

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 2月9日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21550105

研究課題名（和文） プロペラ型キラルアミン触媒の創出と不斉反応場の構築

研究課題名（英文） Development of Optically Active Amine Catalysts with a Propeller-like Chirality for Asymmetric Synthesis

研究代表者

入江 亮（IRIE RYO）

熊本大学・大学院自然科学研究科・教授

研究者番号：70243889

研究成果の概要（和文）：

光学活性なアミンを触媒とする新たな不斉環化異性化反応を開発し、フラン環やピラン環を含む有用なキラルな軸不斉ヘテロビアリアル化合物の効率合成に成功した。また、塩基触媒を用いる転位反応を利用して、特異な生理活性を示すと期待される新規カルバ糖の合成法の開発を行った。さらに、配位性官能基を導入したキラルな第3級アミンを三脚型四座配位子として、金属中心性不斉を有する光学活性な遷移金属錯体の合成を達成した。

研究成果の概要（英文）：

New asymmetric cycloisomerization reactions catalyzed by chiral amines have been developed to produce useful optically active furan- and pyran-containing heterobiaryl compounds with axial chirality. Novel chiral carbasugars, which would exhibit unique bioactivities, were also synthesized by using base-catalyzed rearrangement of endoperoxide. Furthermore, unprecedented optically active transition metal complexes with chirality at metal were prepared from a chiral tripodal tetradentate ligand based on tertially amine bearing three different coordination groups.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：有機化学・合成化学・不斉合成・有機触媒・キラル配位子・遷移金属触媒・金属中心性不斉・キラルアミン

1. 研究開始当初の背景

アミン類は、窒素原子上の非共有電子対を足掛かりとして、ブレンステッド塩基や求核触媒、さらにはエナミンサイクル触媒として古くから多様な物質変換反応に活用されてきた。近年では、光学活性なアミンを用いるエナンチオ選択的反応への応用展開が進

み、近年飛躍的に発展を続ける不斉有機触媒研究の一翼を担っている。しかし、なお解決すべき課題が山積している。触媒量の低減や従来にない不斉反応場の開拓に向けて、新しい発想に基づくキラルアミン触媒の創出が強く求められる。既に優れたキラルアミン触媒の合成が報告されているが、それら

のほとんどはアミノ酸やアルカロイドなどの天然物由来である。これら汎用キラルプールに頼らず、独自の合成経路により目的の反応場に応じたキラルアミン触媒を創製することは、新たな不斉合成反応の領域を開拓するうえで有効かつ強力な戦略である。

2. 研究の目的

本研究に着手する前までに、著者らは光学活性な2,6-*trans*-1,2,6-三置換ピペリジン誘導体 **1** を触媒とするメソ型環状酸無水物の不斉加メタノール分解（不斉非対称化）を達成し報告した (*Synlett* **2007**, 1569)。興味深いことに、本触媒は既存のキラル第3級アミン触媒よりも触媒活性が格段に高い。さらに、窒素原子上の3個の置換基がプロペラ型キラリティーを誘起している知見も得られており (*J. Organomet. Chem.* **2007**, 645)、これが触媒の不斉誘起と密接に関連していることが強く示唆された。そこで、これらの研究成果を踏まえて、本研究ではさらに高活性・高選択的な光学活性キヌクリジン触媒の創製を行い、従来にない新しい不斉有機触媒反応を開発することを目的とした。研究期間は3年とし、以下の達成目標を設定した。

- (1) 光学活性な2,6-*trans*置換ピペリジン骨格の自在合成ルートを開発
- (2) プロペラ型キラリティーと不斉誘起との相関を解明
- (3) プロペラ型キラルアミンを用いる不斉塩基・求核触媒およびレドックス触媒反応を開発

3. 研究の方法

有機合成技術を駆使して、標的化合物の合成および新規不斉反応の開発を行った。生成物の精製は、再結晶およびシリカゲルクロマトグラフィーにより行った。得られた新規化合物については、構造を¹Hおよび¹³C NMR、IR、HRMSなど、各種スペクトルを総合的に解析して決定した。光学活性な化合物のエナンチオ過剰率は、キラルカラムを用いるHPLC分析やキラルシフト試薬を用いる¹H NMR解析により測定した。絶対配置は、単結晶X線構造解析を用いて決定した。

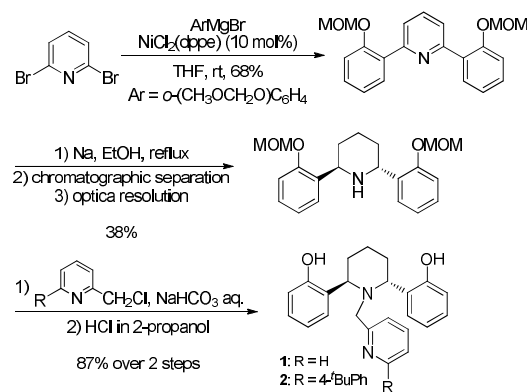
4. 研究成果

研究期間内に、目的としていたキヌクリジン誘導体の合成には至らなかったが、キラルなピペリジン誘導体の不斉合成について、いくつか興味ある知見を得ることができた。

(1) キラルアミン **1** の効率的合成法の開発

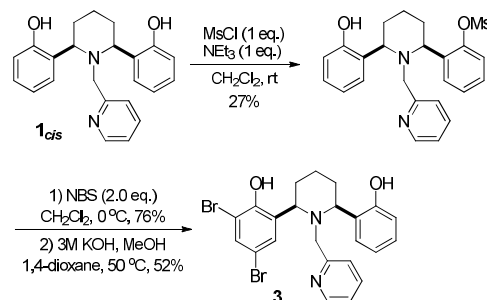
市販の2,6-ジブロモピペリジンを出発原料として、光学活性な2,6-*trans*-1,2,6-三置換ピペリジン誘導体 **1** の効率的な合成ルートを確認することができた (Scheme 1)。2,6-ジブロモピペリジンを熊田-玉尾カップリングにより、2

および6位に水酸基を保護した *o*-ヒドロキシフェニル基を導入した。次いで、金属ナトリウムを用いてピリジン環の還元を行い、得られたピペリジン誘導体の *trans* 体と *cis* 体をシリカゲルクロマトグラフィーで容易に分離することができた。*trans* 体については、ジベンゾイル酒石酸を用いることにより、効率的に光学分割することができた。次いで、脱保護と還元的アミノ化反応を利用するピペリジン窒素原子へのピリジルメチル基の導入を行い、**1** および **2** の合成を完了した。



Scheme 1. キラルアミン**1**および**2**の不斉合成

一方、メソ体である2,6-*cis*二置換ピペリジン誘導体の2位と6位の置換基を非等価にすることにより、キラル配位子およびキラルアミン触媒としての利用展開を検討した (Scheme 2)。**1**_{*cis*}の非対称化反応と光学分割を行うことにより、新たなキラル2,6-*cis*-1,2,6-三置換ピペリジン誘導体 **3** の合成に成功した。光学活性体の有用性については明らかにすることができなかったが、ラセミ体を支持配位子する各種金属錯体の合成を達成した。



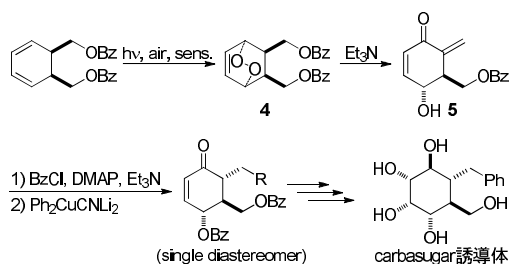
Scheme 2. 2,6-*cis*置換ピペリジン**3**のラセミ合成

(2) キラルなアミン触媒を用いる不斉合成反応の開発

得られた各種キラルアミンを触媒として、不斉転位反応や不斉環化異性化反応を検討したが、当初期待していた成果を研究期間内にあげることができなかった。しかしながら、それぞれの反応の開発の過程で、今後高い発展性が見込まれる興味深い成果が得られた。

① 不斉転位反応

シクロヘキサジエンから容易に得られるエンドペルオキシドに塩基を作用させると、4-ヒドロキシシクロヘキサエン-2-オンへの転位反応が起こることが知られている (Kornblum–DeLaMare 転位)。そこで、キラル塩基 **1** を触媒として、メソ型エンドペルオキシド **4** からキラルヒドロキシエノン **5** への転位反応の立体化学制御 (不斉非対称化) を検討した。しかしながら、**1** の触媒活性と不斉誘起能は共に不十分であった。



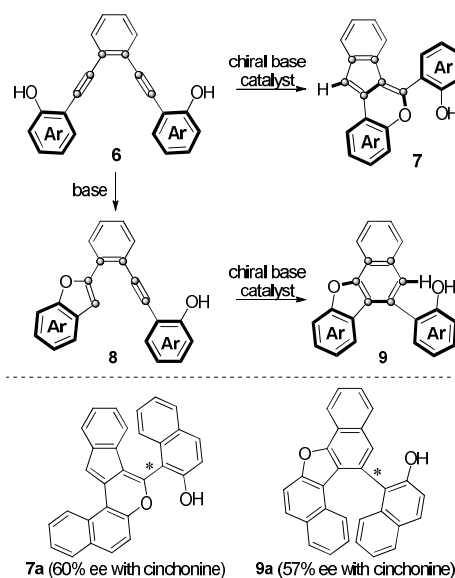
Scheme 3. 新規交差共役ジエノン創製と新奇カルバ糖合成への展開

上記の検討の過程で、**4** をトリエチルアミンで処理すると、転位反応に引き続いてベンゾイル基のβ脱離が起こり、高収率で新規エンド-エキソ交差共役ジエノン **5** が得られることを見出した (Scheme 3)。**5** は、ラセミ体ではあるものの、2つの不斉炭素と官能基導入・変換が容易な二重結合とカルボニル基を有しており、合成中間体として非常に有用である。それを実証するために、まず**5**の水酸基をエステル基で保護した基質に対して、各種の高次有機銅試薬 ($R_2CuCNLi_2$) を用いるエキソ二重結合への高位置かつ立体選択的1,4-付加反応を開発した。また、得られた付加体から新規カルバ糖 (カルバアロース) のラセミ合成にも成功した。さらに、同様な方法で、光学活性なカルバマンノースの合成にも成功した。本研究により、従来にない生理活性化合物の創製に向けて、有用な知見が得られたと考えている。

② 不斉環化異性化反応

アルケン末端に2-ナフトール部位を有する *o*-フェニレンジイン基質 **6** の環化異性化反応を基盤とする、ヘテロビアリアル構造を有するオキサ擬アズレン誘導体 **7** および正宗-Bergman 環化体 **9** の新規合成法の開発に成功した (Scheme 4)。さらに、各種キラル塩基触媒を用いて **6** から **7** への不斉環化異性化反応について検討した結果、室温下クロロホルム中でシンコニンを用いて反応を行うと、光学活性なオキサ擬アズレン **7a** が中程度のエナンチオ選択性 (60% ee) で得られることを明らかにした。また、**6** をアセトニトリル中、炭酸カリウムを作用させて得られるナフトフラン **8** を同様な条件下で反応させると、軸不斉ヘテロビアリアル構造をもつキ

ラルな **9a** がやはり光学活性体 (57% ee) として得られることも見出した。

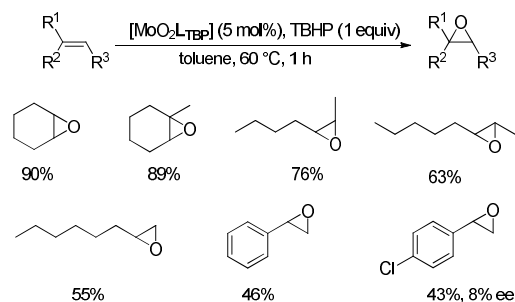


Scheme 4. キラル塩基触媒を用いる不斉環化反応の開発

キラルなヘテロビアリアル化合物は、優れた不斉配位子や光電子材料のコンポーネントとして魅力的である。これらキラル化合物の軸性キラリティーを制御する優れたエナンチオ選択的合成技術として、不斉クロスカップリング反応、不斉環化付加反応、不斉環化異性化反応などが開発されている。本研究で見出された不斉環化異性化反応は、さらに多様なヘテロビアリアル誘導体の創出に向けて、非常に有用な方法になると期待される。

(3) キラル配位子としての活用

キラルアミンをレドックス触媒とする高エナンチオ選択的な不斉合成反応の開発には至っていないが、キラル配位子としての活用を検討した結果、**2** の *cis*-ジオキソモリブデン錯体がオレフィンのエポキシ化の良好な触媒であることを見出した (Scheme 5)。



Scheme 5. **2** のジアニオン (L_{TBP}) を支持配位子とする *cis*-ジオキソモリブデン錯体 $[MoO_2-L_{TBP}]$ を触媒とするエポキシ化反応の開発

一方、モリブデン錯体の構造についても、興味深い知見が得られた。X線構造解析により、**1** から合成したモリブデン錯体 $[MoO_2L]$ の2つのフェノラト基が互いに *trans* に配置

され、金属中心性不斉をもたない構造をとることを明らかにした (Figure 1, *achiral-at-metal*)。このため、この錯体はこれは、同じ配位子から調製したチタン錯体は、ピペリジン環のイソ型コンホメーションによる構造規制により1つのフェノラト基がエクソトリアル、もう一方がアピカル位に配置されるため、金属中心性不斉をもつこととは対照的である (*chiral-at-metal*)。cis-ジオキソモリブデン錯体では、このような配位子によるジオメトリーの規制より、オキソ基が配位窒素原子と向き合うように配置させるトランス影響がより強く働くことを明らかにすることができた。

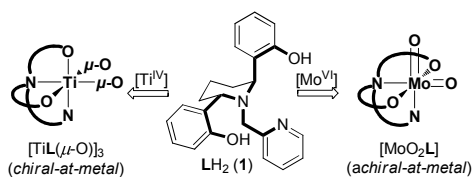
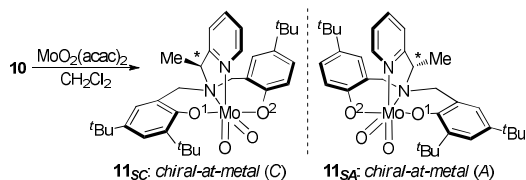


Figure 1. 1のジアニオン (L) を支持配位子とするチタンおよびモリブデン錯体の構造

以上の知見に基づき、第三級窒素原子に互いに異なる配位性官能基を導入した {A[∧](N[∧]B)[∧]C} 型の三脚型四座配位子 **10** を合成し、これを用いて cis-ジオキソモリブデン錯体の構築を行った。予想通り、**10** は **1** と同様なジオメトリーでモリブデン中心に配位し、その結果、中心性不斉を有する錯体が2種類のジアステレオマーの混合物として得られた (Scheme 6)。



Scheme 6. キラルなモリブデン錯体 **11_{Sc}** および **11_{SA}** の合成

これらの錯体は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって容易に分離することができた。X線構造解析により、先にカラムから溶出した錯体 **11_{SA}** は不斉中心金属の絶対配置が *Anticlockwise* であることを明らかにした (Figure 2)。後から溶出した錯体については、¹H NMR と HR-ESI-TOF-MS 測定による解析の結果を基に、中心金属の絶対配置が *Clockwise* のジアステレオマー **11_{Sc}** であると推定している。興味深いことに、錯体 **11_{SA}**

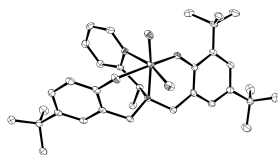
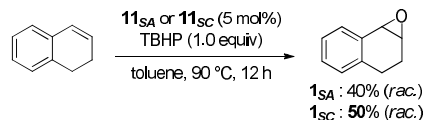


Figure 2. **11_{SA}** の X 線構造

および **11_{Sc}** をそれぞれ溶液状態で 90 °C まで加熱しても、**11_{SA}** から **11_{Sc}** または **11_{Sc}** から **11_{SA}** へのエピ化はまったく観測されなかった。この結果は、配位子上の不斉炭素と不斉中心金属の相対立体配置の相違によって触媒活性に差異が生じることを強く示唆している。次に、それぞれの錯体を用いて、1,2-ジヒドロナフタレンの触媒的エポキシ化を検討した (Scheme 7)。その結果、いずれの錯体を用いてもラセミ体のエポキシドが得られたが、**11_{SA}** よりも **11_{Sc}** の方が若干ながら高い触媒活性を示すことを見出した。



Scheme 7. モリブデン錯体 **11_{SA}** および **11_{Sc}** を用いる触媒的不斉エポキシ化反応の検討

金属中心性不斉を有するキラルな金属錯体を用いる触媒的不斉合成反応の開発は、非常に興味深い課題である。しかしながら、中心金属の立体化学を制御する有効な方法は少なく、キラル配位子を用いる方法がほとんど唯一である。従って、金属中心性不斉のみを有するキラルな金属錯体触媒 (*chiral-only-at-metal*) の創製は、ほぼ未開拓の研究領域となっている。本研究で得られた結果は、この研究分野の発展に向けて、有用な知見になるものと考えている。

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 3 件)

- ① R. Irie, A. Tanoue, S. Urakawa, T. Imahori, K. Igawa, T. Matsumoto, K. Tomooka, S. Kikuta, T. Uchida, T. Katsuki, “Synthesis and Stereochemical Behavior of a New Chiral Oxa[7]heterohelicene”, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1343-1345 (査読有り).
- ② T. Yano, T. Fujishima, R. Irie, “Convenient Synthesis of *meso*-Cyclohexa-1,3-dienes by One-Pot Two-Step Deoxygenation of 7-Oxabicyclo-[2.2.1]hept-2-enes”, *Synthesis* **2011**, 818-822 (査読有り).
- ③ T. Fujishima, F. Kitoh, T. Yano, R. Irie, “Diastereoselective Construction of New 5a-Substituted Carballose by Exo-β-selective Conjugate Addition to Endo-exo Cross-Conjugated Cyclohexadienone as Key Reaction”, *Synlett*, **2010**, 2279-2282 (査読有り).

[学会発表] (計 16 件)

- ① 入江亮, 古澤将樹, 今堀龍志, 井川和宣, 友岡克彦, “*o*-フェニレンジン誘導体の環化異性化反応 (正宗-Bergman 反応) による非対称ピアリール化合物の合成”, 日本化学会第 93 春季年会予稿集 3F1-36, 2013.3.24 立命館大学びわこ・くさつキャンパス (大津).
- ② 入江亮, 有田光佑, 古澤将樹, 今堀龍志, 井川和宣, 友岡克彦, “キラルアミン触媒を用いる不斉正宗-Bergman 反応”, 日本化学会第 93 春季年会予稿集 3F1-37, 2013.3.24, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス (大津).
- ③ 増田悠希, 今堀龍志, 森口哲次, 入江亮, “Synthesis, Structure, and Catalytic Properties of *Chiral-at-Metal cis*-Dioxomolybdenum Complexes”, 第 59 回有機金属化学討論会, 2012.9.14, 大阪大学吹田キャンパス (大阪), ポスター賞 (増田).
- ④ 古澤将樹, 有田光佑, 入江亮, 今堀龍志, 井川和宣, 友岡克彦, “パラジウム触媒を用いる *o*-フェニレン架橋ビス(アルキニルアレンール)類のタンデム環化芳香族化”, 第 42 回複素環化学討論会, 2012.10.12, 京都テルサ (京都).
- ⑤ 増田悠希, 西岡清隆, 今堀龍志, 森口哲次, 入江亮, “金属中心性不斉を有するキラルなシス-ジオキソモリブデン錯体を用いる触媒的不斉エポキシ化の研究”, 第 24 回若手研究者のためのセミナー, 2012.8.25, 九州大学馬出キャンパス コラボポスターセッション I (福岡).
- ⑥ 増田悠希, 西岡清隆, 今堀龍志, 森口哲次, 入江亮, “金属中心性不斉を有するキラルなシス-ジオキソモリブデン錯体を用いる触媒的不斉エポキシ化の研究”, 第 49 回化学関連支部合同九州大会, 2012.6.30, 北九州国際会議場 (北九州).
- ⑦ 坂口洗平, 石川勇人, 今堀龍志, 加藤敦, 入江亮, “キラルな交差共役シクロヘキサジエノンを経中間体とするカルバマンノースの不斉合成”, 日本化学会第 92 春季年会, 2012.3.27 慶應義塾大学日吉キャンパス・矢上キャンパス (横浜).
- ⑧ 西岡清隆, 今堀龍志, 入江亮, “Construction of Catalytic Asymmetric Oxidation Systems with Transition Metal Complexes Coordinated by Piperidine-based Chiral Tripodal Ligands”, 第 6 回日韓天然物化学談話会, 2011.6.24, Seoul National University (Seoul, Korea).
- ⑨ 西岡清隆, 今堀龍志, 入江亮, “キラルな三脚型四座配位子の効率的合成とその金属錯体の不斉触媒機能”, 2010 年日本化学会西日本大会, 2010.11.6, 熊本大学黒髪南キャンパス (熊本).
- ⑩ 清田祐基, 濱松真由, 入江亮, “Synthesis and Characterization of Metal Complexes with Chiral Tripodal Ligand Based on 2,6-*cis*-Disubstituted Piperidines”, 24th International Conference on Organometallic Chemistry, 2010.7.22, Taipei International Convention Center (台北, China).
- ⑪ 清田祐基, 濱松真由, 入江亮, “2,6-*cis*-二置換ピペリジン骨格を基盤とするキラル四座配位子の構築とその金属錯体の触媒機能”, 第 47 回化学関連支部合同九州大会, 2010.7.10, 北九州国際会議場 (北九州).
- ⑫ 迎田友里, 入江亮, “オキサビシクロ [2.2.1]ヘプテン誘導体の立体選択的開環反応”, 第 47 回化学関連支部合同九州大会, 2010.7.10, 北九州国際会議場 (北九州).
- ⑬ 奇藤玄, 藤島崇, 矢野友嗣, 入江亮, “キラルな交差共役シクロヘキサジエノンを経中間体とする新規カルバ糖の立体選択的合成”, 第 47 回化学関連支部合同九州大会, 2010.7.10, 北九州国際会議場 (北九州).
- ⑭ 濱松真由, 入江亮, “Asymmetric Synthesis of Chiral 2,6-*trans*-Disubstituted Piperidine Derivatives as Organocatalysts and Ligands”, 第 11 回国際有機化学京都会議 (IKCOC-11), 2009.11.12, リーガロイヤルホテル (京都).
- ⑮ 藤島崇, 矢野友嗣, 中村涼, 奇藤玄, 入江亮, “Synthesis and Reaction of New Endo-exo Cross-conjugated Cyclohexadienone Derivative”, 第 11 回国際有機化学京都会議 (IKCOC-11), 2009.11.7, リーガロイヤルホテル (京都).
- ⑯ 入江亮, “新規交差共役ジエノンの合成とその合成化学的応用”, 2009 年日本化学会西日本大会, 2009.11.6, 愛媛大学城北キャンパス (愛媛).

[その他]

ホームページ等

<http://www.sci.kumamoto-u.ac.jp/chem/index-j.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

入江 亮 (IRIE RYO)

熊本大学・大学院自然科学研究科・教授

研究者番号：70243889