

平成 21 年 5 月 20 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19550053

研究課題名（和文） 面不斉の軸不斉への転写反応

研究課題名（英文） Transfer from planar chirality to axial chirality

研究代表者

植村 元一 (Uemura Motokazu)

京都薬科大学・薬学部・客員教授

研究者番号：90047241

研究成果の概要：

エンイン結合を有する面不斉アレーンクロム錯体を金（I）触媒を用いて *cycloisomerization* を行い、軸不斉ビアリール化合物を合成した。基質としてアルキン部に二つの芳香環が結合したアレーンクロム錯体、及びアルケン部に二つの芳香環が結合した2種のクロム錯体を用いた。いずれの基質も立体選択的に *cycloisomerization* 反応が進行し、*anti*-ビアリールクロム錯体が高収率で得られ、軸不斉ビアリール化合物を光学活性体として合成することができた。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学：有機化学

キーワード：有機合成、面不斉、軸不斉、触媒反応、金触媒

1. 研究開始当初の背景

軸不斉ビアリール化合物を光学活性体として立体選択的に合成する方法論の開発は、有機合成上重要な課題である。面不斉アレーンクロム錯体とアリルホウ酸とのパラジウム触媒によるクロスカップリングで、立体選択的に軸不斉ビアリール化合物を合成できる方法を既に報告してきた。しかし、オルト4置換ビアリール化合物の合成には、本方法は適用できない。一方、金触媒を用いた有機合成は、近年、大いに注目されている。

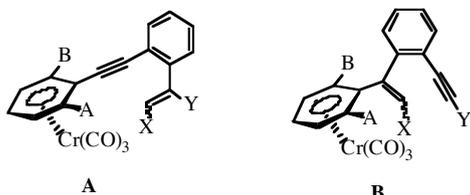
2. 研究の目的

エンイン結合をもち面不斉の存在するアレーンクロム錯体を、金触媒（I）を用いて *cycloisomerization* をおこない、エンイン部で環化して軸不斉ビアリールクロム錯体を立体選択的に合成することを目的としている。面不斉を持つ光学活性アレーンクロム錯体を用いて、軸不斉ビアリール体を光学活性体として合成できる反応の開発を目指している。

3. 研究の方法

(1) 本研究で、金触媒による環化反応に用いる基質として、二つのタイプのアレーンクロム錯体を用いた。一つは、アルキンに二つの芳香環が置換したエンインアレーンクロム錯体 A で、他方はアルケンに二つの芳香環が置換したアレーンクロム錯体 B である。

di-Aryl Substituted Alkynes di-Aryl Substituted Alkenes

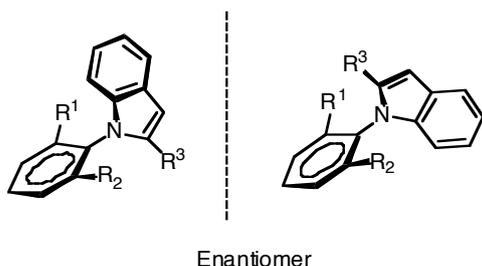


化合物 A は 2, 6-ジ置換ブロモベンゼンクロム錯体とトリメチルシリルアセチレンをパラジウム触媒で Sonogashira カップリングを行い、脱シリル化後、再度オルトアルケニルブロモベンゼンとの Sonogashira カップリングを行って A を合成した。一方、アレーンクロム錯体 B は 2, 6-ジ置換ブロモベンゼンクロム錯体とオルトアルキニルフェニルホウ酸を、一酸化炭素存在下パラジウム触媒でカップリング反応を行い、ベンゾフェノンモノクロム錯体を合成し、ついでカルボニル基をオレフィンに変換してクロム錯体 B を得た。

このようにして合成したそれぞれのエンインアレーンクロム錯体 A, B を Au(I) 触媒で環化反応を行うと室温で容易に反応が進行し、軸不斉を有するビアリールモノクロム錯体を高収率で合成することができた。なお、反応は立体選択的に進行していることが明らかになった。反応が立体選択的に進行するので、面不斉アレーンクロム錯体を光学活性体として合成することで、軸不斉ビアリール化合物を光学活性体として得ることができた。

(2) ビアリール化合物以外にも、C-N 結合を持つ化合物にも軸不斉が存在する。インドールの窒素原子が芳香環と結合した化合物には軸不斉が存在する (Fig. 1)。

Fig 1

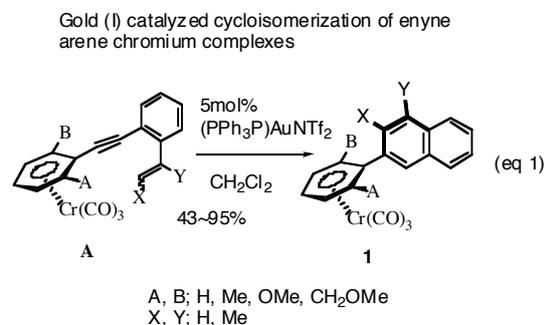


アレーンクロム錯体はクロムトリカルボニル基の強い電子吸引性により、求核置換反応がよいにおこることは良く知られている。そこで面不斉 2, 6-ジ置換フロロベンゼンクロム錯体をインドールと求核置換反応を行うことで ArC-N 結合をもつ軸不斉化合物の合成を行った。反応は立体選択的に進行し、インドールのベンゼン環がクロムトリカルボニル基と anti-配置した錯体のみが得られた。本反応を利用して C-N 結合をもつ軸不斉化合物の両光学異性体を立体選択的に合成することができた。

4. 研究成果

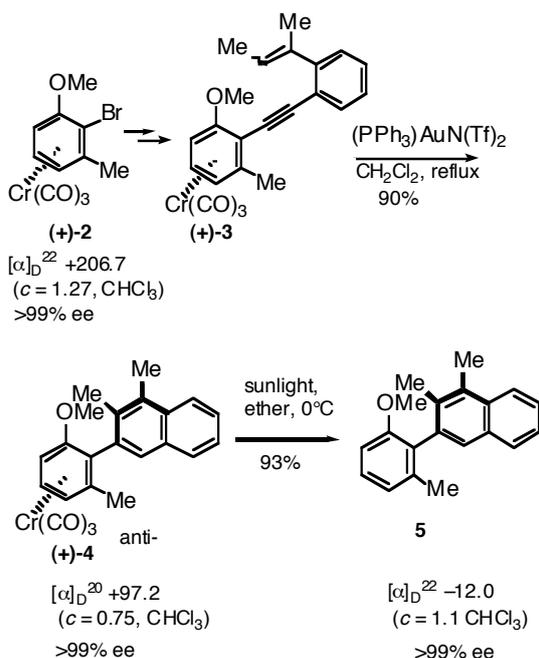
(1) エンインクロム錯体の環化反応による軸不斉ビアリールの合成

エンインアレーンクロム錯体 A 及び B の塩化メチレン溶液に 5 モル%の金 (I) 触媒を室温で反応させると、軸不斉ビアリールクロム錯体を立体選択的に得た。反応は立体選択的におこり、ナフタレン環の置換基 X, Y はクロムトリカルボニル基と anti- の立体配置を持つ化合物のみが生成した (eq 1)。立体化学は X-線解析で決定した。なお、クロムが配位した芳香環の置換基がヒドロキシメチル基の場合は、エンイン部で環化反応がおこらず、水酸基とアルキンとで反応したイソクロメン体が得られた。



光学軸不斉ビアリールは光学活性面不斉アレーンクロム錯体を用いることで達成できた (Scheme 1)。正の旋光度をもつ 2-メトキシ-6-メチルブロモベンゼンクロム錯体 2 は、ラセミ体の 3-メトキシ-2-ブロモベンズアルデヒドクロム錯体を L-バリノールで光学分割したのち、ホルミル基をメチル基に還元して合成した。金触媒で環化したビアリール体 4 は単一のジアステレオマーとして生成し、空気酸化することで光学活性ビアリール化合物 5 を高収率で得た。

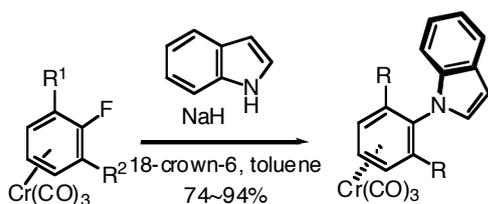
Scheme 1. Synthesis of optically pure axially chiral biaryl



(2) 軸不斉 N-アリールインドールの合成

2, 6-ジ置換フルオロベンゼンクロム錯体に NaH 存在下、インドールで求核置換反応を行なうと、置換反応は高収率で立体選択的に起こっている。インドールのベンゼン環はクロムトリカルボニル基と anti- の立体配置を有している (Scheme 2)。

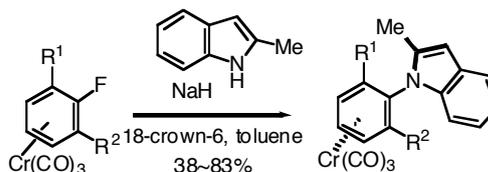
Scheme 2. Nucleophilic substitution of (fluorobenzene)chromium complex with indole



R¹, R² = H, Me, Et, 1,3-dioxolane

一方、2-メチルインドールを求核剤として用いると、生成物の立体化学はインドールのベンゼン環とクロムトリカルボニル基が syn-配置した生成物のみが得られた (Scheme 3)。

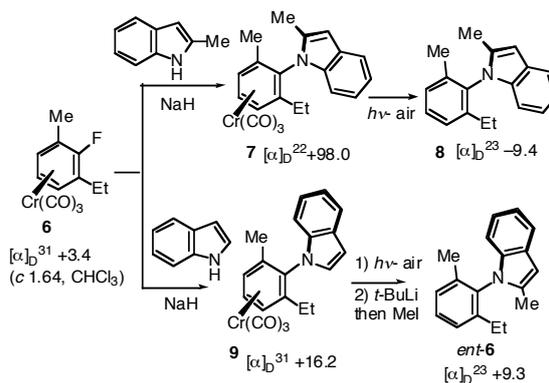
Scheme 3. Nucleophilic substitution of (fluorobenzene)chromium complex with indole



R¹, R² = H, Me, Et, 1,3-dioxolane

従って、この両者の反応を利用すれば、単一の面不斉アレーンクロム錯体より軸不斉 N-アリールインドールの両光学対掌体を立体選択的に合成することが可能になった (Scheme 4)。正の旋光度を有する 2-メチル-6-エチルフルオロベンゼンクロム錯体 6 より、求核剤としてインドール及び 2-メチルインドールを用いることで軸不斉 N-アリール化合物の両光学対掌体を選択的に合成できた。

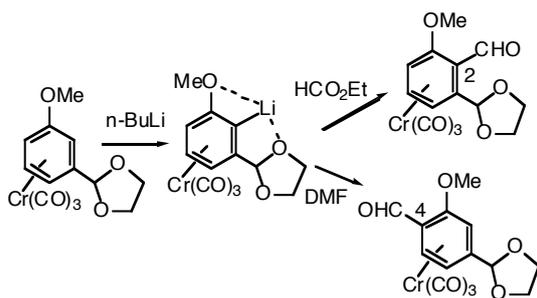
Scheme 4. Stereoselective synthesis of both enantiomers from identical planar chirality



(3) アレーンクロム錯体の位置選択的オルトリチオ化反応

アレーンクロム錯体はクロムトリカルボニル基の強い電子吸引性により、芳香環のリチオ化が容易におこる。芳香環上、1, 3-位にヘテロ原子が置換したアレーンクロム錯体のリチオ化反応は、リチウムと両ヘテロ原子との配位により選択的に 2-位でリチオ化がおこり、親電子試薬は 2-位に導入される。しかし、親電子試薬として DMF を用いると、2-位ではなく 4-位にホルミル基が導入された。親電子剤をかえることで、官能基を位置選択的に導入でき、有機合成上有用な反応である (Scheme 5)。DMF を用いると 4-位にホルミル基が導入される反応機構の解明、および有機合成への展開も行った。

Scheme 5. Regioselective lithiation



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 5 件)

- 1) Regiochemical Observations Depending on Electrophiles in Directed Lithiation of 1,3-Diheteroatom Substituted Arene Tricarbonylchromium Complex. 査族有. C. Michon, M. Murai, M. Nakatsu, J. Uenishi, M. Uemura, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 752-756.
- 2) Cycloisomerization of (Arene)chromium Complexes with Enyne by Gold(I) Catalyst for Axially Chiral Biaryl. 査読有, C. Michon, S. Liu, S. Hiragushi, J. Uenishi, M. Uemura, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 11756-11762.
- 3) Gold(I)-Catalyzed Cycloisomerization of Arene Chromium Complexes with Enyne Bonds Directed Towards Axially Chiral Biaryls 査読有, C. Michon, S. Liu, S. Hiragushi, J. Uenishi, M. Uemura, *Synlett*, **2008**, 1321-1324.
- 4) Stereoselective Synthesis of Both Enantiomers of N-Aryl Indoles with Axially Chiral N-C Bonds. 査読有, K. Kamikawa, S. Kinoshita, M. Furusyo, S. Takemoto, H. Matsuzaka, M. Uemura, *J. Org.Chem.*, **2007**,

72, 3394-3402.

- 5) Stereoselective Migration Reactions in Axially Chiral Biaryl Tricarbonylchromium Complexes. 査読有, K. Kamikawa, K. Nishino, T. Sakamoto, S. Kinoshita, H. Matsuzaka, M. Uemura, *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 678-684.

[学会発表] (計 2 件)

- 1) 村井 真人、上西 潤一、植村 元一、アレニクロム錯体の位置選択的リチオ化反応。日本薬学会129年会、2009年3月27日、京都国際会館
- 2) 村井 真人、上西 潤一、植村 元一、アレニクロム錯体の位置選択的リチオ化反応。第58回日本薬学会近畿支部、2008年10月25日、神戸薬科大学

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

植村 元一 (Uemura Motokazu)
京都薬科大学・薬学部・客員教授
研究者番号：90047241

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者