

平成22年 6月17日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2008

課題番号：18550090

研究課題名（和文） 芳香族オキシコープ転位を鍵反応とする機能性有機化合物合成

研究課題名（英文） Synthesis of functional organic compounds using aromatic oxy-Cope rearrangement as a key step.

研究代表者

関 桂 (SEKI KATSURA)

宇都宮大学・地域共生研究開発センター・准教授

50007994

研究成果の概要：

独自に開発した芳香族オキシコープ転位反応を活用し、合成が比較的難しいラセン構造を有するヘリセン類の効率的な合成法を開発した。本法は、従来法では困難であったヘリセン部位への化学修飾が容易であり、しかもカルボヘリセンのみならずヘテロヘリセン合成にも適用でき、様々な機能性有機材料への応用が期待されている光学活性ヘリセンの作り分けにも有効と判明した。一方、フェノール類の不斉カップリング反応で、ラセン型キノン誘導体を合成した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	2,500,000	0	2,500,000
2007年度	600,000	180,000	780,000
2008年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	360,000	4,060,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学、合成化学

キーワード：芳香族オキシコープ転位、光学活性[6]ヘリセン、アザ[4～6]ヘリセン、光学活性 π 電子系化合物、光学分割、不斉合成、不斉カップリング反応、不斉配位子

1. 研究開始当初の背景

ヘリセンは、芳香環がオルト位で連なった化合物の総称であり、芳香環がベンゼン環だけで構成されるカルボヘリセンとベンゼン環の一部がヘテロ環に置き換わったヘテロヘリセンに大別される。この分子は、両端の環同士が重なるために芳香族化合物特有な平面構造を保つことができず、芳香環の π 電子系がラセン状にねじれた構造をとり、ラセンの巻き方の違いで、左巻きのみと右巻きのみと二つの光学異性体が存在する。

このようなヘリセン分子は、古くはその特異な構造が興味の対象とされてきたが、最近では官能基で修飾された光学活性体が、不斉配位子、キラル分子認識、非線形光学材料など機能性有機材料への応用が期待されるようになった。

しかし、ヘリセン合成は二三の方法に限定され、光学活性体を選択的に得る方法は殆ど知られておらず、ヘリセン類の機能性有機材料などへの応用を考慮すると、様々な化学修飾が可能なヘリセン合成法や実用的な不斉

合成法の開発が待たれていた。

一方、我々は転位基質を選べば、ベンゼン環の二重結合を巻き込んだ陰イオン促進[3,3]転位、即ち芳香族オキシコーブ転位が効率よく進行し、芳香環二個分増環した転位生成物を与えることを見出すと共に、本法が縮合多環芳香族化合物の合成法として有用であることを明らかにした。

そこで、芳香族オキシコーブ転位反応は、多様なヘリセン類の合成法的手段として有望であるばかりでなく、従来法では困難であった光学活性ヘリセン類の作り分にも利用可能ではないかと考えた。

2. 研究の目的

有機合成化学において、「つくりたいものだけを選択的に作る」技術の必要性が益々高まっている。その代表的な手段として不斉合成があり、近年この重要因子である配位子に関する研究が盛んに行われるようになった。

独自に開発した芳香族オキシコーブ転位反応を活用し、従来法では困難であった官能基で修飾されたヘリセンを中心とする光学活性 π 電子系化合物の効率的な合成法を開発すると共に、それらを二量体に誘導し不斉触媒配位子としての有用性について検討を加えるため、下記事項の遂行を目的とした。

(1) まず、架橋ケトンと対応する有機金属から調整した多様な転位基質を用い、その芳香族オキシコーブ転位反応を活用したヘリセン類の効率的な新規合成法を開発する。

(2) 次に、上記で合成したヘリセンラセミ体の光学分割を試みると共に、本転位を鍵反応とするヘリセン類の不斉合成法の確立を目指す。

(3) さらに、触媒機能を持つ光学活性錯体の開発を目指し、2-フェナントレノール及びその関連化合物から、キラルな二量体を合成し、不斉配位子としての有用性を調査する。

3. 研究の方法

(1) (±)-カルボ及びヘテロヘリセン類の合成

まず、(±)-1-メトキシビシクロ[2.2.2]オクト-5-エン-2-オンに、対応する Li 試薬あるいは Grignard 試薬を付加させ、転位基質を合成した。次に、THF 中、必要に応じて反応促進剤の 18-crown-6 を添加し、塩基の KHMDS を用い、各転位基質の芳香族オキシコーブ転位反応における最適条件を検討した。各転位生成物は、必要に応じて芳香族化し、目的とする(±)-アセトキシ[6]及び[7]ヘリ

セン、並びに(±)-アセトキシアザ[4]~[6]ヘリセンに誘導した。

(2) (±)-[6]ヘリセンの光学分割

上述の手法で合成したアセトキシ[6]ヘリセンはラセミ体であるので、以下のように光学分割した。即ち、加水分解で得た(±)-2-ヒドロキシ[6]ヘリセン(即ち、(±)-[6]ヘリセノール)を、(1*S*)-(-)塩化カンファノイルを用いてエステル化し、新たな不斉源を導入した。次に、このジアステレオマー混合物の溶解性の違いを利用する再結晶法で光学分割後、各成分の加水分解を行い、それぞれ(*M*)-及び(*P*)-2-ヒドロキシ[6]ヘリセンとして分画した。

(3) (*M*)-及び(*P*)-[6]ヘリセンの作り分け

まず、別途調整した(1*S*,4*R*)体及び(1*R*,4*S*)体の1-メトキシビシクロ[2.2.2]オクト-5-エン-2-オンに、2-リチオベンゾ[*c*]フェナントレンを付加させ、2種類の転位基質[(1*S*,2*R*,4*R*)体と(1*R*,2*S*,4*S*)体]を合成した。

次に、両転位基質の芳香族オキシコーブ転位反応を行った。各転位生成物のカルボニル基を NaBH₄ 還元してアルコールに変換後、*p*-TsOH による脱水とエノールエーテル部位の脱メトキシ化で得られるケト体を、LHMDS 存在下 Ac₂O を用いてエノールアセタート化した。最後に、ラセミ化が起きないように注意して DDQ による芳香族化を行い、それぞれ *M* 体と *P* 体の 2-アセトキシ[6]ヘリセンを作り分けた。

(4) 2-ヒドロキシヘリセン類の不斉カップリング反応

各種光学活性アミン存在下、MeCN 中で塩化銅(I)を用い、2-ヒドロキシベンゾ[*c*]フェナントレンの酸化的カップリング反応の条件検討を行うと共に、本カップリング反応に及ぼす置換基の影響を調査した。

一方、カップリング生成物については、鏡像異性体分離カラムによる分割を試みると共に、これを用いて不斉収率を求めた。

なお、生成物の絶対配置は、H₂/5%Pd-C 還元でビフェノール型誘導体に変換した後、その CD スペクトルと比旋光度を利用して決定した。

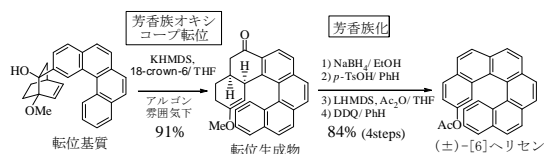
4. 研究成果

本研究で達成された事項を大別すると、以下ようになる。

(1) (±)-[6]及び[7]ヘリセン類の合成

独自に開発した芳香族オキシコーブ転位を活用し、ヘリセン類の効率的な新規合成法を開発することができた。例えば、[6]ヘリ

センの場合、下記スキームに示すように、アルゴン雰囲気下での芳香族オキシコーブ転位反応と、その後の芳香族化を含む4段階反応により、転位基質から良好な収率（76%）で(±)-[6]ヘリセンを合成できた。



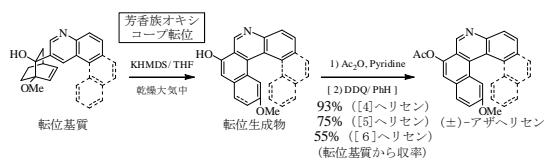
一方、(±)-[7]ヘリセン合成では、遷移状態における立体障害のためか、芳香族オキシコーブ転位の収率低下（45%）を伴い、全段階収率は12%に留まった。

なお、本法は単にヘリセン類の新規合成法としてばかりでなく、従来法では比較的困難であったヘリセン部位への化学修飾、即ち転位生成物のカルボニル基やその等価体であるエノールメチルエーテル部位と、その周辺への置換基の導入が容易であり、ヘリセンの機能化に有効な手法と考えられる。

(2) (±)-アザ[4]~[6]ヘリセンの合成

乾燥大気中 KHMDS を用いた、窒素を含む転位基質の芳香族オキシコーブ転位反応では、アルゴン雰囲気下でのカルボヘリセンの場合と異なり、転位生成物として酸化が進んだフェノール化合物を与えた。これらのアセチル化を行い、目的とするアザ[4]、[5]、並びに[6]ヘリセンを効率的に合成した（転位基質からの収率として、アザ[4]ヘリセン 93%、アザ[5]ヘリセン 75%、アザ[6]ヘリセン 55%）。

アザ[6]ヘリセン合成では、ジヒドロ体主体のフェール転位物を与えたので、芳香族化にアセチル化後の DDQ 酸化を要した。



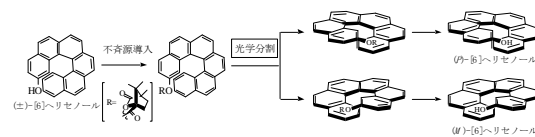
なお、アザヘリセン類は、窒素原子による強いプロトン親和力のため、酸性物質の光学分割や金属錯体配位子などへの応用が期待されているが、従来その合成法が限られていた。本法はステップ数も少なく、有用なアザヘリセン合成法の一つと思われる。

(3) (±)-[6]ヘリセンの光学分割

(±)-アセトキシ[6]ヘリセンを加水分解して得た(±)-2-ヒドロキシ-[6]ヘリセンを(1*S*)-(-)-塩化カンファノイルでエステル化し、定量的に 2-カンファノイルオキシ[6]シ

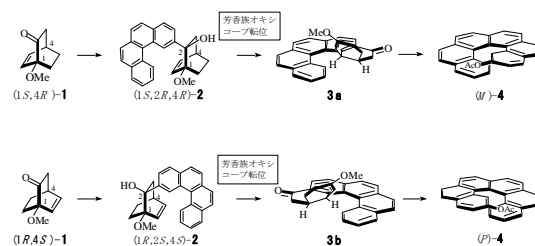
ヘリセンに誘導した。

このジアステレオマー混合物を酢酸エチルから再結晶し、*P* 体のみを選択的に分画する一方、ろ液を酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒で再結晶し、*M* 体を分画することができた。



(4) [6]ヘリセンの不斉合成

(1) で確立した(±)-[6]ヘリセンの効率的な合成法を活用し、従来殆ど合成例のない光学活性[6]ヘリセンの作り分けを達成した。即ち、キラルな架橋ケトン **1** [(1*S*, 4*R*) 体及び (1*R*, 4*S*) 体] から調整した各基質 **2** の転位生成物は、下記スキームのような構造 **3** をとる。従って、それぞれを芳香化すると、必然的に立体化学が保持された *M* 体と *P* 体のヘリセンが得られるはずである。実際の不斉合成でも、芳香族化の際ラセミを伴うことなく不斉部が転写され、それぞれ *M* 体と *P* 体の二つの光学活性ヘリセン **4** の作り分けが可能であった。



(5) ラセン型キノン誘導体の不斉合成

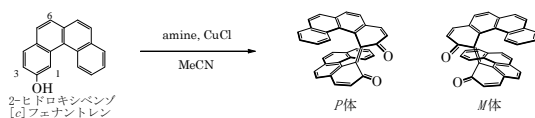
光学活性アミン存在下、MeCN 中塩化銅 (I) を用いた 2-ヒドロキシベンゾ[*c*]フェナントレンの酸化的カップリング反応では、予期したフェノール二量体ではなく、そのケト体であるラセン型キノン誘導体を与えた。光学活性アミンとして 8-(-)-sparteine を用いた場合、不斉カップリング反応が進行して不斉収率が 40%ee (収率 28%) で *M* 体を優先的に与えた。その他のアミンでは、低い不斉収率、もしくはラセミ体に終わった。

次に、この不斉カップリング反応における置換効果を調査した。その結果、2-ヒドロキシベンゾ[*c*]フェナントレンの 3-位に、各種置換基 (Me, Et, ^tBu, Ph) を導入すると、何れの場合も *P* 体主体の生成物を生じた。とりわけ、フェニル基では、不斉収率が 72%ee (収率 33%) に達した。

一方、6 位への置換基導入では、臭素誘導体の場合のみ、不斉収率 81% (収率 49%) で *M* 体主体の生成物を与えた。

なお、このカップリングの詳細な機構はま

だ不明であるが、3 位置換基は不斉源の (-)-sparteine—銅錯体近傍に位置することが予想され、そのため無置換体と 3 置換体で立体選択性が逆転したものと考えている。



2-ヒドロキシベンゾ[c]フェナントレン以外のフェノール類についても同様に、不斉カップリング反応を試みたが、紙面の都合で省略する。

今回の不斉カップリング反応の特徴は、従来のヘリセン合成法では困難な一度に芳香環の倍増が可能な点や、通常では不安定構造であるケト型生成物（ラセン型キノン誘導体）を与える点にある。

今後は、上記のヘリセン合成法をさらに発展させると共に、転位生成物の官能基周辺へ置換基を導入した機能性ヘリセン類の合成を試みたい。

一方、フェノール類の不斉カップリング反応では、さらなる収率及び不斉収率の向上を目指すと共に、得られたラセン型キノン類を還元してビフェノール型に変換した後、不斉配位子としての有用性についても検討する予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① M. Karikomi, M. D'hooghe, G. Verniest, N. D. Kimpe, Regio- and stereocontrolled synthesis of novel 3-sulfonamido-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepines from 2-(bromomethyl)- or 2-(sulfonyloxymethyl) aziridines, *Organic and Biomolecular Chemistry*, **6**, 1902-1904, (2008)

[学会発表] (計 1 1 件)

- ① 戸田充, 玉木裕介, 木村隆夫, 刈込道德, 光学活性ジアミンを用いた不斉カップリング反応によるラセン型キノン誘導体, 第 5 回ホスト・ゲスト化学シンポジウム, 2009/5 (宇都宮)
- ② 玉木裕介, 戸田充, 木村隆夫, 刈込道德, 種々の置換基を有するラセン型キノン誘導体の不斉合成, 日本化学会第 89 春季年

会, 2009/3 (船橋)

- ③ 西原洋一, 近田克捨, 木村隆夫, 刈込道德, N-置換アルバゾールから誘導したアザヘリセン誘導体の合成, 第 38 回複素環化学討論会, 2008/11 (福山)
- ④ 刈込道德, 井上翔太, 阿久津晃, 木村隆夫, キノン誘導体の転位反応によるラセン型スピロラクトンおよびオキセン誘導体の合成, 第 38 回複素環化学討論会, 2008/11 (福山)
- ⑤ 関 桂, 佐藤希美, 須藤徳子, 荒川恵里佳, 岩崎大, 西館良彦, 芳香族オキシコーブ転位を鍵反応とするアザヘリセン合成, 第 38 回複素環化学討論会, 2008/11 (福山)
- ⑥ 関 桂, 須藤徳子, 佐藤希美, 古川めぐみ, 千葉大祐, 杉田光, 芳香族オキシコーブ転位を鍵反応とする縮合複素環化合物合成, 日本化学会第 88 春季年会, 2008/3 (東京)
- ⑦ 阿久津晃, 木村隆夫, 刈込道德, ラセン型キノン誘導体からのオキサヘリセン誘導体の新規合成法, 日本化学会第 88 春季年会, 2008/3 (東京)
- ⑧ 西原洋一, 木村隆夫, 刈込道德, カルバゾール誘導体からのアザヘリセン誘導体の合成, 日本化学会第 88 春季年会, 2008/3 (東京)
- ⑨ 立花洋介, 三部正大, 刈込道德, 9 および 12 位に置換基を導入した 2-ヒドロキシベンゾ[c]フェナントレン誘導体の性質と反応, 第 53 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2007/5 (横浜)
- ⑩ 立花洋介, 玉木裕介, 刈込道德, 三部正大, 置換基を持つ 2-ヒドロキシベンゾ[c]フェナントレン誘導体の酸化的カップリング反応, 日本化学会第 87 春季年会, 2007/3 (大阪)
- ⑪ 関 桂, 古川めぐみ, 千葉大祐, 岩崎大, 芳香族オキシコーブ転位を鍵反応とする含窒素縮環骨格形成, 日本化学会第 87 春季年会, 2007/3 (大阪)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

関 桂 (SEKI KATSURA)

宇都宮大学・地域共生研究開発センター・准教授

研究者番号: 50007994

(2) 研究分担者

刈込 道德 (KARIKOMI MICHINORI)

宇都宮大学・工学研究科・准教授

研究者番号: 00224709

(3) 連携研究者