

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06937

研究課題名(和文)新規ピフェノール/ホウ酸触媒系による高汎用性不斉ナザロフ環化の確立と応用

研究課題名(英文) Development and application of versatile asymmetric Nazarov cyclization with novel biphenol-boric acid catalyst system

研究代表者

杉本 健士 (SUGIMOTO, Kenji)

富山大学・学術研究部薬学・和漢系・准教授

研究者番号：60400264

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ピフェノール軸に不斉を誘起する役割を担うリンカー上に複数の置換基を導入してコンフォメーションを安定化し、条件を精査した結果、研究開始当初に比べ、化学収率と立体選択性の格段の改善に成功した。ピフェノールに臭素原子を導入することで活性向上をもたらすことも成功したため、収率と高立体選択性を両立させるピフェノール設計に新たな指針を見出すことができた。

また、ピフェノール/ホウ酸触媒系の新たな用途として、種々の分子変換反応への適用を試みた結果、2-aza-Cope転位反応およびFischerインドール合成反応の触媒として機能することを見出した。それらの不斉反応への展開についても着手している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

独自に見出した新規ピフェノール/ホウ酸触媒系を発展させ、不斉反応へと展開することに成功し、未だ改善の余地を残すものの、良好な収率と良好な立体選択性にてナザロフ環化を進行させうる学術的に新規な不斉触媒系を見出すことができた。また、本触媒系は弱酸の組み合わせであるにもかかわらず、ナザロフ環化以外においても有用な強酸触媒系として機能することを確認できた。反応後には分液操作にてピフェノールを回収するとともに、廃水中には安全なホウ酸のみを排出する環境負荷の小さな手法であり、社会的要請に応えうる方法論を確立できたといえる。

研究成果の概要(英文)：To improve a thermal stability, derivatization of optically active biphenols has been examined. Since the chiral inductivity of the chiral biphenol on the Nazarov reaction showed some relationship with the dihedral angle of biphenyl unit, we prepared several conformationally locked biphenols avoiding racemization owing to a rotation of the chiral axis. Finally, we obtained a potent congener which enables the Nazarov cyclization in good chemical yield (79%) under good enantioselectivity (70% ee). During the efforts on the derivatization, we also found that the introduction of bromo group on the biphenol unit strongly enhances the reaction rate probably due to an increase of the acidity. Based on these findings, further improvement of our catalyst system is now going.

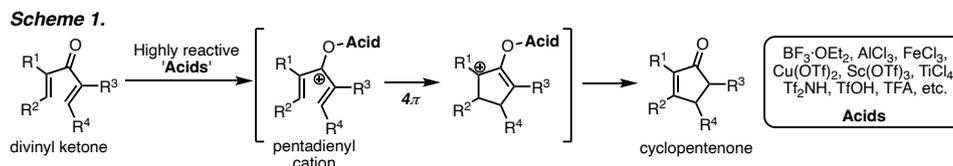
Apart from the use of biphenol/B(OH)<sub>3</sub> catalyst system in the asymmetric Nazarov cyclization, we could reveal that our catalyst system enables to accelerate 2-aza-Cope rearrangement and Fischer indole synthesis.

研究分野：有機合成化学

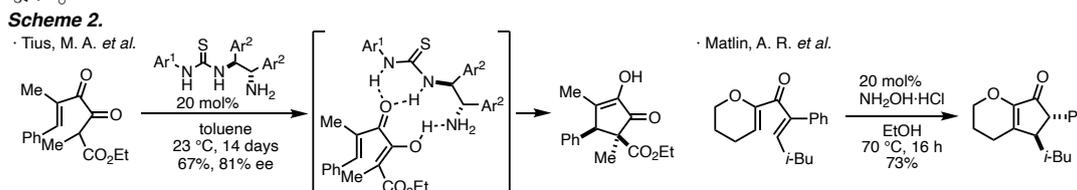
キーワード：ナザロフ環化 不斉触媒反応 光学活性ピフェノール ホウ酸 2-aza-Cope転位 Fischerインドール合成

## 1. 研究開始当初の背景

ナザロフ環化反応は、強力な酸によるジビニルケトンの活性化で生じるペンタジエニルカチオンの4 $\pi$ 電子環状反応によって、生物活性天然物に広くみられるシクロペンテン骨格を単段階で与えるステップエコノミーに優れた手法であり、不斉配位子を用いたエナンチオ選択的反応へも展開されている。しかし、従来用いられてきた、強力な Lewis 酸( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{AlCl}_3$ ) や Brønsted 酸( $\text{TfOH}$ ,  $\text{TsOH}$ ,  $\text{TfNH}$ )といった活性化剤は、空気中の湿気や酸素に鋭敏なため、反応の実施には細心の注意を要する。また、過酷な条件にてカルボニル基を活性化するため、官能基許容性が低く、反応基質の設計や使用環境、実験廃液処理に至るまで、様々な配慮が必要とされる汎用性の低さが問題であった(Scheme 1)。



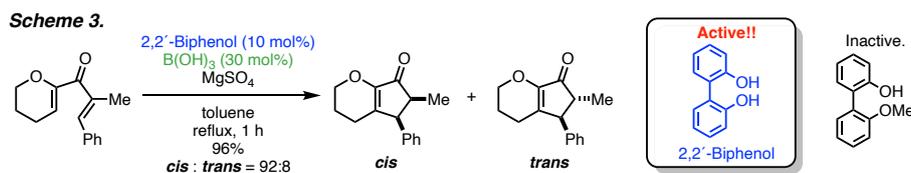
そのため近年では、より温和で取り扱い容易な金属フリー活性化剤によるナザロフ環化反応の開発が進められているが、更なる進展が望まれてきていた(Scheme 2)。例えば Tius らは、酸塩基複合触媒によるジビニルケトンの多点活性化を経る不斉反応(*J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8266.)を報告しているが、長時間を要し、不斉誘起も十分ではない。また Matlin らは、ヒドロキシアミンを触媒として用いてジビニルケトンをおキシムへと変換・活性化することでナザロフ環化が可能であることを見出している(*Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6622.)が、不斉化への展開はなされていない。



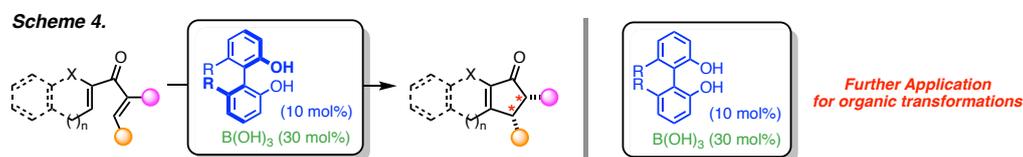
このように、ナザロフ環化反応においては、いかに温和な条件下でカルボニル基を適切に活性化するのが難しい課題として残されており、これを克服する高活性な金属フリー不斉触媒系の実現に期待が集まっていた。

## 2. 研究の目的

すでに申請者は、2,2'-ビフェノール( $\text{pK}_{\text{a}1}$  7.6)とホウ酸( $\text{pK}_{\text{a}}$  9.24)とを 1:3 の物質質量比にて共存させると、弱酸同士の組み合わせにもかかわらず、ナザロフ環化に対して適度な活性を發揮することを見出し、報告している(Scheme 3: Sugimoto, K. *et al. Chem. Pharm. Bull.* **2019**, *67*, 1019.)。



このビフェノール/ホウ酸触媒系の発見は偶然に端を発し、過去に報告例も無いため極めて独自性が高い触媒系と言える。また、ホウ酸は、点眼薬の保存料として使用されるほどの高い安全性・低毒性(ヒト  $\text{LD}_{50}$ : 5 g/kg)と入手容易性(安価: 500 g 1,100 円)・取扱容易性(安定性)を持ち合わせている。そのため、本研究の遂行によって、従来の「使いにくさ」を排除した環境負荷低減型ナザロフ環化反応として新たな利用価値を提示できると考えられた。さらに、ビフェノール/ホウ酸触媒系による新規なカルボニル基活性化メカニズムを基盤とした新たな不斉反応の開拓が期待されることから、創造性の高い研究課題であると言えた。そこで、本研究では、温和な条件下、速やかに不斉ナザロフ環化反応を進行させる汎用性の高い手法の開拓を第一目的とし、著者が偶然見出したビフェノール/ホウ酸触媒系の深化を目指した(Scheme 4)。



### 3. 研究の方法

ビフェノール上の二つのフェノール性ヒドロキシ基の存在が必須であることから、これらとホウ素原子を含む環状構造の重要性が示唆されているものの、活性種の詳細は未解明である。そこで、最も活性の高かったビフェノール/ホウ酸の混合比 1:3 での  $^{11}\text{B}$  NMR 測定を実施し、活性種中のホウ素の混成状態を推定することとした（参考値：三配位のホウ素：20 ppm 程度、四配位のホウ素：5 ppm 程度）。ビナフトール/B(OH)<sub>3</sub>を同様の比で共存させるとボロキシネートを生成すると報告されている(Wulff, W. D. *et al. J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 15615.)が、反応基質であるイミンとの錯体として初めて結晶を得ることに成功していることから、ジビニルケトンとの錯形成による単結晶作成および X 線結晶構造解析も試みることとした。

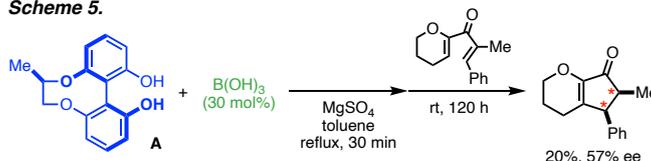
また、光学活性ビフェノールの設計・合成を通じて最適なビフェノール骨格の探索を行い、不斉ナザロフ環化反応へ展開した。触媒活性の増強および不斉環境の制御にはビフェニル部の二面角が重要な役割を果たすと予想されたため、既報(Harada, T. *et al. Org. Lett.* 2000, 2, 1319.)を参考に多様な二面角を有する光学活性ビフェノール誘導体を調製し、検討を行うこととした。

### 4. 研究成果

活性種の構造を明らかにするべく、NMR 的手法および単結晶作成による X 線結晶構造解析による手法の双方から研究を進めた。しかしながら、重トルエン中にて硫酸マグネシウム存在化ビフェノールとホウ酸を最適な比率にて混合し加熱したのちに  $^1\text{H}$  NMR 解析を試みても、新たなシグナルを観測することはできず、NMR 的な手法での追跡は困難であると判断した。また、単結晶の作成にも挑戦したが、ビフェノールとホウ酸の混合物もしくはビフェノールとホウ酸とジビニルケトンの混合物いずれの組み合わせにおいても良好な単結晶を得ることが困難であった。そこで、実際に光学活性ビフェノールを種々合成し、ナザロフ環化に付し、それらの構造的な特性と不斉誘起の相関とについて調査することとした。

はじめに、本研究課題の申請段階でわずかながら不斉誘起が可能となっていたビフェノール誘導体 **A** を用いて、反応条件の最適化を試みた。素反応開発当初のトルエン加熱還流下ではわずかな不斉誘起しか起こらなかったが、検討の結果、トルエン加熱還流条件は反応活性種の発生段階にのみ必要であり、実際のナザロフ環化をより低温で進行させられることを見出し、室温下、中程度の低収率ながら立体選択性を向上させることに成功した(Scheme 5)。

Scheme 5.



反応収率と立体選択性の両立を目指し、さらに光学活性なビフェノールの調製とナザロフ環化への適用を行った(Table 1)。6,6'-ジメチルビフェノール誘導体 **B** および **C** や、無置換エチレン側鎖で架橋したビフェノール **D** を調製して、先と同様の手法でナザロフ環化に供した結果、低立体選択性に終始した。特に後者のビフェノール **D** ではほとんど不斉誘起が起こらなかった。反応終了後に回収した後者のビフェノールでは完全に不斉が失われており、活性種発生に必要な加熱によるビフェノールのラセミ化が主因であることが示唆された。そこで活性種発生の加温を  $50^\circ\text{C}$  へと下げたところ、立体選択性については同等まで改善され、化学収率の面でも改善が見られた。

Table 1.

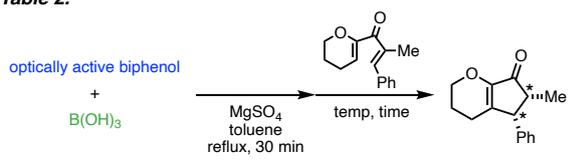
biphenol	temp.	time	yield (cis : trans)	ee (for cis)
<b>B</b>	reflux	120 h	< 2%	27%
<b>C</b>	reflux	108 h	3%	28%
<b>D</b>	$50^\circ\text{C}$	120 h	17%	26%

Chemical structures shown: **B** (6,6'-dimethylbiphenol), **C** (6,6'-dimethylbiphenol with 3,5-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> substituents), and **D** (unsubstituted ethylene bridge biphenol).

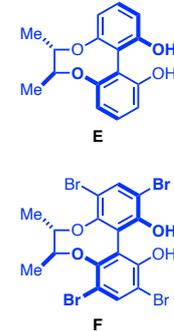
そこで活性種調製の際に問題となる軸不斉の熱的不安定性を改善するために、 $\text{C}_2$  対称性を有する二置換エチレン部を用いて架橋したビフェノール **E** を合成し、同様にナザロフ環化反応に適用した。その結果、活性種発生段階の加熱下においてもラセミ化せず、 $30^\circ\text{C}$  での反応によって 29%収率、76%ee にてシクロペンテノンを与え、 $50^\circ\text{C}$  の反応においては 70%ee と立体選択性をある程度保ったまま、収率を 79%まで改善できることが判明した。反応性の向上を狙って電子求引効果を持つ臭素原子の導入を行った **F** を適用したところ、想定通りに反応性の向上効果は得られたが、現在までのところ立体選択性を含めた反応性の十分な制御には到達できていない。

この間の詳細については日本薬学会第 143 年会にて担当学生がポスター発表を行い、優秀発表賞を受賞するに至っている。

Table 2.

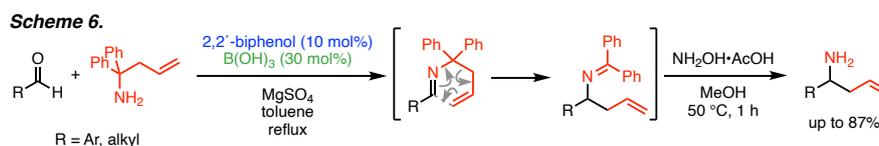


biphenol (mol%)	B(OH) <sub>3</sub> (mol%)	temp.	time	yield (cis : trans)	ee (for cis)
E (10 mol%)	30 mol%	reflux	0.5 h	87% (92:8)	49%
E (10 mol%)	30 mol%	50 °C	12 h	79% (95:5)	70%
E (10 mol%)	30 mol%	30 °C	47 h	29% (95:5)	76%
F (10 mol%)	30 mol%	50 °C	8 h	16% (95:5)	66%
F (10 mol%)	30 mol%	30 °C	8 h	37% (97:3)	64%
F (5 mol%)	15 mol%	30 °C	11 h	51% (88:12)	57%



上記の検討に並行し、ビフェノール/ホウ酸触媒系の汎用性の拡大を目指して、有機合成的に利用価値の高い種々のペリ環状反応への適用を行った。その結果、2-aza-Cope 転位反応と Fischer インドール合成反応において促進効果が得られることを見出した。

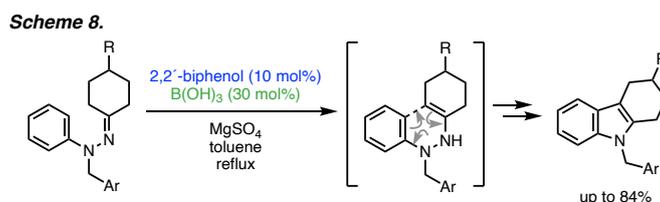
2-ナフトアルデヒドとホモアリルアミンに対して、ビフェノール/ホウ酸触媒系を用いて 2-aza-Cope 転位反応における最適条件の検証を行った。生じるイミン誘導体は単離が難しかったため、反応後ヒドロキシアミン酢酸塩を加えてホモアリルアミンへと分解し、生成物の収率を算出した。その結果、Nazarov 環化と同様にその比を 1:3 とし、硫酸マグネシウム存在下でトルエン中にて加熱還流すると最も良い結果が得られ、共通の活性種によるものと推測できた。一部、生成物のアミノ基の Ts 基による保護を要するものもあったが、目的とする 2-aza-Cope 転位反応において有効な触媒系として作用することを確認できた。なお、他の酸触媒を用いた比較検討の結果、見出したビフェノール/ホウ酸触媒系は MsOH (pK<sub>a</sub> -6) に匹敵する活性を持つことが明らかとなった。この間の詳細については論文(*Tetrahedron Lett.* **2022**, *102*, 153922.)として発表している。



不斉反応への展開も試み、小林らの報告しているカンファー由来キラルホモアリルアミン(*J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11038.)を用いて本反応を 50 °C にて行うことで、良好な不斉転写が可能であることが分かった(Scheme 7)。しかし、光学活性ビフェノールを用いた不斉触媒化においては十分な結果を得ておらず、今後、さらなる検討が必要である。



Fischer インドール合成においても同様に、ビフェノール/ホウ酸の比率を 1:3 とし、硫酸マグネシウム存在下でトルエン中にて加熱還流すると最も良い結果が得られたことから、これも共通の活性種によるものと推測できた。現在、基質の適用範囲について検討を進めているところであり、検討の終了後、論文発表を行う予定である。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sugimoto Kenji, Kosuge Shuto, Sugita Takae, Miura Yuka, Tsuge Kiyoshi, Matsuya Yuji	4. 巻 23
2. 論文標題 Au(I) Catalyzed Synthesis of Densely Substituted Pyrazolines and Dihydropyridines via Sequential Aza-Enyne Metathesis/6 -Electrocyclization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3981 ~ 3985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c01171	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujii Takuto, Sugimoto Kenji, Noda Takafumi, Shimizu Takahiro, Matsuya Yuji, Sakai Hideki	4. 巻 567
2. 論文標題 Inhibition of gastric H <sup>+</sup> ,K <sup>+</sup> -ATPase by new dihydropyrazole derivative KYY-008	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 177 ~ 182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.06.056	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugimoto Kenji, Mizuno Shota, Shirato Misaki, Tanabe Kosuke, Matsuya Yuji	4. 巻 in press
2. 論文標題 De Novo Approach to Izidines via a Gold-Catalyzed Hydroamination-N-acyliminium Ion Cyclization of Acyclic Ynamides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-20-S(K)38	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sugimoto Kenji, Kobayashi Ami, Kohyama Aki, Sakai Haruka, Matsuya Yuji	4. 巻 86
2. 論文標題 Divinylcarbinol Desymmetrization Strategy: A Concise and Reliable Approach to Chiral Hydroxylated Fatty Acid Derivatives	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 3970 ~ 3980
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c02821	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sugimoto Kenji, Yoshida Ryoga, Matsuya Yuji	4. 巻 102
2. 論文標題 Acceleration effect of mild organocatalytic system 2,2 -biphenol/B(OH)3 for 2-aza-Cope rearrangement	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 153922 ~ 153922
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2022.153922	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 杉本健士、羽田竜平、吉田良雅、和田優聖、松谷裕二
2. 発表標題 ホウ酸 ビフェノール触媒系の適用範囲の拡大
3. 学会等名 2021年度有機合成化学北陸セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小菅周斗、杉本健士、柘植清志、松谷裕二
2. 発表標題 金触媒によるアザエニンメタセシスを利用したワンポット多置換ピリジン構築法の開発
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小菅周斗、杉田崇恵、三浦優佳、柘植清志、杉本健士、松谷裕二
2. 発表標題 金錯体によるオートタンデム触媒作用を利用した含窒素複素環構築法
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sugimoto, K.; Hada, R.; Oshiro, M.; Matsuya, Y.
2. 発表標題 Development of organocatalyzed asymmetric Nazarov cyclization by chiral 2,2'-biphenols and B(OH) <sub>3</sub>
3. 学会等名 PACIFICHEM 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kosuge, S.; Sugita, T.; Miura, Y.; Tsuge, K.; Sugimoto, K.; Matsuya, Y.
2. 発表標題 Novel synthetic approach to N-heterocycles based on gold-catalyzed aza-enyne metathesis between imines and acetylenes
3. 学会等名 PACIFICHEM 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉本健士、羽田竜平、吉田良雅、和田優聖、松谷裕二
2. 発表標題 ホウ酸 ビフェノール触媒系の各種ペリ環状反応への適用
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小菅周斗、杉本健士、柘植清志、松谷裕二
2. 発表標題 金触媒を用いた連続反応によるワンポット多置換ピリジン合成法
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 羽田竜平、大城美祐、杉本健士、松谷裕二
2. 発表標題 ホウ酸 軸不斉ピフェノール触媒系による不斉ナザロフ環化反応の開拓
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小菅周斗、杉本健士、柘植清志、松谷裕二
2. 発表標題 カチオン性金触媒を用いた多置換ピリジン構築法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉本健士、羽田竜平、吉田良雅、和田優聖、松谷裕二
2. 発表標題 温かな酸を組み合わせたホウ酸/ピフェノール触媒系による種々のペリ環状反応の促進
3. 学会等名 日本プロセス化学会2022サマーシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 荒木優介、小菅周斗、柘植清志、杉本健士、松谷裕二
2. 発表標題 金錯体によるオートタンデム触媒作用を利用した窒素上に脱離基を有する多置換1,4-ジヒドロピリジンの新規構築法
3. 学会等名 2022年度有機合成化学北陸セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉田良雅、杉本健士、松谷裕二
2. 発表標題 ホウ酸 / ビフェノール触媒系による2-aza-Cope転位反応の促進
3. 学会等名 2022年度有機合成化学北陸セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小菅周斗、荒木優介、柘植清志、杉本健士、松谷裕二
2. 発表標題 金錯体によるオートタンデム触媒作用を利用したワンポット多置換ピリジン構築法
3. 学会等名 2022年度有機合成化学北陸セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉本健士
2. 発表標題 金触媒を用いた連続反応を基盤とする多置換含窒素複素環のde novo構築法の開発
3. 学会等名 第20回有機合成化学協会関西支部賞受賞講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中島海斗、羽田竜平、杉本健士、松谷裕二
2. 発表標題 ホウ酸 / ビフェノール触媒系を用いた不斉ナザロフ環化の開拓
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小菅周斗、杉本健士、柘植清志、松谷裕二
2. 発表標題 ストレプトニグリンの全合成を志向した金錯体によるワンポット多置換ピリジン構築法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

富山大学薬学部 / 大学院医学薬学研究部 薬品製造学研究室 <a href="http://www.pha.u-toyama.ac.jp/mediche2/seizou_jp/Home.html">http://www.pha.u-toyama.ac.jp/mediche2/seizou_jp/Home.html</a>
--

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------