

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 18 日現在

機関番号：12701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24550113

研究課題名(和文)キラルな二置換オルトキシリレン誘導体を活用する高選択的不斉触媒反応の開発

研究課題名(英文)Catalytic asymmetric reactions by the use of chiral o-xylylene derivatives

研究代表者

浅見 真年 (Asami, Masatoshi)

横浜国立大学・工学研究院・教授

研究者番号：20134439

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円

研究成果の概要(和文)：不斉触媒反応は、生命科学、材料科学の分野で重要な光学活性化合物の効率よい合成法であり、活発な研究が行われている。本課題では、不斉合成にほとんど用いられていなかった二置換o-キシリレン骨格に着目し、キラルな1,4-ジオールの合成法を確立した。さらに、得られた1,4-ジオールを種々のキラルな二置換o-キシリレン誘導体に変換し、不斉触媒反応を検討した。新しく合成したキラルな1,4-アミノアルコール触媒、二座含窒素複素環式カルベン配位子を用いることにより高い光学純度のキラルな光学活性第二級アルコールや光学活性カルボン酸誘導体が得られ、二置換o-キシリレン骨格の不斉源としての有効性が明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Catalytic asymmetric synthesis is an efficient method for the synthesis of chiral compounds.

Firstly, general method for the synthesis of chiral 1,4-diol with o-xylylene skeleton, 1,2-phenylenebis(substituted methanol), was developed, as only a few were reported for the catalytic asymmetric reaction using chiral compounds with o-xylylene skeleton. Then, the chiral diol was converted to various derivatives stereospecifically and catalytic asymmetric reactions were examined using them. Various chiral secondary alcohols were obtained with high enantiomeric excess using the chiral amino alcohol catalysts with o-xylylene skeleton in enantioselective addition of organozinc reagents to aldehydes, and chiral carboxylic acid derivative was obtained using palladium complex with N-heterocyclic carbene ligand with o-xylylene skeleton as catalyst in allylic alkylation reaction. Thus, chiral o-xylylene skeleton has become apparent to be efficient in asymmetric synthesis.

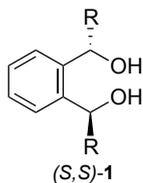
研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉合成反応 不斉触媒反応 キラル二置換オルトキシリレン骨格 キラルジオール キラルアミノアルコール キラルジアミン 含窒素複素環式カルベン配位子 キラルシフト試薬

1. 研究開始当初の背景

(1) 医薬品、農薬、食品、香料などに用いられる有機化合物では、分子内に不斉中心をもち、両鏡像体の生理作用が大きく異なることが多い。これらの化合物の合成においては、一方の鏡像異性体のみを作ることが要求される。また、強誘電性液晶材料や非線形光学材料など機能性材料の開発においても光学活性化合物の重要性が認識されている。不斉触媒反応は、それら光学活性化合物の効率よい合成法として活発な研究が行われ、すでに膨大な研究が報告されていた。不斉触媒反応の研究においては、有効な不斉触媒の選択および活用が重要であり、以前は自然界に比較的多く存在する化合物が不斉源として用いられることが多く、中でも酒石酸誘導体、プロリン誘導体、キナアルカロイド誘導体などを不斉触媒として用いることにより、高選択性が得られていた。その後、より優れた不斉反応場を提供する不斉源の設計が活発に行われるようになり、軸性不斉をもつピナフル誘導体や面性不斉をもつフェロセン誘導体など、自然界には存在しない人工的な不斉源も多く用いられるようになったが、さらに新しい高選択的な不斉源を開発することは意義があった。

(2) 一方、ベンジル位に不斉中心をもつ人工的なキラル化合物は、芳香環の電子的・立体的効果により有効な不斉源としてもちいられることも多い。我々は2001年にジアルキル亜鉛のアルデヒドへの触媒的不斉付加反応を活用することにより、光学的に純粋な1,4-ジオール、(S,S)-1,2-ビス(1-ヒドロキアルキル)ベンゼン **1**



(a(R=Et), b(R=Me))

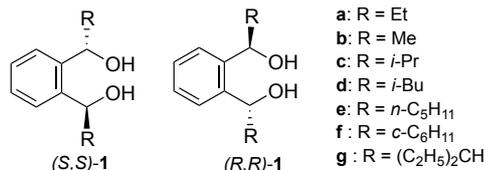
が得られることを見だし、その後2例の不斉合成反応に活用することにより、キラルな二置換 σ -キシリレン骨格をもつジオールが優れた不斉誘起能を有することを初めて明らかにした。

2. 研究の目的

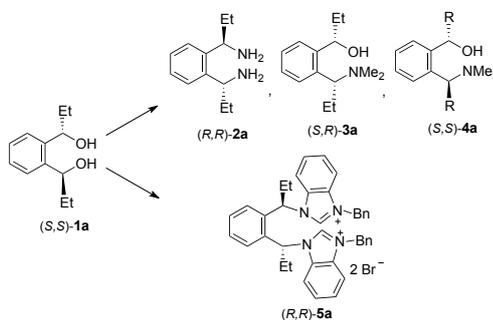
(1) キラルジオール **1** およびその種々の誘導体を不斉合成反応、不斉触媒反応に適用することにより、キラル二置換 σ -キシリレン骨格が優れた不斉誘起能を有することを明らかにし、新しい高選択的な不斉触媒を開発することを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

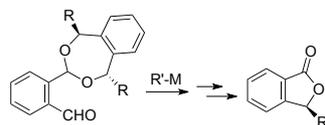
(1) 不斉合成反応では、不斉源の置換基の立体的、電子的差異が選択性に大きく影響する。そこで、任意の置換基をもつキラルジオール **1** の両鏡像異性体を簡便かつ必要量入手できるようにするために、ジオールのラセミ体の合成およびその効率的な光学分割について検討を行った。



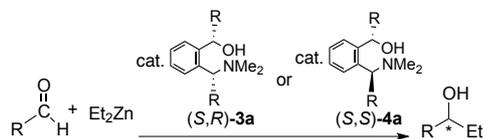
(2) キラルジオール **1a** から、対応するジアミン **2a**、アミノアルコール **3a**、**4a** を合成するための立体特異的変換ルートについて検討を行った。また、近年遷移金属錯体の配位子として注目されている NHC (N-heterocyclic carbene) に、キラルな二置換 σ -キシリレン骨格を組み入れた、ユニークな二座 NHC 前駆体 **5a** の立体選択的合成ルートを検討した。



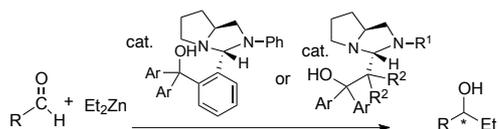
(3) (1)で得られた種々の置換基を持つジオールを不斉補助剤として使い、3-置換フタリドの不斉合成を検討した。



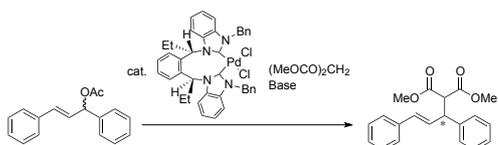
(4) (2)で得られたキラルなアミノアルコール **3a**、**4a** を不斉触媒として使い、ジエチル亜鉛のアルデヒドへの不斉付加反応による光学活性第二級アルコールの合成について検討を行った。



(5) 各種アルデヒドとキラルなジアミン (S)-2-アニリノメチルピロリジンあるいはその類縁体から誘導されるアミナル骨格を有するアミノアルコールを不斉触媒として使い、ジエチル亜鉛のアルデヒドへの不斉付加反応による光学活性第二級アルコールの合成について検討を行った。



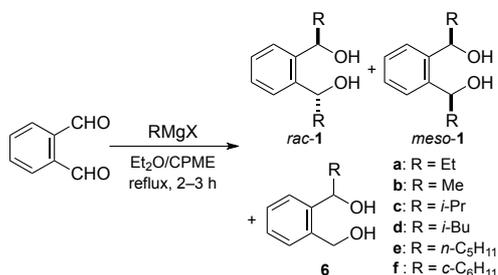
(6) (2)で得られたキラルな二座 NHC 前駆体 **5a** から反応系内でビスカルベンを発生させて Pd 錯体を調製し、不斉アリル位アルキル反応による光学活性カルボン酸誘導体の合成について検討を行った。



4. 研究成果

まず、種々の置換基をもつラセミ体の 1,2-ビス(1-ヒドロキシアルキル)ベンゼンの合成について検討した。その結果、*o*-フタルアルデヒドを出発物質として、各種 Grignard 試薬との反応によりラセミ 1,4-ジオール **1a-f** が得られた。(表 1)

表 1. ラセミ 1,4-ジオール **1a-f** の合成

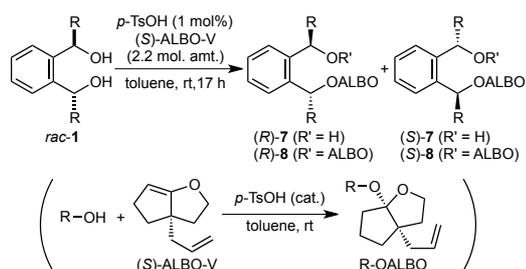


RMgX ^{a)}	<i>rac</i> - 1 [% ^{b)}	<i>meso</i> - 1 [% ^{b)}	6 /%
EtMgBr (2.5)	55	13	16
MeMgI (2.5)	46	47	0
<i>i</i> -PrMgBr (5.0)	29	6	31
<i>i</i> -BuMgBr (4.0)	37	15	39
<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ MgBr (5.0)	41	23	34
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ MgCl (5.0)	57	14	14

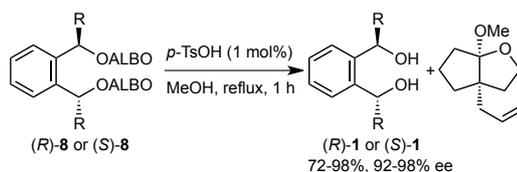
ジオール **1g**(R=Et₂CH)については上記の方法で合成できなかったが、1,2-ジブロモベンゼンを出発物質とする合成法により合成した。

次に、得られたラセミ体 1,2-ビス(1-ヒドロキシアルキル)ベンゼンの光学分割を検討した。その結果、市販の光学分割剤(*S*)-**5**-アリル-2-オキサビシクロ [3.3.0] オクタ-1(8)-エン ((*S*)-ALBO-V)によりジアステレオマーに変換後、クロマトグラフィーにより分離し加水分解する方法(表 2)、あるいは(+)-ベンゾトトラミソールを触媒とするエナンチオ選択

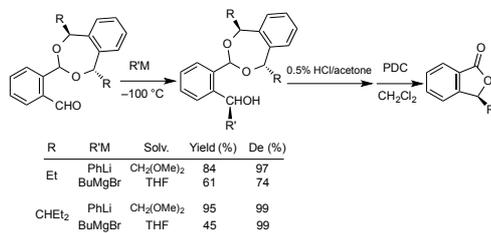
表 2. 1,4-ジオール **1** の(*S*)-ALBO-V によるアセタール化



1	R	7/ ^{a)}		8/ ^{a)}	
		(<i>R</i>)	(<i>S</i>)	(<i>R</i>)	(<i>S</i>)
1a	Et	9	4	40	45
1b	Me	Trace	Trace	40	43
1c	<i>i</i> -Pr	15	5	28	42
1d	<i>i</i> -Bu	5	Trace	45	46
1e	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	7	Trace	37	42
1f	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	14	5	30	37
1g	(C ₂ H ₅) ₂ CH	14	6	28	39

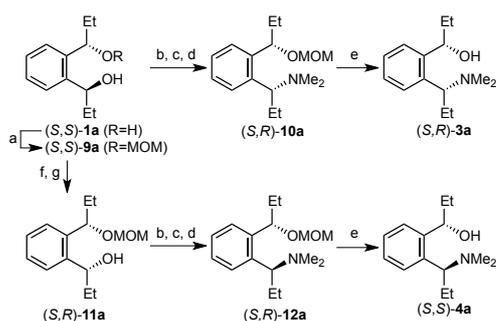


的アシル化反応により、種々のキラルジオールを簡便に入手できる方法を確立した。得られた各種(1*S*,1'*S*)-1,2-ビス(1-ヒドロキシアルキル)ベンゼンと *o*-フタルアルデヒドから対応するモノアセタールを合成し、グリニヤール試薬、有機リチウム試薬のカルボニル基へのジアステレオ選択的付加反応およびキラル 3-置換フタリドの不斉合成を検討した。その結果、キラルジオール上の置換基が有機金属試薬の付加反応のジアステレオ選択性に大きな影響を与えることが分かった。



キラルなアミノアルコールは種々の不斉反応の優れた反応剤、触媒となることが知られている。そこで、(1*S*,1'*S*)-1,2-ビス(1-ヒドロキシプロピル)ベンゼンから(*S*)-1-(2-((*R*)-1-(ジメチルアミノ)プロピル)フェニル)プロパン-1-オール **3a**、および(*S*)-1-(2-((*S*)-1-(ジメチルアミノ)プロピル)フェニル)プロパン-1-オール **4a** への立体

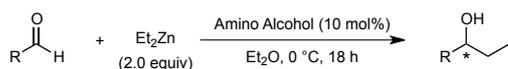
特異的誘導について検討し、それぞれ7段階、9段階で誘導できることを明らかにした。



(a) *n*-BuLi, MOMCl, Et₂O, -78 °C to rt, 92%; (b) PPh₃, EtO₂CN=NCO₂Et, (PhO)₂P(O)N₃, THF, -20 °C or -20 °C to rt; (c) H₂, 10% Pd/C, MeOH, rt, then HCO₂Et, rt; (d) LiAlH₄, THF, reflux, then (HCHO)_n, H₂, 10% Pd/C, MeOH, rt, 71% from (*S,S*)-**9a**, 62% from (*S,R*)-**11a**; (e) 4M aq. HCl, rt, 81% from (*S,R*)-**10a**, 75% from (*S,S*)-**12a**; (f) PPh₃, EtO₂CN=NCO₂Et, PhCO₂H, THF, -20 °C; (g) 4M aq. NaOH, THF, rt, 70% from (*S,S*)-**9a**.

得られたキラルな1,4-アミノアルコールを触媒として用いたジエチル亜鉛のベンズアルデヒドへの不斉付加反応を行ったところ、(*S,R*)-**3a**を用いた場合には(*S*)-1-フェニルプロパノールが、(*S,S*)-**4a**を用いた場合には(*R*)-1-フェニルプロパノールが、いずれも高い光学純度で得られた。(表3)

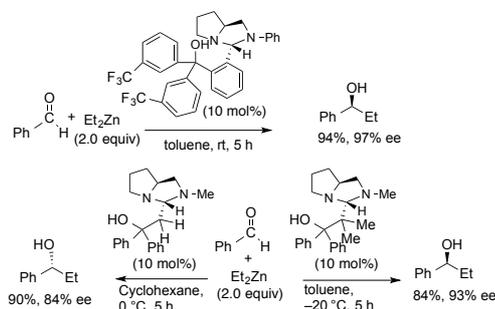
表3. 1,4-アミノアルコール(*S,R*)-**3a**、(*S,S*)-**4a**を触媒として用いたジエチル亜鉛のアルデヒドへのエナンチオ選択的付加



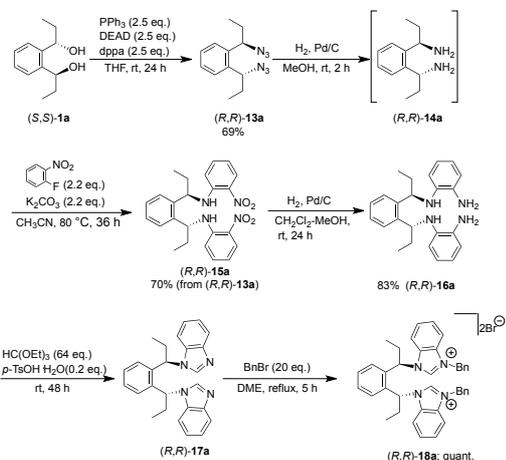
R	Amino Alcohol	Yield / % ^a	Ee / % ^b
2-BrC ₆ H ₄	(<i>S,R</i>)- 3a	88	94 (<i>S</i>)
	(<i>S,S</i>)- 4a	86	94 (<i>R</i>)
1-Naphthyl	(<i>S,R</i>)- 3a	85	95 (<i>S</i>)
	(<i>S,S</i>)- 4a	78	95 (<i>R</i>)
2-MeOC ₆ H ₄	(<i>S,R</i>)- 3a	92	95 (<i>S</i>)
	(<i>S,S</i>)- 4a	87	92 (<i>R</i>)
4-MeOC ₆ H ₄	(<i>S,R</i>)- 3a	67	87 (<i>S</i>)
	(<i>S,S</i>)- 4a	78	88 (<i>R</i>)
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	(<i>S,R</i>)- 3a	80	98 (<i>S</i>)
	(<i>S,S</i>)- 4a	74	96 (<i>R</i>)
(<i>E</i>)-PhCH=CH	(<i>S,R</i>)- 3a	70	76 (<i>S</i>)
	(<i>S,S</i>)- 4a	85	69 (<i>R</i>)
PhCH ₂ CH ₂	(<i>S,R</i>)- 3a	86	80 (<i>S</i>)
	(<i>S,S</i>)- 4a	95	77 (<i>R</i>)

上記で得られた知見を元に、より簡便にベンジル位炭素にキラリティを導入できるキラ

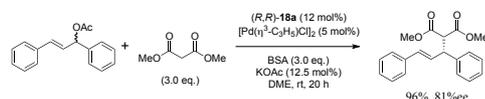
ルアミナル構造を持つ1,4-アミノアルコール、および脂肪族鎖をもつ1,3-アミノアルコールを設計、合成し、ジエチル亜鉛とベンズアルデヒドの反応を行ったところ、触媒の構造の僅かな違いにより選択性が逆転するという興味ある知見を得た。



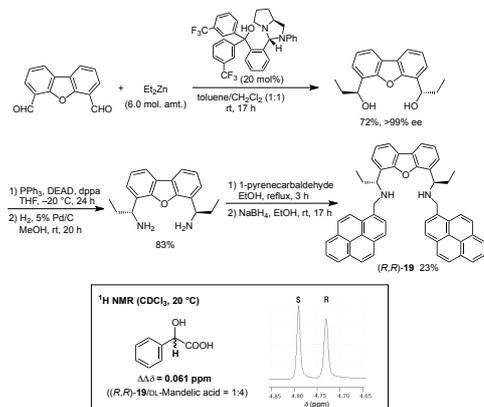
遷移金属錯体を用いる触媒反応は活発な研究が行われており、近年含窒素複素環式カルベン(NHC)配位子が注目されている。キラルなNHC配位子を用いた不斉触媒反応も報告されているが、キラルな二座カルベンを用いた例は少ない。そこで、(*S,S*)-1,2-ビス(1-ヒドロキシプロピル)ベンゼンから、対応するキラルジアミンを経て6段階でキラルなビスイミダゾリウム塩、1,1'-(1*R*,1'*R*)-1,1'-(1,2-フェニレン)ビス(プロパン-1,1-ジイル)ビス(3-ベンジル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾリウム-3-イウム)



としたのち、反応系内でビスカルベンを発生させPd錯体を調製した。得られたPd触媒存在下、酢酸(*E*)-1,3-ジフェニルアリルとマロン酸ジメチルの反応を行ったところ、(*E*)-2-(1,3-ジフェニルアリル)マロン酸ジメチルが96%、81%eeで得られ、キラルなNHC配位子が有効であることが分かった。



また、ジベンゾ[b,d]フラン-4,6-ジカルバルデヒドを出発物質として、上記と同様の手法を用いることにより、対応するキラルジオール、ジアミンを合成し、キラルな反応試薬としての活用について検討を行った。その結果、(1*R*,1'*R*)-1,1'-(ジベンゾ[b,d]フラン-4,6-ジイル)ジプロパン-1-アミン誘導体が NMR のキラルシフト試薬として有効であることが分かった。



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) 浅見真年、鐘呂玲、関口直輝、山田公美子、樋渡裕也、谷口智朗、細田尚也、伊藤傑、**Optical Resolution of C₂-Symmetric Racemic 1,4-Diols with *o*-Xylylene Structure by Chiral Resolving Agent (S)-ALBO-V**, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 査読有、88 巻、2015、印刷中

DOI: 10.1246/bcsj.20150066

(2) 浅見真年、永井敦、笹原幸宏、市川健一、伊藤傑、細田尚也、**Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes Catalyzed by Diastereomeric 1,4-Amino Alcohols with *o*-Xylylene Skeleton**, *Chemistry Letters*, 査読有、44 巻、2015、pp. 345-347

DOI:10.1246/cl.141113

(3) 細田尚也、上戸秀晃、高野実希、武部能節、山口佳隆、浅见真年、**Synthesis of chiral 2-(anilinophenylmethyl)pyrrolidines and 2-(anilinodiphenylmethyl)pyrrolidine and their application to enantioselective borane reduction of prochiral ketones as chiral catalysts**, *Tetrahedron*, 査読有、69 巻、2013、pp. 1739-1746

DOI:10.1016/j.tet.2012.12.024

[学会発表] (計 14 件)

(1) 浅见真年、佐藤真也、伊藤傑 **(S)**-プロリンより誘導されるキラルな第二級アミン

触媒を用いる高選択的不斉マイケル付加反応 第 69 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム C07 2015.5.16 横浜国立大学

(2) 伊藤傑、生田健吾、浅见真年 **キラルな C₂ 対称ジアミン誘導体の合成とそのキラルシフト試薬としての利用** 第 69 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム B01 2015.5.16 横浜国立大学

(3) 伊藤傑、生田健吾、浅见真年 **ジベンゾフラン骨格を有するキラルな C₂ 対称ジアミン誘導体の合成とその分子認識能** 日本化学会第 95 春季年会 3PB-090 2015.3.28 日本大学船橋キャンパス

(4) 鈴木康友、山口佳隆、浅见真年 **C₂ 対称キラル二座 NHC-パラジウム錯体を用いた触媒的不斉アリル位アルキル化反応** 第 4 回 CSJ 化学フェスタ P9-063 2014.10.15 タワーホール船堀

(5) 鈴木康友、山口佳隆、浅见真年 **キラルな二座 NHC 配位子を有するパラジウム錯体を触媒とした不斉アリル位アルキル化反応** 錯体化学会第 64 回討論会 1 PD-006 2014.9.18 中央大学

(6) 谷知尚之、伊藤傑、細田尚也、山口佳隆、浅见真年 **キラルアминаール骨格をもつ 1,4-アミノアルコールを用いたジエチル亜鉛のアルデヒドへの不斉付加反応** 日本化学会第 94 春季年会 3PC-10 2014.3.29 名古屋大学

(7) 添田崇、伊藤傑、細田尚也、浅见真年 **キラルな高分子固定化ジアミンを触媒とするジエチル亜鉛のアルデヒドへの不斉付加反応** 日本化学会第 94 春季年会 3PC-12 2014.3.29 名古屋大学

(8) 松田昂平、伊藤傑、細田尚也、浅见真年 **キラルなアминаール骨格をもつ σ -キシリレン型 1,4-アミノアルコールを用いたアセチレン等価体のアルデヒドへの不斉付加反応** 日本化学会第 94 春季年会 3PC-41 2014.3.29 名古屋大学

(9) 鈴木康友、山口佳隆、浅见真年 **C₂ 対称キラル二座 NHC 配位子と Pd 錯体を用いた触媒的不斉アリル位アルキル化反応** 第 66 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム E19 2013.11.30 東京工業大学

(10) 浅见真年、来山拓海、細田尚也、山口佳隆 **An Interesting Structure-Selectivity Relationship of Catalysts in an Enantioselective Addition of Diethylzinc to Benzaldehyde**, *International Symposium on Organic reaction-11*, SIL-3A 2013.11.20 (19-22) Taipei

(11) 来山拓海、浅见真年 **アминаールもしくは N,O-アセタール骨格を持つキラル 1,3-アミノアルコールを用いたジエチル亜鉛のアルデヒドへの不斉付加反応** 第 3 回 CSJ 化学フェスタ P1-30 2013.10.21 タワーホール船堀

(12) 田沼健司、細田尚也、浅见真年 **3-置換フタリドの不斉合成; (+)-スピロラキシシメ**

チルエーテルの不斉合成への応用 日本化学会第 93 春季年会 3E6-18 2013.3.24
立命館大学びわこ・草津キャンパス
(13) 松田昂平、宮島あかね、細田尚也、淺見真年 キラルなアминаール骨格をもつ o-キシリレン型 1,4-アミノアルコールを用いるアルデヒドの触媒的不斉アルキニル化 日本化学会第 93 春季年会 1E5-49 2013.3.22
立命館大学びわこ・草津キャンパス
(14) 淺見真年、来山拓海、細田尚也、山口佳隆 キラルアминаール骨格をもつ 1,3-及び 1,4-アミノアルコールを用いたジエチル亜鉛のアルデヒドへの不斉付加反応 日本化学会第 93 春季年会 1E5-48 2013.3.22 立命館大学びわこ・草津キャンパス

研究者番号：

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称：光学活性ジアミン誘導体、光学活性ジアミン、光学活性アジド、光学活性ジオール、光学活性ジアミン誘導体の製造方法及び光学活性化合物の光学純度決定法
発明者：伊藤傑、淺見真年、生田健吾
権利者：同上
種類：特許
番号：特願 2015-98481
出願年月日：平成 27 年 5 月 13 日
国内外の別：国内

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://asami-lab.ynu.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

淺見 真年 (ASAMI MASATOSHI)

横浜国立大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号：20134439

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()