

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 4月27日現在

機関番号：26402

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2011

課題番号：22655024

研究課題名（和文） シクロファン型キラルカルベン/ケトン触媒による共役移動型
極性変換反応の不斉制御研究課題名（英文） Asymmetric Control of Conjugated Umpolung by the Combination of
a Cyclophane-Type N-Heterocyclic Carbene and a Ketone

研究代表者

西郷 和彦 (SAIGO KAZUHIKO)

高知工科大学・工学部・副学長

研究者番号：80016154

研究成果の概要（和文）：

独自に開発したキラル有機触媒を用いた不斉反応(2-アルケナールの自己環化)を見出した。この反応は、有機助触媒が必須である点で、極めて珍しい例である。反応の詳細を検討し、反応機構を明らかにした。得られた生成物は生理活性物質によく見られる基本骨格を有しており、本反応は有用な反応であろう。

研究成果の概要（英文）：

We discovered a new asymmetric reaction (self-annulation of 2-alkenals) by using an organocatalyst, which has been developed by our group. It is curious that the use of an organic co-catalyst is essential for the reaction. Upon studying the reaction in detail, we proposed a plausible reaction mechanism. The reaction will be useful, because the products have a fundamental skeleton, which is widely found in bio-active compounds.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,800,000	0	1,800,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	390,000	3,490,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：合成化学

キーワード：触媒的不斉合成, カルベン触媒, ケトン助触媒, 極性変換反応, 自己環化反応, ラクトン合成, シクロファン

1. 研究開始当初の背景

「極性変換」は有機合成化学の方法論を倍増させる重要な概念である。代表例として、含窒素複素環カルベン (NHC) の触媒作用により、アルデヒドがアシルアニオン等価体へと極性変換され、これが親電子剤と反応する「古典的」極性変換が知られている。2004年になり、 α , β -不飽和アルデヒドに NHC を作

用させると、生じるアシルアニオン等価体は共鳴によりホモエノラート等価体へと変換され、これが親電子剤と反応する、いわゆる「共役型」極性変換が報告され、関連分野の研究が一層活発になっていた。この手法を拡張していくと、ホルミル基から数えて偶数番目の炭素（通常は求電子性）全てに求核性を

持たせることが原理的に可能となるため、ホモエノラート等価体の反応は、極性変換の概念を一般化する第一歩として、極めて重要な位置づけになる。更に、ホモエノラート等価体の反応では必然的に不斉炭素が形成するため、その立体が制御されてこそ真に有用な反応となる。申請当時、幾つかのグループがこの反応の不斉制御を目指し、キラル NHC 触媒の開発に挑戦していたが、不斉選択性・収率・基質一般性を満足いくレベルで達成した例は知る限り皆無であった（最良の不斉選択性で~30% ee）。この不斉制御が困難なのは、官能基と反応点との間の距離が長いために、触媒の不斉環境が反応点に到達せず、中間体を取る配座数も多くなるからである。

一方申請者らは、ホモエノラート等価体の反応における不斉制御を目指し、シクロファン型のキラル NHC 触媒を独自に開発し、ケイ皮アルデヒドと α,α,α -トリフルオロアセトフェノンとの交差環化反応を検討していた (Y. Matsuoka *et al.* *Chem. Eur. J.* **2008**, *15*, 9215-9222.)。その際、副生成物について組成を精査したところ、意外なことに、ケイ皮アルデヒドの自己環化反応が著しく促進され、自己環化物の不斉選択性が>95% ee に及ぶことが明らかにしていた。この結果は、自己環化反応には関与していないはずの α,α,α -トリフルオロアセトフェノンが、何らかの形で助触媒として作用していることを示唆していると考えていた。

2. 研究の目的

本研究では、この偶然の発見を手掛かりに、本触媒系の適応範囲の検討と α,α,α -トリフルオロアセトフェノンの反応促進機構・不斉誘起機構の解明を目的とした。

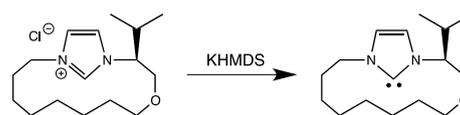
3. 研究の方法

以下の項目について、2年間にわたり検討した。

- (1) 最適助触媒の探索
- (2) 基質一般性の検討
- (3) 自己環化生成物の絶対立体配置の決定
- (4) 反応促進機構・不斉誘起機構の解明

4. 研究成果

「研究の方法」に示した項目毎の成果は、以下の通りである。尚、NHC は以下の反応により調製した。

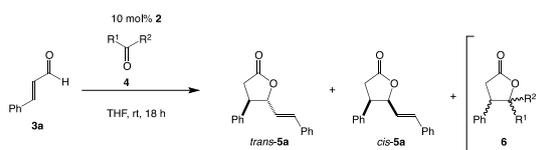


(1) 最適助触媒の探索

まず、 α,α,α -トリフルオロアセトフェノンを用いて助触媒の最適量を決定した後に8種類のケトンを用いて最適助触媒の探索を行った。

表に示した結果から、以下のことが分かった。

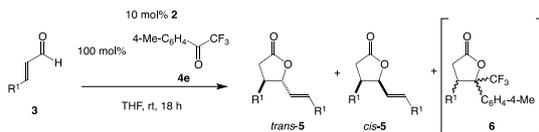
- ① 助触媒は、0.5-1.0 当量必要である。
- ② α -プロトンを有するケトンを用いると NHC が殆ど失活する。
- ③ 調べたケトンの内では、 α,α,α -トリフルオロ-4-メチルアセトフェノンが最も良い結果を与えた。
- ④ ケトンのカルボニル炭素の電子密度が、反応促進と立体選択性向上に重要な役割を果たしている。例えば、4-メチル化 α,α,α -トリフルオロアセトフェノンを用いた場合には極めて良好な結果を与えたのに対し、3,5-ジメチル化 α,α,α -トリフルオロアセトフェノンを用いた場合には反応がかなり遅くなり、立体選択性もやや低下した。



4	当量/4	R ¹	R ²	収率 /%	5a/6a 比	5a 収率 /%	trans/cis 比 (% ee)
-	0	-	-	25	-	18	33 (6) / 67 (30)
4a	0.5	C ₆ H ₅ -	CF ₃ -	91	82/18	58	60 (98) / 40 (95)
4a	1	C ₆ H ₅ -	CF ₃ -	99	82/18	70	66 (97) / 34 (95)
4b	1	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	8	-	-	-
4c	1	CH ₃ -	CH ₃ -	5	-	-	-
4d	1	4-Cl-C ₆ H ₄ -	CF ₃ -	80	86/14	57	72 (93) / 28 (87)
4e	1	4-Me-C ₆ H ₄ -	CF ₃ -	>99	80/20	68	75 (98) / 25 (96)
4f	1	3,5-Me ₂ -C ₆ H ₃ -	CF ₃ -	50	72/28	25	72 (96) / 28 (88)
4g	1	4-MeO-C ₆ H ₄ -	CF ₃ -	49	77/23	33	76 (98) / 24 (90)
4h	1	C ₆ H ₅ -	CF ₃ CF ₃ -	6	-	-	-

(2) 基質一般性の検討

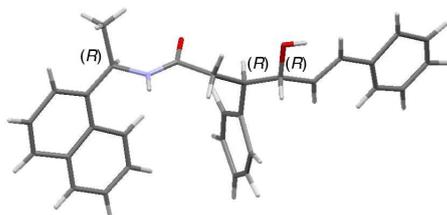
NHC (10 mol%) 及び α,α,α -トリフルオロ-4-メチルアセトフェノン (1 equiv) の存在下で4種類のケイ皮アルデヒド類の自己環化反応を試みた。その結果、全ての反応は室温で極めて円滑に進行し、trans/cis 選択性 (trans/cis = 91:9 - 48:52) には問題点が残された場合もあったが、trans-体、cis-体共に極めて高エナンチオ選択的に得られた。結果を表に示す。



R ³	転化率	5/6 比	5 収率	<i>trans/cis</i> 比
	/%		/%	(%ee)
C ₆ H ₅ -	99	82/18	70	66 (97) / 34 (95)
1-Naphthyl-	90	91/9	76	49 (97) / 51 (95)
4-MeO-C ₆ H ₄ -	92	48/52	32	66 (99) / 34 (99)
2-MeO-C ₆ H ₄ -	99	68/32	51	55 (99) / 45 (95)

(3) 自己環化生成物の絶対立体配置の決定

ケイ皮アルデヒドの自己環化生成物について、カラムクロマトグラフィーによる *trans/cis* 異性体の分離、キラル HPLC による *trans* 体の鏡像異性体の分離を行い、純粋なマイナー成分を単離した。次いで、(*R*)-1-(1-ナフチル)エチルアミンを作用させることでテトラヒドロフラン-2-オン環を開環し、得られたアミドの単結晶を作成した。これについて X-線結晶構造解析をし、*trans* 体の複製生物は(4*R*, 5*R*) (図)、主成分は(4*S*, 5*S*)であることを明らかにした。また、CD を比較することにより、*cis* 体の主成分は(4*S*, 5*R*)であると推定した。

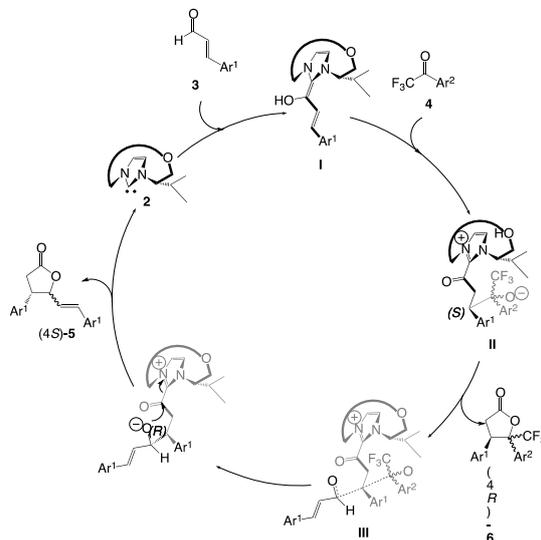


(4) 反応促進機構・不斉誘起機構の解明

主生成物の絶対立体配置及び助触媒の反応加速効果を考慮し、触媒反応機構を次のように考えた。

- ①まず、カルベン触媒 **2** とケイ皮アルデヒド誘導体 **3** から、ホモエノラート等価体 (**I**) が生成する。
- ②次いで、**I** と α,α -トリフルオロアセトフェノン誘導体 **4** から、交差環化生成物前駆体 (**II**) が生成する。
- ③その際、立体障害・双極子相互作用に基づく立体制御によって、(4*R*)-交差環化生成物前駆体が高立体選択的に生成する。
- ④**II** と **3** から遷移状態 (**III**) が形成される。
- ⑤遷移状態 **III** において、**II** に存在する 4 由来の部位が **4** 分子として脱離しつつ **3** への求核攻撃が起こる。
- ⑥その際、4-位の立体の反転が起こり、自己環化生成物の 4-位の絶対立体配置が(*S*)となる。

る。
この反応機構によって、交差環化で得られる主生成物 (*trans*-体, *cis*-体共に) の 4-位の絶対配置が(*R*)であるのに対して自己環化で得られる主生成物 (*trans*-体, *cis*-体共に) の 4-位の絶対配置が(*S*)であることを説明できる。



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 件)

[学会発表] (計 1 件)

澤山 淳

Asymmetric Self-Annulation of Enals by Using a Cyclophane-type N-Heterocyclic Carbene Organocatalyst
International Symposium on Chirality 2011

2011 年 7 月 11 日

Liverpool

[図書] (計 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計 件)

名称:

発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西郷 和彦 (SAIGO KAZUHIKO)
高知工科大学・工学部・副学長
研究者番号：80016154

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：