

論文の内容の要旨

論文題目 新規D₄対称キラルポルフィリンの設計、合成、
及び触媒的不斉エポキシ化反応への応用

氏 名 中川 拓士

序論

金属ポルフィリンはエポキシ化、水酸化など有用な酸化反応を効率よく触媒することができるため、この触媒能を不斉反応に展開することは意義深いと考えられる。触媒的不斉酸化反応としては、ポルフィリンと類似した反応性を示すサレン錯体による*cis*-オレフィンのエポキシ化反応などがよく知られているが、サレン錯体はそのSchiff base構造から触媒自身が酸化に対して不安定であるなど、ポルフィリンの方が優位な面もあり、キラルポルフィリンを用いた優れた不斉酸化反応系の開発は課題となっている。

キラルポルフィリンの報告例は合成の容易なオルト 1 置換ベンズアルデヒドを出発物質とするものが大半であり、それに対しオルト 2 置換ベンズアルデヒドから合成したものはD₄対称体となり (Figure 1)、1 置換体からのポルフィリンと比較し、以下のような利点を有する。

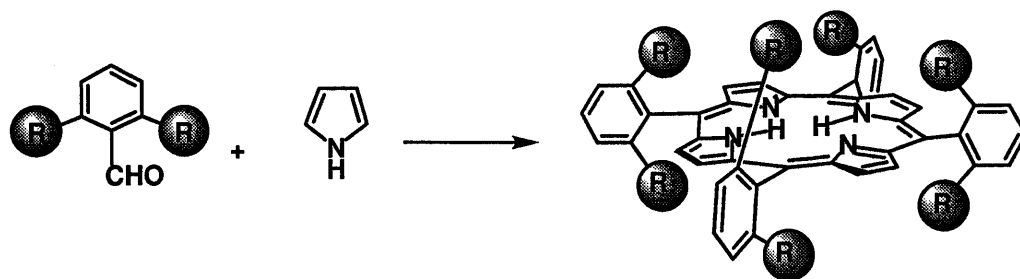


Figure 1 *o*-Functionalized D₄-Symmetric Porphyrin

1. 1置換体からのポルフィリンは4カ所からの修飾しか行えないのに対し、2置換体では上下計8カ所となり、反応選択性制御のためのより高度な修飾を行う。
2. 1置換体からはポルフィリン平面と直交するメソ位のフェニル基の上下により4種類の異性体が生じ、熱的に不安定であったり、困難な分離を要したりすることがあるが、2置換体からはその問題は生じない。
3. ポルフィリン平面の上下に同時に同一の修飾を行える。

そこで、本研究は新規 D_4 対称キラルポルフィリンを合成し、不斉酸化反応への応用をはかることを目的とした。

(1) 5, 10, 15, 20-tetrakis(4'-*tert*-butyl-2', 6'-dicarboxyphenyl)porphyrin **1**の合成

高度な修飾を施したポルフィリンの一般的な合成法としては、メソ位のフェニル基に修飾容易な官能基を導入したものを合成し、その官能基に目的とする側鎖を縮合させる方法が挙げられる。特にその官能基はオルト位にあるものが、中心金属近傍に近く、望ましい。そのようなポルフィリン合成における鍵段階となる新規なポルフィリン誘導体 (Figure 2, **1**) の合成を行った。現在までオルト位に官能基をもつ D_4 対称ポルフィリンはOH体、 NH_2 体のみであり、前者は自由な回転の生ずるエーテル結合による縮合となり、また後者は合成が困難である。**1**はこれらと異なり電子求引性基を有し、酸化触媒として有利と考えられた。

このポルフィリンの8個のカルボキシル基はアミド基に容易に変換でき、種々のオクタアミド置換ポルフィリン**2**を合成できたことから、**1**は高い汎用性を備えているといえる。また $R_2=H$ の場合 1H NMRにおいて、 R_1 はポルフィリン環の環電流効果を受けて大きく高磁場シフトするのに対し、アミドのプロトンにはその影響は少なく、すなわち R_1 は中心金属側を向き、アミドのプロトンが外側を向いていることが示された。アミド結合の剛直性、平面性を考えあわせると、高度な不斉場や基質認識部位などを有する新しい金属ポルフィリンの合成が期待できる。これにキラルなアミンを縮合させ、様々な D_4 対称キラルポルフィリンを合成することができた。しかし、これらを用いエポキシ化等の不斉酸化反応を試みたところ、化学収率、不斉収率ともに低い結果に終わった。エポキシ化反応は金属-酸素結合とオレフィンとが直交するside-on構造により進行し、不斉反応ではその際適切な基質認識を行う必要があるが、X線結晶構造解析などの結果から考察したところ、このポルフィリンはside-on構造に影響を及ぼすほど混み入っているため基質の認識に問題が生じたと考えられる。

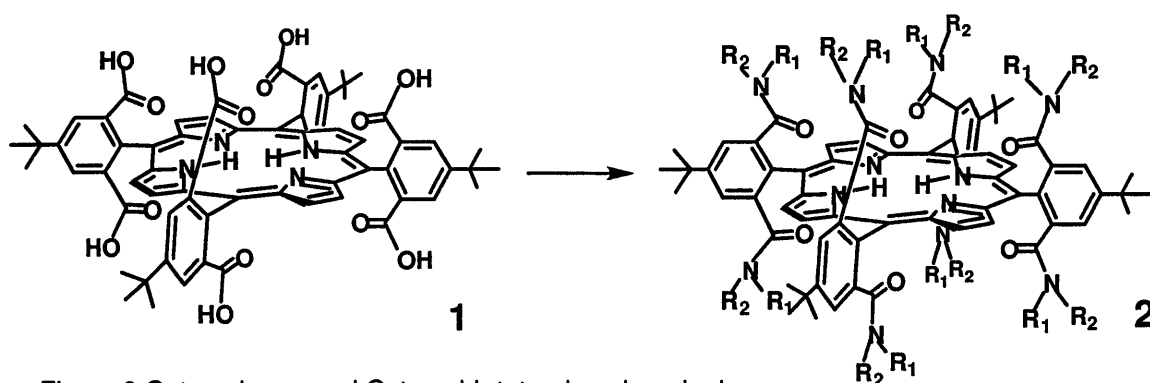
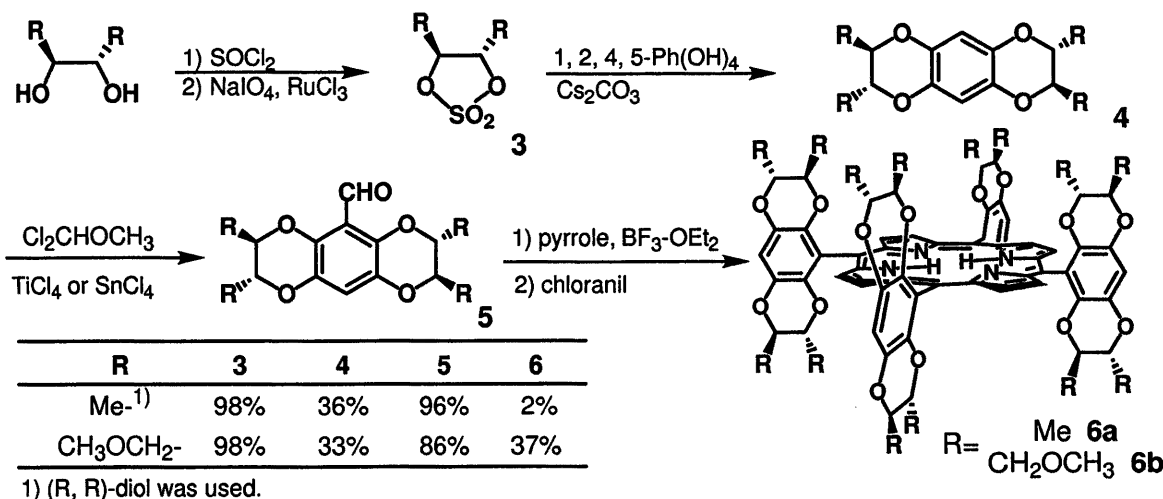


Figure 2 Octacarboxy- and Octaamidotetraphenylporphyrin

(2) ジオキサン構造を有する新規D₄対称ポルフィリンの合成と不斉エポキシ化反応への応用

ポルフィリンの合成法としては前述のもの他に、あらかじめベンズアルデヒドに目的とする機能を有する基を導入しておき、ポルフィリンとするものが挙げられる。この方法は一般的にポルフィリン環合成における収率が低いため合成したベンズアルデヒドの利用効率が低い可能性があるが、多様な構造を合成することができる。この方法により、C₂対称ジオールを原料としたポルフィリン**6a**、**6b**を設計、合成した (Scheme 1)。**6a**、**6b**は他のキラルポルフィリンと比較し短ステップで合成することができた。特にRをエーテルとすることで、ポルフィリンの収率はオルト2置換ベンズアルデヒドからの合成としては大きく向上した。

Scheme 1 Synthetic Scheme of Novel D₄-Symmetric Chiral Porphyrins **6a** and **6b**



6bを用いて酸化反応系に関して検討を行った (Figure 3)。**6b**-Mn (Br) / PhIO系および当教室で開発した**6b**-Ru (O)₂ / ジクロロピリジンN-オキシド系は低温においてエナンチオ選択性は上昇するものの反応性は低下した。それに対し**6b**-Fe (Br) / PhIO系は、toluene中-20°でスチレンのエポキシ化を47% ee (化学収率68%)で行うことができた。この系を用いて触媒回転数について検討したところ、600回以上に達した。また、**6a**では27% ee (化学収率62%)と**6b**と比較して低く、これはCH₃が小さく、中心金属から遠く、立体障害として不十分であったことが主な原因と考えられる。また、*trans*-オレフィンを経験した際のポルフィリンやサレンによる不斉エポキシ化反応では不斉収率は一般的に低いが、**6b**は42% eeとスチレンと同程度という特徴を有していた。

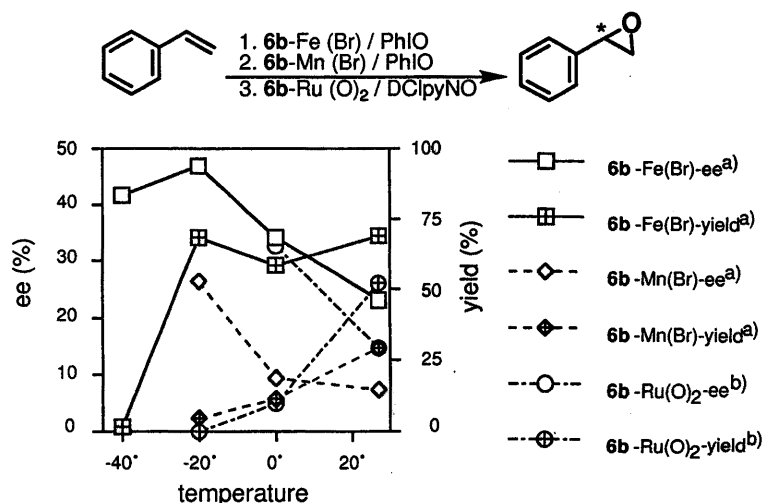


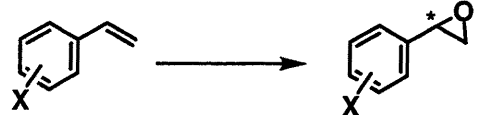
Figure 3 Effect of Temperature on Epoxidation of Styrene with Various Metalloporphyrin-Catalyzed System

a) Reactions were typically run for 3h with 0.25 μmol of catalyst, 25 μmol of PhIO, 250 μmol of styrene in 500 μl of toluene. Ees and yields (based on PhIO) were determined by HPLC analysis. b) Reactions were run for 12h with 0.17 μmol of catalyst, 91 μmol of 2, 6-dichloropyridine N-oxide, 83 μmol of styrene in 500 μl of toluene. Ees and yields (based on styrene) were determined by HPLC analysis.

置換スチレンを用い、検討を行ったところ (Table 1)、電子求引基を有するもので選択性は上昇し、3-ニトロスチレンにおいて78% ee (化学収率62%)と、スチレンの不斉エポキシ化反応としては高不斉収率でエポキシ体を得た。金属ポルフィリンによる不斉エポキシ化反応においては、反応中間体であるベンジルカチオンがラセミ化を引き起こすとされ、選択性低下の主な原因と考えられており、このカチオンが求引基の存在により不安定になったため選択性が上昇したと考えられる。しかし、*trans*- β -メチルスチレンでは、カチオン中間体の影響による*cis*-エポキシ体の生成量が電子求引性基の導入によって減少するものの、*trans*-エポキシ体の不斉収率も上昇しており、他の要因が大きく影響していると考えられる。

電子求引基(*pivaloyl*, Br)や供与基(*n*-BuO, Me)をメソ位のフェニル基のパラ位に導入し、その電子的な効果が反応性や選択性に及ぼす影響について検討した (Table 2)。その結果、触媒の電子的な効果とエナンチオ選択性とは相関があり、電子求引性基を有するもので選択性が低下したのに対し、電子供与性基を有するものでは *trans*- β -メチルスチレンで45% ee、スチレンで52% ee、3-ニトロスチレンで79% eeと上昇した。

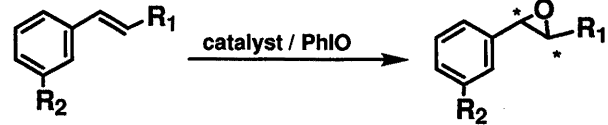
Table 1 Epoxidation of substituted styrenes with **6b**-Fe(Br)



X	ee (%)	yield (%)
H	47	68
3-F ^{a)}	66	66
4-F	52	59
4-Cl	51	67
4-Br	48	67
2-Me ^{a)}	31	58
3-Me	42	53
4-Me	28	51
3-CF ₃	74	53
4-CF ₃	52	66
3-NO ₂ ^{a)}	78	62

Reactions were typically run for 3h at -20° with 0.25 μ mol of **6b**-Fe (Br), 25 μ mol of PhIO, 250 μ mol of substrate in 500 μ l of toluene. Ees and yields (based on PhIO) were determined by HPLC analysis. a) Isolated yields. Ees were determined by ¹H NMR with (+)-Eu(hfc)₃.

Table 2 Epoxidation of Olefins Catalyzed by *p*-Substituted **6b**-Fe (Br)



Substrate	Ee (%) (Yield (%))				
	<i>t</i> -BuCO	Br	H	Me	<i>n</i> -BuO
<i>trans</i> - β -methylstyrene ^{a)}	39 (48)	40 (43)	42 (45)	44 (46)	45 (49)
styrene ^{b)}	42 (72)	44 (65)	47 (68)	49 (65)	52 (66)
3-nitrostyrene ^{c)}	71 (68)	74 (70)	78 (61)	78 (70)	79 (63)

Reactions were typically run for 3h at -20° with 0.25 μ mol of catalyst, 25 μ mol of PhIO, 250 μ mol of substrate in 500 μ l of toluene. Ees and yields (based on PhIO) were determined by HPLC analysis except 3-nitrostyrene. a) (1*S*, 2*S*)-Epoxide was obtained as major enantiomer. (1*S*, 2*R*)-Epoxide was also obtained in 2-3% yield (7-10% ee). b) (*S*)-Epoxide was obtained. c) Isolated Yields. Ees were determined by NMR with (+)-Eu (hfc)₃. Absolute configuration of epoxide was not determined.

Table 1、2から基質としては電子求引基を有するもの、触媒としては電子供与基を有するものにおいて選択性の上昇が見られた。この現象は、反応性の減少と選択性の向上には相関

があるという反応性-選択性関係則(reactivity-selectivity principle, RSP)に基づくものと考え、

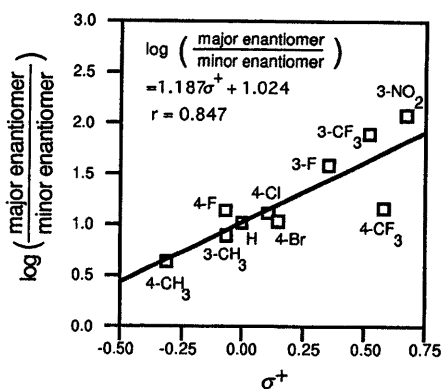


Figure 4 Plot of Optical Yields of Epoxides vs σ^+ of Substituents of Styrenes

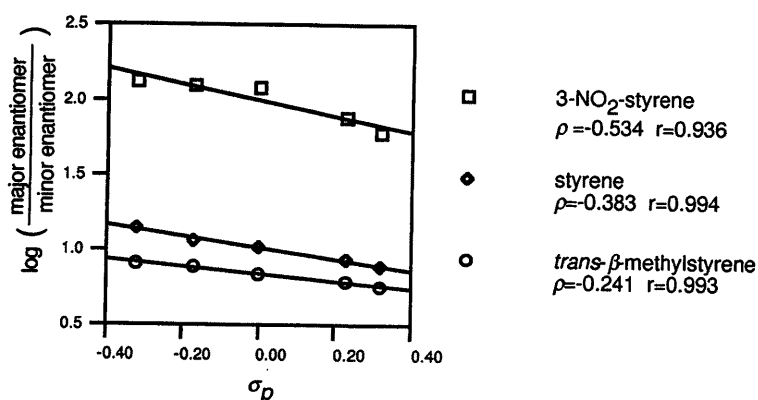


Figure 5 Plots of Optical Yields of Epoxides vs σ_p of Substituents of porphyrins

置換基がメソ位のフェニル基のパラ位と反応場である中心金属から遠いため、電子的な効果の影響が置換スチレンにおいての方が大きく現れたためと考えられる。

総括

ポルフィリン合成における鍵段階となる汎用性の高い新規 D_4 対称ポルフィリン誘導体**1**を用いた D_4 対称ポルフィリンの一般的合成法の開発に成功した。**1**は様々なアミンを縮合させることができ、有用な合成骨格として期待される。また新規 D_4 対称キラルポルフィリン**6a**、**6b**の合成を行った。不斉エポキシ化反応について検討したところ、**6b**の方が高いエナンチオ選択性でエポキシ化を行うことができた。立体障害となる置換基が、**6a**では中心金属から遠く、**6b**程度の位置、大きさに存在するのが好ましいと考えられる。また、電子吸引基を有する基質、及び電子供与基を有するポルフィリンにおいて不斉収率の向上が見られ、この現象はHammett plotからRSPに基づくものであることが示唆された。触媒の設計に当たって電子求引基を導入することは反応性、触媒回転数の向上という面から好まれるが、それにより選択性の減少を引き起こす可能性があるといえる。本研究は今後の不斉エポキシ化反応を指向した D_4 対称キラルポルフィリンの設計に関して指針となると考えられる。

検討を行った。

置換スチレンに関してHammett plotを行ったところ、 σ^+ とよい相関を示し、この系において反応中間体として正電荷の存在が示唆された(Figure 4)。また、パラ置換ポルフィリンについてもHammett plotを行ったところ σ_p 値と3種類の基質ともよい相関を示した。特に $trans\text{-}\beta$ -メチルスチレンについてはエナンチオ面選択性の比であるエナンチオフェイシャルセレクトイビティという指標を用い、相関が見られたことから、エナンチオ面の識別と触媒の電子的な効果とは相関があると考えられる。

また、 ρ 値の絶対値は3-ニトロスチレンにおいて最も大きい値となったが、これは3-ニトロスチレンが二重結合の電子密度が最も低く、反応性が低いため活性錯体の構造が生成系に近く、選択性の変化が大きく現れたと考えられる。また、置換スチレンの ρ^+ 値はパラ置換ポルフィリンの3種類の基質と比較し大きい値となったが、これはポルフィリンの