

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 2 日現在

機関番号：32619

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460014

研究課題名(和文) エナンチオ選択的異性化を利用する光学活性炭素-窒素軸不斉アミンの合成

研究課題名(英文) Synthesis of optically active N-C axially chiral amines through enantioselective isomerization

研究代表者

北川 理 (kitagawa, osamu)

芝浦工業大学・工学部・教授

研究者番号：30214787

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：これまでほとんど報告されていなかった光学活性炭素-窒素軸不斉アミンを合成し、その構造特性を明らかにした。すなわち、炭素-窒素軸不斉環状アミンに対しプロトン酸を加えると、プロトン化アミンが生成し、不斉軸の回転速度が大きく向上する(回転障壁が顕著に低下する)ことを見いだした(プロトンアクセル)。一方、プロトン酸を加えると、電子密度が変化し不斉軸の回転速度が低下する(不斉軸の回転障壁が向上する)軸不斉アミンも開発した(プロトンブレーキ)。さらに、X線結晶構造解析やDFT計算を行なうことにより、プロトンアクセルならびにプロトンブレーキが生じるメカニズムも解明した。

研究成果の概要(英文)： We succeeded in the synthesis of optically active N-C axially chiral amines and found their notable structural property. The addition of protic acid to N-C axially chiral cyclic amine brought about significant increase in the rotation rate around the chiral axis due to the formation of the protonated amine (Proton accelerator). On the other hand, N-C axially chiral amines, which result in the decrease in the rotation rate around the chiral axis by the addition of protic acid, was also found (Proton brake). Furthermore, we elucidated the mechanism of Proton accelerator and Proton brake through X-ray crystal structural analysis and DFT calculation.

研究分野：有機化学

キーワード：軸不斉 アミン 回転障壁 プロトン酸 エナンチオマー 異性化

### 1. 研究開始当初の背景

私は20年ほど前より、炭素-窒素軸不斉化合物の合成と構造特性の解明について研究を行ってきた。開始当初はあまり注目されなかったが、最近になって多くの研究者がこの分野に参入し、活発な展開を見せている。一方、これまで報告されている炭素-窒素軸不斉化合物のほとんどがアミド型もしくは含窒素芳香族複素環型の化合物であり、炭素-窒素軸不斉アミンの報告例は極めて少ない。

### 2. 研究の目的

本研究は、種々の光学活性炭素-窒素軸不斉アミンの合成とそれらの構造特性の解明を目的とする。

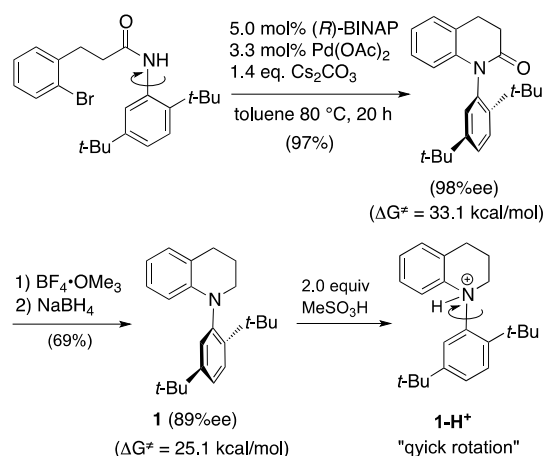
### 3. 研究の方法

不斉プロトン酸触媒を用いるエナンチオ選択的異性化、不斉触媒反応、さらには光学分割等を利用することにより、種々の光学活性炭素-窒素軸不斉アミンを合成する。さらに、合成した軸不斉アミンの回転障壁を算出し、構造(立体因子、混成、電子状態)と回転障壁の関係を明らかにする。また、その要因の解明も行なう。

### 4. 研究成果

#### 4-1. プロトンアクセセル分子の創製

以前報告した触媒的不斉分子内芳香族アミノ化反応を鍵反応として、光学活性炭素-窒素軸不斉環状アミン **1** [*N*-(2,5-di-*tert*-butyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline] を合成した (Scheme 1)。本軸不斉アミン **1** の回転障壁は 25 kcal/mol 程度であり、常温で放置すると ee が徐々に低下する。一方、**1** に 2 当量のメタンスルホン酸を添加したところ、不斉軸の回転速度が大幅に低下し、瞬時にラセミ化した。

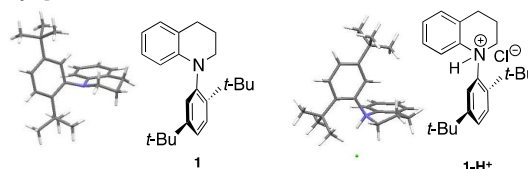


**Scheme 1.** Synthesis of optically active N-C axially chiral cyclic amine **1** and its structural property.

不斉軸の回転速度の向上(回転障壁の低下)は触媒量のメタンスルホン酸存在下でも観察されるが、酸の当量数に比例して回転速

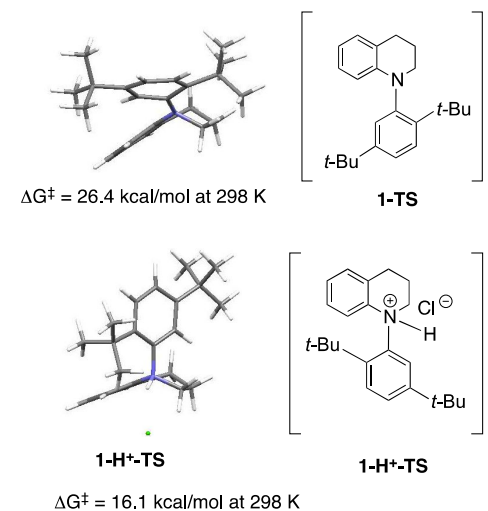
度も向上する。このように、メタンスルホン酸は不斉軸回転の際のアクセセルのような働きをしていると言える(プロトンアクセセル)。

引き続き、本プロトンアクセセルの要因を明らかにする目的で、X線結晶構造解析ならびにDFT計算による考察を行なった。まず、基底状態の最安定構造を Fig. 1 に示す。アミン **1** は X 線結晶構造であり、プロトン化アミン **1-H<sup>+</sup>** は DFT 計算により見積もられた最安定配座である。アミン **1** の窒素原子は sp<sup>2</sup> 混成と sp<sup>3</sup> 混成の間であるのに対し、プロトン化アミン **1-H<sup>+</sup>** の窒素原子は完全な sp<sup>3</sup> 混成である。



**Fig. 1.** X-Ray crystal structure of **1** and the most stable conformer of **1-H<sup>+</sup>** based on DFT calculation (The ground state structures of **1** and **1-H<sup>+</sup>**).

この混成の変化が遷移状態に大きな違いをもたらしている。Fig. 2 に DFT 計算によって導き出された遷移状態構造を示した。



**Fig. 2.** The transition state structures during the N-C bond rotation of **1** and **1-H<sup>+</sup>** evaluated by DFT calculation.

興味深い点は、不斉軸の回転様式が **1** と **1-H<sup>+</sup>** で正反対になることである。すなわち、**1** はオルト-*tert*-ブチル基がメチレン炭素側に倒れ込むようにして回転するのに対し、**1-H<sup>+</sup>** ではオルト-*tert*-ブチル基が芳香環炭素側に倒れ込む様式で回転する。**1** と **1-H<sup>+</sup>** の遷移状態構造 **1-TS** と **1-H<sup>+</sup>-TS** を見ると、**1-TS** では N-C 結合がエクアトリアル配向をとるのに対し、**1-H<sup>+</sup>-TS** ではアキシャルに配向している。エクアトリアル配向の **1-H<sup>+</sup>** では、オルト-*tert*-ブチル基が芳香環 C8-水素との立体反発を避けるように回転する。一方、アキシャル配向

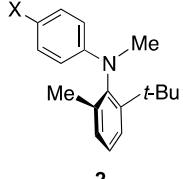
の  $1\text{-H}^+\text{-TS}$  では、回転の際に C8-水素との立体反発はさほど大きくならないために、オルト-*tert*-ブチル基は芳香環側より回転すると推定される。また、DFT 計算によりアミン **1** とプロトン化アミン  $1\text{-H}^+$  の回転障壁を見積もったところ、それぞれ 26.4 kcal/mol と 16.1 kcal/mol であり、 $1\text{-H}^+$  の回転障壁が大きく低下していることが支持された。

このように、プロトン酸の添加により、軸不斉環状アミンの不斉軸の回転速度が顕著に向上する（回転障壁が大きく低下すること）や、不斉軸の回転方向が逆転することなどを見いだした。さらに、この要因が窒素原子の混成の変化に起因することを明らかにした。

なお、当初予定していた不斉プロトン酸によるエナンチオ選択的異性化であるが、軸不斉アミンの回転障壁が低いため、再現性がとれず断念した。

#### 4-2. プロトンブレーキ分子の創製

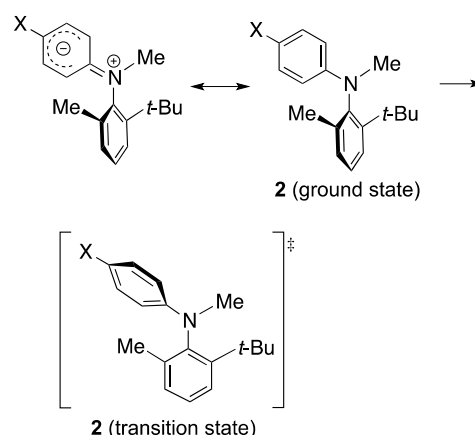
上記アミン **1** の回転障壁は低く、常温でも ee が徐々に低下するため、より安定な軸不斉アミンの創製を目指し検討を行なった。その結果、窒素上にパラ置換フェニル基を有する *N*-aryl-*N*-methyl-2-*tert*-butyl-6-methylaniline 誘導体 **2** を見いだした (Fig. 3)。興味深いことに、**2** の回転障壁はパラ位の置換基の電子効果に依存し、パラ位置換基の電子吸引性が高まるほど向上する（パラ位置換基の電子供与性が高まるほど回転障壁は低下する）。最も高い回転障壁を有するパラニトロ体 **2a** と最も低い回転障壁を有するパラアミノ体 **2f** の差は、4.6 kcal/mol であった。

	<b>2</b>	X	$\Delta G^\ddagger$ (kcal/mol)
	<b>2a</b>	NO <sub>2</sub>	29.4
	<b>2b</b>	CO <sub>2</sub> Et	28.2
	<b>2c</b>	Cl	26.7
	<b>2d</b>	H	26.5
	<b>2e</b>	Me	26.1
	<b>2f</b>	NH <sub>2</sub>	24.8

**Fig.3.** Rotational barriers of *N*-C axially chiral anilines **2** bearing various *para*-substituted phenyl groups.

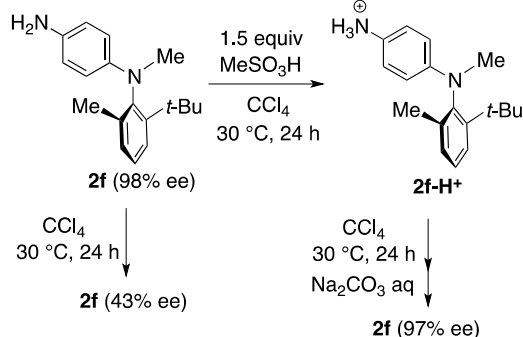
次に、回転障壁に及ぼす電子効果の要因を明らかにする目的で、X 線結晶構造解析と DFT 計算を行なった (Fig. 4)。その結果、基底状態ではパラ置換フェニル基面は窒素面 (N-Me 結合) にほぼ平行であり、窒素非共有電子対は主としてパラ置換フェニル基へ共鳴していることが判明した (窒素面に直交しているオルト-*tert*-ブチルフェニル基へは共鳴していない)。これに対し、不斉軸回転の際の遷移状態では、パラ置換フェニル基は窒素面 (N-Me 結合) から大きくねじれているという結果が得られた。これはオルト置換基との立体反発を緩和するためと考えられる。すなわち、遷移状態では、基底状態で生じていた窒素非共有電子対の共鳴安定化効果が消失することになる。パラ位置換基の電

子吸引性が高いほど消失する共鳴安定化エネルギーは大きくなり、回転障壁は向上することになる。



**Fig. 4.** The origin of the relationship between the rotational barriers and the electronic effect.

以上の知見を基に、パラアミノ体 **2f** にプロトン酸を添加すれば、アミノ基のプロトン化により電子吸引性のアンモニウム基が生じ、回転障壁が向上するのではないかと考えた。**2f** は四塩化炭素中 30 °C で 24 時間放置すると、ee が 98% から 43% へ大きく低下する。一方、1.5 当量のメタンスルホン酸を添加すると、同条件下放置しても ee に変化はほとんど見られなかった。



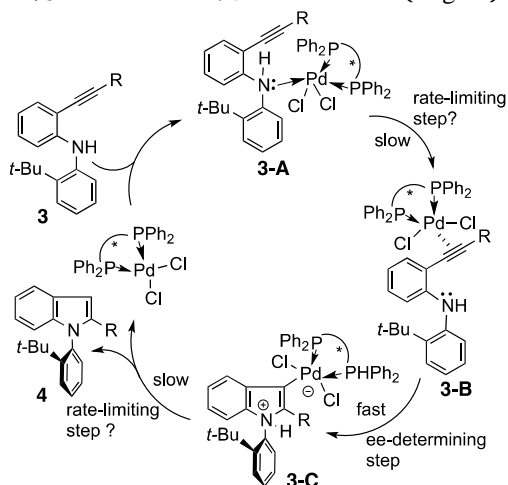
**Fig. 5.** The increase in the rotational barrier of **2f** by the addition of protic acid (Proton brake).

なお、プロトン化体の  $2f\text{-H}^+$  の回転障壁を実験的に求めることは困難であったので、DFT 計算により算出したところ  $2f\text{-H}^+$  の回転障壁は **2f** に比べ約 4 kcal/mol 向上しているという結果が得られた。このように、プロトン酸の添加により、不斉軸の回転速度が低下するという現象 (プロトンブレーキ) を見いだした。

#### 4-3. 関連研究

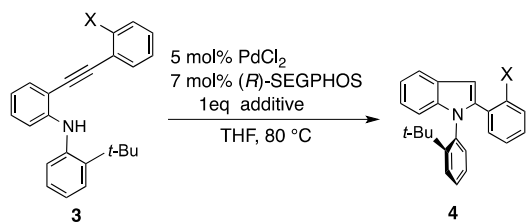
その他、炭素-窒素軸不斉関連の研究で、プロトン酸が関与した興味深い結果が得られている。すなわち、当研究室では以前、不斉 Pd 触媒の存在下オルトアルキニルアニリン **3** の 5-*endo*-ヒドロミノ環化を行なうと、炭素-窒素軸不斉インドール **4** がエナンチオ選択

的に得られることを見だしている (Fig. 6) .



**Fig. 6.** Catalytic enantioselective synthesis of N-C axially chiral indoles through chiral Pd-catalyzed 5-*endo*-hydroaminocyclization.

この反応をプロトン酸 (パラトルエンスルホン酸) の存在下行うと、反応の顕著な加速が観察された。プロトン酸はアニリン窒素をプロトン化し、アニリン窒素による Pd 原子への配位 (Fig. 6, 3-A) を阻害し、触媒活性の低下を防止している。これにより、種々の反応溶媒の使用が可能となり、エナンチオ選択性のさらなる向上も認められた (Scheme 2) .



Substrate	Additive	Time (h)	Yield (%)	ee (%)	
3a (R=H)	none	9	4a	12	-
3a (R=H)	<i>p</i> -TsOH	9	4a	99	73
3b (R=Br)	<i>p</i> -TsOH	23	4b	92	86

**Scheme 2.** Additive effect of protic acid in enantioselective N-C axially chiral indole synthesis.

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計3件)

Relationship between rotational barriers and structures in N-C axially chiral 3,4-dihydroquinoline-2-one and 3,4-dihydrobenzoquinoline-2-one. Suzuki, Y.; Takahashi, I.; Dobashi, Y.; Hasegawa, H.; Christian, R.; Kitagawa, O. *Tetrahedron Lett.* **56**, 1657-1662 (2015). 査読有り

<http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.11.004>.

The synthesis of optically active N-C axially chiral tetrahydroquinoline and its

response to an acid-accelerated molecular rotor. Suzuki, Y.; Kageyama, M.;

Morisawa, R.; Dobashi, Y.; Hasegawa, H.; Yokojima, S.; Kitagawa, O. *Chem. Commun.* **51**, 11229-11232 (2015). 査読有り

10.1039/c5cc03659c

Enantioselective synthesis of N-C axially chiral indoles through chiral palladium-catalyzed

5-*endo*-hydroaminocyclization. Morimoto, Y.; Shimizu, S.; Mokuya, A.; Ototake, N.; Kitagawa, O. *Tetrahedron* **72**, 5221-5229 (2016). 査読有り

<http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2015.05.001>.

[学会発表] (計6件)

炭素-窒素軸不斉テトラヒドロキノリンの触媒的不斉合成とプロトングリース分子への応用, 鈴木裕哉, 景山允人, 北川理, 第67回有機合成化学協会関東支部シンポジウム 2014年5月17日, 慶応義塾大学理工学部矢上キャンパス

炭素-窒素軸不斉ベンゾキノリノン誘導体の特異な立体構造と回転障壁, 鈴木裕哉, 高橋功, 長谷川弘, 北川理, 第58回日本薬学会関東支部大会, 2014年10月4日, 昭和薬科大学 (町田市) 発表者の鈴木裕哉 (修士2年生) が優秀口頭発表賞を受賞

炭素-窒素軸不斉環状アミンを利用したプロトングリース分子: 不斉軸回転機構の考察, 森澤龍一, 鈴木裕哉, 北川理, 長谷川弘, 横島智, モレキュラーキラリティー2015, 2015年6月12日, 早稲田大学 (東京)

炭素-窒素軸不斉アミンの創製と構造特性, 森澤龍一, 大林竜太, 滝本裕也, 北川理, 日本薬学会第136年会, 2016年3月28日, パシフィコ横浜

新規な炭素-窒素軸不斉アミンの合成と構造特性, 森澤龍一, 岩崎由美子, 北川理, 第60回日本薬学会関東支部大会, 2016年9月17日, 東京大学

新規炭素-窒素軸不斉アミンの創製と構造特性, 森澤龍一, 岩崎由美子, 北川理, 第72回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2016年11月27日, 新潟薬科大学新津東キャンパス

[その他]

ホームページ等

<http://www.sic.shibaura-it.ac.jp/~kitagawa/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

北川 理 (KITAGAWA OSAMU)

芝浦工業大学・工学部・教授

研究者番号：30214787

単独で行なった