

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：33919

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590006

研究課題名(和文)新規面不斉ポリ芳香族化合物の合成と不斉触媒への適用

研究課題名(英文) Synthesis of planar chiral polyaromatic compounds and application to the asymmetric catalysis

研究代表者

北垣 伸治 (KITAGAKI, Shinji)

名城大学・薬学部・教授

研究者番号：20281818

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：剛直な面不斉ポリ芳香族化合物である[2.2]パラシクロファンを基本骨格とし、1)その骨格に芳香環スペーサーを介して触媒活性をもつ官能基や配位官能基を結合させた化合物、並びに2)骨格に高いピレニル基を結合させて、反応の遷移状態において結合や、C-H、カチオン等との相互作用が生じることで位置や立体選択性を制御するよう設計した化合物をそれぞれ合成し、それらの不斉触媒または配位子としての能力を調査する研究を行った。その結果、1の研究において、酸塩基複合型ホスフィン触媒及びC2対称型ビスオキサゾリン配位子が、芳香環スペーサーの存在及び修飾により各種不斉反応に対し有効に働くことを実証した。

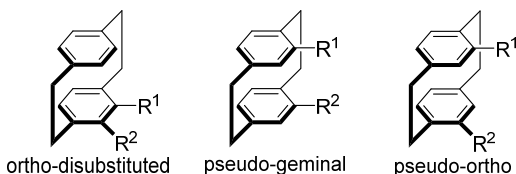
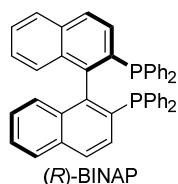
研究成果の概要(英文)：The [2.2]paracyclophane (PCP)-based planar-chiral organocatalysts and ligands, 1) which had functional group(s) through the spacer aryl group or 2) which were designed for regio- or stereoselectivity control based on the π - π , CH- π , or cation- π interaction, were synthesized and evaluated. Among PCP organocatalysts and ligands tested, the catalyst whose phosphine unit is connected with a cyclopanol via a spacer benzene ring and C2-symmetric bis(oxazoline) ligands having the spacer with a sterically demanding substituent were found to catalyze organic transformations with high enantiocontrol.

研究分野：合成化学

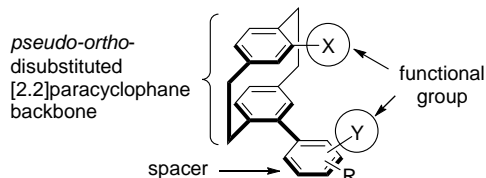
キーワード：有機化学 パラシクロファン 有機分子触媒 不斉配位子 面不斉

1. 研究開始当初の背景

芳香環は sp^2 混成炭素からなるため平面構造をとり、分子内や分子間で π 結合や C-H 結合と相互作用しうる。また、分子全体の配座の自由度が小さい、各種カップリング反応による触媒的な置換基導入が容易である等、機能性小分子を設計する上で極めて魅力的な特徴をもつ。芳香環を不斉触媒の骨格として積極的に利用したものとして、BINAP に代表される軸不斉ピアリール化合物が広く知られているが、その面不斉類縁体として位置づけられる [2.2]パラシクロファン (PCP) を利用した研究例は乏しい。PCP は、二つのアリール基のパラ位をエチレン鎖で架橋した剛直な構造を有し、熱的にも化学的にも安定で、置換基が一つでも存在すると面不斉を生じる。二置換体には置換様式によりオルト、pseudo-ジェミナル、及び pseudo-オルト体があり、それぞれの置換様式に対して様々



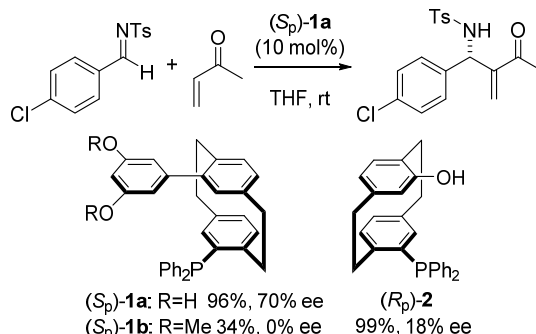
な触媒や配位子が合成されているが、中心不斉と組み合わせても高い選択性が得られている例は少なく、これまでシクロファンの潜在能力を十分に引き出せていないのが現状である。この事実は配位能あるいは触媒活性をもつ官能基が PCP に直結しているだけでは高度に不斉誘起する空間を構築するのが困難であることを意味する。そこで我々は、pseudo-オルト位に芳香環から成るスペーサーを介して官能基を配置することを考案し、今や触媒設計では主流となっている多点認識型触媒の開発研究に着手した。スペーサーは効果的な不斉環境を構築するだけでなく、基質や反応剤を認識・活性化する官能基間の距離を調節し、触媒反応活性の立体的及び電子的なチューニングを可能にすると考えた。



その結果、本研究期間前までに、PCP 骨格の pseudo-オルト位にホスフィン基と、スペーサーを介してヒドロキシ基をそれぞれ導入した面不斉触媒 (S_p)-**1a** が、4-クロロベンズアルジミンとメチルビニルケトン (MVK) のアザ-Morita-Baylis-Hillman 反応 (アザ-MBH 反応) の触媒として働き、不斉収率 70% で目的のアリルアミン体を与えることを明らかにしていた。これは、PCP 骨格含有酸-塩基

複合型不斉触媒を用いた初めての例である。また本反応では、芳香環スペーサーをもたない (R_p)-**2**、あるいはフェノール性水酸基をメチル基で保護した (S_p)-**1b** では殆ど不斉誘起を起こさないことから、スペーサーの重要性が実証された。

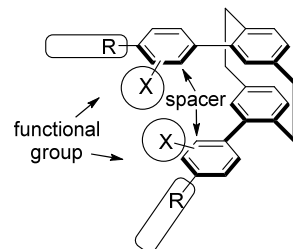
[Aza-Morita-Baylis-Hillman reaction]



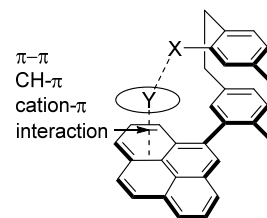
2. 研究の目的

これまでスペーサーとして導入していた芳香環にさらなる工夫を加えた新規面不斉ポリ芳香族分子触媒及び配位子の開発を行うことを目的とする。本研究は、標的分子の特徴から (1) と (2) の二つに大別される。

(1) pseudo-オルト位に芳香環スペーサーを導入した有機触媒及び二座配位子：触媒能や配位能をもつ官能基をスペーサーのどの位置に導入するのが効果的かを検証した後、スペーサーの芳香環に置換基を伸長することで特徴的な反応場を創出することを目指す。



(2) π - π , CH- π 相互作用またはカチオン- π 相互作用をエナンチオ制御に利用する触媒：pseudo-オルト位にピレニル基のような多環状芳香族置換基を配置し、芳香環の π - π , CH- π 相互作用またはカチオン- π 相互作用を反応の遷移状態の安定化に利用することを想定した触媒を設計・合成し、その選択性発現について検討する。



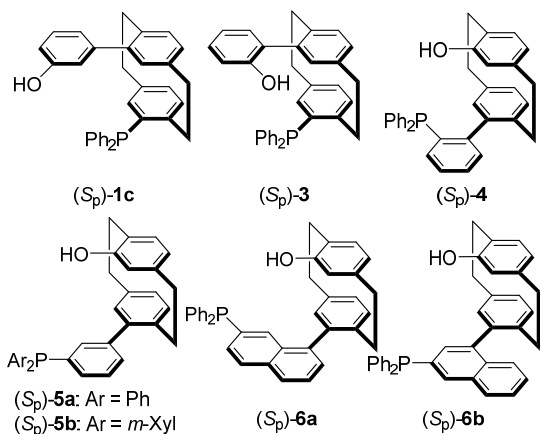
3. 研究の方法

(1) pseudo-オルト位に芳香環スペーサーを導入した有機触媒及び二座配位子

1-1 ホスフィン-フェノール触媒におけるスペーサーの検討

これまでに、ヒドロキシ基側にスペーサーを挿入し、メタ位で PCP 骨格と連結させたホスフィン-フェノール触媒 (S_p)-**1c** では、スペーサーをもたない触媒 (R_p)-**2** に比べてアザ

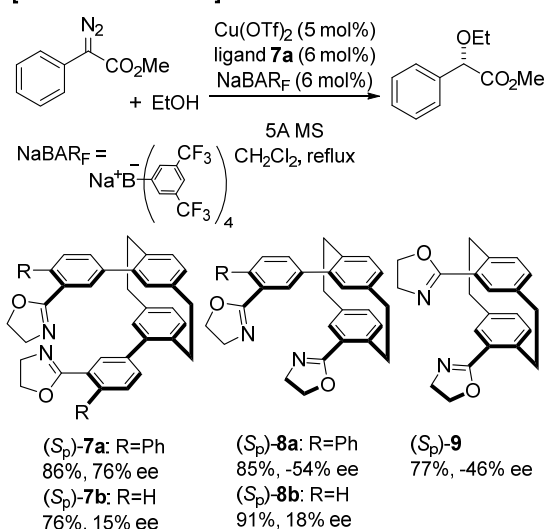
-MBH 反応における触媒活性は低下するものの、エナンチオ選択性が向上することを明らかにしていた (THF 中, 室温, (S_p)-**1c**: 12 d, 81% yield, 61% ee; (R_p)-**2**: 2 d, 99% yield, 18% ee)。これを踏まえて、本研究ではスペーサー上のヒドロキシ基の置換位置, スペーサーの挿入位置及びスペーサー芳香環の修飾について検討し, 反応性と選択性の改善を目指した。具体的には, 触媒 (S_p)-**3** ~ (S_p)-**6** の合成と評価を行った。



1-2 C₂ 対称ビスオキサゾリン配位子の適用拡大と構造修飾

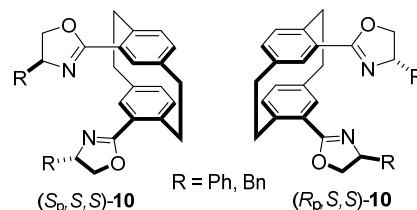
これまでに, PCP 骨格にベンゼン環スペーサーを介してオキサゾリン官能基を配置した C₂ 対称配位子 (S_p)-**7a** が, 銅を触媒とするフェニルジアゾ酢酸エステルのエタノール挿入反応において, 最高 76% ee で挿入成績体を与えることを見出している。この良好な選択性が得られる理由の一つは, スペーサー上の嵩高いフェニル置換基が反応部位に効果的に張り出すためであることが, スペーサーを持たない (S_p)-**8.9** やスペーサー上に置換基を持たない (S_p)-**7b** が低レベルの選択性しか与えないことより明らかとなった。

[OH Insertion reaction]



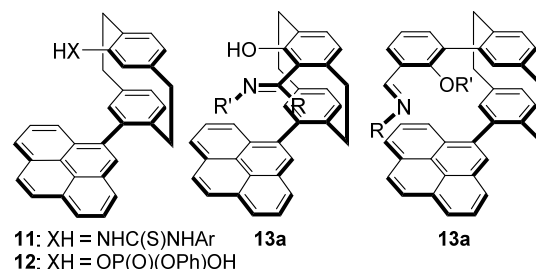
これを踏まえて本研究では, 配位子 (S_p)-**7** のスペーサー上の置換基のさらなる検討とフェノール性 O-H 挿入反応への適用を行っ

た。また, オキサゾリン環上にフェニル基やベンジル基を導入した (S_p)-**10** を合成し, 骨格の面不斉とオキサゾリンの中心不斉の組み合わせが選択性に及ぼす効果を調べた。



(2) pseudo-オルト位にピレニル基を備えた有機触媒及び配位子の開発

ピレニル基を有する PCP チオウレア触媒 **11** 及び PCP リン酸触媒 **12** を合成し, 各種酸触媒反応に適用することで, PCP 骨格に結合したピレニル基の効果を調査した。また, 金属とカチオン-π相互作用に基づく効果的な不斉空間を構築すべく, ピレニル基を PCP 骨格の pseudo-オルト位に結合させたサリチルイミン配位子 **13** を合成した。得られた **13** をシクロペンタジエンと α-ケト-, β-不飽和エステル Diels-Alder 反応に適用し, 反応の選択性を指標にして構造最適化を行うこととした。



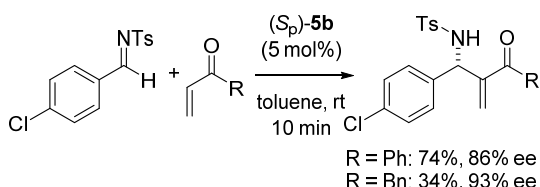
4. 研究成果

(1) pseudo-オルト位に芳香環スペーサーを導入した有機触媒及び二座配位子

1-1 ホスフィン-フェノール触媒におけるスペーサーの検討

ホスフィン-フェノール触媒 (S_p)-**1** の構造修飾による反応性及び選択性向上を目指し, まずは (S_p)-**1c** のヒドロキシ基の置換位置をオルト位に変えた (S_p)-**3** を用いてアザ-MBH 反応を試みた。その結果, 触媒活性に大きな差が認められないものの, 選択性が低下することが判明した (THF 中, 室温, (S_p)-**1c**: 12 d, 81% yield, 61% ee; (S_p)-**3**: 10 d, 74% yield, -33% ee)。一方, ホスフィン基側にスペーサーを挿入したところ, オルト体 (S_p)-**4** では触媒活性が低く反応が完結しなかったが (5 d, 26% yield), メタ体 (S_p)-**5a** では選択性が乏しいものの反応性が格段に向上し, 溶媒にトルエンを用いると反応は 10 分で完結した (THF 中, 2 h, 99% yield, 34% ee; トルエン中, 10 min, 99% yield, 48% ee)。そこでリン原子上の置換基をフェニル基からより嵩高い *m*-キシリル基に変換した (S_p)-**5b** を用いて反応を行ったところ, 高い触媒活性を保持したまま選択性を 75% まで向上させるこ

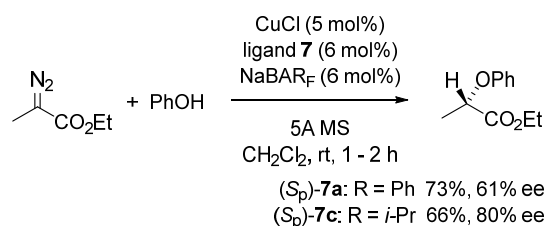
とに成功した。本反応に用いるイミンは、電子供与性基を有する芳香族イミンの場合に選択性が向上し(4-メトキシベンズアルジミンとの反応: 25 min, 96%, 85% ee), 反応相手の不飽和ケトンにおいてはMVKをより嵩高いベンジルビニルケトンにすると, 最高不斉収率が93%に達した。これまでに報告されているアザ-MBH反応において, 不飽和ケトンの構造が反応に及ぼす影響を詳細に調査した例はなく, 我々の研究が初めてである。今後, 天然物合成への適用を視野に入れた反応系の設定を検討していく予定である。



なお, スペーサーのベンゼンをナフタレンに変えた**6**を合成し, それらの触媒能を調べたが, **5**を上回る結果を得るには至っていない(4-クロロベンズアルジミンとMVKのトルエン中, 室温での反応, (Sp)-**6a**: 30 min, 99% yield, -19% ee; (Sp)-**6b**: 15 min, 95% yield, 34% ee)。

1-2 C₂対称ビスオキサゾリン配位子の適用拡大と構造修飾

各種ビスオキサゾリン配位子(Sp)-**7**を用いて, ジアゾプロパン酸エチルを基質とする銅触媒フェノール性O-H挿入反応を試みた。その結果, フェニルジアゾ酢酸エステルのエタノール挿入反応において最も選択性の良かった(Sp)-**7a**ではなく, スペーサー上にイソプロピル基を有する(Sp)-**7c**を用いたときに最高不斉収率80%を達成した。また, フェノールのベンゼン環上の置換基が本反応に及ぼす影響を検討したが, 電子求引性基置換フェノールで化学収率と不斉収率が両方低下した以外には, 明確な傾向が認められなかった。



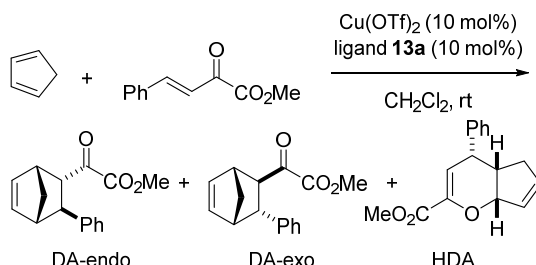
また, オキサゾリン環上にフェニル基やベンジル基を導入した(Sp,S,S)-**10**及び(Rp,S,S)-**10**を合成し, エタノールのO-H挿入反応に適用したが, いずれも反応性, エナンチオ選択性ともに低下した(最高25% ee)。本触媒系においては, オキサゾリン環上の置換基が反応場に対して不適切な方向に張り出していることが考えられる。

(2) pseudo-オルト位にピレニル基を備えた

有機触媒及び配位子の開発

ピレニル基を有するPCPチオウレア触媒**11**及びPCPリン酸触媒**12**を合成し, アザ-MBH反応及びFriedel-Crafts反応に適用して触媒能を評価したが, いずれも反応は進行するものの, 不斉誘導を確認することができなかった。PCPを基本骨格とするチオウレア触媒やリン酸触媒においては, すでに他の研究グループからの報告例があるが, 選択性は殆ど得られていない。今回の我々の結果も, これらの酸性官能基とPCP骨格のマッチングが困難であることを示す結果となった。

次に, 金属とカチオン-π相互作用が期待できる嵩高い芳香族置換基としてピレニル基を選択し, PCP骨格のpseudo-オルト位に結合させたサリチルイミン配位子**13a**(R = Me, R' = Bn)を合成した。得られた**13a**をシクロペンタジエンと-ケト-, -不飽和エステルのDiels-Alder反応に適用した。しかし, 金属に銅を用いた場合には, 反応性, 位置及びジアステレオ選択性ともに配位子の効果が認められなかった。また, スカンジウムを中心金属に用いた場合には, 反応が進行しなかった。これらの結果は, 配位子のサリチルイミン部位が嵩高過ぎてPCP骨格との反発により想定していた配座をとれなかったことが原因と考えている。最初はアルジミン**13a**(R = H, R' = Bn)を合成する計画であったが, 合成困難であったため, ケチミンに切り替えたことが本結果に繋がったと考えている。現在は, スペーサーのベンゼン環上にアルジミン部位を有する配位子**13b**の合成を検討している。



Cu(OTf)₂ only: 6.5 h, 73%, (DA 59% (80:20), HDA 14%)
Cu(OTf)₂/**13a**: 3.5 h, 77%, (DA 64% (85:15), HDA 13%)

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 4件)

- ・ Kitagaki, S., Sugisaka, K., Mukai, C. Synthesis of planar chiral [2.2]paracyclophane-based bisoxazoline ligands bearing no central chirality and application to Cu-catalyzed asymmetric O-H insertion reaction. *Org. Biomol. Chem.*, 査読有, **13** (2015), 4833-4836 DOI 10.1039/c5ob00452g
- ・ Kitagaki, S., Inagaki, F., Mukai, C. [2+2+1] Cyclization of Allenes. *Chem.*

Soc. Rev., 査読有, **43** (2014), 2956-2978
DOI 10.1039/ c3cs60382b

. Kitagaki, S., Ueda, T., Mukai, C.
Planar Chiral
[2.2]Paracyclophane-based
Bis(thiourea) Catalyst: Application to
Asymmetric Henry Reaction. *Chem.
Commun.* 査読有, **49** (2013), 4030-4032
DOI 10.1039/ c3cc41789a

. Kitagaki, S., Ohta, Y., Takahashi, R.,
Komizu, M., Mukai, C. Planar Chiral
[2.2]Paracyclophane-based
Phosphine-Brønsted Acid Catalysts
Bearing Exceptionally High Reactivity
for Aza-Morita-Baylis-Hillman Reaction.
Tetrahedron Lett. 査読有, **54** (2013),
384-386
DOI 10.1016/j.tetlet.2012.11.021

[学会発表](計 7件)

. 北垣伸治, 浅岡希咲, 武永尚子, 杉坂健太,
向 智里, [2.2]パラシクロファン骨格を
基本骨格する面不斉ビスオキサゾリン -
銅触媒を用いたフェノール性 O-H 挿入反
応, 日本薬学会 135 年会, 2015 年 3 月 27
日, 神戸学院大学他(兵庫)

. 北垣伸治, 安達早紀, 武永尚子, 太田有羽,
向 智里, 面不斉ホスフィン-フェノール
触媒: 不斉アザ-Morita-Baylis-Hillman
反応への適用, 第 40 回反応と合成の進歩
シンポジウム, 2014 年 11 月 10 日, 東北
大学(宮城)

. 北垣伸治, 安達早紀, 武永尚子, 太田有
羽, 向 智里, シクロファン骨格を有する
面不斉ホスフィン触媒を用いたアザ
-Morita-Baylis-Hillman 反応, 第 60 回日
本薬学会東海支部大会, 2014 年 7 月 5 日,
鈴鹿医療科学大学(三重)

. 北垣伸治, 安藤美沙紀, 上田崇宏, 向 智
里, [2.2]パラシクロファンを基本骨格と
する面不斉ビスチオウレアの合成と各種
酸触媒反応への適用, 日本薬学会 134 年
会, 2014 年 3 月 29 日, 熊本大学(熊本)

. 北垣伸治, 上田崇宏, 向 智里, [2.2]パ
ラシクロファン骨格を有する面不斉ビス
チオウレア触媒: 不斉ニトロアルドール反
応への適用, 第 39 回反応と合成の進歩シ
ンポジウム, 2013 年 11 月 5 日, 九州大
学(福岡)

. 北垣伸治, 太田有羽, 小水美佳, 向 智
里, 面不斉[2.2]パラシクロファンホス
フィン触媒の合成とアザ
-Morita-Baylis-Hillman 反応への適用,
日本薬学会 133 年会, 2013 年 3 月 30 日,
パシフィコ横浜(神奈川)

. 北垣伸治, 杉坂健太, 向 智里, 面不斉
[2.2]パラシクロファン含有ビスオキサゾ
リン/銅錯体による X-H 挿入反応, 第 42
回複素環化学討論会 2012 年 10 月 12 日
京都テルサ(京都)

[図書](計 0件)

[産業財産権]
出願状況(計 0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 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
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

北垣 伸治 (KITAGAKI Shinji)
名城大学・薬学部・教授
研究者番号: 20281818

(2) 研究分担者 該当なし
()

研究者番号:

(3) 連携研究者 該当なし
()

研究者番号: