによると考えられる。



モデル基質 **7** のX線構造より、キノリニウムとフェニル基が平行に重なっていることから、カチオン- π 相互作用によりコンフォメーションが固定された結果、選択性が発現したものと考えられる。

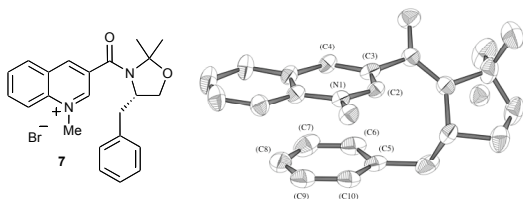
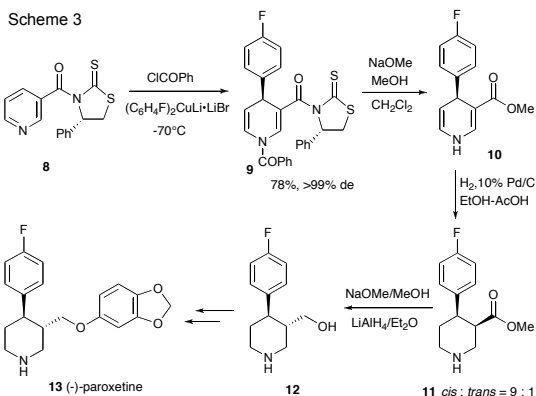


Figure 1

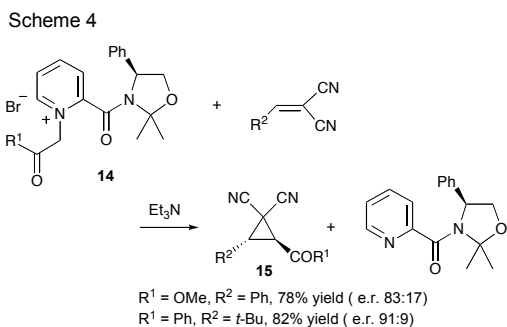
② (-)-Paroxetine 前駆体の合成

ピリジニウムとチオカルボニル基との相互作用についてはすでに明らかにしているが、本相互作用を用いたピリジニウムへの面選択的付加反応を利用し、抗うつ薬として知られているパロキセチン前駆体 **12** の合成を行った。**8** への面選択的付加により、ジヒドロピリジン **9** を高い選択性で得ることができた。**9** の不斉補助基を除去し、水素添加により *cis* ピペリジン誘導体 **11** を得たのち、異性化を経て **12** を得た。**12** は容易に (-)-paroxetine (**13**) に変換できる。



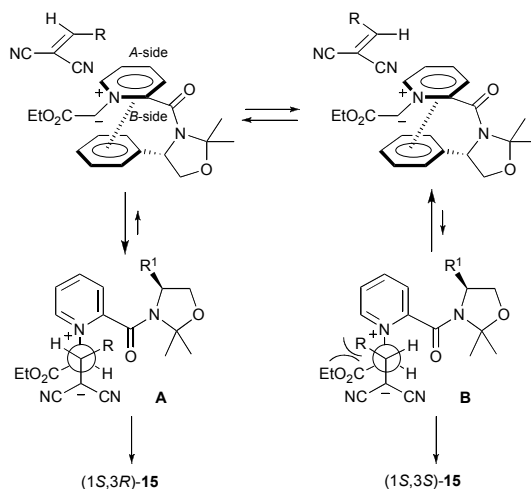
③ エナンチオ選択的シクロプロパン合成

本研究では、ピリジニウムイリドに着目し、エナンチオ選択的なシクロプロパン化反応を検討した。すなわち、分子内カチオン- π 相互作用により面の片側が遮蔽されたピリジニウムを基質として用い、塩基によって生成したピリジニウムイリドに対し、遮蔽を受けていない側からオレフィンが作用することで、エナンチオ選択的に光学活性なシクロプロパンが得られるものと考え検討を行った(Scheme 4)。



ピリジニウムイリド前駆体であるピリジニウム塩 **14** を合成し、トリエチルアミンを用いてピリジニウムイリドを発生させた後、種々の電子不足オレフィンの付加反応を行った。その結果、単一のトランスシクロプロパン誘導体 **15** を良好な収率、高エナンチオ選択性で得た(Scheme 4)。同時にピコリン酸アミド誘導体を回収した。

Scheme 5



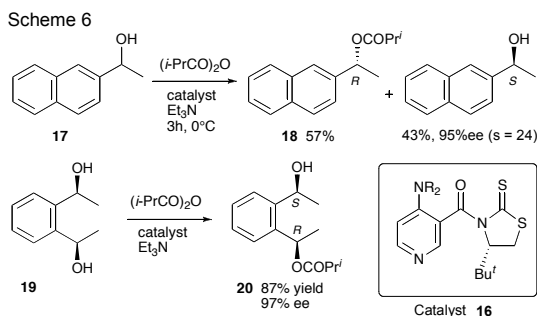
反応機構に対する知見を得るため、イリドの DFT 計算(B3LYP/6-31G*)を行ったところ、二つの環が接近した構造の方が、環が離れた構造より約 2 kcal mol⁻¹ 安定であった。このことからカチオン- π 相互作用によりコンフォメーションが固定され、オレフィンが遮蔽されていない側から攻撃する。この時 *Re* 面 *Si* 面の攻撃によりそれぞれ **A** 及び **B** の中間体を与えるが、**B** は大きな立体反発を受けるため、**B** より **A** が生成する経路を通り優先的に (1*S*,3*R*)-シクロプロパンを生成したと考えられる(Scheme 5)。

(2) 分子内カチオン- π 相互作用を利用する求核触媒の開発

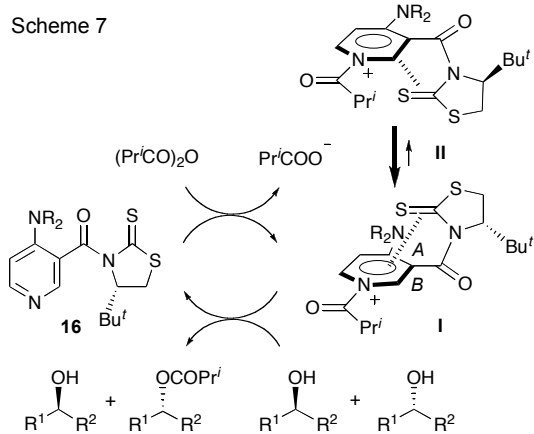
① 新規 DMAP 触媒の開発と第二級アルコールの速度論分割

先にピリジニウム環への不斉付加反応で見出したピリジニウム環と C=S 基との相互作用を利用し、簡便に合成可能な不斉アシル化触媒 **16** を設計し、第二級アルコール類の速度論分割について検討した。5mol% の触媒 **16** 存在下、温和な条件でイソ酪酸無水物による種々の第二級アルコール類の速度論分割を検討した結果、様々な第二級アルコールの速度論分割が達成できた。例えば、アルコール **17** のアシル化による速度論分割では、エステル **18** の生成と同時に、*S* 体のアルコールが高い光学純度で回収され

た。また、*meso*-ジオールである **19** の不斉アシル化では、高選択的にモノエステル **20** が得られた。このことから、本触媒は非対称化にも有効であることが明らかになった。

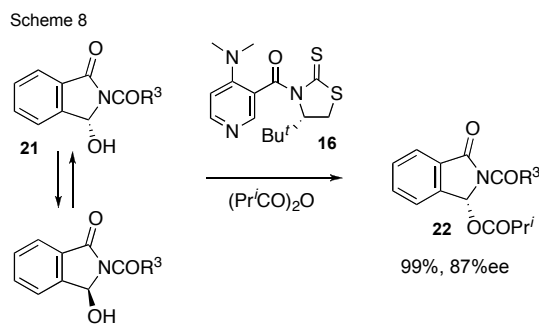


本触媒 **16** では、アシル化を受けるとピリジニウム環と C=S 基の間に分子内カチオン- π 相互作用が生じ、コンフォメーションが固定されることが期待される。それにより、C=S 基の遮蔽がない側からアルコールがピリジニウム環の *N*-アシル基を攻撃して選択性が発現したと考えられる (Scheme 7)。本触媒サイクルでは反応が起こると同時に触媒は自由度を取り戻すため、触媒活性が低下することなく、スムーズに次のサイクルに移行し、高い活性を維持できるものと考えられる。



② 新規 DMAP 触媒を用いるヘミアミナル類の動的速度論分割

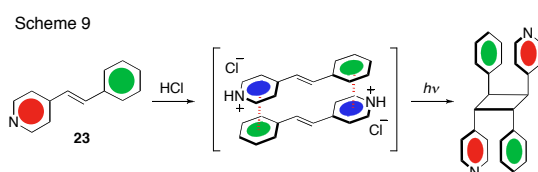
次に互変異性によってエナンチオマー間の相互変換が可能なヘミアミナル類の、触媒的不斉アシル化による動的速度論分割について検討した。ヘミアミナル **21** に対し、1 mol% の触媒 **16** 及びイソ酪酸無水物存在下、不斉アシル化による動的速度論分割を試みた。その結果、対応するエステル **22** が高い収率かつ良好な選択性で得られた。本触媒は Scheme 7 に示すように、反応系中でカチオン- π 錯体を形成し、コンフォメーションが固定されるために立体選択性が発現すると考えている。



(3) 分子間カチオン- π 相互作用を利用する [2+2] 光付加環化反応

① スチリルピリジン類の光二量化反応

これまでの例では、カチオン- π 相互作用が有機分子のコンフォメーション制御の新たな手法として利用できることを述べた。本研究では、本相互作用を分子間相互作用に拡張し、分子配向の制御への利用の可能性を明らかにするため、4-スチリルピリジン **23** の光二量化反応において、ピリジニウム塩を生成することにより分子間カチオン- π 相互作用が働き、位置および立体選択性が著しく向上することを期待した (Scheme 9)。



基質として **23a-23c** を用いた。**23a** の 1.7 M メタノール溶液に 450 W 高圧水銀ランプを用いて紫外線照射を行い [2+2] 付加環化反応を行ったところ、二量体 **24a-27a** および (Z)-異性体 **28a** が生成した。一方、濃塩酸を加えた酸性溶液中では、酸の増加に伴い **24a** の著しい増加および **28a** の減少が見られ、3 当量以上ではほぼ一定となった (Table 1)。

Table 1

entry	compd	HCl (eq)	Conv.	Products (%) ^{a,b}				
				24	25	26	27	28
1	23a	0	81	20	14	14	0	52
2	23a	1	91	50	10	14	0	26
3	23a	2	90	58	8	12	0	22
4	23a	3	96	64	13	13	0	10
5	23a	5	95	67	9	15	0	9
6	23a	10	96	71	7	14	0	8
7	23b	3	94	27	24	0	6	43
8	23c	3	94	95	2	0	0	3

^aDetermined by HPLC and ¹H NMR. ^bThe structures of **24-27** were determined by X-ray crystallographic analyses, see supporting information.

23b を基質として用いた場合は著しく選択性が低下したが、**23c** では逆に極めて高い選択性がみられた。これらのことから、酸によって生成したピリジニウムが、カチオン- π 相互作用により二分子間で固定された head-to-tail 配向を取り、[2+2]付加反応が進行する事で選択的に **24a** を与えたものと考えられる(Scheme 9)。電子供与性置換基を有する **23c** では、相互作用が強まるために選択性が向上したものと説明できる。

② アザカルコン類の固相光二量化

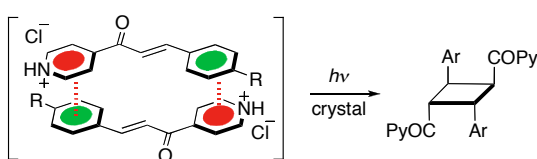
カチオン- π 相互作用の強い相互作用力は、結晶中での分子配向をも制御できるものと期待される。そこで、4-アザカルコン類の固相二量化について検討を行った。

Table 2

entry	compd	Conv.	Products (%) ^{a,b}			
			30	31	32	33
1	29a	94	49	17	12	21
2	29a -HCl	99	>99	0	0	0
3	29b	90	20	67	1	12
4	29b -HCl	99	>99	0	0	0

4'-メトキシ-4-アザカルコン(**29**)および塩酸塩の単結晶をすりつぶし、250W 高圧水銀ランプを用いてそれぞれ 24 時間光照射を行ったところ、**29** からは *synHH* 体 **31** が主生成物として得られたのに対し、**29** 塩酸塩の反応では *synHT* 体 **30** のみがほぼ定量的に得られた。両者の結晶について X 線結晶解析を行いパッキング構造を比較したところ、塩酸塩単結晶においてピリジン環とベンゼン環が向き合った構造をとり、隣り合った二重結合間の距離が Schmidt 則を満足する十分に短い距離であることが分かった。これらのことから、塩酸塩における高い選択性は分子間に働くカチオン- π 相互作用に由来すると考えられる(Scheme 10)。

Scheme 10



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 13 件)

- ① S. Yamada, Y. Tokugawa, "Cation- π Controlled Solid-State Photodimerization of 4-Azacalones", *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 2098-2099. (査読有)
- ② S. Yamada, A. Toshimitsu, Y. Takahashi, "A significant substituent effect on the regioselectivity in addition of alkynes to 3-substituted pyridines", *Tetrahedron*, 2009, 65, 2329-2333. (査読有)
- ③ S. Yamada, E. Ohta, "An Unusual Reaction of a Pyridinium Ylide with 1,1-Dicyanoethylene Derivatives", *Chem. Lett.* 628-629 (2008). (査読有)
- ④ S. Yamada, E. Ohta, "(1-Pyridinio) perfluorophenacylide: a new stable pyridinium ylide in the enol form", *Acta Cryst. C* 64, o230-o232 (2008). (査読有)
- ⑤ S. Yamada, K. Yamashita, "Dynamic Kinetic Resolution of Hemiaminals Using a Novel DMAP Catalyst", *Tetrahedron Lett.* 49, 32-35 (2008). (査読有)
- ⑥ S. Yamada, N. Uematsu, K. Yamashita, "Role of Cation- π Interactions in the Photodimerization of *trans*-4-Styrylpyridines", *J. Am. Chem. Soc.* 129, 12100-12101 (2007). (査読有)
- ⑦ S. Tsuzuki, M. Mikami, S. Yamada, "Origin of Attraction, Magnitude and Directionality of Interactions in Benzene Complexes with Pyridinium Cations", *J. Am. Chem. Soc.* 129, 8656-8662 (2007). (査読有)
- ⑧ S. Yamada, "Intramolecular cation- π interaction in organic synthesis", *Org. Biomol. Chem.* (perspective), 2007, 5, 2903-2912. (査読有)
- ⑨ S. Yamada, M. Inoue, "Regio- and stereoselective addition of allylmetal reagents to a pyridinium- π and quinolinium- π complexes", *Org. Lett.* 9, 1477-1480 (2007). (査読有)
- ⑩ S. Yamada, J. Yamamoto, E. Ohta, "Enantioselective cyclopropanation reaction using a conformationally fixed pyridinium ylide through a cation- π interaction", *Tetrahedron Lett.* 48, 855-858 (2007). (査読有)
- ⑪ S. Yamada, T. Misono, Y. Iwai, A. Masumizu, Y. Akiyama, "A New Class of Pyridine Catalyst Having a Conformation Switch System: Asymmetric Acylation of Various *sec*-Alcohols", *J. Org. Chem.* 71, 6872-6880 (2006). (査読有)

- ⑫ S. Yamada, Y. Morimoto, "Two significantly different conformations in crystal: formation of a molecular dimmer governed by cation- π interactions" *Tetrahedron Lett.*, 46, 5557-5560 (2006). (査読有)
- ⑬ S. Yamada, I. Jahan, "A new route to 3,4-disubstituted piperidines: formal total synthesis of (-)-paroxetine and (+)-femoxetine" *Tetrahedron Lett.*, 46, 8673-8676 (2005). (査読有)

[学会発表] (計 20 件)

- ① Shinji Yamada, Tomoko Misono, Yuko Iwai and Ayako Masumizu "Asymmetric acylation of *sec*-alcohols by a new class of pyridine catalyst having a conformation switch system" ICHC20 (Palermo) 2005.8.1
- ② 植松奈緒子・山下香織・山田眞二 「スチリルピリジン類の光二量化反応に及ぼすカチオン- π 相互作用の影響」第 3 5 複素環化学討論会 (大阪) 2005. 10. 27
- ③ 山下香織・山田眞二 「不斉 DMAP 触媒によるヘミアミナル類の動的速度論分割」第 3 5 複素環化学討論会 (大阪) 2005. 10. 27
- ④ 山下香織・山田眞二 「新規 DMAP 触媒によるヘミアミナル類の動的速度論分割」日本化学会第 8 6 春季年会 (千葉、日大) 2006. 3. 27
- ⑤ 井上麻衣・森田知佐子・山田眞二 「カチオン- π 相互作用を利用するキノリニウム塩への不斉アリル化反応」日本化学会第 8 6 春季年会 (千葉、日大) 2006. 3. 28
- ⑥ 秋山侑紀子・山田眞二 「新規 DMAP 触媒によるピアリアルカルピノール類の速度論分割」日本化学会第 8 6 春季年会 (千葉) 2006. 3. 29
- ⑦ Shinji Yamada, Tomoko Misono, Yuko Iwai, Ayako Masumizu, Yukiko Akiyama and Kaori Yamashita "Asymmetric Acylation of Various *sec*-Alcohols with a New DMAP Catalyst" ISOR (Awaji) 2006. 4. 24
- ⑧ 植松奈緒子・山下香織・山田眞二 「スチリルピリジン類の光二量化反応に及ぼすカチオン- π 相互作用の影響」第 3 6 複素環化学討論会 (長崎) 2006. 11. 22
- ⑨ 太田絵美子・山本純・山田眞二 「ピリジニウムイリドとフェニル基のカチオン- π 相互作用を利用する不斉シクロプロパン化反応」第 3 6 複素環化学討論会 (長崎) 2006. 11. 23
- ⑩ 利光 彩・山田眞二 「3 位に置換基を有するピリジン類の 6 位選択的アルキル化反応」第 3 6 複素環化学討論会 (長崎) 2006. 11. 23
- ⑪ 菅原まい・山田眞二 「カチオン- π 相互作用により制御された *cis*-スチリルピリジンの光二量化反応」日本化学会第 8 7 春季年会 (大阪、関大) 2007.3.27
- ⑫ 植松奈緒子・山田眞二 「カチオン- π 相互作用により制御された *trans*-スチリルピリジンの立体選択的光二量化反応」日本化学会第 8 7 春季年会 (大阪、関大) 2007.3.26
- ⑬ S. Yamada, N. Uematsu, M. Sugawara "Photodimerization of 4-Styrylpyridines: The Role of a Cation- π Interaction in the Selectivity" ICHC21, (Sidney) 2007.7.16
- ⑭ 山田眞二・植松奈緒子・菅原まい 「カチオン- π 相互作用により制御された 4-スチリルピリジンの選択的光二量化反応」2007 年光化学討論会 (松本) 2007. 9. 26
- ⑮ 山田眞二・植松奈緒子・菅原まい 「4-スチリルピリジン類の光二量化反応：カチオン- π 相互作用による位置及び立体制御」第 3 7 複素環化学討論会 (長野) 2007. 10. 17
- ⑯ 徳川葉子・山田眞二 「カチオン- π 相互作用による配向制御に基づく 4-アザカルコン類の選択的固相光二量化反応」2008 光化学討論会 (大阪) 2008. 9. 11
- ⑰ 菅原まい・山田眞二 「カチオン- π 相互作用に基づく光付加環化反応 (I)：アザスチルベンの溶液中における [2+2] 光二量化反応」日本化学会第 89 春季年会 (千葉) 2009. 3. 27
- ⑱ 野尻由佳・山田眞二 「カチオン- π 相互作用に基づく光付加環化反応 (III)：ナフチルビニルピリジン類の光二量化反応」日本化学会第 89 春季年会 (千葉) 2009. 3. 28
- ⑲ 徳川葉子・山田眞二 「カチオン- π 相互作用によるアザカルコン類の分子配向制御と固相光二量化反応」日本化学会第 89 春季年会 (千葉) 2009. 3. 29
- ⑳ 徳川葉子・山田眞二 「カチオン- π 相互作用に基づく光付加環化反応 (II)：4-アザカルコン類の溶液および固相 [2+2] 光二量化反応」日本化学会第 89 春季年会 (千葉) 2009. 3. 27

[その他]

ホームページ等

<http://www.sci.ocha.ac.jp/chemHP/yamadaHP/frame.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山田 眞二 (YAMADA SHINJI)

お茶の水女子大学・大学院人間文化創成科学研究科・教授

研究者番号：30183122