

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 20 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25660086

研究課題名(和文)新規遠隔位官能基化試薬とその応用

研究課題名(英文)New remote-functionalization reagents and their reaction application

研究代表者

福士 幸治 (FUKUSHI, YUKIHARU)

北海道大学・(連合)農学研究科(研究院)・准教授

研究者番号：60218906

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)： 新規な遠隔位官能基導入化試薬の創製を進めたが、完成にはいたっていない。その過程で簡便なメソ体のcis-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthraceneの大量合成法を確立した。このジアミンは、モノイミド化すると残ったアミノ基と縮合環化物を生成するがカルボン酸とはジアミドを与える。今後、ジアミドやアミドエステル誘導体を用い、試薬の開発を進める。

研究成果の概要(英文)： A study to create new remote-functionalization reagents has been done, however, isn't complete yet. A new simple method to synthesize cis-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene was invented in the process. The diamine forms a condensed heterocyclic compound after monoimidation, followed by acylation reaction. On the contrary, monoamides and diamides are produced from the same diamine. Hereafter, these diamides or new amide-esters will be candidates for the new reagents.

研究分野：農学

キーワード：キラル誘導体化試薬 官能基導入 9,10-ethanoanthracene 立体選択的ラジカル反応 遠隔位 ジアス
テレマー分離

1. 研究開始当初の背景

対象化合物に官能基導入する方法としては、これまで(1)化合物中の官能基(水酸基など)を手がかりに近接した部位に新たな官能基を導入する方法、(2)対象化合物中の官能基(水酸基など)を手がかりにラジカルを発生しうるテンプレートを結合させ遠隔位に新たな官能基を導入する方法が知られている。しかし、対象が鎖状で配座が固定しない場合、官能基導入の位置にばらつきが生じる。申請者らはこれまで誘導体化部位から離れた位置のキラル中心を解析するNMR試薬の研究をしてきた。本研究はその一環である。

2. 研究の目的

対象化合物の誘導体化部位から離れた位置にある炭素鎖にエナンチオ選択的に官能基を導入するための新しい方法論(新規遠隔位官能基導入法)の確立とその応用を目指した。本研究は(1)対象化合物を誘導体化することでその化合物の特定の遠隔部位に官能基を導入するテンプレート(遠隔位官能基化試薬)を創製すること、(2)その誘導体化試薬を用いモデル化合物の特定部位にエナンチオ選択的に官能基を導入する反応条件を検討すること、(3)生成比の異なるジアステレオマーあるいは構造異性物を効率的に分離精製すること、(4)誘導体から得られた目的物を効率的に分離・回収すること、さらに、(5)本法を合成困難な天然物の特定部位への官能基導入やアフィニティーラベル化試薬などの調製に応用することを目的とした。

3. 研究の方法

最初の対象化合物を誘導体化することでその化合物の特定の遠隔部位に官能基を導入するテンプレート(遠隔位官能基化試薬)の創製のため、屋根付きの骨格(9,10-ethanoanthracene)の11,12位にシス配置で誘導体化のための官能基と特定の位置でラジカルを発生する芳香族環を導入した化合物の創製を目指した。

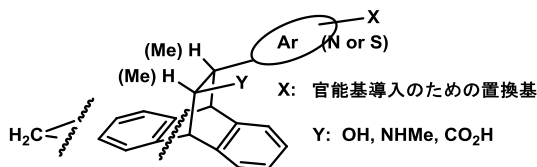


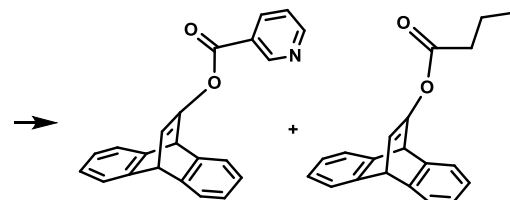
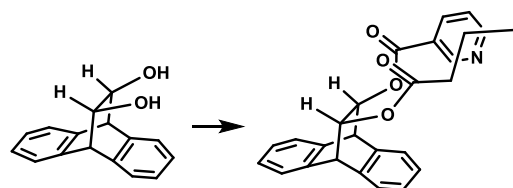
図1 新規遠隔位官能基導入試薬

4. 研究成果

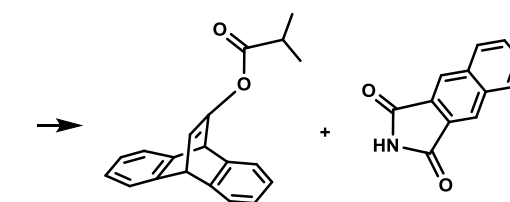
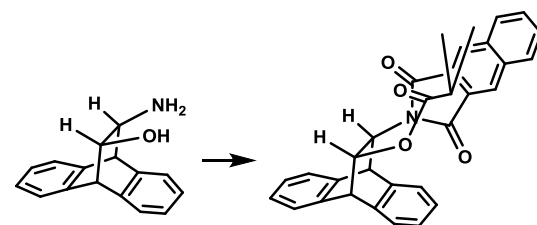
以下に示した化合物を調製したが、試薬の閉環反応、誘導体化反応中での脱離反応やエピメリ化反応の進行など、構造上の問題が明らかになった。これまでのところ、要件を満たす試薬は完成していない。その過程で簡便なルートでメソ体 *cis*-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene の大量合成を行った。本化合物は、キラル配位子の母骨格として有用である (*Tetrahedron*, **69**,

1687-1693 (2013))。

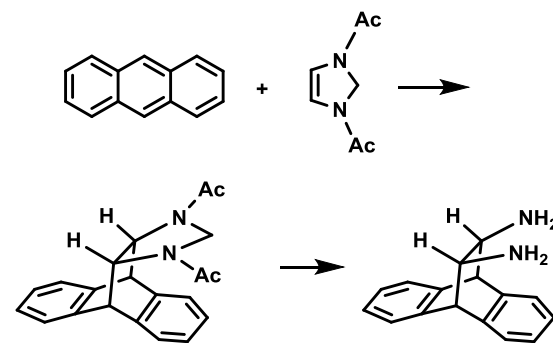
(1) メソ体 *cis*-11,12-diol を用いてジエステルを調製すると後処理中に脱離し、ビニルエステルができる。



(2) *cis*-12-amino-11-ol から 2,3-naphthalimide に導き、さらにエステル化すると脱離反応が進行する。



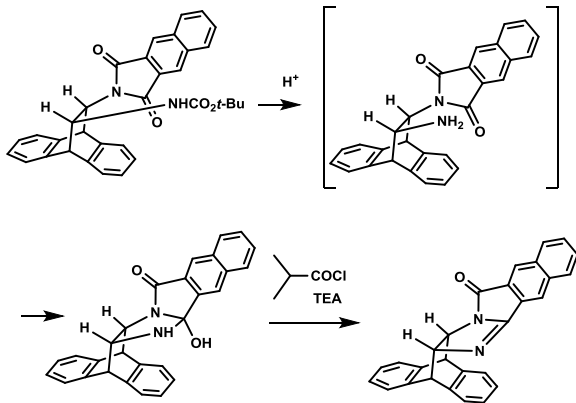
(3) メソ体 *cis*-11,12-diamine の簡便な合成ルートを見出した。



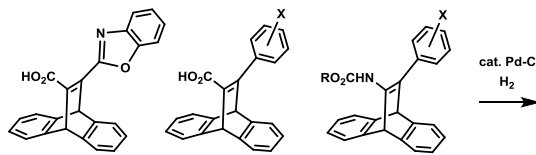
また、ナフタレンの9位にメチル基やメトキシ基を導入したラセミの誘導体も調製した。

(4) メソ体 *cis*-11,12-diamine を Boc で保護した後、2,3-naphthalimide に導いた。これ

を酸性条件で脱保護すると閉環物が得られ、さらにアシル化条件で脱水し縮合環ができた。



(5) 二重結合への接触水素添加反応による *cis* 体を調製するとカルボン酸誘導体では、容易にラセミ化する。



特に、ベンゾキサゾール誘導体では、接触水素添加後に素早くエピメリ化が進行する。

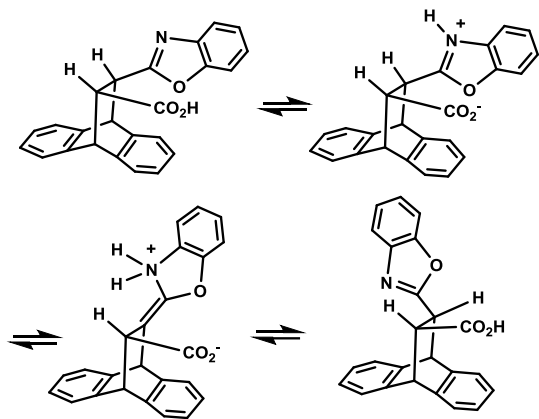
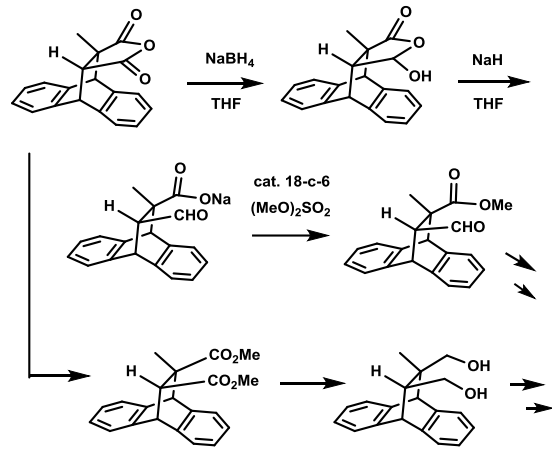
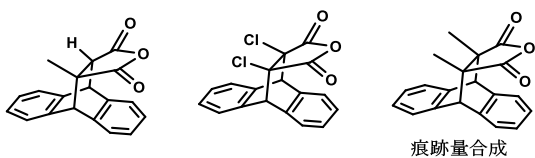


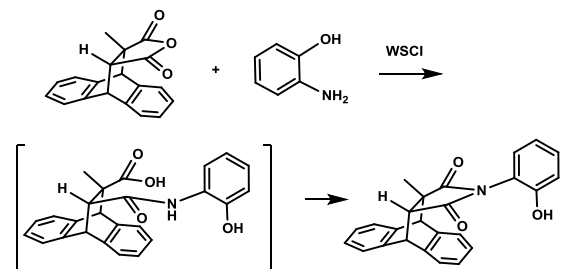
図 予想されるエピメリ化機構

(6) 以下の無水マレイン酸関連化合物とアントラセンとの付加物から試薬の調製を試みたが、十分な成果は得られていない。



(7) 4 置換誘導体の調製

シトラコン酸無水物と比較して 1,3-ジメチルマレイン酸無水物は、極端にディールス・アルダー反応が起こらなかった。そこで、シトラコン酸無水物とアントラセンとの付加物と *o*-アミノフェノール誘導体からベンゾキサゾールの調製を試みたが、イミドが優先的に生成した。

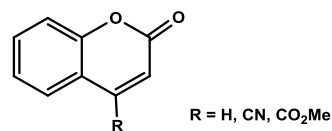


現在、フェノール性水酸基のメチル化後、カルボニル基の α 位のメチル化条件を検討中である。

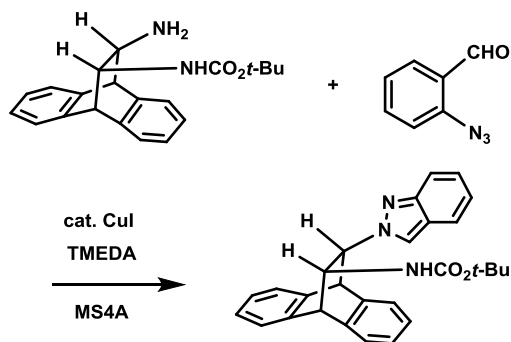
(8) シトラコン酸付加物のクルチウス転位は、重要な中間体を与えるが、これまでのところ成功していない。



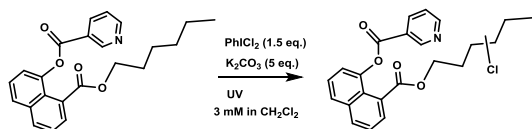
(9) クマリンおよび電子吸引基を導入したクマリン誘導体とアントラセンとのディールス・アルダー反応を試みたが、いまのところ目的物が得られていない。



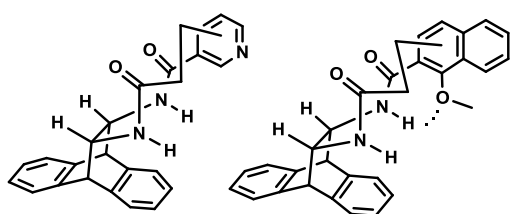
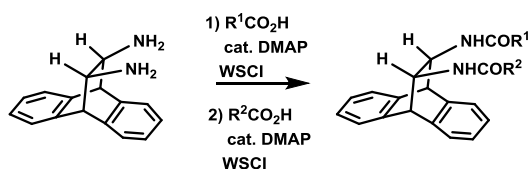
(10) メソ体 *cis*-11,12-diamine 誘導体の一方のアミノ基を複素環化する反応を検討してきたが、目的の反応中間体が得られた。



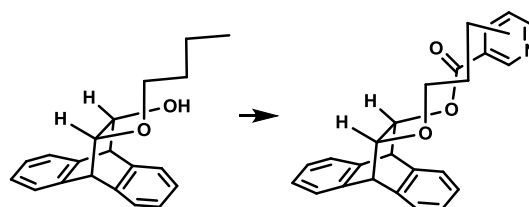
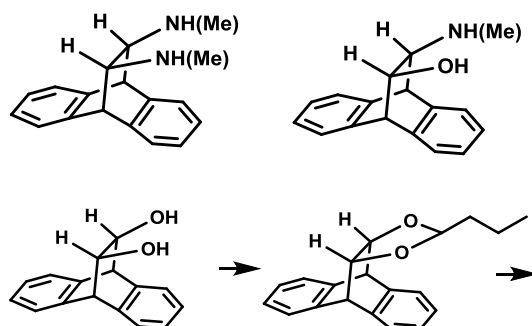
(11) 予備実験として、ナフタレン環の 1 位に hexyloxycarbonyl 基と 8 位に nicotinoyloxy 基を導入した基質と PhICl_2 (2 当量) の CH_2Cl_2 溶液に高圧水銀灯を照射し、光ラジカル反応を行った結果、アルコール側鎖部分が塩素化された生成物が複数得られ、選択性は認められなかった。



(12) メソ体 *cis*-11,12-diamine と炭ボン酸とのアミド化反応では、ジアミドが生成することが判明した。



今後アミド誘導体やエーテルとエステルの組合せについても検討する予定である。



特に、*cis*-11,12-diamine のモノ N-メチル体は、最初に芳香族カルボン酸と一級アミンとのアミドを調製後、さらに基質のカルボン酸とのアミドに導くことで、分子内で水素結合をした安定な誘導体となると予想される。

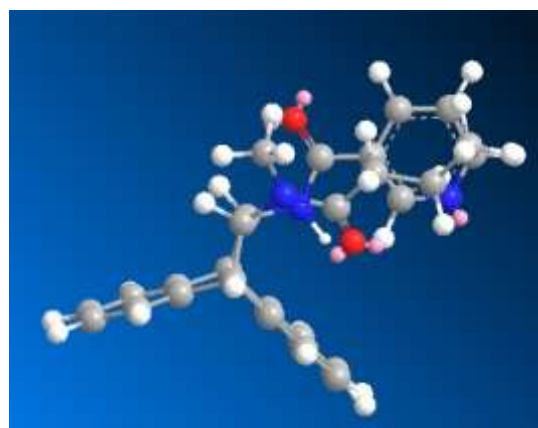
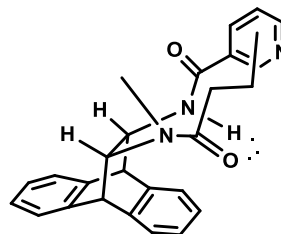


図 予想される安定配座

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 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福士 幸治 (FUKUSHI YUKIHARU)
北海道大学・大学院農学研究院・准教授

研究者番号：2566086

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：