

平成21年 4月21日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2007～2008

課題番号：19750029

研究課題名 (和文) 窒素原子の不斉化学研究・構築法開発と合成反応への展開

研究課題名 (英文) The Study of Nitrogen Chirality: Development of Preparative Method and Application to Organic Synthesis.

研究代表者

田山 英治 (TAYAMA EIJI)

新潟大学・自然科学系・准教授

研究者番号：90372474

研究成果の概要：窒素上に不斉中心を有するラセミ体四級アンモニウム塩に、光学活性ピナフトールを作用させることで1：1複合体形成を行い、これを利用して四級アンモニウム塩の光学分割を行った。続いて Stevens 及び Sommelet-Hauser 転位に適用したところ、窒素原子上のキラリティーが炭素原子上に不斉転写され、相当する  $\alpha$ -ベンジル、 $\alpha$ -アリアルアミノ酸誘導体がエナンチオ選択的に得られることがわかった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	3,000,000	0	3,000,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
総計	3,500,000	150,000	3,650,000

研究分野：合成有機化学

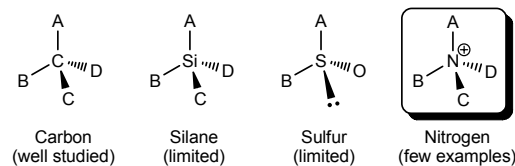
科研費の分科・細目：基礎科学・有機化学

キーワード：合成化学, 分子認識, 有機化学

## 1. 研究開始当初の背景

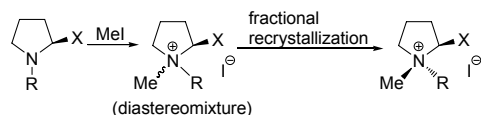
有機合成化学の発展に伴い、炭素原子上に不斉を持つ有機化合物は、様々な触媒と手法を用いることで高立体選択的に合成することが可能となった。この不斉合成の著しい進歩は「炭素原子の不斉制御の成功」であり、今日ではほぼ完璧なエナンチオ選択性で制御することが求められている。一方、他のヘテロ原子を不斉中心とする有機化合物、例えば硫黄 (S)、珪素 (Si)、窒素 (N) などの原子を不斉中心とする光学活性化合物の合成法は炭素原子に比べると限られており、特に、

窒素 (N) 原子を不斉中心とする化合物の合成例は極めて少ない。

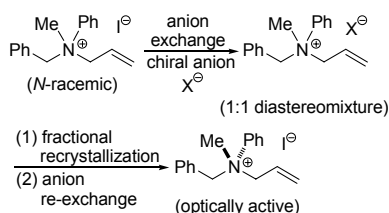


例えば四級アンモニウム塩は炭素と同様に置換基を四つ有するため、窒素原子上に不

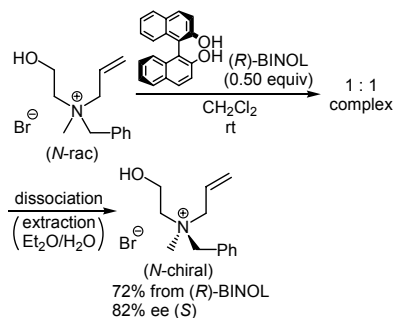
斉を有する光学活性化合物を合成することは可能である。しかし、これまで報告された合成例は、三級アミンの窒素原子隣接に存在する炭素の不斉を利用してジアステレオ選択的四級化反応を行い、得られたジアステレオマー混合物を分別再結晶して調製する手法が主であった。そのため合成可能な化合物が必然的にアミノ酸誘導體、特にプロリン誘導體に限られるという欠点を有していた。



一方、四級アンモニウム塩のアニオン部位を光学活性な化合物に交換して 1 : 1 ジアステレオマー混合物へと変換、続いて分別再結晶を行い、最後に適当なハライドに再アニオン交換して合成する手法が Pope らによって 1899 年に報告されている。この手法は基質に対して一般性が高いと思われるが、この報告以降、進展が見られない。

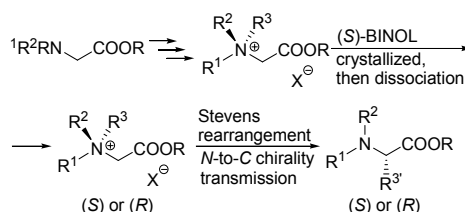


この背景の下、近年、当研究グループでは四級アンモニウム塩とフェノールは複合体を形成するという過去の研究例に基づき、光学活性フェノール (*R*)-あるいは (*S*)-BINOL を分割剤として用いれば、ラセミ体四級アンモニウム塩の光学分割が可能になると考えた。実際に実験を行ったところ、窒素原子上にキラリティーを有する *N*-キラル光学活性四級アンモニウム塩が良好なエナンチオ選択性で得られることがわかり、窒素原子上の立体化学を決定することにも成功した。



## 2. 研究の目的

研究代表者のこれまでの成果を活かし、「窒素原子の不斉化学」として更なる研究領域を開拓するため、アミノ酸誘導體から分子内にエステル部位を有する四級アンモニウム塩を調製し、その光学分割について検討を行うことにした。得られた *N*-キラル四級アンモニウム塩の Stevens 転位反応を行うことで窒素-炭素間の不斉転写を行い、相当する  $\alpha$ -アミノ酸誘導體がエナンチオ選択的に得られるかについて研究を開始した。



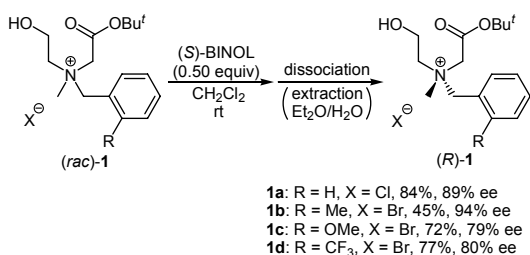
## 3. 研究の方法

四つの置換基がそれぞれ異なる四級アンモニウム塩を調製し、ジクロロメタンあるいはエタノール等の溶媒に溶かす。ここに 0.5 等量の光学活性 BINOL を作用させることで 1 : 1 複合体をジアステレオ選択的に生成させ、系中で結晶化させる。複合体結晶をろ過により単離して光学分割を行い、続いてエーテル-水で処理することで複合体を解離させる。 *N*-キラル四級アンモニウム塩を水相から単離し、光学純度を光学異性体分離カラムを用いた高速液体クロマトグラフィー分析 (HPLC) により決定する。窒素原子上の立体化学は 1 : 1 複合体の X 線結晶構造解析により決定する。望ましい光学純度で *N*-キラル四級アンモニウム塩が得られたならば、水酸化カリウム・カリウムブトキシドなどの安価な塩基で処理し、窒素-炭素間の不斉転写を利用した不斉 [1,2] Stevens 転位反応を行う。

## 4. 研究成果

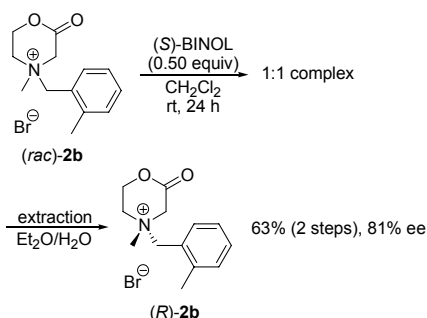
(1) Stevens 転位反応に適用可能な四級アンモニウム塩 **1** の光学分割

分子内にエステル部位を有する *N*-ラセミ四級アンモニウム塩 **1** を調製し、光学活性ビナフトールである (*S*)-BINOL との複合体形成を利用した光学分割を試みた。芳香環上の置換基やカウンターアニオンについて検討した結果、四級アンモニウム塩 **1a**~**1d** について光学分割が成功し、高いエナンチオ選択性で目的とする *N*-キラル四級アンモニウム塩 (*R*)-**1** が得られることがわかった。



一方、これまでの研究の流れから、四級アンモニウム塩の光学分割を成功させるためには分子内に水酸基を導入し、光学活性ピナフトール (BINOL) との水素結合を利用する必要があると考えていた。しかし、水酸基を有しない環状四級アンモニウム塩 **2b** を用いた場合にも (S)-BINOL と複合体を形成し、複合体解離後に *N*-キラル四級アンモニウム塩 (**R**)-**2b** が得られ、光学分割に成功したという興味深い知見が得られた。

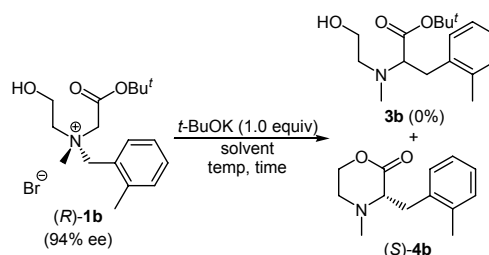
この水酸基を有しない四級アンモニウム塩の光学分割について一般性を高めることができれば、窒素原子の不斉についての研究が飛躍的に進展するものと考えられ、今後更なる検討を行う予定である。



## (2) *N*-キラル四級アンモニウム塩 (**R**)-**1** の不斉 [1,2] Stevens 転位

*N*-キラル四級アンモニウム塩 (**R**)-**1b** (94% ee) を基質として用いた [1,2] Stevens 転位を行い、原料と生成物の光学純度を比較することで、窒素-炭素間に如何なる不斉転写が見られるか研究を行った。アルゴン雰囲気下、(**R**)-**1b** の THF 溶液を -20 °C に冷却し、カリウム *tert*-ブトキシドの THF 溶液 1.0 当量を加えて反応を行った (entry 1)。その結果、当初予想した転位体 **3b** は全く得られず、分子内環化反応により生成する転位体 (**S**)-**4b** のみが収率 41%、48% ee (不斉転写率 51%) で得られた。収率と不斉転写率の向上のため反応溶媒と温度について検討を行ったところ、ジクロロメタンを主溶媒として反応を行うと、若干収率と不斉転写率が向上し (entries 2, 3)、アセトニトリルを主溶媒として -30 °C で反応を行うと、収率 62%、60% ee (不斉転写率 64%) と更に向上が見られた (entry 4)。しかし反応温度を -40 °C まで下げ

ると、不斉転写率は 71% にまで向上するものの反応の進行が遅く、15 時間反応を行っても収率は 22% に留まった (entry 5)。いずれの場合も非環化体 **3b** の生成は確認できず、本反応条件下では速やかに環化反応が進行することがわかった。

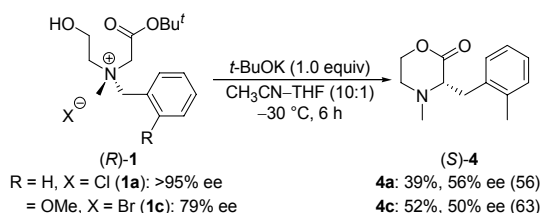


entry	solvent	temp, time	yield <sup>a</sup>	ee <sup>b</sup>
1	THF	-20 °C, 6 h	41%	48% (51) <sup>c</sup>
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -THF (10:1)	-20 °C, 6 h	55%	52% (55) <sup>c</sup>
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -THF (10:1)	-30 °C, 6 h	57%	55% (59) <sup>c</sup>
4	CH <sub>3</sub> CN-THF (10:1)	-30 °C, 6 h	62%	60% (64) <sup>c</sup>
5	CH <sub>3</sub> CN-THF (10:1)	-40 °C, 15 h	22%	67% (71) <sup>c</sup>

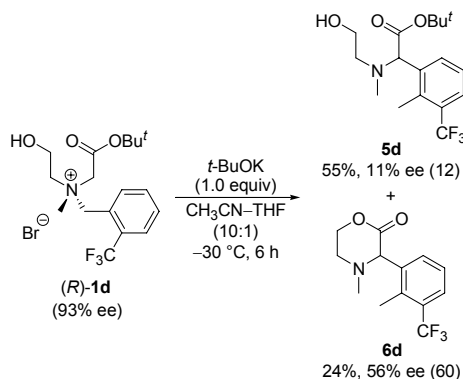
<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by HPLC analysis.

<sup>c</sup> Rate of *N*-to-*C* chirality transmission.

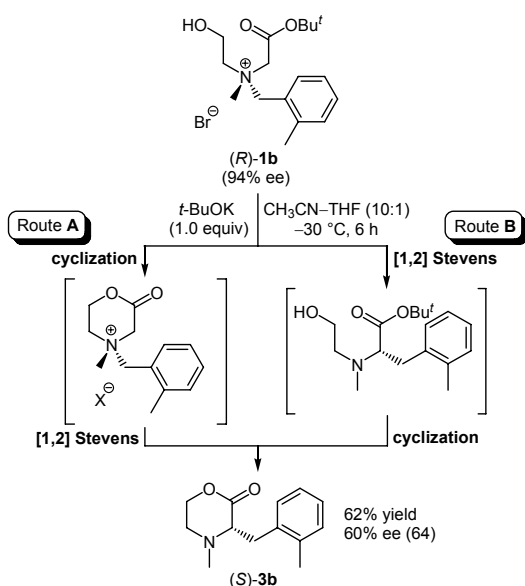
ここで得られた知見を基に、他三種類の *N*-キラル四級アンモニウム塩 (**R**)-**1a**, **1c**, **1d** についても反応を行った。(**R**)-**1a** と **1c** については [1,2] Stevens 転位反応が主として進行し、(**R**)-**1b** とほぼ同様の不斉転写率で転位体 (**S**)-**4** が得られた。



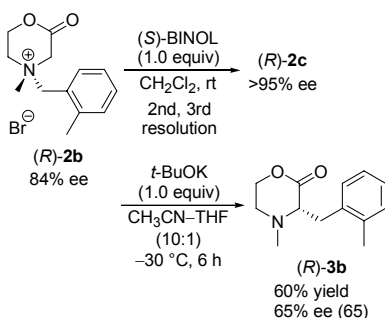
一方、芳香環のオルト位にトリフルオロメチル基を有する基質 (**R**)-**1d** を用いた場合には、主として Sommelet-Hauser 転位が進行し、非環化転位体 **5d** が収率 55%、不斉転写率 12%、環化転位体 **6d** が収率 24%、不斉転写率 60% で得られることがわかり、Sommelet-Hauser 転位が進行しやすい基質を用いた場合には生成物が複雑になることがわかった。



これまでの転位反応の結果では、生成物が主に環化体で得られていることから、以下に示すような二通りの反応経路が考えられる。**(R)-1b** を例にとると、一つはまず分子内環化反応が先に起こり環状四級アンモニウム塩が系中で発生、続いて転位反応によって**(S)-3b** が生成する経路 (**Route A**)、もう一つは転位反応が先に起こり、その後分子内環化により**(S)-3b** を生じる経路 (**Route B**) である。いずれの経路が明らかにするため、光学活性環状四級アンモニウム塩 **(R)-2b** の [1,2] Stevens 転位を行い、その収率と不斉転写率を **(R)-1b** の転位結果と比較することにした。



光学分割を数回繰り返すことで光学活性環状四級アンモニウム塩 **(R)-2b** の光学純度を上げた後、**(R)-1b** と同様の反応条件で [1,2] Stevens 転位反応を行った。その結果、相当する転位体 **(S)-3b** が収率 60%、不斉転写率 65% で得られた。



この結果を、非環状四級アンモニウム塩 **(R)-1b** の転位結果と比較すると、非環化体 **(R)-1b** と環化体 **(R)-2b**、いずれの場合もほぼ同程度の収率と不斉転写率 (収率約 60%、不斉転写率約 65%) で転位体 **(S)-3b** を与えることが明らかとなった。この実験結果から

非環化体 **(R)-1b** の反応では **Route A** の経路、すなわち分子内環化反応が先に起こり、その後転位することで生成物 **(S)-3b** の立体選択性が発現していることが示唆される。これはベンジル型置換基が窒素-炭素結合開裂によりラジカル中間体となった後、六員環に対して同一平面上で転位反応が進行し、その結果、約 65% の率で窒素-炭素間の不斉転写が起こっていると考えられる。この結果は、過去に報告されている五員環プロリン由来の四級アンモニウム塩と同様の傾向であることから十分に納得でき、矛盾の無い結果である。

## 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 1 件)

- ① 田山 英治, 織原 希和子, 木村 浩, New Synthetic Routes to Optically Active  $\alpha$ -Quaternary  $\alpha$ -Aryl Amino Acid Derivatives via the Diastereoselective Stevens and Sommelet-Hauser Rearrangements *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2008, 6, 3673–3680. 平成 20 年(2008 年), 査読有

[学会発表] (計 1 件)

- ①織原 希和子, 田山 英治 Sommelet-Hauser 転位による  $\alpha$ -アリアル四級アミノ酸の不斉合成 第 54 回(2007)新潟シンポジウム 口頭発表(C19)

[その他]

研究代表者ホームページ

<http://www3.ocn.ne.jp/~etayama/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

田山 英治 (TAYAMA EIJI)

新潟大学・自然科学系・准教授

研究者番号：90372474