

機関番号： 15401
 研究種目： 基盤研究 (C)
 研究期間： 2008 ~ 2010
 課題番号： 20550045
 研究課題名 (和文) 分子内水素結合を基軸とした新規なキラルブレンステッド酸触媒の創製と応用
 研究課題名 (英文) Development of novel chiral brønsted acid catalyst based on intramolecular hydrogen bonding
 研究代表者
 高木 隆吉 (TAKAGI RYUKICHI)
 広島大学・大学院理学研究科・助教
 研究者番号： 90304394

研究成果の概要 (和文) :

分子内水素結合を基軸とした新規なキラルブレンステッド酸触媒を創製した。交差共役ジエノンとシクロペンタジエンとの Diels-Alder 反応において新規キラルブレンステッド酸は従来型よりも約4倍ではあるが反応速度を加速させた。キラルブレンステッド酸のリン酸部分は交差共役ジエノンと2点で水素結合し、Diels-Alder 反応において不斉を誘起することが示唆された。

研究成果の概要 (英文) :

A novel chiral brønsted acid catalyst based on intramolecular hydrogen bonding have been developed. The novel chiral brønsted acid slightly accelerated the Diels-Alder reaction of cross-conjugated dienone and cyclopentadiene than the original one. ONIOM calculations suggested that the chiral brønsted acid interact with the dienone by double hydrogen bond in the Diels-Alder reaction.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：合成有機化学・有機分子触媒・不斉反応・水素結合・Diels-Alder 反応

1. 研究開始当初の背景

近年、有機合成化学において環境負荷が少なく効率の高い反応の開発が急務となっている。この観点から、金属を含まない有機化合物だけから成る触媒（有機分子触媒）による反応が環境調和型合成反応として非常に注目されている。これまでに様々な反応様式の有機分子触媒を用いた不斉反応が開発されているが、ブレンステッド酸などの弱い相互作用を駆動力にしたものは反応基質がイミ

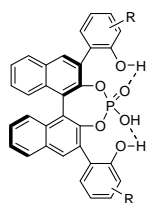
ンなどのルイス塩基性の高いものに限られ、ルイス塩基性の低いアルデヒドやケトンを用いる Diels-Alder 反応などに適用された例は限られる。我々は、4,4'-二置換交差共役ジエノンとシクロペンタジエンとの Diels-Alder 反応が高い面選択性で進行することを見出している (*J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16783-16792)。この Diels-Alder 反応は塩化メチレン中では、ほとんど進行しないが、溶媒として $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ を用いると速やかに

進行することから、交差共役ジエノンのカルボニル基への $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ からの水素結合による加速効果が示唆されている。そこで、様々なプレンステッド酸を添加し Diels-Alder 反応の加速効果について検討したところ、リン酸誘導体において顕著な加速効果が見られた (*J. Mol. Catal. A. Chem.* **2007**, *278*, 120-126)。リン酸誘導体では $(\text{PhO})\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2 > (\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{OH}$ の順に高い加速効果が見られ、リン酸誘導体の分子内水素結合によるプレンステッド酸性の増強が示唆された。そこで、分子内水素結合を基軸とした新規なキラルプレンステッド酸を創製し有機分子触媒として用いることで、従来型のキラルプレンステッド酸触媒では反応基質のルイス塩基性が低いため不斉触媒として適用が不可能であった不斉 Diels-Alder 反応が可能となると考えた。

2. 研究の目的

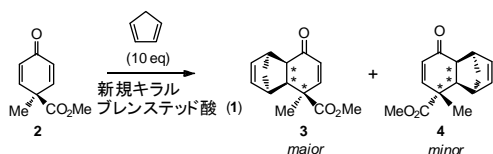
分子内水素結合を基盤とした新規なキラルプレンステッド酸触媒を創製し、4,4'-二置換交差共役ジエノンの Diels-Alder 反応における不斉触媒としての可能性について検討する。計算化学的手法を用いキラルプレンステッド酸触媒による不斉 Diels-Alder 反応の不斉発現機構を明らかにする。新規なキラルプレンステッド酸触媒を用いた不斉 Diels-Alder 反応を神経突起伸展促進活性を有する微量天然有機化合物 neovibsanin の全合成研究に応用する。

3. 研究の方法



分子内水素結合を基軸とした新規キラルプレンステッド酸 (1)

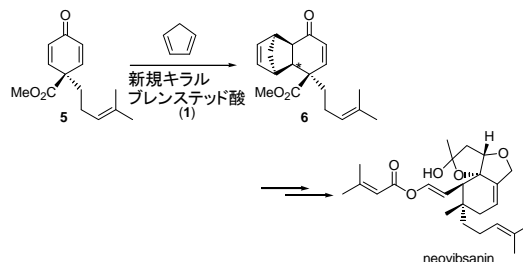
分子内水素結合を基軸とした新規なキラルプレンステッド酸触媒として光学活性なビナフトール骨格の 3,3' 位に水酸基がオルト置換したベンゼン誘導体を有するリン酸誘導体 **1** を設計した。従来型キラルプレンステッド酸触媒の合成法を参考にして、光学活性なビナフトールから新規キラルプレンステッド酸 **1** の合成法を確立する。



新規プレンステッド酸 **1** の不斉有機分子触

媒としての可能性について検討するため、交差共役ジエノン **2** とシクロペンタジエンとの Diels-Alder 反応における触媒能や立体選択性について検討する。

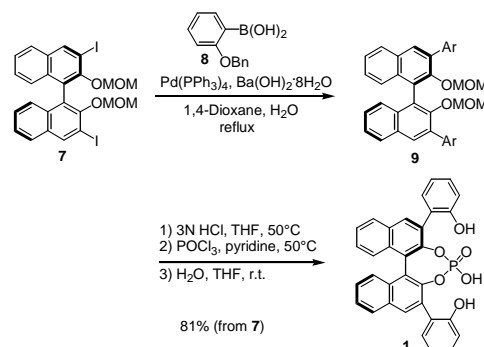
キラルプレンステッド酸触媒による交差共役ジエノン **2** の Diels-Alder 反応における不斉発現機構を解明するため、Diels-Alder 反応生成物 **3** の絶対立体配置を決定し、Diels-Alder 反応に関して量子化学計算を行う。



新規プレンステッド酸 **1** を用いた Diels-Alder 反応の応用として、交差共役ジエノン **5** とシクロペンタジエンとの Diels-Alder 反応を検討し、その Diels-Alder 生成物から微量天然有機化合物 neovibsanin への変換を検討する。

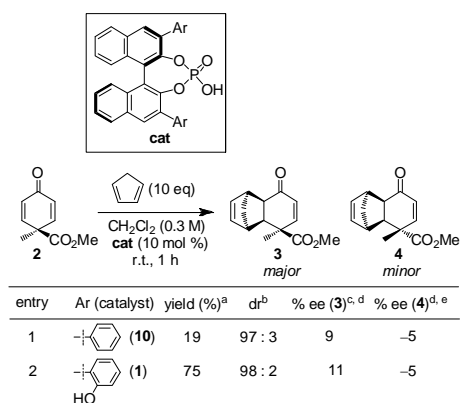
4. 研究成果

4-1. 分子内水素結合を基盤とした新規なキラルプレンステッド酸触媒の創製



従来型キラルプレンステッド酸触媒の合成法に従い、3,3' 位に水酸基がオルト置換したベンゼン誘導体を有するビナフトールのリン酸誘導体の合成を検討した。ビナフトールの 3,3' 位に置換基を導入可能にするため、(*R*)-ビナフトールを出発物質として文献既知の方法でヨウ化物 **7** を合成した。ヨウ化物 **7** とボロン酸 **8** との鈴木-宮浦カップリング反応によりビナフトールの 3,3' 位に水酸基がオルト置換したフェニル基を導入した化合物 **9** を合成した。フェノール性水酸基の保護基を脱保護したのち、リン酸部分を導入し、分子内水素結合を基盤とした新規なキラルプレンステッド酸 **1** の合成を達成した。

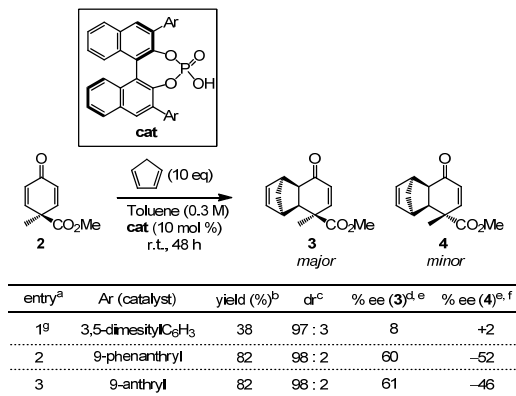
4-2. 新規なキラルプレンステッド酸 **1** を用いた交差共役ジエノンの Diels-Alder 反応



^a Isolated yield.
^b Determined by ¹H NMR of the crude product.
^c Absolute configuration of quaternary carbon is indicated.
^d Determined by HPLC analysis using a Chiralpak IA column.
^e The sign is arbitrarily based on retention time.

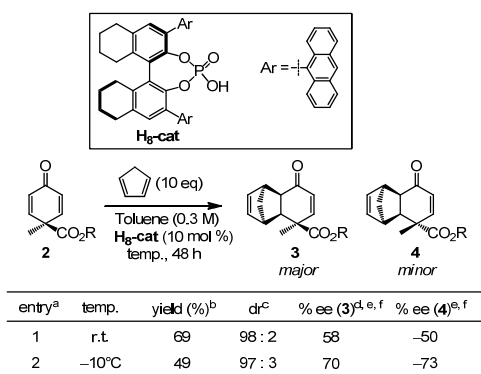
新規に創製したキラルプレステッド酸 **1** の不斉有機分子触媒としての可能性について検討した。交差共役ジエノン **2** とシクロペンタジエンとの Diels-Alder 反応において 10mol% の新規キラルプレステッド酸 **1** を添加し従来型キラルプレステッド酸 **10** との比較を行ったところ、いずれの反応でも立体選択性は同程度であるが新規キラルプレステッド酸 **1** を添加すると反応収率は約 4 倍、増加した。このことから、従来型プレステッド酸において、リン酸部分と水素結合可能な水酸基を分子内に導入すると、リン酸部分のプレステッド酸性が増強されることが示唆された。

4-3. ビナフチル骨格の置換基(Ar)の検討



^a Under N₂ atmosphere, in dry solvent.
^b Isolated yield.
^c Determined by ¹H NMR of the crude product.
^d Absolute configuration of quaternary carbon is indicated.
^e Determined by HPLC analysis using a Chiralpak IA column.
^f The sign is arbitrarily based on retention time.
^g Run on 0.1083 mmol (1a) scale.

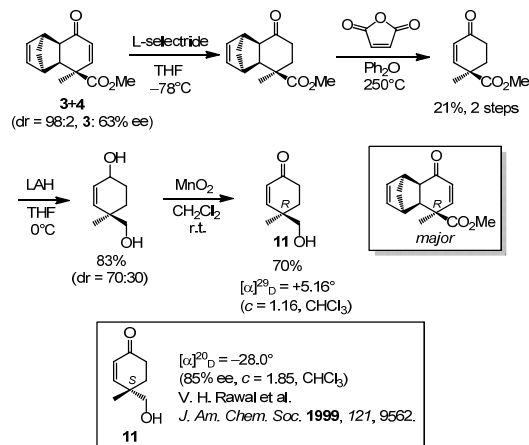
キラルプレステッド酸触媒を用いた交差共役ジエノン **2** とシクロペンタジエンとの Diels-Alder 反応の立体選択性の向上を検討した。合成が容易な従来型キラルプレステッド酸のビナフチル骨格の 3,3' 位に様々な置換基を導入したリン酸誘導体を合成し、それらを用いた Diels-Alder 反応の立体選択性を検討した。置換基として 9-anthryl 基を導入したリン酸誘導体を触媒として用いると収率、立体選択性が最大となることが分かった。



^a Under N₂ atmosphere, in dry solvent.
^b Isolated yield.
^c Determined by ¹H NMR of the crude product.
^d Absolute configuration of quaternary carbon is indicated.
^e Determined by HPLC analysis using a Chiralpak IA column.
^f The sign is arbitrarily based on retention time.

交差共役ジエノンの Diels-Alder 反応の立体選択性の更なる向上を検討するため、ビナフチル骨格の一部が還元され 3,3' 位の置換基として 9-anthryl 基を有するリン酸誘導体 (**H8-cat**) を用いた Diels-Alder 反応の検討を行った。室温で反応を行った場合には、ビナフチル骨格が還元されていないリン酸誘導体を用いた場合と反応収率、立体選択性ともにほぼ同じであった。反応温度を -10°C にして Diels-Alder 反応を行うと、反応収率は低下したものの立体選択性は 70%ee にまで向上した。

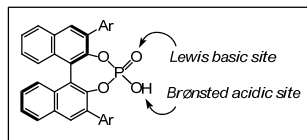
4-4. Diels-Alder 反応生成物の絶対立体配置の決定



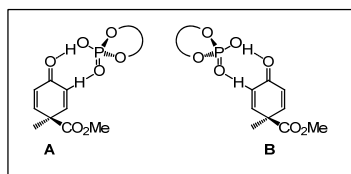
キラルプレステッド酸触媒を用いた Diels-Alder 反応の不斉発現機構の解明を目的として、Diels-Alder 反応生成物の絶対立体配置の決定を行った。Diels-Alder 反応生成物を共役二重結合の還元、逆 Diels-Alder 反応によるシクロペンタジエン部分の除去、カルボニル基およびエステル部分の還元、アリールアルコールの酸化により、絶対立体化学が既知の化合物 **11** に変換した。Diels-Alder 反応生成物から変換した化合物 **11** の比旋光度を文献値と比較することで、Diels-Alder 反応生成物から変換した化合物 **11** の絶対立体配置は *R* であると決定した。

これらの結果より、Diels-Alder 反応生成物の主生成物の 4 級炭素部分の絶対立体配置は *R* であると決定した。

4-5. キラルプレンステッド酸を用いた Diels-Alder 反応の立体選択性に関する量子化学計算



キラルプレンステッド酸触媒を用いた交差共役ジエノンの Diels-Alder 反応の遷移状態におけるプレンステッド酸と交差共役ジエノンとの相互作用の仕方を解明するため、この Diels-Alder 反応の遷移状態について量子化学計算を行った。キラルプレンステッド酸として用いられるリン酸誘導体の P-OH 部分はプレンステッド酸として働くが、P=O 部分はルイス塩基として働くと考えられる。そのため、リン酸誘導体は交差共役ジエノン **2** と下図のように 2 点で水素結合した 2 つの構



造 A, B をとると想定される。そこで、ONIOM 法 (B3LYP/6-31G*/PM3) を用い構造 A, B からそれぞれ Diels-Alder 反応の遷移状態を求めたところ構造 A から求まる遷移状態の方が構造 B から求まるものより安定であることがわかった。この構造 A から求まる遷移状態から得られる Diels-Alder 反応生成物の絶対立体配置は実験的に得られたものの絶対立体配置と一致するものであった。以上のことから、リン酸誘導体をキラルプレンステッド酸として用いた交差共役ジエノンの Diels-Alder 反応では、リン酸誘導体が交差共役ジエノンと 2 点で水素結合した遷移状態を考慮することで Diels-Alder 反応の立体選択性を理解できることが示唆された。Diels-Alder 反応の反応基質として 4-メトキシカルボニル体以外にも 4-シアノ体、4-メトキシ体、4-ヒドロキシ体、4-フルオロ体に関する量子化学計算を行ったところ、4-メトキシ体を用いた Diels-Alder 反応では主生成物を与える遷移状態と副生成物を与える遷移状態のエネルギー差が一番、大きくなることがわかった。今後、キラルプレンステッド酸触媒を用いた 4-メトキシ体の Diels-Alder 反応を検討することで立体選択性の改善が期待される。

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 5 件)

1. Zirconium-catalyzed chemoselective methylaluminumation of ethers, amines, and sulfides bearing two terminal alkenyl groups.
Takagi, Ryukichi; Igata, Nao; Yamamoto, Kazuhiro; Kojima, Satoshi. *J. Organomet. Chem.* accepted. (査読有)
2. Concentration and Temperature Dependency of Regio- and Stereoselectivity in a Photochemical [2 + 2] Cycloaddition Reaction (the Paternó-Büchi Reaction): Origin of the Hydroxy-Group Directivity
Yabuno, Youhei; Hiraga, Yoshikazu; Takagi, Ryukichi; Abe, Manabu. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2592-2604. (査読有)
3. Computational study on the cyclopropanation reaction of ylides generated from α -pyridinium acetates.
Matsumura, Shuji; Takagi, Ryukichi; Kojima, Satoshi; Ohkata, Katsuo; Abe, Manabu. *Heterocycles*, **2010**, *81*, 2479-2495 (査読有)
4. Alkylaluminumation of arylacetylene catalyzed by zirconocene catalysts supported on solid materials.
Takagi, Ryukichi; Igata, Nao; Yamamoto, Kazuhiro; Kojima, Satoshi. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2010**, *321*, 71-76. (査読有)
5. Construction of the Adamantane Core of Plukenetione-Type Polycyclic Polyprenylated Acylphloroglucinols.
Takagi, Ryukichi; Inoue, Yuta; Ohkata, Katsuo. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9320-9325. (査読有)

[学会発表] (計 9 件)

1. 岡本一茂・高木隆吉・安倍学
シクロペンタン-1,3-ビラジカルのスピン制御に基づくテトララジカルのスピン整列
日本化学会第 91 春季年会、平成 23 年 3 月 27 日、神奈川

2. 中垣知幸・坂井智子・藤原好恒・高木隆吉・安倍学
一重項1,3-ビラジカルの寿命に及ぼす2位の置換基効果
第21回基礎有機化学討論会、平成22年9月9日、名古屋
3. 田村大志・高木隆吉・安倍学
励起状態アゾ化合物の反応性に及ぼす置換基効果： β -炭素-炭素結合開裂の機構解明
第21回基礎有機化学討論会、平成22年9月9日、名古屋
4. 前田倫・高木隆吉・安倍学
低温マトリクス中におけるビラジカルの光反応
第21回基礎有機化学討論会、平成22年9月9日、名古屋
5. 井形直央・山本和弘・高木隆吉・小島聡志・安倍学
ジルコノセン触媒を用いたメチルアルミニウム化反応におけるヘテロ原子の影響
第89日本化学会春季年会、平成21年3月29日、船橋
6. 山本幸明・田中賢治・高木隆吉・大方勝男・安倍学
閉環メタセシス反応を含むタンデム反応による環状化合物の合成研究
第89日本化学会春季年会、平成21年3月28日、船橋
7. 山本幸明・高木隆吉・安倍学
グラブス試薬を用いた末端ジエン類の分子内[3+2]型環化付加反応
日本化学会第90春季年会、平成22年3月26日、大阪
8. 近藤広理・井上祐太・藤井絵美・高木隆吉・大方勝男
連続的 Michael 反応を用いた Plukenetione A の中心骨格合成と不斉合成の検討
第50回天然有機化合物討論会、平成20年10月1日、福岡
9. 井形直央・山本和弘・高木隆吉・小島聡志
ジルコノセン触媒を用いたアルキルアルミニウム化反応における助触媒の効果
第57回高分子討論会、平成20年9月25日、大阪

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高木 隆吉 (TAKAGI RYUKICHI)
広島大学・大学院理学研究科・助教
研究者番号：90304394

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：