

平成 27 年 6 月 20 日現在

機関番号：32684

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590030

研究課題名(和文)カルボカチオンに対する面選択的反応の開発

研究課題名(英文)Diastereo- and Enantioselective Reaction of Carbocation

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：希土類金属ルイス酸触媒を用いた、ケトエステル¹の2級ベンジル化反応のジアステレオ選択性は、エノール型ケトエステル：ケト型ケトエステル：Luイオン = 1：1：1 錯体の立体構造により制御されていることが、UV吸収やESI-MSを利用した分析により明らかになった。

この知見に基づき、光学活性希土類ルイス酸錯体や、キラルチオウレア触媒を用いたカチオン種のエナンチオ選択的反応を検討した。アリルアルコールとスルホンアミドの反応において、キラルチオウレア触媒は、生成物の速度論的光学分割により、エナンチオ選択的にキノリン誘導体を与えた。

研究成果の概要(英文)：UV-Vis absorption spectrum and ESI-MS analysis revealed that diastereoselectivity of the rare earth metal triflate-catalyzed secondary benzylation of ketoester was controlled by the steric effect of 1:1:1 complex of the ketoester enol form, the ketoester keto form, and the lutetium ion. Optically active rare earth metal Lewis acids and chiral thiourea catalysts were examined for the enantioselective reaction of the cationic species. Chiral thiourea-catalyzed reaction of the allylic alcohol and the sulfonamide gave quinoline derivative enantioselectively via a kinetic resolution of the quinoline product.

研究分野：医師薬学

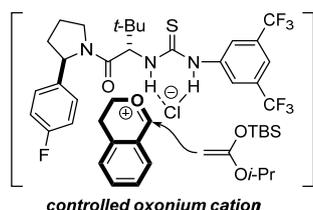
キーワード：希土類ルイス酸 ジカルボニル化合物 錯体構造 ジアステレオ選択性 エナンチオ選択性 カルボカチオン

1. 研究開始当初の背景

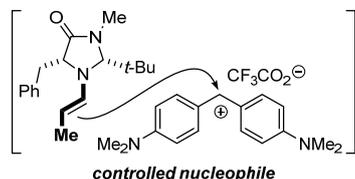
高い求電子性をもつカルボカチオンは、様々な求核試薬と反応するため、有機合成における重要な中間体である。これまで報告されたカルボカチオンと求核試薬の反応は、平面構造のカルボカチオンの上下から、等しい割合で反応する例がほとんどであり、面選択的な反応はほとんど報告が無かった。

一方、カルボカチオンと同じ求電子試薬であるカルボニル化合物への面選択的の反応では、非共有電子対をもつカルボニル酸素原子をキレーション制御の基点として不斉空間を構築し、その影響下で求核試薬と反応を行っている。しかし、カルボカチオンの場合、配位可能部分を持たないため、新しい方法論が必要である。

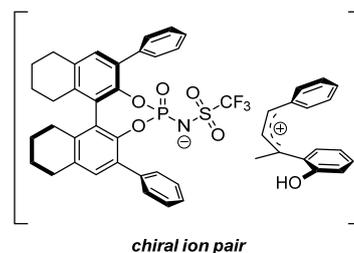
このような背景のもと、近年、水素結合可能なチオウレア誘導体を触媒としたオキソニウムカチオンの反応面制御が報告された。(Jacobsen *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8198–7119.) この反応では配位可能点を持たないと考えられるオキソニウムカチオンを、水素結合により捕捉した塩素イオンの対イオンとして触媒の不斉空間の影響下に支配し、面選択的の反応を行っている。



また、この方法とも違ったアプローチとして、アルデヒドとエナミンを形成する有機アミン触媒を用いた例がある。(Cozzi *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1313–1316.) この反応では求核試薬を不斉空間の影響下におき、求核試薬側の反応面制御を行っている。



また、光学活性プレンステッド酸とのキラルイオン対を利用する方法も報告された。ビナフチル骨格をもつ有機触媒は、NH 部分が強い Bronsted 酸として働き、これがアリルアルコールからアリルカチオンを生成する。生成したアリルカチオンと触媒の陰イオンは、図のようなキラルなイオン対を経由して、酸素原子の攻撃により環化し、エナンチオ選択的にクロメン誘導体を与えると考えられている。(Rueping *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3732–3735.)



以上のようにカチオン種の反応面制御の例がいくつか報告されてきたが、報告例はまだ少なく、方法論も確立されていないといえる。

一方我々は、希土類トリフラート触媒を用いたベンジルアルコール類からのベンジルカチオン生成と、各種求核試薬との反応を報告している。この反応は、求核試薬による水酸基の置換反応で、副生成物は水のみでありアトムエコノミー的に優れた反応である。さらに水に安定な希土類トリフラートの性質を生かし、無水条件を用いることなく、0.1–1 mol% 程度の触媒量でも高い収率で、芳香環、エノールアセテート等との反応生成物を得ることが出来る。(Noji *et al.* *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9340–9347. *Synthesis* **2008**, 3835–3845.) 我々はさらに、この反応の求核試薬を 1,3-ジカルボニル化合物へ拡張し、ベンジル化されたジカルボニル化合物が収率良く得られることを報告した。(Noji *et al.* *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5161–5167.)

2 級ベンジルカチオンとジカルボニル化合物の反応はジアステレオ選択的の反応へ拡張し、その過程で、触媒によりジアステレオ選択性が逆転することを発見した。CF₃SO₃H 触媒反応の遷移状態は、*anti*-生成物を優先的に与え、この結果は分子軌道計算により支持された。一方、Lu(OTf)₃ 触媒反応では *syn*-生成物を優先的に与え、この遷移状態には希土類イオン-ケトエステル錯体の関与が示唆された。この錯体はカルボカチオンの反応におけるジアステレオ選択性を制御していることを示しており、この錯体を基に、カチオンの反応面制御の可能性を検討することが可能と期待された。

2. 研究の目的

本研究は、以下の 3 つの項目を目的とした。

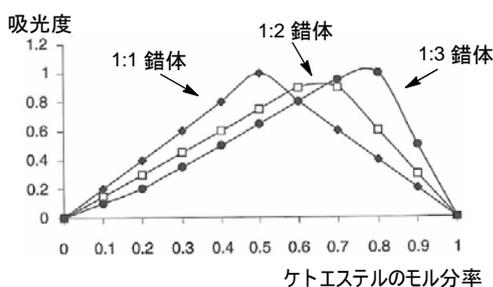
- (1) 分光学的手法による希土類-ケトエステル錯体の構造解明：*syn*-生成物を優先的に与える遷移状態に関与する、希土類イオン-ケトエステル錯体の構造を明らかにし、その配位数や立体的環境の知見を新規光学活性希土類金属錯体の設計に応用する。
- (2) 配位効果を利用したケトエステル反応面制御の検討：希土類金属と光学活性配位子の錯体を合成する。これを触媒として使い、中心金属の希土類イオンに配位したケトエステルを、配位子の不斉空間の影響下におき、面選択的の反応を検討する。

(3) アニオン性の置換基を利用したカチオンの反応面制御の検討：ベンジルカチオン種と相互作用するアニオン性置換基を導入し、カチオンの反応面の制御を行う。

3. 研究の方法

(1) Lu-ケトエステル錯体の構造解明と遷移状態モデルの構築：Lu-ケトエステル錯体の構造を明らかにするため、錯体溶液の紫外可視吸収スペクトルの測定を行い、Job プロットによるアルコール、ケトエステルの錯体形成比率の決定を行う。Job プロットとは、錯体の形成比率を求める手法で、Lu イオンとケトエステルの合計モル数を一定にしたまま、モル分率を変化させた試料溶液を調製し、錯体吸収の吸光度を測定する方法である。典型的な解析例は下図のようになり、1:1 錯体を形成する場合、モル分率が 0.5 のときに最も錯体形成率が大きくなり、吸光度が最大となる。(A Practical Guide to Supramolecular Chemistry, Wiley, p120.)

Job プロットによる希土類-ケトエステル錯体の形成比率 (1:1-1:3の例)の解析



これらの測定と並行し、質量分析法による錯体構造解析も行う。アルコール添加時、非添加時のケトエステル-ルテチウム錯体の分子量を ESI-MS 等により求め、それぞれの錯体構造の推定を行う。

(2) 光学活性希土類金属錯体の合成と機能評価：錯体構造の解析の知見を利用し、酸素原子を配位部分にもつ光学活性希土類金属ルイス酸錯体を合成する。不斉素子として有用なビナフチル骨格をもち、求核試薬のケトエステルの配位も可能な構造を検討する。

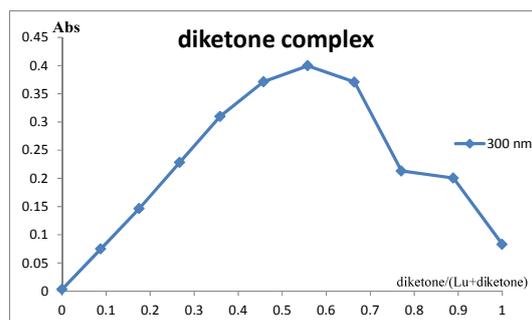
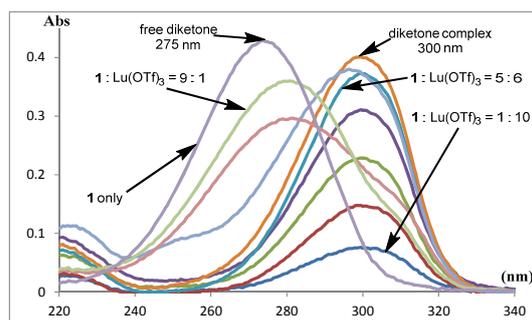
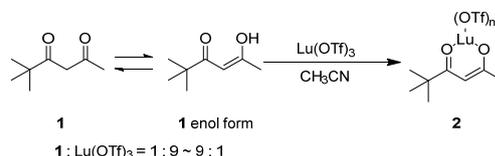
(3) 光学活性チオウレア化合物の合成と機能評価：求核試薬に接近するカチオンをアニオン性置換基で反応制御する検討を行う。カチオン種とキラルイオン対を形成することが知られている光学活性チオウレア-塩化水素錯体を利用する。

4. 研究成果

(1) 希土類金属-ケトエステル錯体の構造解明

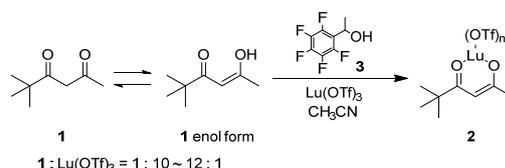
① Job プロットによる解析：ジケトン **1** と

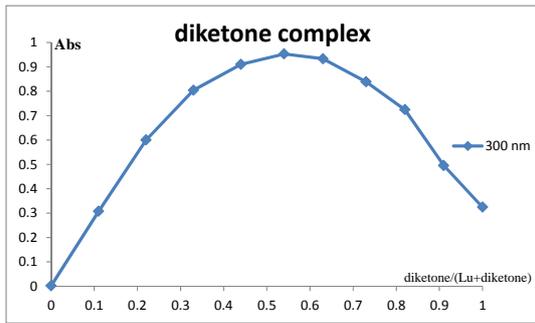
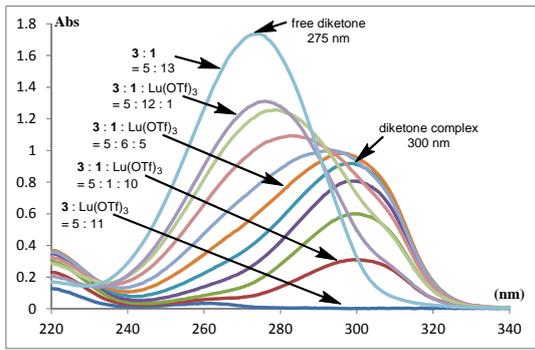
Lu の錯体は 300 nm に吸収極大をもち、遊離のジケトンは 275 nm に吸収極大を持つことがわかった。極大吸収波長の比較から、錯体中のジケトンはエノール型でルテチウムイオンに配位していると予想される。そこで、錯体の 300 nm の吸光度を利用し、ジケトン **1** と Lu の錯体形成比率を Job プロットにより解析した。



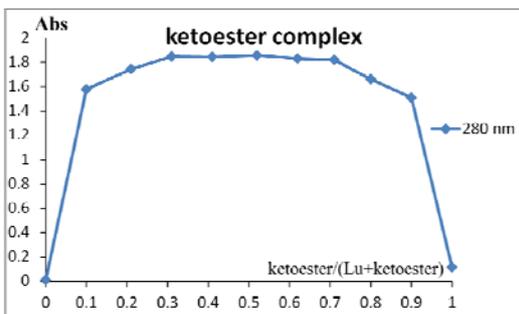
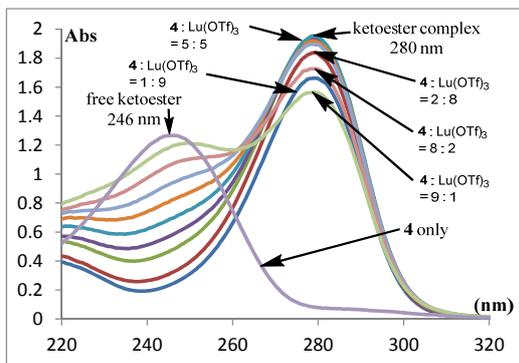
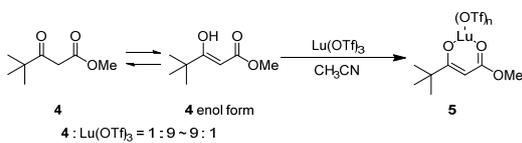
その結果、吸光度とモル分率の関係は単純な直線の組み合わせにはならなかったが、ジケトンのモル分率が 0.5 付近で、錯体の吸光度が極大を示し、ルテチウムとジケトンエノール型の錯体の形成比は 1 : 1 であることが示唆された。

次にカチオンを生成しにくいアルコール存在下での、ジケトン **1** と Lu(OTf)₃ の Job プロットを行った。測定の結果、ルテチウムとジケトンエノール型の錯体の形成比は、アルコール存在下でも 1 : 1 であることが示唆された。





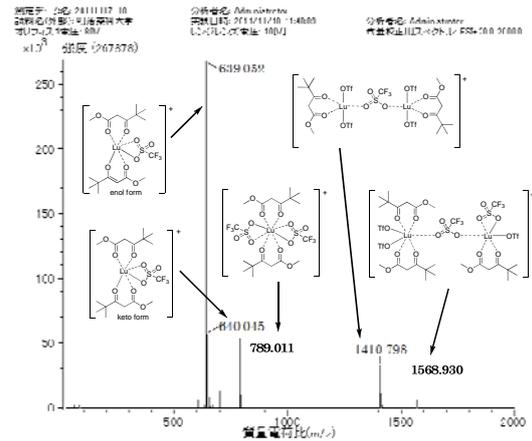
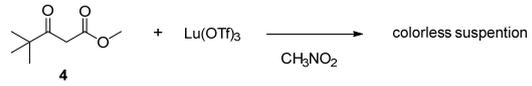
ケトエステル **4** と $\text{Lu}(\text{OTf})_3$ の Job プロットを行った。この場合、吸光度とモル分率の関係が台形になり、配位比率の判定は困難であった。この理由は、混合のモル分率によりエノール型比率が変化することがあげられる。



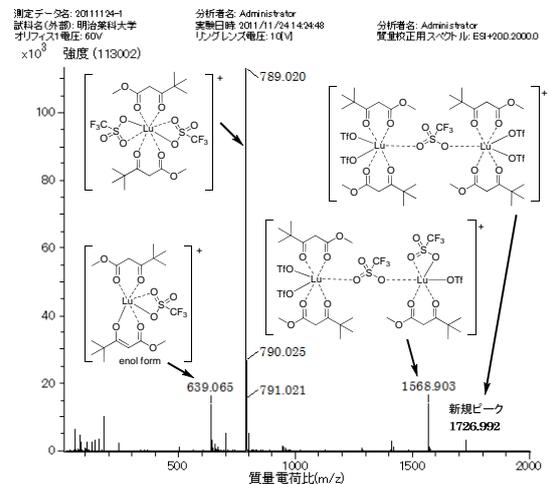
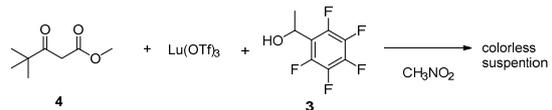
また、ジケトン **1** とケトエステル **4** の配位競合実験により、ジケトンは Lu イオンによ

り強固に配位することが明らかとなった。

② **ESI-MS** による錯体構造の解析：ケトエステル **4** と $\text{Lu}(\text{OTf})_3$ の錯体の分子量の解析を行った。その結果、 Lu イオンに対して、エノール型ケトエステル 1 分子とケト型のケトエステル 1 分子とトリフラートアニオンが配位した構造が最も多く存在することが示唆された。



同様にカチオンを生成しにくいアルコール存在下で調製した錯体の **ESI-MS** の測定を行った。その結果、エノール型で配位している錯体の割合は減少したものの、 Lu イオンに対して 2 分子のケトエステルが配位している錯体が主成分であることが明らかとなった。

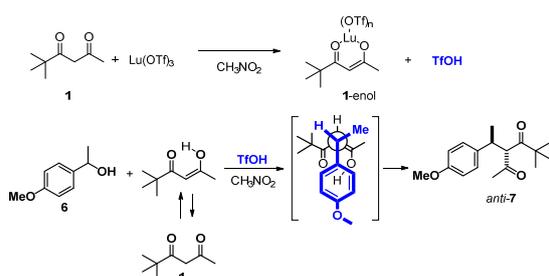


また、重ニトロメタン中でのジケトンとケトエステルの **NMR** 測定により、エノール型/

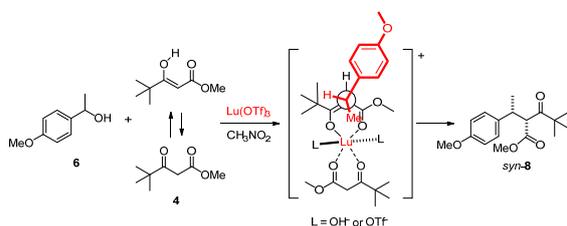
ケトン型の比率は、ジケトンのほうが大きいことも明らかとなった。

以上の分光学的データを総合し、希土類トリフラート触媒を用いた反応における、ジケトンとケトエステルのジアステレオ選択性の違いと、ケトエステルの反応において、*syn*-生成物を優先的に与える遷移状態構造を以下のように推定することが出来た。

すなわち、ジケトンの反応においては、希土類イオンとジケトンが強固に配位し、トリフルオロメタンスルホン酸を放出し、これが主たる触媒として働き、ジケトンエノール型とカチオンからなる遷移状態を経て *anti*-生成物を与えると考えられる。

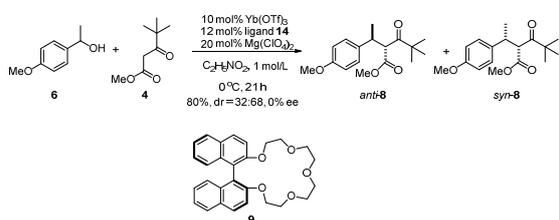


一方、ケトエステルの反応においては、希土類イオンとケトエステルが錯体を形成し、このエノール型の部分とカチオンが反応し、*syn*-生成物を優先的に与えると考えられる。

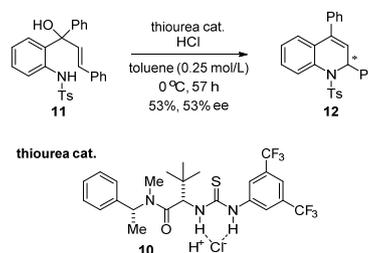


この研究成果については、現在専門誌へ投稿準備中である。

(2) ビナフチルクラウンエーテル誘導体の合成とそれを用いた反応：ビナフトールとエチレングリコール誘導体からビナフチルクラウンエーテル **9** を含めたエーテル環のサイズの異なる配位子を合成した。それらを用いて反応の検討を行った。しかしながら、希土類イオンを用いたときに特徴的な *syn*-生成物が優先的に得られるものの、エナンチオ選択性は見られなかった。



(3) キラルチオウレア誘導体の合成とそれを用いた反応：光学活性アミン、アミノ酸を出発原料とし、光学活性チオウレア化合物 **10** を合成した。このものと塩化水素錯体を触媒として利用して、スルホンアミド基をもつアリルアルコールからのカチオン生成と環化反応を検討した。



その結果、目的のキノリン誘導体は中程度の収率で得られ、53% ee のエナンチオ選択性がみられた。この反応を詳細に検討したところ、アリルカチオンとのイオン対形成による不斉反応ではなく、生成物の速度論的な光学分割による不斉誘起であることが明らかとなった。

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 Noji, M.; Kobayashi, T.; Uechi, Y.; Kikuchi, A.; Kondo, H.; Sugiyama, S.; Ishii, K. Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols Catalyzed by Vanadium–Binaphthylbis-hydroxamic Acid Complex, 査読有, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3203–3210.
DOI: 10.1021/acs.joc.5b00185.

② Hayashi, S.; Yotsukura, M.; Noji, M.; Takanami, T., Bis(zinc porphyrin) as a CD-sensitive bidentate host molecule: direct determination of absolute configuration of mono-alcohols, 査読有, *Chem. Commun.* **2015**.
DOI: 10.1039/c5cc03303a.

③ 野地匡裕、同位体標識化合物を用いた反応解析、査読有、*化学と教育*, **2013**, *61*, 240–243.
<http://edu.csj.jp/chemedu/kakyo.html>.

[学会発表] (計 10 件)

① 野地匡裕、門脇拓人、石井啓太郎、希土類触媒を用いたアミノベンジルアルコールとオレフィンからのジアステレオ選択的なキノリン誘導体の合成、日本薬学会第 132 年会、2012/3/29、「北海道大学 (北海道・札幌)」

② 野地匡裕、吉田孝利、梅村隆之、石井啓太郎、触媒的エポキシ化反応を利用したピロ

ロインドール誘導体の合成法の開発、日本薬学会第 132 年会、2012/3/29、「北海道大学（北海道・札幌）」

③ 野地匡裕、上地百里亜、二瀬偉志、石井啓太郎、触媒的不斉エポキシ化反応を利用したヒドロキシフロインドリン誘導体の合成、日本薬学会第 132 年会、2012/3/29、「北海道大学（北海道・札幌）」

④ 野地匡裕、田中有紀、齋藤郁恵、熊谷真司、大場裕喜、駒坂礼子、石井啓太郎、プロキラルベンジルカチオンとエノールアセテートのジアステレオ選択的反応、日本薬学会第 133 年会、2013/3/30、「パシフィコ横浜（神奈川県・横浜）」

⑤ 野地匡裕、齋藤範子、門脇拓人、吉田友美、杉山重夫、石井啓太郎、2-アミノベンジルアルコールとオレフィンからのキノリン誘導体形成反応の開発、日本薬学会第 134 年会、2014/3/29、「熊本市総合体育館（熊本県・熊本）」

⑥ 杉山重夫、土田萌子、高塚蔵馬、野地匡裕、銅で触媒されるペタシス反応の応用、日本薬学会第 134 年会、2014/3/28、「熊本市総合体育館（熊本県・熊本）」

⑦ 杉山重夫、篠原大喜、横堀涼、野地匡裕、セリノール誘導体の不斉非対称化反応における 2 位の置換基の影響、日本薬学会第 134 年会、2014/3/28、「熊本市総合体育館（熊本県・熊本）」

⑧ 杉山重夫、荒川由紀子、伊東大介、野地匡裕、シクロデキストリンによる[2.2]パラシクロファン誘導体の不斉認識、日本薬学会第 134 年会、2014/3/29、「熊本市総合体育館・熊本」

⑨ 杉山重夫、荒川由紀子、伊東大介、野地匡裕、 γ -シクロデキストリンの包接による水溶性[2.2]パラシクロファン類の面不斉認識：第 31 回シクロデキストリンシンポジウム、2014/9/11、「島根県民体育館（島根県・松江）」

⑩ 野地匡裕、小林俊裕、上地百里亜、菊池亜紗美、近藤妃沙子、杉山重夫、石井啓太郎、バナジウム-ビナフチルビスヒドロキサム酸錯体を触媒として用いたアリルアルコールの不斉エポキシ化反応、日本薬学会第 135 年会、2015/3/28、「神戸学院大学（兵庫県・神戸）」

〔図書〕（計 3 件）

① 野地匡裕（分担執筆）、明治薬科大学、第 97 回（24 年 3 月）薬剤師国家試験問題[解答・解説編]、2012 年、2 ページ。

② 野地匡裕（分担執筆）、明治薬科大学、第 98 回（25 年 3 月）薬剤師国家試験問題[解答・解説編]、2013 年、3 ページ。

③ 野地匡裕（分担執筆）、明治薬科大学、第 99 回（26 年 3 月）薬剤師国家試験問題[解答・解説編]、2014 年、3 ページ。

〔産業財産権〕該当無し

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ

<http://www.my-pharm.ac.jp/~knbskg/index.html>

<http://www.my-pharm.ac.jp/~physchem/>

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・専任講師

研究者番号：80312073

(2)研究分担者

該当無し（ ）

(3)連携研究者

該当無し（ ）