

平成 21 年 6 月 22 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19550112

研究課題名（和文）架橋鎖の構造特性を活かした面不斉ピリジンの反応制御とその応用

研究課題名（英文）Stereocontrol with planar-chiral pyridines by using structurally unique properties of their ansa-bridges

研究代表者

鹿又 宣弘（KANOMATA, Nobuhiro）

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：40221890

研究成果の概要：

面不斉架橋ピリジニウムイリドを用いて電子不足系アルケンとの反応を検討し、極めて高立体選択的に不斉シクロプロパン化が進行することを見いだした。特にイリド架橋鎖の反対側に嵩高い置換基を導入することで、全く新しい遠隔立体効果を機能させることに成功し、不斉収率が飛躍的に向上することを突き止めた。一方、 C_2 対称性を有する新規な面不斉ビピリジン・テルピリジンの合成法を確立し、銅触媒存在下、ジアゾ酢酸エチルとスチレンの反応による触媒の不斉シクロプロパン化反応を検討した。いずれも良好な立体選択性と触媒活性を示し、テルピリジン配位子においては顕著な遠隔立体効果が観測され、飛躍的に立体選択性が向上した。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

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：(1)触媒設計・反応，(2)不斉合成，(3)面不斉，(4)ピリジノファン，(5)不斉シクロプロパン化，(6)ピリジニウムイリド，(7)ビピリジン，(8)テルピリジン

1. 研究開始当初の背景

我々はこれまでに、架橋型 NADH モデル分子による α -ケトエステルの高エナンチオ選択的な不斉還元反応を報告しており、面不斉ピリジンの高度な不斉誘導機能を明らかにしている。この研究の過程で、ピリジン環を取り巻く架橋鎖の立体制御を考案し、なわとび運動（フリッピング運動）を巧みに利用した異性化晶出法による面不斉ピリジンの効率的な不斉合成法を開発した。近年、面不斉を持つキラルな [2.2] パラシクロファンを不斉合成に利用する研究が注目されているが、我々が開発した面不斉ピリジンにはピリジン環窒素を有効活用する不斉反応剤、不斉触媒としての独自の応用が可能であり、後述する架橋鎖の動的遮蔽機能を活かすことで、従来にない広範な利用価値が期待できるものと考えた。

2. 研究の目的

本研究は、シクロファン構造を有する面不斉ピリジンを新しい不斉有機分子、不斉配位子の有力候補と捉え、これまでにない“面不斉ピリジン型機能分子の創製”を目指すことを目的とするものである。具体的には面不斉に由来する光学活性なピリジニウムイリド、ならびにピリジン環の連結構造を有するピピリジン・テルピリジン類を合成し、不斉シクロプロパン化に代表されるエナンチオ選択的な不斉反応への応用を検討することとした。特に、動的遮蔽効果や分子内遠隔立体効果など、シクロファンの架橋構造に特徴的な新しい機能探索に焦点を当て、その効果を最大限に発揮させる方法論の確立を本研究の到達目標とした。

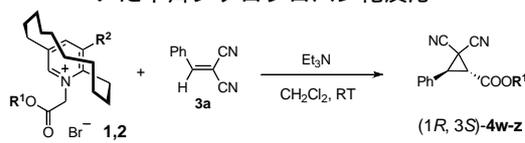
3. 研究の方法

(1) 面不斉ピリジンにおける遠隔立体効果と不斉シクロプロパン化反応

遠隔立体効果と立体選択性

ピリジニウムイリドは電子不足系アルケンと反応することで、様々なトランスシクロプロパン誘導体をジアステレオ選択的に与えることが知られている。我々は、面不斉ピリジニウムイリドの窒素上の置換基にエステル部位を持ち、ピリジン環上 C-3 位の嵩高さが異なるイリド前駆体 **1,2** がエナンチオ選択的シクロプロパン化に有用であるものと考え、系内で発生させたピリジノファンイリドとメチリデンマロノニトリル誘導体との反応を検討した (Table 1)。

Table 1 ピリジノファン型イリド前駆体 **1,2** を用いた不斉シクロプロパン化反応



Entry	1,2	R ¹	R ²	4w-z	
				Yield [%]	%ee
1	1w	Me	Me	89	62
2	2w	Me	CPh ₂ (OTMS)	95	81
3	1x	Et	Me	70	69
4	2x	Et	CPh ₂ (OTMS)	96	79
5	1y	Bn	Me	82	45
6	2y	Bn	CPh ₂ (OTMS)	79	77
7	1z	t-Bu	Me	98	94 ^{a)}
8	2z	t-Bu	CPh ₂ (OTMS)	85	93 ^{a)}

a) The major product is (1*R*, 3*S*)-4z. The absolute structure was determined by X-ray structural analysis.

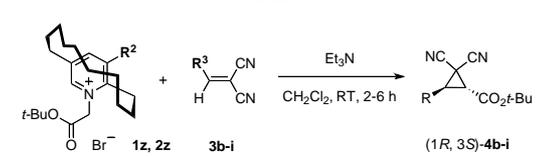
ル誘導体との反応を検討した (Table 1)。

イリド前駆体 **1,2** をトリエチルアミンにより系内でイリド変換し、ベンジリデンマロノニトリル (**3a**) と反応させたところ、いずれの場合も良好に反応が進み、トランス体のシクロプロパン誘導体 **4** を収率良く与えた。また、エステル部位に置換基として R¹ = Me, Et, Bn を有する場合に C-3 位の立体効果が顕著に現れ、R² 置換基として Me 基を有する **1w-y** を用いた場合よりも、4 級置換基を有する **2w-y** を用いた方が、生ずるシクロプロパン **4w-y** に高い不斉収率が観測された (entries 1-6)。これらの反応では、反応点からピリジノファン架橋鎖を挟んで反対側に位置する C-3 位置置換基が嵩高いものほど、高い立体選択性が得られるという結果が得られており、これまでに知られていないシクロファンに特徴的な遠隔立体効果が観測されたものと言える。一方、エステル部位に R¹ = *t*-Bu を有するイリド前駆体 **1z,2z** を用いた場合は、C-3 位のかさ高さに関わらず、いずれも高立体選択的に反応が進行することを見いだした (entries 7,8)。

アルケン基質の検討

続いて、高エナンチオ選択的に反応が進行した **1z** を用い、もう一方の反応基質であるメチリデンマロノニトリルの基質検討を行った (Table 2)。置換基 R³ として 5 員環のフリル基およびチエニル基を有する **3b,c** では、**3a** (R³ = Ph) と比べるとシクロプロパン化反応の立体選択性は低下したが (entries 1,2)、パラ置換フェニル基を持つ **3d,e** では **3a** と同程度の選択性で反応が進行した (entries 3,4)。また、オルト置換体 **3f-i** との反応では極めて高い選択性を示し (entries 5-8)、特に *o*-tolyl 基を有する **3h** との反応ではシクロプロパン体 **4h** を 99% ee で与えることが明らかとなった (entry 7)。

Table 2 イリド前駆体 **1z,2z** を用いた不斉シクロプロパン化反応の基質検討

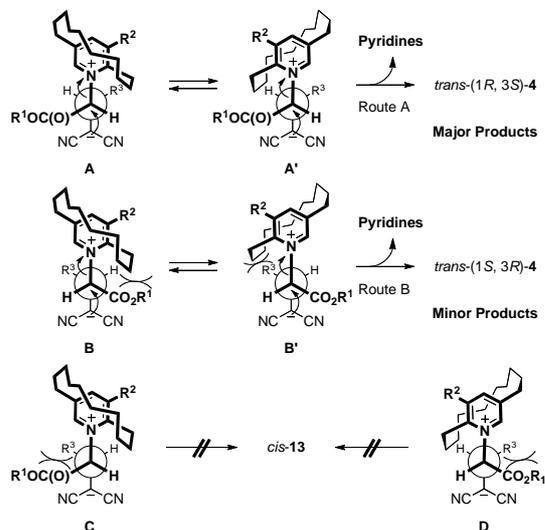


Entry	1,2	Alkene 3	R ³	4b-i	
				Yield [%]	%ee
1	1z	3b	2-furyl	86	73
2	1z	3c	2-thienyl	88	90
3	1z	3d	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	64	94
4	1z	3e	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	90	92
5	1z	3f	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	92	98
6 ¹⁾	1z	3g	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄	62	96
7	1z	3h	<i>o</i> -tolyl	87	99
8	1z	3i	<i>o</i> -FC ₆ H ₄	81	96
9	2z	3b	2-furyl	73	86
10	2z	3c	2-thienyl	95	93

1) 26% recovery of alkene.

以上の結果から、置換基の電子的効果は選択性にあまり影響を与えておらず、アルケンの置換基における立体効果が大きく影響することが

示された。また、立体選択性の低かった **3b,c** との反応においても、イリド前駆体 **1z** の代わりに、C-3 位により高い置換基を持つ **2z** を反応させたところ、いずれもシクロプロパン **4b,c** の不斉収率が向上した (entry 9,10)。ここでも、C-3 位置換基による遠隔立体効果が発現することを確認した。



Scheme 1. 反応機構図

反応機構

不斉シクロプロパン化で得られた **4z** を X 線結晶構造解析することで、その絶対立体配置を *trans*-(1*R*,3*S*)-体であると決定した。また、その他のシクロプロパン生成物についても化学変換および CD スペクトル測定により構造決定を行い、同様の絶対立体配置を有することを明らかにした。この立体化学的知見を基に反応機構を提案した (Scheme 1)。

まず、ピリジニウムイリドの平面に対し、オリゴメチレン鎖の遮蔽効果が働くため、その反対側からアルケンが接近して反応が進行するものと考えた。その際、 R^3 と CO_2R^1 が立体反発を避けることで中間体 **A,B** が優先的に生じ、逆に立体反発の大きな **C,D** の生成が抑えられることで高ジアステレオ選択的に **4** が生成する。次にエナンチオ選択性に関しては、アルケンの *Re* 面、*Si* 面に対する反応性の違いとして、Route A と Route B に記した 2 通りが考えられる。ここでは中間体 **B,B'** を経由する Route B では三員環形成過程において R^3 と CO_2R^1 のいずれかが架橋鎖と反発して不利な遷移状態を与えるものと予想されるのに対し、**A,A'** を経由する Route A では顕著な立体反発を受けることなく反応が進行し、*trans*-(1*R*,3*S*)-**4** が高エナンチオ選択的に得られるものと考えられる。なお、前述の遠隔立体効果に関しては、 R^2 の立体効果により架橋鎖が押し出されることで、Scheme 1 に示した反応機構でエナンチオ選択性の向上が合理的に説明できる。すなわち、置換基 R^2 とシクロファン架橋鎖の立体反発により中間体 **B,B'** を経由する Route B からのシクロプロパン化の活性化エネルギー

が上昇する効果が働いているもの考えられる。(2) 面不斉ピリジン・テルピリジンの合成と触媒的不斉シクロプロパン化反応

ピリジジノファンの合成

パラピリジノファンの 2 位にハロゲン置換基を導入した (*S*)-**5-7** を Ni(II) 存在下にてホモカップリング反応を行い、目的とするピリジジノファン (*S,S*)-**8a** を最大収率 78% で合成した (Table 3)。また、(*S,S*)-**8a** の C-5 位置換基を変換することでメチル体 (*S,S*)-**8b** を得た。

X 線結晶構造解析

合成した (*S,S*)-**8a** の X 線結晶構造解析を行ったところ、結晶状態における二つのピリジン環の間の二面角が約 60 度であり、二つの架橋鎖の間の立体反発によって通常のピリジンと比べてねじれた構造を有していることが分かった (Figure 1)。

Table 3. C_2 対象ピリジジノファンの合成

The reaction scheme shows the synthesis of (*S,S*)-**8a** and (*S,S*)-**8b** from (*S*)-**5-7** using a Ni reagent and Zn powder in DMF at 50 °C for 18 h. The substituents are defined as: (*S*)-**5**: X = Cl; (*S*)-**6**: X = Br; (*S*)-**7**: X = I. The products are (*S,S*)-**8a** (R = CO_2Me) and (*S,S*)-**8b** (R = Me).

Entry	5-7	Ni reagent	Yield / %
1	(<i>S</i>)- 5	NiCl ₂ ·6H ₂ O [1.0 eq], PPh ₃ [4.0 eq]	46
2	(<i>S</i>)- 6	Ni(PPh ₃) ₄ [1.0 eq]	63
3	(<i>S</i>)- 6	NiCl ₂ ·6H ₂ O [1.0 eq], PPh ₃ [4.0 eq]	78
4	(<i>S</i>)- 7	Ni(PPh ₃) ₄ [1.0 eq]	63
5	(<i>S</i>)- 7	NiCl ₂ ·6H ₂ O [1.0 eq], PPh ₃ [4.0 eq]	70

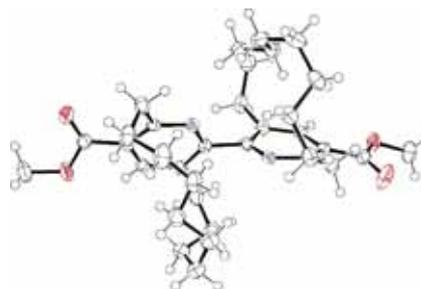


Figure 1. ピリジジノファン (*S,S*)-**8a** の X 線結晶構造解析

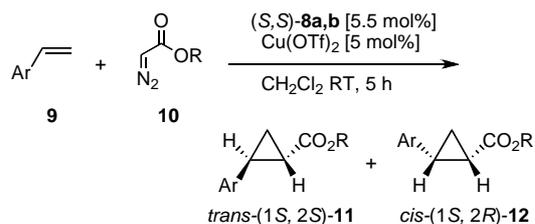
不斉シクロプロパン化反応

ピリジジノファン (*S,S*)-**8a,b** を銅触媒配位子として用いた不斉シクロプロパン化反応について検討した (Table 4)。

この反応では **8a,b** のいずれれを用いた場合にもトランス選択的にシクロプロパン化反応が進行し、主生成物として (1*S*,2*R*)-**11** を、副生成物としてシス体の (1*S*,2*R*)-**11** を与えることが明らかとなった。また、*trans*-**11** の不斉収率は、**8a** と **8b** の結果を比較した場合、配位子として後者を

用いた反応の方が最大で 15%ほど不斉収率が高くなることが分かった (entries 1, 2). 一方ジアゾ酢酸のエステル部が高高い *t*-Bu 基とした **10** についても検討したところ, *t*-Bu 基を用いた場合に若干不斉収率が向上したが, シクロプロパン **11**, **12** の収率は低下した (entries 3-5). また, **9** の置換基についても検討したところ, より電子不足なアルケンを用いると不斉収率が向上し, **11** および **12** がそれぞれ 86% *ee* ならびに 93% *ee* で得られた (entry 5). なお, 全てのシクロプロパン生成物の絶対構造は CD スペクトルにより決定した.

Table 4. 銅・ピリジノファン触媒による不斉シクロプロパン化反応

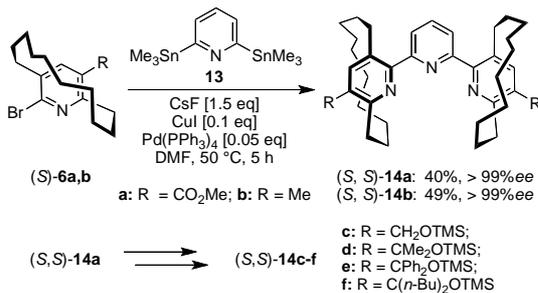


Entry	8	Ar	R	Yield [%]	Ratio		%ee	
					11 / 12	11	12	
1	8a	Ph	Et	50	76 / 24	63	76	
2	8b	Ph	Et	46	78 / 22	78	83	
3	8b	Ph	<i>t</i> -Bu	21	90 / 10	83	90	
4 ^a	8b	Ar ¹	<i>t</i> -Bu	43	85 / 15	63	75	
5 ^b	8b	Ar ²	<i>t</i> -Bu	17	86 / 14	86	93	

a) Ar¹ = *p*-MeOC₆H₄. b) Ar² = *p*-ClC₆H₄.

面不斉テルピリジン配位子の合成と不斉誘導機能における遠隔立体効果

一方, ピリジノファン骨格を二つ組み込んだ C₂対称テルピリジン配位子を独自に設計・合成し, 銅(I)触媒を用いた不斉シクロプロパン化とその遠隔立体効果について検討を行った. テルピリジン **14** の合成は **Scheme 2** に示したとおり対応するプロモピリジノファン (*S*)-**6a,b** とビススタニルピジン **13** との Stille クロスカップリング反応により行った. いずれも面不斉を保持したまま反応が進行し, 目的とするテルピリジノファン **14a,b** が良好な収率で得られた. 高高い置換基を含むシリルエーテル誘導体への変換は **14a** から定法に従って行った. いずれも高収率で **14c-f** が得られている.



Scheme 2. テルピリジノファン **14** の合成

これらにより合成した **14a-f** とスチレン, ジアゾ酢酸エチルを用いて銅触媒存在下に反応を行ったところ, いずれの場合も良好な収率でシクロプロパン体得られ, ピリジノファンの場合と同様に **11** および **12** が得られた. **Table 5** に示したとおり, ピリジノファンの C-3 位に高高い置換基を導入した場合に不斉収率の向上が顕著に観測され, *trans*-**11** では 70% *ee*, *cis*-**12** では 89% *ee* でシクロプロパン生成物得られることを見いだした (entry 5).

Table 5. 銅・テルピリジノファン触媒による不斉シクロプロパン化反応

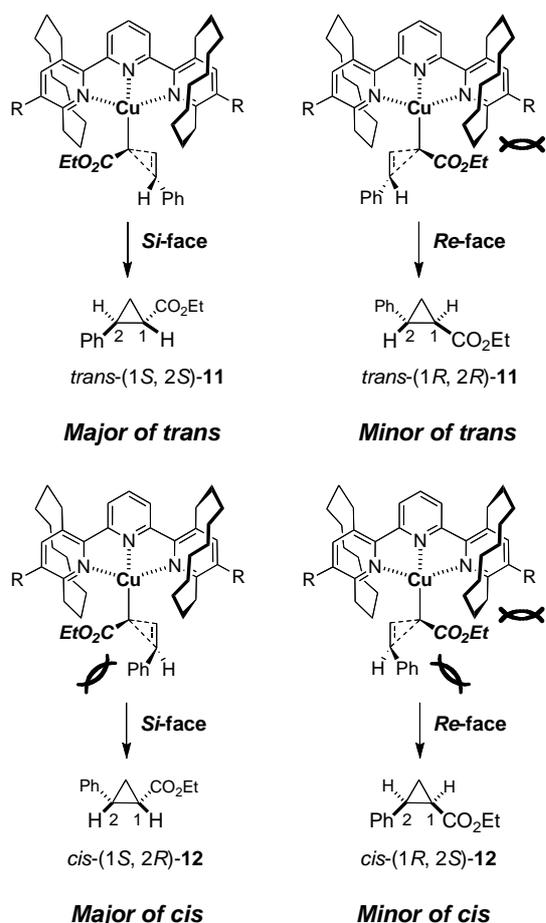
Entry	14	Yield [%]	Ratio		%ee	
			11 / 12	11	12	
1 ^a	14a	73	44 / 56	- 17	- 25	
2	14b	50	60 / 40	40	32	
3 ^a	14c	53	47 / 53	- 4	- 9	
4	14d	62	60 / 40	68	77	
5	14e	62	62 / 38	70	89	
6	14f	66	63 / 37	65	76	

a) (*1R, 2R*)-**11** and (*1R, 2S*)-**12** were obtained instead.

反応機構

ピリジノファンならびにテルピリジノファン配位子を用いた触媒的不斉シクロプロパン化反応の反応機構を検討した. 代表して, テルピリジンの場合を例に予想される反応機構を **Scheme 3** に示す.

これらの反応では, 銅・テルピリジン錯体が系内で形成され, スチレン誘導体が接近しながらシクロプロパン化が進行する過程で, ピリジノファン配位子に固有な架橋鎖との立体的相互作用が生じるものと想定される. これにより, カルベノイド由来のエステル部位とアルケン上の置換基が共に立体反発の少ない (*1S, 2S*)-**11** が優先して得られ, シス体においても同様の理由で (*1S, 2R*)-**12** が優先的に得られたものと思われる.



Scheme 3. テルピリジノファン **14** による触媒的シクロプロパン化の反応機構

4. 研究成果

面不斉架橋ピリジニウムイリドを用いて電子不足系アルケンとの反応を検討し、極めて高立体選択的に不斉シクロプロパン化が進行することを見いだした。特にイリド架橋鎖の反対側に高い置換基を導入することで、全く新しい遠隔立体効果を機能させることに成功し、シクロプロパン化反応における不斉収率が飛躍的に向上することを突き止めた。一方、 C_2 対称性を有する新規な面不斉ピリジン・テルピリジンの合成法を確立し、銅触媒存在下、ジアゾ酢酸エチルとスチレンの反応による触媒的不斉シクロプロパン化反応を検討した。いずれの反応でも良好な立体選択性と触媒活性を示し、中でもテルピリジン配位子においては、架橋ピリジニウムイリドにおける電子不足系アルケンへのシクロプロパン化と同様に顕著な遠隔立体効果が観測され、飛躍的にシクロプロパン化反応の立体選択性が向上した。

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 2 件)

- 1) Nobuhiro Kanomata, Jun Suzuki, Hironobu Kubota, Kiichiro Nishimura, and Terumichi Enomoto, "Synthesis of planar-chiral bridged

bipyridines and terpyridines by metal-mediated coupling reactions of pyridinophanes," *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2740-2743. 査読有

- 2) Nobuhiro Kanomata, Gou Mishima, and Jun Onozato, "Synchronized stereocontrol of planar chirality by crystallization-induced asymmetric transformation," *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 409-412. 査読有

[学会発表](計 7 件)

- 1) Kiichiro Nishimura and Nobuhiro Kanomata, "Efficient synthesis of C_2 -symmetric planar-chiral bipyridines and their asymmetric cyclopropanation reactions," 236th ACS National Meeting, Philadelphia in U.S.A., 2008 年 8 月.
- 2) Nobuhiro Kanomata, Ryo Sakaguchi, Kazuki Kimura, Hironobu Kubota, and Kazuki Sekine, "Remote steric effect on enantioselective cyclopropanation reactions with planar-chiral pyridinophanes," 235th ACS National Meeting, New Orleans in U.S.A., 2008 年 4 月.
- 3) Nobuhiro Kanomata and Ryo Sakaguchi, "Enantioselective cyclopropanation reactions with planar-chiral pyridinium ylides," 21st International Congress of Heterocyclic Chemistry, Sydney in Australia, 2007 年 7 月.
- 4) 西村紀一郎・鹿又宣弘・鈴木潤, 「 C_2 対称面不斉ピリジノファンの合成法の開発とその不斉シクロプロパン化反応」, 複素環化学討論会, 福山, 2008 年 11 月.
- 5) 阪口良・鹿又宣弘, 「面不斉ピリジニウムイリドを用いた高エナンチオ選択的シクロプロパン化反応」, 日本化学会第 88 春季年会, 東京, 2008 年 3 月.
- 6) 西村紀一郎・鹿又宣弘, 「 C_2 対称面不斉ピリジンの効率的合成法の開発とその不斉シクロプロパン化反応」, 日本化学会第 88 春季年会, 東京, 2008 年 3 月.
- 7) 鹿又宣弘・久保田博信・阪口良・関根一基・山下聡美・鈴木潤, 「面不斉ピリジノファンの遠隔立体効果と不斉シクロプロパン化反応への応用」, 複素環化学討論会, 長野, 2007 年 10 月.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鹿又 宣弘 (KANOMATA NOBUHIRO)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号: 40221890

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし