

平成 21 年 6 月 29 日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2006～2008

課題番号：18790016

研究課題名 (和文) カルボカチオンに対する面選択的反応とその制御

研究課題名 (英文) Development of Face-selective Reaction of Prochiral Carbocations

研究代表者

野地 匡裕 (NOJI MASAHIRO)

明治薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：80312073

研究成果の概要：カルボカチオンの反応における、化学選択性、反応面選択性制御を検討した。その結果、様々な基質に対応可能な、触媒と温度を同時に検討する 2 次元スクリーニング法を開発した。反応で得た生成物を利用して、医薬品として有用なアリアルプロピオン酸誘導体の合成法を開発した。カチオンへの反応面選択性は、希土類触媒、求核剤 (ジカルボニル化合物)、アルコールの 3 者によって影響を受けることが明らかとなった。反応機構は、カチオンとジカルボニル化合物の置換基効果によるものと、触媒金属が関与する経路があることが示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	3,000,000	0	3,000,000
2007年度	400,000	0	400,000
2008年度	400,000	120,000	520,000
総計	3,800,000	120,000	3,920,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：カルボカチオン、面選択的反応、希土類ルイス酸、ジカルボニル化合物

1. 研究開始当初の背景

(1) 陽電荷をもつ反応中間体のカルボカチオンは、多くの化学反応に介在する重要な活性種である。従来のカチオン生成条件は比較的過酷なものが多く、反応の精密な制御は困難であった。反応の制御とは、目的物質の収率面における向上 (化学選択性) と、生成物の立体の制御 (反応面選択性) であり、特に反応面選択性は、ほとんど未開拓の分野であった。

(2) 我々はベンジルアルコール類がニトロメタン溶媒中で、希土類ルイス酸の触媒作用により、カルボカチオンを発生することを見出し、様々な求核試薬との反応が起こること

を明らかにしていた。この反応を、プロキラルなカルボカチオンと非対称 1,3-ジカルボニル化合物の反応に応用すると、2 種のジアステレオマーが生成することが分かっていた。しかし、置換基の種類と、触媒の種類により、ジアステレオ選択性は影響を受け、その反応機構の統一的な説明は困難であった。

2. 研究の目的

(1) 様々なカルボカチオンと求核剤、触媒の組み合わせを検討し、ジアステレオ選択性の発現の機構を明らかにする。

(2) キラルなイオン性化合物と、カチオン性中間体の直接的な相互作用を利用し、新しい

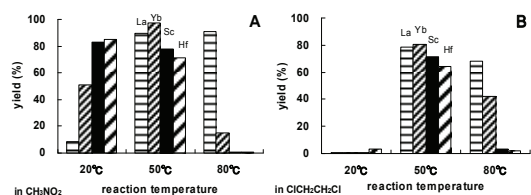
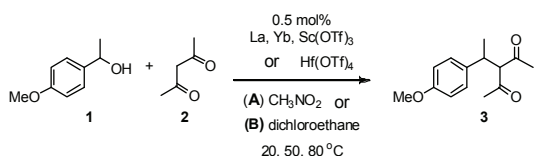
反応面制御法の開発を行う。

(3) 本反応系を利用した有用物質の効率的合成方法の開発を行う。

3. 研究の方法

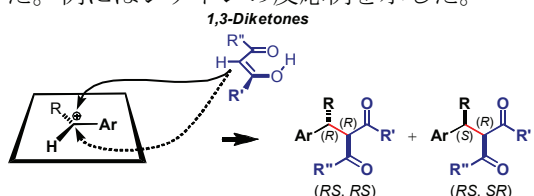
(1) 【GCを用いた反応条件スクリーニング】希土類金属は水に対して安定なルイス酸が多く、無水操作が必要ないことから、下に示したような大量のスクリーニングが可能である。

そこで、① 原料と内標準物質を含んだ試料原液を調製する。② 反応容器にそれぞれ触媒を量り取り、触媒量に応じて試料原液を加え反応を行う。③ 反応液を一部取り、ろ過、希釈を行い、GCにて分析、収率の評価を行う方法を既に開発していた。

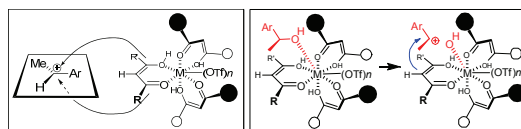


上の例に示したように、この方法を利用すると、**1**と**2**の最適反応条件を容易に見出すことができる。これを応用し、様々な基質と金属ルイス酸の組み合わせを検討し、ジアステレオ選択性の検討を行った。

(2) 【基質の検討】置換基相互作用の傾向を明らかにするため、ジケトン、ケトエステル、ケトアミドの求核試薬としての検討を行った。例にはジケトンの反応例を示した。



また、これらの求核試薬は希土類ルイス酸と錯体形成する可能性があるため、希土類-1,3-ジカルボニル化合物間の相互作用にも注目して検討を行った。

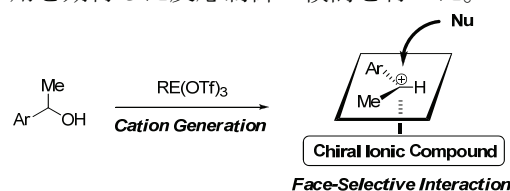


希土類-1,3-ジカルボニル錯体が反応機構に関与する場合は、配位したジカルボニル化合物のほうが遊離のジカルボニル化合物よりも反応性が高い場合で、左に示したような反応機構が推定される。

また、中心金属はルイス酸としての機能を持つため、金属上でのカチオン生成とイオンペアー経由の反応などの反応機構も推定される。

これらの可能性を検討するため、光学活性アルコールを用いた反応も検討した。反応後は、GCによるジアステレオ選択性の決定や、生成物の単離、精製を行った。さらにX線結晶解析による立体配置の決定を行った。

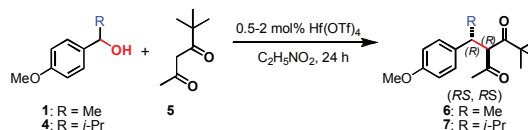
(3) 【添加剤の検討】近年有機合成に用いられているイオン性液体を応用して、キラルイオン性液体の合成を行った。これらを反応系に添加し、カチオンに対するクーロン相互作用を期待した反応制御の検討を行った。



(4) 合成素子としても有用であるフラン求核試薬の反応生成物を利用して、有用物質の効率的な合成法の開発を行った。また、キラルなベンジルアルコールである、ヒドロキシフロインドリン化合物の合成と反応検討を行った。

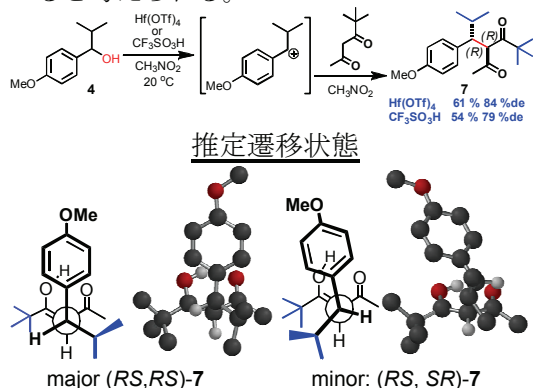
4. 研究成果

(1) 2級ベンジルアルコール類から生成するプロキラルベンジル型カチオンと、*t*-ブチル基をもつジケトン**5**の反応では高い選択性で生成物**6**及び**7**が得られた。

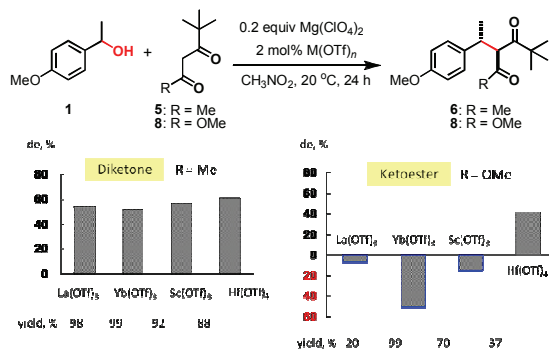


temp.	R	additive	equiv	solvent	yield	de
20°C	Me	-	-	MeNO ₂	76%	62%
20°C	Me	-	-	EtNO ₂	38%	61%
-40°C	Me	-	-	EtNO ₂	1%	-
-40°C	Me	Mg(ClO ₄) ₂	0.2	EtNO ₂	60%	78%
-80°C	Me	LiClO ₄	1	EtNO ₂	76%	89%
20°C	<i>i</i> Pr	-	-	MeNO ₂	61%	84%
-80°C	<i>i</i> Pr	LiClO ₄	1	EtNO ₂	76%	95%

この反応の機構は Brønsted 酸を用いても $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ を用いても同程度の収率と選択性が得られることから、カチオンとジケトンとの置換基の立体反発の作用により決定されていると考えられる。



一方、ケトエステルのジアステレオ面選択的反応では、触媒によりジアステレオ選択性の逆転が見られた。



ジケトンを用いた反応では、 $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ や $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 触媒を用いても同じ (*RS,RS*)-6 を与える。これに対し、ケトエステルを用いた反応で $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 触媒を用いた反応では、(*RS,RS*)-8 を与え、 $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ 触媒を用いた反応では、(*RS,SR*)-8 を与えた。この選択性逆転は、置換基の相互作用からは説明が出来ず、反応の遷移状態に希土類-ケトエステル錯体の関与が示唆された。

このことから $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ はカルボカチオンの反応面制御を実現する触媒として注目し、検討を行った。その結果、 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Yb}(\text{NTf}_2)_3$ 、 YbBr_3 はいずれも (*RS,RS*)-8 を主生成物として与えた。これは、ジアステレオ選択性の逆転が希土類ルイス酸の特異な作用であることを強く示唆している。

(2) $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 触媒を用いたケトエステルの反応を、光学活性アルコールを用いて行った。その結果、生成物 (*RS,RS*)-8 と (*RS,SR*)-8 はともにラセミ体であった。このことから反応はカチオン経由であることが改めて支持された。加えて、tight ion-pair のような遷移状

態よりも、遊離のカチオンに対する遷移状態で選択性が発現している可能性が高いことが明らかとなった。

また、ジケトン、ケトエステルの反応生成物 6,7,8 のジアステレオマーを単離後、反応条件下に付しても、異性化はほぼ見られなかった。これにより反応の選択性は速度論的支配であると考えられた。

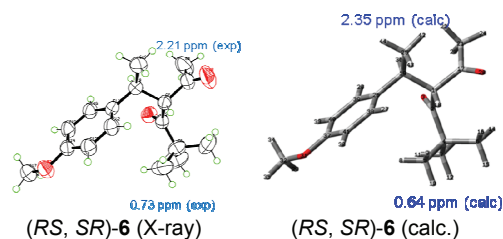
一方、*t*-ブチル基を持つケトアミドを用いた検討も行った。 $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ を用いた場合は (*RS,RS*) 体を与えた。この反応では反応初期と終期で選択性に違いがみられた。熱力学的に安定なジアステレオマーへの異性化が示唆された。

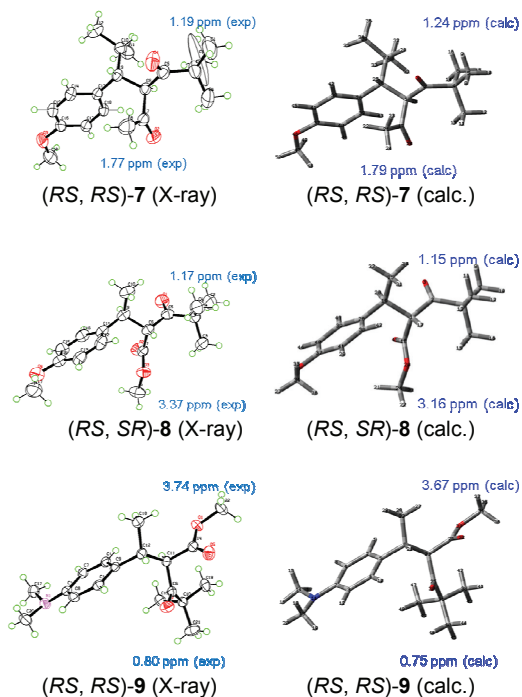
(3) ジメチルアミノ基を持つアルコールの反応では、希土類トリフラート、 $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ 、 TfOH 触媒のいずれの反応でも 40-66% de で (*RS,RS*)-9 を与えた。これは、メトキシ基を持つアルコールの反応とは逆のジアステレオマーである。反応点から遠い置換基が選択性の逆転を起こす理由は検討中である。

これら 2 種類のアルコールを共存させた反応では、一方のアルコールのみの反応が進行した。さらにその選択性は単独で反応を行った時よりも向上した。この結果は、アルコールを添加剤として用いることでジアステレオ選択性を制御できる可能性を示唆している。

(4) 各種ジアステレオマーの分離、精製を行い、X 線結晶解析により構造を決定した。いずれのジアステレオマーも芳香環の遮蔽領域にジカルボニル化合物の一方の置換基が存在し、高磁場シフトを受けることが予想された。また、 $^1\text{H-NMR}$ において、各ジアステレオマーのジカルボニル基の末端の置換基には、特徴的な高磁場シフトが見られることが明らかとなった。そこで分子軌道計算により、これらの物性予測を行った。

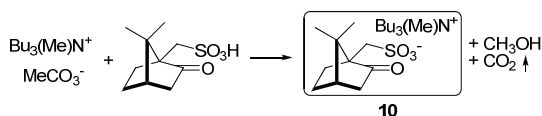
下図左側に X 線構造解析の結果と、 $^1\text{H-NMR}$ の化学シフトを示した。右側には分子軌道計算 (GIAO-B3LYP/6-311G+(2d,p)//B3LYP/6-31G(d)) により求めた安定配座と $^1\text{H-NMR}$ の化学シフト予測値を示した。



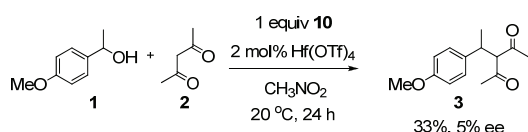


分子軌道計算を利用した NMR 化学シフトの予測値は実測値と良く一致し、非結晶性のジアステレオマーに対しても精度よく立体配置の推定を行うことが出来た。これを応用すれば全く結晶性物質が得られないジアステレオマーに対しても、分子軌道計算による相対配置の予測が可能と考えられる。

(5) キラルなイオン性化合物とのイオンの相互作用による、プロキラルベンジルカチオンのエナンチオ選択的反応の検討を行った。様々なカチオン部位と光学活性スルホン酸から成るイオン性化合物を、近年開発されたカチオンの炭酸塩を用いる方法で各種合成した。下には合成例を示した。

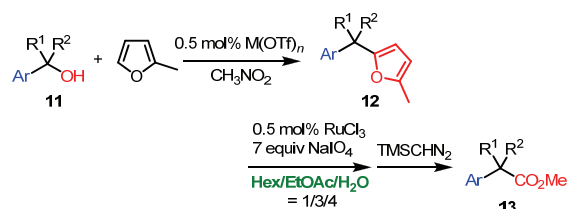


イオン性化合物 **10** は室温で固体となったため、ニトロメタン中に添加剤として加えてプロキラルベンジルカチオンを経由する反応を行った。



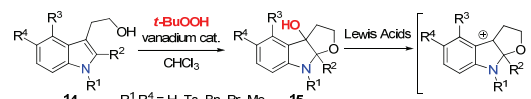
その結果、わずかながらエナンチオ選択性の発現が見られた。

(6) ベンジルカチオンとフランの反応生成物のフラン環のみを選択的に酸化し、アリールプロピオン酸誘導体を効率的に合成することに成功した。アリールプロピオン酸誘導体は、非ステロイド性抗炎症薬として重要な化合物群であるが、従来の合成方法は、多段階を要する合成方法や、一酸化炭素、青酸イオンなどの毒性の強いものを用いる反応条件であった。



我々は容易に入手可能なベンジルアルコール誘導体 **11** から高収率で得られる **12** のフラン環選択的酸化反応を検討した。その結果、従来は毒性の強い $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CCl}_4$ の溶媒系で行われていた Ru 酸化反応を、hexane/EtOAc 系で行うことで、収率が大きく向上することが明らかとなった。これにより、簡便で環境負荷を低減した **13** の合成法を確立した。

(7) キラル炭素をもつインドール誘導体からのカチオン生成反応を行うため、**15** の合成検討を行った。インドールエタノール **14** に対して、様々なエポキシ化反応を検討したところ、バナジウム化合物を用いた酸化反応が、収率良くヒドロキシフロインドリン誘導体 **15** を与えることを見出した。



このフロインドリン化合物 **15** の 3a 位置でのカチオン生成反応と、各種求核試薬との反応を今後検討していきたい。

縮合インドール化合物の 3a 位置での結合生成反応は、様々な生理活性天然物の合成に応用できると考えられる。

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 3 件)

① 野地匡裕、石井啓太郎、希土類及びハフ

ニウムトリフラートをを用いたカルボカチオン生成と各種求核試薬との反応、有機合成化学協会誌、67、114-122、2009、査読有

- ② 野地匡裕、砂原はるか、土屋健一、向井徹、駒坂礼子、石井啓太郎、A Novel Synthetic Route to 2-Arylalkanoic Acids by a Ruthenium-Catalyzed Chemoselective Oxidation of Furan Rings, *Synthesis*, 23, 3835-3845, 2008、査読有
- ③ 野地匡裕、紺野洋祐、石井啓太郎、Metal Triflate-Catalyzed Cationic Benzylolation and Allylation of 1,3-Dicarbonyl Compounds, *The Journal of Organic Chemistry*, 72, 5161-5167, 2007、査読有

〔学会発表〕(計6件)

① 二瀬偉志、野地匡裕、石井啓太郎、バナジウム触媒を用いたエポキシ化反応によるインドールエタノールからフロインドリン誘導体の合成研究、日本薬学会第129年会、京都、2009/3/28

② 二瀬偉志、野地匡裕、石井啓太郎、Synthetic Study of Furoindoline Derivatives Based on a Vanadium-Catalyzed Epoxidation of Indoleethanols, *The 2nd International Seminar of Meiji Pharmaceutical University Asia/Africa Center for Drug Discovery*、東京、2009/1/15

③ 二瀬偉志、野地匡裕、石井啓太郎、バナジウム触媒を利用したインドールエタノール類からのフロインドリン誘導体の合成研究、反応と合成の進歩シンポジウム、京都、2008/11/4

④ 野地匡裕、石井啓太郎、Metal Triflate-Catalyzed Friedel-Crafts Reaction of Furan Derivatives using Benzylic Alcohols, *21st International Congress for Heterocyclic Chemistry*、Australia、2007/7/17

⑤ 野地匡裕、紺野洋祐、石井啓太郎、プロキラルカチオンとケトエステルの反応におけるジアステレオ選択性の変化、日本薬学会第127年会、富山、2007/3/30

⑥ 野地匡裕、紺野洋祐、齋藤郁恵、大場裕喜、石井啓太郎、プロキラルベンジル型カチオンに対するジアステレオ選択的反応、反応と合成の進歩シンポジウム、広島、2006/12/5

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野地 匡裕 (NOJI MASAHIRO)

明治薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：80312073