

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 4月27日現在

機関番号：32689

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23655091

研究課題名（和文） 新規な空間制御法によるカゴ型有機化合物の触媒的不斉合成

研究課題名（英文） Catalytic Asymmetric Synthesis of Cage-type Organic Compounds by New Stereo-controlled Approach

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）：本研究では、芳香環と架橋鎖を配位性能官能基である酸素原子により連結したパラシクロファンを用いる不斉オルトリチオ化を検討した。その結果、*sec*-BuLi とキラルジアミン配位子であるスパルテインを作用させた後、種々の求電子剤で処理することにより、面不斉パラシクロファンが極めて高不斉収率で得られた。さらに、本法で合成したモノ、ならびにジホスフィンを経由してキラル配位子として用いる不斉触媒反応を開発した。

研究成果の概要（英文）：I reported an enantioselective *ortho*-lithiation of achiral paracyclophanes with oxygen atoms as directed moieties at both ends of *ansa*-chain using a chiral lithium reagent. The reaction of an unflippable 1,*n*-dioxo[*n*]paracyclophane ( $n \leq 11$ ) with *sec*-butyllithium and (-)-sparteine gave the chiral mono-lithiated product. Additional amount of *sec*-butyllithium gave  $C_2$ -symmetric dilithiated product. The quenching of these lithium salts by appropriate electrophiles gave various planar-chiral paracyclophanes with excellent ee. The planar-chiral mono- and diphosphines, which were prepared by the above protocols, were used as chiral ligands in transition metal-catalyzed reactions.

交付決定額

(金額単位：円)

|       | 直接経費      | 間接経費    | 合計        |
|-------|-----------|---------|-----------|
| 交付決定額 | 3,100,000 | 930,000 | 4,030,000 |

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

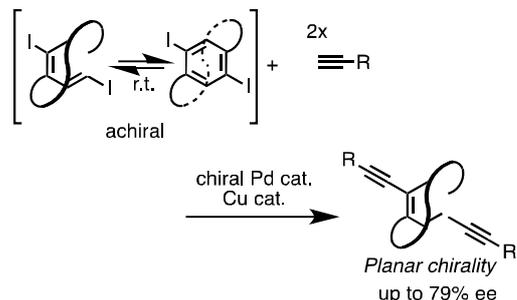
キーワード： 面不斉、大環状化合物、カゴ型化合物、不斉認識、不斉触媒

## 1. 研究開始当初の背景

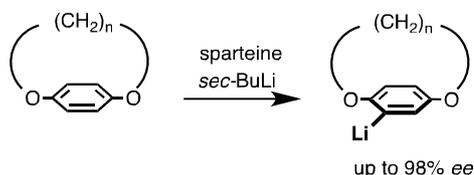
シクロファンとは、広義で芳香族化合物を含む大環状架橋構造化合物であり、これまで架橋構造により歪みをもつシクロファン類や、多数の環状構造を架橋部に有する複雑な骨格のシクロファン類の合成が達成された。近年では、シクロファン類のもつ機能性に注目が集まり、ホスト-ゲスト化学のゲスト化合物として多くの研究例がある。さらに非対称で、かつ架橋部が短い場合に面不斉を生ずることから、その不斉合成、さらには不斉配位子としての利用へと研究は発展している。

その代表例が、不斉リン配位子として市販されている[2.2]パラシクロファン骨格を有する PHANEPHOS である (*J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 6207)。しかしながらパラシクロファンの触媒的かつエナンチオ選択的合成法は、キラルロジウム触媒を用いたジプロモ体とジチオール不斉カップリングの1例のみであり、しかもその不斉収率は中程度（最高 60% ee）であった (*Org. Lett.*, **2007**, *9*, 4881)。一方当研究室では、架橋部が自由回転しているアキララシクロファンを基質として用い、世界初の不斉 Sonogahira カップリングによりアルキ

ニル基を導入する新規なアプローチで不斉触媒反応を達成したが、不斉収率は最高 78% ee であった(*Chem. Commun.*, **2009**, 1870)。



さらに当研究室では、キラルアミンを不斉配位子として用いた不斉オルトリチオ化により、高エナンチオ選択的な反応を達成した (>99% ee) (*Org. Lett.*, **2010**, 12, 1980)。



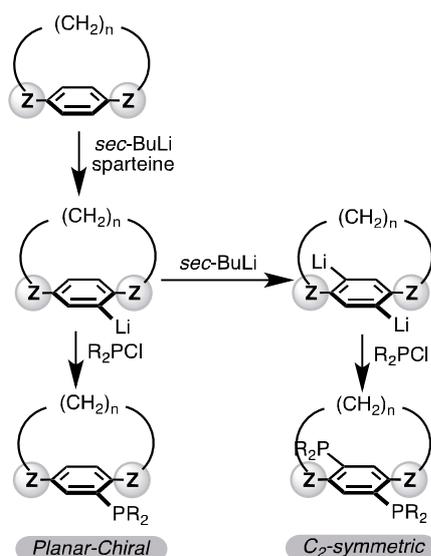
## 2. 研究の目的

軸不斉を有する BINAP、最近では中心不斉を有する SDP や QuinoxP\* に代表されるように、新規な不斉リン配位子群の合成手法の開発は、多彩な不斉炭素骨格の構築法の開発に直結する。面不斉を有する不斉配位子に関しては、二置換フェロセニル骨格を有する化合物が総括的に研究されているが、パラシクロファン骨格を有する配位子の研究は立ち後れている。そこで本研究では、当研究室で開発した高エナンチオ選択的な不斉オルトリチオ化、さらにジリチオ化を用いる面不斉パラシクロファン骨格構築法を利用し、新規な単座、二座型の面不斉リン化合物群を合成する。モデル反応としては、既存の不斉配位子による報告例があるが選択性や反応性が低い基質、さらには新規な不斉反応への適用を試みる。

## 3. 研究の方法

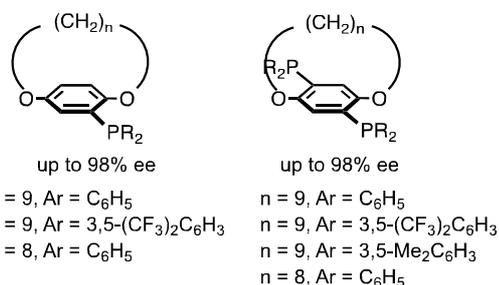
ベンゼン環のパラ位の二つの酸素により架橋されたパラシクロファン化合物 ( $Z=O$ ) を、天然由来のキラルジアミンである sparteine と *sec*-BuLi より調製されるキラルリチウム試薬を用いてリチオ化を行う。その結果、高エナンチオ選択的な不斉オルトリチオ化、さらにはジリチオ化が進行し、 $C_2$  対称を有する面不斉リチウム試薬が調製できるため、求電子試薬として塩化ホスフィン ( $R_2PCl$ ) を加えることにより、キラルモ

ノホスフィン、ジホスフィンが高不斉収率で得られる。

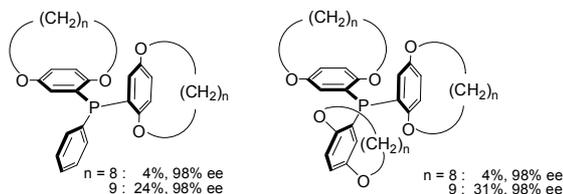


## 4. 研究成果

(1) パラシクロファンリン配位子の合成  
塩化ホスフィン ( $R_2PCl$ ) の選択により、面不斉を有する種々のパラシクロファンモノホスフィンならびにジホスフィン化合物が 95% ee を越える不斉収率で得られた。



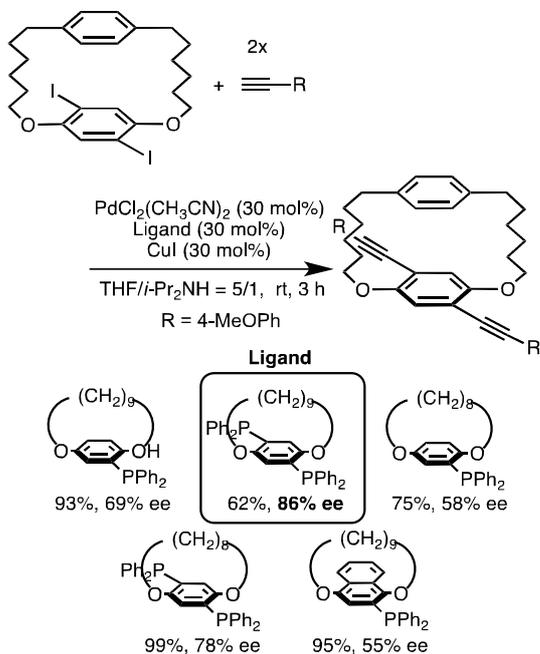
さらに過剰量のモノリチウム試薬に対し、求電子剤として二塩化ホスフィン ( $PhPCl_2$ )、及び三塩化ホスフィン ( $PCl_3$ ) を用いることで面不斉部分を 2 つ、もしくは 3 つ有するキラルモノホスフィン類の合成に成功した。



## (2) 不斉 Sonogashira カップリングへの応用

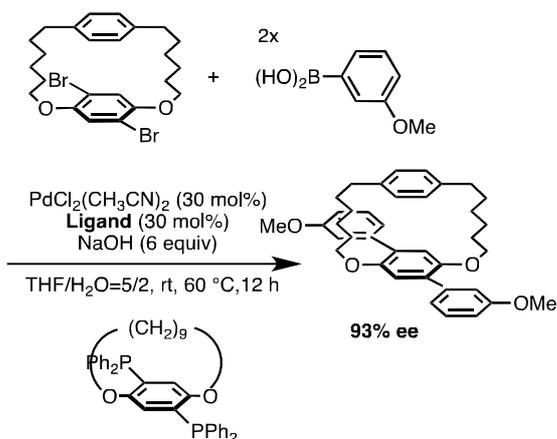
面不斉パラシクロファン類を不斉配位子として用いて、パラジウム触媒存在下、アキラルなジヨードパラシクロファンの連続的不

斉 Sonogashira カップリングを行った。その結果、モノホスフィン、ジホスフィンいずれの場合もエナンチオ選択的に反応が進行した。特に、架橋鎖の炭素数が9であるジホスフィン配位子を用いた場合、最高の不斉収率(86% ee)で生成物を得ることができた。



### (3) 不斉 Suzuki カップリングへの応用

不斉 Sonogashira 反応で最適であった面不斉リン配位子とパラジウムを用いた連続的不斉 Suzuki カップリングでは、THF 中でアキラルなパラシクロファンとボロン酸を室温で反応させた結果、高エナンチオ選択的に反応が進行し、最高 93% の鏡像体過剰率でキラルパラシクロファン生成物を得られた。



## 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 1 件)

- 1) “Asymmetric *ortho*-lithiation of 1,*n*-dioxa[*n*]paracyclophane derivatives for the generation of planar chirality”, K. Kanda, H. Hamanaka, K. Endo, T. Shibata *Tetrahedron* **2012** *68* 1407-1416. 10.1016/j.tet.2011.12.031. (査読有)

[学会発表] (計 8 件)

- 1) (一般口頭発表)「不斉オルトリチオ化を利用した[*n*]パラシクロファン骨格を有する新規面不斉リン配位子の合成とパラジウム触媒を用いた不斉カップリングへの応用」、濱中 理紗・神田 和正・柴田 高範、日本化学会第 93 春季年会、滋賀、2013 年 3 月。
- 2) (一般口頭発表)「不斉菌頭カップリング反応による面不斉を有するパラシクロファンの高エナンチオ選択的合成」、大嶋 祥也・濱中 理紗・神田 和正・柴田 高範、日本化学会第 93 春季年会、滋賀、2013 年 3 月。
- 3) (招待講演) “New Approach to the Enantioselective Synthesis of Paracyclophanes”, T. Shibata, K. Kanda, R. Hamanaka, K. Endo, Cambodian Malaysian Chemical Conference (CMCC), Siem Reap, Cambodia, 2012, October.
- 4) (ポスター発表) “Synthesis and Application of New Phosphine Ligands Containing Planer-chiral Paracyclophane Skeletons”, 濱中 理紗・神田 和正, 遠藤 恆平, 柴田 高範, Symposium on Molecular Chirality ASIA 2012, 福岡、2012 年 5 月。
- 5) (一般口頭発表)「面不斉パラシクロファンの高エナンチオ選択的合成法の開発」、神田 和正・濱中 理紗・小池 珠美・遠藤 恆平・柴田 高範、日本化学会第 92 春季年会、神奈川、2012 年 3 月。
- 6) (ポスター発表) “Development of Highly Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral Paracyclophanes”, K. Kanda, R. Hamanaka, T. Koike, K. Endo, T. Shibata, C&FC 2011, 奈良、2011 年 12 月。(優秀ポスター賞受賞)。
- 7) (ポスター発表) “Asymmetric *ortho*-lithiation of 1,*n*-dioxa[*n*]paracyclophanes”, K. Kanda, K. Endo, T. Shibata, The 6th Global COE International Symposium on “Practical Chemical Wisdom”, 東京、2011 年 12 月。

- 8) (一般口頭発表)「エナンチオ選択的オルトリチオ化による面不斉パラシクロファン化合物群の合成法の開発」、神田 和正, 遠藤 恆平, 柴田 高範、モレキュラーキラリティー2011、東京、2011年5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 (SHIBATA TAKANORI)

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

### (3) 連携研究者

該当なし