

機関番号：32689

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2009

課題番号：19350052

研究課題名（和文）触媒的付加環化反応を用いる新規不斉骨格の創製

研究課題名（英文）Construction of New Chiral Skeletons Using by Catalytic Cycloaddition

研究代表者

柴田 高範（SHIBATA TAKANORI）

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：80265735

研究成果の概要（和文）：遷移金属触媒を用いる反応は、効率的かつ有用な合成変換を実現する。特に、遷移金属錯体と不斉配位子の組み合わせにより調製される不斉触媒を用いれば、高エナンチオ選択的な不斉誘起も可能であり、多彩な不斉骨格の構築が可能である。本研究では、不斉触媒を用いる付加環化反応を総括的に検討した。その結果、オルトフェニレン架橋のトリインの分子間、分子内の連続的[2+2+2]付加環化反応により、キラル多置換テトラフェレンのエナンチオ選択的合成を達成した。また、2-アミノフェノール部位でジイン部分とアルキン部分が連結されたトリインの分子内[2+2+2]付加環化反応により、面不斉を有する三脚型カゴ型化合物のエナンチオ選択的合成を行った。

研究成果の概要（英文）：Transition metal catalyzed-reactions realize efficient and useful synthetic transformations. In particular, transition metals with chiral ligands can induce high enantioselectivity, and various types of chiral skeletons can be synthesized. I have focused on the development of chiral transition metal-catalyzed cycloadditions in this project. For example, consecutive inter- and intramolecular [2+2+2] cycloadditions of two *o*-phenylene-tethered triynes provided highly enantioselective synthesis of chiral substituted tetraphenylenes. The present protocol is a new and facile approach to the construction of chiral tetraphenylene skeleton. We also reported the enantioselective synthesis of the tripodal cage-type compounds with planar chirality. Intramolecular [2+2+2] cycloaddition of branched triynes, where diyne and alkyne moieties were connected by 2-aminophenol linkage, gave tripodal cyclophanes with almost perfect enantioselectivity.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	5,900,000	1,770,000	7,670,000
2008年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
2009年度	3,300,000	990,000	4,290,000
総計	12,800,000	3,840,000	16,640,000

研究分野：有機合成化学、不斉反応化学、有機金属化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：有機合成・遷移金属・錯体触媒

1. 研究開始当初の背景

これまで数多くの形式の高エナンチオ選択的不斉付加環化反応が、種々の不斉金属触媒により達成された。例えば、一酸化炭素の挿入を伴うエンインカップリングである不斉[2+2+1]付加環化反応や、アルキンの挿入を伴った不斉[2+2+2]付加環化反応が、申請者を含めいくつかの研究グループより報告されている。これらの反応では、キラルな遷移金属錯体(ML_n*)の酸化的カップリングで二環性メタラシクロペンテン中間体が生成し、この段階で既に縮環部に不斉炭素原子が構築される。そして引き続き挿入素子の選択により、光学活性多環状化合物が得られる。ジエンとアルキンの不斉[2+2+2]付加環化反応の場合も、中間体である二環性メタラシクロペンタジエンが、軸不斉を有すると考えられる。これら以外に、ジエン-インあるいはエンの分子内[4+2]付加環化反応、エンインの分子内エン型反応も同様に、縮環部に不斉炭素原子をもつ二環性メタラシクロペンテンを共通中間体として、引き続き環拡大、あるいはβ-水素脱離により、キラルな環状化合物を与える。従って、従来型不斉付加環化反応は、「反応基質への不斉金属触媒の酸化的カップリングによる不斉の創出」という形式に集約される。

2. 研究の目的

本研究では、生成物の合成的付加価値の向上を視野に入れ、反応試剤として炭素-ヘテロ二重結合をもつ基質も検討した。またこれまで、不斉[2+2+2]付加環化反応により軸不斉、不斉四級炭素をもつ環状化合物の合成を達成した。そこで次に、機能性分子の創製を視野に入れ、らせん不斉、面不斉を有する化合物の合成を目的に検討を行った。

3. 研究の方法

報告者は既に、キラルイリジウム錯体、あるいはロジウム錯体を用いることにより、アルケンやアルキンを経る種々の形式の不斉付加環化反応を報告している。

本研究では、3つの反応点が分岐鎖上に配列された基質を用いる不斉付加環化反応を総括的に検討した。直鎖上に反応点が配列された基質と異なり、分岐型基質から反応が進行すると、架橋型環状化合物が得られる。アルキンと2つのアルケンが分岐型に配列したジエンインを用いる反応では、環歪みを有する三環性化合物が高不斉収率で得られた。また、アルキン末端やアルケン上の置換基の検討により、β水素脱離を含む反応が進行し、スピロ化合物や中員環を含む多環性化合物が得られた。一方、3つのアルキンが分岐型に配列したトリインを用いる反応では、面不斉を有する三脚型シクロファン化合物が高

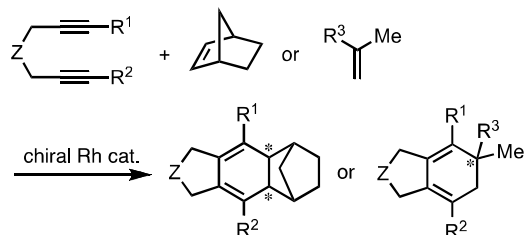
不斉収率で得られた。環員数が大きいシクロファン化合物も高収率で得られる特徴がある。

一方、四員環に2つのベンゼン環が縮環したビフェニレンに着目し、それを付加環化反応の基質、ならびに生成物として検討した。まず、ビフェニレンの環歪みを利用し、四員環の炭素-炭素結合開裂を起点とする反応を検討し、ビフェニレンを四炭素ユニットとして用いる形式的な[4+2]付加環化反応を達成した。また、ビフェニレン骨格をトリインの分子内[2+2+2]付加環化反応により構築する検討の中で、分子間・分子内の連続反応により、テトラフェニレン骨格が合成できることを見だし、不斉反応へ展開した。

4. 研究成果

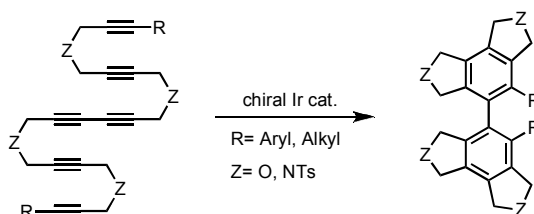
1) 「ジエンと不活性アルケンの分子間[2+2+2]付加環化反応」

キラルロジウム触媒を用いることにより、非対称ジエンとノルボルネンの分子間[2+2+2]付加環化反応が進行し、四環性化合物が高不斉収率で得られた。また同条件下、対称ジエンと1,1-二置換アルケンの反応も進行し、環上に不斉四級炭素原子を有する二環性化合物が得られた。



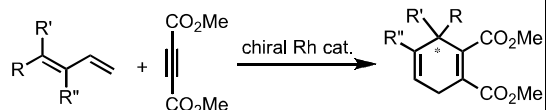
2) 「テトラインあるいはヘキサインを用いる連続的[2+2+2]付加環化反応」

キラルロジウム触媒を用いることにより、1,3-ジエン部分を有するテトラインとアルキンの連続的分子間[2+2+2]付加環化反応が進行し、軸不斉ビアリール化合物が得られた。さらに、1,3-ジエン部分を有するヘキサインを基質として用いた場合、連続的分子内反応が進行し、多環性ビアリール化合物が高不斉収率で得られた。



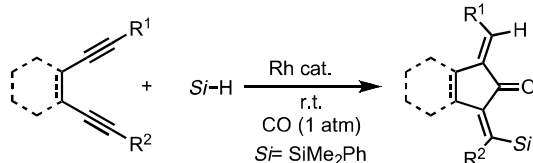
3) 「1,3-ジエンと活性アルキンを用いる[4+2]付加環化反応」

ロジウム触媒を用いることにより、一置換あるいは二置換ブタ-1,3-ジエンと電子求引性基を有する活性アルキンとの分子間不斉[4+2]付加環化反応が進行し、光学活性シクロヘキサ-1,4-ジエン化合物が高不斉収率で得られた。



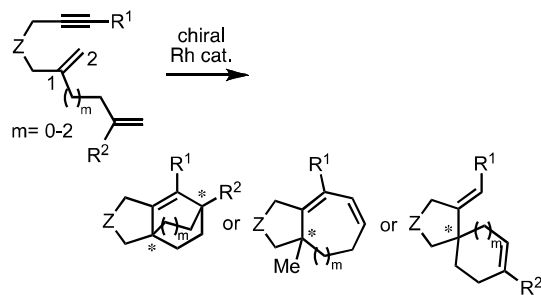
4) 「1,5-ジエンを用いた一酸化炭素の挿入を伴うヒドロシリル環化反応」

ロジウム触媒[Rh(acac)(CO)₂]を用いると、一酸化炭素常圧下でオルトフェニレン、エチニレン、さらにはエチレン架橋型の1,5-ジエンとシランの反応が室温で進行する。その結果、ヒドロシリル化と一酸化炭素の挿入を伴った環化反応が進行し、五員環生成物として2,5-ジアルキリデンシクロペンタンオンが高収率で得られる。



5) 「分岐型基質の分子内反応による不斉四級炭素を有する多環状化合物の不斉合成」

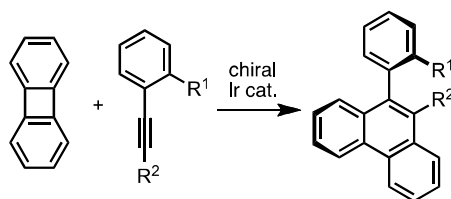
分岐型化合物に着目し、キラルロジウム触媒を用いて、1,1-二置換オレフィンで架橋されたエンインの反応を検討した。その結果、置換基(R¹, R²)の構造や、炭素架橋部の長さ(m)により反応経路が異なり、縮環型三環性、二環性、スピロ型二環性などの種々の多環状化合物が極めて高不斉収率で得られた。いずれも従来法では構築が困難な不斉四級炭素を含む骨格である。



6) 「ビフェニレンとアルキンの形式的[4+2]付加環化反応による軸不斉の創製」

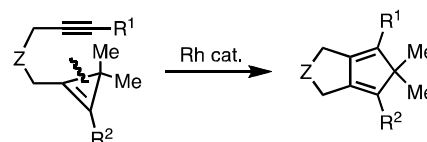
歪みをもつ四員環骨格を有するビフェニレンに着目し、遷移金属による炭素-炭素結合の開裂により得られるジベンゾメタラシクロペンタジエンの不斉反応における利用を検討した。その結果、キラルイリジウム触媒を用いて、オルト置換アリー

ルアルキンとの反応を行ったところ、軸不斉を有する光学活性フェナントレン誘導体が得られた。本結果は炭素-炭素結合の開裂を起点とする触媒的不斉反応の数少ない例のひとつである。



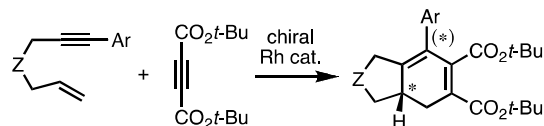
7) 「炭素-炭素結合の開裂を起点とするシクロプロペン-インの分子内付加環化反応」

ロジウム錯体 RhCl(PPh₃)₃ 存在下、シクロプロペン-インの分子内反応が触媒的に進行し、二環性シクロペンタジエンが良好な収率で得られる。シクロプロペン環の単結合の位置選択的な開裂が起点である。



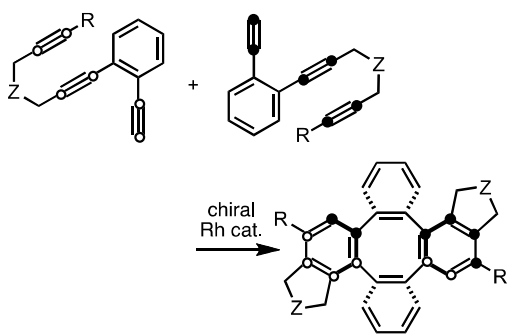
8) 「中心不斉と軸不斉の創製を伴った高立体選択的な分子間[2+2+2]付加環化反応」

ロジウム触媒を用いることにより、アルキン末端に嵩高いアリール基を有するエンインとアルキンの分子間[2+2+2]付加環化反応が進行し、縮環部に中心不斉、環上に軸不斉と異なる二種の不斉要素を有する二環性シクロヘキサ 1,3-ジエンが得られる。不斉触媒の選択とアルキンの嵩高さが、高ジアステレオ選択性と高エナンチオ選択性の両方を達成するための鍵である。



9) 「分子間・分子内連続[2+2+2]付加環化反応によるキラルテトラフェニレン骨格の創製」

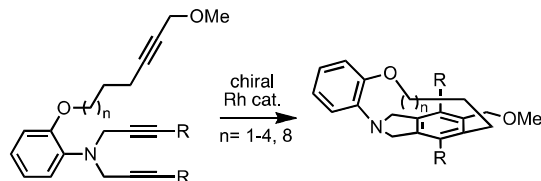
ベンゼン環のオルト位にエチニル基と1,6-ジエン部分を有するトリインを基質として用い、キラル Rh 触媒存在下反応させた。その結果、最初に分子間で1,6-ジエン部分とエチニル基が反応し、引き続き分子内で未反応のエチニル基と1,6-ジエンが反応することにより、連続的 [2+2+2]付加環化反応が進行し、キラルな置換テトラフェニレン化合物が高不斉収率で得られた。本法は、新規かつ簡便なテトラフェニレン骨格構築法であるのみならず、初めての高エナンチオ選択的な合成例である。



10) 「分岐型トリインの分子内[2+2+2]付加環化反応による三脚型シクロファン合成」

o-アミノフェノールを剛直な連結部分とし、その窒素上に2つのジプロパルギル部位、フェノール性酸素原子の炭素鎖上にアルキン部位をもつトリインを設計し、触媒的分子内[2+2+2]不斉付加環化反応を行った。その結果、反応は極めて高エナンチオ選択的、かつ良好な収率で進行し、面不斉を有する三脚型シクロファン化合物が得られた。

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 12 件)

- 1) Catalytic Enantioselective Synthesis of Chiral Tetraphenylenes: Consecutive Inter- and Intramolecular Cycloadditions of Two Triynes, T. Shibata, T. Chiba, H. Hirashima, Y. Ueno, K. Endo, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 8066-8069. (査読有)
- 2) Enantioselective Synthesis of Chiral Tripodal Cage Compounds by [2+2+2] Cycloaddition of Branched Triynes, T. Shibata, T. Uchiyama, K. Endo, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3906-3908. (査読有)
- 3) Recent Advances in Enantioselective [2+2+2] Cycloaddition, T. Shibata, K. Tsuchikama, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1317-1323. (査読有)
- 4) 「触媒的不斉付加環化反応によるキラル環状化合物の合成」、柴田 高範、土釜 恭直、*ファインケミカル*、2008 年 5 月号、55-67. (査読有)

- 5) Iridium-Catalyzed Consecutive and Enantioselective [2+2+2] Cycloaddition of Tetraynes and Hexaynes for the Construction of Axially Chiral Biaryl System, T. Shibata, S. Yoshida, Y. Arai, M. Otsuka, K. Endo, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 821-830. (査読有)
- 6) Rh-Catalyzed Intermolecular and Enantioselective [4+2] Cycloaddition of 1,3-Dienes with Dimethyl Acetylenedicarboxylate, T. Shibata, D. Fujiwara, K. Endo, *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 464-467. (査読有)
- 7) Carbonylative and Hydrosilylative Carbocyclization of 1,5-Diynes for the Synthesis of Cyclic Dienones, T. Shibata, N. Nakagawa, Y. Ueno, K. Endo, *Organometallics*, **2008**, *27*, 1342-1344. (査読有)
- 8) Enantioselective Syntheses of Various Chiral Multicyclic Compounds with Quaternary Carbon Stereocenters by Catalytic Intramolecular Cycloaddition, T. Shibata, Y. Tahara, K. Tamura, K. Endo, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 3451-3457. (査読有)
- 9) Iridium-Catalyzed Enantioselective Formal [4+2] Cycloaddition of Biphenylene and Alkynes for the Construction of Axial Chirality, T. Shibata, G. Nishizawa, K. Endo, K. *Synlett (Special issue)*, **2008**, 765-768. (査読有)
- 10) Rhodium-Catalyzed Intramolecular Cycloaddition of Cyclopropene-Ynes Triggered by Carbon-Carbon bond Cleavage, T. Shibata, S. Maekawa, K. Tamura, *Heterocycles*, **2008**, *76*, 1261-1270. (査読有)
- 11) Highly Diastereo- and Enantioselective Construction of Both Central and Axial Chiralities by Rh-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition, T. Shibata, M. Otomo, Y. Tahara, K. Endo, *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 4296-4298. (査読有)
- 12) Rhodium-Catalyzed Enantioselective [2+2+2] Cycloaddition of Diynes with Unfunctionalized Alkenes, T. Shibata, A. Kawachi, M. Ogawa, Y. Kuwata, K. Tsuchikama, K. Endo, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 12853-12859. (査読有)

[学会発表] (計 25 件)

- 国際学会での招待講演・口頭発表
- 1) “Enantioselective Construction of New Cyclic Chiral Skeletons Using [2+2+2] Cycloaddition,” T. Shibata, Catalysis and Fine Chemicals 2009, Seoul, Korea, December, 2009. (招待講演)
 - 2) “Enantioselective construction of new chiral skeleton by [2+2+2] cycloaddition,” T. Shibata, The 238th ACS National Meeting, Washington, United States, August, 2009.
 - 3) “Chiral Ir and Rh Complex-Catalyzed Cycloaddition for the Synthesis of Chiral Multicyclic Compounds,” T. Shibata, K. Tsuchikama, 15th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 15), Glasgow, Scotland, July, 2009.
 - 4) “Enantioselective Synthesis of Axially Chiral Polyaryls using Ir-catalyzed [2+2+2] Cycloaddition,” T. Shibata, The Second Waseda-NTU Joint Symposium in Chemistry, Singapore, Singapore, March, 2009. (招待講演)
 - 5) “Ir- and Rh-catalyzed Enantioselective Cycloadditions,” T. Shibata, 008 Science Seminar, WuXi PharmaTech Shanghai, China, September, 2008. (招待講演)
 - 6) “Ir- and Rh-catalyzed Enantioselective Cycloadditions,” T. Shibata, SIOC seminar 2008, Shanghai Institute of Organic Chemistry Chinese Academy of Sciences, Shanghai, China, September, 2008. (招待講演)
 - 7) “Rh-Catalyzed Enantioselective Cycloaddition for the Synthesis of Chiral Multicyclic Compounds,” T. Shibata, Y. Tahara, K. Tamura, K. Endo, 23th International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC23), Rennes, France, July, 2008.
 - 8) “Enantioselective Cycloaddition for the Synthesis of Chiral Multicyclic Compounds,” T. Shibata, Taiwan-Japan International Symposium on Organic Chemistry and Molecular Science, Taipei, Taiwan, April, 2008. (招待講演)
 - 9) “Enantioselective Cycloaddition for the Synthesis of Chiral Multicyclic Compounds,” T. Shibata, 1st International Workshop in Organic and Organometallic Chemistry, Nagoya, Japan, March, 2008. (招待講演)
 - 10) “Asymmetric Cycloaddition for the Synthesis of Chiral Cyclic Compounds,” T. Shibata, The 17th Symposium on Optically Active Compounds, Yamada & Koga Prize, Tokyo, Japan, November, 2007. (招待講演)
 - 11) “Enantioselective [2+2+2] Cycloaddition as a Synthetic Tool,” T. Shibata, IUPAC 3rd International Symposium on Novel Materials and Synthesis & 17th International Symposium on Fine Chemistry and Functional Polymers, Shanghai, China, October, 2007. (招待講演)
 - 12) “Iridium-Catalyzed Enantioselective [2+2+2] Cycloaddition for the Synthesis of Axially Chiral Compounds,” T. Shibata, 4th Japanese-Sino Symposium on Organic Chemistry for Young Scientists, Narita, Japan, September, 2007. (招待講演)
 - 13) “Highly Enantioselective Intramolecular [2+2+2] Cycloaddition of Eneynes and Dienes,” T. Shibata, Y. Tahara, K. Tamura, The 234th ACS National Meeting, Boston, United States, August, 2007.
- 国内学会での招待講演
- 14) 「[2+2+2]付加環化反応によるキラル多環状化合物のエナンチオ選択的合成」柴田 高範, The Symposium on Chiral Science & Technology: Mesochemistry & Chemical Wisdom, 早稲田大学、2009年9月。
 - 15) 「エナンチオ選択的[2+2+2]付加環化反応による軸不斉の創製」柴田 高範, モレキュラー・キラリティー2007、東京理科大学、2007年5月。
- 国内学会での口頭発表
- 16) 「ジエンインの分子内[2+2+2]付加環化反応による連続する三不斉中心の創製」大友麻由美・遠藤 恆平・柴田 高範, 3F1-20、日本化学会第90春季年会、近畿大学、2010年3月。
 - 17) 「触媒的不斉[2+2+2]付加環化反応によるキラルテトラフェニレン骨格の構築」千羽達也・平島 裕之・遠藤 恆平・柴田 高範, 3F1-2、近畿大学、2010年3月。
 - 18) 「分子内[2+2+2]付加環化反応による三脚型かご型化合物のエナンチオ選択的合成」内山 理文・遠藤 恆平・柴田 高範, 近畿大学、2010年3月。

(3)連携研究者
該当なし

- 19) 「触媒的[2+2+2]付加環化反応を利用した中心不斉と軸不斉の同時創製」大友 麻由美・田原 優樹・遠藤 恆平・柴田 高範、2F2-02、日本化学会第 89 春季年会、日本大学、2009 年 3 月。
- 20) 「Rh 触媒を用いたジインとカルボニル化合物類とのヘテロ[2+2+2]付加環化反応」吉浪 雄亮・土釜 恭直・芳田 志穂・遠藤 恆平・柴田 高範、5H1-01、日本化学会第 88 春季年会、立教大学、2008 年 3 月。
- 21) 「ジエンインを用いる分子内付加環化反応を利用した不斉四級炭素を有する光学活性環状化合物の合成」田原 優樹・田村 耕平・遠藤 恆平・柴田 高範、5H1-16、日本化学会第 88 春季年会、立教大学、2008 年 3 月。
- 22) エンジンを用いる分子内付加環化反応を利用した不斉四級炭素を有する光学活性環状化合物の合成」田村 耕平・田原 優樹・遠藤 恆平・柴田 高範、5H1-17、日本化学会第 88 春季年会、立教大学、2008 年 3 月。
- 23) ヘキサインの触媒的不斉[2+2+2]付加環化反応を利用した軸不斉大環状化合物の合成」千羽 達也・西澤 豪・遠藤 恆平・柴田 高範、4H3-32、日本化学会第 88 春季年会、立教大学、2008 年 3 月。
- 24) イリジウム触媒によるピフェニレンの炭素-炭素結合活性化を用いた軸不斉ビアリール化合物の合成」西澤 豪・遠藤 恆平・柴田 高範、4H3-33、日本化学会第 88 春季年会、立教大学、2008 年 3 月。
- 25) 「分子内付加環化反応を利用した不斉四級炭素を有する光学活性多環状化合物の合成」田原 優樹、田村 耕平、柴田 高範、O-2、第 92 回有機合成シンポジウム、早稲田大学、2007 年 11 月。

[その他]

<http://www.chem.waseda.ac.jp/shibata/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

柴田 高範 (早稲田大学・理工学術院・教授)

研究者番号：80265735

(2)研究分担者

該当なし