

平成 21 年 4 月 6 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18590018
 研究課題名 (和文) 触媒的不斉芳香族アミノ化反応を利用する光学活性窒素化合物の効率的合成
 研究課題名 (英文) Efficient Synthesis of Optically Active Nitrogen-containing Compounds Using Catalytic Asymmetric Aromatic Amination
 研究代表者
 北川 理 (KITAGAWA OSAMU)
 芝浦工業大学・工学部・准教授
 研究者番号：30214787

研究成果の概要：触媒的不斉芳香族アミノ化反応 (触媒的不斉 Buchwald-Hartwig amination) を利用して炭素-窒素不斉軸を有する種々のアトロプ異性アニリド誘導体を高エナンチオ選択的に合成した。また、アトロプ異性アニリド生成物をキラル分子として用いる不斉反応の開発にも成功した。さらに、触媒的不斉 N-アリル化反応を利用したメソ型ジアミン誘導体の触媒的不斉非対称化も見いだした。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	1,200,000	0	1,200,000
2007 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	690,000	4,190,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：化学系薬学

キーワード：アミノ化, 不斉触媒, 光学活性, 軸不斉, アトロプ異性, ジアミン

1. 研究開始当初の背景

芳香族アミノ化反応は遷移金属触媒 (主に Pd, Cu) 存在下, 窒素求核剤 (アミンやアミドアニオン) と芳香族ハロゲン化物から芳香族アミンやアミド誘導体を直接合成する反応である。芳香族アミンやアミド骨格は数多くの医薬品や農薬の部分構造であり, これら骨格を触媒的に直接合成可能な当該反応は, 実験室レベルのみならずプロセス合成においても汎用されている。また最近, 遷移金属触媒上の配位子によりその触媒活性が劇的に向上することも見いだされており, 学術面からも大きな興味を持たれている。このため,

芳香族アミノ化反応は国内外の多くの大学や企業等で研究されており, 例えば 2006 年においては, 当該反応に関して約 100 報近い論文が報告されている。

一方, 最も活発に研究が行われている反応の一つにも関わらず, 芳香族アミノ化反応の不斉反応への展開に関しては, これまで全く報告されていなかった。

2. 研究の目的

本研究は, 不斉 Pd 触媒を用いて芳香族アミノ化反応を行なうことにより, 炭素-窒素軸不斉化合物や光学活性ジアミン誘導体を

エナンチオ選択的に合成することを目的に行なうものである。また、得られた光学活性含窒素生成物を用いて、不斉反応の開発や生理活性化合物の合成も行なう。

3. 研究の方法

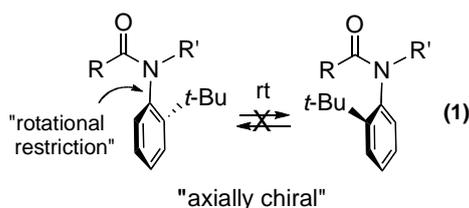
アキラルな含窒素化合物 (NH 型 *ortho-tert*-ブチルアニリドやメソ型ジアミン誘導体) に対し、種々の不斉配位子で修飾した Pd 触媒を用いて芳香族アミノ化反応 (Buchwald-Hartwig アミノ化反応) を行ない、炭素-窒素軸不斉化合物や光学活性ジアミン誘導体をエナンチオ選択的に合成する。この際、不斉ホスフィン配位子、塩基、溶媒等反応条件を詳細に検討することにより、エナンチオ選択性の向上を目指す。

さらに、得られた炭素-窒素軸不斉化合物や光学活性ジアミン誘導体を用いた不斉反応を開発する (不斉エノラト化学への展開)。また、不斉反応により得られた生成物を利用して中枢神経系作動薬の候補化合物を合成する。

4. 研究成果

1) 触媒的不斉分子間芳香族アミノ化反応を利用する軸不斉アニリドの高エナンチオ選択的合成と不斉反応への応用

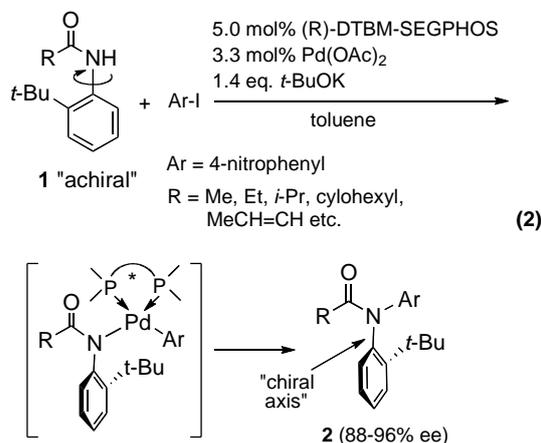
ortho-tert-ブチルアニリド誘導体は窒素-芳香環単結合の回転束縛に基づく安定なアトロプ異性化合物である。当該アニリドは炭素-窒素軸不斉軸を有するユニークな立体構造を有するもの、光学活性体の効率的な合成法が知られていなかったために、不斉反応へ利用することはできなかった (式 1)。



研究代表者は当該アニリドの構造の新規性とキラル分子としての潜在性に着目し、以前より光学活性アニリドの合成を検討してきた。これまではキラルプール法により合成を行っていたが、今回は未だ報告例のない不斉触媒反応を利用する合成法について検討を行なった。

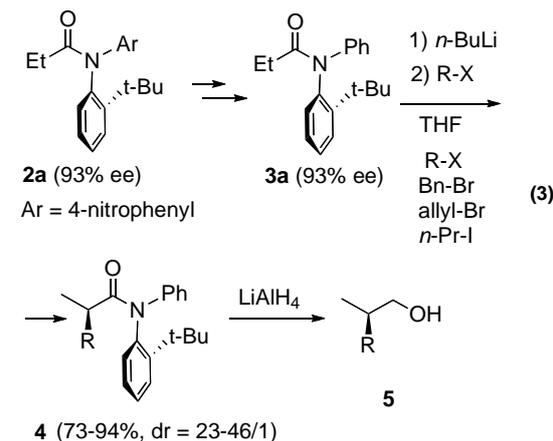
すなわち、アキラルな NH 型 *ortho-tert*-ブチルアニリド **1** に対し、不斉 Pd 触媒存在下、芳香族アミノ化 (N-Ar 化) 反応を行なうことにより、光学活性軸不斉アニリド **2** が得られるものと考えた。不斉配位子、芳香族ハロゲン化物、塩基、溶媒等を詳細に検討した結果、(R)-DTBM-SEGPHOS-Pd(OAc)₂ 触媒と *tert*-BuOK (塩基) の存在下、パラヨードニト

ロベンゼンを用いて **1** の芳香族アミノ化反応を行なうと、軸不斉アニリド **2** が高いエナンチオ選択性で得られることを見いだした (式 2)。本反応は種々の基質に適用可能であり、いずれも高い不斉収率 (88-96% ee) でアニリド **2** を与えた。本反応は芳香族アミノ化反応の最初の不斉触媒化を実現したものであり、また、炭素-窒素軸不斉化合物の最初の実用的触媒的不斉合成法を提供するものである。



なお、本研究がきっかけとなり、その後他のグループによっても類似の軸不斉アニリド誘導体の触媒的不斉合成が相次いで報告されている。

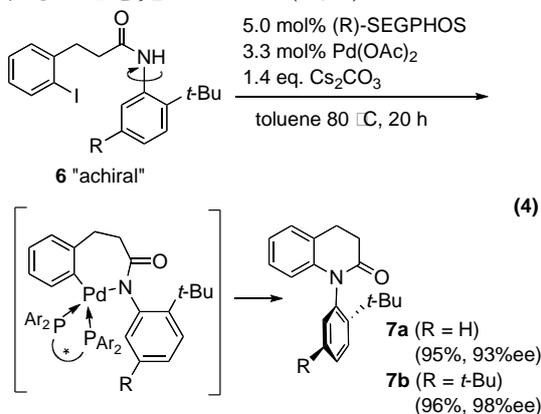
さらに、N-パラニトロフェニルアニリド **2a** を N-フェニル体 **3a** に変換後、*n*-BuLi を用いてエノラトを調製し、種々のハロゲン化アルキルとの反応を行なったところ、 α -アルキル化生成物 **4** が高ジアステレオ選択的 (dr = 23-46/1) に生成した (式 3)。このように軸不斉アニリドが有用なキラル分子となり得ることも明らかにした。



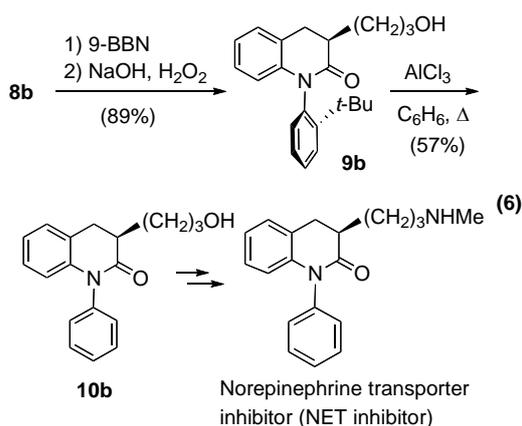
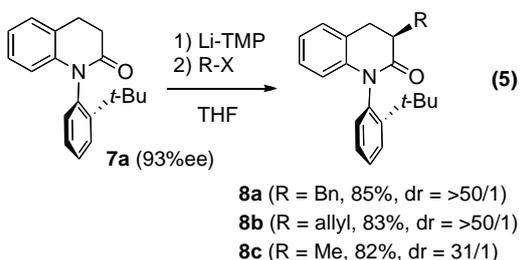
2) 触媒的不斉分子内芳香族アミノ化反応を利用する軸不斉ラクタムの高エナンチオ選択的合成と不斉反応への応用

先に述べた触媒的不斉芳香族アミノ化反応を分子内反応へ適用し、光学活性軸不斉ラクタムの合成を検討した。すなわち、分子内

にヨードフェニル基を有するアキラルな NH 型 *ortho-tert*-ブチルアニリド **6** に対し, (R)-SEGPHOS-Pd(OAc)₂ 触媒存在下, 分子内芳香族アミノ化反応を行なうと, 軸不斉ラクタム **7** が高エナンチオ選択的 (93-98% ee) に得られることを見いだした (式 4).



得られた軸不斉ラクタム **7a** より調製したラクタムエノラートに対し, 種々のハロゲン化アルキルを作用させたところ, α -アルキル置換ラクタム **8a-c** が高ジアステレオ選択的 (dr = 31/1 - >50/1) に得られた (式 5). また, α -アシル体 **8b** は式 6 に従って, ノルエピネフリントランスポーター阻害剤の合成中間体 **10b** へ効率的に変換可能である.

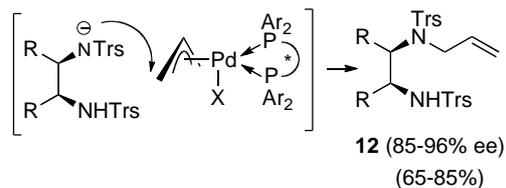
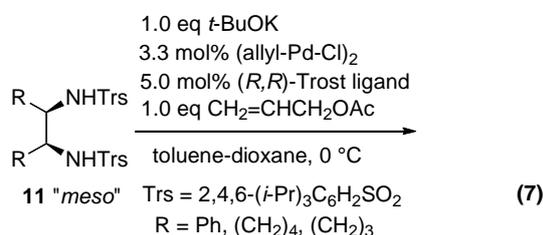


3) 触媒的不斉 N-アリル化反応を利用するメソ型ジアミン誘導体の触媒的不斉非対称化反応とその合成化学的応用

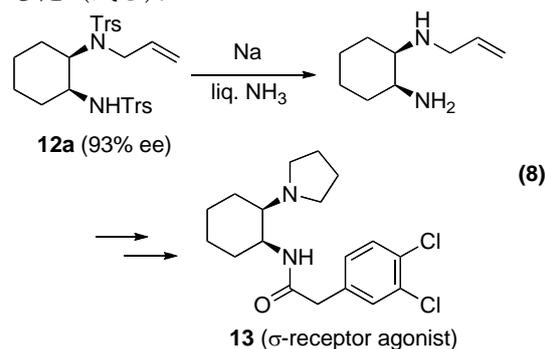
メソ型ジオールの不斉非対称化は, 不斉触媒反応を用いる方法を含め, これまで数多く

の反応例が知られている. これに対し, メソ型ジアミン誘導体の不斉非対称化は量論反応を含めてもこれまで全く報告されていなかった. 研究代表者は, 当初触媒の不斉芳香族アミノ化反応を利用してメソ型ジアミン誘導体の触媒的不斉非対称化を試みたものの, 不斉誘起以前に反応そのものが効率的に進行しなかった.

そこで他の反応を検討した結果, π -アリール-Pd 触媒を用いる N-アリル化反応を利用することにより良好な結果を得た. すなわち, メソ型ジアミンのビストリシルアミド **11** (Trs = 2,4,6-tri-isopropylbenzenesulfonyl) に対し, (R,R)-Troost-ligand-(allyl-PdCl)₂ 触媒存在下, 酢酸アリルを用いて N-モノアリル化反応を行なうと, 不斉非対称化生成物 **12** が高エナンチオ選択的 (85-96% ee) に得られことを見いだした (式 7).



さらに, 不斉非対称化ジアミド **12a** を用いて σ -レセプターアゴニスト **13** の合成に成功した (式 8).



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 4 件)

- ① Stereoselective Synthesis of Separable Amide Rotamers using π -allyl-Pd catalyst and their thermodynamic behavior. N. Ototake, T. Taguchi, O. Kitagawa *Tetrahedron Lett.* **49**, 5458-5460 (2008). 査読有り

- ② Catalytic Enantioselective Synthesis of Key Intermediates for NET Inhibitors Using Atropisomeric Lactam Chemistry. O. Kitagawa, D. Kurihara, H. Tanabe, T. Taguchi *Tetrahedron Lett.* **49**, 471-474 (2008). 査読有り, Cover Figure Articleに選定
- ③ Highly Enantioselective Synthesis of Atropisomeric Anilide Derivatives through Catalytic Asymmetric N-Arylation: Conformational Analysis and Application to Asymmetric Enolate Chemistry. O. Kitagawa, M. Yoshikawa, H. Tanabe, T. Morita, M. Takahashi, Y. Dobashi, T. Taguchi. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 12923-12931 (2006). 査読有り
- ④ Catalytic Asymmetric Desymmetrization of meso-Diamide derivatives through Enantioselective N-Allylation Using Chiral π -Allyl Pd Catalyst: Improvement and Reversal of the Enantioselectivity. O. Kitagawa, S. Matsuo, K. Yotsumoto, T. Taguchi *J. Org. Chem.* **71**, 2524-2527 (2006). 査読有り

[学会発表] (計9件)

- ① 乙武信敬, 北川 理, 田口武夫 室温でも分離可能なアミド配座異性体の立体選択的合成とその熱力学的挙動 第94回有機合成シンポジウム、2008年11月、東京
- ② 乙武信敬, 鈴木一也, 北川 理, 田口武夫 分離可能なアミド配座異性体の立体選択的合成とその熱力学的性質 第128回日本薬学会年会、2008年3月、横浜
- ③ 栗原大輔, 渋谷太一, 北川 理, 田口武夫 α -アルキル置換アトロプ異性ラクタムの高選択的なジアステレオダイバージェント合成 第128回日本薬学会年会、2008年3月、横浜
- ④ O. Kitagawa, H. Tanabe, T. Taguchi, Highly Enantioselective Synthesis of Atropisomeric Lactams through Catalytic Asymmetric Buchwald-Hartwig Amination. 234th ACS National Meeting and Exposition, August 2007, Boston (USA)
- ⑤ 栗原大輔, 田辺 載, 北川 理, 田口武夫 光学活性アトロプ異性ラクタムの触媒的不斉合成と不斉エノラート化学への応用 第33回反応と合成の進歩シンポジウム、2007年11月、長崎
- ⑥ 田辺 載, 北川 理, 田口武夫 光学活性アトロプ異性ラクタムを用いるジアステレオ選択的 α -アルキル化反応第127回日本薬学会年会、2007年3月、富山
- ⑦ 田辺 載, 栗原大輔, 北川 理, 田口武夫 アトロプ異性ラクタムの触媒的不斉合成: SEGPHOS 配位子によるエナンチオ選択性の向上 第127回日本薬学会年会、2007年3月、富山
- ⑧ 田辺 載, 吉川昌敏, 森田知史, 北川 理, 田口武夫 光学活性アトロプ異性アニリド誘導体の立体配座解析と不斉エノラート化学への応用, 第32回反応と合成の進歩シンポジウム、2006年12月、広島
- ⑨ 田辺 載, 吉川昌敏, 森田知史, 北川 理, 田口武夫 光学活性アトロプ異性アニリドおよびラクタム類を用いる高立体選択的 α -アルキル化反応, 第51回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2006年5月、さいたま

[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・応用化学科・准教授

研究者番号: 30214787

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし