

## 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3月31日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590007

研究課題名（和文） [2.2]パラシクロファン骨格を利用した反応場の創製

研究課題名（英文） Development of [2.2]paracyclophane-based catalyst

研究代表者

北垣 伸治 (KITAGAKI SHINJI)

金沢大学・薬学系・准教授

研究者番号：20281818

研究成果の概要（和文）：[2.2]パラシクロファンの剛直性と高い熱及び化学的安定性を利用して、それを面不斉有機触媒並びに配位子の骨格に利用する研究を行った。本骨格に各種官能基を位置選択的に導入する方法を開発し、チオウレア官能基が二つ直結した水素結合供与触媒、スペーサーとしてベンゼン環を一つ導入した酸塩基複合型ホスフィン触媒、及びスペーサーを二つ導入した  $C_2$  対称型ビスオキサゾリン配位子を合成し、各種不斉反応に用いてそれらが有効に働くことを実証した。

研究成果の概要（英文）：Some [2.2]paracyclophane-based planar-chiral organocatalysts and ligands were synthesized and evaluated. Bisthiourea organocatalyst whose functionalities are directly connected with [2.2]paracyclophane backbone, acid-base organocatalyst, in which phosphine unit is connected with a cyclopanol via a spacer benzene ring, and  $C_2$ -symmetric bis(oxazoline) ligand, both of whose functionalities are connected with [2.2]paracyclophane via a spacer, were found to catalyze organic transformations with high enantiocontrol.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：合成化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

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

近年、不斉空間の構築に最も汎用されているものの一つに、BINAP に代表される軸不斉ビアリール化合物がある。sp<sup>2</sup>炭素原子から成る剛直な構造は、高温条件下ですら高い

選択性を与える。また、C1-C1'結合の回転の自由度は、配位する金属の種類を限定することなく、多種多彩な反応への適用を可能にする。これらの特長を活かし、遷移金属触媒の不斉配位子や有機触媒の基本骨格として多

用されている。一方、同様に二つのアリール基をもち、それらのパラ位をエチレン鎖で架橋した構造を有する[2.2]パラシクロファンにおいても、各種不斉反応への応用研究が報告されている。BINAP の面不斉等価体とされる[2.2]PHANEPHOS は、Rh 触媒水素化反応において高反応活性ならびに高エナンチオ選択性を示す。しかし、それ以外の卓越した不斉触媒能をもつパラシクロファン化合物の例は極めて乏しい。

シクロファンはただ一つの置換基によって面不斉を生じる。また、二置換体には置換様式によりオルト、擬オルト、及び擬ジェミナル体があり、様々な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。そのような背景の下、我々は、今や主流となっている多点認識の概念に基づく反応場の設計にあたり、[2.2]PHANEPHOS と同様の置換様式である擬オルト置換[2.2]パラシクロファンに着目した。[2.2]パラシクロファンは剛直性と高い熱及び化学的安定性を備えている。その擬オルト体を工夫して利用すれば、前例のない効果的な反応場を設計、構築できるものと考えた。

## 2. 研究の目的

[2.2]パラシクロファン骨格を有する配位子や有機分子触媒の開発が停滞しているのは、官能基がシクロファンに直結して効果的な不斉反応場を構築できていないためと解釈し、我々はシクロファン骨格に全ての官能基を直結させるのではなく、適当なスペーサーを挿入することを考案した。スペーサーは官能基間に適度な距離を与え、基質の認識や二重活性化等が効果的に行えると考えた。また、スペーサーの嵩高さが不斉誘起の度合いに大きな影響を及ぼすと予想した。このような発想のもと、本研究では擬オルト置換[2.2]パラシクロファンを骨格とする有機分子触媒及び配位子の合成並びに各種不斉触媒反応におけるそれらの評価を行い、シクロファンの構造特性を十分に活かした反応場を構築することを目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) 擬オルト置換[2.2]パラシクロファン誘導体の合成

触媒活性または配位能を有する官能基を直結またはスペーサーを介して各擬オルト位に配置した [2.2]パラシクロファン誘導体の簡便合成法を開発した。市販の無置換[2.2]パラシクロファンを出発原料とし、置換基の導入は触媒のカップリング反応を利用して、同時または段階的に行った。具体的には、水

素結合供与官能基としてチオウレアを、求核性官能基としてホスフィンを選択し、二重酸触媒または酸塩基複合型触媒を合成した。また、不斉配位子としてビスオキサゾリン誘導体を合成した。

### (2) 合成したシクロファン誘導体の触媒活性評価

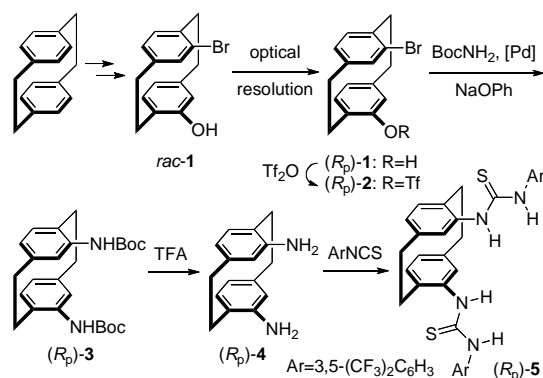
合成したチオウレア及びホスフィン各有機触媒は、Henry 反応や Morita-Baylis-Hillman(MBH)反応、アザ-MBH 反応に適用し、反応性及び不斉誘導能を評価した。一方、ビスオキサゾリン配位子は、銅錯体を触媒とするジアゾエステルとの O-H 挿入反応に適用した。

## 4. 研究成果

### (1) [2.2]パラシクロファンに直結したビスチオウレアの合成と触媒活性評価

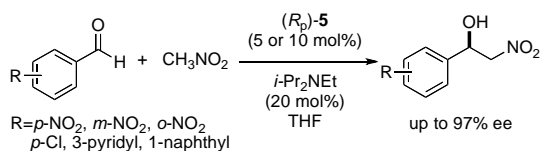
まずは、スペーサーをもち、両擬オルト位にチオウレイド基が直結した面不斉[2.2]パラシクロファンを合成し、キラル Brønsted 酸（水素結合供与）触媒としての利用を検討することとした。

市販の[2.2]パラシクロファンを出発原料とし、文献の方法に従い擬オルトプロモシクロファンオール *rac*-1 へと誘導後、(1*S*)-カンファン酸エステルのジアステレオマー混合物をカラムクロマトグラフィーを用いて分離することにより光学分割した。加水分解して得た(*R<sub>p</sub>*)-擬オルトプロモシクロファンオール (*R<sub>p</sub>*)-1 をトリフラート化し、続く *tert*-ブチルカルバメートアンモニア等価体とする Pd 触媒 Buchwald-Hartwig アミノ化により、臭素と OTf の両方を、Boc 保護したアミノ基に変換した。脱 Boc 化と 3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルイソチオシアナートとの反応により、標的化合物であるビスチオウレア (*R<sub>p</sub>*)-5 を得た。



合成したビスチオウレアをニトロメタンとアルデヒドとの Henry 反応に適用したところ、THF 中 20 mol% のジイソプロピルエチルアミン存在下、ビスチオウレアを 5 または 10 mol% 用いることで、電子不足な芳香

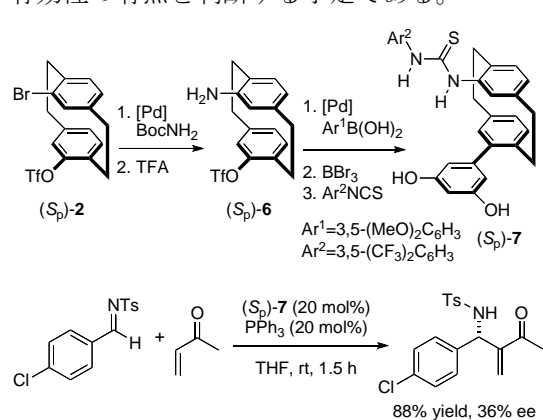
族アルデヒドとの反応が円滑に進行し、最高不斉収率 97%でβ-ニトロアルコールが得られた。本結果により、[2.2]パラシクロファンが有機分子触媒の骨格として優れていることを実証することができた。



(2) 擬オルト置換[2.2]パラシクロファンを骨格とするチオウレア-フェノール触媒の開発

擬オルト位に異なる酸性官能基をもつシクロファンチオウレア触媒の創製を目指し、スペーサーとして挿入したベンゼン環のメタ位にヒドロキシ基を備えたモノチオウレア体を標的分子に設定した。

ブロモシクロファントリフラートの臭素側のみをアミノ化する方法を開発し、残ったOTfを利用したSuzuki-Miyauraクロスカップリングで *m*-メトキシフェニル基を導入した。脱メチル化とチオウレア化で目的のチオウレア-フェノール触媒を合成した。本触媒をトシルアルジミンとメチルビニルケトンとのアザ-MBH 反応に適用したところ、THF 中 20 mol% のトリフェニルホスフィン存在下、20 mol% 使用することで、反応時間 1.5 時間、化学収率 88%、不斉収率 36%で所望のアミン体を得た。低レベルの選択性ではあるが、スペーサーベンゼン環にヒドロキシ基をもたないチオウレア触媒ではさらに低い ee でしかも反応時間が長いことから、ヒドロキシ基が選択性発現段階の遷移状態に関わっていることが示唆された。また、同じ反応に先述のビスチオウレアを用いても、同様の反応性と選択性を示したことから、類似の不斉反応場を構築している可能性がある。そこで今後、さらに他の不斉反応に適用し、有効性の有無を判断する予定である。

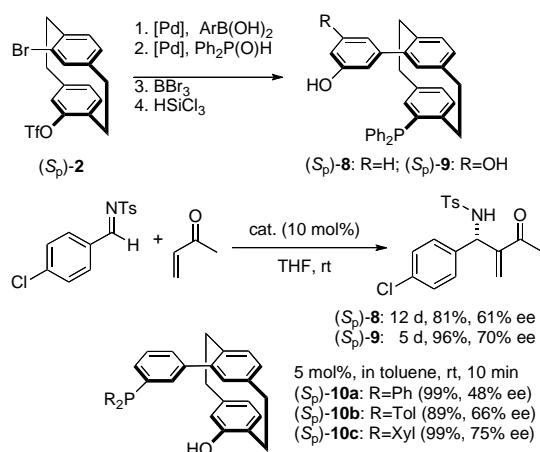


(3) 酸塩基複合型シクロファンホスフィン触媒の開発

塩基性官能基としてホスフィン有し、各種 Brønsted 酸性官能基をスペーサーベンゼン環上に配置したシクロファン化合物を合成し、触媒活性を評価することとした。

触媒は、Suzuki-Miyaura カップリングでモノアリール化後、Pd 触媒ホスフィニル化を行い、スペーサーベンゼン環上の官能基の脱保護または変換、ホスフィンオキシドのホスフィンへの還元を経て合成した。得られたラセミの触媒を、トシルアルジミンとメチルビニルケトンとのアザ-MBH 反応に、THF 中室温で 10 mol% 使用したところ、酸性官能基がヒドロキシ基の場合に反応の完結が認められたが、各種アミドやカルボキシル基の場合には反応の進行が遅いか、またはほとんど進行しないことが判明した。そこで、反応が完結したヒドロキシ基含有ホスフィン触媒の *S<sub>p</sub>* 体を合成し、不斉誘導能を評価した結果、メタ位にヒドロキシ基を二つ有する触媒 (*S<sub>p</sub>*)-9 では 70%の不斉収率が得られた。なお、ヒドロキシ基をメチル基で保護した触媒では不斉誘起せず、スペーサーをもたない触媒では反応が進行しないことを確認し、ヒドロキシ基及びスペーサーの重要性を実証した。

次に、ホスフィノ基とヒドロキシ基の配置を逆にした触媒 (*S<sub>p</sub>*)-10a を合成し活性評価を行ったところ、不斉収率は低下したものの、反応時間は大幅に短縮され、トルエン中室温で 5 mol% 用いるだけで反応は 10 分以内に完結した。不斉収率の向上を目指し、ホスフィノ基のフェニル基上にメチル基を導入したところ、*m*-キシリルホスフィン (*S<sub>p</sub>*)-10c の場合に 75%にまで改善された。

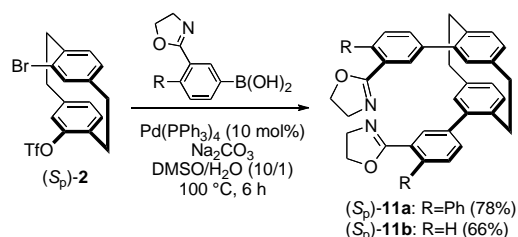


以上のように、アザ-MBH 反応に対して極めて高活性な不斉ホスフィン触媒を開発することができた。今後は、スペーサーの構造修飾を行い、さらなる選択性改善を図る予定

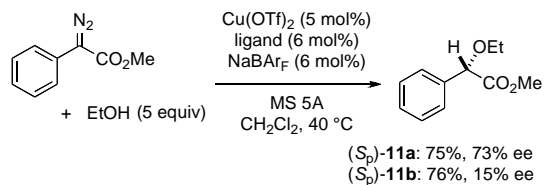
である。

(4) 擬オルト置換[2.2]パラシクロファンを骨格とするビスオキサゾリン配位子の開発

[2.2]パラシクロファン骨格を有する面不斉オキサゾリン配位子は、オキサゾリンと他の官能基からなる二座配位子が知られているのみで、いずれも中心不斉と組合わせた構造をしている。我々は、合成が簡便で中心不斉をもたないビスオキサゾリンの開発を目指し、スペーサーベンゼン環を介してそのメタ位にオキサゾリンを配置し、立体制御因子としてパラ位にフェニル基を導入した  $C_2$  対称型ビスオキサゾリン( $S_p$ )-**11a** を設計した。合成は、ブロモシクロファンニトリフラートと自ら合成したオキサゾリン含有フェニルボロン酸とのカップリングにより行った。



合成した配位子を銅を触媒とするジアゾエステルとの O-H 挿入反応に用いたところ、テトラアリアルボレートカウンターアニオンとし、モレキュラーシーブ **5A** 存在下に還流ジクロロメタン中で反応を行うと、最高 73% ee でエタノール挿入成績体が得られた。本反応では、スペーサーにフェニル基をもたない( $S_p$ )-**11b**、あるいはスペーサーを一つまたは全くもたないビスオキサゾリンを用いると不斉収率が低いレベルに留まることを確認し、スペーサー及びそのパラ位置換基の存在の重要性を実証した。今後はスペーサーの修飾による不斉収率改善を目指す。



以上のように、チオウレアやホスフィン官能基を有する有機触媒、並びにビスオキサゾリン配位子における面不斉[2.2]パラシクロファン骨格の有用性を示すことができた。今後はさらに有効な不斉反応場を構築すべく、今回開発したシクロファン分子の構造修飾を行うとともに、既存の触媒や配位子では良

好な結果が得られていない反応系に対するそれらの有効性を検証する。

#### 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 6 件)

- ①. Kitagaki, S., Kajita, M., Narita, S., Mukai, C. Cu-Promoted [2+2] Cycloaddition of 1,4-Bisallenenes. *Org. Lett.*, **14** (2012), 1366-1369, DOI 10.1021/ol300096u, 査読有
- ②. Kitagaki, S., Ohta, Y., Tomonaga, S., Takahashi, R., Mukai, C. Synthesis of Planar Chiral *pseudo-ortho*-Substituted Aryl[2.2]paracyclophanes by Stepwise Successive Palladium-Catalyzed Coupling Reactions. *Tetrahedron: Asymmetry*, **22** (2011), 986-991, DOI 10.1016/j.tetasy.2011.05.023, 査読有
- ③. Kitagaki, S., Komizu, M., Mukai, C. Can the Crabbe Homologation Be Successfully Applied to the Synthesis of 1,3-Disubstituted Allenes? *Synlett* (2011), 1129-1132, DOI 10.1055/s-0030-1259936, 査読有
- ④. Inagaki, F., Kitagaki, S., Mukai, C. Construction of Diverse Ring Systems Based on Allene-Multiple Bond Cycloaddition. *Synlett* (2011), 594-614, DOI 10.1055/s-0030-1259693, 査読有
- ⑤. Kitagaki, S., Teramoto, S., Ohta, Y., Kobayashi, H., Takabe, M., Mukai, C. Chemistry of Allenic/Propargylic Anions Generated by Base Treatment of Sulfonylallenes: Synthesis of 1-Alkynyl-1-sulfonylcycloalkanes and Cycloalkanol. *Tetrahedron*, **66** (2010), 3687-3694, DOI 10.1016/j.tet.2010.03.071, 査読有
- ⑥. Kawamura, T., Inagaki, F., Narita, S., Takahashi, Y., Hirata, S., Kitagaki, S., Mukai, C. Rhodium(I)-Catalyzed Intramolecular Carbonylative [2+2+1] Cycloadditions and Cycloisomerizations of Bis(sulfonylallene)s. *Chem. Eur. J.*, **16** (2010), 5173-5183, DOI 10.1002/chem.200903568, 査読有

[学会発表] (計 12 件)

- ①. 上田崇宏、[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の合成と評価、日本薬学会 132 年会、2012 年 3 月 31 日、北海道大学 (北海道)
- ②. 杉坂健太、[2.2]パラシクロファン骨格を有する面不斉ビスオキサゾリン配位子の合成と評価、日本薬学会 132 年会、2012

- 年 3 月 29 日、北海道大学 (北海道)
- ③. 太田有羽、[2.2]パラシクロファン骨格を有する面不斉ホスフィン触媒の開発、日本薬学会北陸支部 123 回例会、2011 年 11 月 27 日、金沢大学 (石川)
  - ④. 梶田幹人、銅塩/アミンを用いた 1,4-ビスアレンの[2+2]環化付加反応、日本薬学会北陸支部 123 回例会、2011 年 11 月 27 日、金沢大学 (石川)
  - ⑤. 小水美佳、銅塩を用いた 1-アルキン、アルデヒド、アミンの三成分連結反応を経る 1,3-二置換アレンの合成、日本薬学会北陸支部 123 回例会、2011 年 11 月 27 日、金沢大学 (石川)
  - ⑥. 北垣伸治、[2.2]パラシクロファン骨格を有する面不斉触媒の設計と合成、第 37 回反応と合成の進歩シンポジウム、2011 年 11 月 7 日、あわぎんホール (徳島)
  - ⑦. Kawamura, T., Rhodium(I)-Catalyzed Cycloisomerization of Bis(phenylsulfonallyallene)s, 23rd International Congress of Heterocyclic Chemistry, 2011. 8. 1, Glasgow (UK)
  - ⑧. 太田有羽、[2.2]パラシクロファン骨格を有する酸-塩基複合型不斉ホスフィン触媒の合成と評価、日本薬学会 131 年会、2011 年 3 月 30 日、静岡グランシップ (静岡)
  - ⑨. 梶田幹人、銅塩を用いた 1,4-ビスアレンの[2+2]環化付加反応、日本薬学会 131 年会、2011 年 3 月 29 日、静岡グランシップ (静岡)
  - ⑩. 朝長 昌一郎、[2.2]パラシクロファン骨格を有するチオウレア触媒の合成と評価、日本薬学会北陸支部第 122 回例会、2010 年 11 月 21 日、北陸大学 (石川)
  - ⑪. 川村行正、ビスアレンを活用した新規 Rh<sup>I</sup>触媒中員環構築法の開発、日本薬学会第 130 年会、2010 年 3 月 30 日、岡山大学 (岡山)
  - ⑫. 朝長 昌一郎、pseudo-ortho 置換[2.2]パラシクロファン骨格を有する有機分子触媒の合成と評価、日本薬学会第 130 年会、2010 年 3 月 29 日、岡山大学 (岡山)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

北垣 伸治 (KITAGAKI SHINJI)

金沢大学・薬学系・准教授

研究者番号：20281818

### (2) 研究分担者

該当なし

### (3) 連携研究者

該当なし