

博士論文

環状エノンとエチレンとの[2+2]光付加環化反応における  
メンチル骨格を用いた立体制御に関する研究

柳澤 祐樹

奈良先端科学技術大学院大学

物質創成科学研究科

2014年3月

## 目次

略語表

### 第1章 緒言 3-15

- 1-1 光化学反応 3-
- 1-2. 光反応における電子の動き 4-
- 1-3. 代表的な光反応の例 6-
- 1-4 [2+2]光付加環化反応 9-
- 1-5 メンチル補助基を用いたジアステレオ選択的  
[2+2]光付加環化反応とその不斉発現機構 11-

参考文献

### 第2章 シルセスキオキサン担持型メントール補助基を用いた ジアステレオ選択的[2+2]光付加環化反応 16-42

- 2-1 序論 16-
- 2-2 シルセスキオキサン担持型メンチル補助基の合成 19-
- 2-3 ジアステレオ選択的[2+2]光付加環化反応への適応 22-
  - 2-3-1 生成物の de 値の決定方法と絶対立体配置の決定
  - 2-3-2 ジアステレオ選択性の評価
  - 2-3-2 分光学的考察
- 2-4 小括 27-
- 2-5 実験項 28-

参考文献

### 第3章 キラルテンプレート法によるエナンチオ選択的[2+2]光付加環化反応 43-91

- 3-1 序論 43-
- 3-2 水素結合型キラルテンプレート 46-
  - 3-2-1 エナンチオ選択性の評価
  - 3-2-2 分光学的考察
- 3-3 酸-塩基相互作用型キラルテンプレート 52-
  - 3-3-1 エナンチオ選択性の評価
  - 3-3-2 分光学的考察
  - 3-3-3 波長効果
- 3-4. 錯体構造の考察 67-
- 3-5. 今後の展望 74-
- 3-6. 小括 75-
- 3-7. 実験項 76-

参考文献

### 第4章 総括 92-94

業績一覧 95-96

謝辞 97

## 略語表

Ac	Acetyl
acac	acetylacetonate
Ar	aryl
aq.	aqueous or water solution
Bu	buthyl
CD	circular dichroism
conv.	conversion
Cy	cyclohexyl
<i>de</i>	diastereomeric excess
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DFT	density functional theory
DIBAL-H	diisobutylaluminium hydride
DIPC	N,N'-diisopropylcarbodiimide
DMAP	N,N-dimethyl-4-aminopyridine
DMSO	dimethyl sulfoxide
DMF	N,N-dimethylformamide
vds	1,3-divinyl-1,1,3,3-tetramethyldisiloxane
EI	electron ionization
ESI	electrospray ionization
<i>ee</i>	enantiomeric excess
<i>ent</i>	enantiomer
Et	ethyl
GC	gas chromatography
h	hour
<i>hν</i>	irradiation with light
IR	infrared spectroscopy
MALDI	Matrix Assisted Laser Desorption / Ionization
MCH	methylcyclohexane
Me	methyl
MMFF	merck molecular force field
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear overhauser effect
OR	optical rotation
Ph	phenyl
ppm	parts per million

Pr	propyl
Py	pyridine
<i>rac</i>	racemic
rt	room temperature
SQ	silsesquioxane
T	tempratuar
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
TOFMS	Time of Flight Mass Spectrometry
UV	ultraviolet

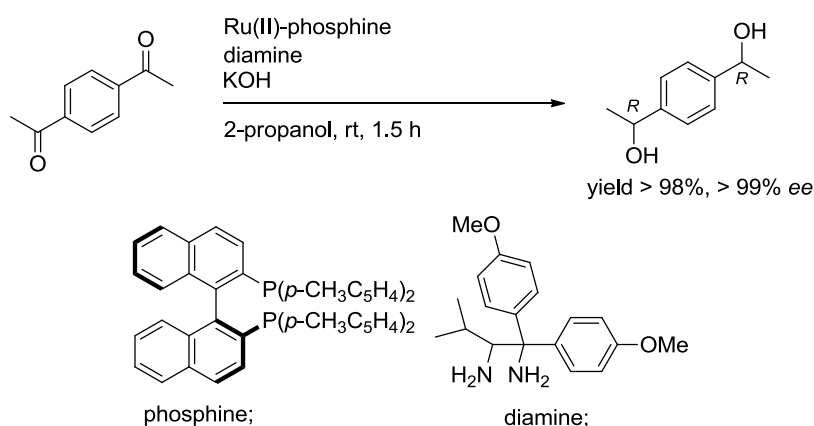
## 緒言

### 1-1. 光化学反応

光反応とは光エネルギーを反応の駆動力とした励起状態を経る化学反応である。そのため高いエネルギー注入が可能であり、基底状態と異なる電子状態の励起種を経由して複雑な骨格を構築することが可能である。また発色団・助色団が光を吸収することによってのみ反応が進行するため、基質一般性が高く、中性条件、幅広い温度範囲で行うことができる。よって熱反応でしばしば起こる、酸や塩基または高温条件で進行してしまう望まない部位での副反応を抑制することが可能である。さらに、活性試薬等が必要ないため、反応に用いた全ての元素が目的生成物に取り込まれ、原子効率が低い環境負荷の小さな反応である。光反応はこのような特異な性質を有しているため、熱反応と相補的な化学反応として注目を集めている (Table 1-1)。<sup>1</sup> しかしながら、励起状態にある活性種は著しく反応性が高く、しかも短寿命であることから位置や立体の制御が困難であるという問題を有している。そのため魅力的な反応であるにも関わらず、有機金属触媒等を用いた不斉熱反応が 99% 以上で進行し (Scheme 1-1)<sup>1</sup>、すでに工業的に実用化されていることに比べると不斉光反応は合成化学的には遅れをとっているのが現状である。

Table 1-1. Comparison between thermal reaction and photoreaction

thermal reaction	entry	photo reaction
<b>thermal energy</b> (20-30 kcal/mol)	driving force (activation energy)	<b>photo energy</b> (50-80 kcal/mol)
• <b>acidic</b> condition • <b>basic</b> condition	(reaction condition) pH	<b>neutral</b> condition
• <b>difficult</b> at <b>low</b> temperature • <b>side reaction</b> may occur at <b>high</b> temperature	temperature	<b>wide range</b> of temperature
activating reagent may remain as a <b>waste</b>	atom economy	<b>all atoms involved in product</b>
<b>high</b>	regio-, stereo- selectivity	<b>low</b>



Scheme 1-1. Enantioselective hydrogenation of aromatic ketone using Ru catalyst.

## 1-2. 光反応における電子の動き

通常の状態（基底状態）の有機分子の電子は結合に寄与している結合性軌道や、結合に直接関与していない非結合性軌道に存在している。分子が光を吸収すると、これらの軌道から結合生成に寄与しないエネルギー順位の高い反結合性軌道に電子がジャンプし励起状態となる。なお結合性軌道の最もエネルギーの高い軌道を最高被占有軌道（highest occupied molecular orbital, HOMO）といい、反結合性軌道の最低のエネルギーの軌道を最低空軌道（lowest unoccupied molecular orbital, LUMO）という。基底状態から励起状態への電子の遷移は、どの軌道からどの軌道に遷移したかによって区別され、電子遷移に必要なエネルギーが大きいものから順に $\sigma\text{-}\sigma^*$ 、 $n\text{-}\sigma^*$ 、 $\pi\text{-}\pi^*$ 、 $n\text{-}\pi^*$ 遷移の四つのモードに区別される（Figure 1-1）。有機化合物を対象とした光化学では、 $\pi\text{-}\pi^*$ 遷移と $n\text{-}\pi^*$ 遷移が多い。また一般的に $\pi\text{-}\pi^*$ 遷移はモル吸光係数( $\epsilon / \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ )が1000以上であるのに対し、 $n\text{-}\pi^*$ 遷移では $\epsilon$ が100以下である。 $\epsilon$ は電子遷移のしやすさの尺度であるため、 $\epsilon$ の大きな $\pi\text{-}\pi^*$ 遷移の方が $n\text{-}\pi^*$ 遷移よりも起こりやすい。一方、励起寿命は $n\text{-}\pi^*$ 遷移の方が長いいため反応が起こる確立が高くなるという性質がある（Table 1-2）。

2

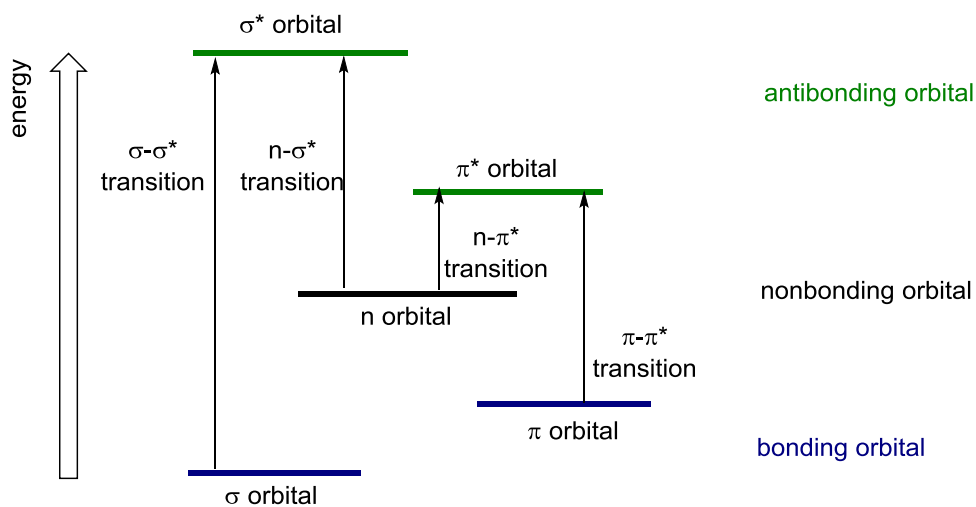


Figure 1-1. A qualitative state energy diagram.

Table 1-2. Comparison between  $\pi$ - $\pi^*$  and  $n$ - $\pi^*$

entry	$\pi$ - $\pi^*$	$n$ - $\pi^*$
absorptivity / $\epsilon$	> 1000	< 100
excited state lifetime / sec	$10^{-9} \sim 10^{-7}$	> $10^{-6}$

また電子はパウリの排他原理に従い「スピン量子数を含んだ四種類の量子数（主、方位、磁気、スピン）で決まる一つの電子状態は、一個の電子しかとりえない」ため、一般に偶数の電子を持っている有機分子の全ての電子はスピンの方向が逆平行の対をつくっている。このように、全ての電子が逆平行で対ができていない状態を一重項(S)状態という。これに対して、スピンの方向が同方向の対ができていない状態を三重項(T)状態という。一重項状態と三重項状態を比較したとき、一般的に一重項状態は三重項状態よりエネルギー準位が高く寿命も短いことが知られている (Table 1-3)。<sup>2</sup>

Table 1-3. Comparison between singlet state and triplet state

entry	singlet state / S	triplet state / T
energy	singlet > triplet	
life time / sec	$10^{-5} \sim 10^{-9}$	$10^{-3} \sim 10^{-5}$

励起された分子は、このエネルギーを、1) 光として放出する、2) 熱として放出する、3) 化学反応を起こす、の何れかの方法で消費する。エネルギー消費過程を示すヤブロンスキー図を示す (Figure 1-2)。分子が光を吸収すると (経路 a) 励起一重項状態になる。その後、化学反応を起こす経路が b で示される。一方、

蛍光を放射して基底状態に戻る経路が  $c$  である。また経路  $d$  は、励起一重項から電子スピンを伴う項間交差を経て、励起三重項になる過程である。その後、励起三重項から反応が進行する経路が  $e$  で示されており、リン光放射して基底状態に戻る経路が  $f$  である。また励起一重項および励起三重項から熱としてエネルギーを放出する経路  $g$  が無輻射失活である。<sup>2</sup>

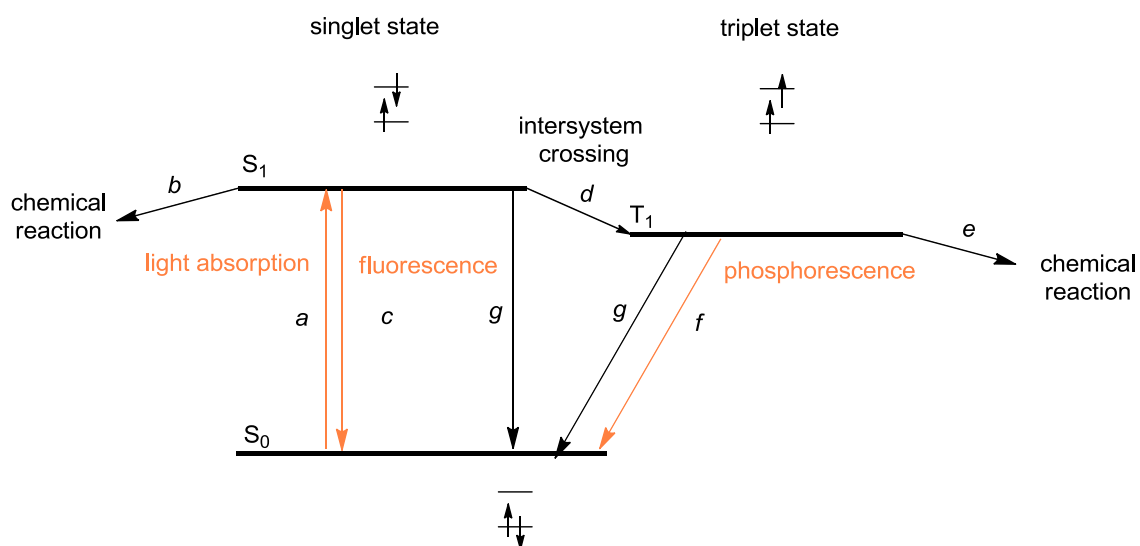
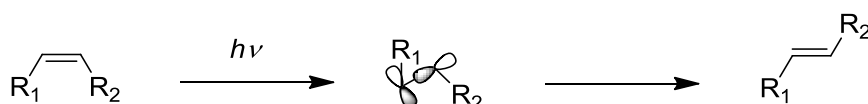


Figure 1-2. Jablonski diagram.

### 1-3. 代表的な光反応の例

#### a) *cis-trans* 光異性化反応

一般的に二重結合の回転は熱反応では起こらないが、オレフィンに光を照射すると  $\pi-\pi^*$  遷移により、 $\pi$  結合が反結合的になり自由回転が可能になる。この反応は励起三重項状態のみで進行する。励起三重項状態では  $\pi$  結合がねじれた状態が最もエネルギーが低い。そのため三重項状態に励起されたオレフィンはねじれ状態を経由して異性化する (Scheme 1-2)。<sup>3</sup>



Scheme 1-2. *cis-trans* Isomerization.

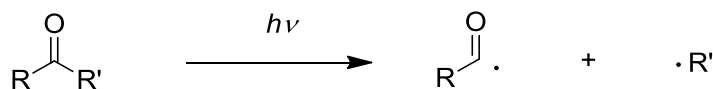


## b) Norrish 反応

Norrish 反応はカルボニルの光吸収により進行する  $n-\pi^*$ 遷移を経た光開裂反応である。<sup>4</sup> アシルラジカルに開裂するものを I 型、 $\gamma$ -水素引き抜きを伴う開裂を II 型という。

### I 型)

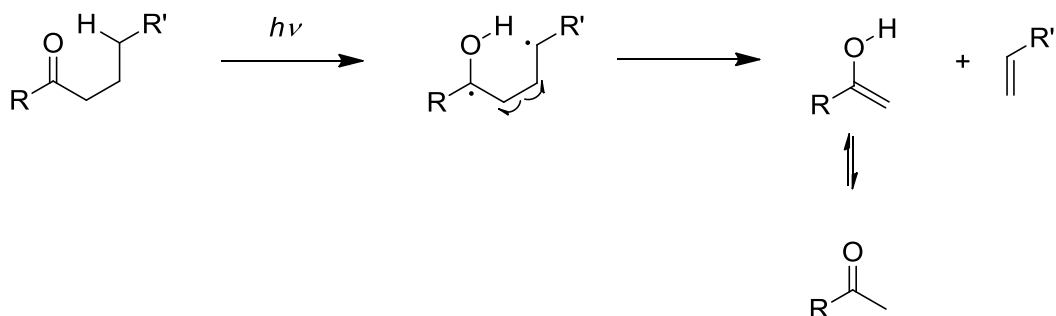
Norrish I 型ではカルボニルが光照射を受け、カルボニル炭素と、 $\alpha$ 炭素または水素 ( $R'=H$ ) とのホモ開裂が起き、二つのラジカル種が形成される (Scheme1-3)。



Scheme 1-3. Norrish type I reaction.

### II 型)

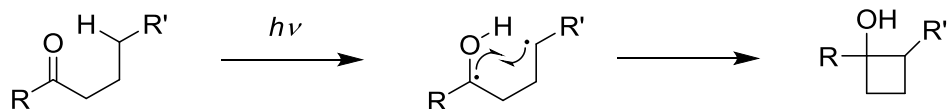
ケトンが光照射を受け、カルボニル基の酸素がラジカル的に $\gamma$ 位の水素を引き抜いてビラジカルを与える。このビラジカルから更に $\alpha$ 位と $\beta$ 位の炭素-炭素結合がラジカル的に開裂しエノールとオレフィンに変換される。またエノールは速やかにケトンに異性化する (Scheme 1-4)。



Scheme 1-4. Norrish type II reaction.

## c) Norrish-Yang 反応

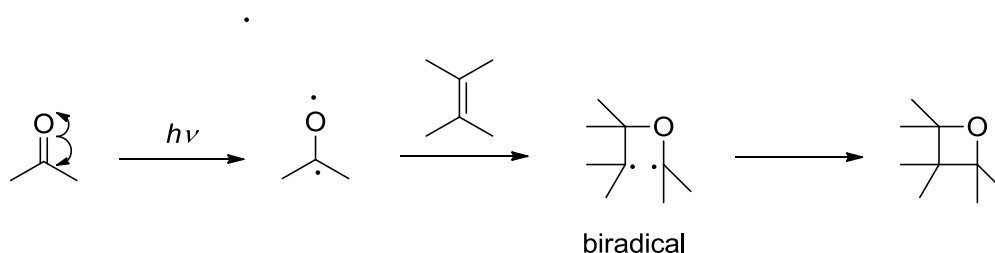
ケトンが光照射を受け、カルボニル基の酸素がラジカル的に $\gamma$ 位の水素を引き抜いてビラジカルを与える。形成された 1,4-ビラジカルがカップリングして四員環化合物を与える (Scheme 1-5)。<sup>5</sup>



Scheme 1-5. Norrish-Yang reaction.

d) Paternó-Büchi 反応

カルボニルとアルケンから四員環のオキセタンを合成する反応である。カルボニルが光吸収することで  $n-\pi^*$  励起する。その後、項間交差によって励起三重項状態が生じラジカル付加反応が進行する。経由するビラジカル中間体の安定性が生成物の構造を決める (Scheme 1-6)。<sup>6</sup>

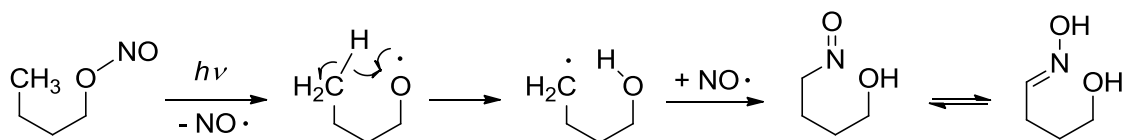


Scheme 1-6. Paternó-Büchi Reaction.

e) Barton 反応

亜硝酸のアルキルエステルの照射により、NO 基が酸素上から  $\delta$  位の炭素に転位し、ニトロソ化合物あるいは互変異性体のオキシムに変換される反応。照射によりまず O-N 結合がホモ開裂し酸素ラジカルと一酸化窒素ラジカルを形成する。その後、酸素ラジカルが  $\delta$  位の水素ラジカルを引き抜いて炭素ラジカルを発生させ、その炭素が一酸化炭素と再結合して生成物を与える (Scheme 1-7)。

7



Scheme 1-7. Barton reaction.

## 1-4 [2+2]光付加環化反応

数ある光化学反応の中でも[2+2]光付加環化反応は、熱反応では構築困難な四員環化合物を一段階で効率よく合成することができるため、非常に有用な反応であり、反応機構はペリ環状反応機構とラジカル反応機構がともに提唱されている(Scheme 1-8)。ペリ環状反応機構は協奏的な反応であるため、この場合は *syn* 付加体の生成物のみが得られる。一方、ラジカル反応機構で進行する場合は種々の立体の異性体を得られる。

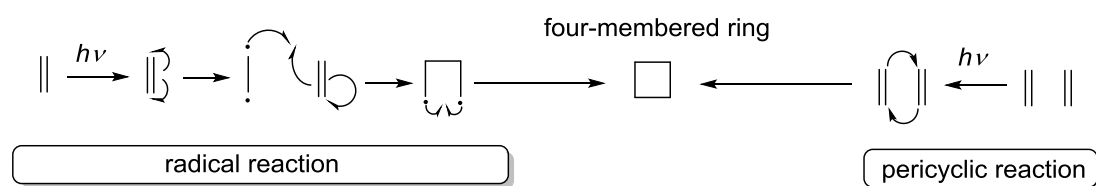


Figure 1-8. Mechanism of [2+2] photocycloaddition

この四員環化合物は、大きな歪みエネルギーを有しているため、そのエネルギーの解放を駆動力として様々な骨格変換反応を行うことができる。そのため有用な合成前駆体として需要が高い (Figure 1-3)。<sup>8</sup>

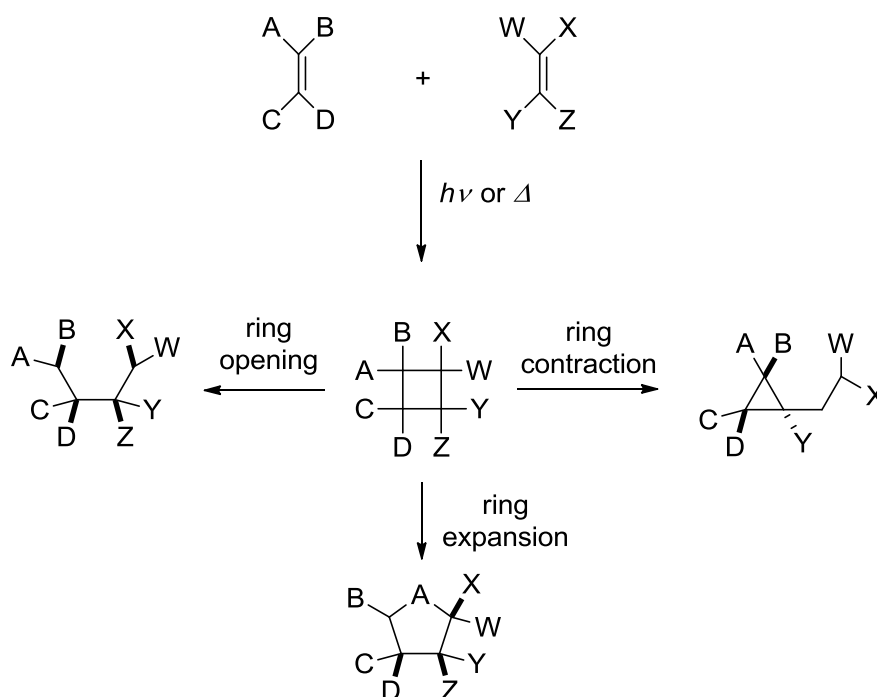


Figure 1-3. Application for four-membered ring.

特に環状エノンを経験として用いた[2+2]光付加環化反応は、得られるビスクロ[4.2.0]オクタノン類が様々な生理活性化合物の合成中間体となり得ることから注目されている (Figure 1-4)。<sup>9</sup> しかしながら、前述のとおり光化学反応は生成物の立体制御が困難であるため、Figure 1-4 に示した例も立体制御されていないビスクロ[4.2.0]オクタノン類を用いているため、最終生成物も全てラセミ体となっている。つまり鍵反応である[2+2]光付加環化反応の立体制御が行えれば、これらの光学純粋な化合物の合成が可能になる。

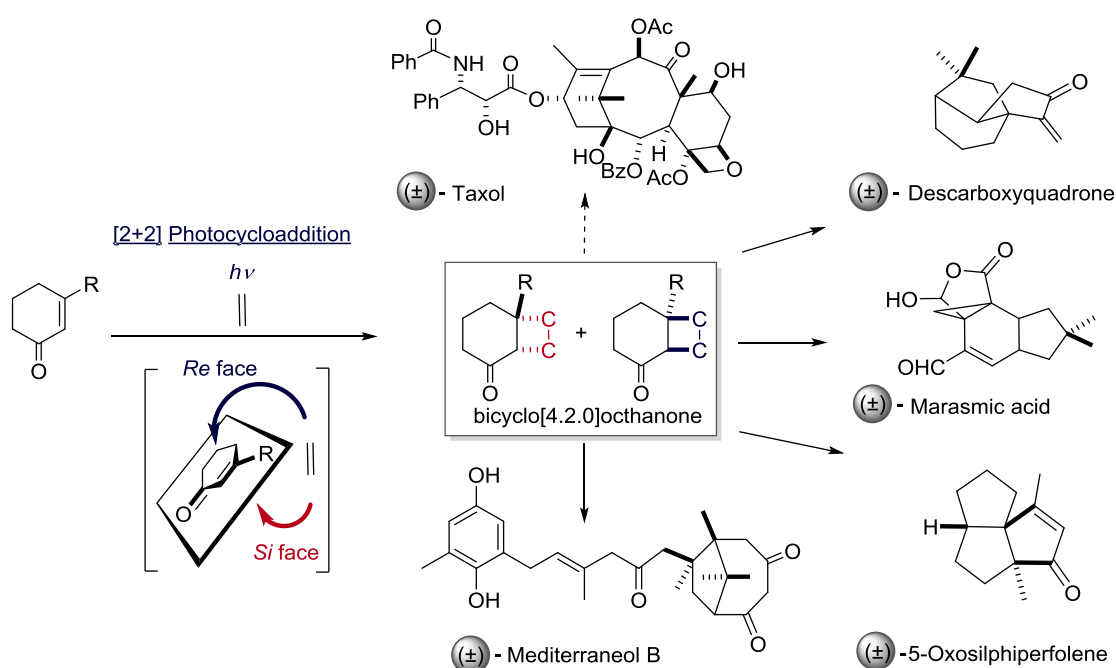


Figure 1-4. [2+2] photocycloaddition of cyclic enone and application for bicyclo[4.2.0]octhanone.

この環状エノンとエチレンの[2+2]光付加環化反応の反応機構は、まずエノンが光を吸収して励起一重項状態となる。その後、項間交差を経て三重項状態から反応が進行することが知られている。三重項のエノンは基底状態のエチレンとエキシプレックスを形成し、その後、直接またはビラジカルを経て四員環を形成する (Figure 1-5)。<sup>2</sup>

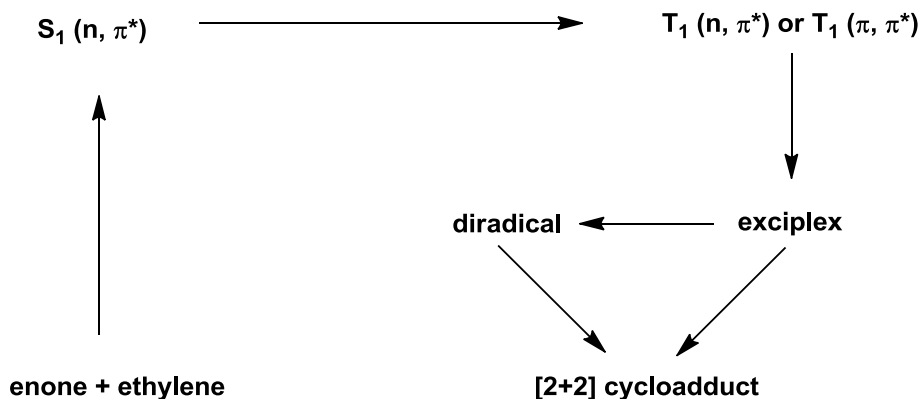


Figure 1-5. Mechanism of [2+2] photocycloaddition.

また、環状エノンの $\alpha$ 位に生じる $\delta^+$ 性の電荷に対して双極子-双極子相互作用をするような、 $\delta^-$ 性の電荷を分子内に有するオレフィンカップリングパートナーとして用いる場合は、基底状態で電荷移動錯体を形成してから反応が進行することが知られている (Figure 1-6)。<sup>10</sup>



Figure 1-6. Charge transfer complex of cyclohexenone and dimethoxy ethane.

近年、医農薬品や機能材料の高度化に伴い光学活性化合物の需要は益々高まってきている。<sup>11</sup> そのため[2+2]光付加環化反応の立体制御の研究は非常に重要な課題である。

### 1-5. メンチル補助基を用いたジアステレオ選択的 [2+2]光付加環化反応とその不斉発現機構

[2+2]光付加環化反応における不斉誘導の研究は活発に行われているものの、<sup>12</sup> 最小オレフィンであるエチレンをカップリングパートナーとして用いたものは、特殊な例を除き<sup>13</sup> 立体選択性が低いことが示されている。<sup>14</sup> 我々のグループでは、この問題について系統的に研究を進めてきた。その中で、様々な光や熱反応で高い立体選択反応を達成している補助基法に注目し、<sup>15</sup> 種々のキラル補助基を検討した結果、メントール誘導体が最も効果的であることを見出した (Figure 1-7, Table 1-4)。<sup>16</sup> さらにキラル補助基の改良を重ねた結果、メトキシナ

フチルメントール誘導体を用いることで、96% *de* (ジアステレオマー過剰率) 以上の高い選択性を達成している (Scheme 1-6)。<sup>17</sup>

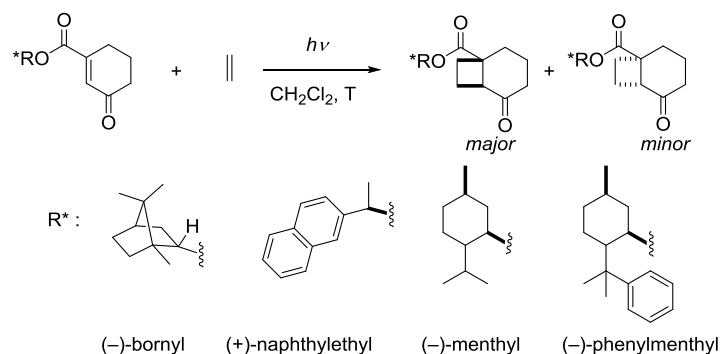
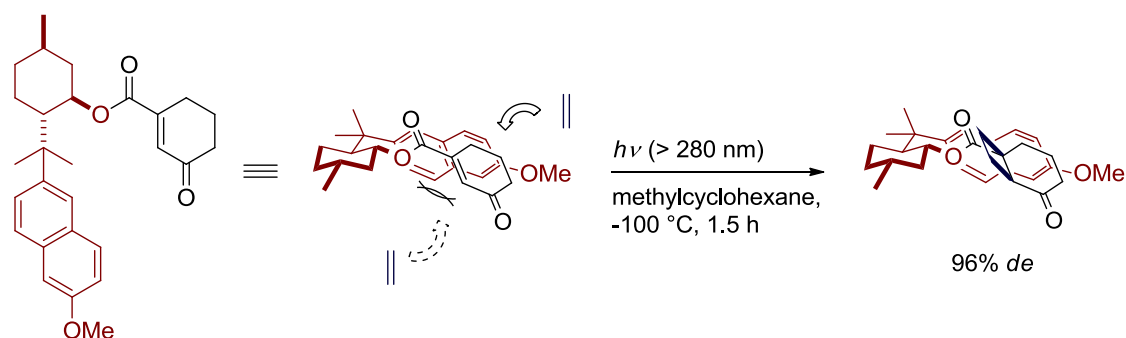


Figure 1-7. Diastereoselective [2+2] photocycloaddition using various chiral auxiliaries.

Table 1-4. Photocycloadditions using various chiral auxiliaries

auxiliary	T / °C	yield / % <sup>a</sup>	<i>de</i> / % <sup>b</sup>
(-)-bornyl	0	80	3
(+)-naphthylethyl	0	66	6
(-)-menthyl	0	67	14
(-)-phenylmenthyl	0	76	25
	-78	84	40

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by <sup>13</sup>C NMR and <sup>1</sup>H NMR.



Scheme 1-6. Diastereoselective [2+2] photocycloaddition using methoxynaphthylmenthyl derivative as an auxiliary.

この高いジアステレオ選択性の発現機構は各種計算、X線結晶構造解析、<sup>1</sup>H NMR、CD スペクトル測定により解明された。<sup>18</sup> まず MMFF 分子動力学および量子化学計算 (DFT/B3LYP 6-31G\*) では、数多くの立体配座の中でも stacked 構造である *s-trans* (ST) ならびに *s-cis* (SC) 配座が優先的に存在し、特に ST 構造

が安定であることが示された。またエネルギー差から予測される Boltzmann 分布と実際の反応結果から得られた *de* 値には高い相関性があることが示された。これらの結果をもとに、芳香環とエノン部位との  $\pi$ - $\pi$  相互作用が stacked 構造の安定化に大きく寄与し、この構造をとることで付加面の一方が遮蔽され、高い面選択性が発現することを提案した (Figure 1-8)。さらに、 $^1\text{H}$  NMR の NOE 測定と CD スペクトルの励起子カップリングにより、実際に基質が溶液中でもスタック構造を保持し、しかも ST 構造が優先して存在していることを実証している。

18

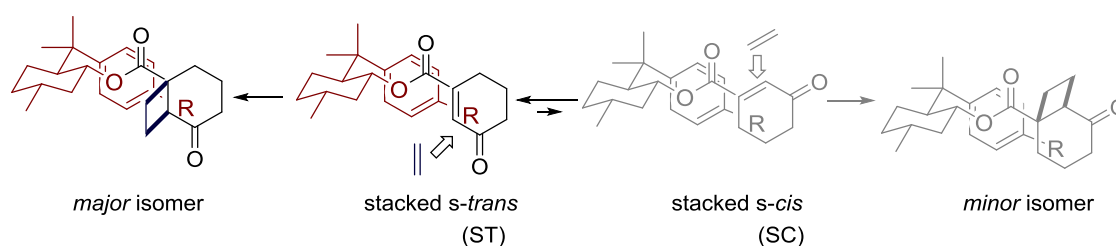


Figure 1-8. Mechanism of asymmetric induction.

以上のように、環状エノンと最小オレフィンであるエチレンとのジアステレオ選択的[2+2]光付加環化反応において、メントール誘導体をキラル補助基として用いることで高い立体選択性の発現を達成している。しかしながら工業的な観点からは、本手法もまだまだ煩雑な操作が多く簡略化が求められている。そこで本研究では高い立体選択性と広い基質適応性を有して、より簡便に行える合成化学的に有用な[2+2]光付加環化反応の開発を行った。以下、本章の緒言に続き、第 2 章ではシリカ表面のモデル化合物としても知られる、シルセスキオキサンに担持した新規キラルメントール補助基の合成と不斉[2+2]光付加環化反応におけるジアステレオ選択性に与える影響について検討と考察をする。第 3 章ではこれまで補助基として用いていた、メントール誘導体を鋳型分子として用いたキラルテンプレート法へと展開し、エナンチオ選択的[2+2]光付加環化反応の開発を検討する。そして、最後に本論文を総括する。

## 参考文献

1. Ohkuma, T.; Ooka, H.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2675-2676.
2. N. J. Turro, *Modern Molecular Photochemistry*, **1991**, University Science Books Sausalito, California.
3. Cembran, A.; Bernardi, F.; Garavelli, M.; Gagliardi, L.; Orlandi, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3234-3243.
4. a) Norrish, R. G. W.; Bamford, C. H. *Nature* **1936**, *138*, 1016. b) Norrish, R. G. W.; Bamford, C. H. *Nature* **1937**, *140*, 195-196.
5. Yang, N. C.; Yang, D-D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2913-2914.
6. Paterno, E. *Gazz. Chim. Ital.* 1909, *39*, 237-250.
7. a) Barton, D. H. R.; Beaton, J. M.; Geller, L. E.; Pechet, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2640-2641. b) Barton, D. H. R.; Beaton, J. M.; Geller, L. E.; Pechet, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4076-4083.
8. For ring opening: a) Haque, A.; Ghatak, A.; Ghosh, S.; Ghoshal, N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5211-5214. b) Lange, G. L.; Merica, A.; Chimanikire, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6371-6374. For ring expansion: a) Kokubo, K.; Koizumi, T.; Yamaguchi, H.; Oshima, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5025-5028. b) Brown, B.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1865-1872. For ring contraction: a) Chen, B-C.; Ngu, K.; Guo, P.; Liu, W.; Sundeen, J. E.; Weinstein, D. S.; Atwal, K. S.; Ahmad, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6227-6229. b) Estieu, K.; Olliver, J.; Salaün, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 623-624.
9. For Descarboxyquadron: Kakiuchi, K.; Ue, M.; Tadaki, T.; Tobe, Y.; Odaira, Y. *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 507-510. For Marasmic acid: Tobe, Y.; Yamashita, D.; Takahashi, T.; Inata, M.; Sato, J.; Kakiuchi, K.; Kobiro, K. Odaira, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 775-779. For 5-Oxosilphiperfolene: Kakiuchi, K.; Ue, M.; Tsukahara, H.; Shimizu, T.; Miyao, T.; Tobe, Y.; Odaira, Y.; Yasuda, M.; Shima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3707-3712. For Mediterraneanol B: Kakiuchi, K.; Nakamura, I.; Matsuo, F. Nakata, M.; Ogura, M.; Tobe, Y.; Kurosawa, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3318-3333.
10. Corey, E. J.; Bass, J. D.; LeMahieu, R.; Mitra, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5570-5583.
11. Inoue, Y. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 741-770.
12. a) Inoue, Y.; Ramamurthy, V. *Chiral Photochemistry*; Marcel Dekker: New York, NY, **2004**, 415-442. b) Sakamoto, M. *J. Photochem. Photobiol. Sci.* **2006**, *7*,



- 183-196. c) Sivaguru, J.; Natarajan, A.; Kaanumalle, L. S.; Shailaja, J.; Uppili, S.; Joy, A.; Ramamurthy, V. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 509-521.
13. Meyers, A. I.; Fleming, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 306-307.
14. Hoffmann, N.; Scharf, H-D.; Runsink, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2637-2638.
15. Gnas, Y.; Glorius, F. *Synthesis*, **2006**, *12*, 1899-1930.
16. Tsutsumi, K.; Endou, K.; Furutani, A.; Ikki, T.; Nakano, H.; Shintani, T.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *Chirality*, **2003**, *15*, 504-509.
17. Inhülsen, I.; Akiyama, N.; Tsutsumi, K.; Nishiyama, Y.; Kakiuchi, K. *Tetrahedron*. **2013**, *69*, 782-790.
18. Tsutsumi, K.; Yanagisawa, Y.; Furutani, A.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K.; Wada, T.; Mori, T.; Inoue, Y. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7448–7455.

## 第2章 シルセスキオキサン担持型メンチル補助基を用いた ジアステレオ選択的[2+2]光付加環化反応

### 2-1 序論

#### a) 背景

シロキサン結合で主鎖が構成される含ケイ素ポリマーをポリシロキサンと呼ぶ。ケイ素には4つの結合手があるため、ポリシロキサンの基本構成単位は、有機基がケイ素原子1個につき何個あるかで分類され、4つに分けることができる (Table 2-1)。

Table 2-1. Unit-structures of polysiloxanes

単位の名称	M 単位	D 単位	T 単位	Q 単位
構造	$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{R}-\text{Si}-\text{O}- \\   \\ \text{R} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ -\text{O}-\text{Si}-\text{O}- \\   \\ \text{R} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ -\text{O}-\text{Si}-\text{O}- \\   \\ \text{O} \\   \end{array}$	$\begin{array}{c}   \\ \text{O} \\   \\ -\text{O}-\text{Si}-\text{O}- \\   \\ \text{O} \\   \end{array}$

R = 有機基

シルセスキオキサン (silsesquioxane: SQ) とは 1946 年に初めて Scott によって発見、単離された基本構成単位が T 単位であるポリシロキサンの総称である。<sup>1</sup>

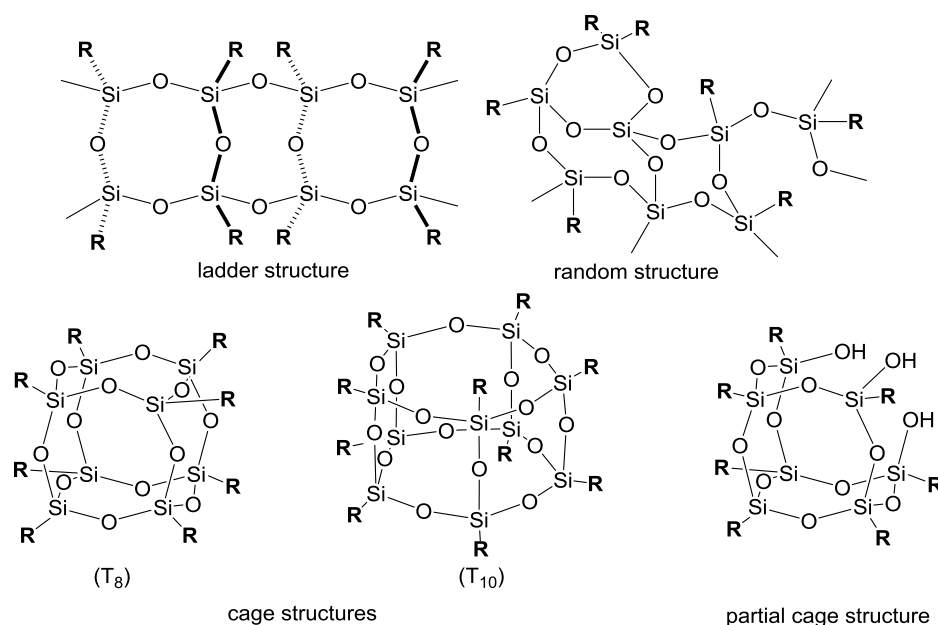
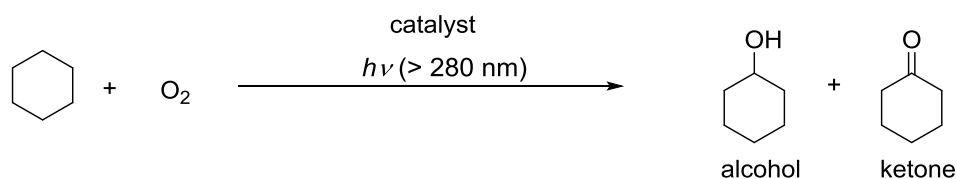


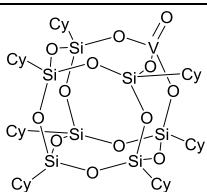
Figure 2-1. Structures of silsesquioxane.

SQ中のケイ素は3個の酸素と結合し、酸素は2個のケイ素と結合しているため、その組成式は $(R\text{SiO}_{3/2})_n$ となり、この2分の3を示すラテン語の「セスキ(sesqui)」が使われている。一般的にSQは有機溶媒に可溶であり、強いSi-O結合を有するため熱的・力学的・化学的に安定である。加えてRに様々な機能性基を導入することで多様な性質を付与することが可能であるため、すでに電子材料、レジスト、層間絶縁膜、光学材料、レジン、ゴムなど日常の生活の中で広く使われている。<sup>2</sup> SQの主な構造には、ランダム構造、ラダー型構造、かご状構造などがあり、最も一般的なものは $T_8$ ケージを有するものである(Figure 2-1)。このようなかご状構造のSQは、ナノサイズで剛直な骨格を有しているため、分子スケールで構造を制御することが可能である。さらに、有機置換基や合成条件によっては、不完全に縮合したシラノール基を有するかご状オリゴマーを合成することができる。こうした不完全縮合かご構造のオリゴマーは、シリカ表面との構造の類似性が指摘されており、<sup>3</sup> いわばシリカ表面の一部を切り出して有機溶媒に可溶化した分子であるといえる。



Scheme 2-1. Photo-assisted catalytic oxidation of cyclohexane.

Table 2-2. Photo-assisted catalytic oxidation of cyclohexane<sup>a</sup>

catalyst	alcohol / ratio	ketone / ratio	total TON
	165	91	20
$\text{VO}(\text{acac})_2$	16	10	2.0
$\text{V}_2\text{O}_5 / \text{SiO}_2^b$	8.5	trace	0.3

<sup>a</sup>Catalyst 13  $\mu\text{mol}$ . Cyclohexane 20  $\text{cm}^3$ ,  $O_2$  1 atm, at 305 K. <sup>b</sup>V 6.7 mol%, 25 mg.

そのためSQはシリカ担持型触媒<sup>4</sup>や不均一系触媒反応<sup>5</sup>の前駆体モデル化合物としても研究されている。例えばバナジウム含有SQのシクロペンチル誘導体は、アルカンの光酸化反応に対して触媒活性を示すことが報告されているが、 $\text{VO}(\text{acac})_2$ などの他のバナジウム錯体を上回る活性を示しておりSQ担持型触媒に特有の活性効果があることが示されている。またこの反応はシリカ担持型酸

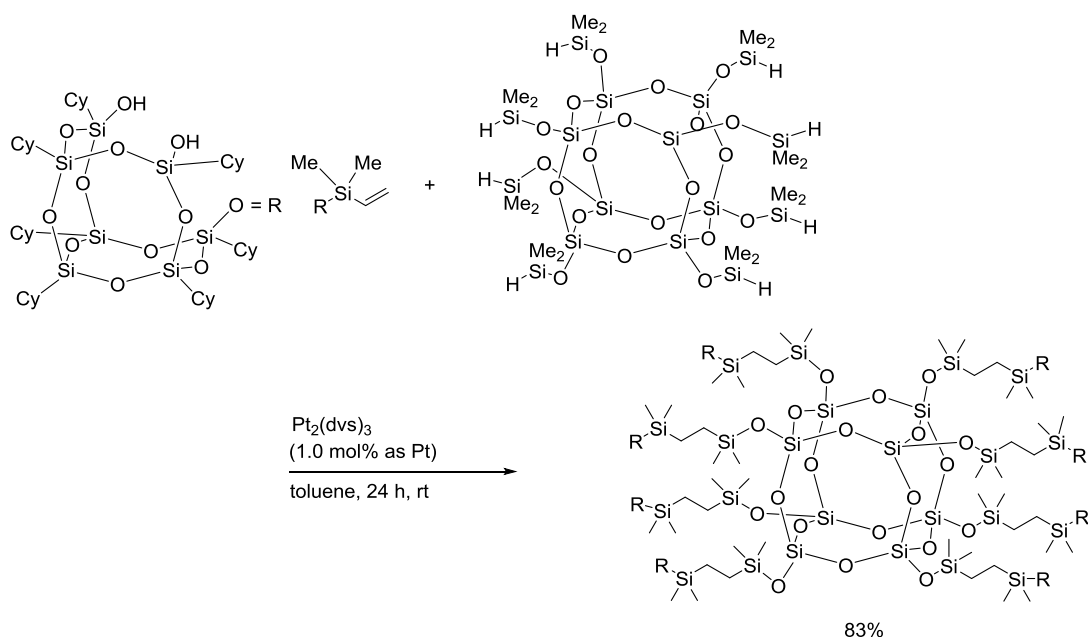
化バナジウム触媒でも進行することが報告されている (Scheme 2-1, Table 2-2)。<sup>6</sup> つまり、これらの結果は SQ 担持型触媒が特有の効果により選択性や反応効率の向上が期待されるだけでなく、シリカ担持型触媒のモデル触媒としても機能することを示している。

一方で我々のグループではこれまでに、[2+2]光付加環化反応の立体制御について系統的に研究を行ってきており、均一系の反応でメントール誘導体が補助基として有効であることを報告している。<sup>7</sup> 特にメトキシナフチルメントール誘導体を補助基として用いた場合は 96% *de* の高い選択性を達している。<sup>8</sup> しかしながら、より大きなスケールで反応を行う場合、さらなる高効率立体選択反応が求められている。

#### b) 目的

そこで本章ではシリカ表面のモデル化合物としても知られており、<sup>3</sup> 有機溶媒にも可溶な<sup>2</sup> SQ に担持したメンチル補助基を合成し、溶液中でのエチレンとのジアステレオ選択的[2+2]光付加環化反応を行い、本反応における SQ の有用性を評価することとした。さらに本目的が達成されれば、本反応はより簡単な濾過のみで生成物が分けられる固-液反応への展開が示唆されることになる。

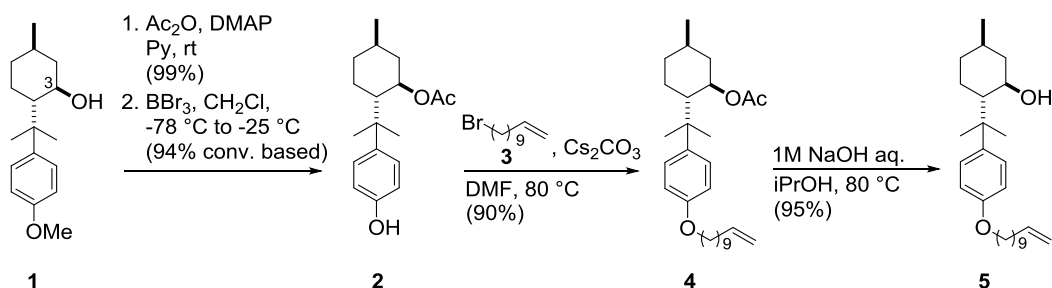
## 2-2 シルセスキオキサン担持型メンチル補助基の合成



Scheme 2-2. Hydrosilylation of SQ with vinylsilane using platinum catalyst.

SQ 上に有機官能基を導入する有効な方法として、Pt 触媒を用いたアルケンやアルキンの Si-H 部位へのヒドロシリル化反応が知られている (Scheme 2-2)。<sup>9</sup>

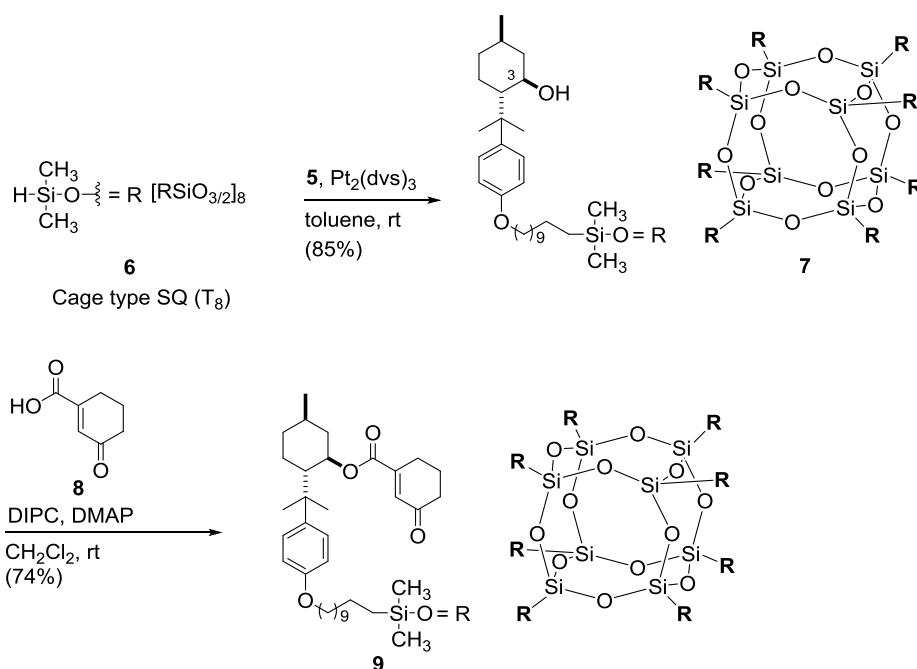
そこでまず始めに、従来のメンチル補助基にアルケニル基が導入された *p*-アルケニルフェニルメントール **5** を合成した (Scheme 2-3)。



Scheme 2-3. Synthesis of *p*-alkenyl phenyl menthol **5**.

出発化合物の *p*-メトキシフェニルメントール **1** は、市販の (*R*)-(+)-pulegone を原料として調製した。<sup>7</sup> **1** のアルコール部位を無水酢酸、DMAP とピリジンにより保護し、その後、三臭化ホウ素による脱メチル化を行いフェノール体 **2** を得た。<sup>10</sup> 続いて、**2** と 11-ブロモウンデセン **3** を炭酸セシウム存在下で加熱攪拌し

でアルケニル基を導入した。最後に、水酸化ナトリウムにより Ac 基の脱保護を行い、*p*-アルケニルフェニルメントール **5** を合成した (80% in 4 steps)。<sup>1</sup>H NMR における化合物 **5** の合成確認には、特にメンチル骨格の C-3 に結合している <sup>1</sup>H が Ac 基の脱保護によって低磁場シフトし 3.52 ppm (ddd, *J* = 10.1, 10.1, 4.3 Hz) に観測されることで確認している。



Scheme 2-4. Synthesis of SQ supported chiral menthyl ester derivative **9**.

つぎに、調整した **5** を用いて新規 SQ 担持型キラルメントール補助基 **7** の合成とシクロヘキセノンカルボン酸 **8** の導入を行った (Scheme 2-4)。市販のヒドロシラン型 SQ ( $T_8$ ) **6** に Pt 触媒を用いてシリル化反応を行い *p*-アルケニルフェニルメントール **5** を導入し **7** を得た。合成した **7** は <sup>1</sup>H および <sup>13</sup>C NMR で確認を行った。特に <sup>1</sup>H NMR ではメンチル上の芳香環の *o*-位、*m*-位のピークの積分値を 2 としたときに、メンチル骨格の C-3 位の <sup>1</sup>H が 8 および Si 上のメチル基の <sup>1</sup>H が 48 となることで補助基が 8 個導入されたことを確認している。このとき新たに結合が形成された部位と C-3 は遠い位置にあるためケミカルシフトは **6** と比べて殆ど変化は無い。また MALDI-TOFMS でも 8 個のキラルメントール補助基が導入されていることを確認した。さらに元素分析でも目的化合物 **7** を確認している。最後に DIPC、DMAP を用いて、SQ 担持型キラルメントール **7** と光反応で反応部位となる別途調整したシクロヘキセノンカルボン酸 **8**<sup>11</sup> との縮合反応を行い、目的化合物 **9** を良好な収率で得た (74%)。 **9** についても **7** と同様に <sup>1</sup>H および <sup>13</sup>C NMR と MALDI-TOFMAS および元素分析によって確認した。特に

$^1\text{H}$  NMR ではC-3の $^1\text{H}$ が3.51 ppm (ddd,  $J = 10.2, 10.2, 4.6$  Hz) から 4.98 ppm (ddd,  $J = 10.5, 10.5, 4.5$  Hz) にシフトしていることを確認した。また積分値からは Si 上のメチル基、芳香環、および C-3 位の $^1\text{H}$ の相対数からメンチル補助基が 8 個存在していることを確認した。

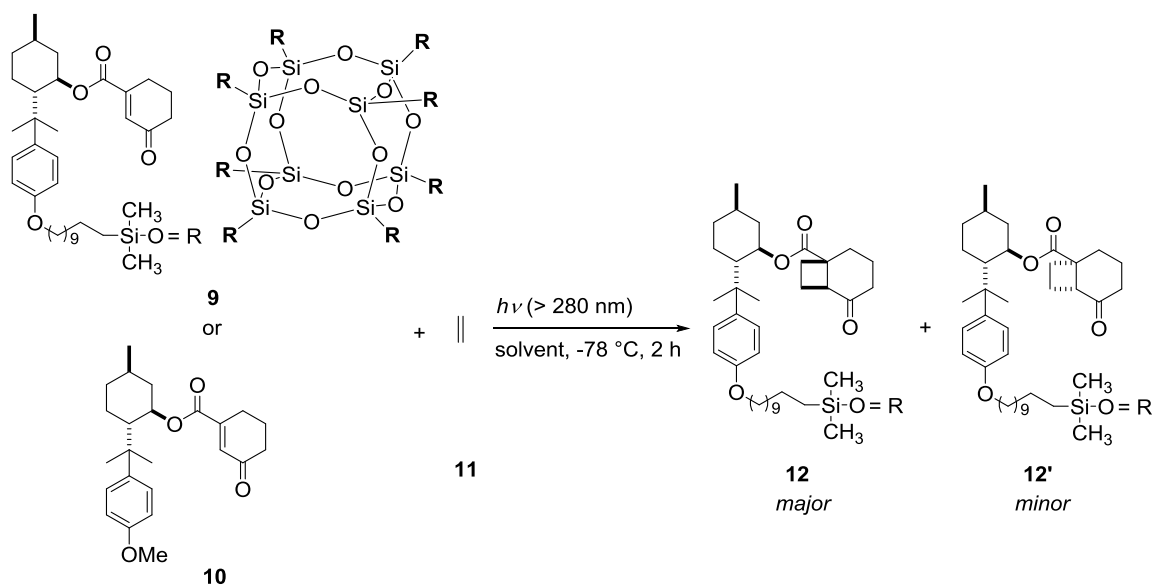
## 2-3 ジアステレオ選択的[2+2]光付加環化反応への適応

### 2-3-1 生成物の *de* 値の決定方法と絶対立体配置の決定

生成物の *de* 値は  $^1\text{H NMR}$  において 2.8 ppm および 3.0 ppm 付近に観測されるシクロヘキセノン環の $\alpha$ 位のプロトンの積分値の比率によって決定した。また主生成物の絶対立体配置は、補助基法によって高ジアステレオ選択的に得られた光学的に純粋な四員環化合物の X 線結晶構造解析によって決定した化合物<sup>12</sup>から誘導される標品とこれと比較することで行った。

### 2-3-2 ジアステレオ選択性の評価

合成した **9** を用いて、エチレン **11** とのジアステレオ選択的[2+2]光付加環化反応における立体選択性評価を行った。比較のため、既知の *p*-メトキシフェニルメンチル誘導体 **10** の反応結果を併記した。また基質の濃度は反応部位の数を基に換算して等しくなるように **9** は 6 mM、**10** は 50 mM で行った。



Scheme 2-5. Effect of solvent on diastereoselective [2+2] photocycloaddition of **9** or **10** with ethylene.



a) エチレンとのジアステレオ選択的[2+2]光付加環化反応における溶媒効果

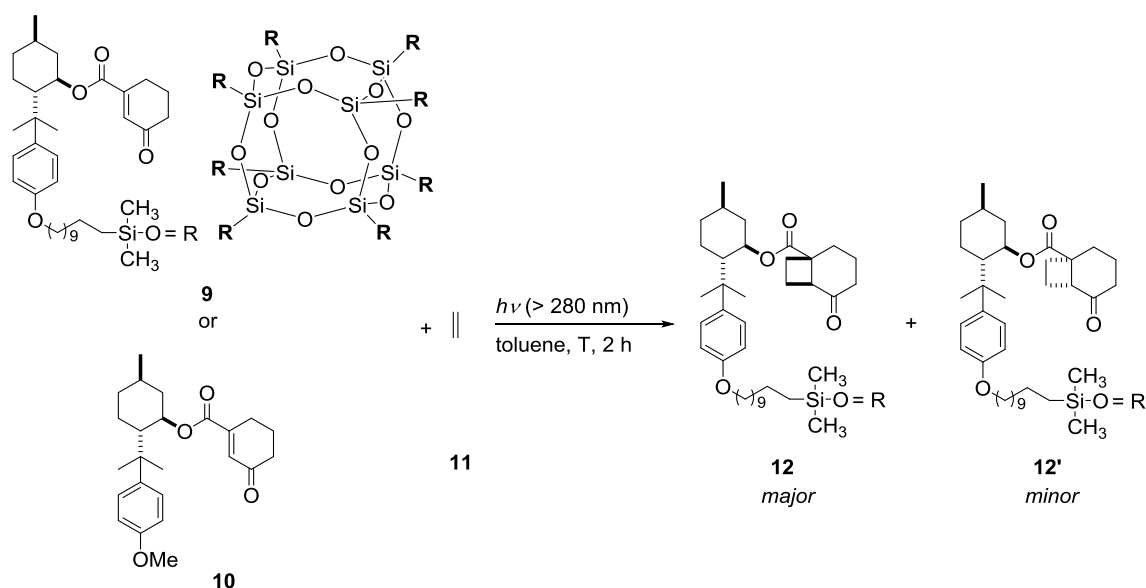
合成した **9** を用いて -78 °C における溶媒効果を検討した (Scheme 2-5, Table 2-3)。ジアステレオ選択性は基質の立体配座に起因し、stacked構造をとることでキラル補助基上の芳香環が反応面の一方を遮蔽して、選択性を誘導していることがわかっている。<sup>13</sup> methylcyclohexane (MCH)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、toluene 中で行った検討では、対応する既知の *p*-メトキシフェニルメントール **10** (entry 4-5) とほぼ同様の傾向を示し、低極性溶媒中でより高い *de* 値が観測された (entry 1-3)。これは低極性溶媒中では、シクロヘキセノン部位の C=O とキラル補助基上の芳香環の静電的相互作用が強められたためであると考えられる。特筆すべきことに、**9** を用いた場合トルエン中で最も高いジアステレオ選択性が示された (entry 2)。各溶媒の 25 °C における誘電率 ( $\epsilon$ ) は最も極性の高い CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で 8.9、次いで toluene が 2.4、最も小さな MCH が 2.1 であることから、他の結果と比べて **9** を用いた toluene 中の結果が特異的であることがわかる。すなわち基底状態とは異なる、励起状態での基質とトルエンの求引相互作用があることが示唆される。これまでにこのような芳香族溶媒とフェニル骨格を有する基質とのエキシプレックス形成を実証している例はないものの、我々のグループでは、8位にナフチル基を有するメントール誘導体をキラル補助基として用いた場合、ナフタレン誘導体を添加物として加えることでエキシプレックスを形成し、*de* 値が向上することを報告している。<sup>12</sup> これはシクロヘキセノンカルボン酸 **8** とナフチルメントール誘導体のエキシプレックス発光を観察することで確認をしている。今回の系においてもこれと類似の現象が起こっていることが考えられる。また収率について、SQ担持型の **9** では、わずかに低下するものの、対応するメントール補助基 **10** とほぼ同程度の良好な値が得られている。以上の結果より、トルエンを本反応系の最適溶媒とした。

Table 2-3. Comparison between **9** and **10** of the diastereoselective [2+2] photocycloaddition

entry	enone / mM	solvent	$\epsilon$ (25)	yield / % <sup>a</sup>	<i>de</i> / % <sup>b</sup>
1	<b>9</b> / 6	MCH	2.1 <sup>c</sup>	83	71
2		toluene	2.4 <sup>d</sup>	84	80
3		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	8.9 <sup>d</sup>	85	54
4	<b>10</b> / 50	MCH	2.1 <sup>c</sup>	96	81
5		toluene	2.4 <sup>d</sup>	99	75
6		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	8.9 <sup>d</sup>	95	50

<sup>a</sup>Isolated yield. <sup>b</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR. <sup>c</sup>Ref. 14. <sup>d</sup>Ref. 15.

b) エチレンとのジアステレオ選択的[2+2]光付加環化反応における温度効果



Scheme 2-6. Effect of temperatures on diastereoselective [2+2] photocycloaddition of **9** or **10** with ethylene.

Table 2-4. Effect of temperatures on diastereoselective [2+2] photocycloaddition of **9** or **10** with ethylene in toluene

entry	enone / mM	T / °C	yield / % <sup>a</sup>	de / % <sup>b</sup>
1	<b>9</b> / 6	- 20	90	49
2		- 40	85	63
3		- 60	88	77
4		- 78	84	80
5	<b>10</b> / 50	- 20	99	47
6		- 40	98	60
7		- 60	92	69
8		- 78	99	75

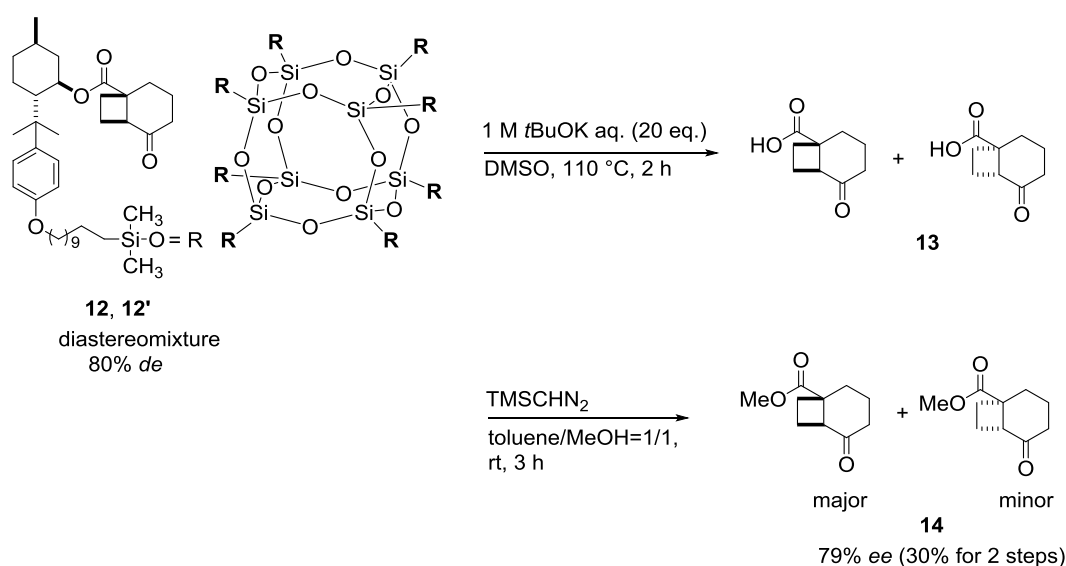
<sup>a</sup>Isolated yield. <sup>b</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR.

続いてトルエン溶媒中における温度効果について検討した (Scheme 2-6, Table 2-4)。これまでの知見では、基質は低温条件であるほど面選択性が制御された stacked 構造を優先的に形成し、高いジアステレオ選択性を示すことが分かっている。これは主生成物を与える *s-trans* 配座が最も熱力学的に安定であるため、

低温条件にすることによって *s-trans* 配座の比率を高めることが可能になるためである。<sup>12</sup> 実際に **10** では反応温度の低下に伴い選択性の向上が示されている (entry 5-8)。同様に **9** でも同じ傾向が観測され、反応温度の低下と共にジアステレオ選択性の向上が示された (entry 1-4)。以上より、本反応の最適温度を -78 °C とした。

### c) キラル補助基の脱離検討

SQ 上でのジアステレオ選択的[2+2]光付加環化反応で得られたビスクロ体は <sup>1</sup>H NMR により *de* 値を決定していた。しかし、SQ 1 分子に反応点が 8 個存在するため、この状態での <sup>1</sup>H NMR による *de* 値の決定は不十分な可能性がある。そのためビスクロ体を脱離しての選択性の評価を行った。また合成化学的な利便性を示すためにも、キラル補助基の回収を検討した (Scheme 2-7)。



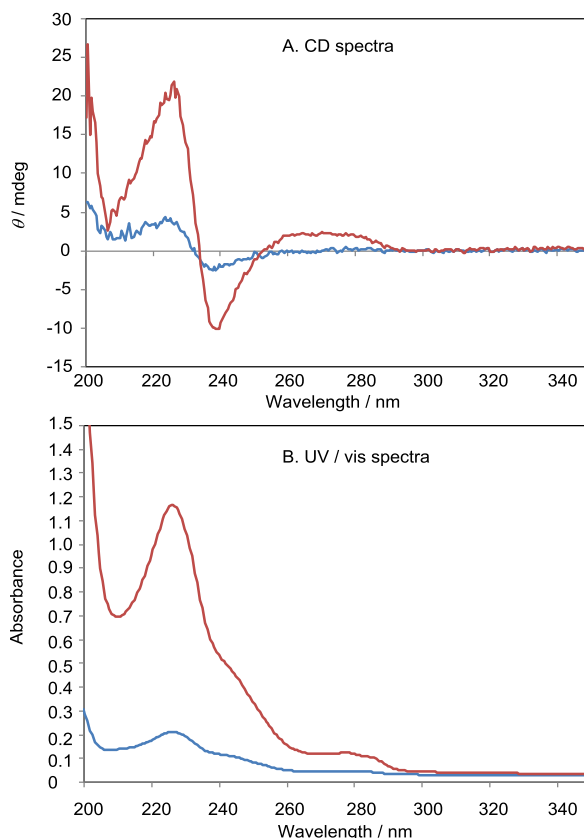
Scheme 2-7. Evaluation of enantiomeric excess value of **14**.

80% *de* で得られたジアステレオマー**12** を塩基として *tert*-ブトキシカリウムを用いた加水分解により、**13** の脱離切り出しを行った。その後、TMS ジアゾメタンを用いてメチルエステル化を行いビスクロ体 **14** を 2 段階収率 30%、79% エナンチオマー過剰率 (*ee*) で得た。**12** の *de* 値と **14** の *ee* 値がほぼ同じ値を示したことから、これまでのジアステレオ選択性の評価は妥当であることが示された。また光学純度を保ったまま脱離が行えることを示した。一方、塩基による脱離後の SQ 担持型キラルメントール補助基 **7** の回収はできなかった。これは塩基により SQ 本体の Si-O 結合が切れてしまったものと考えられる。改善策とし

てより温和な塩基条件で加水分解を行うことで、SQの分解を防ぐ方法が考えられる。また結合開裂が起こっていると考えられるSQの頂点部位に導入している-O<sub>2</sub>SiMe<sub>2</sub>-により嵩高い置換基を導入することで分解を抑制できる可能性が考えられる。

### 2-3-3 分光学的考察

新規SQ担持型メンチルエステルシクロヘキセノンカルボン酸**9**と既知の*p*-メトキシフェニルメンチルシクロヘキセノンカルボン酸**10**の溶液中での挙動を比較・考察するため、UVおよびCDスペクトルを測定した (Figure 2-2)。これまでに我々のグループでは、CDスペクトルを用いた不斉誘導機構の解明を行っており、基質は溶液中でもジアステレオ選択性を発現する stacked 構造をとっており、特に *s-trans* 配座が優先的に存在することを報告している。<sup>12</sup> Figure 2-2 上段において、赤線で示した今回新たに合成したSQ担持型の**9**は既知**10**のCDおよびUVスペクトル (青線) とほぼ同様の形状を示している。このことからSQ担持型の**9**も溶液中では**10**と同様の *s-trans* 配座をとっていることがわかり、類似の不斉誘導メカニズムで進行していることが示唆された。一方、SQ担持型**9**のCDおよびUVスペクトルは1分子内に8個のメンチル部位を有するため、同濃度の条件では**10**と比べて8倍の強度が観測されることが予想されたが、実際には極大値を持つ227 nmにおいて5.7倍程度のCD強度であり、UV吸収スペクトルについても $\epsilon_9 = 116370 \text{ (mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}\text{)}$ に対して、 $\epsilon_{10} = 20675 \text{ (mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}\text{)}$ であり約5.6倍の強度が観測されるにとどまった。これはキラル補助基**10**をSQに担持させるために、芳香環上のメトキシ基を長鎖アルケニル誘導体に置換したため芳香環への電子供与能が下がり、補助基自体のUV吸収が変化したためであると考えられる。このため**9**のCDおよびUVスペクトルにおいて260-300 nm付近では**10**では観測されない新たなピークも観測されている。



**Figure 2-2.** CD spectra (A) and UV/vis spectra (B) of **9** ( $1.0 \times 10^{-5}$  M; red line) and **10** ( $1.0 \times 10^{-5}$  M; blue line) in methylcyclohexane at room temperature.

## 2-4 小括

以上より本章では、入手容易なヒドロシラン型 **SQ 6** と、*p*-アルケニルフェニルメントール **5** の Pt 触媒を用いたヒドロシリル化によって高収率 (85%) で新規 **SQ** 担持型メントール補助基 **7** を合成した。**7** にシクロヘキセノンカルボン酸 **8** を導入した **9** のエチレンとのジアステレオ選択的[2+2]光付加環化反応では高い立体選択性を示すことを見出した。特にトルエン溶媒中では、キラル補助基上の芳香環とトルエンとの特異な吸引相互作用により遮蔽能が増大しジアステレオ選択性が向上することを示した。**9** は対応する *p*-メトキシフェニルメンチル誘導体 **10** と同程度の収率および選択性を与えたことから、本反応において **SQ** の利用が有効であることを明らかにした。この結果は、本反応の固相反応への応用の可能性を示す結果となる。

## 2-5 実験項

### a) 各種装置類

#### **NMR**

測定機器 JEOL JNM-ECP500, JEOL JNM-ECP600NK

標準  $^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3\text{-CHCl}_3$ 、 $\text{CDCl}_3\text{-TMS}$  (internal standard)

$^{13}\text{C}$  NMR  $\text{CDCl}_3\text{-CHCl}_3$

#### **MALDI TOFMS**

Bruker Daltonics Autoflex II

#### **GC**

測定機器 Hitachi G-3500

カラム GL Science InertCap CHIRAMIX

記録装置 HITACHI D-2500

#### **リサイクル HPLC**

測定機器 Japan Analytical Industry Co. LTD. LC-908

記録装置 Japan Analytical Industry Co. LTD. SS-205F2

#### **IR**

測定機器 JASCO FTIR-420

#### **OR**

測定機器 JASCO DIP-1000

#### **UV**

測定機器 JASCO V-630 / quartz cell (10 mm thickness)

#### **CD**

測定機器 JASCO J-725

セル quartz cell (10 mm thickness)

#### **Anal.** (元素分析)

測定機器 Perkin Elmer 2400II CHNS/O

## 光源

HALOS 500 W high pressure Hg UV lamp

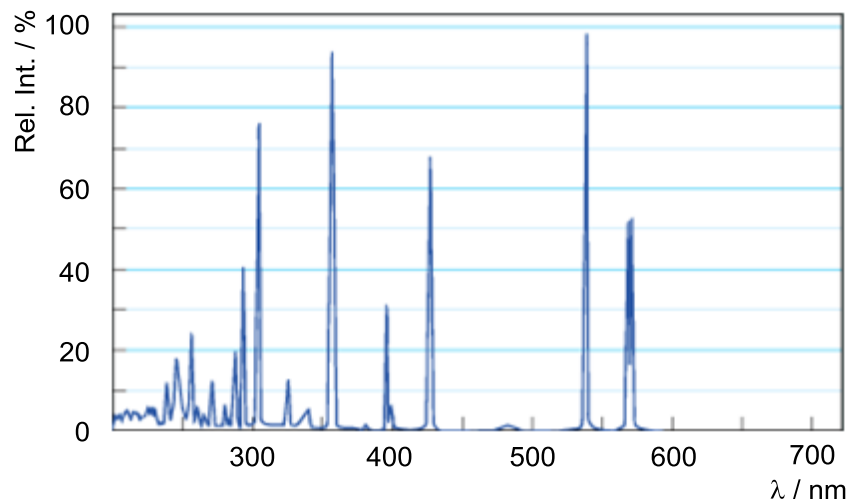


Figure 2-3. Emission spectrum of high pressure Hg lamp.<sup>16</sup>

シリカゲル

Merck Silicagel 60 (球状 : 40-63 μm)

TLC

Merck 60 F254

UV ランプ (254 nm) 照射

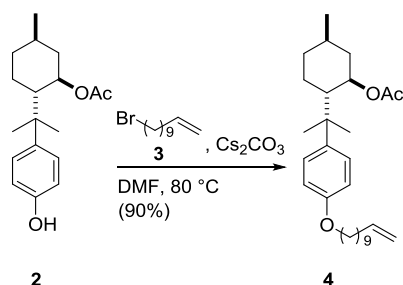
呈色試薬 : リンモリブデン酸セリウム (エタノール溶液)、ニンヒドリン (酢酸/ブタノール溶液)、アニスアルデヒド (酢酸/硫酸/エタノール溶液)

### b) 試薬および溶媒

各種試薬はアルドリッチ、和光純薬、東京化成、関東化学、ナカライテスクから購入したものをを用いた。テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエンの脱水溶媒は関東化学、和光純薬、ナカライテスクから購入したものをを用いた。また光反応溶媒には分光測定用の等級を用いた。  
(-)-8-[(*p*-Methoxy)phenyl]menthol **1** は市販の(*R*)-(+)-pulegone から既に報告されている方法により調製した。<sup>13</sup> 続く 2 級アルコールの保護と三臭化ホウ素による脱メチル化は、我々のグループで既に報告した方法により調製した。<sup>10</sup>

## 2-5-1 シルセスキオキサン担持型キラルメントール補助基の合成

### *p*-アルケニルフェニルメンチルアセテート **4**

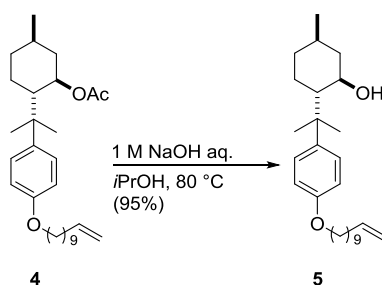


窒素雰囲気下、メンチルアセテート **2** (435 mg, 1.5 mmol)、炭酸セシウム (1950 mg, 6.0 mmol)、11-ブロモウンデセン **3** (0.7 mL, 3.0 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF, 20.0 mL) に溶解し 80 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/ヘキサン = 1/9) により精製することで *p*-アルケニルフェニルメンチルアセテート **4** (598 mg, 90%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 7.17 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.81 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 5.85-5.77 (1H, m), 4.99 (1H, dd, *J* = 17.4, 1.5 Hz), 4.93 (1H, dd, *J* = 9.8, 1.5 Hz), 4.78 (1H, ddd, *J* = 10.5, 10.5, 4.7 Hz), 3.92 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 2.05-2.03 (2H, m), 1.94-1.91 (1H, m), 1.87-1.85 (1H, m), 1.76-1.74 (2H, m), 1.67-1.64 (2H, m), 1.62 (3H, s), 1.43-1.38 (7H, m), 1.29 (9H, m), 1.19 (3H, s), 1.09-1.04 (1H, m), 0.96-0.93 (1H, m), 0.86 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 0.83-0.80 (1H, m); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 143.44, 139.14, 126.27 (2C), 114.14, 113.80 (2C), 74.12, 67.89, 50.42, 41.80, 39.07, 34.56, 33.80, 31.27, 29.52, 29.42, 29.39, 29.35, 29.11, 28.91, 28.75, 28.16, 27.86, 26.61, 26.06, 25.40, 21.80, 21.29.



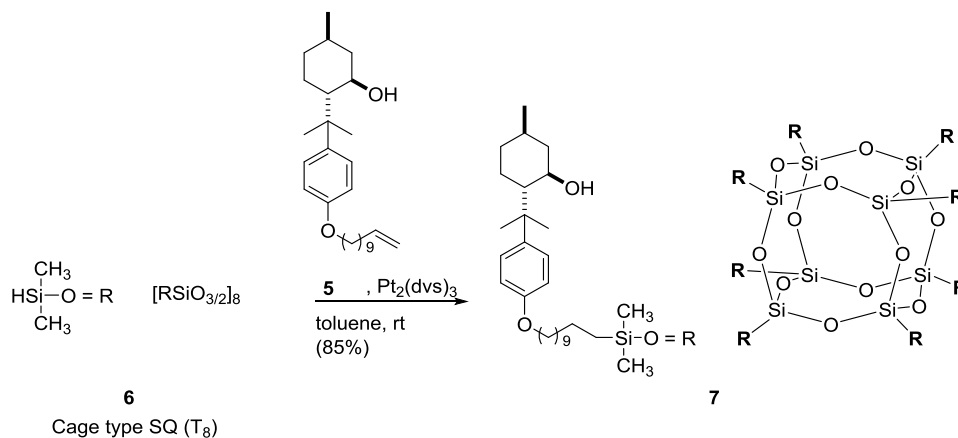
## *p*-アルケニルフェニルメントール 5



窒素雰囲気下、*p*-アルケニルフェニルメンチルアセテート **4** (1.72 g, 3.9 mmol) と水酸化ナトリウム水溶液 (0.78 g, 19.5 mmol) をイソプロピルアルコール (80 mL) に溶解し 80 °C で 5 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/ヘキサン = 1 / 9) により精製することで *p*-アルケニルフェニルメントール **5** (1.48 g, 95%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7.30 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.85 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 5.86-5.78 (1H, m), 4.99 (1H, dd,  $J = 17.0, 2.3$  Hz), 4.93 (1H, dd,  $J = 10.5, 2.3$  Hz), 3.92 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 3.52 (1H, ddd,  $J = 10.1, 10.1, 4.3$  Hz), 2.05-2.03 (2H, m), 1.84-1.83 (1H, m), 1.77-1.74 (3H, m), 1.68-1.65 (2H, m), 1.56 (1H, brs), 1.44-1.41 (3H, m), 1.38 (3H, s), 1.36-1.28 (9H, m), 1.26 (3H, s), 1.05-1.03 (2H, m), 0.96-0.86 (1H, m), 0.88 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 0.86-0.80 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  146.87, 139.24, 126.74 (2C), 114.36 (2C), 112.05, 72.92, 67.88, 54.12, 45.15, 39.01, 35.18, 34.91, 33.81, 31.45, 29.51, 29.45, 29.42, 29.37, 29.31, 29.11, 28.91, 26.48, 26.40, 26.06, 22.01;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -7.4$  ( $c = 0.9$ , MeOH).

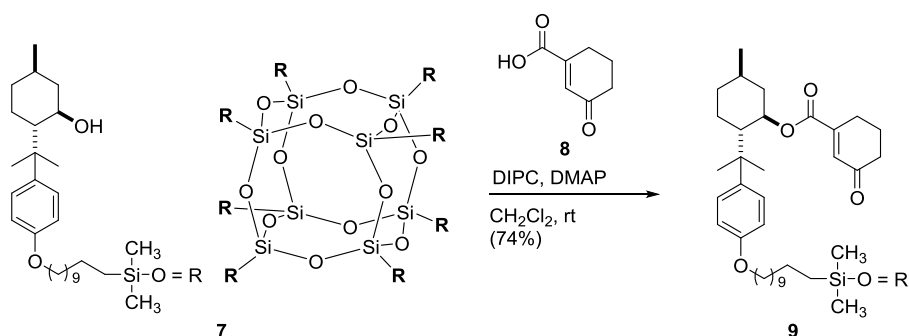
## SQ 担持型キラルメントール補助基 7



窒素雰囲気下、ヒドロシラン型 SQ ( $\text{T}_8$ ) **6** (100 mg, 0.1 mmol)、*p*-アルケニルフェニルメントール **5** (400 mg, 1.0 mmol)、白金触媒 ( $\text{Pt}(\text{dvs})$ ; 74  $\mu\text{L}$ , 0.005 mmol) をトルエン (10 mL) に溶解し室温で 24 時間攪拌した。反応混合物をフロリジルで濾過した後、リサイクル分取 HPLC (クロロホルム) により精製することで SQ 担持型キラルメントール補助基 **7** (308 mg, 73%) を無色油状物として得た。

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3551, 2921, 1511, 1455, 1250, 1183, 1097, 831, 558;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7.29 (16H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.84 (16H, d,  $J = 8.6$  Hz), 3.90 (16H, t,  $J = 6.7$  Hz), 3.51 (8H, ddd,  $J = 10.2, 10.2, 4.6$  Hz), 1.88-1.79 (8H, m), 1.79-1.70 (24H, m), 1.70-1.58 (16H, m), 1.39-1.24 (192H, m), 1.05-1.00 (8H, m), 0.90-0.85 (40H, m), 0.59 (16H, t,  $J = 7.6$  Hz), 0.12 (48H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  157.13 (8C), 142.80 (8C), 126.71 (16C), 114.30 (16C), 72.87 (8C), 67.85 (8C), 54.06 (8C), 45.16 (8C), 39.00 (8C), 34.89 (8C), 33.50 (8C), 31.43 (8C), 29.73 (8C), 29.71 (8C), 29.66 (8C), 29.49 (8C), 29.44 (8C), 29.35 (8C), 26.39 (8C), 26.11 (8C), 23.91 (8C), 22.97 (8C), 22.00 (8C), 17.69 (8C), -0.03 (8C), -0.34 (16C); MALDI-TOF MS ( $m/z$ ): 4243.3 ( $\text{M} + \text{Na}$ ) $^+$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{232}\text{H}_{408}\text{O}_{36}\text{Si}_{16}$ : C, 65.98; H, 9.74. Found: C, 64.79; H, 9.69.

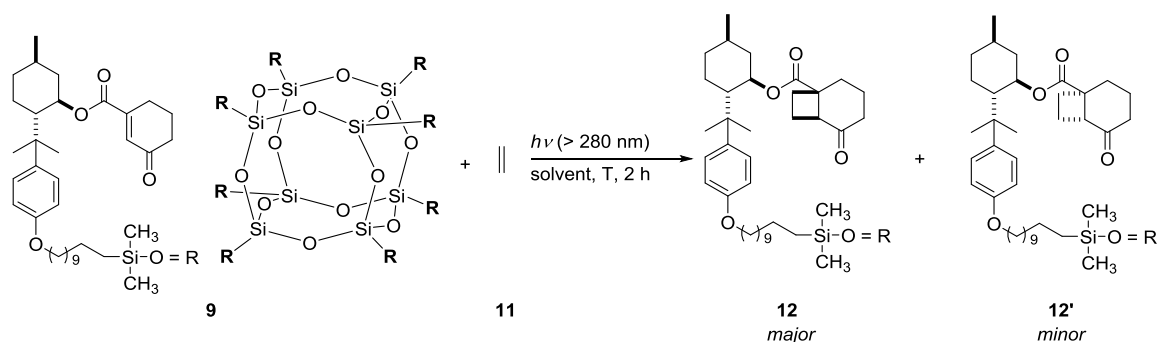
## SQ担持型キラルメンチルシクロヘキセノンカルボン酸 **9**



窒素雰囲気下、SQ担持型キラルメントール補助基 **7** (41 mg, 0.01 mmol)、シクロヘキセノンカルボン酸 **8** (14.0 mg, 0.10 mmol)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIPC; 371 mg, 0.24 mmol)、*N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン (DMAP; 9 mg, 0.064 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、室温で12時間攪拌した。反応混合物をリサイクル分取HPLC (クロロホルム) により精製することでSQ担持型キラルメンチルシクロヘキセノンカルボン酸 **9** (39 mg, 74%) を無色油状物として得た。

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2923, 2853, 1711, 1685, 1512, 1456, 1252, 1225, 1184, 1093, 830, 788, 556;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7.12 (16H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.71 (16H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.23 (8H, s), 4.98 (8H, ddd,  $J = 10.5, 10.5, 4.5$  Hz), 3.81 (16H, t,  $J = 6.7$  Hz), 2.38-2.20 (24H, m), 2.14-2.13 (8H, m), 2.06-2.01 (8H, m), 1.89-1.84 (32H, m), 1.72-1.70 (24H, m), 1.47-1.12 (192H, m), 1.01-0.95 (16H, m), 0.88 (24H, d,  $J = 6.7$  Hz), 0.59 (16H, t,  $J = 7.6$  Hz), 0.12 (48H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  200.15 (8C), 165.29 (8C), 156.58 (8C), 148.77 (8C), 143.36 (8C), 132.32 (8C), 126.14 (16C), 113.64 (16C), 74.94 (8C), 67.65 (8C), 50.43 (8C), 41.74 (8C), 38.81 (8C), 37.50 (8C), 34.41 (8C), 33.51 (8C), 31.28 (8C), 29.77 (8C), 29.74 (8C), 29.70 (8C), 29.65 (8C), 29.57 (8C), 29.47 (8C), 26.32 (8C), 26.19 (8C), 24.35 (8C), 23.54 (8C), 23.00 (8C), 21.90 (8C), 21.76 (8C), 17.70 (8C), -0.02 (8C), -0.34 (16C); MALDI-TOF MS ( $m/z$ ): 5223.5 ( $\text{M} + \text{Na}$ ) $^+$ , Anal. Calcd for  $\text{C}_{288}\text{H}_{456}\text{O}_{52}\text{Si}_{16}$ : C, 66.52; H, 8.84. Found: C, 66.45; H, 8.77;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -286.2$  ( $c = 0.9$ , MeOH).

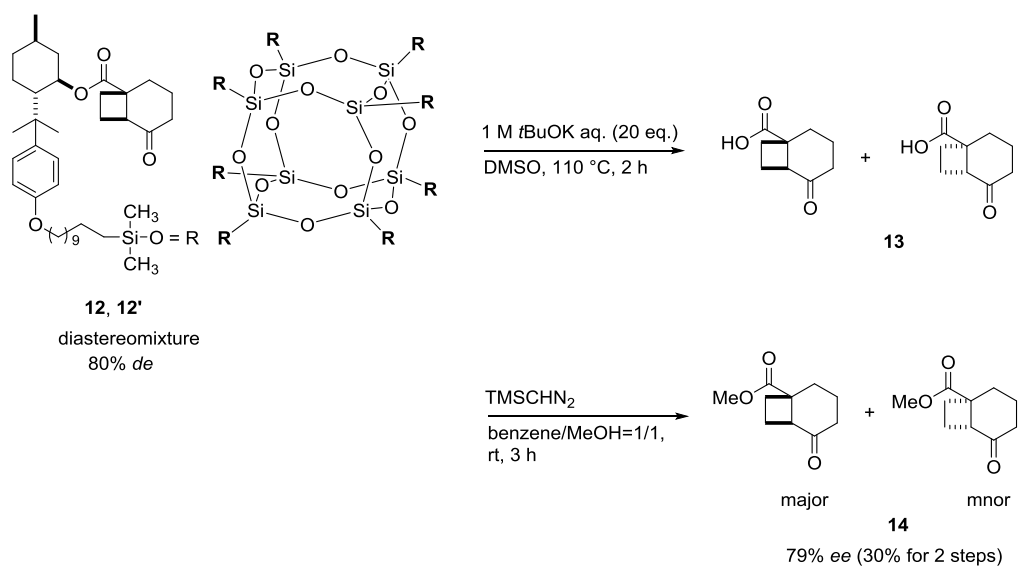
2-5-2 SQ 担持型メンチルシクロヘキセノンカルボン酸 **9** とエチレン **11** のジアステレオ選択的[2+2]光付加環化反応



Pyrex 試験管に入れた SQ 担持型キラルメンチルシクロヘキセノンカルボン酸 **9** (0.008 mmol, 6 mM) を室温で 5 分間エチレン **11** をバブリングした。500 W 高圧水銀灯に水冷用二重管を装着し、その上から基質 **9** と過剰量<sup>17</sup> のエチレン **11** が溶解した反応溶液の入った試験管をくくり付けた。冷却装置を任意の温度に設定し、エチレンバルーンを付けて 2 時間光照射した。反応溶媒を減圧留去すると無色油状の粗生成物が得られた。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 7.04 (16H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.99 (5H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.66 (16H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.59 (5H, d, *J* = 8.5 Hz), 4.90 (8H, m), 3.76 (16H, m), 3.69 (5H, m), 2.95 (8H, m), 2.82 (3H, m), 2.39 (8H, m), 2.24 (16H, m), 2.11 (16H, m), 2.02-1.81 (48H, m), 1.78-1.72 (16H, m), 1.69-1.65 (8H, m), 1.57 (16H, m), 1.43 (24H, s), 1.32 (144H, m), 1.19 (24H, s), 1.00 (16H, m), 0.84 (32H, m), 0.59 (16H, m), 0.12 (48H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 212.92, 175.57, 175.37, 157.12, 157.01, 143.36, 143.24, 126.66, 114.15, 114.10, 75.70, 75.61, 68.16, 68.14, 50.41, 50.32, 48.76, 48.73, 46.22, 46.11, 42.16, 42.04, 39.73, 39.68, 39.21, 39.18, 34.79, 34.76, 33.85, 31.63, 31.61, 30.67, 30.13, 30.10, 30.06, 30.03, 29.87, 29.80, 29.76, 28.76, 28.54, 27.68, 27.31, 27.26, 27.03, 26.83, 26.48, 23.32, 22.21, 21.69, 21.44, 21.19, 21.04, 18.03, 0.32 (These NMR spectra were measured as mixture product of major isomer and minor isomer.); MALDI-TOF MS (*m/z*): 5446.6 (M + Na)<sup>+</sup>.

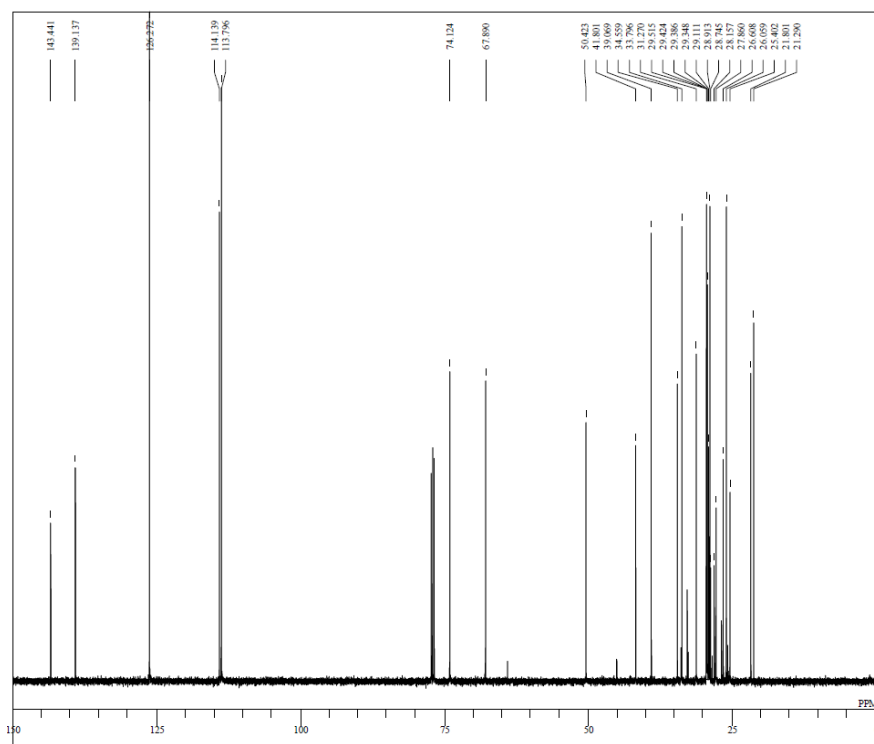
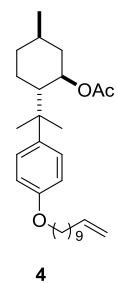
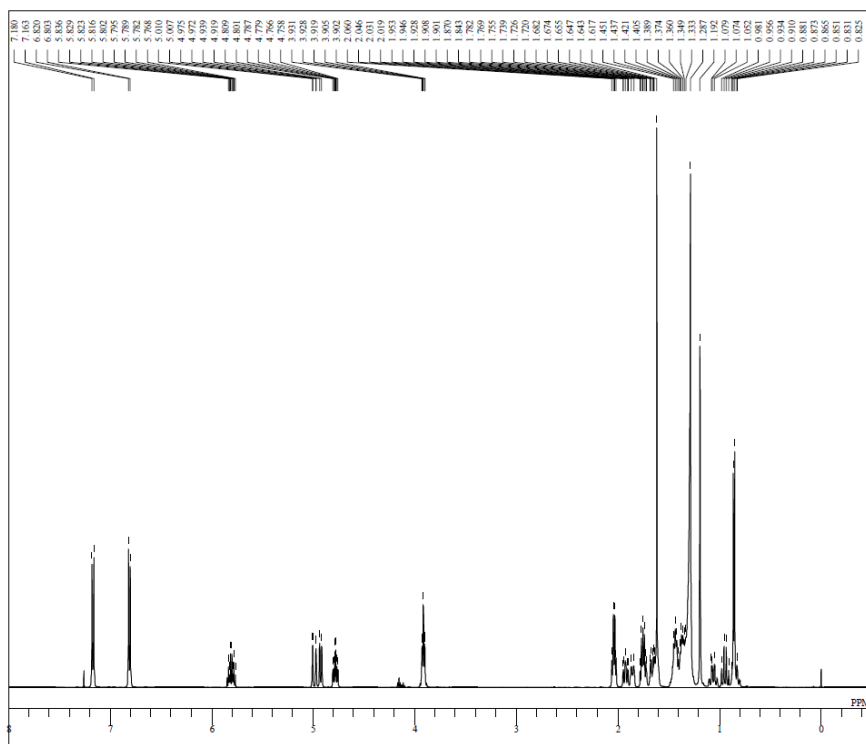
### 2-4-3 *t*BuOK による **12** の加水分解および **13** のメチルエステル化

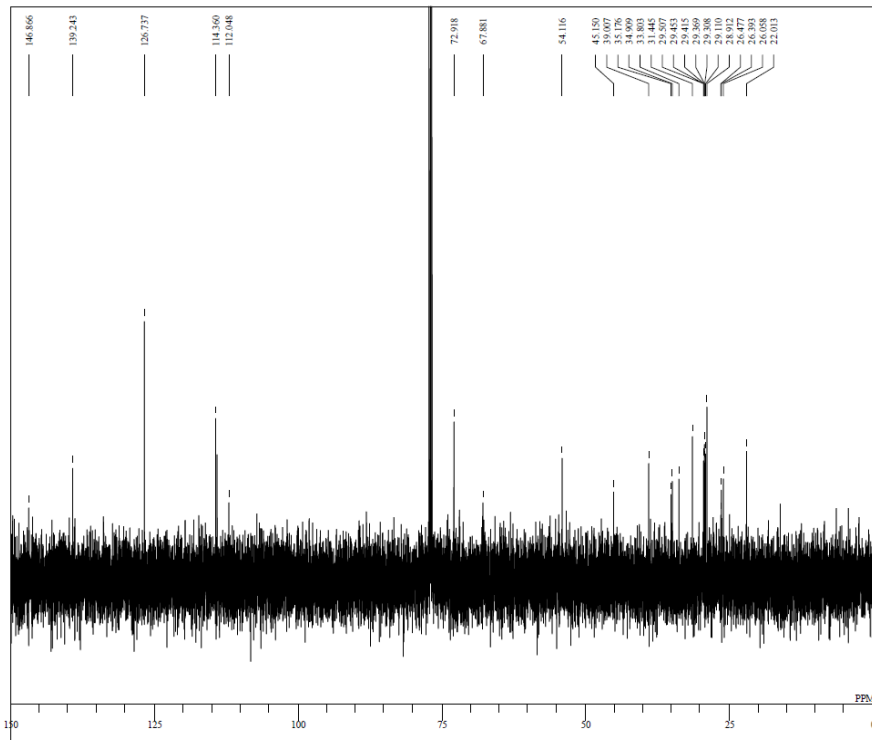
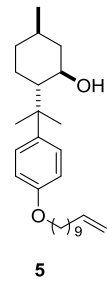
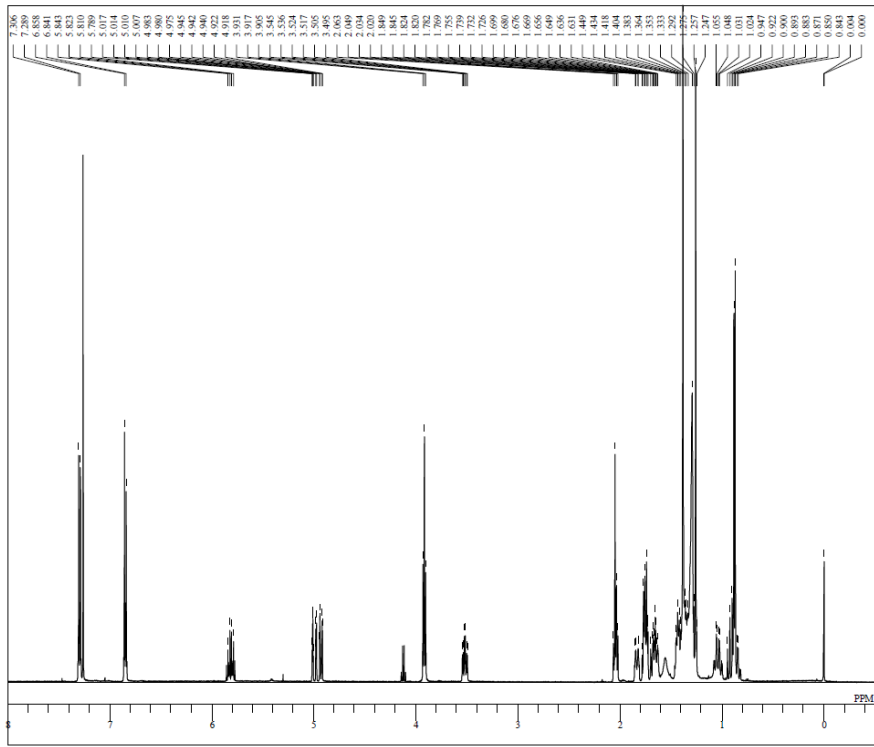


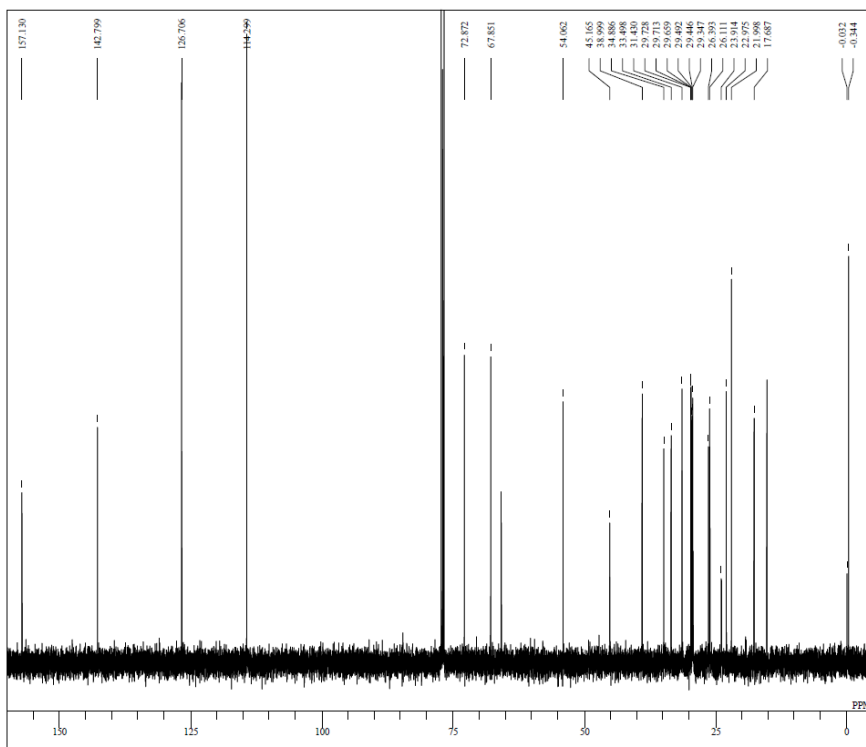
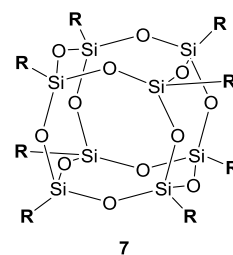
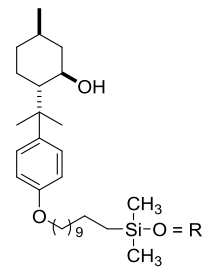
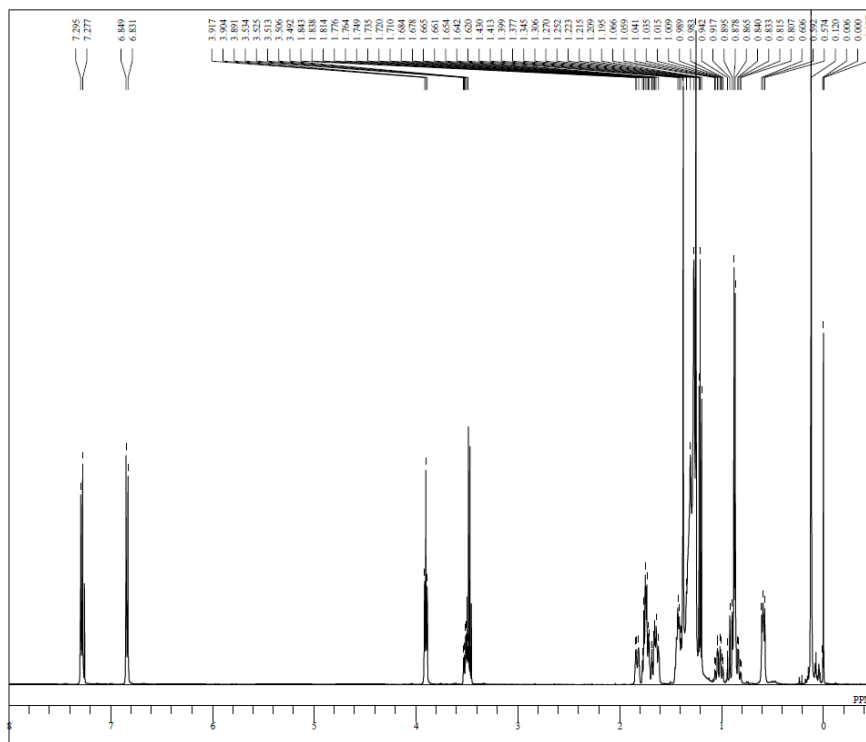
ジアステレオマー混合物 **12** (109 mg, 0.02 mmol)、1 M *tert*-ブトキシカリウム水溶液 (0.4 mL) をジメチルスルホキシド (DMSO; 10 mL) に溶解し、3 時間加熱還流した。反応混合物から DMSO を減圧留去後、ジエチルエーテルを加え、1 N 塩酸で抽出した。水層を集め水酸化ナトリウムで塩基性にした後再びジエチルエーテルで抽出し、集めた有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。続いて粗生成物をベンゼン/メタノール = 1/1 に溶解し、TMS ジアゾメタン 2 M ジエチルエーテル溶液 (0.6 mL) を加え、室温で攪拌した。溶媒を減圧留去後、カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/9) で精製した。

IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 2952, 1729, 1237.; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 3.72 (3H, s), 3.28 (1H, t, *J* = 9.15 Hz), 2.25-2.22 (4H, m), 2.18-1.80 (6H, m); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 212.2, 176.4, 52.3, 48.5, 46.4, 39.0, 30.6, 28.8, 21.3, 21.0.

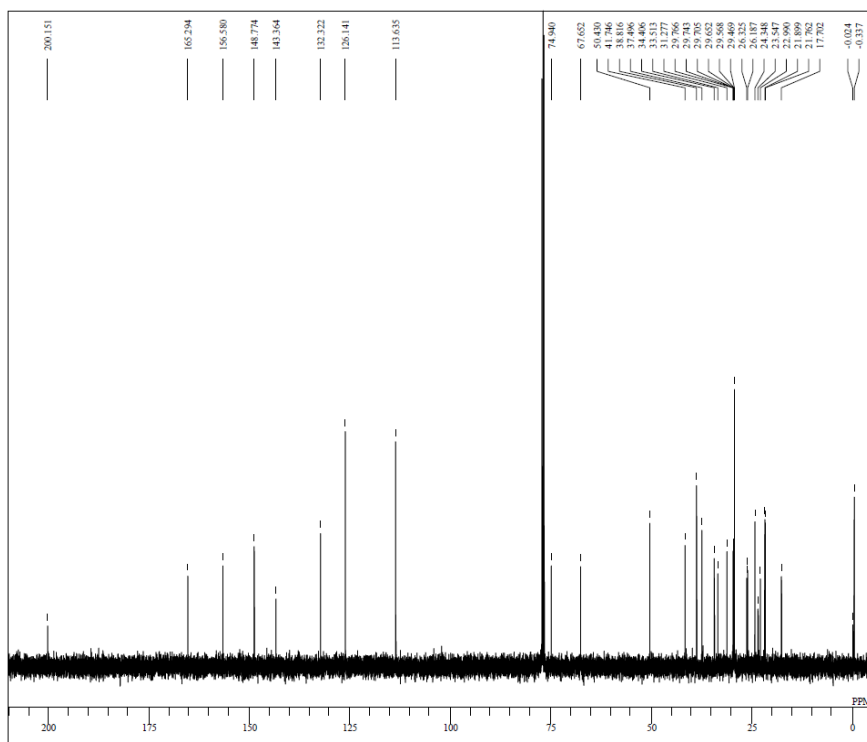
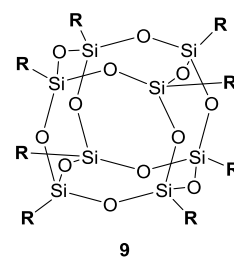
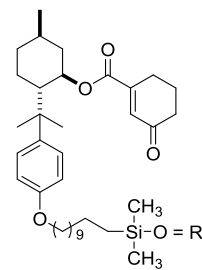
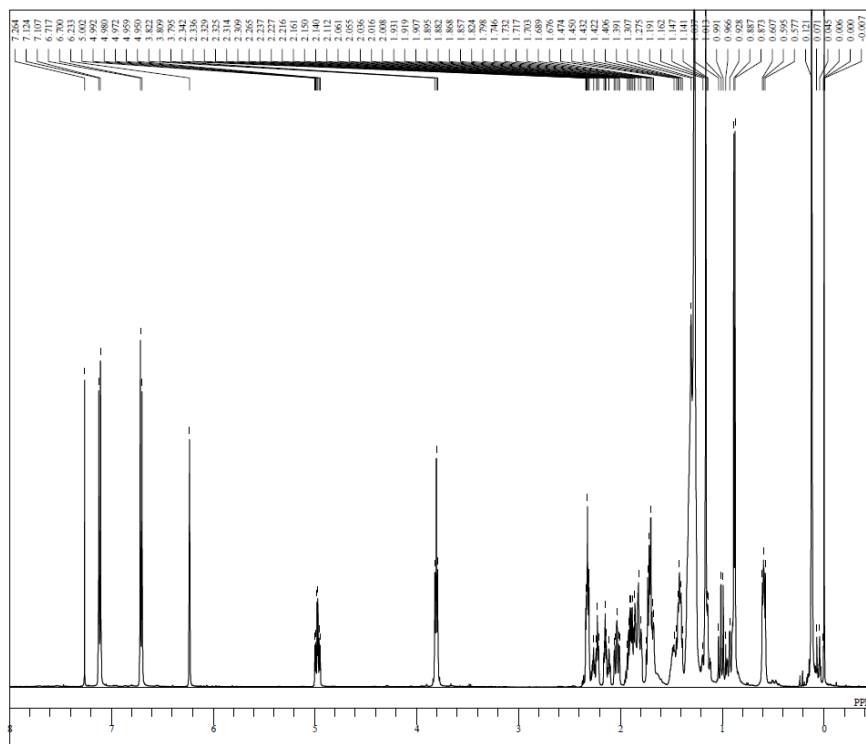
2-5-4 NMR



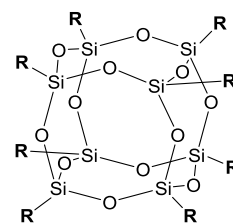
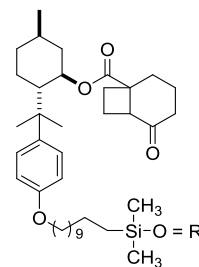
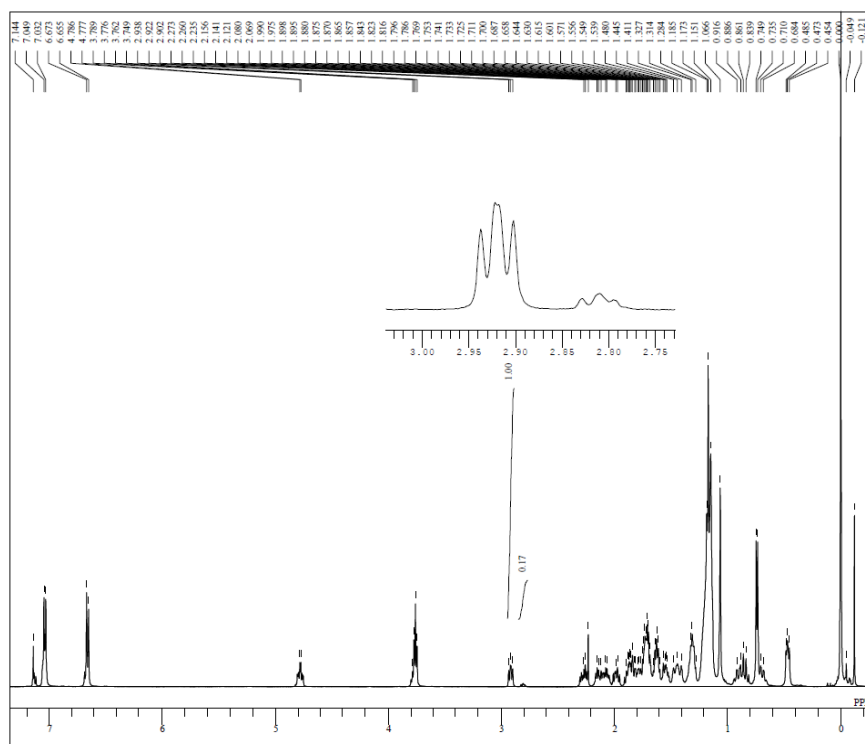




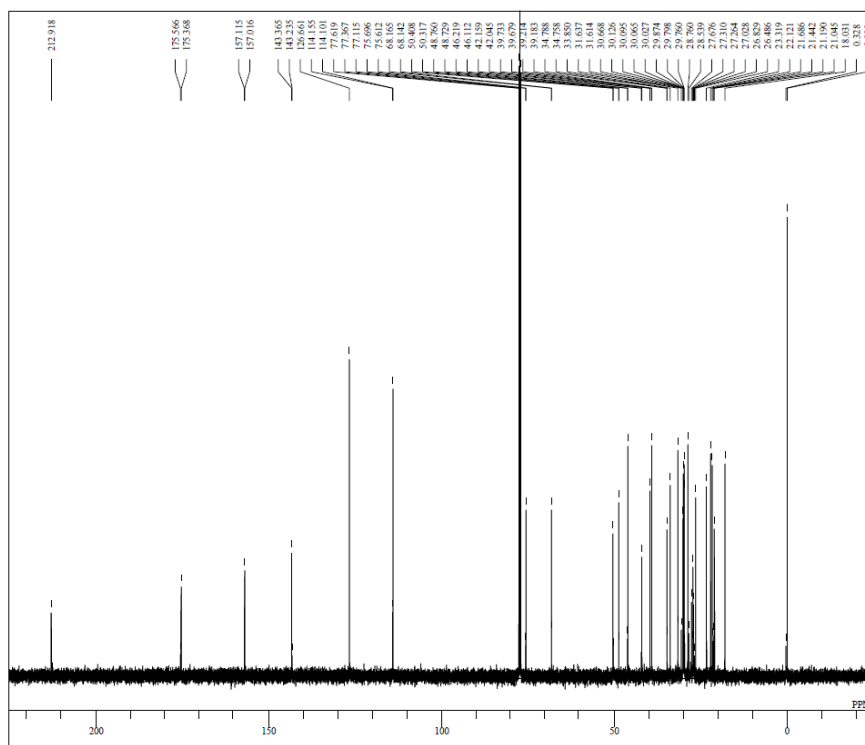




Photoadducts (diastereomixture of **12**, Table 2-4. Entry4)



mixture of **12** and **12'**



## 参考文献

1. Scott, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 356-358.
2. a) R. H. Baney, M. Itoh, A. Sakakibara, T. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1409-1430.  
b) P. G. Harrison, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *542*, 141-183.
3. a) Feher, F. J.; Newman, D. A.; Walzer, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1741-1748. b) Feher, F. J.; Budzichowski, T. A.; Rahimian, K.; Ziller, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3859-3866.
4. Contreras-Torres, F. F.; Basiuk, V. A. *J. Phys. Chem. A.* **2006**, *110*, 7431-7440.
5. a) Maschmeyer, T.; Klunduk, M. C.; Martin, C. M.; Shephard, D. S.; Thomas, J. M.; Johnson, B. F. G. *Chem. Commun.* **1997**, 1847-1848. b) Solans-Monfort, X.; Filhol, J. S.; Copéret, C.; Eisenstein, O. *New J. Chem.* **2006**, *30*, 842-850.
6. a) Wada, K.; Nakashita, M.; Yamamoto, A.; Wada, H.; Mitsudo, T. *Chem. Lett.* **1997**, 1209-1210. b) Wada, K.; Nakashita, M.; Yamamoto, A.; Wada, H.; Mitsudo, T. *Res. Chem. Intermed.* **1998**, *24*, 515-527.
7. Tsutsumi, K.; Endou, K.; Furutani, A.; Ikki, T.; Nakano, H.; Shintani, T.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *Chirality* **2003**, *15*, 504-509.
8. Inhülsen, I.; Akiyama, N.; Tsutsumi, K.; Nishiyama, Y.; Kakiuchi, K. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 782-790.
9. Wada, K.; Watanabe, N.; Yamada, K.; Kondo, T.; Mitsudo, T. *Chem. Commun.* **2005**, 95-97.
10. Nishiyama, Y.; Shibata, M.; Ishii, T.; Morimoto, T.; Tanimoto, H.; Tsutsumi, K.; Kakiuchi, K. *Molecules* **2013**, *18* (2), 1626-1637.
11. Lange, G. L.; Decicco, C.; Lee, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2833-2836.
12. Tsutsumi, K.; Nakano, H.; Furutani, A.; Endou, K.; Merpuge, A. Shintani, T.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 785-789.

Measurement was made on a Rigaku RZXIS-PAPID

Imaging Plate diffractometer with Mo K $\alpha$  radiation at

296 K. C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>, colorless crystal (0.25 x 0.25 x

0.17 mm), orthorhombic, space group *P*2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> (#19), *Z*

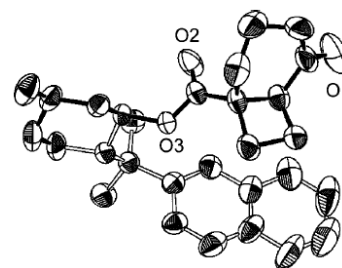
= 4, *a* = 11.0801(9) Å, *V* = 2492.2(4) Å<sup>3</sup>,  $\rho_{\text{calcd}}$  = 1.153

g cm<sup>-3</sup>, Of 18 945 reflections up to 2  $\theta$  = 55.0 °, 3221

were independent (*R*<sub>int</sub> = 0.055) and 3218 with *I* > 2 $\sigma$ (*I*). The structure was solved

and refined with full matrix against all *F*<sup>2</sup> data. Hydrogen atoms were calculated in

“riding” positions. *wR* = 0.088 and *R* = 0.071.



13. Tsutsumi, K.; Yanagisawa, Y.; Furutani, A.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K.; Wada, T.; Mori, T.; Yoshihisa, I. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7448-7455.
14. Williams, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 1831-1837.
15. Riddick, J. A.; Sakano, T. K. *Organic Solvents physical properties and methods of purification fourth edition*, John Willy & Sons Inc., **1986**.
16. ウシオ電機株式会社 HP, <http://www.ushio.co.jp>.
17. a) Kishor, R.; Padmanabhan, S.; Sarma, K. R.; Patel, V.; Sharma, S.; Parikh, P. A. *J. Appl. Poly. Sci.* **2011**, *122*, 2646-2652. b) Lee, L.; Shin, R.; Hsin-jung, O.; Lee, T.; *Ind. Eng. Chem. Res.* **2003**, *42*, 6977-6958.

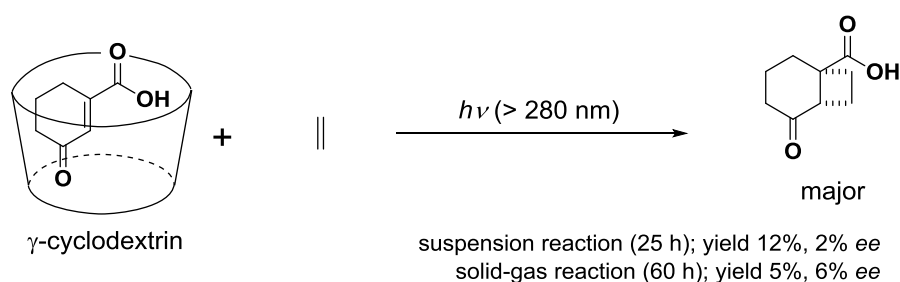
### 第3章 キラルテンプレート法によるエナンチオ選択的[2+2]光付加環化反応

#### 3-1 序論

##### a) 背景

これまでに分子間[2+2]光付加環化反応において、メントール誘導体がキラル補助基として有効であることを見出している。この方法は最小オレフィンであるエチレンをカップリングパートナーとして用いた場合でも、高いジアステレオ選択性を与えることが示されており、汎用性が高く非常に有効な方法の一つであると言える。しかしながら、この方法では反応前に補助基を導入し、反応終了後には補助基を外す必要があるため時間的・収率的損失が伴っていた。このような観点から、これら余分な段階を必要としないエナンチオ選択的な反応の開発が求められている。

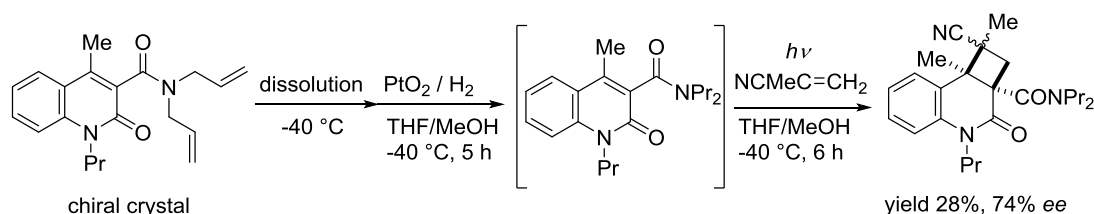
エナンチオ選択性の誘導方法はいくつかあり、中でもホスト分子の空洞内部を不斉反応場とする手法は広く知られている。<sup>1</sup> これまでに我々のグループでも、シクロデキストリンと基質であるシクロヘキセノンカルボン酸の疎水性相互作用を用いて超分子錯体を形成し、シクロデキストリンの不斉空孔内部を反応場としたエチレンとの[2+2]光付加環化反応の不斉誘導を報告している。<sup>2</sup> しかしながら、この方法では懸濁溶液中で25時間もの反応時間を要し、収率12%、2% *ee* であり、また固-気反応でも60時間の反応時間でわずか収率5%、6% *ee* であったため効率の良い方法であるとは言い難い (Scheme 3-1)。



Scheme 3-1. Enantioselective [2+2] photocycloaddition of cyclohexenone-cyclodextrin complex with ethylene.

また別の不斉誘導の方法として、三次元的に規則正しく配列された結晶格子空間を反応場とした固相光反応も古くから研究されている。<sup>3</sup> しかしながら、この様なトポケミカル反応は高い立体選択性を与えるものの、固体であるため光の透過効率が悪く長時間の光照射を必要とする。さらに二量化反応および類似の

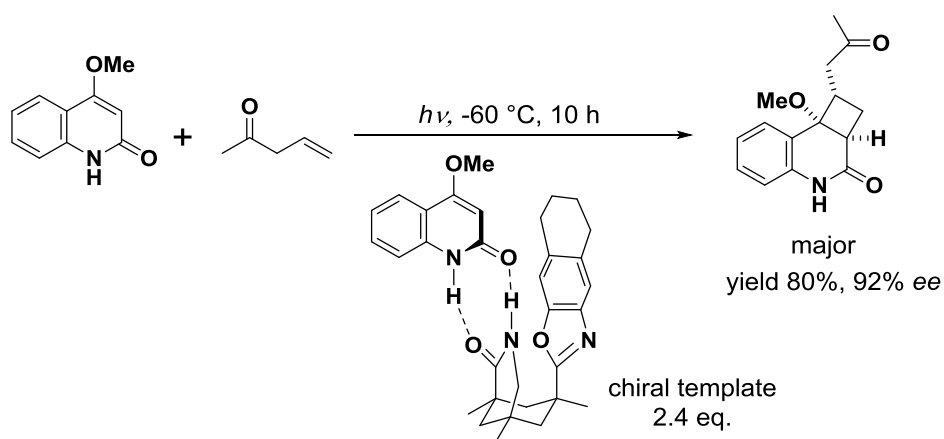
二分子間反応に関するものがほとんどであった。<sup>4</sup> 一方、Sakamoto らは、このトポケミカル反応を液相反応に応用することで、水素化反応を含む 2 段階のワンポット反応に展開し、異なる 2 分子間のエナンチオ選択的[2+2]光付加環化反応を報告している(Scheme 3-2)。<sup>5</sup>



Scheme 3-2. Two-step asymmetric reaction involving hydrogenation and intermolecular photocycloaddition using the frozen chirality generated by spontaneous crystallization.

この方法は、軸不斉を有するキラル結晶を低温溶液に溶解させることで、溶液中でもキラルな分子配座を保持し、キラルメモリーとして利用している。しかしながら、この方法も有機結晶の調製が必要である点は変わらず、依然として効率の良い方法であるとは言い難い。

さらに別の方法として、Bach らは溶液中での分子間エナンチオ選択的[2+2]光付加環化反応においてキラルアミド化合物を鑄型分子として用いたキラルテンプレート法を報告している (Scheme 3-3)。<sup>6</sup>



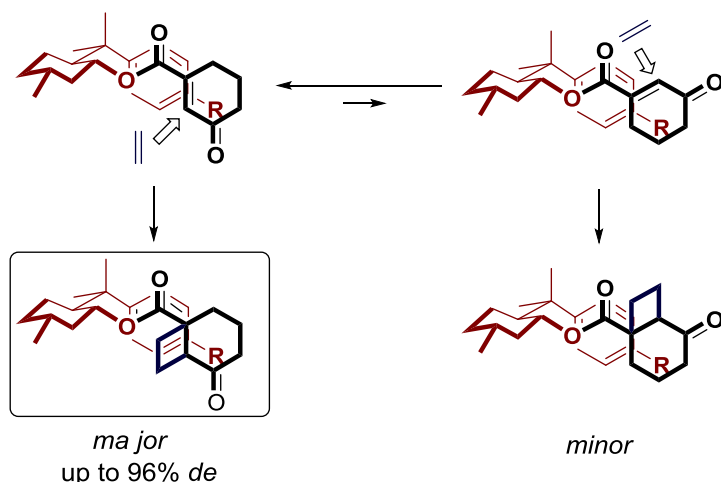
Scheme 3-3. Enantioselective intermolecular [2+2] photocycloaddition using the chiral amide template.

この方法は、基質とテンプレートの会合に非共有結合性の水素結合を用いているため従来の方法のように補助基の導入や除去、キラル結晶の調製が必要なく、基質とテンプレートを反応系中に共存させるだけで良い。また反応終了後は簡単な分液操作やカラムクロマトグラフィーによる精製のみで純粋な目的化合物が得られるため非常に有用である。以後、テンプレート法を用いた不斉[2+2]光付加環化反応の報告がいくつかなされているものの、用いられた基質はいずれも嵩高く特殊なオレフィンのみであり、汎用性の点で課題が残されている。<sup>7</sup>

## b) 目的

本章ではこのような背景の下、基質適応範囲が広く、効率的なエナンチオ選択的[2+2]光付加環化反応を開発することを目的とした。

我々の研究グループで系統的に研究されてきた、メントール誘導体をキラル補助基として用いる立体制御方法は、補助基上の芳香環で反応面的一方を遮蔽することによって達成されている (Scheme 3-4)。<sup>8</sup> この方法は最も小さなオレフィンであるエチレンを用いた場合でも 96% *de* を与え、非常に高い面選択能を有している。<sup>9</sup> そこで、この高い不斉発現機構を元に本反応をテンプレート法に展開することは、本章の目的である基質適応範囲が広く、効率的なエナンチオ選択的[2+2]光付加環化反応の創成に非常に有効であると考えられる。



Scheme 3-4. Mechanism of asymmetric induction.

これまでの補助基法では基質とキラルメントール誘導体は共有結合であるエステル結合で繋がれており、基質の $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン部位と補助基上の芳香環が $\pi$ - $\pi$ 相互作用をすることで、望みの *stacked* 構造を形成していた (Figure 3-1, a)。

本研究では、この共有結合を非共有結合性の相互作用に換えることで、基質とテンプレートであるメントール誘導体を会合させ、さらに同様の $\pi$ - $\pi$ 相互作用によって類似の stacked 構造を形成させ不斉誘導を行うものである (Figure 3-1, b)。

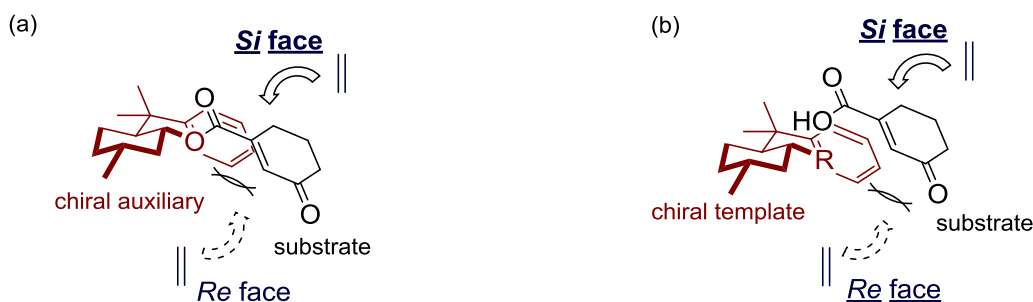
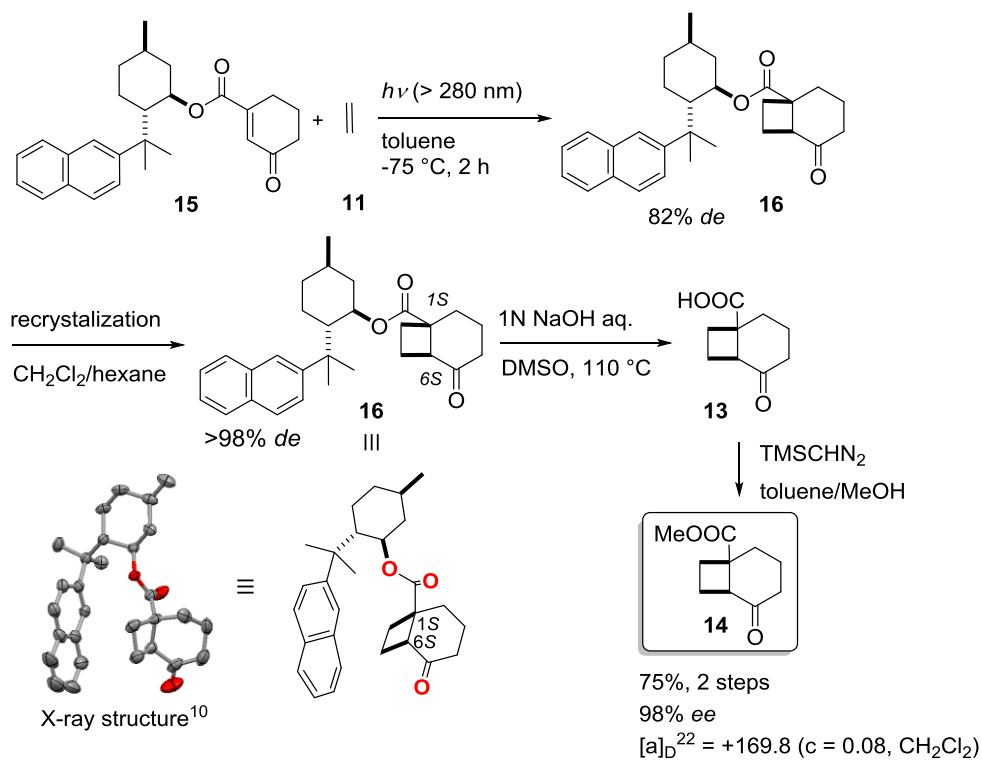


Figure 3-1. Models for chiral photoreaction. (a) Covalent bond model. (b) Non-covalent bond model.

### 3-2 水素結合型キラルテンプレート

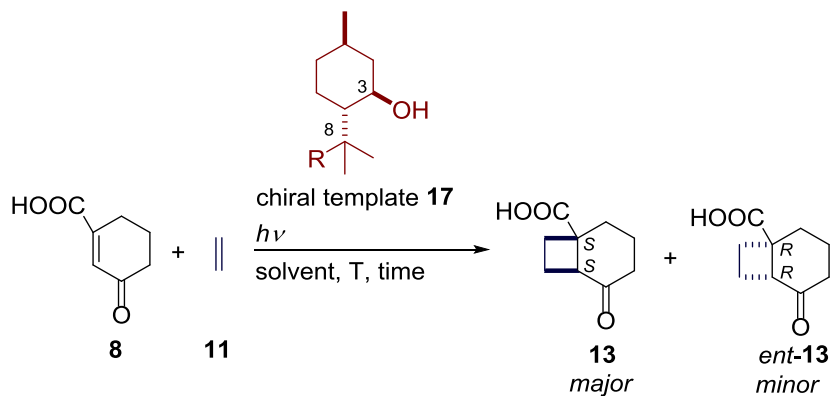
反応基質には補助基法で用いていたシクロヘキセノンカルボン酸 **8** を用いた。またキラルテンプレートには基質と最も単純な擬エステル結合を形成することが期待されるアルコール体を用いることとした。キラルテンプレートとして用いたメントール誘導体は、これまでに我々の研究グループで報告している方法によって調整した。<sup>9</sup> また生成物の絶対立体配置は次のように決定した。まず補助基法によって高ジアステレオ選択的に得られた生成物を再結晶により精製し、得られた結晶 **16** を X 線結晶構造解析により光付加体の絶対立体配置を決定した。<sup>10</sup> ついで、この構造既知の化合物 **16** を加水分解して得られたカルボン酸 **13** をメチルエステル化した化合物 **14** を標品として用い、生成物の絶対立体配置を決定するとともにテンプレートを完全に除去した状態で全ての反応のエナントチオ選択性の評価を行った (Scheme 3-5)。





Scheme 3-5. Determined for the absolute configuration of photoadduct.

### 3-2-1. エナンチオ選択性の評価

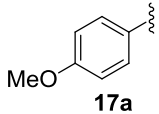
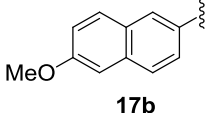


Scheme 3-6. Enantioselective [2+2] photocycloaddition using chiral menthol derivatives as a template.

シクロヘキセノンカルボン酸 **8** とエチレン **11** とのエナンチオ選択的[2+2]光付加環化反応における不斉誘導の評価を行った (Scheme 3-6)。

はじめにキラルテンプレートの C-8 の置換基効果と溶媒効果について検討を行った (Table 3-1)。

Table 3-1. Effect of C-8 substituent and solvent on enantioselectivity<sup>a</sup>

entry	R	solvent	ee / % <sup>b</sup>
1	 <b>17a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0
2		toluene	0
3	 <b>17b</b>	MCH	- <sup>c</sup>
4		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2
5		toluene	2
6		MeCN	1

<sup>a</sup> Reaction conditions; 50 mM of **8**, **17** (1 equiv), at -78 °C, Irradiated for 2 h (> 280 nm). <sup>b</sup> Error in *ee* upon GC analysis after methylation: < 1%. <sup>c</sup> No reaction, determined by <sup>1</sup>H NMR.

Entry 1, 2 ではメントール上の C-8 にフェニル骨格を有するキラルテンプレート **17a** を用いたが、選択性は観測されなかった。これは遮蔽面積が小さく遮蔽効果が小さいためであると考えられる。一方、entry 3-6 ではジアステレオ選択的な反応で最も選択性の高かったナフタレン骨格を C-8 に有する **17b** をキラルテンプレートとして用いた。entry 3 では同様にジアステレオ選択的な反応で最も高い *de* 値を与えたメチルシクロヘキサンを溶媒として用いたが基質の溶解性が低く反応は進行しなかった。entry 4, 5 ではジクロロメタンおよびトルエンを溶媒として用いたところ、2% *ee* が観測された。しかし entry 6 で極性の高いアセトニトリルを溶媒として用いたところ、基質 **8** とキラルテンプレート **17b** の錯形成が阻害されたと考えられ選択性はわずかに低下し、1% *ee* が観測された。以上の結果より、**17b** をより適したキラルテンプレートとした。また最適溶媒はジクロロメタンおよびトルエンであるものの、補助基法において芳香族化合物の張り付き効果による、選択性の向上が報告されていることから<sup>10</sup> 同様の効果を期待して、今後はトルエンで検討を行うことにした。

次にキラルテンプレート **17b** の当量数と基質の濃度が選択性に及ぼす影響について検討した (Table 3-2)。

Table 3-2. Effect of concentration of **8** and chiral template **17b** equivalents on enantioselectivity<sup>a</sup>

entry	concentration of <b>8</b> / mM	<b>17b</b> / equiv.	<i>ee</i> / % <sup>b</sup>
1	50	1	2
2	10	1	2
3	10	5	2
4	10	10	1
5	10	30	- <sup>c</sup>
6	1	1	2

<sup>a</sup> Reaction conditions; at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , Irradiated for 2 h ( $> 280\text{ nm}$ ).

<sup>b</sup> Error in *ee* upon GC analysis after methylation:  $< 1\%$ . <sup>c</sup> No reaction, determined by  $^1\text{H}$  NMR.

Entry 1, 2, 6 では基質 **8** の濃度について検討を行った。1-50 mM の範囲では選択性に変化は与えないことが示された。entry 2-5 ではキラルテンプレートの当量数の検討を行った。1-10 当量までは選択性にほとんど影響を与えなかったものの、30 当量を用いたときは反応が進行しなかった。これは、テンプレートが光を吸収し熱失活することにより基質の光吸収が妨げられたためであると考えられる。

### 3-2-2. 分光学的考察

反応溶液中の基質とキラルテンプレートの挙動を考察するため、エナンチオ選択性が発現した濃度条件で UV スペクトルを測定した。トルエン溶媒中、室温の測定結果を Figure 3-2 に示す。キラルテンプレート **17b** と基質 **8** の混合溶液のスペクトル（赤、実線）からそれぞれの単独成分（**8**: 灰色、点線、**17b**: 黒、破線）を差し引くと超分子錯体[**8**・**17b**]に由来する吸収スペクトル（青、実線）が 390 nm 以下に観測された。これにより、基質 **8** とキラルテンプレート **17b** が錯体を形成していることが示された。しかしながら、この波長領域では超分子錯体の吸収より **8** のみの吸収が圧倒的に大きいため高い *ee* 値が観測されなかったと考えられる。

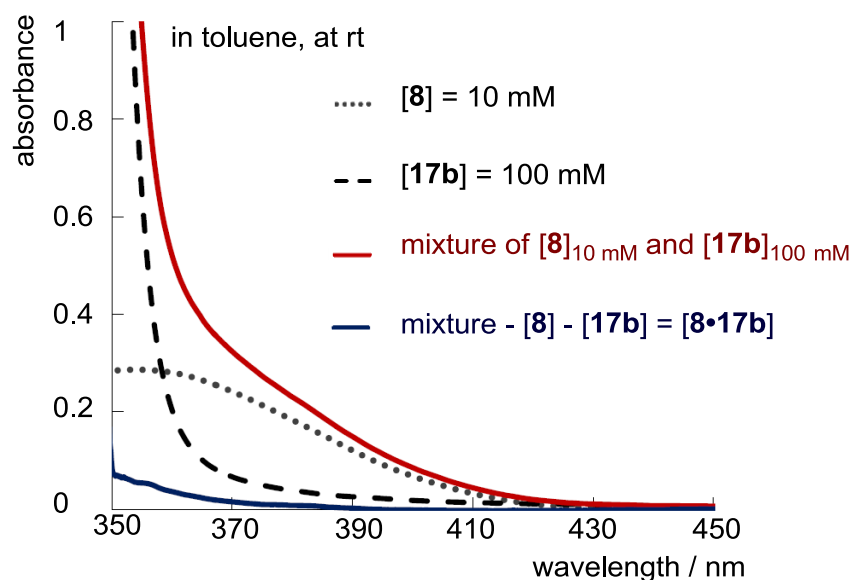
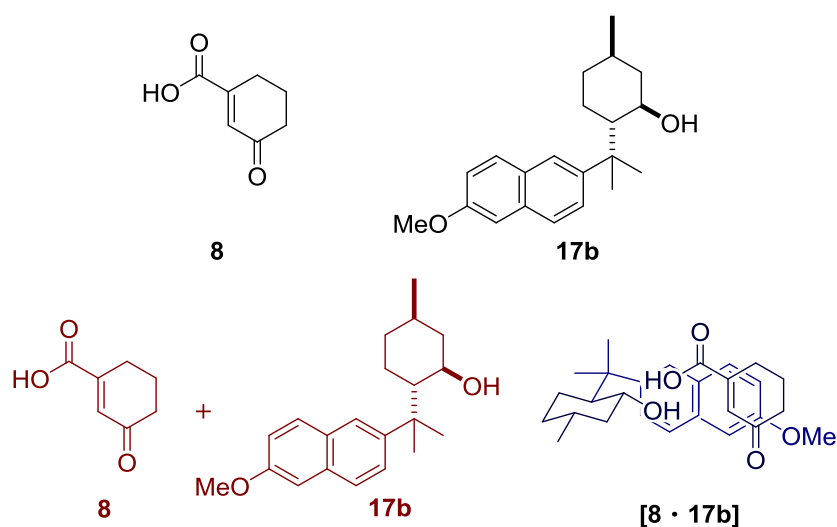


Figure 3-2. UV spectra of **[8]**, **[17b]**, mixture of **[8]** and **[17b]**, and **[8 · 17b]** complex under reaction conditions.

そこで、 $^1\text{H NMR}$  を用いた滴定実験により基質 **8** の自己会合定数および**[8·17b]** の錯会合定数を算出した。今回の系では **8** に 1 つのカルボン酸、テンプレート **17b** には 1 つの水酸基を有するため、1:1 錯体を形成すると考える。そこで下記式を用いてカーブフィッティングを行い、錯会合定数を算出した。

$$\left( (1 + m_1 \times \text{fixed value} + m_1 \times m_0) - \left( (1 + m_1 \times \text{fixed value} + m_1 \times m_0)^2 - 4 \times m_1 \times m_1 \times m_0 \times \text{fixed value} \right)^{\frac{1}{2}} \right) \times \frac{m_2}{2 \times m_1 \times \text{fixed value}}$$

このとき、 $m_1$  = 基質 **8** の初期濃度(5 mM);  $m_2$  = 錯体形成が飽和したときのケミカルシフトの差の値である。会合定数は基質 **8** のオレフィンプロトンのシフトから算出した。その結果、**8** の自己会合定数は  $K_{[8 \cdot 8]} = 747 \pm 203 \text{ M}^{-1}$  であることがわかった (Figure 3-3)。一方、**8** と **17b** の会合定数は  $K_{[8 \cdot 17b]} = 10 \pm 0.84 \text{ M}^{-1}$  であった (Figure 3-4)。このことから、反応系中では圧倒的に **8** の自己会合が優先して存在していることが示唆される。この **8** の二量体では面選択性が発現できないためラセミ体が多く生成されていたものと考えられる。

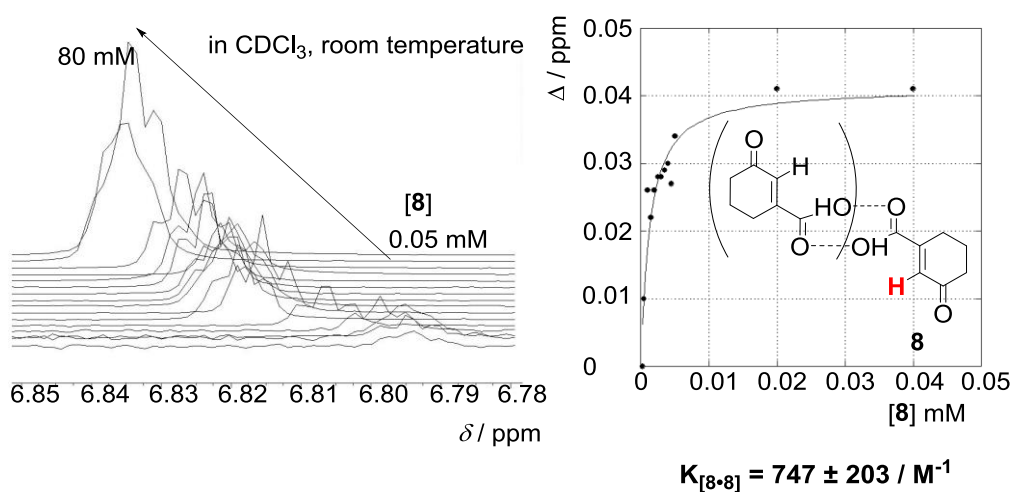


Figure 3-3.  $^1\text{H}$  NMR titration experiment of **8** in  $\text{CDCl}_3$  at room temperature and curve fitting.

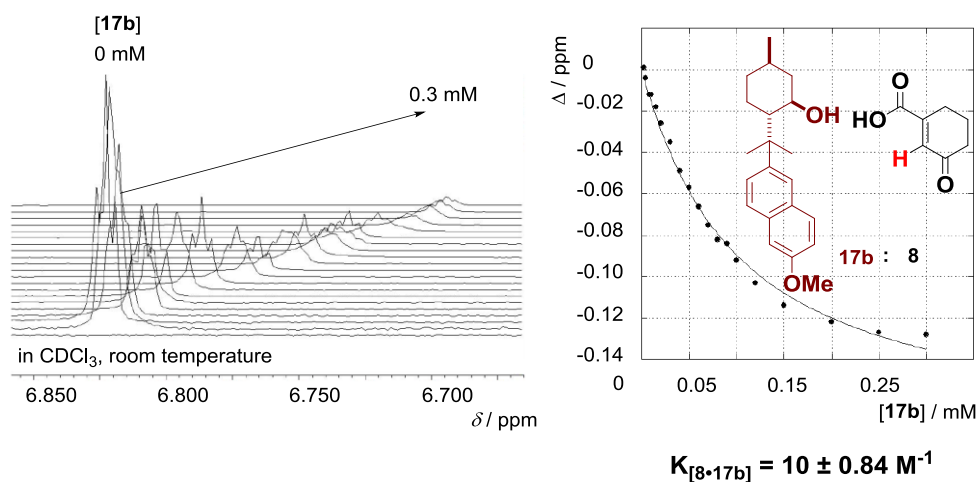


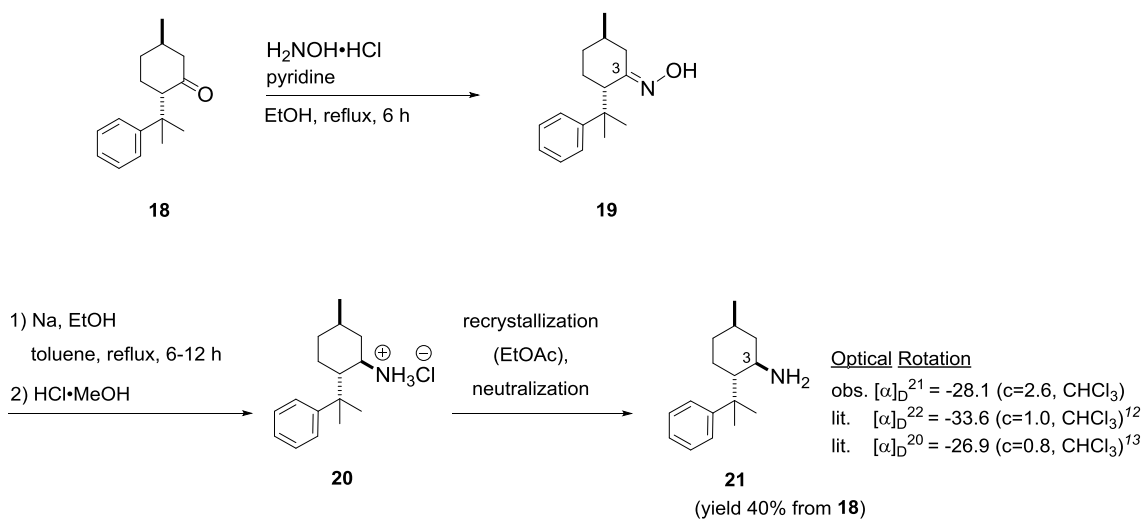
Figure 3-4.  $^1\text{H}$  NMR titration experiment of **17b** in  $\text{CDCl}_3$  at room temperature and curve fitting.

### 3-3 酸-塩基相互作用型キラルテンプレート

これまでの結果から、基質とキラルテンプレートの超分子錯体を形成させるには、COOH/OHの組み合わせの水素結合では会合能が低く不十分であることがわかった。これは、これまで用いていた水素結合が一般的に5-30 kJmol<sup>-1</sup>であるのに対し、高い選択性が達成されている共有結合では200-300 kJmol<sup>-1</sup>であることから明らかである。<sup>11</sup> そこでより強い非共有結合性の相互作用であるイオン結合(50-200 kJmol<sup>-1</sup>)<sup>11</sup> を用いることにした。そのため基質**8**のCOOHに対して、テンプレートにNH<sub>2</sub>を導入すれば酸-塩基相互作用によるより強力な立体制御が可能になると考えた。また置換基効果と相互作用部位の影響について詳細な考察が行えるよう、対応するジアステレオ選択反応で中程度の選択性を与えたC-8にフェニル基を有するメンチル体を用いることとした。使用したフェニルメンチルテンプレートはKojima<sup>12</sup>およびWaldvogel<sup>13</sup>の方法を改良することで合成し、その立体化学の決定は文献値との比較およびNOEによって確認した。

#### a) フェニルメンチルアミン **21** の合成

我々のグループで既に報告している方法でフェニルメントン体**18**を合成した。<sup>14</sup> **18**を塩化ヒドロキシルアンモニウム塩とピリジンでオキシム化した後、ナトリウム還元を行い、ジアステレオマー混合物の1級アミン体を調製した。直ちに、塩化水素により塩化アンモニウム塩 **20** に変換後、再結晶によって精製を行いその後、酸-塩基による分液操作で望みの立体のフェニルメンチルアミン **21** を得た (Scheme 3-7)。C-3位の立体について、まず比旋光度について文献値との比較を行った。**21**の合成はこれまでに2例の報告があり、それぞれクロロホルム中22 °Cおよび20 °Cで-33.6と-26.9である。一方、今回合成した**21**はクロロホルム中21 °Cで-28.1 が観測されている。



Scheme 3-7. Synthesis of **21**.

さらに $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR、dept ( $\theta = 90^\circ, 135^\circ$ )、2D-NMR (COSY, HMQC, HMBC)により各ピークの帰属を行った。特にH-3についてCOSYの結果をFigure 3-5に示す。H<sup>2</sup>, H<sup>4</sup>, NH<sub>2</sub>との相関が示され2.63 ppm (ddd,  $J = 10.5, 10.5, 4.0$  Hz)のピークがH<sup>3</sup>として帰属された。またC-3の立体を決定するためにH<sup>3</sup>を照射したNOE測定を行ったところ、C-8のMe基と5.8%、C-2エクアトリアルルHと4.8%、C-1アキシアルのHと3.1%の強度で相関が観測された(Figure 3-6)。これによりC-3の立体化学を決定した。

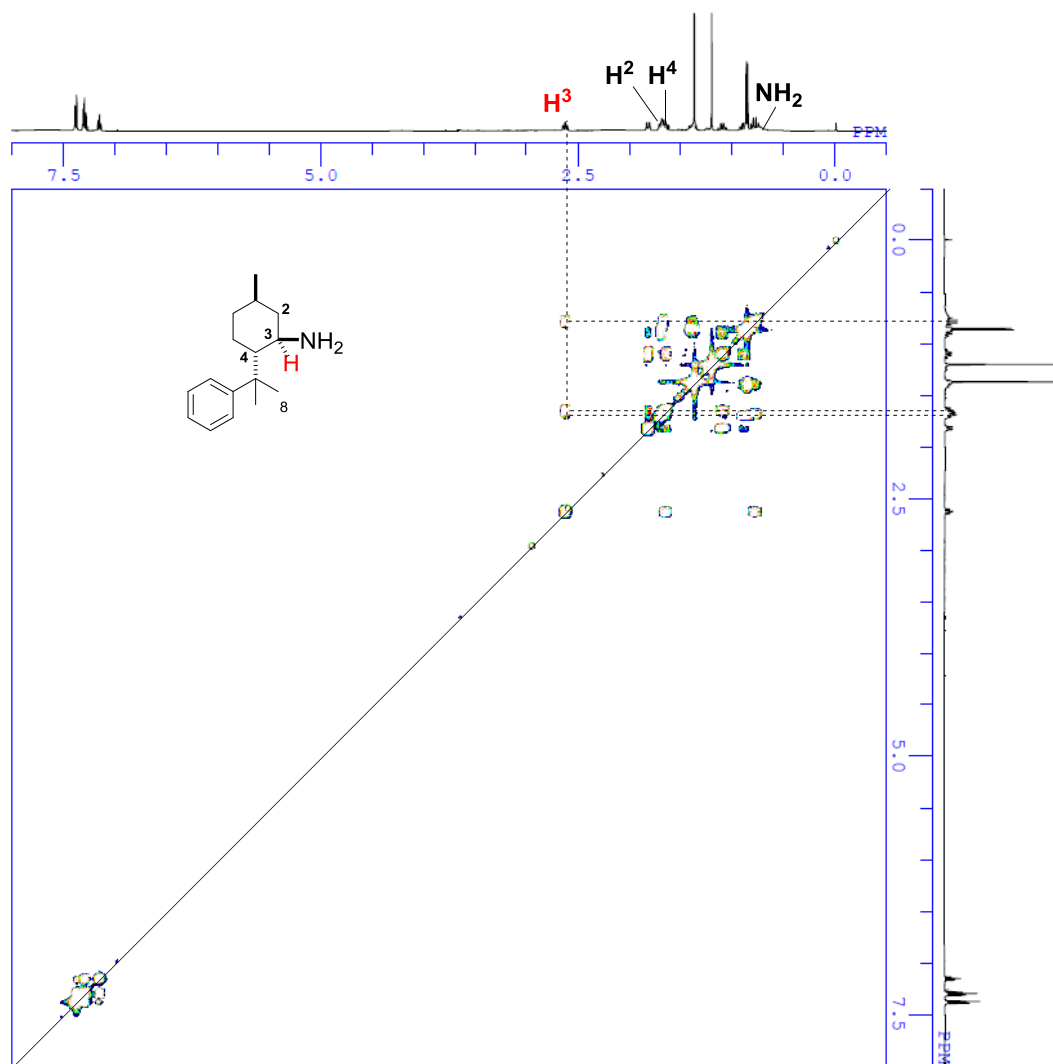


Figure 3-5. 2D-NMR (COSY) spectrum of **21** in CDCl<sub>3</sub> at room temperature.



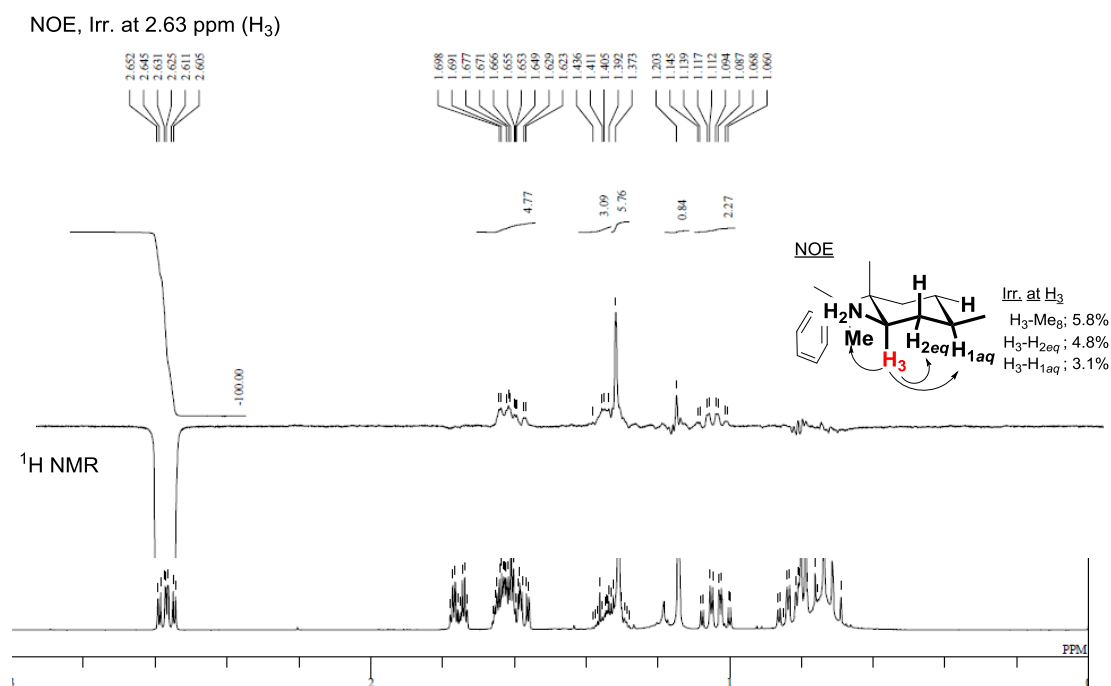


Figure 3-6. NOE spectrum of **21** in CDCl<sub>3</sub> at room temperature.

### 3-3-1. エナンチオ選択性の評価

合成したフェニルメンチルアミン **21** をキラルテンプレートとして、エナンチオ選択的[2+2]光付加環化反応をおこなった (Scheme 3-8)。また比較のため、対応する水素結合型キラルテンプレートであるフェニルメントール **22** と、**21** の前駆体であり水素受容体 (NOH)と水素供与体 (NOH) をともに持つオキシム体 **19** をキラルテンプレートとして用いた反応も検討した。

Scheme 3-8. Enantioselective [2+2] photocycloaddition using acid-base intraction

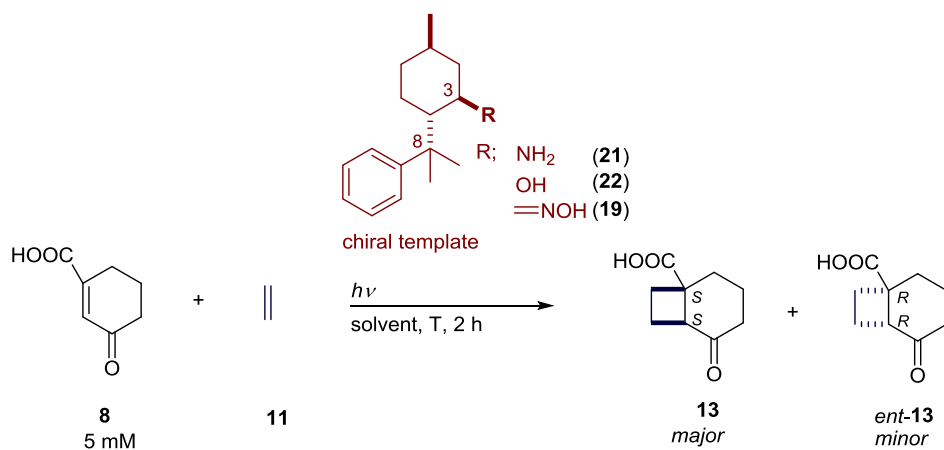


Table 3-3. Effect of C-3 substituent of 8-phenylmenthyl derivative on enantioselectivity<sup>a</sup>

entry	chiral template	<i>ee</i> / % <sup>b</sup>
1	NH <sub>2</sub> ( <b>21</b> )	18
2	OH ( <b>22</b> )	0
3	=NOH ( <b>19</b> )	0

<sup>a</sup> Reaction conditions; toluene, chiral template (5 equiv), at -78 °C, irradiated for 2 h (> 280 nm). <sup>b</sup> Error in *ee* upon GC analysis (InetrCap CHIRAMIX) after methylation: < 1%.

Table 3-3 に示す通りフェニルメンチルアミン **21** をキラルテンプレートとして用いることで、これまでと比べて最も高い 18% *ee* が観測された (entry 1)。一方、フェニルメントール **22** は予想通りエナンチオ選択性を与えなかった (entry 2)。このことから、基質 **8** とテンプレートを十分に会合させるには C-3 にアミノ基が必要であることが示された。またオキシム体 **19** はプロトドナー部位およびプロトンアクセプター部位を持つだけでなく、**8** の二量化を抑制してヘテロダイマーを優先的に形成することが期待されるものの、<sup>15</sup> ラセミ体を与えた (entry 3)。これは **19** の C-3 が平面性を持つ sp<sup>2</sup> 炭素であることが原因と考えられる。これより C-3 の立体化学の重要性が示された。以上より、フェニルメンチルアミン **21** を本反応の最適テンプレートとした。ここで、強固な共有結合で繋がれた対応するジアステレオ選択的[2+2]光付加環化反応が 55% *de* を与えることを考慮すると、<sup>8</sup> 非常に弱い非共有結合を用いて 18% *ee* を導いたことは有益な結果であるといえる。またこの値が今後、本反応系における指標となる。

次に、溶媒効果について検討した。結果を Table 3-4 に示す。低極性溶媒中では基質 **8** のカルボン酸部位とキラルテンプレート **21** のアミン部位との酸-塩基相互作用が促進されたと考えられ、エナンチオ選択性が向上した。一方、高極性溶媒中では *ee* 値が低下する結果が得られた。これは **8** および **21** がそれぞれ溶媒和され、錯体[**8**・**21**]の形成が阻害されたためであると考えられる。これらの反応結果を溶媒極性パラメータの一つである *E<sub>T</sub>*(30)の値<sup>16</sup>と比較した。他の溶媒と比べて融点が高いため反応温度が高いアセトニトリルと、特異な挙動を示したトルエンを除くと、*E<sub>T</sub>*(30)の値と *ee* 値は非常に良い相関関係を示した (Figure 3-7)。トルエン中で著しく *ee* 値が向上した理由は、芳香族化合物であるトルエンがテンプレート上の芳香環と吸引相互作用することで遮蔽能を向上させたことによると考えられる。この傾向は芳香族化合物の添加剤効果<sup>10</sup>および2

章の **SQ** 担持型メントール補助基を用いたジアステレオ選択的反応で得られた結果と同様である。以上より、トルエンを本反応の最適溶媒とした。

ここで特異な溶媒効果を示したトルエン中での錯体挙動を考察するためにトルエン- $d_8$  を用いた滴定実験を行い、トルエン中での  $K_{[8 \cdot 21]}$  の算出を試みた (Figure 3-8)。しかしながら、**8** のオレフィン上の **H** の NMR ピークはテンプレート **21** を加えることで観測できなくなった。同時に脂肪族領域の **8** 由来の各ピークも複雑化し  $K$  の算出が行えなかった。このときの全ピークの積分値の和 (全積分値: 28) は **21** のプロトン数 (全積分値: 26) より大きく、**8** と **21** のプロトン数の和 (全積分値: 34) よりも小さくなっている。また **21** のアミノ基に由来するピークは単独で測定した場合 0.4 ppm 付近に観測されるが、**8** と混合することで 4.0 ppm 付近に低磁場シフトする。これは  $\text{NH}_2$  が  $\text{COOH}$  と作用し  $\text{NH}_3^+$  に変換されたためであると考えられる。<sup>17</sup> さらに **21** を過剰に添加することで、次は  $\text{NH}_3^+$  のピークが高磁場シフトした。これはメンチル上の芳香環の環電流効果を受けたものと考えられ  $\text{NH}_3^+$  は芳香環と重なった位置にあることが示された。以上のことから、トルエン中の詳細な錯体 **8**・**21** の構造は同定されないものの、少なくとも  $\text{NH}_3^+$  を形成して、**8** と **21** の非共有結合性部位が芳香環と重なった stacked 構造に類似した構造を有していることが示唆された。また水素結合のみが形成される  $\text{COOH}$  と  $\text{OH}$  の組み合わせでは、より大きなナフチル骨格を遮蔽面にもつテンプレート **17b** でも 2% *ee* しか観測されなかったことから、今回用いた  $\text{COOH}$  と  $\text{NH}_2$  の組み合わせではより強い相互作用のイオン結合が形成されていることが考えられる。

Table 3-4. Effect of solvent on enantioselectivity<sup>a</sup>

entry	solvent	$E_T(30)^b$	<i>ee</i> / % <sup>c</sup>
1	toluene	33.9	18
2	Et <sub>2</sub> O	34.5	10
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40.7	8
4 <sup>d</sup>	MeCN	45.6	4
5	MeOH	55.4	3

<sup>a</sup> Reaction conditions; **21** (5 equiv.), -78 °C, Irradiated for 2 h (> 280 nm). <sup>b</sup> Ref. 14. <sup>c</sup> Error in *ee* upon GC analysis (InertCap CHIRAMIX) after methylation: < 1%. <sup>d</sup> At -40 °C.

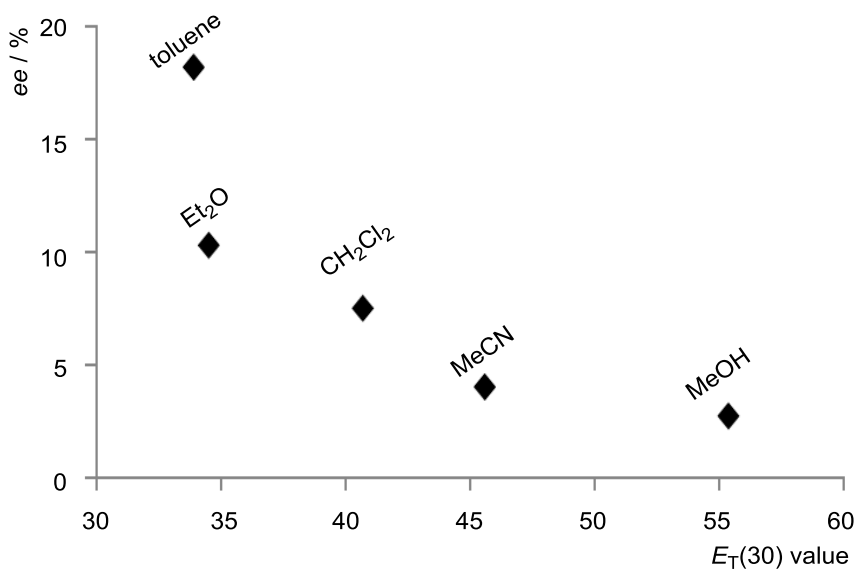


Figure 3-7. A correlation between  $E_T(30)$  value and  $ee$  values.

in toluene- $d_8$  at rt

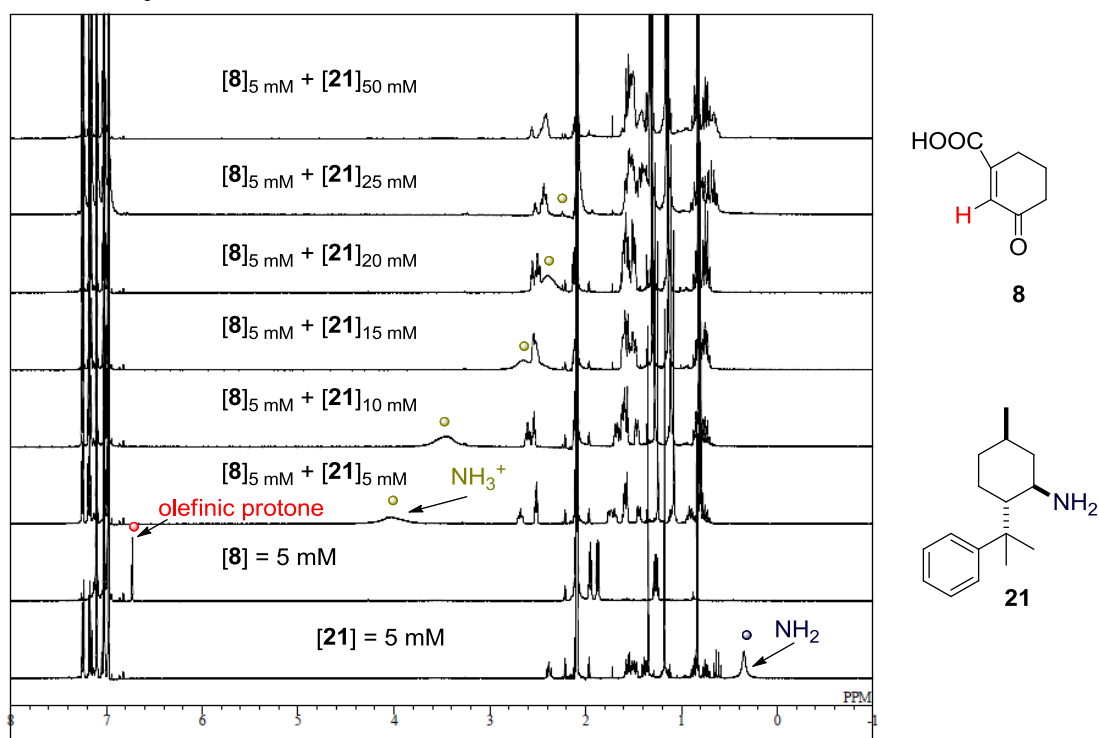


Figure 3-8. Results of  $^1\text{H}$  NMR titration experiments of **21** in toluene- $d_8$ .

次にキラルテンプレート **21** の当量数について検討した (Table 3-5)。系中にキラルテンプレートが多く存在すれば、錯体[**8**・**21**]を容易に形成することが期待される。そのため **21** の増加に伴い *ee* 値も向上すると考えられる。その結果、予想通り **21** の増加に伴い、*ee* 値が向上する結果が得られた。また収率も **21** が多いほど良い結果を与えた。しかしながら、基質 **8** の転化率はキラルテンプレート **21** の当量数によらずほぼ一定であった。これはキラルテンプレート **21** が基質 **8** と相互作用することで、副反応の進行を抑制していることを示している。この副反応によって生じる化合物は構造未知であるものの、すべての entry で観測されている。また *ee* 値は **8** の添加収率に依存せず常に一定であることを確認している。また **21** を 10 当量用いたときは 5 当量の時と同じ *ee* 値を与えたものの、収率が大きく低下した。このとき **8** の転化率は他の条件とほぼ変わらなかったことから **21** が過剰量存在すると副反応が進行することが示唆された。以上より、キラルテンプレート **21** は 5 当量が最適であるとした。

Table 3-5. Effect of **21** equivalents on enantioselective<sup>a</sup>

entry	<b>21</b> / equiv	conv. of <b>8</b> / % <sup>b</sup>	yield <b>13</b> / % <sup>b</sup>	<i>ee</i> / % <sup>c</sup>
1	1	84	16 (19) <sup>d</sup>	8
2	3	83	25 (30) <sup>d</sup>	10
3	5	74	40 (54) <sup>d</sup>	18
4	10	87	13 (15) <sup>d</sup>	18

<sup>a</sup> Reaction conditions; toluene, -78 °C, Irradiated for 2 h (> 280 nm). <sup>b</sup> Determined by GC analysis (ZB-WAXpuls) using naphthalene as an internal standard. <sup>c</sup> Error in *ee* upon GC analysis (InertCap CHIRAMIX) after methylation: < 1%. <sup>d</sup> Yield based on conversion.

次に温度効果について検討を行った (Table 3-6)。一般的に低温であるほど合能は向上するため、低温であるほど錯体[**8**・**21**]が多く形成され、高い *ee* 値を与えることが期待される。反応結果はこの予想通り低温条件ほど良いエナンチオ選択性を示した。さらに **8** の転化率は低温ほどわずかに向上した。これは溶媒へのエチレンの溶解度が向上したことによるものと考えられる。以上より最適温度を-78 °C とした。この特異な溶媒効果について考察するために、トルエン-*d*<sub>8</sub> 溶媒を用いた **8** (5 mM) と **21** (25 mM) の混合溶液の VT-NMR を測定した (Figure 3-9)。なお **8** および **21** のそれぞれの toluen-*d*<sub>8</sub> 中における単独成分のスペクトルは後述の実験項に記載した。20, 0, -40, -78 °C の各温度で測定したところ、低温になるに伴い NMR チューブの結露によるブロード化が生じたためカップリング定数による詳細な解析は行えなかった。しかしながら 20 °C において

2.52-2.41 ppm および 2.13-2.08 ppm に観測された二つのピークの間隔は 0.09 ppm であったのに対し、-78 °C では 0.33 ppm に変化したことが確認された。この 2 種類のピークはテンプレート **21** の C-3 位 (アミノ基のジェミナル位) の H に由来するものであると予想される。よって温度変化により非共有結合部位に変化が生じたことが考えられる。また低温にすることで二つのピークの間隔が広がったことから、テンプレート **21** の構造変化における交換速度が遅くなり、より強固な錯体構造が形成されていることが示唆される。

Table 3-6. Effect of temperature on enantioselectivity<sup>a</sup>

entry	T / °C	conv. of <b>8</b> / %	yield <b>13</b> / % <sup>b</sup>	ee / % <sup>c</sup>
1	0	67	22 (33) <sup>d</sup>	13
2	-40	73	32 (44) <sup>d</sup>	17
3	-78	74	40 (54) <sup>d</sup>	18

<sup>a</sup> Reaction conditions; toluene, Irradiated for 2 h (> 280 nm). <sup>b</sup> Determined by GC analysis (ZB-WAXpuls) using naphthalene as an internal standard. <sup>c</sup> Error in ee upon GC analysis (InertCap CHIRAMIX) after methylation: < 1%. <sup>d</sup> Yield based on conversion.

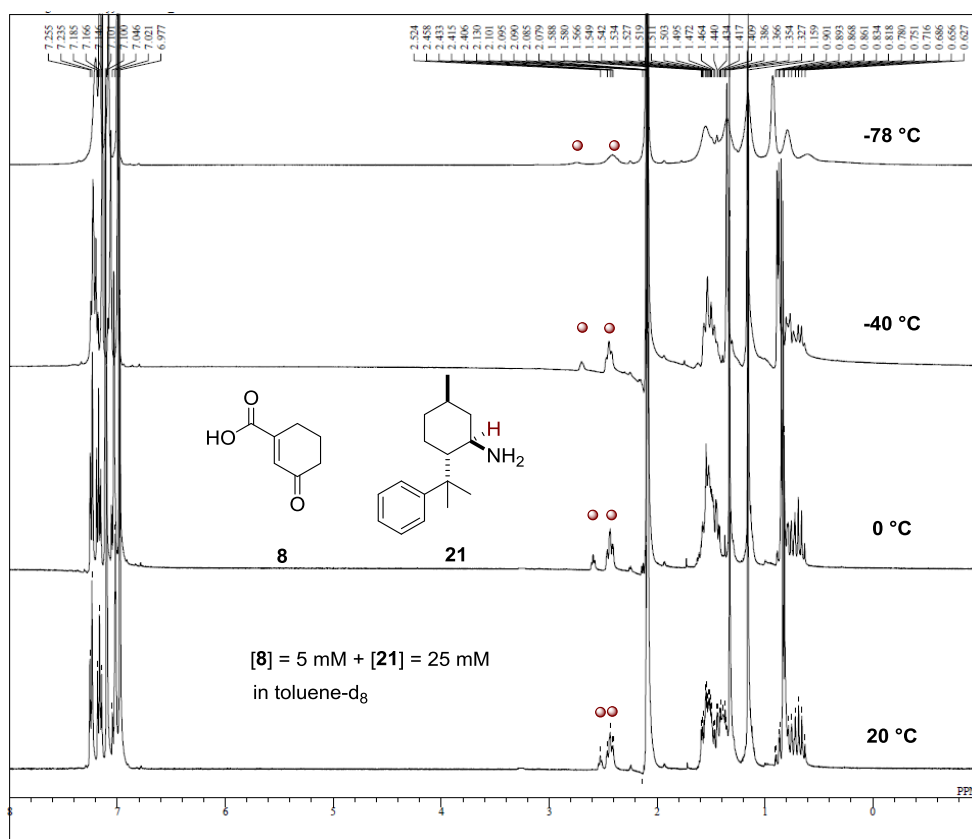


Figure 3-9. VT-NMR of mixture of [8]<sub>5 mM</sub> and [21]<sub>25mM</sub>.

ここまで、本反応においてキラルテンプレート **21** を用いることで 18% *ee* の選択性を達成した。しかしながら、この選択性は十分に高いものとは言えず効率的な反応であるとは言い難い。そこで更なる選択性向上のため、波長効果の検討を行うことにした(Figure 3-10)。これまで照射波長として用いていた 280 nm 以上の光は、反応面が十分に制御されていない基質も反応してしまい選択性が下がっていたと考えられる。一方、基質 **8** とキラルテンプレート **21** が会合し、面選択性が制御された錯体[**8**・**21**]が優先的に光を吸収して反応する波長領域を照射波長として用いれば、*ee* 値は向上することが期待される。

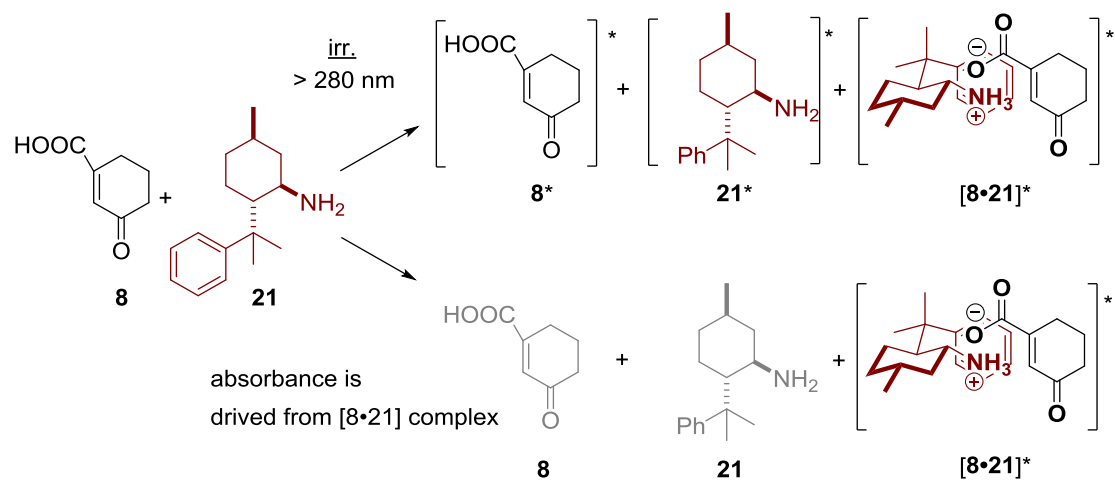


Figure 3-10. Differences in excited species as a function of excitation wavelength.

### 3-3-2. 分光学的考察

はじめに、錯体**[8・21]**の錯形成確認とその錯会合能を評価するため、 $^1\text{H NMR}$ を用いた滴定実験により会合定数を算出した。溶媒は **8** のオレフィンプロトンの追跡が行える  $\text{CDCl}_3$  を用いた。会合定数の算出に用いた式はアルコール体テンプレートの時と同様の式を用いた。その結果、**8** と **21** の会合定数は  $K_{[\mathbf{8}\cdot\mathbf{21}]} = 5320 \pm 671 \text{ M}^{-1}$  であった (Figure 3-11)。**8** の二量体形成能が  $K_{[\mathbf{8}\cdot\mathbf{8}]} = 747 \pm 203 \text{ M}^{-1}$  であったことから、錯体**[8・21]**の会合能は非常に高いことが示された。一方、Table 3-3, entry 2 でラセミ体を与えたフェニルメントール**22**は  $K_{[\mathbf{8}\cdot\mathbf{22}]} = 15 \pm 8 \text{ M}^{-1}$  であった。この値は **8** の二量体形成能と比べて、非常に小さいためエナンチオ選択性の誘導が行えなかったと考えられる(Figure 3-12)。



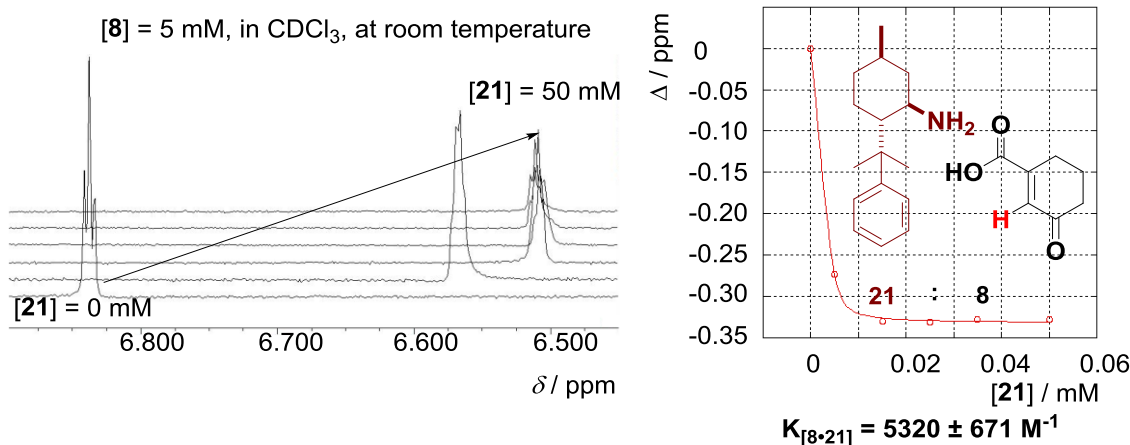


Figure 3-11. <sup>1</sup>H NMR titration experiment of **21** and curve fitting.

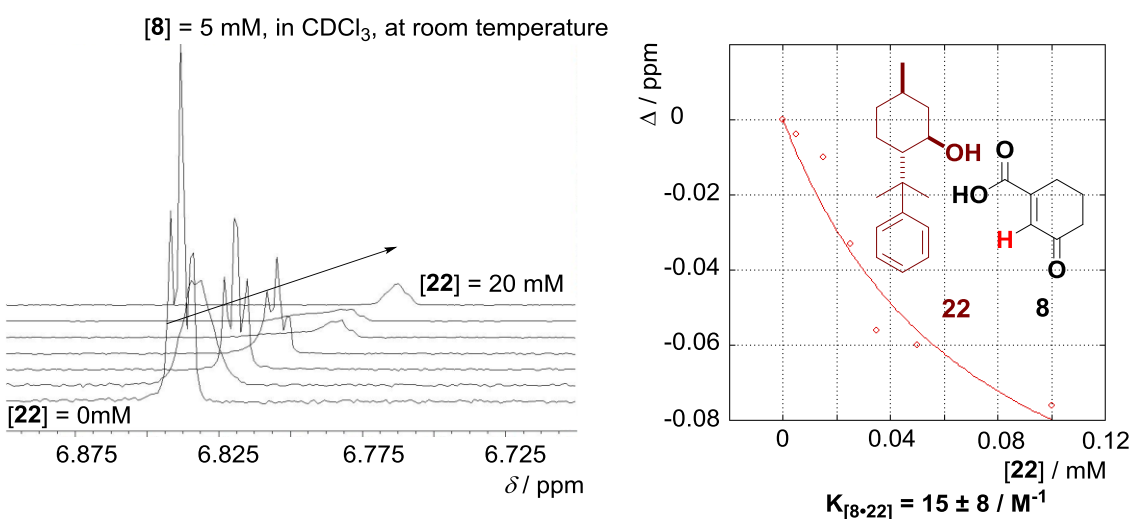


Figure 3-12. <sup>1</sup>H NMR titration experiment of **22** and curve fitting.

錯体[**8**・**21**]の形成が確認されたため、次に波長効果の検討における最適照射波長を決定するために光反応条件下での **8**、**21**、および **8** と **21** の混合溶液の CD と UV スペクトルを測定し、錯体[**8**・**21**]の吸収波長を算出した (Figure 3-13)。**8** はアキラルであるため、CD スペクトルは観測されなかった (a、灰色、破線) またキラルテンプレート **21** のみではわずかに負の CD シグナルが観測された (a、黒、破線)。これらとは対照的に、**8** と **21** の混合溶液は非常に大きな負の CD シグナルが観測され、その強度は **21** のみと比べておよそ 10 倍であった (a、赤、実線)。これらのスペクトルから錯体[**8**・**21**]に由来する CD スペクトルを算出した (a、青、実線)。また対応する UV スペクトルは同じ波長領域に吸収が観測されていることを確認した。興味深いことに、**8** の UV スペクトルは 330 nm

付近に谷を有しており (b、灰色、点線) 、同じ領域で錯体[**8**・**21**]は吸収極大を有している (b、青、実線) 。このとき錯体を形成していない基質 **8** およびテンプレート **21** は単独ではイオン化されていないと考えられる。そのため混合溶液のスペクトルから中性条件の **8** と **21** の単独スペクトルを差し引くことで、反応系中で形成される錯体のスペクトルを見積もることができていると考える。すなわち 330 nm 付近の励起波長を用いることは、面選択性が制御されていない **8**、および **8** の二量体が反応してラセミ体を与えることを抑制し、同時に面選択性が制御された錯体[**8**・**21**]を優先的に反応させることで *ee* 値の向上が期待される。しかしながら、この波長領域では **8**、**21** とともにモル吸光係数が小さく 320 nm では  $\epsilon_8 = 24 \text{ (mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}\text{)}$ 、 $\epsilon_{21} = 11 \text{ (mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}\text{)}$ であるため、形成される錯体 **8**・**21** も同様にモル吸光係数が小さいことが予想される。そのため *ee* 値の向上が期待されるものの長時間の光照射が必要になると考えられる。

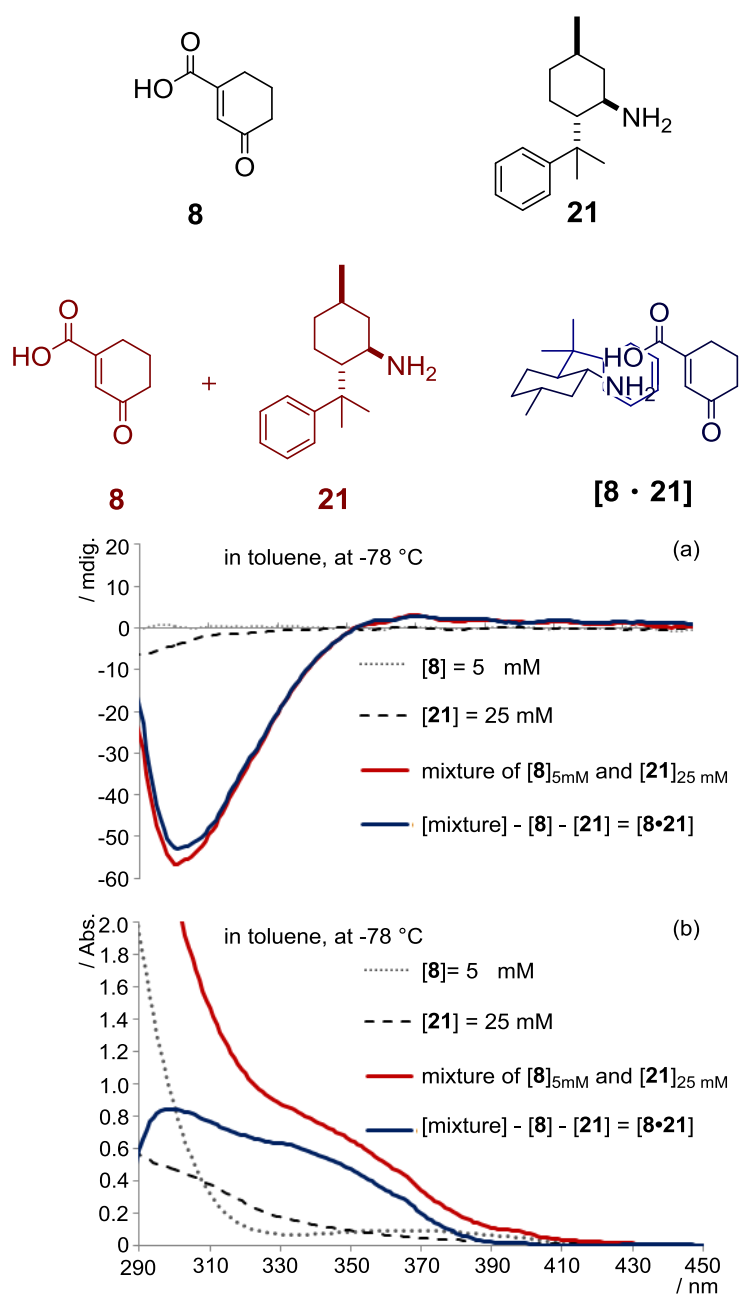


Figure 3-13. CD spectra (a) and UV spectra (b) of **[8]**, **[21]**, mixture of **[8]** and **[21]**, and **[8·21]** complex under reaction conditions.

### 3-3-3. 波長効果

上述の CD および UV スペクトルの結果を踏まえ、波長効果の検討を行った (Table 3-7)。

Table 3-7. Effect of excitation wavelength on enantioselectivity<sup>a</sup>

enter	Irr. Time / h	$h\nu$ / nm	$ee$ / % <sup>b</sup>
1	2	> 240 <sup>c</sup>	18
2	2	> 280 <sup>d</sup>	18
3	6	> 290 <sup>e</sup>	20
4	6	> 320 <sup>f</sup>	<b>24</b>
5 <sup>g</sup>	6	> 320 <sup>f</sup>	11
6	6	300 – 400 ( $\lambda_{\max} = 360$ ) <sup>h</sup>	22
7	6	340–480 ( $\lambda_{\max} = 390$ ) <sup>i</sup>	21

<sup>a</sup> Reaction conditions; **6** (5 equiv.), toluene,  $-78$  °C. <sup>b</sup> Error in  $ee$  from GC analysis (InertCap CHIRAMIX) after methylation: < 1%. <sup>c</sup> UV-27. <sup>d</sup> Pyrex. <sup>e</sup> IHU 310. <sup>f</sup> IHU 340. <sup>g</sup> 1eq. of **6** was used. <sup>h</sup> UV-36B. <sup>i</sup> C-39A.

励起波長の選択には各種色ガラスフィルターを用いた。励起波長が 240 nm および 280 nm 以下の場合 (entry 1, 2) 同じ  $ee$  値が観測された。これは錯体[**8**・**21**]だけでなく、単独および二量体の **8** も光を吸収し反応したためであると考えられる。一方、290 nm 以上の光を励起波長として用いた場合、この波長領域ではモル吸光係数が小さいため長時間の光照射を必要としたものの  $ee$  値がわずかに向上した (entry 3-6)。これらの傾向は、先の CD および UV スペクトルから予想された結果と一致している。特にバンドパスフィルターを用いた entry 6, entry 7 でも  $ee$  値の向上が観測されたことから、波長効果による選択性の向上が示された。また最も高いエナンチオ選択性の発現が期待された、320 nm 以上の光を励起波長とした entry 4 では転化収率 61%、24%  $ee$  が観測され、これまでで最も良い結果が得られた。Pyrex フィルターを用いた同条件の結果が転化収率 54%、18%  $ee$  であったため (Table 3-5, entry 3) 選択性の向上のみならず、副反応も抑えられることが示された。さらに、キラルテンプレート **21** を 1 当量まで減らして行った場合でも転化収率 15%、11%  $ee$  値が観測され、こちらも Pyrex フィルターを用いた同条件の結果が転化収率 19%、8%  $ee$  であったので (Table 3-5, entry 1)  $ee$  値が向上することが示された。しかし、転化収率はわずかに低下している。

これはキラルテンプレート **21** の存在量が少ないため、十分な錯体形成がなされていなかったためであると考えられる。このように照射波長に依存した生成物の立体化学の変化はアントラセンカルボン酸の二量化をモデル反応としたものが報告されているものの、基礎化学的な観点から生成物の比率の変化を議論したものである。<sup>18</sup> 本研究は戦略的に波長効果を用いてエナンチオ選択性の向上を示した数少ない例である。

### 3-4. 錯体構造の考察

#### a) IR スペクトル

COOH/NH<sub>2</sub> の組み合わせの酸-塩基相互作用では、水素結合的な様式とイオン結合的な様式が考えられる。そこで結合の様子を考察するため IR スペクトルによる解析を行った(Figure 3-14)。各試料について CCl<sub>4</sub> 溶液中、光反応と同じ濃度条件で測定を試みたがピーク強度が弱く検出できなかった。そのため各試料の CCl<sub>4</sub> 溶液を濃縮し NaCl 板に塗布した後に乾燥させることで無溶媒条件の IR スペクトルを得た(Figure 3-10)。基質であるシクロヘキセノンカルボン酸 **8** (黒線) は 2946, 2901 cm<sup>-1</sup> に O-H 伸縮振動、2358 cm<sup>-1</sup> に COO の集積二重結合の伸縮振動、1715, 1652 cm<sup>-1</sup> に  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸の伸縮振動が観測された。特に  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸の伸縮振動が 1715 および 1652 cm<sup>-1</sup> に観測されたことから少なくとも 2 種類の状態の **8** が存在していることが示唆された。フェニルメンチルアミンテンプレート **21** (青線) では 3451, 3395, 3289 cm<sup>-1</sup> に N-H 伸縮振動、1596 cm<sup>-1</sup> に NH<sub>2</sub> 変角振動が観測された。特に高波数側の N-H 伸縮振動では対称および逆対称伸縮振動の 2 つのピークの他にもピークが観測されていることから、様々な会合度が存在していることが示唆された。また 1:1 の比率で **8** と **21** を混合したサンプル(赤線)では、2720-2570 cm<sup>-1</sup> 付近に NH<sub>3</sub><sup>+</sup> に由来すると考えられる幅広いピークが観測された。更に 1338 cm<sup>-1</sup> には COO<sup>-</sup> の対称および逆対称伸縮振動が観測された。もし水素結合が形成されているとすれば、3200-2700 cm<sup>-1</sup> に幅広い吸収が観測されることが予想されるが、<sup>19</sup> 当該領域には Ar-H 伸縮振動および C-H 伸縮振動に由来する大きなピークがあるため水素結合の有無は確認できなかった。これらの結果から本反応系では少なくともイオン結合的な会合様式を持つ COOH/NH<sub>2</sub> が存在していることが示された。

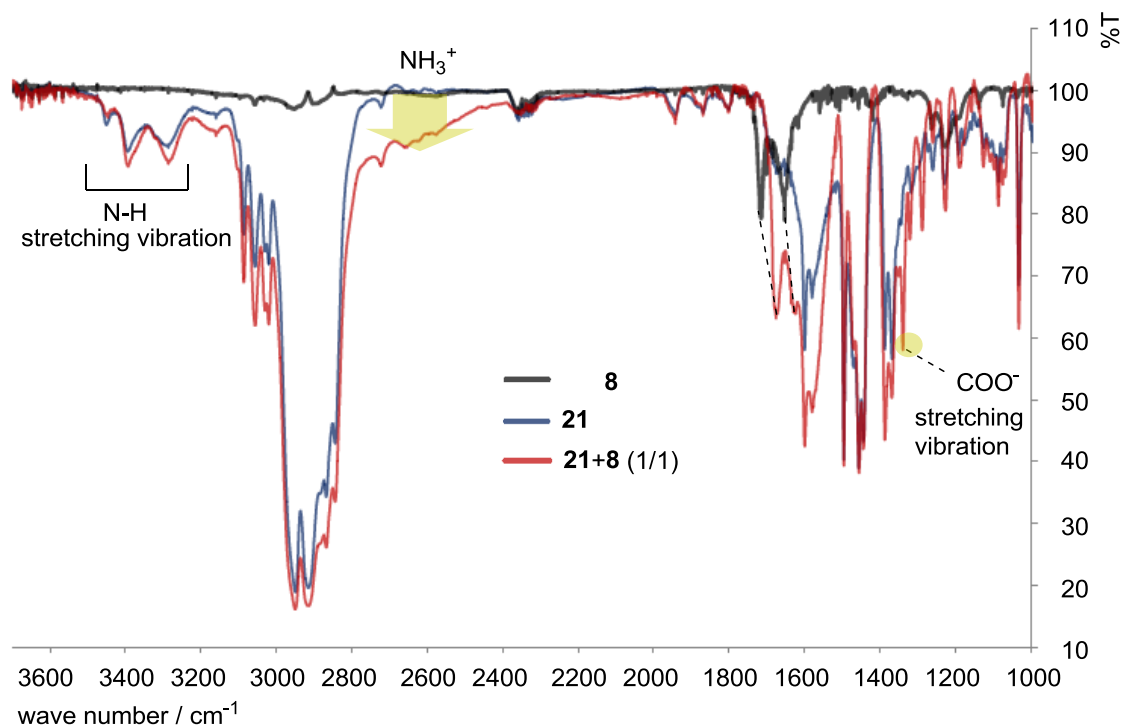


Figure 3-14. IR spectra of mixture of **8** and **21**.

b) 基底状態におけるエチレンの関与の検証

これまで基底状態における基質 **8** とテンプレート **21** の会合と構造について考察を行ってきた。しかし反応系中にはエチレンも存在しているため、エチレンが錯体構造に及ぼす影響について  $^1\text{H}$  NMR により考察を行った (Figure 3-15)。まずトルエン- $d_8$  を溶媒として  $[\mathbf{8}] = 5 \text{ mM}$ ,  $[\mathbf{21}] = 25 \text{ mM}$  の混合溶液を調製した。このサンプルを室温で測定し(下段)、その後同じサンプルにエチレンを 1 分間バブリングした後に同様に測定を行った (上段)。2つの測定結果を比較したところ、エチレンのピーク以外に他のピークのケミカルシフトおよびカップリング定数に変化が無いことが示された。これより基底状態においてエチレン **11** は **8**・**21** 錯体に関与しないことが示された。

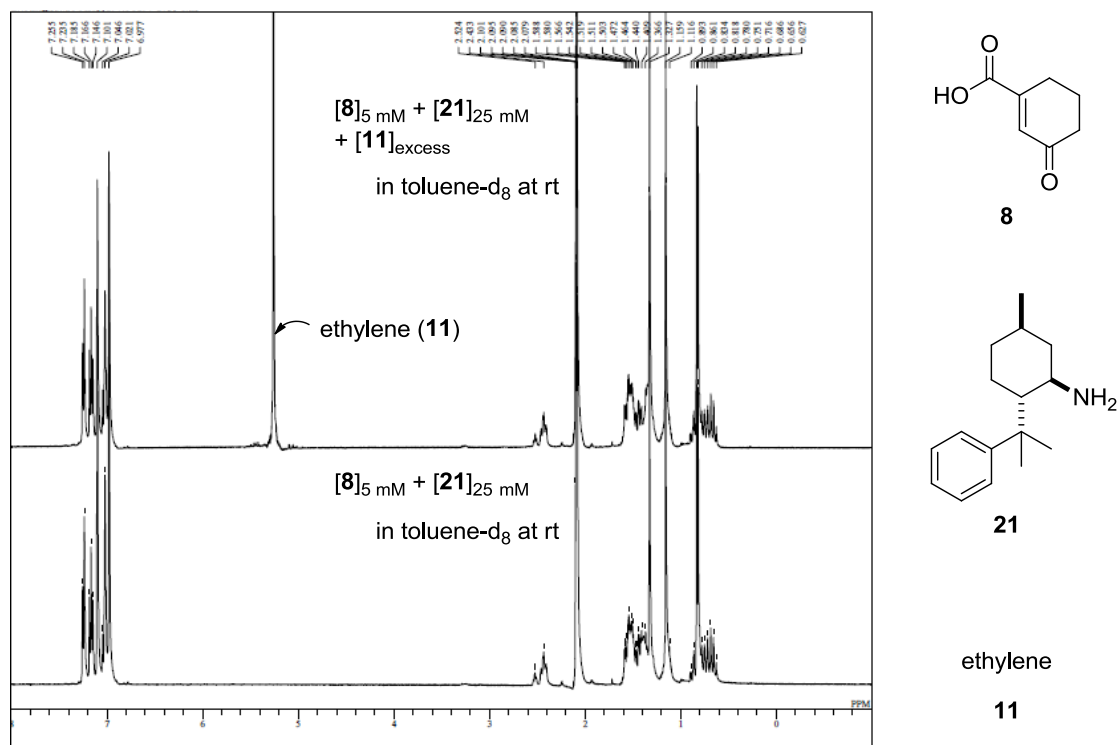


Figure 3-15.  $^1\text{H}$  NMR of mixture of  $[8]_{5\text{ mM}}$ ,  $[21]_{25\text{ mM}}$  and  $11$ .

c) DFT 計算

$8 \cdot 21$ 錯体の形成について、電子状態およびフロンティア軌道の考察を行うためDFT計算を行った。計算にはGaussian 09を使用し、視覚化ソフトとしてGauss Viewを用いた。各化合物はMM計算と続くDFT計算 (B3LYP/6-31G+)により構造最適化を行ない、得られた結果を元に振動計算を行った。計算結果をFigure 3-16、17, 18に示す。 $21$ はアミノ基とフェニル基が同じ向きに位置する配座が最も安定であることが示された。 $8$ は二重結合が単結合を挟んで*trans*の関係 (*s-trans*) になっている配座が安定であることが示された。錯体 $21 \cdot 8$ では[2+2]反応の反応部位であるオレフィン部位が芳香環によって完全に遮蔽されていないものの、補助基法で主生成物を与える*s-trans*配座と類似の構造をとっていることが示された。また、錯体 $8 \cdot 21$ を形成したときのCOOHとNH<sub>2</sub>の距離を確認したところN-H<sup>3</sup>が1.40 Å、H<sup>3</sup>-O<sup>1</sup>が1.13 Åであった。この値は各原子のファンデルワールス半径の和より小さいためN-H<sup>3</sup>およびH<sup>3</sup>-O<sup>1</sup>の間に相互作用があることが示された ( $r_w / \text{Å}$ ; 1.55 (N), 1.20 (H), 1.52 (O))。<sup>20</sup> またN-H<sup>3</sup>間の距離 (1.40 Å)とH<sup>3</sup>-O<sup>1</sup>の間距離 (1.13 Å)の差は小さく、不完全なプロトン移動による水素結合型の相互作用が示唆される。このような様式の水素結合 (COO $\cdots$ H $\cdots$ NH<sub>2</sub>) はプロトンがカルボン酸側に偏ったCOO-H $\cdots$ NH<sub>2</sub>様式<sup>21</sup> やアンモニウム側に偏ったCOO $\cdots$ H-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>様

式<sup>22</sup> と比べて特に強い相互作用を示すことが知られている。<sup>21</sup> 更に各原子の Mulliken電荷を確認したところNを除く原子では錯体**8**・**21**形成の前後で大きな電荷の変化は見られず、全体として電氣的に中性を保っていることが示された (Figure 3-16)。すなわち錯体**8**・**21**は水素結成型とイオン結成型の中間に位置する特異な状態であることが考えられる。一方、錯体**8**・**21**を形成することでテンプレート**21**上のNの電荷はわずかにマイナス性を増大させた。イオン化した**21'**ではNのMulliken電荷が-0.689から-0.952に変化し、わずかにマイナス性が増加することが示されたことから (Table 3-8)、錯体形成することでテンプレート**21**にイオンの性質が付与されているものと考えられる。次に**8**、**21**、**8**・**21**のそれぞれのフロンティア軌道について確認を行った (Figure 3-17)。特に反応に関与する**8**のLUMOはエノンの共役二重結合に沿って軌道が存在していることが示され、HOMOではシクロヘキサエノンのケトン部位に大きな軌道の張り出しが確認された。またテンプレート**21**はLUMOでは芳香環上に、HOMOではアミノ基上に軌道の張り出しが確認された。一方、錯体**8**・**21**を形成すると**8**のLUMOとHOMOには、ほとんど変化がないものの、テンプレート**21**上からは軌道が無くなることを示された。

更に錯体を形成した際のイオン結合性が、フロンティア軌道に与える寄与について考察するために**8**のカルボキシレート体**8'**と、**21**のアンモニウム体**21'**についてDFT計算を行った (Figure 3-18)。カルボキシレート体**8'**はカルボン酸体**8**と比べてLUMOに変化はほとんど無かったものの、HOMOではケトン上にあった軌道がカルボキシレート部位に移動した。またアンモニウム体**21'**はアミン体**21**と比べてLUMOではフェニル基上に存在した軌道がNH<sub>3</sub><sup>+</sup>上に移動し、HOMOでは逆にNH<sub>3</sub><sup>+</sup>上に存在した軌道がフェニル基上に移動した。

錯体**8**・**21**由来のUVスペクトルがエネルギー安定化に起因する長波長側ではなく、フリーな **8** および **21** の吸収領域とほぼ同じ領域に観測されたことは、このような電子的および軌道の変化が錯体 **8**・**21** のUV吸収に起因するものと考えられる。



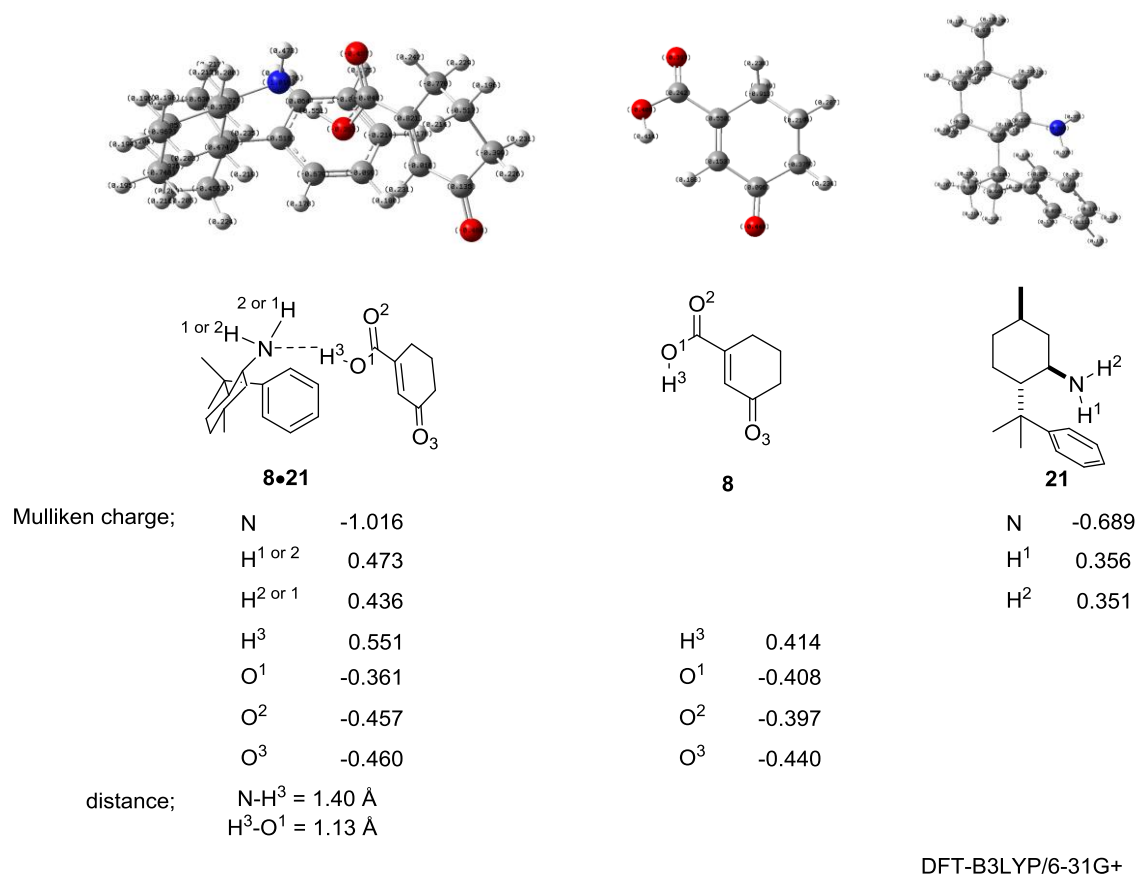


Figure 3-16. Mulliken charges of **21**, **8** and **21 · 8**.

Table 3-8. Comparing with Milliken charge of N and O<sup>1</sup> among **21**, **21'**, **8 · 21**, **8**, **8'**.

chemical species	Milliken charge	
	N	O <sup>1</sup>
<b>21</b>	-0.689	
<b>21'</b>	-0.952	
<b>8 · 21</b>	-1.016	-0.361
<b>8</b>		-0.408
<b>8'</b>		-0.543

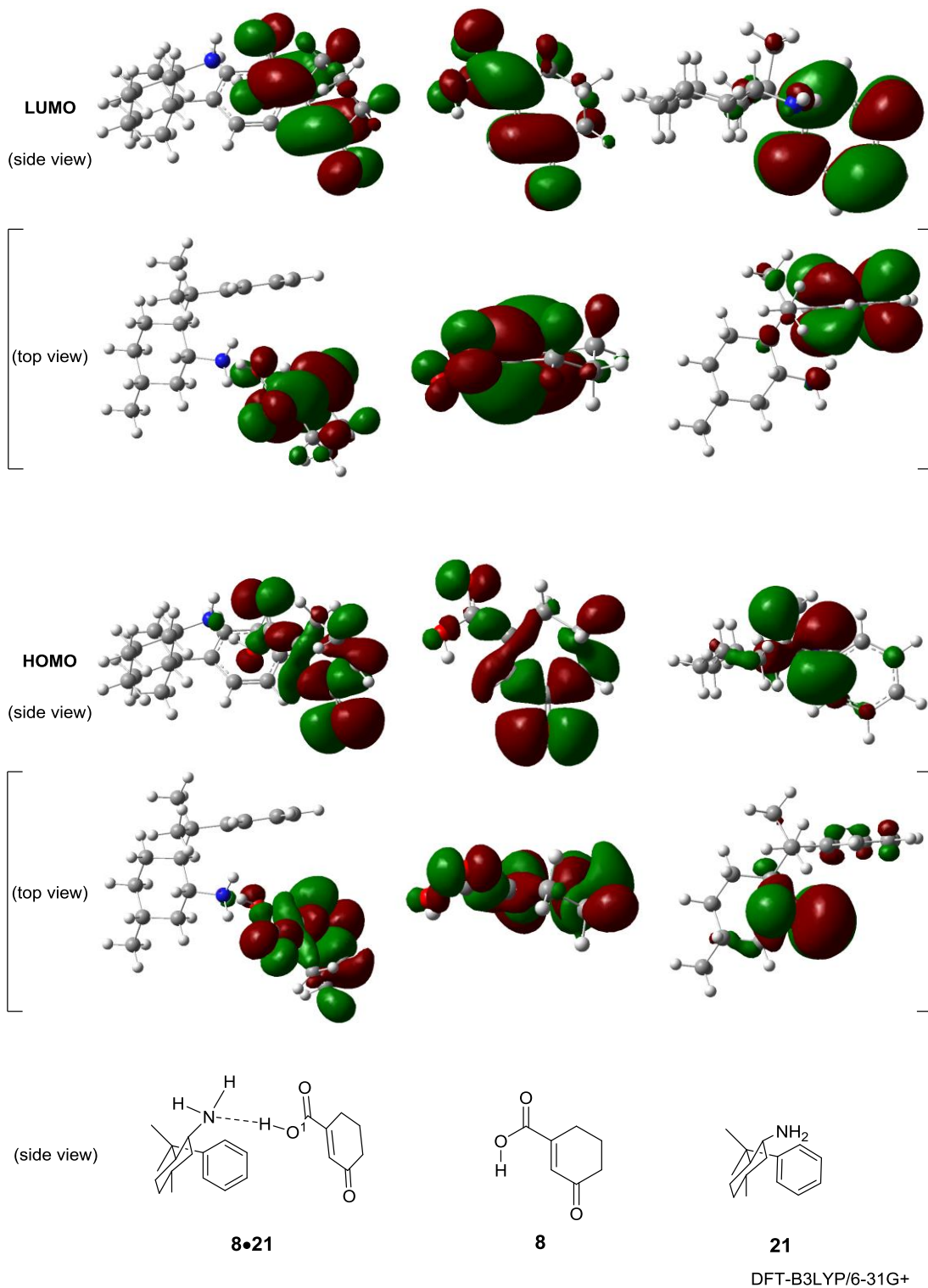


Figure 3-17. Frontier orbital of, **21**, **8** and **21 · 8**.

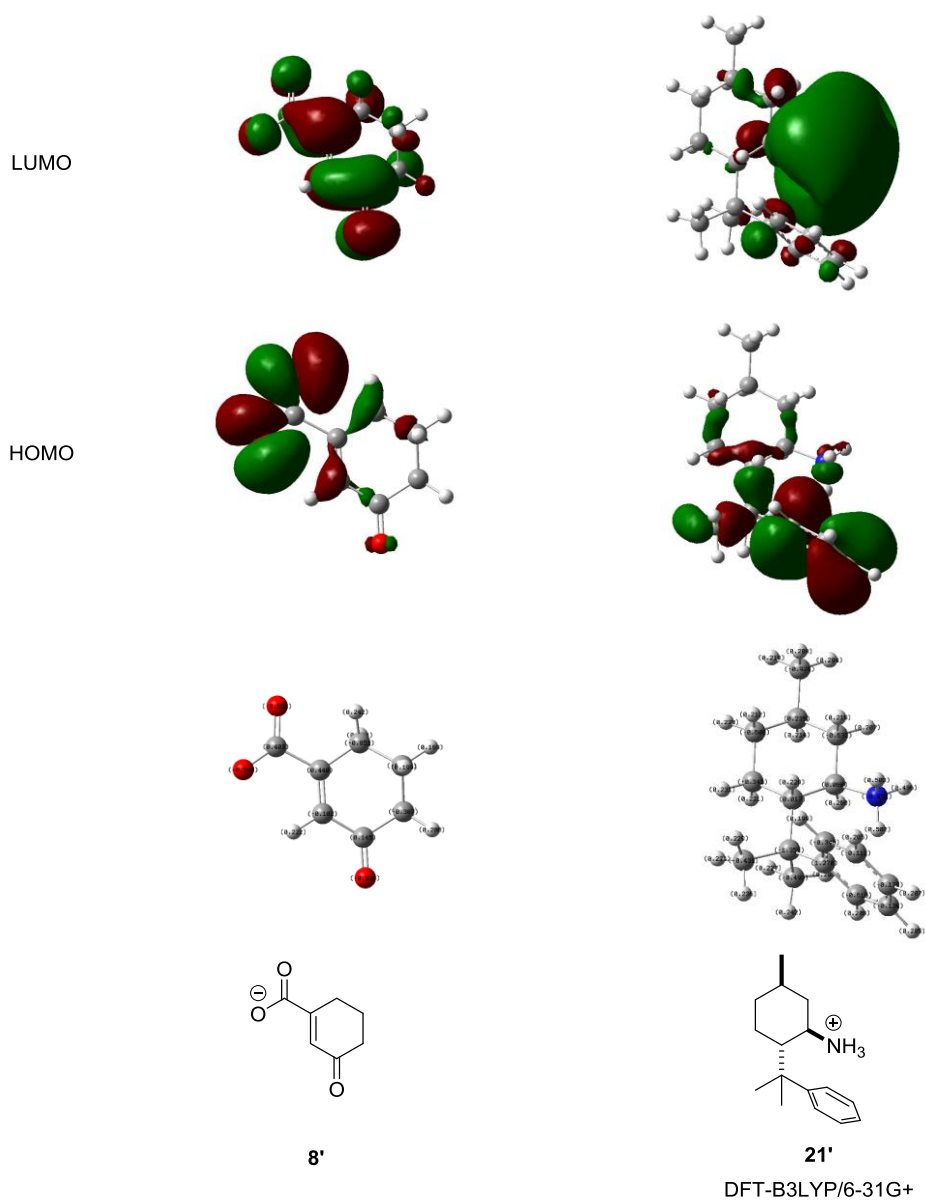


Figure 3-18. Mulliken charges and frontier orbital of, **21'**, **8'**.

以上より、本反応で用いた基質 **8** とテンプレート **21** は当初の予想通り、酸-塩基の相互作用による錯体形成により高ジアステレオ選択性を与える *s-trans* 配座と類似した構造を有していることが示された。また  $\text{NH}_2/\text{COOH}$  の状態は  $\text{COOH}$  が不完全にプロトン移動し、ほぼ中央に位置していることから水素結合性とイオン結合性の両方の性質を有していることが示唆されるものの、錯体 **8**・**21** の電荷について、特に **21** の N がイオン化した状態と同様の傾向を示したことからイオン結合的な性質が示唆される。同様にイオン化および錯体形成する

ことで、フロンティア軌道が大きく変化することからもイオン結合性が支持される。実際に行った反応では溶媒極性が下がるほど高い選択性が観測されている。これは **8** および **21** が低極性溶媒中で安定に存在するために積極的に会合して電氣的に中性になろうとするためであると考察できる。以上の理由から錯体 **8**・**21** 中の酸-塩基相互作用は水素結合性の相互作用は完全に否定できないものの、イオン結合性の相互作用の寄与が大きいと考えられる。

今回の DFT 計算では、分子全体のおおよその構造を評価することができた。しかしながら、DFT は長距離相関において、非クーロン項（交換相関項）が急速に *die off* するため水素結合やイオン結合等を厳密に評価できていない。近年では長距離相関の計算手法として LC-wPBE、CAM-B3LYP、wB97XD 等が用いられている。さらに非共有結合部位以外を固定し、水素の位置をより正確に計算することが求められる。また水素結合型とイオン結合型のエネルギー計算をそれぞれ行ない、そのエネルギー差から議論する手法等が多くとられている。

### 3-5. 今後の展望

基質 **8** とテンプレート **21** はイオン結合性の強い酸-塩基相互作用によって錯体を形成していることが示され、<sup>1</sup>H NMR による滴定実験からは *stacked* 構造と類似した構造を形成していることが示された。しかしながら高い構造類似性を有していながら与える選択性は補助基法で 55% *de* であったのに対しテンプレート法では 24% *de* であるため、更なるテンプレートの改良による選択性および反応効率の向上が望まれる。DFT 計算の結果では、弱い非共有結合を利用したことでリンカー部が長くなり、反応面を十分に遮蔽できていないことが示唆された。そこで補助基法の場合とは異なる、テンプレート法に適したリンカー部の調節が必要となる。さらに反応面を遮蔽できていないことは芳香環とエノン部の  $\pi$ - $\pi$  相互作用が十分に作用していないことを意味する。そのため芳香環への電子供与性基の導入や、より大きな  $\pi$  平面を持つ骨格に変換することで  $\pi$ - $\pi$  相互作用を増大させる必要があると考えられる。また錯体由来の UV 吸収帯を励起波長として用いた波長効果では、選択性の向上を示すことができたものの当該領域では錯体のモル吸光係数が小さいため反応効率が大きく低下した。この問題を解決するためには、テンプレートの改良の他にマイクロリアクターを用いて光の透過効率を向上させる方法などが考えられる。

一方で、励起状態での構造や電子状態も精密に制御できれば、更なる高効率化も期待される。本手法の立体制御方法である付加面的一方を遮蔽することは、

言い換えれば反応の機会を半減させることである。そのため立体選択性を向上させようとするすると反応効率が下がることが考えられる。実際に本章で行った反応も波長効果で用いた励起波長 ( $\lambda = 320 \text{ nm}$ ) における **8** および **21** のモル吸光係数は  $10^4$  オーダーであり反応効率が良いとは言い難い。そこで反応進行時の電子状態を考察した。励起三重項状態は電子スピンの反転を伴うため、励起一重項状態と比べて寿命が長い。<sup>23</sup> そのため、もし本反応が励起寿命の短い一重項から反応が進行していれば、三重項経由の反応に改良することで励起寿命が延びて反応機会が増えるため効率も向上することが期待される。そこで酸素とエチレンが 1 対 1 の体積比で混合された気体をバブリングして溶かした補助基法による環状エノンとエチレンとのジアステレオ選択的[2+2]光付加環化反応を試みた。その結果、酸素存在下では非存在下とほぼ同等な *de* 値が観測されたが、非常に低い収率であった (yield 18%)。これは酸素が三重項消光剤として働くためであり、本反応の大部分が三重項を経由して進行していたことを示す。つまり反応時の電子状態を制御することで反応効率を向上させることは難しいことが示された。さらなる効率の向上の方法として、基質の反応性を上げる分子設計や、テンプレートを増感剤として利用する方法などの改良が望まれる。

### 3-6. 小括

以上、本章ではフェニルメンチルアミン **21** をキラルテンプレートとして用いることで、シクロヘキセノンカルボン酸 **8** とエチレン **11** とのエナンチオ選択的[2+2]光付加環化反応において中程度の立体選択性を達成した。さらに基質である **8** とキラルテンプレート **21** による錯体[**8**・**21**]を優先的に光照射することで、*ee* 値を向上させ副反応も抑制することを見出した。本反応は最小のオレフィンであるエチレンを用いてエナンチオ選択性を誘導できたため、さらに大きな体積のオレフィン類にも応用可能であると考えられる。すなわち基質適応範囲の広いエナンチオ選択的[2+2]光付加環化反応の開発に大きく貢献ができたものと考えられる。

### 3-7. 実験項

#### a) 各種装置類

##### **NMR**

測定機器 JEOL JNM-ECP500, JEOL JNM-ECP600NK

標準  $^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3\text{-CHCl}_3$ 、 $\text{CDCl}_3\text{-TMS}$  (internal standard)、toluene- $d_8$ -toluene

$^{13}\text{C}$  NMR  $\text{CDCl}_3\text{-CHCl}_3$ 、toluene- $d_8$ -toluene

##### **GC**

測定機器 Hitachi G-3500

カラム GL Science InertCap CHIRAMIX

記録装置 HITACHI D-2500

##### **IR**

測定機器 JASCO FTIR-420

##### **OR**

測定機器 JASCO DIP-1000

##### **UV**

測定機器 JASCO V-630 / quartz cell (10 mm thickness)

##### **CD**

測定機器 JASCO J-725

セル quartz cell (10 mm thickness)

##### **Anal.** (元素分析)

測定機器 Perkin Elmer 2400II CHNS/O

##### **光源**

Ushio Optical Modulex 500 W ultrahigh pressure Hg UV lamp

恒温槽 UNISOKU UnispeKs CoolSpeK

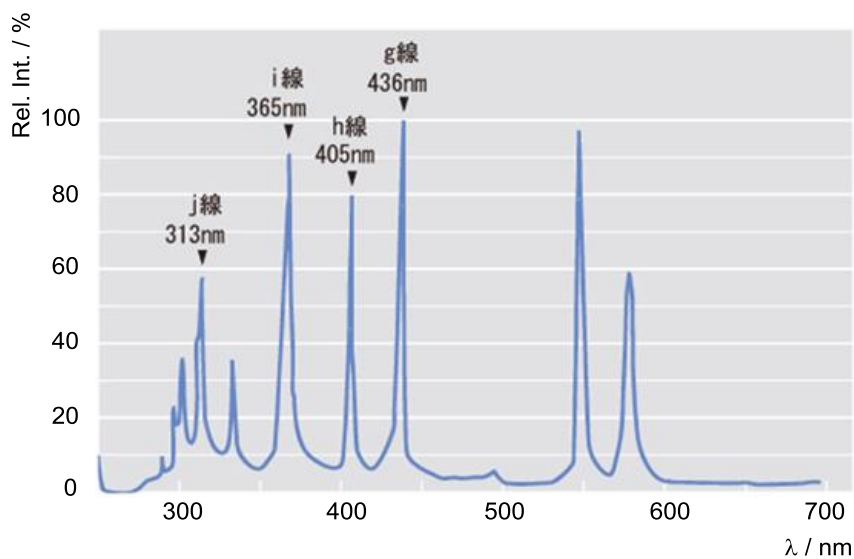


Figure 3-20. Emission spectrum of ultra-high pressure Hg lamp.<sup>24</sup>

シリカゲル

Merck Silica Gel 60 N (球状 : 40-63  $\mu\text{m}$ )

TLC

Merck 60 F254

UV ランプ (254 nm) 照射

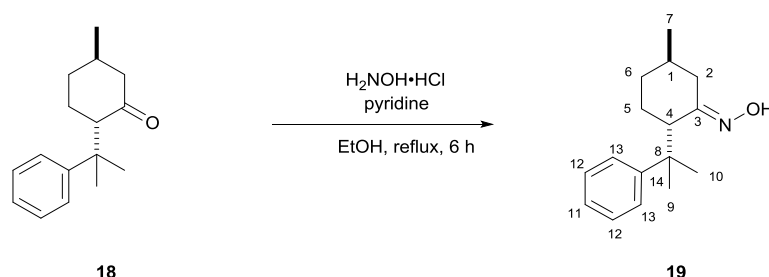
呈色試薬 : リンモリブデン酸セリウム (エタノール溶液)、ニンヒドリン (酢酸/ブタノール溶液)、アニスアルデヒド (酢酸/硫酸/エタノール溶液)

#### b) 試薬および溶媒

各種試薬はアルドリッチ、和光純薬、東京化成、関東化学、ナカライテスクから購入したものをを用いた。テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエンの脱水溶媒は関東化学、和光純薬、ナカライテスクから購入したものをを用いた。また光反応溶媒には分光測定用の等級を用いた。(–)-8-(phenyl)menthone **18** は市販の(*R*)-(+)-pulegone から既に報告されている方法により調製した。<sup>10</sup> オキシム体 **19** およびフェニルメンチルアミン **21** は Kojima<sup>12</sup> および Waldvogel<sup>13</sup> の方法を改良することで合成した。

c) キラルテンプレートの合成

フェニルメンチルオキシム **19** の合成

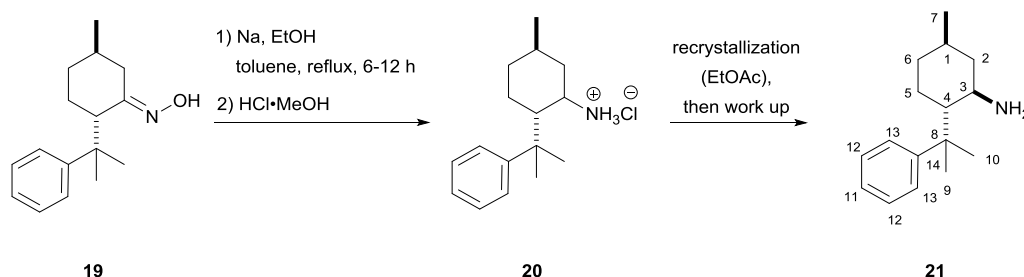


窒素雰囲気下、メントン体 **18** (2.1 g, 9.1 mmol)、塩化ヒドロキシルアンモニウム塩 (0.9 g, 13.7 mmol) とピリジン (1.9 mL, 18.2 mmol) をエタノール (20 mL) に溶解し、6 時間還流した。反応混合物を室温に戻し水を加え、酢酸エチルで抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、溶媒を減圧留去し粗生成物を得た (2.2 g、次の還元反応へ用いる場合は、このまま使用する)。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/ヘキサン = 6/1 から 5/1) により精製することでオキシム体 **19** (1.8 g, 7.3 mmol) を無色油状として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  8.75 (1H-OH, br s), 7.35–7.33 (2H-13, m), 7.29–7.26 (2H-12, m), 7.16–7.13 (1H-11, m), 2.88 (1H-2, dd,  $J = 6.8, 13.3$  Hz), 2.56 (1H-4, dd,  $J = 5.0, 11.0$  Hz), 1.81–1.76 (1H-1, m), 1.70–1.62 (2H-2, 6, m), 1.60–1.55 (1H-5, m), 1.46 (3H-10, s), 1.40 (3H-9, s), 1.38–1.13 (1H-5, m), 0.97–0.90 (1H-6, m), 0.92 (3H-7, d,  $J = 6.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.73 (C3), 149.63 (C14), 127.86 (2C-12), 125.85 (2C-13), 125.39 (C11), 52.01 (C4), 40.33 (C8), 33.40 (C6), 32.63 (C2), 32.06 (C1), 27.53 (C5), 27.44 (C9), 25.05 (C10), 22.08 (C7).; IR  $\nu_{\text{max}}$  (neat:  $\text{cm}^{-1}$ ) 3305 br m, 2952 s, 2925 s, 2868 m, 1496 m, 1445 s; GC-MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. intensity: %) 245 ( $\text{M}^+$ , <1), 228 ( $\text{M}-\text{OH}$ , 12), 127 (40), 119 (100), 91 (48); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}$  ( $\text{M}^+$ ) 245.1780, found for 245.1779;  $[\alpha]_{\text{D}}^{30} = -30.7$  ( $c = 5.8$  in  $\text{CHCl}_3$ ) (lit.,  $^{11}[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -27.9$  ( $c = 1.04$  in  $\text{CHCl}_3$ )).



## フェニルメンチルアミン **21** の合成

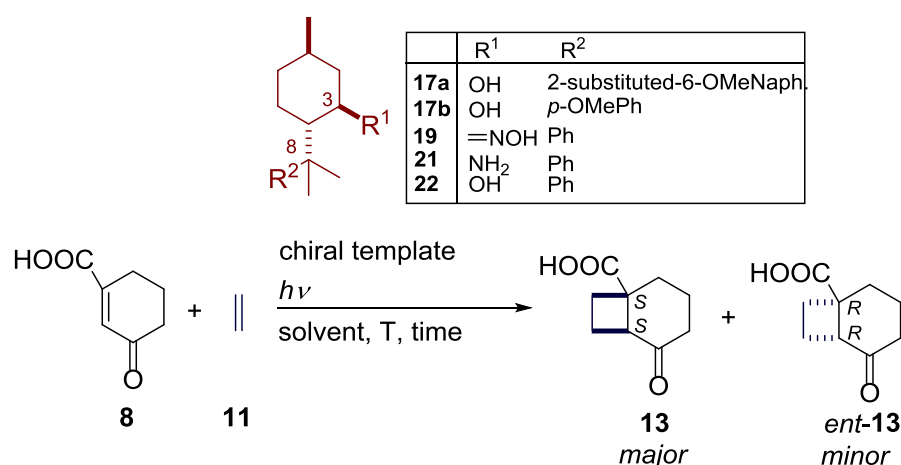


窒素雰囲気下、金属ナトリウム (2.9 g, 12.6 mmol) をトルエン (20 mL) に溶解し 15 分間還流した。未精製の **18** (粗生成物 3.0 g, 13 mmol) のトルエン溶液をゆっくりと滴下した。15 分還流した後、エタノール (0.5 mL) を加えた。以後、原料が消費するまで 1 時間ごとにエタノール (0.5 mL) を加えた。反応終了後 0 °C で 3 N 塩酸を加え pH 1 にした。3 N 塩酸とエタノールで抽出を行ない水相を集めた。水相に 3N 水酸化ナトリウム水溶液を加え pH 14 にした。この溶液をエーテルで抽出し有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した後、溶媒を減圧除去し **21** のジアステレオ混合物 (1.9 g, ジアステレオ比はおよそ 81 : 19) を無色油状物として得た。このジアステレオ混合物 **21** に塩化水素メタノール溶液を加え、溶媒を留去し塩化アンモニウム塩 **20** を得た。塩化アンモニウム塩 **20** を酢酸エチルにより再結晶し、得られた白色個体の結晶を更に酸-塩基による分液で精製 (Et<sub>2</sub>O / 3 N 塩酸または 3 N 水酸化ナトリウム水溶液) することで、光学純粋な **21** (1.2 g, 5.2 mmol, メントン体 **18** より 2 段階収率 40%) を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ 7.39–7.37 (2H-13, m), 7.31–7.28 (2H-12, m), 7.16–7.14 (1H-11, m), 2.63 (1H-3, ddd, *J* = 10.5, 10.5, 4.0 Hz), 1.85–1.80 (1H-2, m), 1.73–1.63 (3H-4, 5, 6, m), 1.44–1.36 (1H-1, m), 1.38 (3H-10, s), 1.21 (3H-9, s), 1.11 (1H-2, ddd, *J* = 25.0, 12.8, 3.5 Hz), 0.95–0.86 (1H-6, m), 0.86 (3H-7, d, *J* = 6.0 Hz), 0.83–0.76 (1H-5, m), 0.76 (2H-NH<sub>2</sub>, br s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.82 (C14), 128.23 (2C-C12), 125.26 (C11), 125.23 (2C-C13), 54.07 (C4), 53.10 (C3), 46.48 (C5), 39.75 (C8), 35.17 (C6), 31.86 (C1), 30.65 (C9), 26.87 (C2), 22.44 (C10), 22.14 (C7).; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, toluene-d<sub>8</sub>) δ 7.23–7.24 (2H-Ar, m), 7.19–7.15 (2H-Ar, m), 7.05–7.03 (1H-Ar, m), 2.38 (1H-3, ddd, *J* = 10.3, 10.3, 4.0 Hz), 1.59–1.47 (3H, m), 1.41–1.35 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.22–1.12 (1H, m), 1.18 (3H, s), 0.90–0.82 (1H, m), 0.83 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 0.79–0.70 (1H, m), 0.66–0.59 (1H, m), 0.35 (bs, 2H-NH<sub>2</sub>).; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, toluene-d<sub>8</sub>) δ 153.92, 130.11, 129.27, 129.18, 126.85, 126.36, 55.27, 54.78, 49.35, 41.24, 36.60, 33.28, 29.92, 28.73, 25.94, 23.41.; IR ν<sub>max</sub> (neat: cm<sup>-1</sup>) 3392

w, 3296 w, 2950 s, 2915 s, 2362 w, 2339 w, 1599 m, 1495 m, 1455 m; GC-MS (EI<sup>+</sup>) *m/z* (rel. intensity: %) 231 (M<sup>+</sup>, 100), 216 ([M-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 28), 119 (100), 91 (24).; HRMS (EI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N (M<sup>+</sup>) 231.1987, found for 231.1986.; [α]<sup>21</sup><sub>D</sub> = -28.1 (*c* = 2.6 in CHCl<sub>3</sub>) (lit.,<sup>11</sup> [α]<sup>22</sup><sub>D</sub> = -33.6 (*c* = 1.02 in CHCl<sub>3</sub>), lit.,<sup>12</sup> [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -26.9 (*c* = 0.8 in CHCl<sub>3</sub>)).

d) エナンチオ選択的[2+2]光付加環化反応



攪拌石の入った石英製の角セル (10 mm) に、基質 **8** およびキラルテンプレート (**17**, **19**, **21**, **22**) のストック溶液を任意の量をはかり入れた。全量が 3 mL になるように溶媒を加えた。0 °C で窒素バブリングを 5 分間行ない、続けてエチレン **11** を 5 分間バブリングした。任意の温度に設定した窓付きの低温恒温槽に角セルを設置した。超高圧水銀灯を光源として色ガラスフィルターを用いて波長の調節を行った。反応終了後は溶媒を減圧留去を行ない、酸-塩基による分液操作によって精製をおこなった。

e) キラルテンプレート **21** を用いた反応の精製操作

特にフェニルメンチルアミン **21** をキラルテンプレートとして用いた反応では基質 **8** や生成物 **13** 等のカルボン酸化合物との相互作用が強いため、注意深い精製操作が必要である。精製方法の詳細を Chart 3-1 に示す。まず、反応混合物をエーテル / 3 N 水酸化ナトリウム水溶液によって分液した (有機層: *O-1*; 水層: *W-1*)。次に、有機層 *O-1* をエーテル / 3 N 塩酸で分液した(有機層: *O-2*; 水層: *W-2*)。一方、水層 *W-1* は 3 N 塩酸を加え、再びエーテル / 3 N 塩酸で分液した(有機層: *O-3*; 水層: *W-3*)。最後に、有機層 *O-2* と *O-3* をまとめて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過して溶媒を減圧留去することでカルボン酸化合物 (**8**, **13** など) を得た。水層 *W-2* と *W-3* については、<sup>1</sup>H NMR によりカルボン酸化合物等が含まれていないことを確認した。

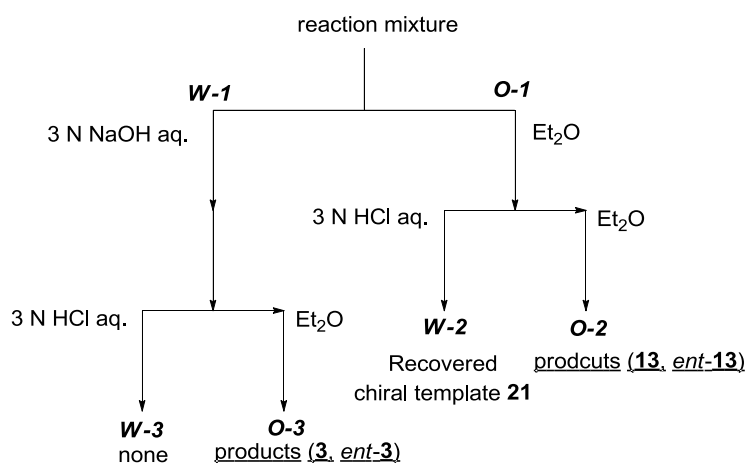


Chart 3-1 Flow chart of extraction method in the case of using chiral template **21**.

f) エナンチオ選択性の評価

光反応によって得られた**13**および*ent-13*は、メタノール/トルエン (1/1) に溶解し、室温中でTMS-ジアゾメタン (10% ヘキサン溶液、0.6 mol/L、20  $\mu$ L) を加えた。5分間攪拌した後、*ee* 値をGC (InertCap CHIRAMIX; oven 170  $^{\circ}$ C; injection port 180  $^{\circ}$ C; detector 180  $^{\circ}$ C) で評価した。また収率はナフタレンを内部標準としてGC (ZB-WAXplus; oven 150  $^{\circ}$ C; injection port 170  $^{\circ}$ C; detector 170  $^{\circ}$ C) によって算出した。(Figure 3-21, 3-22)。

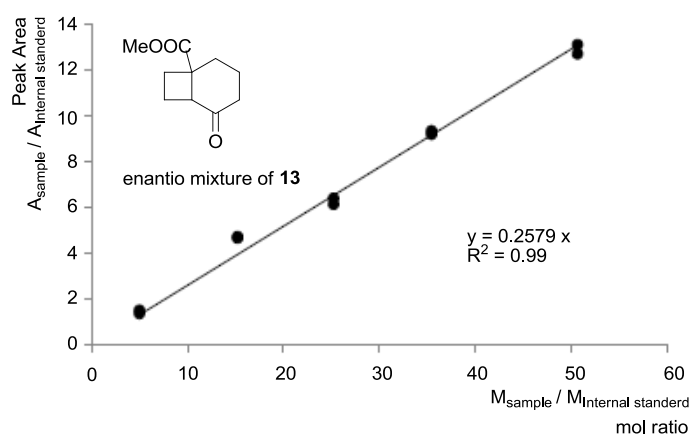


Figure 3-21. Calibration curve for **14**.

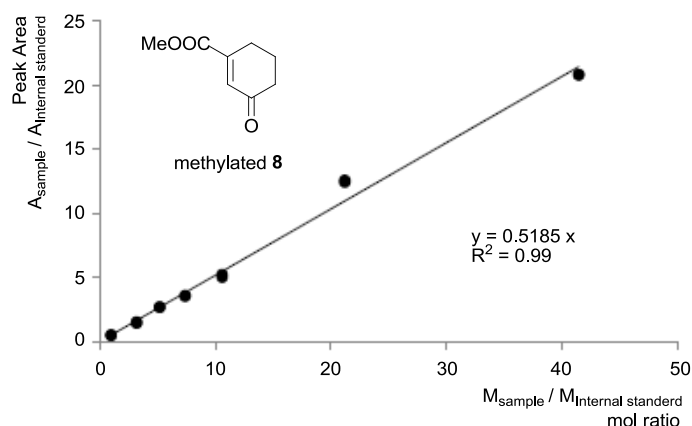
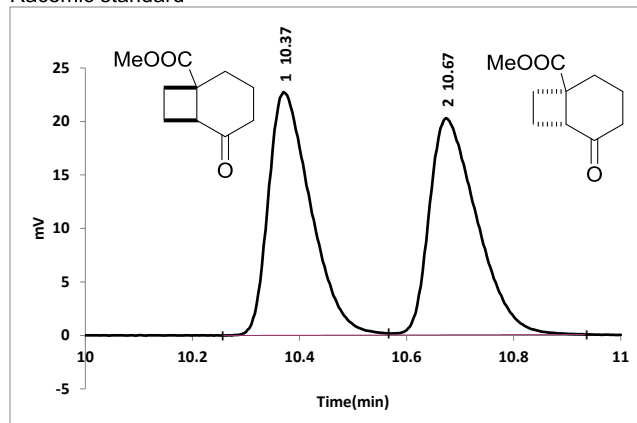


Figure 3-22. Calibration curve for recovered starting material (methylated **8**).

また *ee* 値評価について、以下にラセミ標品 (Chart 3-2) と Table 3-7, entry 4 の反応結果 (Chart 3-3) の GC チャートを示す。

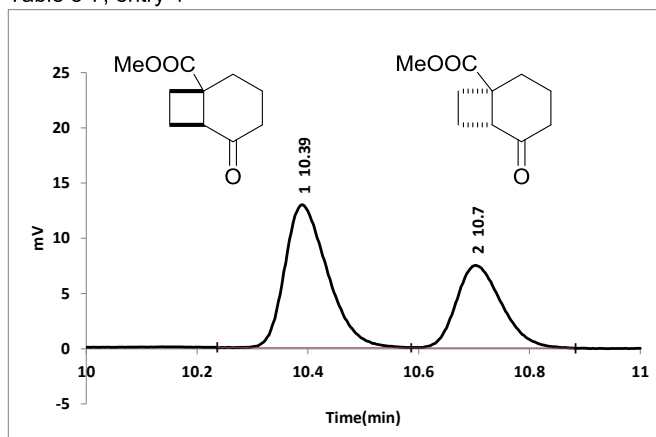
Racemic standard



No.	Rt	Peak Name	Area	Area(%)	Height	Amount	NTP	Tf	Resolution
1	10.37		125337.788	50.0317	22733	---	80018.3	1.569	1.951
2	10.67		125179.012	49.9683	20256	---	67472.5	1.593	---
	250516.8	100	42989						

Chart 3-2. GC chart of racemic standard.

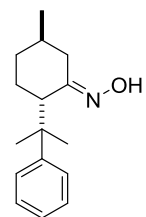
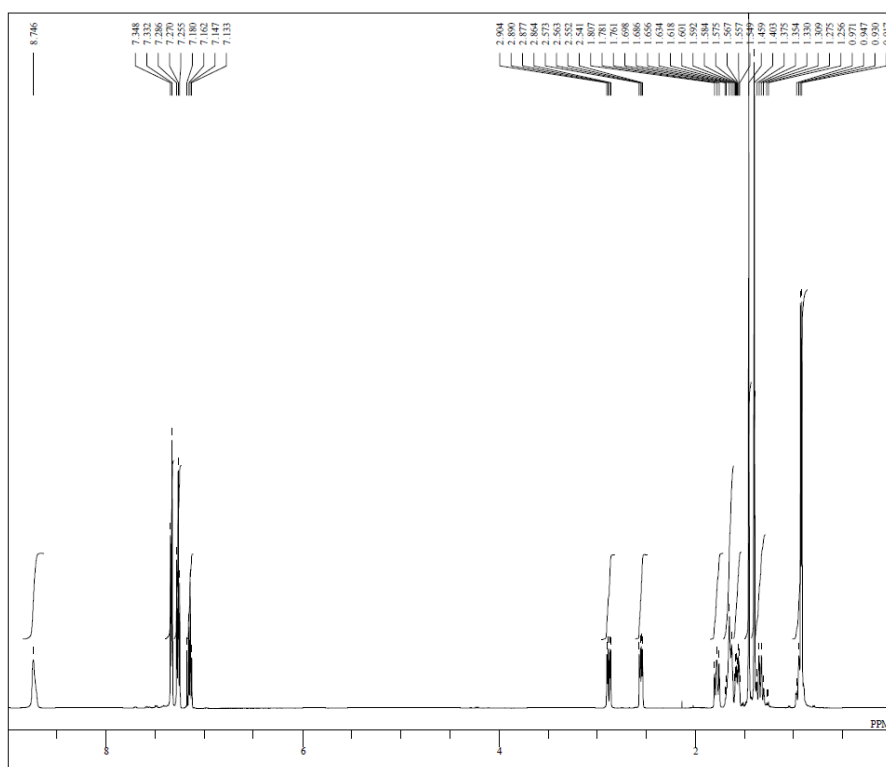
Table 3-7, entry 4



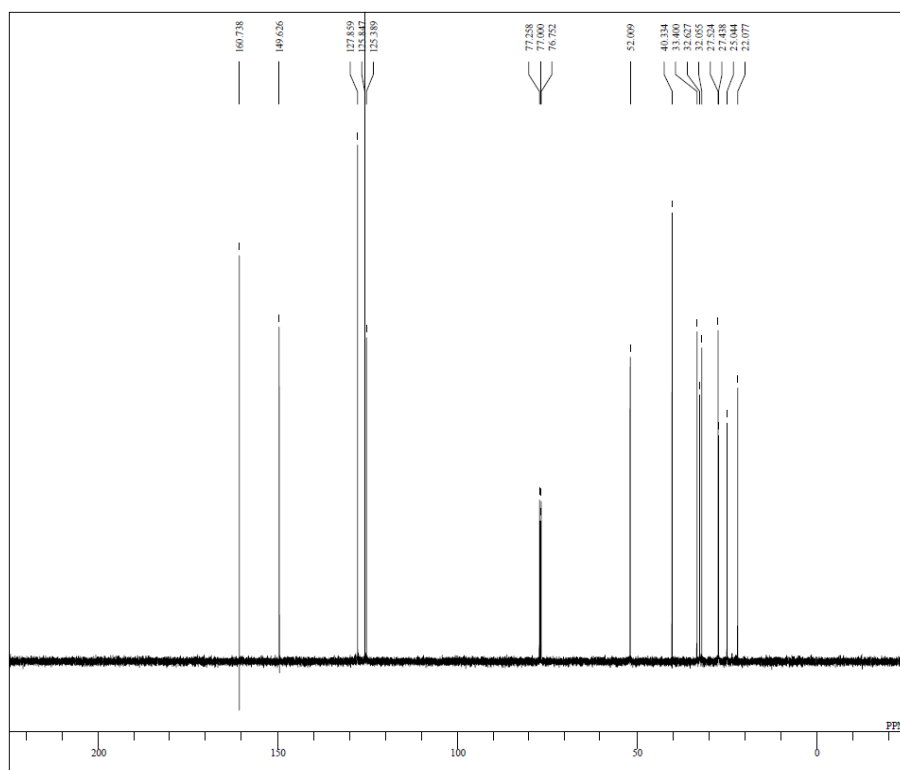
No.	Rt	Peak Name	Area	Area(%)	Height	Amount	NTP	Tf	Resolution
1	10.39		69705.971	62.1207	12959	---	84395	1.353	2.13
2	10.7		42504.529	37.8793	7482	---	80294.4	1.256	---
	112210.5	100	20441						

Chart 3-3. GC chart of Table 3-7, entry 4.

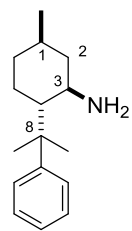
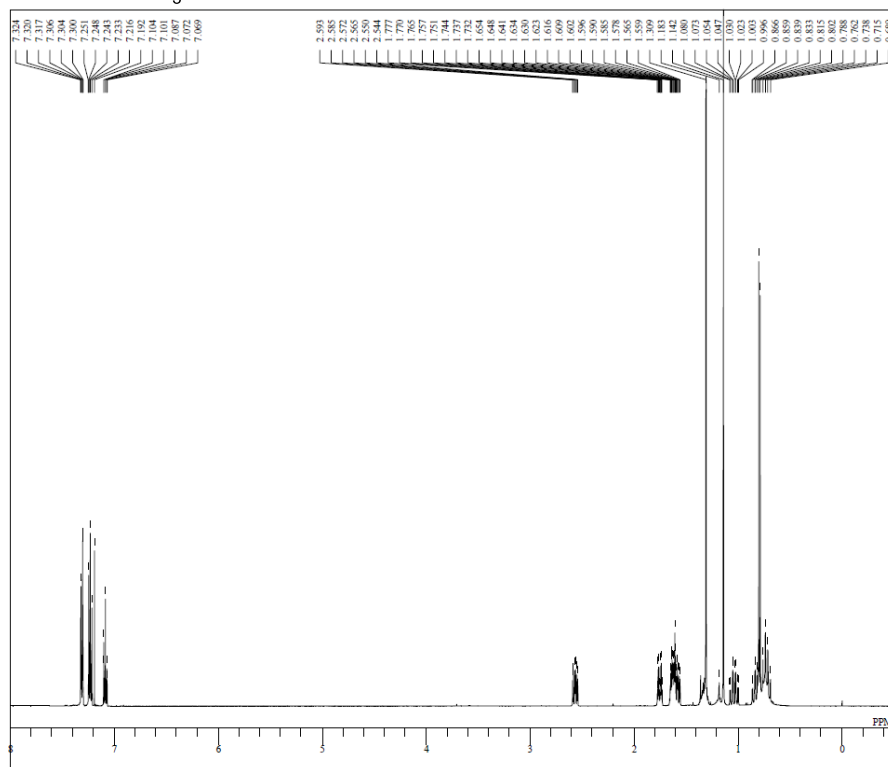
# NMR



19

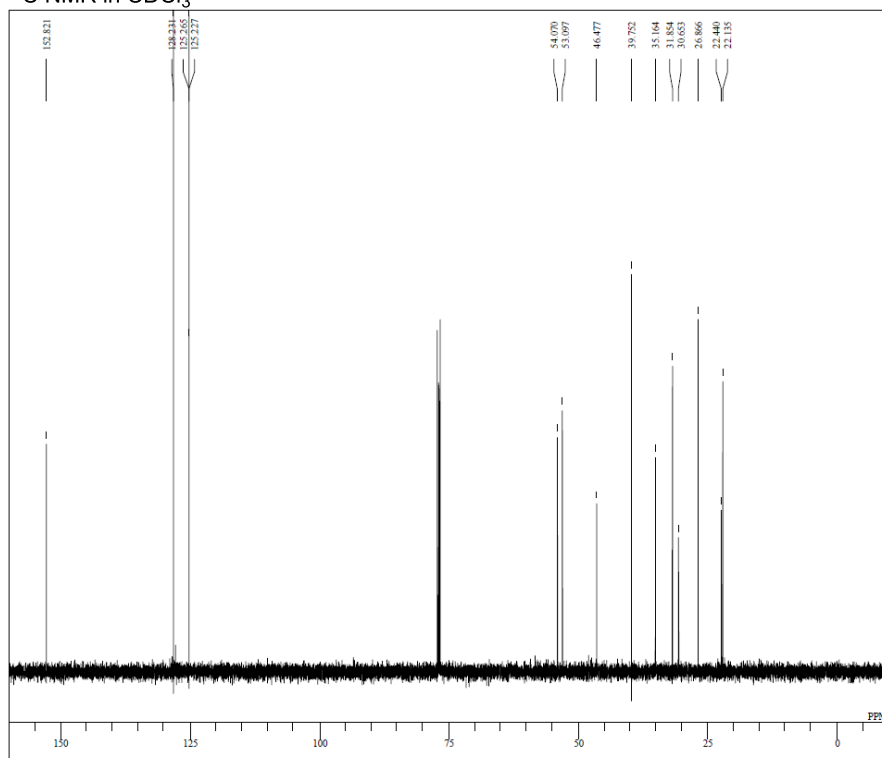


$^1\text{H}$  NMR in  $\text{CDCl}_3$

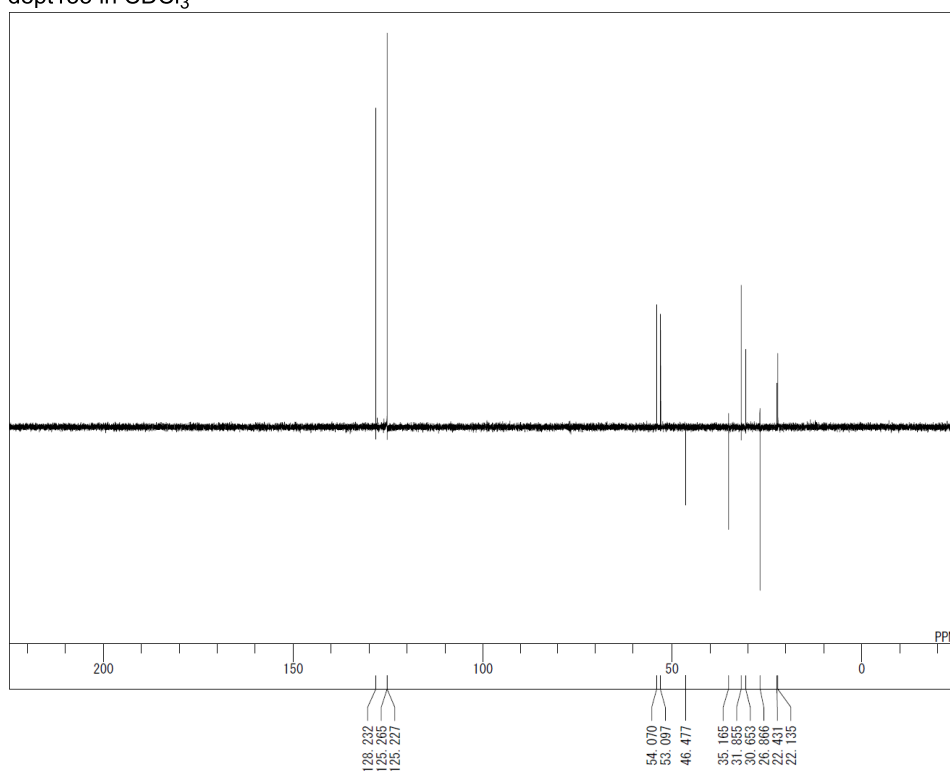


**21**

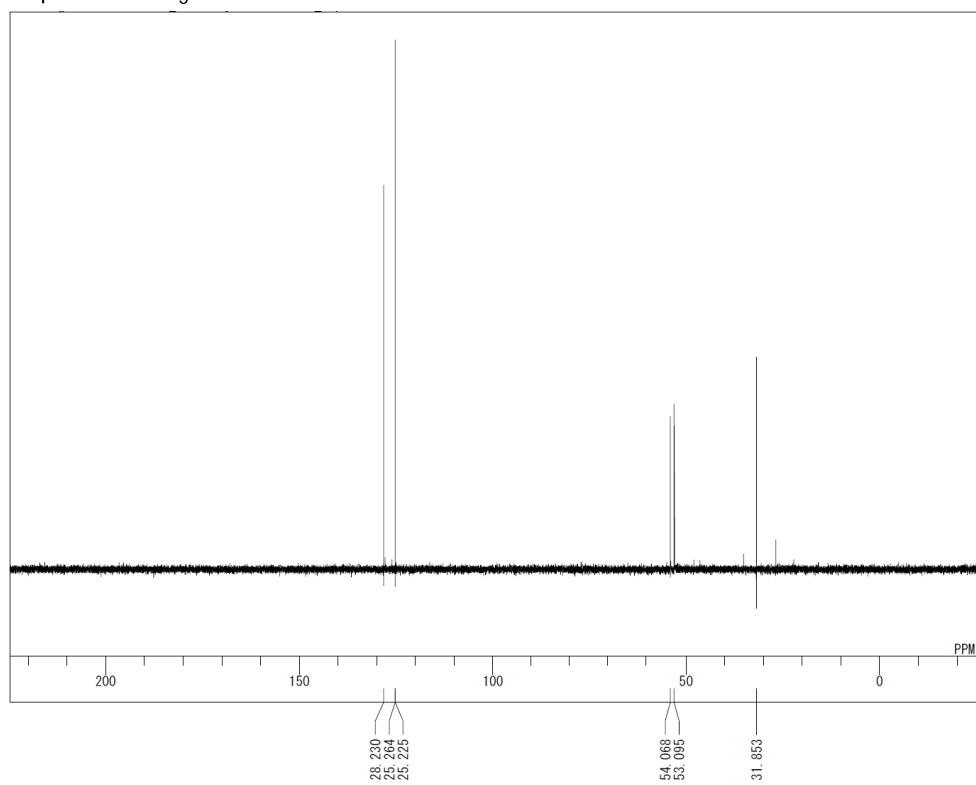
$^{13}\text{C}$  NMR in  $\text{CDCl}_3$



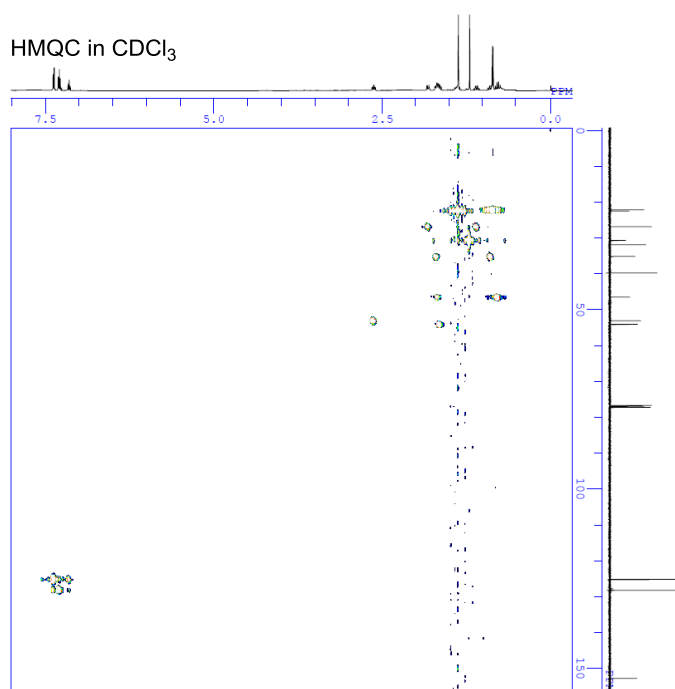
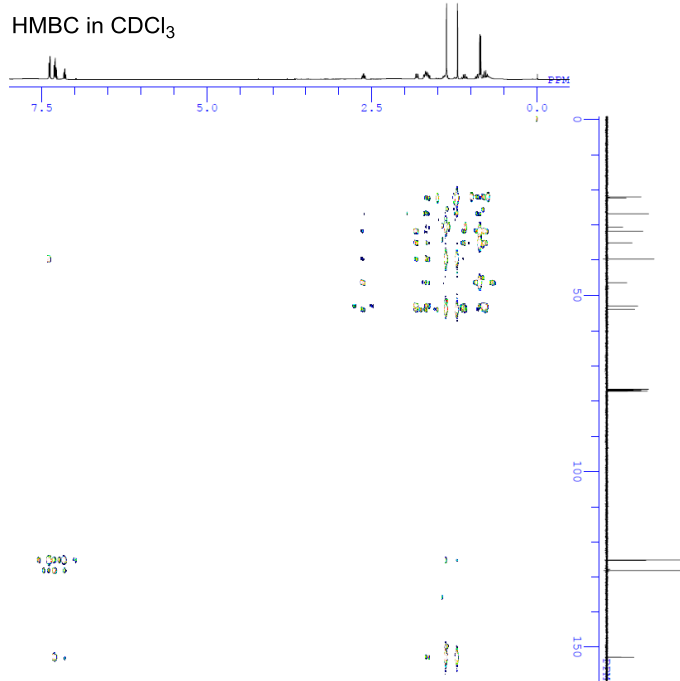
dept135 in CDCl<sub>3</sub>



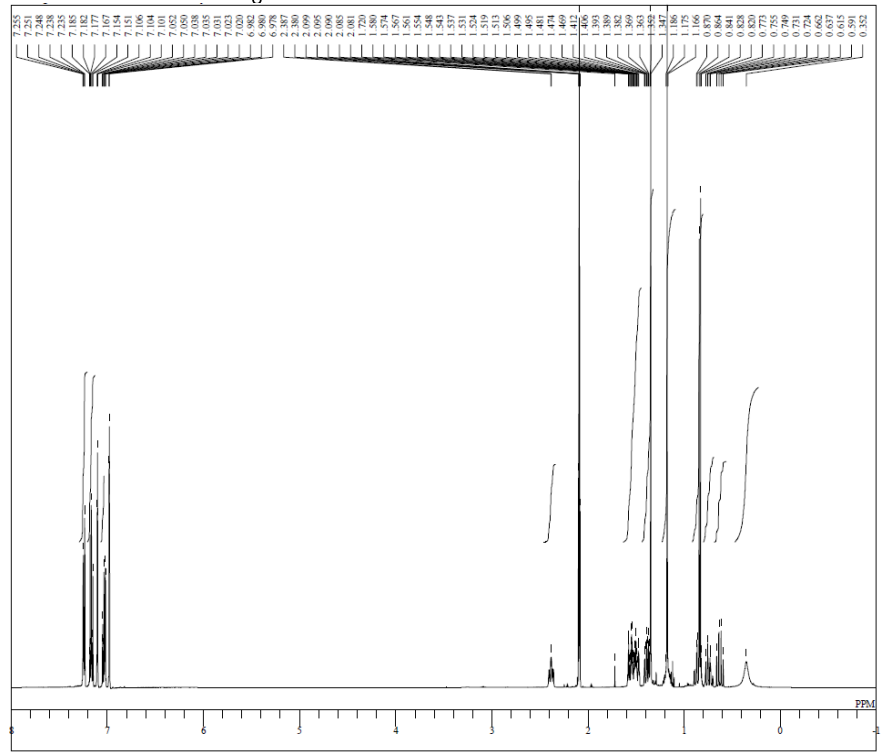
dept 90 in CDCl<sub>3</sub>



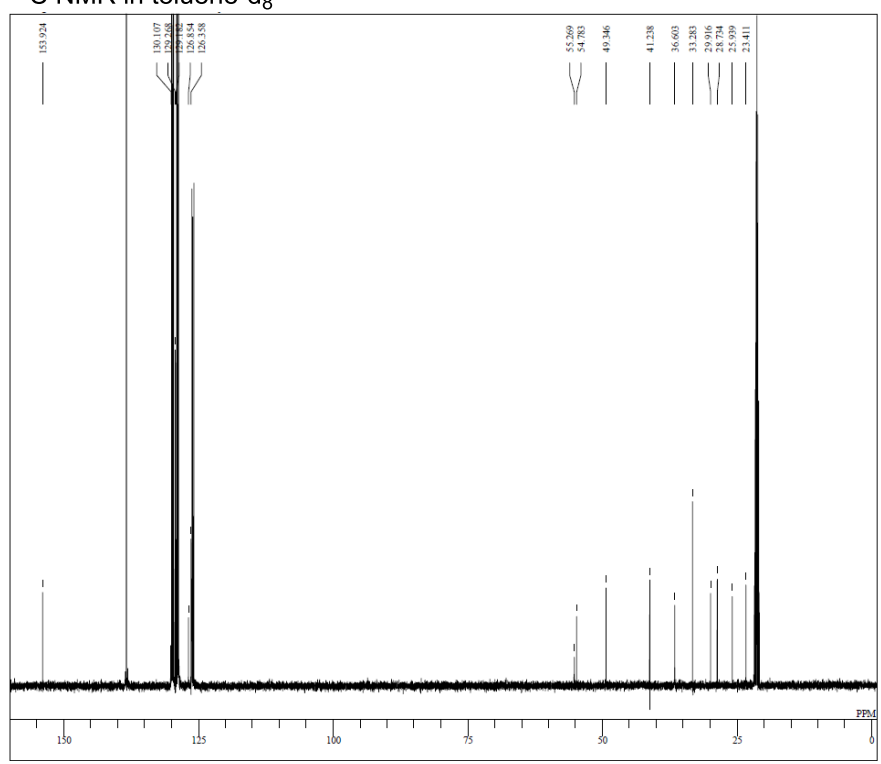




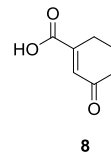
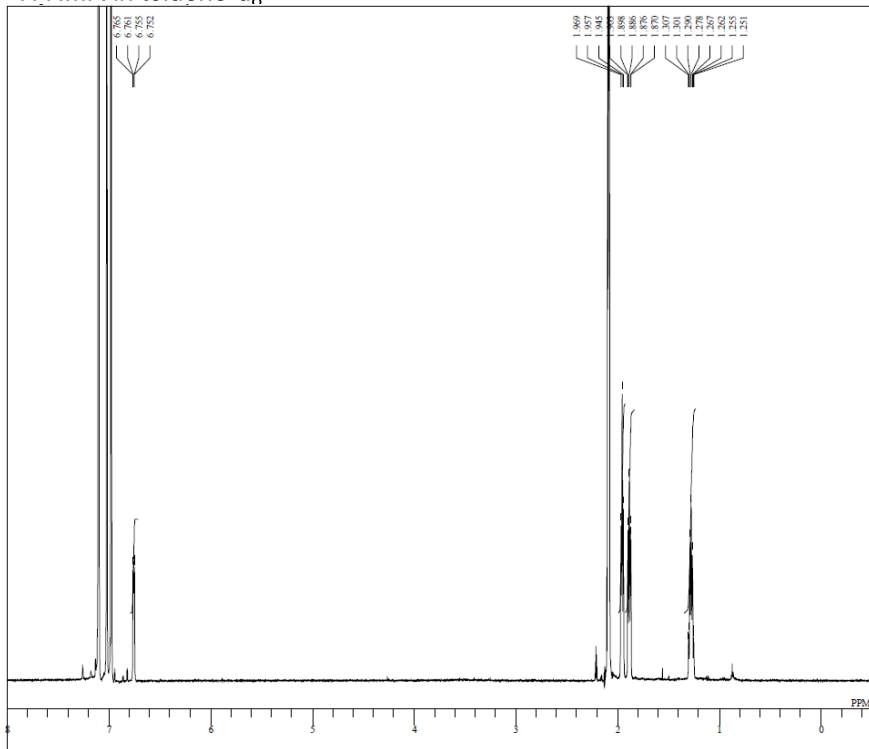
<sup>1</sup>H NMR in toluene-d<sub>8</sub>



<sup>13</sup>C NMR in toluene-d<sub>8</sub>



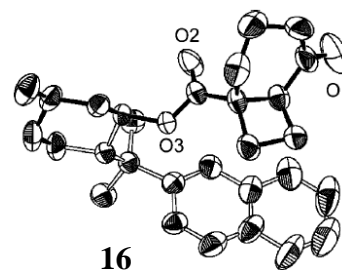
<sup>1</sup>H NMR in toluene-d<sub>8</sub>



## 参考文献

1. a) Ramamurthy, V.; Inoue, Y. *Supramolecular Photochemistry: Controlling Photochemical Process*, **2011**, John Wiley & Sons, Inc. b) Sivaguru, J.; Natarajan, A.; Kaanumalle, L. S.; Shailaja, J.; Uppili, S.; Joy, A.; Ramamurthy, V. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 509-521.
2. Furutani, A.; Katayama, K.; Uesima, Y.; Ogura, M. Tobe, Y.; Kurosawa, H.; Tsutsumi, K.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *Chirality*, **2006**, *18*, 217-221.
3. Cohen, M. D.; Schmidt, G. M. J. *J. Chem. Soc.* **1964**, 1996-2000.
4. Tanaka, K.; Toda, F. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1025-1075.
5. Yagishita, F.; Mino, T.; Fujita, T.; Sakamoto, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2638-2641.
6. Bergmann, H.; Bach, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11525-11526.
7. a) Bach, T.; Bergmann, H.; Grosch, B.; Harms, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7982-7990. b) Bach, T.; Bergmann, H.; Brummerhop, H.; Lewis, W.; Harms, K. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4512-4521. c) Coote, S. C.; Bach, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 14948-14951.
8. Tsutsumi, K.; Yanagisawa, Y.; Furutani, A.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K.; Wada, T.; Mori, T.; Inoue, Y. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7448-7455.
9. Inhülsen, I.; Akiyama, N.; Tsutsumi, K.; Nishiyama, Y.; Kakiuchi, K. *Tetrahedron*. **2013**, *69*, 782-790.
10. Tsutsumi, K.; Nakano, H.; Furutani, A.; Endou, K.; Merpuge, A.; Shintani, T.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 785-789.

Measurement was made on a Rigaku RZXIS-PAPID Imaging Plate diffractometer with Mo K $\alpha$  radiation at 296 K. C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>, colorless crystal (0.25 x 0.25 x 0.17 mm), orthorhombic, space group *P*2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> (#19), *Z* = 4, *a* = 11.0801(9) Å, *V* = 2492.2(4) Å<sup>3</sup>,  $\rho_{\text{calcd}}$  = 1.153 g cm<sup>-3</sup>, Of 18 945 reflections up to 2  $\theta$  = 55.0 °, 3221



were independent ( $R_{\text{int}}$  = 0.055) and 3218 with  $I > 2\sigma(I)$ . The structure was solved and refined with full matrix against all  $F^2$  data. Hydrogen atoms were calculated in “riding” positions.  $wR$  = 0.088 and  $R$  = 0.071.

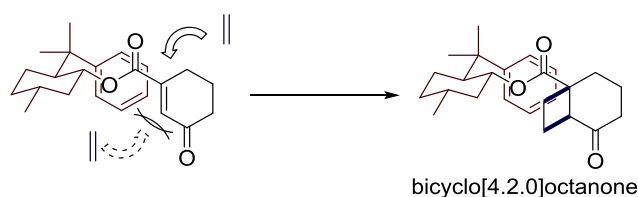
11. Müller-Dethlefs, K.; Hobza, P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 143-168.
12. Kojima, S.; Hiroike, K.; Ohkata, K.; *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 3565-3568.
13. Schopohl, M. C.; Bergander, K.; Kataeva, O.; Fröhlich, R.; Waldvogel, S. R.; *Synthesis*, **2003**, *17*, 2689-2694.
14. Tsutsumi, K.; Endou, K.; Furutani, A.; Ikki, T.; Nakano, H.; Shintani, T.; Morimoto,

- T.; Kakiuchi, K. *Chirality*, **2003**, *15*, 504-509.
15. Maurin, J. K. *Acta Cryst.* **1998**, *B54*, 866-871.
16. Reichardt, C. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2319-2358.
17. Mori, T.; Inoue, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8122-8133.
18. Charville, H.; Jackson, D. A.; Hodges, G.; Whiting, A.; Wilson, M. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5981-5990.
19. Hess, H. Meier, H. Zeeh, B. *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry 2nd Edition*, **2008**, Thieme.
20. Bondi, A. *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441-451.
21. Li, Z. J.; Abramov, Y.; Bordner, J.; Leonard, J.; Medek, A. Trask, A. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8199-8210.
22. Lemmerer, A.; Bourme, S. A.; Fernandes, A. *Crystal Growth & Design*, **2008**, *8*, 1106-1109.
23. N. J. Turro, *Modern Molecular Photochemistry*, **1991**, University Science Books Sausalito, California.
24. ウシオ電機株式会社 HP, <http://www.ushio.co.jp>.

## 第4章 総括

有機光反応は熱反応と異なる生成物を与えるため相補的な合成手段として注目されている。特に[2+2]光付加環化反応は熱反応では構築困難な歪みの大きい四員環化合物を一段階で構築することができるため有用である。さらに近年、医農薬品や機能材料の高度化に伴い光学活性化合物の需要は益々高まってきている。これを受け多くの不斉誘導に関する研究がなされてきているものの、嵩高く特殊な基質を用いる制限のある反応系がほとんどである。また工業的な観点からは、煩雑な操作の簡略化も求められている。そこで本研究では高い立体選択性と広い基質適応性を有し、より簡便に行える合成化学的に有用な[2+2]光付加環化反応の開発を目指した。不斉誘導の方法としては、我々の研究グループで系統的に研究が行われてきているメントール誘導体を不斉源とした立体制御方法を用いた (Scheme 4-1)。また様々な生理活性化合物の前駆体となり得る [4.2.0]ビシクロオクタノンを与える環状エノン ( $\alpha, \beta$ -不飽和ケトン) を基質として用い、カップリングパートナーには最小オレフィンであるエチレンを用いて検討を行った。

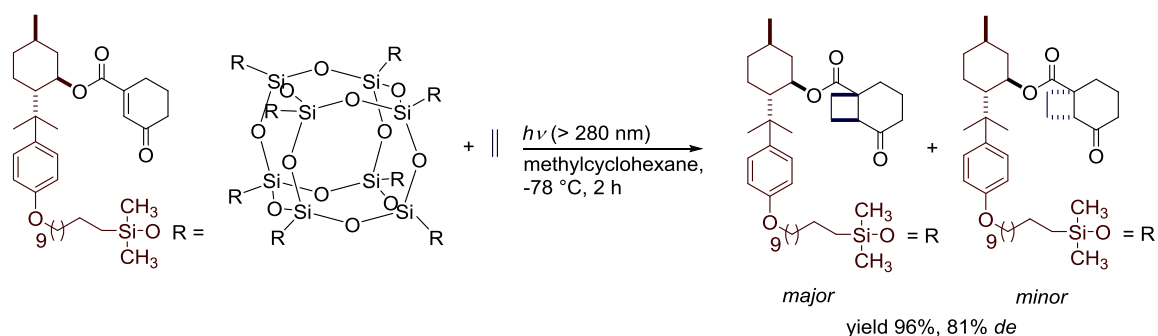
第1章では、緒言として一般的な光化学反応の性質と代表的な反応例を紹介するとともに、所属研究室で系統的に研究されてきたメントール誘導体を不斉補助基としたジアステレオ選択的[2+2]光付加環化反応の不斉誘導機構について示し、さらに本研究の意義について言及した。



Scheme 4-1. Mechanism of diastereoselective [2+2] photocycloaddition using a menthol derivative auxiliary.

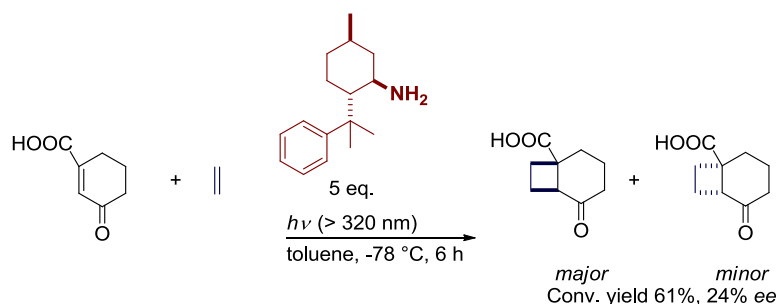
第2章では、シリカ表面のモデル構造として知られており有機溶媒にも可溶性なシルセスキオキサン (SQ) に担持した新規メンチル補助基を合成し、溶液中でのエチレンとのジアステレオ選択的[2+2]光付加環化反応について検討を行った。新規 SQ 担持型メンチル補助基は入手容易なヒドロシラン型 SQ と、アリル部位を持つフェニルメンチルオレフィンのヒドロシリル化によって合成した。エチレンとのジアステレオ選択的[2+2]光付加環化反応では、対応する既知の *p*-メトキシフェニルメンチル補助基を用いたときと同程度の収率および選択性が

得られ、SQの利用が有効であることを明らかにした (Scheme 4-2)。



Scheme 4-2. Diastereodifferentiating [2+2] photocycloaddition using chiral menthol functionalized silsesquioxane.

第3章ではメントール誘導体をキラルテンプレートとして用いた、エナンチオ選択的[2+2]光付加環化反応の開発について行った。これまでの補助基法では、不斉誘導には有効であるものの反応前後に補助基を脱着させる必要があり時間的、収率的な損失を伴っていた。この問題を解決するべく、これまで補助基と基質を繋いでいた共有結合を非共有結合に換えることにより、補助基を鑄型分子として用いるキラルテンプレート法へと展開した。基質にはこれまでのエステル結合を加水分解して得られるCOOH型の環状エノンを用いた。一方、テンプレートには水素結合相互作用を想定して、同様にエステルの加水分解で得られるメントール体を用いた。しかしながら選択性はほぼ観測されなかった。また水素受容および供与部位を共に持つオキシム体を用いた場合もラセミ体を与えた。そこで、より強い分子間相互作用である酸-塩基相互作用を想定したメンチルアミン体を用いたところ初めて18% ee(エナンチオマー過剰率)が観測された。更に基質とテンプレートによる、反応面が制御された錯体を優先的に励起させる波長を励起波長に用いることで、これまでで最も高い変換収率61%、24% eeが達成され、最小オレフィンを用いてもキラルテンプレート法が有用であることを明らかにした (Scheme 4-3)。



Scheme 4-3. Enantioselective [2+2] photocycloaddition using a chiral menthyl template.

以上、本研究では環状エノン ( $\alpha, \beta$ -不飽和ケトン) と最小オレフィンであるエチレンとの[2+2]光付加環化反応において、メントール骨格を用いることで効率的な立体制御を達成した。シリカ表面のモデル化合物としても知られるシルセスキオキサンの利用が、ジアステレオ選択的な本反応において有効であることを示したことは、より工業的に有用な固相反応への可能性を示唆した。また非共有結合性の多点認識分子間相互作用を利用したキラルテンプレート法では、エナンチオ選択的な反応の進行を達成した。特にカルボン酸とアミノ基による酸-塩基相互作用が有効であり、基質とテンプレートの錯体由来の吸収波長を励起波長として用いることで、転化収率・エナンチオ選択性が向上することを見出した。これらの結果は立体選択的[2+2]光付加環化反応の汎用性を向上させるものであり、合成化学分野において光反応が熱反応と相補的に用いられることの一助になることが期待できる。



## 業績一覧

### 【学術論文】

- [1] “Diastereodifferentiating the [2+2] Photocycloaddition of Ethylene to Arylmenthyl Cyclohexenonecarboxylates: Staking-Driven Enhancement of the Product Diastereoselectivity That Is Correlated with the Reactant Ellipticity”  
Ken Tsutsumi, Yuuki Yanagisawa, Akinori Furutani, Tsumoru Morimoto, Kiyomi Kakiuchi, Takehiko Wada, Tadashi Mori, Yoshihisa Inoue  
*Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7448-7455.
- [2] “Synthesis and Evaluation of a Chiral Menthol Functionalized Silsesquioxane: Application to Diastereoselective [2+2] Photocycloaddition”  
Yuuki Yanagisawa, Hiroki Yamaguchi, Yasuhiro Nishiyama, Ken Tsutsumi, Kenji Tabata, Kiyomi Kakiuchi  
*Res. Chem. Intermed.* **2013**, *39*, 101-110.
- [3] “A Direct, Versatile Route to Functionalized Trialkoxysilanes”  
Beatrice Quiclet-Sire, Yuuki Yanagisawa, Samir Z. Zard  
*Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 2324-2326.
- [4] “Enantiodifferentiating [2+2] Photocycloaddition of Cyclohexenonecarboxylic Acid to Ethylene Using 8-Phenylmenthyl Amine as a Chiral Template”  
Yuuki Yanagisawa, Yasuhiro Nishiyama, Hiroki Tanimoto, Tsumoru Morimoto, Kiyomi Kakiuchi.  
*Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2123-2126.

### (2) 国際会議

- [1] “Diastereoselective [2+2] Photocycloaddition of Chiral Cyclic Enone Supported on Silsesquioxane with Ethylene”  
Yuuki Yanagisawa, Hiroki Yamaguchi, Yasuhiro Nishiyama, Ken Tsutsumi, Tsumoru Morimoto, Kiyomi Kakiuchi  
2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2010) ORG762, Hawaii, USA, December, **2010**.
- [2] “Enantiodifferentiating Supramolecular Asymmetric [2+2] Photocycloaddition of Ethylene to Cyclic Enones”  
Yuuki Yanagisawa, Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi  
Gordon Research Conferences on Photochemistry, Boston, USA, July, **2011**.

### (3) 国内会議

- [1] 「チオクロモンを母核とする光解離性保護基の合成とケトン・アルデヒドへの応用」  
小崎力生、木谷悟、柳澤祐樹、堤健、森本積、垣内喜代三  
日本化学会第 90 春季年会、2G3-04、近畿大学本部キャンパス、**2010** 年 3 月
- [2] 「不斉 [2+2] 光付加環化反応」  
柳澤祐樹、西山靖浩、垣内喜代三  
第 32 回光化学若手の会、P-2、モンタナリゾート岩沼（仙台）、**2010** 年 7 月
- [3] 「環状エノンとエチレンとのエナンチオ区別[2+2]光付加環化反応」  
柳澤祐樹、西山靖浩、垣内喜代三  
光化討論会、1P035、千葉大学・西千葉キャンパス（千葉）、**2010** 年 9 月
- [4] 「環状エノンとエチレンとのエナンチオ区別超分子不斉[2+2]光付加環化反応」  
柳澤祐樹、西山靖浩、垣内喜代三  
日本化学会第 91 春季年会、2C5-27、日本化学会第 91 春季年会 (2011) 講演予稿集、**2011** 年 3 月 11 日 (講演予稿集発行日)
- [5] 「超臨界二酸化炭素中でのジアステレオ区別[2+2]光付加環化反応」  
柳澤祐樹、西山靖浩、垣内喜代三  
光化討論会、1P038、宮崎コンベンションセンター（宮崎）、**2011** 年 9 月
- [6] 「メンチルアミン誘導体をキラルテンプレートとするエナンチオ区別超分子不斉[2+2]光付加環化反応」  
柳澤祐樹、西山靖浩、垣内喜代三  
日本化学会第 93 春季年会、2D4-27、日本化学会第 93 春季年会 (2013) 立命館大学・びわこ・くさつキャンパス、**2013** 年 3 月

## 謝辞

本研究を行うにあたり、多くの御指導御鞭撻を賜りました垣内喜代三教授に深く御礼申し上げます。また、あらゆる面から支えていただき議論にお付き合い頂きました西山靖浩助教に御礼申し上げます。本研究において、数多くの御助言を頂戴いたしました森本積准教授、谷本裕樹助教に深く感謝いたします。指導教員として終始変わらぬ御指導をいただき、本論文の審査をお引き受け下さいました垣内喜代三教授、河合壯教授、柳久雄教授、上久保裕生准教授、西山靖浩助教に心より謝意を表します。また公私ともに御指導とご支援を頂きました真門剛毅博士、池田圭一博士、Inga Inhülsen博士に心より感謝するとともに、日々の研究生活において終始多大なる御協力、御支援を頂戴しました諸先輩方、同僚、後輩の皆様に厚く御礼申し上げます。

最後に長い学生生活を温かく見守り支えて頂いた柳澤茂樹、柳澤文子に最大の感謝を申し上げます。

2014年3月

柳澤 祐樹