

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 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：26860018

研究課題名(和文)テトラシアノシクロペンタジエニドを特徴とする万能型不斉触媒の開発

研究課題名(英文)Chiral tetracyanocyclopentadienides for catalytic asymmetric reactions

研究代表者

坂井 健男 (Sakai, Takeo)

名城大学・薬学部・助教

研究者番号：90583873

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：超強酸共役塩基の一種テトラシアノシクロペンタジエニド類に、不斉補助基としてビナフチル骨格を導入した不斉アニオンの合成を行った。向山アルドール反応やイソキノリニウム塩への付加反応に対し触媒活性を有し、わずかながらではあるが不斉誘起が起こることも見出した。また、合成したエステル結合をもつ不斉アニオンにおいて、通常わずかな回転障壁しか持たないアリアルエステル類のC(Ar)-O結合を不斉軸とする回転異性体を室温、NMRで観測し、その回転障壁を算出した。

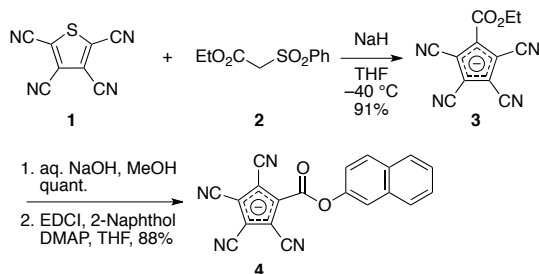
研究成果の概要(英文)：Tetracyanocyclopentadienides having chiral binaphthyl auxiliaries has been developed as a new class of asymmetric superacid conjugate bases. The sodium tetracyanocyclopentadienides had a catalytic activity for a Mukaiyama aldol reaction and an addition reaction on acyl isoquinolinium salts, in which the reaction products had a few enantiomeric excess. In the chiral anions having an ester linker, two rotamers around C(Ar)-O bond in an aryl ester were observed at room temperature, that is a rare phenomenon for aryl esters. The rotation barriers were measured with a line-shape analysis on VT-NMR.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機化学 超強酸共役塩基 テトラシアノシクロペンタジエニド 酸触媒 回転異性体

1. 研究開始当初の背景

超強酸共役塩基は、アニオンとして高い安定性を誇るため、カチオン性のルイス酸や有機触媒などに広く用いられている。ClO₄⁻アニオンやBF₄⁻アニオンなどがあり、通常はアニオンとして安定に存在し、その他に機能を持たないのが一般的である。そこで、我々は、特色有る超強酸共役塩基の開発を目指し、超強酸共役塩基の一つであるテトラシアノシクロペンタジエニドアニオン類(C₅R(CN)₄⁻)に着目して研究を展開している。そして、テトラシアノチオフェン**1**とスルホン類から効率的に合成する独自の手法を確立している(Scheme 1)。例えば、スルホン**2**を用いた反応では、エトキシカルボニル基を有する**3**が高収率で得られる。また、エチルエステル部位を加水分解して得られるカルボン酸をEDCI 縮合させて別のエステルへと変換するなどの官能基変換も可能である。



Scheme 1

2. 研究の目的

本研究では、未だ物性や触媒活性など未知な部分が多いテトラシアノシクロペンタジエニド類を不斉触媒として応用することを目的に研究を展開した。まず、①テトラシアノシクロペンタジエニド類を用いた触媒反応を開発しその活性を評価することを目標に、水-ジクロロメタンにおける2相系反応での触媒活性、ルイス酸としての触媒活性、イソキノリニウム塩への付加反応における触媒活性などの評価を行った。そして②超強酸共役塩基から、立体選択性を制御するという試みを実現するために、不斉補助基としてBinaphthyl骨格を持つテトラシアノシクロペンタジエニド類の合成を行い、不斉反応への展開の試みを行った。また、③合成したBinaphthyl骨格を持つ超強酸共役塩基にアールエステルのC_{Ar}-O結合を回転軸とするロータマーが室温でも発現していることを発見し、その回転障壁の測定を行った。

3. 研究の方法

<CH₂Cl₂-水の2相系における加水分解反応>

塩酸-ジクロロメタンの2相系においてC₅R(CN)₄⁻類がTBSメンチルエーテルの脱TBS化反応を触媒的に加速させる。そこで、そのメカニズムとして、ヒドロニウム塩のジクロロメタン層への溶解性が増加していることを直接証明するため、直角U字管を用い

た実験により実証することにした。すなわち、直角U字管にジクロロメタンを入れ、phase Aおよびphase Bに塩酸または水を、両相が混合しないように慎重に入れ、片方のphase Aのみに、C₅Ph(CN)₄塩を加えた。そして、相界面を攪拌し、phase BへのC₅Ph(CN)₄⁻イオンおよびH₃O⁺イオンの移動をHPLCおよびpHメーターでそれぞれ確認した(Figure 1)。

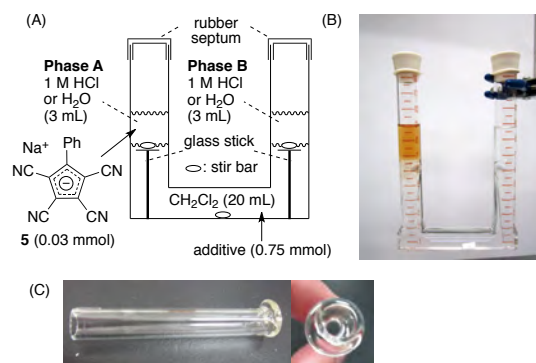
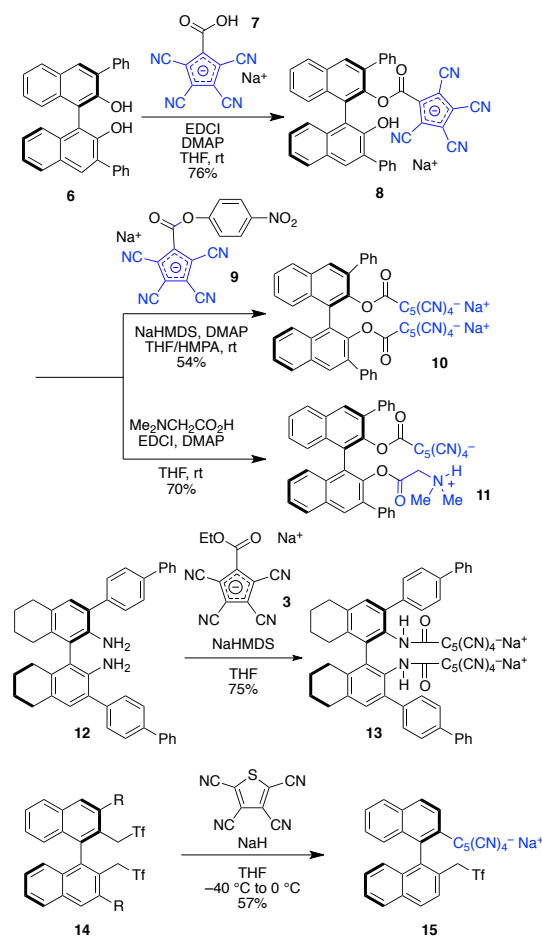


Figure 1

<Binaphthyl骨格を有するテトラシアノシクロペンタジエニド類の合成について>



Scheme 2

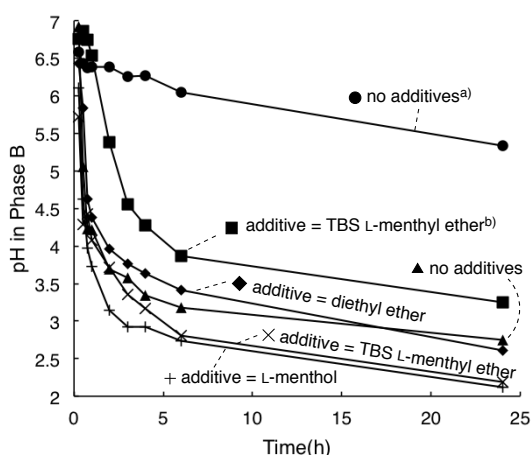
不斉反応への展開のために、ビナフチル骨格を持つ光学活性なテトラシアノシクロペンタジエニド塩の合成をおこなった。BINOL**6**とカルボン酸**7**からエステル**8**を、さらに、

4-ニトロフェニルエステル **9** と塩基性条件下反応させて、ジエステル型触媒 **10** を、ジメチルグリシンと EDCI 縮合させて双性イオン **11** を、ジアミン **12** との反応ではジアミド型触媒 **13** を、ビス(トリフルオロメチルスルホン) **14** からは直接ビナフチル骨格に $C_5(CN)_4$ アニオンが連結した **15** をそれぞれ合成した (Scheme 2)。

4. 研究成果

< $C_5R(CN)_4$ アニオンによる H_3O^+ カチオンの有機溶媒への溶解性向上に関する評価>

方法欄の直角 U 字管を用いて、A 相には塩酸と $C_5Ph(CN)_4$ 塩、B 相には水を加えて、ヒドロニウムカチオン移動を確認するため B 相の pH を確認した。すると、全く additive を加えなかったときは、pH の低下がゆっくりだったのに対し、 $C_5Ph(CN)_4$ 塩を加えたときは大幅に pH の低下速度が向上した。また、さらに L-menthol やそのシリルエノールエーテルまで加えたときには、さらに反応速度の上昇が見られた (Figure 2)。また、同様に A, B 両相に塩酸を用いて、 $C_5Ph(CN)_4$ 塩を A 相に加えた後に、HPLC を用いて相間移動を確認したところ、脂溶性の高いエーテルやアルコールを添加したときに $C_5Ph(CN)_4$ 塩が移動することが確認された。この結果より、 $C_5Ph(CN)_4$ 塩がヒドロニウムカチオンと塩を形成することで脂溶性が向上し、これが有機層に溶け込むことで反応性を向上させるという機構を立証することに成功した。



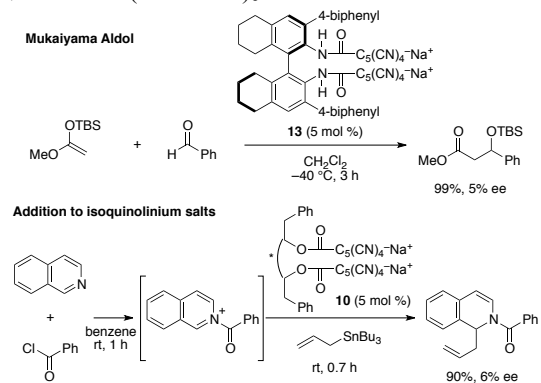
a) $Na[C_5Ph(CN)_4]$ (**5**) was not added in phase A. b) $NaBF_4$ was used instead of **5**.

Figure 2.

<不斉反応への試みについて：イソキノリニウム塩への付加反応と向山アルドール反応>

上記の知見を生かしつつ、合成したテトラシアノシクロペンタジエニド類を用いた更なる触媒活性を探索したところ、ルイス酸として向山アルドール反応を加速することが明らかになった。また、ベンゼン中でイソキノリンと塩化アシルを反応させて生じるアシルイソキノリニウム塩について、テトラシアノシクロペンタジエニド類を添加するこ

とで、塩交換を通じて溶解性が向上し、この塩への付加反応について反応加速があることが明らかになった。そこで、これらの反応において、合成したキラルテトラシアノシクロペンタジエニド類を用いた不斉反応を試みた。現在のところ、いまだ 5% ee、6% ee と不十分な不斉収率しか得られていないが、わずかながらも不斉誘起が起こることが確認された (Scheme 3)。



Scheme 3

<BINOL エステル類の $C_{Ar}-O$ 結合回転障壁>

合成した **8** は室温では 2 つ異性体に分かれており、DMSO 中、昇温すると 125 °C で単一の化合物を示すスペクトルへと変化した (Figure 4)。そこで、ピークが融合する温度付近において線形解析を行ったところ、回転障壁が 17.2 kcal/mol と算出された。また、ビナフチル 3,3'位を Ph 基から Me 基に置き換えた基質にて、DFT 計算(B3LYP/6-31G+(d,p) level of theory にて)を行ったところ、エステルの $C_{Ar}-O$ 結合を不斉軸とする二つの回転異性体が算出され、計算による回転障壁と実測値も近い値を示した (Figure 4)。詳細な置換基効果などは現在検討しているところである。

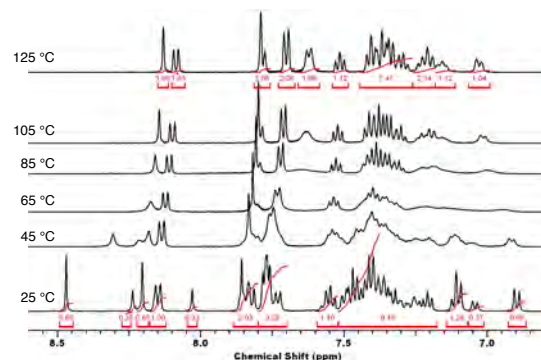


Figure 3

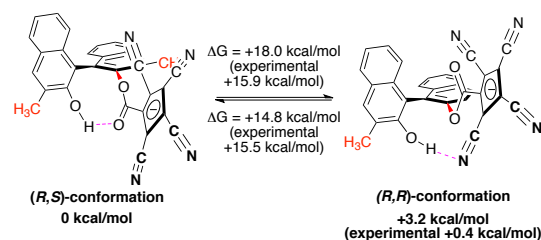


Figure 4

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

1. Total Synthesis of Brevisamide Using an Oxiranyl Anion Strategy.
Takeo Sakai, Ayumi Fukuta, Kumiko Nakamura, Masato Nakano, Yuji Mori, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3799–3808. (査読有)
2. Acceleration of Acid-Catalyzed Hydrolysis in a Biphasic System by Sodium Tetracyanocyclopentadienides, Takeo Sakai, Mariko Bito, Makoto Itakura, Honami Sato, Yuji Mori, *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *64*, 930–934. (査読有)
3. Total Synthesis of Gymnocin-A.
Takeo Sakai, Shingo Matsushita, Shogo Arakawa, Koichi Mori, Miki Tanimoto, Akihiro Tokumasu, Tatsuji Yoshida, Yuji Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14513–14516. (査読有)
DOI: 10.1021/jacs.5b10082
4. Synthetic Study of Gymnocin-A: Synthesis of the ABC Ring Fragment.
Takeo Sakai, Shingo Matsushita, Shogo Arakawa, Atsuko Kawai, Yuji Mori, *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 6557–6560. (査読有)
DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.10.014

〔学会発表〕(計 31 件)

1. 尾本弓実、波多野良紀、加藤翔大、西脇萌里、坂井健男、森 裕二：Gymnocin-B の合成研究—GHI フラグメントの合成
日本薬学会第 136 年会（横浜）平成 28 年 3 月 29 日
2. 石原 葵、青山佳代、坂井健男、森 裕二：Gymnocin-A 全合成ルートの改良—FGH フラグメントと KLMN フラグメントのダイバージェント合成—
日本薬学会第 136 年会（横浜）平成 28 年 3 月 28 日
3. 福田愛弓、中村くみこ、中野雅人、笠井聡美、坂井健男、森 裕二：Brevisamide の全合成
日本薬学会第 136 年会（横浜）平成 28 年 3 月 28 日
4. 秦 光平、石橋廉司、高澤圭輔、豊田亜里紗、坂井健男、森 裕二：Gymnocin-B の合成研究—ABCD フラグメントの合成研究—
日本薬学会第 136 年会（横浜）平成 28 年 3 月 28 日
5. Takeo Sakai, Shingo Matsushita, Shogo Arakawa, Koichi Mori, Miki Tanimoto, Akihiro Tokumasu, Tatsuji Yoshida, Yuji Mori: Synthetic study of gymnocin-A using an oxiranyl anion strategy.
The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2015)

(Hawai, USA) Dec. 19, 2015

6. Mikinori Yamamoto, Yoshinori Hadano, Shota Kato, Takeo Sakai, Yuji Mori: Synthesis of the GHI-fragment of gymnocin-B.
The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2015)
(Hawai, USA) Dec. 16, 2015
7. Hideaki Sakakibara, Kohei Hata, Atsuko Kawai, Renji Ishibashi, Takeo Sakai, Yuji Mori: Synthetic study of the ABCD fragment of gymnocin-B.
The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2015)
(Hawai, USA) Dec. 16, 2015
8. Ayumi Fukuta, Kumiko Nakamura, Masato Nakano, Keiko Kuroyanagi, Takeo Sakai, Yuji Mori: Formal total synthesis of brevisamide using an oxiranyl anion strategy.
The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2015)
(Hawai, USA) Dec. 16, 2015
9. Junpei Matsuoka, Takeo Sakai, Yuji Mori: Synthesis of tetracyanocyclopentadienide salts featuring a chiral BINOL auxiliary.
The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2015)
(Hawai, USA) Dec. 16, 2015
10. 福田愛弓、中村くみこ、中野雅人、坂井健男、森 裕二：オキシラニルアニオン法を用いた Brevisamide の全合成
第 46 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会（春日井）平成 27 年 10 月 8 日
11. 石原 葵、青山佳代、坂井健男、森 裕二：Gymnocin-A の FGH 環及び KLMN 環フラグメントのダイバージェント合成
第 46 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会（春日井）平成 27 年 10 月 8 日
12. 松岡純平、服部真依、多田朱里、坂井健男、森 裕二：ピナフチル骨格を有する不斉テトラシアノシクロペンタジエニド塩の合成と反応への応用
第 46 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会（春日井）平成 27 年 10 月 8 日
13. 坂井健男、松下真吾、荒川正悟、森 巧一、谷本美樹、徳升晃大、吉田達司、森 裕二：Gymnocin-A の全合成
第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム（大阪）平成 27 年 10 月 26 日
14. 坂井健男、松下真吾、荒川正悟、森 巧一、谷本美樹、徳升晃大、吉田達司、森 裕二：Gymnocin-A の収束的全合成
第 57 回天然有機化合物討論会（横浜）平成 27 年 9 月 10 日

15. Shota Kato, Yoshinori Hadano, Takeo Sakai, Yuji Mori : Synthesis of the GHI Fragment of Gymnocin-B.
The 3rd International Symposium on Process Chemistry (Kyoto) July 15, 2015
16. Mai Hattori, Akari Tada, Junpei Matsuoka, Takeo Sakai, Yuji Mori : Addition Reaction to Isoquinolium Salts Catalyzed by Tetracyanocyclopentadienides.
The 3rd International Symposium on Process Chemistry (Kyoto) July 15, 2015
17. 波多野良紀、加藤翔大、坂井健男、森 裕二 : Gymnocin-B の GHI フラグメントの合成
第 61 回日本薬学会東海支部総会・大会 (名古屋) 平成 27 年 7 月 4 日
18. 石原 葵、青山佳代、坂井健男、森 裕二 : Gymnocin-A の FGH 環および KLMN 環フラグメントのダイバジェント合成に向けて
第 61 回日本薬学会東海支部総会・大会 (名古屋) 平成 27 年 7 月 4 日
19. 多田朱里、服部真依、松岡純平、坂井健男、森 裕二 : テトラシアノシクロペンタジエニル塩を触媒とするイソキノリウムカチオンへの求核付加反応
第 61 回日本薬学会東海支部総会・大会 (名古屋) 平成 27 年 7 月 4 日
20. 坂井健男、松下真吾、荒川正悟、森 巧一、谷本美樹、徳升晃大、吉田達司、森 裕二 : Gymnocin-A の収束的合成研究
第 61 回日本薬学会東海支部総会・大会 (名古屋) 平成 27 年 7 月 4 日
21. 坂井 健男、松下真吾、荒川正悟、森 巧一、谷本美樹、徳升晃大、吉田達司、森 裕二 : オキシラニルアニオン法を基盤とした Gymnocin-A の全合成研究
第 107 回有機合成シンポジウム (東京) 平成 27 年 6 月 10 日
22. 加藤翔大、波多野良紀、坂井健男、森 裕二 : Gymnocin-B の GHI 環フラグメントの合成研究
日本薬学会第 135 年会 (神戸) 平成 27 年 3 月 27 日
23. 板倉真言、佐藤穂奈美、尾藤真梨子、松岡純平、坂井健男、森 裕二 : テトラシアノシクロペンタジエニル塩による塩酸—ジクロロメタン二層系中での反応加速
日本薬学会第 135 年会 (神戸) 平成 27 年 3 月 27 日
24. 中村くみ子、福田愛弓、中野雅人、畔柳慶子、坂井健男、森 裕二 : オキシラニルアニオン法を用いた Brevisamide の形式的全合成
日本薬学会第 135 年会 (神戸) 平成 27 年 3 月 27 日
25. 坂井健男、徳升晃大、谷本美樹、吉田達司、森 裕二 : Gymnocin-A の FGHIJKLMN 環フラグメントの合成

日本薬学会第 135 年会 (神戸) 平成 27 年 3 月 26 日

26. 坂井健男、松岡純平、板倉真言、長尾芳大、中村友紀、森 裕二 : 超強酸共役塩基 C5(CN)4 アニオンを特徴とした触媒開発
第 45 回 中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (春日井) 平成 26 年 11 月 29 日
27. 坂井 健男、松下真吾、徳升晃大、河合敦子、荒川正悟、吉田達司、谷本美樹、森 裕二 : オキシラニルアニオン法を用いた Gymnocin-A の収束的全合成研究
第 40 回反応と合成の進歩シンポジウム (仙台) 平成 26 年 11 月 10 日
28. 松岡純平、坂井健男、森 裕二 : 超強酸共役塩基 C5(CN)4 アニオンを特徴とする新規不斉ルイス酸の開発
日本プロセス化学会 2014 サマーシンポジウム (東京) 平成 26 年 7 月 31 日
29. 荒川正悟、松下真吾、河合敦子、坂井健男、森 裕二 : Gymnocin-A の全合成研究—ABC フラグメントの合成—
第 60 回 (平成 26 年度) 日本薬学会東海支部大会 (鈴鹿) 平成 26 年 7 月 5 日
30. 吉田達司、森 巧一、徳升晃大、坂井健男、森 裕二 : Gymnocin-A の全合成研究—FGH フラグメントの合成—
第 60 回 (平成 26 年度) 日本薬学会東海支部大会 (鈴鹿) 平成 26 年 7 月 5 日
31. 長尾芳大、中村友紀、坂井健男、森 裕二 : 人型構造を持つ強酸共役塩基アンモニウム塩の合成と反応
第 60 回 (平成 26 年度) 日本薬学会東海支部大会 (鈴鹿) 平成 26 年 7 月 5 日

[その他]

ホームページ等

http://www-yaku.meijo-u.ac.jp/Research/Laboratory/mol_des/MoriLab/Top_Page.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

坂井 健男 (SAKAI, Takeo)

名城大学・薬学部・助教

研究者番号 : 90583873