

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 3月31日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22750088

研究課題名（和文） 光学活性環状エーテル類の触媒的不斉合成

研究課題名（英文） Catalytic Asymmetric Synthesis of Chiral Cyclic Ethers

研究代表者

田中 慎二 (TANAKA SHINJI)

名古屋大学・物質科学国際研究センター・助教

研究者番号：00529034

研究成果の概要（和文）：キラル環状エーテルを部分骨格とする有機化合物は自然界に広く存在し、様々な生物活性を示す。これらの合成において、光学活性 α -アルケニル環状エーテル類は柔軟な官能基変換特性から重要合成中間体の一つとして広く認められている。その不斉合成に対する注目度は高く、とくに原子効率や操作性の観点から、触媒法の開拓が求められている。 ω -ヒドロキシ基とプロキラルなアルケニル関連基とのエナンチオ面選択的分子内環化のアプローチがいくつか報告されているが、過剰量の酸化剤や添加剤の必要性、共生成物の発生、低反応性、低基質汎用性、基質合成の煩雑性等、の問題があり、未だ改良の余地は大きい。本研究では、新しく ω -ヒドロキシアリルアルコール類の脱水的不斉環化に注目した。触媒以外の添加剤を加えることなく、ジオール類を無保護で直接的に光学活性 α -アルケニル環状エーテルへ変換できれば、理想的な合成手法となろう。共生成物は水のみである。独自に開発した脱水的アリルエーテル合成触媒 CpRu/2-ピリジンカルボン酸を起点に調査した配位子構造/活性・選択性相関の結果を基に、Cl-Naph-PyCOOH およびそのアリルエステルを設計・合成した。これを CpRu と組み合わせると、 ω -ヒドロキシアリルアルコール類を定量的かつ *exo-trig* 選択的に目的とする環状エーテルへと変換できる。様々な置換様式のアリルアルコール基質を用いることができ、四置換炭素中心を立体制御することもできる。 ω -ヒドロキシ部には一級、二級、三級アルコールからフェノールまで適用できる。エナンチオ選択性は最大>99:1 に及ぶ。反応性、選択性、基質汎用性のいずれの観点からも従来法に優る。有用物質合成への今後の展開が期待される。

研究成果の概要（英文）：Chiral cyclic ethers constitute one of the most important structural units in biologically active compounds. Among many key building blocks reported so far, α -alkenyl-substituted cyclic ethers are widely recognized as the most useful because the alkenyl moiety can be transformed to a wide range of functionalities. In particular, the focal point is the creation of catalytic enantioselective protocols. Here, we focused on a new type of protocol, in which non-activated or non-protected ω -hydroxy allyl alcohols dehydratively cyclize to the corresponding cyclic ethers.

Based on the information that a catalytic system combined [CpRu(CH₃CN)₃]PF₆ with a pyridine-2-carboxylic acid derivative or the corresponding cationic CpRu(IV)- π -allyl carboxylato complex which can convert a 1:1 mixture of alcohols and allyl alcohols to allyl ethers with the liberation of water, we developed a new chiral ligand, 5-methyl-6-(2-R-naphthalen-1-yl)-pyridine-2-carboxylic acid (R-Naph-PyCOOH). The ligand is characterized by the sterically flexible axial chirality through C(6)-C(1') bond and the adjustability of electronic and steric properties of the naphthalene ring by the R substituent at C(2'). As the result of an investigation of ligand structure-reactivity and selectivity relationships, the combination of Cl-Naph-PyCOOH or its allyl ester with a CpRu complex achieves the cyclization with excellent reactivity and selectivity, giving various α -alkenyl-substituted cyclic ethers, such as tetrahydrofuran, tetrahydro-2H-pyran, coumaran, and chromane, with up to >99:1 enantiomer ratio.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011年度	1,500,000	450,000	1,950,000
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

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：環状エーテル・不斉アリル化・脱水反応・ルテニウム

1. 研究開始当初の背景

テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、クマランやクロマンなどの環状エーテル構造は、生理活性天然化合物に広く存在する重要骨格の一つとして知られる。それらはしばしば特徴的な生理活性を示すため、一つの研究領域となるほど注目度の高い物質群である。天然物の構造解明、生理活性発現機序の解明、医薬品としての新機能獲得にむけた構造活性相関調査など様々な目的から、それらのライブラリ構築の重要性が日々高まっている。様々な誘導体の大量供給が求められる一方で、天然からの抽出には限界があり、化学合成による供給が必須である。いかにして合成するかが課題となるが、多くの標的化合物において、エーテル環上に立体中心をもつため、立体制御の観点からも満足するものでなくてはならない。炭素-酸素結合を伴うエーテル合成法は、Williamson 合成を筆頭に古くから知られているものの、化学量論量の反応剤を必要とする、化学選択性が低い、反応条件が温和でない、光学純度が低下しやすいなど非効率である。新しい合成戦略が求められるが、上述のように多岐にわたる目的化合物の構造への誘導化に柔軟に対応できる汎用性の高いものが望ましい。その観点から、エーテル結合の α 位に、酸化、還元、付加やメタセシスなど様々な化学変換が可能なビニル基を有する環状アリルエーテルは標的化合物として魅力的である。これまでも、数例の触媒的な不斉合成法が報告されている。Murahashi らによって報告された、Wacker 型反応はその一つであり、 ω -ヒドロキシアルケン、酸化剤およびパラジウム触媒存在下反応させることで対応するアルケニル環状エーテルを得る。高いエナンチオ選択性が達成されており、酸化剤に酸素を用いれば共生物も水のみとなるため原子効率も高い。しかし、アルケン部の置換様式によっては β -ヒドリド脱離の際の位置選択性がしばしば問題となり、エキソメチレン型のビニルエーテルを副生するため、基質の適用範囲が制限される。その結果、

報告例の多くが3級アルキルエーテル合成である。 ω -ヒドロキシアルケンアルキンやアレンへのエナンチオ選択的ヒドロアルコキシ化反応も報告されており、高い触媒活性も達成されているが、反応の性質上ビニル基1位には特異的に水素が付加する。それらに比較して、Tsuji-Trost 型のアリル化反応は力強い。原料のアリルアルコール誘導体が、任意の金属と π -アリル錯体を形成して、分子内のヒドロキシ基の求核攻撃を受けて環状エーテルを与える。 S_N2 型反応であるので、原料の置換基に応じた多様な環状エーテルを合成できる利点をもつ。1997年、Achiwa らによって光学活性環状エーテル合成がなされ、2006年 Trost らによって選択性の向上が達成された。魅力的な手法ではあるが、アリル基をアリルアルコールからハライドやエステルへの活性化しなければならぬ、化学量論量の試薬の添加が必要、共生物との分離操作が煩雑であるなど、操作性が低い。また、求核部アルコールの酸性度の低い脂肪族アルコールへの適用例が少ない等、未だ発展途上にあるとしてよい。

2. 研究の目的

本研究では、 ω -ヒドロキシアリルアルコール類から直接、保護、活性化することなく、求核部ヒドロキシ基や、求電子アリルアルコール部いずれにおいても広い適用範囲をもって、脱水的に、高い収率かつエナンチオ選択性で環状エーテルへと変換できる、理想的な触媒的合成法の確立を目的とする。これが実現されれば、合成行程を短縮化できるばかりでなく、共生物は水のみであるので、反応後、溶媒との分離のみで目的物を単離できる。低沸点、低極性エーテルの合成も可能となろう。原子効率はほぼ100%、 E -ファクターもほぼ0と環境負荷も少なく、基礎キラル物質としてのバルク供給への展開も期待できる。独自の指導原理のもと、新触媒の開発による目的達成を目指した。触媒設計指針の獲得、触媒探索、一般性の調査、有用物質への応用および触

媒サイクルの検証が当面の課題となる。

3. 研究の方法

反応性獲得に向けて、いかにして活性の低いアリルアルコールから求電子的アリル化種である π -アリル錯体を形成させるかが鍵となる。その糸口として、本研究では、我々が独自に開発したカチオン性 CpRu/2-ピリジンカルボン酸誘導体混合錯体に着目した。本錯体は、1 モル量のアリルアルコールと混合するだけで、定量的に、水を放出しながらアリル位 C-O 結合を切断し、対応する π -アリル錯体を形成できる。この錯体を用いると、触媒的に、アリルアルコールとアルコールの 1:1 混合物から、高い収率で脱水的に対応するアリルエーテルを合成できる。アリルエーテルの C-O 結合も切断できるため、溶媒にアルコールを用いればアリルエーテルの脱保護に応用することもできる。これを足がかりとして、問題解決にあたる。第一に、光学活性配位子の設計指針を得るべく、アキラル反応系において、配位子の構造活性相関を調査する。特に、キラル環境を効率的に反応場に反映させることのできる、ピリジン 6 位への置換基の影響を系統的に調査することとした。得られた情報をもとに、光学活性配位子の設計、合成経路の確立をおこない、触媒反応スクリーニングへと展開する。有効触媒系での基質汎用性、生理活性物質鍵中間体合成、触媒サイクルについて検証することとした。

4. 研究成果

標準反応として、(E)-ヘプタ-2-エン-1,7-ジオールから2-ビニルテトラヒドロピランへの変換反応を取り上げて、基質触媒比 100、DMA 溶媒、反応温度 100 度の条件のもと、配位子構造/反応活性相関を調査した。その結果、2-ピリジンカルボン酸系で反応をおこなうと、標準条件下 30 分以内に反応は完結し、7 位ヒドロキシ基がアリル部に対して 6-*exo* 付加した 2-ビニルテトラヒドロピランを定量的に得た。8-*endo* 付加体であるテトラヒドロオキソシンは全く得られない。これを基準として、ピリジン 6 位の置換基効果を調査した。無置換、フェニル基、イソプロピル基と立体要請度を高めるにしたがって反応活性が低下し、*t*-ブチル基とすると活性は失われる。比較的高活性な 6-フェニルピリジンカルボン酸に着目しフェニル基上の置換基効果を検証した結果、2'位にクロロ基を導入すると活性が大きく向上し、ピリジンカルボン酸と同等の活性を示すことがわかった。メチル基、メトキシ基、フェニル基等を導入しても活性向上効果は得られない。2',6'位にクロロ基を二

つ導入しても活性は向上するが、モノクロロ体と比較すると 10 分の 1 程度の反応性となる。これらの結果をもとに、6 位に 2-クロロナフタレン-1-イル基、5 位にメチル基を有するピコリン酸配位子 Cl-Naph-PyCOOH を設計した。ナフタレン部とピリジン部による軸性キラリティーをもち、ビアリアル軸上での回転により、反応場の構造変化に柔軟に対応できる。ピリジン窒素-カルボキシラトからなるキレート平面に対して垂直にナフタレン環がたつためキラル環境を効果的に反応場に伝搬できる。ナフタレン部の骨格誘導による立体的、電子的特性の調整も可能である。本配位子を、2-ナフタレンボロン酸および 2-ブromo-3-メチルピリジンより Suzuki カップリング、Murai-Chatani シリル化、Reizert-Henze シアノ化を経由して合成する手法を確立した。光学分割して得られた光学活性 Cl-Naph-PyCOOH 配位子を用いて、標準条件下環化反応を試みたところ、反応は 10 分で完結し、エナンチオマー比 97:3 の目的とするアルケニルエーテルを得ることができた。触媒濃度を 10 分の 1 としてもエナンチオ選択性を損なうことなく反応は完結する。基質のアリル部 2 位にメチル基、エチル基、ベンチル基、イソブチル基などを導入しても反応は進行する。3 位にメチル基を導入してもよく、対応する不斉四置換炭素を構築することができる。求核部となるヒドロキシ炭素を三級としても、酸性度の高いフェノールとしても環化体を得ることができる。本反応は、5 員環および 6 員環形成に適用でき、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、クマランおよびクロマン骨格を構築が可能である。本触媒系を用いて、ビタミン E 合成における重要中間体である 2-メチル-2-ビニルクロマンの合成に展開することができた。さらに、 ω -ヒドロキシアリルアルコール骨格を二つ含むメソ型のテトラオール基質を本反応に供することによって、4 カ所の立体中心を一挙に構築し、光学活性なビステトラヒドロフラン環を合成することもできた。この生成物は、アセトゲニン合成中間体として注目されており、あたらしいアプローチを提供するものと考えている。本反応は、予備的な NMR 実験および速度論実験、標識実験より、 π -アリル錯体を経由して進行すると考えている。基質のオレフィンがルテニウムと相互作用すると、配位子のカルボン酸プロトンがアリル基ヒドロキシ基と水素結合を形成する。これによりアリル基炭素酸素結合が活性化され、酸化的付加による π -アリル錯体形成を円滑化する。これが π - σ - π 平衡の異性化を経て、 ω 位ヒドロキシ基が配位子カルボキシラト部と水素結合するこ

とによりヒドロキシ基の求核性が高められ、環化が進行するものと考えている。反応の律速は π -アリル錯体形成段階にあり、分子内求核攻撃は相対的に速い。今後、より詳細な触媒サイクルを明らかとしていきたい。

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) *Enantioselective Synthesis of Pyrrolidine-, Piperidine-, and Azepane-Type N-Heterocycles with α -Alkenyl Substitution: The CpRu-Catalyzed Dehydrative Intramolecular N-Allylation Approach*, T. Seki, S. Tanaka, M. Kitamura, *Org. Lett.*, **14**, 608–611 (2012), refereed.
- (2) *Catalytic Dehydrative S-Allylation of Cysteine-Containing Peptides in Aqueous Media toward Lipopeptide Chemistry*. P. Jaisankar, S. Tanaka, and M. Kitamura, *J. Org. Chem.*, **76**, 1894–1897 (2011), refereed.
- (3) *Highly Efficient Catalytic Dehydrative S-Allylation of Thiols and Thioic S-Acids*. S. Tanaka, P. K. Pradhan, Y. Maegawa, and M. Kitamura, *Chem. Commun.*, **46**, 3996–3998 (2010), refereed.

[学会発表] (計 20 件)

- (1) 光学活性ピコリン酸型配位子を有するカチオン性 CpRu 錯体を用いる脱水型触媒的不斉アリル化の機構, 関知昭・田中慎二・北村 雅人, 日本薬学会第 92 春季年会, 2012/03/30, 札幌.
- (2) CpRu-ピコリン酸触媒を用いる脱水型分子内不斉アリル化の機構, 関知昭・田中慎二・北村 雅人, 日本化学会第 92 春季年会, 2012/03/26, 神奈川.
- (3) 光学活性 sp^2 窒素系二座配位子 Naph-diPIM 金属錯体の合成, 宮田健吾・二田由香里・田中慎二・北村雅人, 日本化学会第 92 春季年会, 2012/03/26, 神奈川.
- (4) CpRu-2-キノリンカルボン酸触媒を用いる脱水的 S-アリル化, 田中慎二・PRADHAN P. K.・北村雅人, 日本化学会第 92 春季年会, 2012/03/28, 神奈川.
- (5) リポペプチド合成に向けたシステム含有ペプチド類の脱水的 S-アリル化, 田中慎二・二田由香里・JAISANKAR P.・北村雅人, 日本化学会第 92 春季年会, 2012/03/27, 神奈川.
- (6) メソ型ジヒドロキシビスアリルアルコール類の非対称化, 青山悟・葛西達也・田中慎二・北村雅人, 日本化学会第 92 春季年会, 2012/03/27, 神奈川.
- (7) 新規光学活性ピコリン酸配位子の合成, 松下雅晴・伊代田陽子・関知昭・田中慎二・

北村雅人, 日本化学会第 92 春季年会, 2012/03/27, 神奈川.

(8) 光学活性ピコリン酸型配位子 Cl-Naph-PyCOOH: 脱水型不斉アリル化への応用, 関知昭・青山悟・松下雅晴・伊代田陽子・田中慎二・北村雅人, 第 46 回天然物化学談話会, 2011/07/07, 静岡.

(9) *Catalytic Dehydrative S-Allylation of Thiols and Thioic S-Acids*, S. Tanaka, K. Miyata, M. Kitamura, The 1st International Conference on MEXT Project of Integrated Research on Chemical Synthesis, 2011/01/24, Sapporo.

(10) *Dehydrative Allylation of Alcohols and Deallylation of Allyl Ethers Catalyzed by [CpRu(CH₃CN)₃]PF₆ and 2-Pyridinecarboxylic Acid Derivatives. Effect of π -Accepting Ability and COOH Acidity of Ligand on Reactivity*, T. Seki, S. Tanaka, M. Kitamura, The 1st International Conference on MEXT Project of Integrated Research on Chemical Synthesis, 2011/01/24, Sapporo.

(11) A New, Efficient and Direct Preparation of TITp and Related Complexes with TiBH₄, M. Yoshimura, S. Tanaka, K. Tsuda, and M. Kitamura, PACIFICHEM 2010, 2010/12/17, USA.

(12) *Catalytic Dehydrative S-Allylation of Thiols and Thioic S-Acid*, S. Tanaka, P. K. Prasun, Y. Maegawa, and M. Kitamura, PACIFICHEM 2010, 2010/12/15, USA.

(13) *[CpRu(η^3 -C₃H₅)(2-pyridinecarboxylato)]-PF₆ Complex Supported on a Ferromagnetic Microsize Particle Fe₃O₄@SiO₂*, S. Tanaka, T. Seki, Y. Minematsu, and M. Kitamura, PACIFICHEM 2010, 2010/12/15, USA.

(14) *Dehydrative Allylation of Alcohols and Deallylation of Allyl Ethers Catalyzed by [CpRu(CH₃CN)₃]PF₆ and 2-Pyridinecarboxylic Acid Derivatives. Effect of π -Accepting Ability and COOH Acidity of Ligand on Reactivity*, S. Tanaka, T. Seki, H. Nakatsuka, and M. Kitamura, PACIFICHEM 2010, 2010/12/18, USA.

(15) *Enantioselective dehydrative catalytic cyclization of ω -hydroxy allyl alcohols*, T. Seki, S. Aoyama, M. Matsushita, G. Salunke, S. Tanaka, and M. Kitamura, PACIFICHEM 2010, 2010/12/15, USA.

(16) 脱水型分子内不斉 O-アリル化による光学活性オキサシクロアルカン類の触媒的合成, 関知昭・田中慎二・北村雅人, 第 45 回天然物化学談話会, 2010/07/06, 蒲郡.

(17) *Asymmetric Synthesis of α -Alkenyl-substituted Cyclic Ethers*, T. Seki, S. Tanaka, and M. Kitamura, Global COE in Chemistry Annual Symposium, 2010/06/16, Nagoya.

(18) A PNN-type Tridentate Linear Ligand:

BINAN-Py-PPh₂ –Its Application to Asymmetric Hydrogenation–, H. Nakatsuka, S. Tanaka, M. Yoshimura, and M. Kitamura, Global COE in Chemistry Annual Symposium, 2010/06/16, Nagoya.

(19) *Asymmetric Intramolecular O-allylation Using Cl-Naph-PyCOOAll/CpRu Combined Catalyst*, T. Seki, S. Tanaka, and M. Kitamura, IRTG Joint Symposium, 2010/05/25, Nagoya.

(20) *sp²N/sp³N Combined Linear Ligands Ph-BINAN-H-Py and BINAN-Py-PPh₂: Stereoselectivity in Complexation with Octahedral Metals*, H. Nakatsuka, S. Tanaka, M. Yoshimura, and M. Kitamura. IRTG Joint Symposium, 2010/05/25, Nagoya.

〔図書〕 (計 1 件)

(1) *Ruthenium(II), (5-2,4-Cyclopentadien-1-yl)-(η³-2-propen-1-yl)(2-quinolinecarboxylato-N1,O2)-, Hexafluorophosphate(1-)* (1:1), S. Tanaka, and M. Kitamura, *e-EROS*, (2011).

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 4 件)

名称：不斉合成触媒用配位子およびそれを用いた α -アルケニル環状化合物類の製造方法

発明者：北村雅人, 田中慎二

権利者：国立大学法人名古屋大学

種類：特許

番号：PTC/JP2010/067279

出願年月日：2010 年 10 月 1 日

国内外の別：国外

名称：アリル化合物類の製造方法

発明者：北村雅人, 田中慎二

権利者：国立大学法人名古屋大学

種類：特許

番号：特願 2010-104529

出願年月日：2010 年 4 月 28 日

国内外の別：国内

名称：新規なルテニウム錯体を用いたアリル系保護基の除去方法及びアリルエーテル類の製造方法

発明者：北村雅人, 田中慎二, 佐分 元

権利者：国立大学法人名古屋大学

種類：特許

番号：特願 2005-027096

出願年月日：平成 17 年 2 月 2 日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 慎二 (TANAKA SHINJI)

研究者番号：00529034