

平成21年8月21日現在

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2006～2008

課題番号：18350023

研究課題名 (和文) キラル三員環ハロニウムの創製に基づく不斉合成

研究課題名 (英文) Asymmetric Synthesis Based on the Generation of Chiral Three-Membered Halonium

研究代表者

南方 聖司 (MINAKATA SATOSHI)

大阪大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号：90273599

研究成果の概要：三員環状のハロニウムイオンは、非常に活性な反応中間体である。アキラルなハロニウムイオンを経由する合成反応は古くから開発されており、数多くの反応が知られているが、キラルなハロニウムイオンの存在はこれまでに知られておらず、新しい不斉合成反応の機軸を生み出すと期待される。本研究では、キラルな三員環状ハロニウムイオンの創製とこれを経由する新しい不斉合成反応の開拓を検討し、光学活性なハロニウムとくにヨードニウム源を設計・合成し、これを活用する不斉誘起を達成した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	8,500,000	2,550,000	11,050,000
2007年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2008年度	3,100,000	930,000	4,030,000
年度			
年度			
総計	14,700,000	4,410,000	19,110,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：キラル環状ハロニウム、不斉合成、立体選択性

1. 研究開始当初の背景

ヘテロ小員環骨格は多くの天然物や生理活性物質中に含まれ、その特異な物理的・化学的性質のため生体内での作用機構において鍵となる挙動を示す。また、有機合成化学的にも重要なビルディングブロックとなることから、それらの構築法の研究は日進月歩の進展を続けている。さらに、付加価値のより高い光学活性なヘテロ小員環の合成研究も精力的になされており、とくに不斉エポキシ化・アジリジン化では高い光学収率が達成されつつある。一方、三員環状のハロニウムイオンも

同様のヘテロ小員環の範疇に位置づけられるが、この化学種は活性な反応中間体である。アキラルなハロニウムイオンを経由する合成反応は古くから開発されており数多くの反応が知られているが、キラルなハロニウムイオンの存在はこれまでに知られておらず、新しい不斉合成反応の機軸を生み出すと期待される。とくに、三員環ハロニウムイオンを経由するオレフィンへの付加反応はアンチ付加で進行することが知られており、オレフィンの立体化学が生成物の立体化学に反映される。従って、基本的な反応ではあるが非常に有用

であり、不斉反応へと展開することができればその応用範囲は非常に広く、有機合成化学における大きな進歩となると考える。このような観点から本研究では、キラルな三員環状ハロニウムイオンの創製とこれを経由する新しい不斉合成の開拓を目的として検討した。

我々はこれまでに、ヘテロ小員環の合成に焦点をあて、クロラミンTやニトリド錯体を N_1 ユニット源とし、オレフィンへの原子移動反応による新しいアジリジン化法の開発を目的とし、いくつかの基本的な方法論の開拓に成功している。このような研究背景を基盤とし、有機化学の中で最も馴染み深い化学種の一つであるハロニウムイオンに着目し、その光学活性化を創案した。

2. 研究の目的

これまでにキラルハロニウムイオンが存在したという証拠は提示されておらず、非常に独創性に富んだ提案である。不斉エポキシ化やアジリジン化が実現されていることから、活性化学種ではあるが同類の複素3員環状のハロニウムに対しても不斉誘起が十分に可能であると確信した。とくに、環状ヨードニウムイオンはハロゲン族の中でも、最も安定であり、環状構造を保持したまま次の反応が可能であることから、エナンチオのみならずジアステレオ選択性も完全に制御できる。

本研究では、まずヨウ素カチオンとして挙動する試剤のキラル環境場の制御を行い、続いて炭素-炭素二重結合の面選択による光学活性な環状ヨードニウムイオンの発生法の開発を検討する。さらに、この活性なキラル中間体を活用する選択的な開環反応による不斉合成へと展開する。我々は既に、アルケニルスルホンアミドと次亜ヨウ素酸 *tert*-ブチルとの反応により、ピロリジン誘導体が効率的しかも高立体選択的に合成できることを見出している。本反応は中間体として窒素上がヨウ素化されたアルケニルスルホンアミドが関与しており、つづく環状ハロニウムイオンを経由する環化反応で生成物に至ると考えている。そこで、ヨウ素カチオンとして作用するキラルな試剤の構築に、ルイス塩基点を有し、基質であるアルケンの配位場を確保した新規イミダゾリン系不斉配位子を設計した。本配位子は反応ポイントの近くに光学活性点を有しているため、選択性の誘起に対し効率的な反応場を提供できるだけでなく、フェニル基により遮蔽された配位ポケットを備えているため不斉誘起に適している。また、不斉配位子上の活性水素の存在により、ヨウ素-窒素結合の形成が容易である。

3. 研究の方法

(1) キラル分子の合成戦略

オージプロモベンゼンを出発原料としてカルボキシル基を導入し、シアノ基に変換した後、鈴木カップリングにより二つのアリール基を導入した。鈴木カップリングを利用することにより種々の置換基をもつアリール基の導入を自由自在に行うことができた。最後にシアノ基とジアミンとの反応でイミダゾリン環を構築した。

また、より対称性の高いキラル分子として鎖状のイミドユニットをもつキラルハロニウム源となりうる分子の設計と合成を検討した。

(2) キラル分子とヨードニウムイオン源との反応

合成したキラル分子とヨードニウムを供給する試薬との反応により、活性なヨウ化物あるいはヨードニウムの発生を確認し、分光学的なキャラクタリゼーションを行った。合成したキラルヨード化合物に対して単純なオレフィンを作用させ、キラル環状ヨードニウムイオンの発生をUVやNMR等を用いて確認した。また、分子軌道計算を駆使し遷移状態の幾何学的・エネルギー的な情報を収集することにより、より最適な配位子の分子設計を行った。

(3) 触媒的不斉合成法の構築

本系を触媒反応へと展開した。サこの反応ではヨウ素源とキラル分子との反応が鍵となる。従って、ヨウ素源とアルケンとの直接的な反応、即ち無触媒反応を回避するためにこれらの試剤を徐々に系内に添加する等の工夫を施し、触媒サイクルを完成させた。

4. 研究成果

(1) 当初の計画であるキラルハロニウムを創製する光学活性源として新規にデザインしたキラルイミダゾリンの合成を検討する前に、単純な(アキラルな)イミダゾリンがヨウ素源との反応で、目的の反応のメディエーターとなりうるかを確認した。その結果、ヨウ素源である *t*-BuOI とイミダゾリンが反応し複雑化することが判明した。そこで、ヨウ素源を *N*-ヨードスクシンイミド (NIS) にかえて、これ自体をキラルルイス酸で活性化させることにより、キラルヨードニウムの発生を検討した。まず、金属ルイス酸として、塩化アルミニウム、過塩素酸マグネシウム、トリフルオロメタンスルホン酸マグネシウム、トリフルオロメタンスルホン酸亜鉛、トリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム、およびトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウムなどをシクロヘキセンへのヨードエステル化(シクロヘキセンとフェニルエ

チルアルコールとの反応)に用いたところ、トリフルオロメタンスルホン酸亜鉛が効果的に作用することを明らかにした。そこで、この反応に対して、ビスオキサゾリン系を中心として種々のキラル配位子を添加したが、この時点では不斉誘起はみられなかった。一方で、ヨードニウムすなわち I^+ そのものをキラルルイス塩基に配位させる(とりこませる)ことによるキラルヨードニウム源の創製を目指し、光学活性なピリジンビスオキサゾリンにテトラフルオロホウ酸銀を加え、続いてヨウ素を作用させることにより、比較的安定な錯体を合成することに成功した。

(2)キラルハロニウムを創製する光学活性源として新規にデザインしたキラルイミダゾリンおよびオキサゾリンの合成を行い、キラルな環状ヨードニウムを経由する不斉反応の構築を目指した。

① イミダゾリン系およびキラルオキサゾリン系分子の合成

ヨードニウムを供給する分子によってヨウ素原子が交換できる官能基をもつ分子としてイミダゾリンとアミド(*p*-トルエンスルホンアミド)を設計し、不斉環境を有する分子として、それぞれの化合物の合成を達成した。

② キラル分子とヨードニウムイオン源との反応

合成したキラル分子とヨードニウムを供給する試薬(*N*-ヨードスクシンイミドあるいは次亜ヨウ素酸 *tert*-ブチル)との反応により、活性なヨウ化物あるいはヨードニウムの発生を確認し、分光学的手法(1H NMRを主に活用)により、キャラクタリゼーションを行った。

③ 不斉合成の検討

キラルヨード化合物に化学量論量のアミド部位をもつオレフィンを作用させ、分子内環化に基づく不斉合成を種々検討したが、目的の光学活性化合物を合成することができなかった。そこで、新たに効果的な遮蔽基をもつ分子を設計し、分子軌道計算に基づく、遷移状態などの計算を検討した。

(3)キラルハロニウムを創製する光学活性源としてデザインし、合成したキラルイミダゾリンおよびキラルオキサゾリンでは、満足できる効率が得られなかった。これは、反応系内で形成されるキラルなヨードニウム塩が安定でないことが原因であると考えた。そこで、ヘテロ原子(酸素)によるその安定化を期待して二座型でヨードニウムを捕捉するキラルな配位子およびイミド窒素にヨウ素が置換したキラル分子を設計し、環状ヨードニウムを経由する不斉反応の構築を目指した。

① キラル分子の合成

ヨードニウムを供給する分子によってヨウ素原子が交換できる官能基をもつ分子としてオキサゾリンとフェノール性水酸基を併せもつ分子を設計し、その合成に成功した。また、窒素原子で共有結合を形成させ、第一級アルコールでその安定化を図るキラル分子を入手容易なアミノ酸から合成することができた。また、キラルビスフェノールを有する鎖状イミドを合成した。

② キラル分子とヨードニウムイオン源との反応

合成したキラル分子とヨードニウムを供給する試薬(*N*-ヨードスクシンイミドあるいは次亜ヨウ素酸 *tert*-ブチル)との反応により、活性なヨウ化物あるいはヨードニウムの発生を分光学的に確認できた。

③ 不斉合成の検討

キラルヨード化合物に化学量論量のアミド部位をもつオレフィンを作用させ、分子内環化に基づく不斉合成を検討し、光学活性化合物の合成を図ったところ、ある程度の不斉誘起が認められた。

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17件)

- ① Satoshi Minakata, Utilization of N-X Bonds in The Synthesis of N-Heterocycles, *Acc. Chem. Res.*, **42**, 1172-1182 (2009). 査読有
- ② Ryoji Tsuruoka, Toshiki Nagamachi, Yuta Murakami, Mitsuo Komatsu, Satoshi Minakata, Aziridination of C_{60} with Simple Amides and Catalytic Rearrangement of the Aziridinofullerenes to Azafulleroids, *J. Org. Chem.*, **74**, 1691-1697 (2009). 査読有
- ③ Satoshi Minakata, Mitsuo Komatsu, Organic Reaction on Silica in Water, *Chem. Rev.*, **109**, 711-724 (2009). 査読有
- ④ Satoshi Minakata, Yuta Murakami, Masamitsu Satake, Ikumasa Hidaka, Yuriko Okada and Mitsuo Komatsu, Asymmetric Recognition and Sequential Ring Opening of 2-Substituted-*N*-Nosylaziridines with $(DHQD)_2AQN$ and $TMSNu$, *Org. Biomol. Chem.*, **7**, 641-643 (2009). 査読有

- ⑤ Satoshi Minakata, Yuta Murakami, Ryoji Tsuruoka, Shinsuke Kitanaka, Mitsuo Komatsu, Catalytic Aziridination of Electron-Deficient Olefins with *N*-Chloro-*N*-sodiocarbamate and Application of This Novel Method to Asymmetric Synthesis, *Chem. Commun.*, 6363-6365 (2008). 査読有
- ⑥ Satoshi Minakata, Ryoji Tsuruoka, Mitsuo Komatsu, Inclusion of C₆₀ into MCM-41 by Solvophobic Nature, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 1536-1537 (2008). 査読有
- ⑦ Satoshi Minakata, Hiroshi Inada, Mitsuo Komatsu, Hirotake Kajii, Yutaka Ohmori, Manabu Tsumura, Kiyoyuki Namura, Novel Fluorescent Aluminum Complexes Based on *N*-Hydroxy-3,6-diaryl-4-phenyl-2-pyridone Ligands *Chem. Lett.*, 248-249 (2008). 査読有
- ⑧ Satoshi Minakata, Ryoji Tsuruoka, Toshiki Nagamachi, Mitsuo Komatsu, Ionic Introduction of an N₁ Unit to C₆₀ and Unique Rearrangement of Aziridinofullerene, *Chem. Commun.*, 323-325 (2008). 査読有
- ⑨ Satoshi Minakata, Yoshinobu Morino, Toshihiro Ide, Yoji Oderaotoshi, Mitsuo Komatsu, *Chem. Commun.*, 3279-3281 (2007). 査読有
- ⑩ Satoshi Minakata, Shouta Moriwaki, Hiroshi Inada, Mitsuo Komatsu, Kajii Hirotake, Yutaka Ohmori, Manabu Tsumura, Kiyoyuki Namura, Synthesis and Spectroscopic Properties of New Fluorescent 3,6-Diaryl-4-phenyl-2-pyridone Derivatives, *Chem. Lett.*, 1014-1015 (2007). 査読有
- ⑪ Satoshi Minakata, Seishi Ohashi, Yusuke Amano, Yoji Oderaotoshi, Mitsuo Komatsu, Three-Component Coupling of a Silylene, Aldehydes and Electron-Deficient Acetylenes via 1,3-Dipolar Cycloaddition *Synthesis*, 2481-2484 (2007). 査読有
- ⑫ Yoji Oderaotoshi, Hiroyuki Miyata, Satoshi Minakata, Mitsuo Komatsu, Synthesis of Octahydropyrrolo[3,2-*c*]pyridine Derivatives by the Catalytic Asymmetric Intramolecular Cycloaddition of Azomethine Ylides, *Heterocycles*, **68**, 2465-2469 (2006). 査読有
- ⑬ Satoshi Minakata, Takahiro Hotta, Yoji Oderaotoshi, Mitsuo Komatsu, Ring Opening and Expansion of Aziridines in a Silica-Water Reaction Medium, *J. Org. Chem.*, **71**, 7471-7472 (2006). 査読有
- ⑭ Yoshinobu Morino, Ikumasa Hidaka, Yoji Oderaotoshi, Mitsuo Komatsu, Satoshi Minakata, Electrophilic Cyclization of *N*-Alkenylamides Using a Chloramine-T/I₂ System, *Tetrahedron*, **62**, 12247-12251 (2006). 査読有
- ⑮ Satoshi Minakata, Yukihiro Kasano, Hirofumi Ota, Yoji Oderaotoshi, Mitsuo Komatsu, 1,6-Stannatropic Strategy: Effective Generation and Cyclization of 1,5-Dipoles from *o*-Stannylmethylated Thioanilides or Phenyl Isothiocyanates, *Org. Lett.*, **8**, 3693-3695 (2006). 査読有
- ⑯ Satoshi Minakata, Yoshinobu Morino, Yoji Oderaotoshi, Mitsuo Komatsu, Practical and Convenient Synthesis of *N*-Heterocycles: Stereoselective Cyclization of *N*-Alkenylamides with *t*-BuOI under Neutral Conditions, *Org. Lett.*, **8**, 3335-3337 (2006). 査読有
- ⑰ Satoshi Minakata, Yoshinobu Morino, Yoji Oderaotoshi, Mitsuo Komatsu, Novel Aziridination of Olefins: Direct Synthesis from Sulfonamides Using *t*-BuOI, *Chem. Commun.*, 3337-3339 (2006). 査読有

[学会発表] (計5件)

- ① 南方聖司、*N*・ハロアミド類による電子不足オレフィンの触媒的アジリジン化とその不斉合成への応用、第35回有機典型元素化学討論会、平成20年12月12日～13日、首都大学東京
- ② 南方聖司、*N*・クロロ・*N*・ソジオカルバマートを窒素源とする電子不足オレフィンの触媒的アジリジン化とその不斉合成への応用、第38回複素環化学討論会、平成20年11月21日～23日、広島県民文化センターふくやま
- ③ 南方聖司、*t*-BuOIを用いる不飽和アルコールへの常圧二酸化炭素固定、第11回ヨウ素学会シンポジウム、平成20年11月7日、千葉大学
- ④ 南方聖司、*t*-BuOIを用いるアリルアルコールとCO₂からの環状カーボネート合成、日本化学会第88春季年会、平成20年3月27日、立教大学
- ⑤ 南方聖司、*t*-BuOIを活用するアミドとオレフィンからの新規オキサゾリン合成、第10回ヨウ素学会シンポジウム、平成19年11月16日、千葉大学

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

○取得状況（計0件）

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

南方 聖司 (MINAKATA SATOSHI)
大阪大学・大学院工学研究科・准教授
研究者番号：90273599

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者