

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06452

研究課題名(和文) 動的不斉を持つアライン中間体を經由する不斉合成法の開発

研究課題名(英文) Asymmetric synthesis via aryne intermediate with dynamic chirality

研究代表者

吉村 智之 (YOSHIMURA, Tomoyuki)

金沢大学・薬学系・准教授

研究者番号：20432320

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：動的な不斉を持つキラルアライン中間体を經由する、軸不斉ビアリール類の不斉合成法を開発した。キラルアライン前駆体と種々のアラインophil存在下アルキル金属を作用させることで、発生したキラルアライン中間体が即座に環化付加を起こし、C2対称ビアリール類を最高 80% 収率と高い光学純度保持率で与えた。本反応は立体保持で進行することも明らかとなった。興味深いことに、ある種の条件下では不斉増殖が起こり、低い光学純度の出発原料 (35% ee) から目的生成物が 98% ee で得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来、反応制御が困難であったアライン中間体は新規発生方法の開発や反応条件の精査により重要な合成手法の一つとなりつつある。このアライン中間体に不斉記憶の概念を適応し、不斉誘導反応へと展開することで、多様な軸不斉ビアリール化合物の創製に繋がった。本法の開発により、今まで合成が困難であった不斉ビアリール類創製に繋がる可能性があり、有機合成化学の分野のみならず、ヘテロアリール類を多く取り扱う医薬品化学分野にも多大な貢献をもたらすと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Asymmetric synthesis of axially chiral biaryl compounds via a chiral aryne intermediate with dynamic chirality was developed. Treatment of the precursor of aryne intermediate and various kinds of aryneophile with an alkylmetal reagent gave C2-symmetrical biaryl compounds in up to 80% yield with high preservation ratio of enantiomeric excess because rapid cycloaddition reaction occurred between the generated chiral aryne intermediate and an aryneophile. It was found that the reaction proceeded with retention of the configuration. Interestingly, amplification of enantiomeric excess was observed under certain reaction conditions.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉合成 軸不斉 アライン 環化付加反応

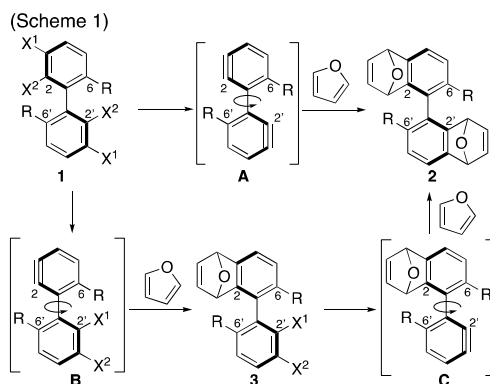
科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

軸不斉ビアリール化合物は、有機合成化学において遷移金属触媒の不斉リガンドや、不斉有機触媒として不斉合成に広く利用されている。また、生理活性天然物の中にも軸不斉ビアリール構造を有する化合物が存在する。これらの軸不斉ビアリール化合物の合成法として、不斉リガンドと遷移金属触媒を用いる立体選択的アリール-アリールカップリング反応、鎖状化合物からの遷移金属触媒を用いる立体選択的環形成反応、中心不斉から軸不斉への不斉転写を伴う合成、および光学分割法が用いられている。中でも、アリール-アリールカップリングによる軸不斉ビアリール合成は、比較的簡便で信頼性の高い方法であるため多用されている。一方で、軸不斉ビアリール化合物のキラリティーを担保するためには、軸不斉近傍に回転によるラセミ化を抑制する置換基が必要であり、このことがカップリング反応における収率および光学純度の低下をもたらすこともしばしばある。近年、Rodriguez と Coquerel らは非対称軸不斉ビアリール化合物から発生させたベンザイン中間体を経由する軸不斉ビアリール合成法を報告している。¹⁾ これは、先述の方法とは異なる新たな軸不斉化合物の合成法で、ビアリールカップリングの欠点を克服しており大変興味深い。この様に、軸不斉ビアリール合成法の開発は重要な研究課題である。そこで、軸不斉ビアリールの新規合成法の開発を行うべく研究を開始した。

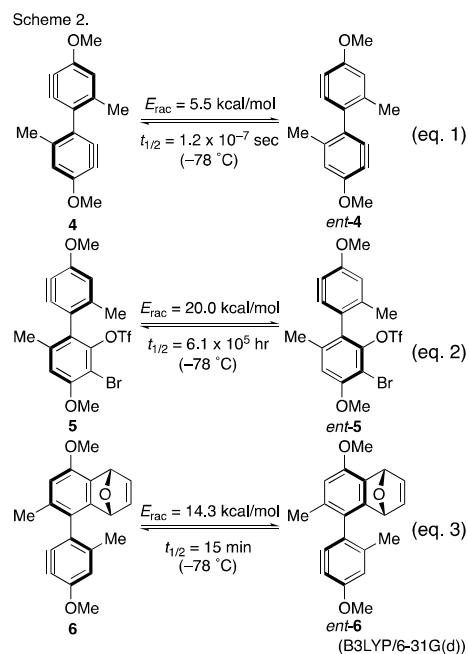
2. 研究の目的

軸不斉近傍の立体的な影響を受けにくい、軸不斉ビアリール類の新規合成法の開発を目的とする。本目的を達成するため、川端らによって報告された不斉記憶の概念²⁾を利用する。即ち、(1)出発原料の軸不斉ビアリール誘導体 **1** から動的な不斉を持つキラルベンザイン **A** を発生させる。これとフランのようなアライノフィルと環化付加反応させることで、軸不斉ビアリール **2** を得る (Scheme 1)。もしくは、(2) **1** からキラルベンザイン **B** および **C** を経由する段階的な環化付加反応によって **2** を合成する。このような動的な不斉を持つキラルアライン中間体を経由する不斉反応が開発できれば、ビアリールカップリングにおける問題点を克服でき、有用な軸不斉ビアリール合成法になると考えられる。事実、Rodriguez と Coquerel らも類似の方法で不斉合成を報告している。¹⁾ なお、動的な不斉を持つキラルアライン中間体の物性は未知であることから、本反応の開発と並行してキラルアライン中間体のラセミ化半減期などの解明にも取り組む。



3. 研究の方法

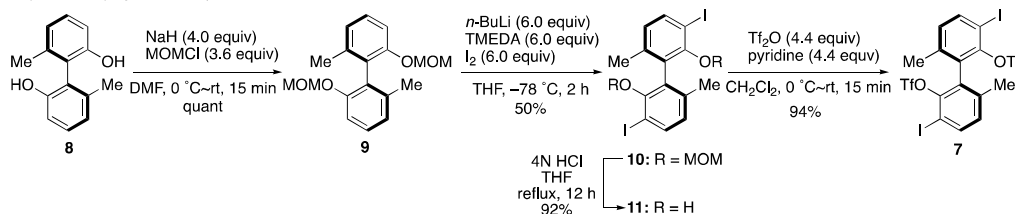
キラルアライン中間体 **A**, **B**, **C** を経由する反応ではそのラセミ化が問題となる。そこで計算化学敵手法を用いて、中間体 **A**, **B**, **C** に対応するキラルベンザイン **4**, **5**, **6** の回転障壁 (ラセミ化障壁) を計算した (Scheme 2, eq. 1-3)。その結果、それぞれ 5.5, 20.0, 14.3 kcal/mol (B3LYP/6-31G(d)) となり、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ におけるそれぞれのラセミ化半減期 ($t_{1/2}$) が 1.2×10^{-7} 秒、 6.1×10^5 時間、15分であることが分かった。このことから予想通りベンザイン **4** (中間体 **A**) が最もラセミ化が早いことが示唆された。このラセミ化より速く環化付加反応が進行する事が、不斉合成成功の鍵となる。そのためには、前駆体 **1** の設計、ベンザインの発生法、反応温度、反応溶媒などを検討する必要がある。特に反応温度は、キラルベンザイン **A**, **B**, **C** のラセミ化半減期に直結する要因であり、前駆体 **1** からできるだけ低温で発生させる必要がある。低温でベンザインを発生させる手法としては、*o*-ジハロベンゼンや *o*-ハロトリフルルオキシベンゼンに対し、アルキル金属を作用させ方法が有用である。そこで、低温でベンザインを発生可能な前駆体として、合成容易なトリフラート **7** を用いて反応検討する。



4. 研究成果³⁾

キラルベンザイン前駆体 **7** は文献既知のキラルビフェノール **8**⁴⁾ から *o*-メトキシメチル化、

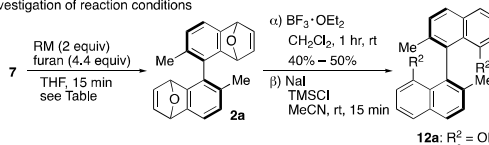
(Scheme 3) Synthesis of precursor **7**.



o-リチオ化によるヨウ素化、脱メトキシメチル化、*o*-トリフルリル化 により合成した (Scheme 3)。

得られた **7** に対し、4.4 当量のフラン存在下、2 当量の *n*-BuLi を THF 中、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で処理すると、所望の環化体 **2a** が 4 種類のジアステレオマー混合物として 80% で得られた (Table 1, entry 1)。これらのジアステレオマーの光学純度を決定するため分離を試みたが、分離は困難であった。そこでジアステレオマー混合物のまま、 $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ と反応させることで (条件 α) ピナフトール **12a** を合成し、その光学純度を測定した。その結果、ピナ

Table 1. Investigation of reaction conditions



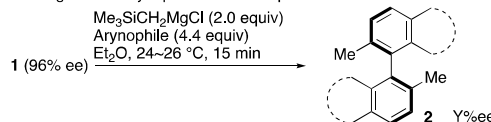
entry	% ee of 7 ^a	RM	temp ($^{\circ}\text{C}$)	% yield of 2a ^a	% ee of 12a ^a	PR of ee ^c
1	88	<i>n</i> -BuLi	-78	80	86	0.98
2	88	<i>n</i> -BuLi	0	54	88	1.0
3	88	<i>n</i> -BuLi	rt	42	87	0.99
4	35	$\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{MgCl}$	-78	0 ^d	—	—
5	35	$\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{MgCl}$	0	61	98	2.8
6	85	$\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{MgCl}$	rt	64	98	1.2

^aEes were determined by HPLC with chiral stationary. ^bCompound **2a** was only identified product irrespective of yield. ^cPR (Preservation ratio) is defined as a following equation: PR = (%ee of **12a**)/(%ee of **7**). ^dPrecursor **7** was recovered.

フトール **12a** の光学純度は 86% ee で、出発原料 **7** の光学純度が生成物 **12a** へ保持された割合 (光学純度保持率 PR) が 0.98 であった。得られた **2a** の絶対立体配置は、既知のピナフトール **13a** へ変換し (条件 β) 比旋光度を比較することで、*aR* であることが分かった。このことから、本反応は立体保持で進行する事が明らかとなった。次いで、THF 中 *n*-BuLi を用いて温度の影響を検討した。その結果、収率の低下があるものの、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ や室温 ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 付近) でも高い光学純度で所望の環化付加体を得られる事が分かった (entries 2 and 3)。Coquerel らが報告した、アルキル金属として (トリメチルシリル)メチルマグネシウムクロリドを用いる条件を検討したところ、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ では金属-ハロゲン交換が起こらず反応は進行しなかったが (entry 4)、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ と室温では反応が進行し、所望の **2a** が得られた (entries 5 and 6)。その際、大変興味深いことに、生成物の光学純度が出発原料のものより向上する不斉増殖が確認できた。

次いで、種々のアライノフィルを用いて環化付加反応を検討した。その結果、アライノフィル存在下、(トリメチルシリル)メチルマグネシウムクロリドと **7** を Et_2O 中反応させることで、対応するピアリール化合物が得られる事が分かった (Table 2)。ピロール誘導体 **14** との反応では 44% 収率、85% ee (PR = 0.88) で **2b** (entry 1) が得られた。1,3-双極子のジアゾ化合物 **15**、ケテンシリルアセタール **16** を用いた場合にも、環化付加体 **2c**, **2d** がそれぞれ 18% (94% ee)、34% (86% ee) で得られた (entries 2 and 3)。収率に関して課題が残るものの、短工程且つ高い光学純度でユニークなヘテロピアリール化合物が得られることから、不斉リガンドや新規医薬品の開発に繋がると考えている。

Table 2. Investigation of Arynophiles with the optimal conditions^a

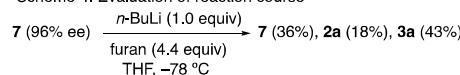


Entry	1	2	3
Arynophile			
Products			
	dr = 1 : 1 45% yield 85% ee ^b PR : 0.88	18% yield 94% ee PR : 0.97	34% 86% ee PR : 0.89

^aAbsolute configurations were tentatively assigned based on compound **13a**. ^bEe was determined after isomerization into binaphthalene or binaphthylamide derivative. ^c $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{MgCl}$ (4.0 equiv) and **16** (4.4 equiv) were used. ^dAfter consumption of starting material, the reaction mixture was treated by 1N HCl in THF for 4 h.

本反応がキラルベンザイン **A** を経由する一段階の反応か、中間体 **B**, **C** を経由する段階的な反応か検証する目的で、前駆体 **7** に対し、フラン存在下 THF 中 1.0 当量の *n*-BuLi を作用させて得られる化合物の同定を行った (Scheme 4)。もし、キラルベンザイン **A** を経由する反応であれば、理論上ピアリール **2a** が 50% 収率で得られ、前駆体 **7** が 50% 回収される。一方で、段階的な経路の場合 **3a** (R = Me, X¹ = OTf, X² = I) が 100% 収率で得られる。反応を行った結果、前駆体 **7** (36%), **2a** (18%), **3a** (43%) が得られた。生成物とそれぞれの収率は理論値から外れているものの、主生成物 **3a** と原料 **7** の総収率が 79% と高いことから、主として中間体 **B**, **C** を経由する段階的な経路で本反応が進行していると考えられる。

Scheme 4. Evaluation of reaction course



以上のように動的不斉を持つアライン中間体を経由

する不斉反応の開発に成功した。生成物の収率に課題が残るものの、ユニークなヘテロピアリール類を短工程且つ高い光学純度で得られた。これらの化合物は不斉リガンドや触媒への応用、新規医薬品の開発等に繋がる可能性がある。また、ある反応条件下において不斉増殖が起こる事も

明らかとなった。その反応機構については明らかにできなかったが、今後の研究で明らかにする予定である。

<参考文献>

- 1) Wei, Y. L.; Dauvergne, G.; Rodriguez, J.; Coquerel, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *143*, 16921-16925.
- 2) Kawabata, T.; Yahiro, K.; Fuji, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9694-9696.
- 3) Yoshimura, T.; Onda, K.; Matsuo, J. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 8952-8956.
- 4) Alberico, E.; Karandikar, S.; Gladialli, S. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1395-1398.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Matsuo Jun-ichi, Hori Fuka, Yoshimura Tomoyuki	4. 巻 33
2. 論文標題 Construction of Indole Skeletons through Direct Catalytic Three-Component Domino Reactions of Vinylarenes, Aldehydes, and Pronucleophiles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1519 ~ 1522
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1865-2556	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Dentani Tomoka, Kawachi Ayano, Kato Misaki, Yoshimura Tomoyuki, Matsuo Jun-ichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Cascade cyclization of 1,2,7,8-tetraones and total synthesis of (±)-nesteretal A	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Chemistry Frontiers	6. 最初と最後の頁 3786 ~ 3793
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2Q000740A	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshimura Tomoyuki, Chino Kanta, Matsuo Jun-ichi	4. 巻 73
2. 論文標題 Concise synthesis of cycloheptatrienes from aldehydes and the Wittig reagent prepared from pyruvic ester	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 153150 ~ 153150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2021.153150	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nowaki Aya, Kawano Mizuki, Hori Fuka, Fuse Yurika, Yoshimura Tomoyuki, Matsuo Jun-ichi	4. 巻 26
2. 論文標題 Aldol/Brook/Carbon Skeletal Rearrangement Cascade Reactions of Silyl Ketones with Aldehydes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 e202300939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202300351	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshimura Tomoyuki, Onda Ken-ichi, Matsuo Jun-ichi	4. 巻 25
2. 論文標題 Asymmetric Cycloaddition Reactions of Aryne Intermediates with a Chiral Carbon-Carbon Axis: Syntheses of Axially Chiral Biaryl Compounds	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 8952 ~ 8956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.3c03983	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morita Shunya, Yoshimura Tomoyuki, Matsuo Jun-ichi	4. 巻 94
2. 論文標題 Intermolecular domino Michael/aldol reactions of α,β -unsaturated esters, aromatic aldehydes, and various nucleophiles promoted with a catalytic amount of a guanidine base in DMSO	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 132329 ~ 132329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2021.132329	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morita Shunya, Yoshimura Tomoyuki, Matsuo Jun-ichi	4. 巻 23
2. 論文標題 Catalytic intermolecular aldol reactions of transient amide enolates in domino Michael/aldol reactions of nitroalkanes, acrylamides, and aldehydes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Green Chemistry	6. 最初と最後の頁 1160 ~ 1164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0GC04111D	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imayoshi Ayumi, Lakshmi Bhatraju Vasantha, Ueda Yoshihiro, Yoshimura Tomoyuki, Matayoshi Aki, Furuta Takumi, Kawabata Takeo	4. 巻 12
2. 論文標題 Enantioselective preparation of mechanically planar chiral rotaxanes by kinetic resolution strategy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-20372-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamazaki Mizuki、Yoshimura Tomoyuki、Matsuo Jun-ichi	4. 巻 64
2. 論文標題 Alkoxide-catalyzed ring expansion of 1,3-cyclobutanediones with aldehydes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 151804 ~ 151804
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2020.151804	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 吉村智之、知野貴太、北浦茉樹、松尾淳一
2. 発表標題 シクロヘプタトリエン合成法の開発
3. 学会等名 第39回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉村智之、恩田健一、松尾淳一
2. 発表標題 軸性不斉アライン中間体を經由する不斉反応の開発
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松井健悟、上坂歌奈、松尾淳一、吉村智之
2. 発表標題 Bohemamine A の全合成研究
3. 学会等名 日本薬学会北陸支部第133回例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉村智之、虎前祐里佳、饒平名長人、高橋理彩子、松尾淳一
2. 発表標題 ロリオリドのジアステレオ選択的全合成研究
3. 学会等名 第49回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

https://www.p.kanazawa-u.ac.jp/~gousei/paper.html 金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科 創薬科学・薬学専攻 機能性分子合成学 https://www.p.kanazawa-u.ac.jp/~gousei/paper.html

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------