

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：33919

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26810063

研究課題名(和文) カチオン性複素環を電子伝達に利用する新規合成手法の開発

研究課題名(英文) Development of new catalysts utilizing cationic heterocyclic compounds as electron withdrawing groups

研究代表者

西川 泰弘 (Nishikawa, Yasuhiro)

名城大学・薬学部・助教

研究者番号：20633580

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：複素環へのプロトンの配位により生じるカチオン性有機分子の電子求引性を利用するという発想に基づき、キラルピリジニウムリン酸アミドをピリジニウムプロトンとイミド型酸性プロトンを有する二座配位型酸触媒としてデザインし、その合成に成功した。そして、この酸触媒が各種1-アミドジエンとマレイミド類との不斉環化付加反応を高立体選択的に進行させることを見出し、多様な三次元構造を選択的に与える手法の開発に成功した。

研究成果の概要(英文)：Chiral pyridinium phosphoramidate was designed and synthesized to be a dual acid catalyst in which both the pyridinium proton and the adjacent imide-like proton activated by the cationic pyridinium moiety could work cooperatively as strong dual proton donors. The dual acid catalyst was successfully used for the asymmetric cycloaddition reaction between 1-amidedienes and maleimides to afford a variety of compounds in highly stereoselective manners.

研究分野：有機化学

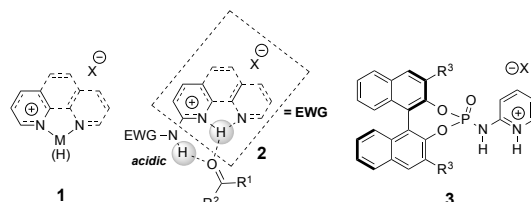
キーワード：有機触媒 プレンステッド酸 Diels-Alder反応 不斉合成

### 1. 研究開始当初の背景

医薬品や天然有機化合物は多様な官能基と三次元構造を有し、この構造多様性が同じく様々な立体構造を有する生体分子との相互作用において重要な役割を果たしている。新たな生理活性物質の迅速な探索において、多官能基化され、かつ多様な三次元構造を選択的に生み出す手段である高エナンチオ選択的、高ジアステレオ選択的の反応はますます重要性を増しているといえる。これまで活発に研究が行われ、有用な反応が多数報告されてはいるものの、自在に分子を組み立てるといふ水準にはいまだ到達していない。一方、反応開発研究において、持続可能な資源を用い、廃棄物を極力低減するなど、環境調和型反応を目指すことが要求されている中、これまで不斉配位子と金属 Lewis 酸により行われることの多かった不斉反応をキラルプレンステッド酸や水素結合供与体を用いて行う有機触媒反応が注目を集めている。金属 Lewis 酸は高価で毒性が高いものが多く、反応後の金属の除去も困難なのに対し、有機触媒は比較的毒性が低く、反応後の触媒の回収、再利用が可能であるという点が低環境負荷につながるからである。このような背景のもと、高立体選択的の反応を達成する優れた触媒の開発を目指すにあたり、有機触媒によるカルボニル基の求電子的活性化に着目した。カルボニル基は有機化合物に含まれる官能基の中で最も一般的なものの一つであり、その触媒的活性化は様々な反応に応用可能と推察される。しかしながら、有機触媒によるカルボニル基の活性化はイミニウム触媒による成功例が多いのに対し、プレンステッド酸での報告は極めて少ないのが現状であった。

### 2. 研究の目的

カルボニル基を活性化できる新たなプレンステッド酸触媒の開発を目指すにあたり、二点配位によるカルボニル基の求電子的活性化に着目した。二点配位によってカルボニル基を含む基質をより剛直な不斉環境下におくことができ、二点で活性化することで高い反応性と立体選択性を両立することが期待できる。二点配位型触媒の開発に向けて、我々は従来の配位子により金属の反応性を制御するという発想を転換し、金属またはプロトンの配位により生じるカチオン性有機分子(配位子側)の電子求引性を利用するという発想に基づいた触媒設計を行った。すなわち、解離性の対アニオンをもつ金属 Lewis 酸もしくはプレンステッド酸が Lewis 塩基であるヘテロ環化合物に配位すると、中和反応により金属の Lewis 酸性は弱められる一方、その Lewis 酸性はカチオン性として配位子側に伝えられる(化合物 1)。一例として、酸としてプレンステッド酸を、ヘテロ環として 2 位に電子求引基を有するアミノ基が結合した化合物 2 を想定すると、先のカチオン性ヘテロ環錯体(点線内部分)は電子求引基とし



て働くものと考えられる。2 は、電子求引基を二つ有するイミドプロトンのように酸性が期待でき、塩を形成したプロトンとの二座配位型協同作用も見込めるのではないかと予想した。以上の考察のもと、キラル部位としてビナフトール誘導体を有する二座配位型キラルプレンステッド酸(化合物 3)の開発及びその応用を目的とし、研究を行うこととした。

### 3. 研究の方法

#### (1) キラルピリジニウムリン酸アミドの合成

文献既知の光学活性ビナフトール誘導体とリン原子を介してアミノピリジン誘導体を連結することで、立体電子的に異なるキラルピリジリルリン酸アミド誘導体を調製する。つづいて、ピリジン部位を各種プレンステッド酸にてプロトン化することで所望の化合物 3 の合成を行う。

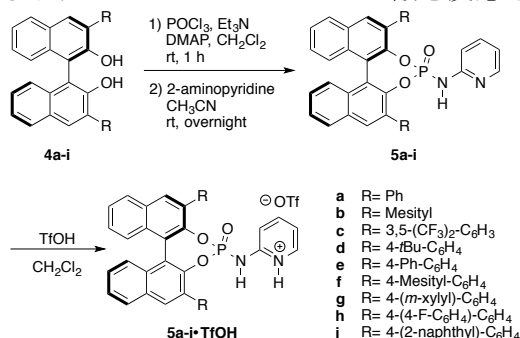
#### (2) キラルピリジニウムリン酸アミドの二座配位型キラルプレンステッド酸触媒としての利用および機能解明

得られた化合物 3 を用いて、カルボニル基の求電子的活性化を検討する。そのモデル反応として 1-アミドジエンと各種カルボニル化合物との触媒的不斉 Diels-Alder 反応を行い、活性化できるカルボニル化合物を見出す。また、触媒構造と機能の構造活性相関を精査することにより、最適な触媒の創製および高立体選択的の反応の開発を目指す。

### 4. 研究成果

#### (1) キラルピリジニウムリン酸アミドの合成

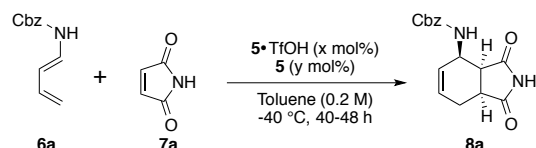
文献既知の手法に従い合成した各種光学活性ビナフトール誘導体 4a-i に対し、トリエチルアミン、DMAP 存在下、ジクロロメタン中でオキシ塩化リンを作用させた後、反応液に直接 2-アミノピリジンを加えることで 3 成分を連結した光学活性ピリジリルリン酸アミド 5a-i を合成した。5a-i に対し、強酸であるトリフルオロメタンスルホン酸を反応さ



せることによりピリジニウム塩 (**5a**·**TfOH**) を安定な白色固体として得ることに成功した。

(2) キラルピリジニウムリン酸アミドの二座配位型キラルプレンステッド酸触媒としての利用および機能解明

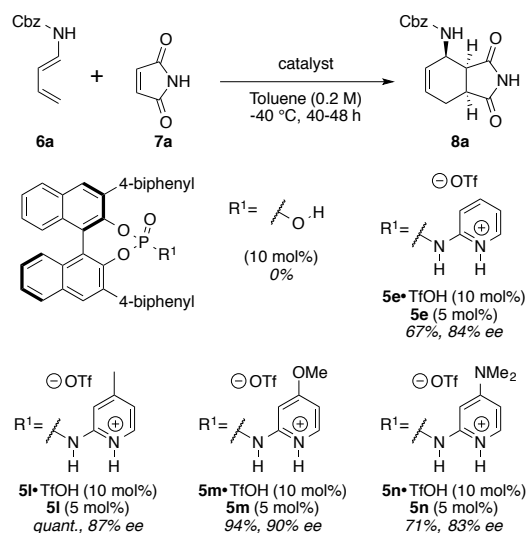
①キラルピリジニウムリン酸アミドを触媒として用いる 1-アミドジエン (**6a**) と各種カルボニル化合物との触媒的不斉 Diels-Alder 反応を検討した結果、**6a** とマレイミド (**7a**) との Diels-Alder 反応において、中程度ながらエナンチオ選択性をもって目的の環化付加体 **8a** を与えることを見出した (entry 1)。



entry	5	x (mol%)	y (mol%)	% yield	% ee
1	<b>5a</b>	10	0	70	50
2	<b>5a</b>	10	5	66	67
3	<b>5b</b>	10	5	31	0
4	<b>5c</b>	10	5	44	29
5	<b>5d</b>	10	5	67	80
6	<b>5e</b>	10	5	67	84
7	<b>5f</b>	10	5	99	70
8	<b>5g</b>	10	5	77	72
9	<b>5h</b>	10	5	92	79
10	<b>5i</b>	10	5	82	81

**5a**·**TfOH** のピリジン-プロトン間の結合はイオン結合であるので、プロトンが解離し、キラル触媒が関与しない反応経路、すなわちラセミ化の可能性が懸念された。そこで、解離したプロトンを回収、キラル触媒を再生する目的で、ピリジルリン酸アミド (**5a**) を 5 mol % 添加して反応を行った所、エナンチオ選択性の向上が見られた (entry 2)。続いて、触媒構造がエナンチオ選択性に及ぼす影響について調査を行った。ビナフチル骨格 3,3' 位に立体的・電子的に異なる置換基を有する触媒を用いて反応を行なったところ、Ph 基上の置換パターンはパラ位に *tert*-ブチル基を有するものが選択性を向上させることがわかった (entry 3-5)。そこで、置換基として各種パラ置換ベンゼン誘導体を検討したところ (entry 6-10)、ビフェニル構造を有する **5e** を用いて 84% ee と高い立体選択性を発現することに成功した (entry 6)。

②さらなる立体選択性の向上に向けて、触媒構造におけるピリジン環上置換基効果について検討を行った。上述ラセミ化機構の推論から、ピリジン環の塩基性がラセミ化に関与することが示唆されたので、ピリジン環パラ位に様々な電子供与基を導入することによりピリジン環の塩基性を調節した触媒を合成した。メチル基を導入した触媒 **5l**·**TfOH** を用いたところ、予想通り選択性および反応収率が向上した。さらに、より電子供与性の



高い置換基を検討したところ、メトキシ基を導入した触媒 **5m**·**TfOH** を用いた際に 90% ee と高い立体選択性を発現することが明らかとなった。一方、電子供与性が更に高いジメチルアミノ基を導入した触媒では立体選択性が低下したことから、ピリジン環上の置換基は適度な電子供与能が必要であることが判明した。

③不斉 Diels-Alder 反応に最適な触媒構造が見出せたので、本触媒を用いて基質一般性の検討を行った。置換基を有するアミドジエンを用いて反応を行なったところ、いずれの場合においても高い収率、立体選択的に目的の環化体を与えることに成功した。4 位に置換基を有するアミドジエンを用いた反応では 2 つの炭素-炭素結合を形成すると共に、4 連続不斉中心を高エナンチオ、ジアステレオ選択的に反応を進行させており、非常に高効率な反応といえる。また、*N*-無置換のマレイミドのみならず、窒素上に置換基を有していても本触媒反応が円滑に進行することがわかった。さらに、ジエノフィルとしてベンゾキノン類を本触媒系に適用したところ、98% ee という非常に高いエナンチオ選択性にて目的の光学活性テトラヒドロナフタレン骨格を得ることに成功し、基質一般性の高さを示すことができた。

以上、カチオン性複素環を利用した触媒開発研究を行い、二座配位型キラルプレンステッド酸の合成に成功した。本触媒は 1-アミドジエンとマレイミド類との不斉 Diels-Alder 反応において有効であり、高収率、高立体選択的に目的の環化反応を進行させることを明らかにした。これまで *N*-無置換マレイミドを用いた高エナンチオ選択的 Diels-Alder 反応の報告例はなく、我々が開発した触媒は従来困難であった反応を可能にすることができたということが特筆すべき点である。今後は、今回得られた知見をもとに新規触媒および反応の開発を行っていく予定である。

## 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 2 件)

- (1) Y. Nishikawa, S. Nakano, Y. Tahira, K. Terazawa, K. Yamazaki, O. Hara: Chiral Pyridinium Phosphoramidate as a Dual Brønsted Acid Catalyst for Enantioselective Diels-Alder Reaction. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2004-2007, 査読有, DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00608
- (2) Y. Nishikawa, S. Kimura, Y. Kato, N. Yamazaki, O. Hara: Pd(II)-Catalyzed Allylic C-H Amination for the Preparation of 1,2- and 1,3-Cyclic Ureas. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 888-891, 査読有, DOI: 10.1021/o15037453.

[学会発表] (計 7 件)

- (1) 西川泰弘、濱本裕太、佐藤里佳、野本万里名、原 脩：キラルピリジルリン酸アミド触媒を用いる不斉プロモラクトン化反応の開発，日本薬学会第 136 年会，2016 年 3 月 28 日，パシフィコ横浜（神奈川県・横浜市）。
- (2) K. Matsuda, Y. Nishikawa, N. Ukai, H. Nakamura, W. Adachi, R. Sato, S. Moriguchi, O. Hara: Tetraethylorthosilicate as a Mild Dehydrating Reagent for the Synthesis of N-Formamides with Formic acid. The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACFCHEM 2015), Dec. 19, 2015, Honolulu (USA).
- (3) 西川泰弘、山崎 研、野本万里名、中野佐紀、田平 優、寺澤可奈子、原 脩：二座配位型キラルプレステッド酸触媒の開発と不斉合成への応用，第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム，2015 年 10 月 27 日，近畿大学（大阪府・大阪市）。
- (4) 西川泰弘、野本万里名、濱本裕太、原脩：キラルピリジルリン酸アミド触媒による不斉プロモラクトン化反応の開発，第 61 回日本薬学会東海支部大会，2015 年 7 月 4 日，名古屋市立大学（愛知県・名古屋市）。
- (5) 西川泰弘、中野佐紀、田平 優、寺澤可奈子、山崎 研、原 脩：二座配位型キラルプレステッド酸触媒による不斉 Diels-Alder 反応の開発，第 45 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会，2014 年 11 月 30 日，中部大学（愛知県・春日井市）。
- (6) 西川泰弘、中野佐紀、田平 優、寺澤可奈子、山崎 研、原 脩：二座配位型キラルプレステッド酸触媒による不斉 Diels-Alder 反応の開発，第 40 回反応と合成の進歩シンポジウム，2014 年 11 月

11 日，東北大学（宮城県・仙台市）。

- (7) 西川泰弘、鶴飼紀充、中村英嗣、安達若菜、原 脩：Si(OEt)<sub>4</sub>を用いる温和な N-ホルミル化反応の開発，第 60 回日本薬学会東海支部大会，2014 年 7 月 5 日，鈴鹿医療科学大（三重県・鈴鹿市）。

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称：キラルピリジニウムリン酸アミド及びその利用

発明者：西川泰弘、原脩

権利者：名城大学

種類：出願

番号：JP 2014228356

出願年月日：2014 年 11 月 10 日

国内外の別：国内

[その他]

ホームページ等

<http://lab-fmc-meijo.jimdo.com>

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

西川泰弘 (NISHIKAWA Yasuhiro)

名城大学・薬学部・助教

研究者番号：20633580

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし