

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 5 月 27 日現在

機関番号：32619

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22590015

研究課題名（和文）非アミド型炭素-窒素軸不斉化合物の触媒的不斉合成と不斉反応への応用

研究課題名（英文）Catalytic Enantioselective Synthesis of None-amide Type N-C Axially Chiral Compounds and Their Application to Asymmetric Reaction

研究代表者

北川 理 (Osamu Kitagawa)

芝浦工業大学・工学部・教授

研究者番号：30214787

研究成果の概要（和文）：不斉パラジウム触媒を用いるアミノ化反応を利用することにより、非アミド型の炭素-窒素軸不斉インドールや 4-キノリノン誘導体をエナンチオ選択的に合成した。また、得られた炭素-窒素軸不斉生成物の絶対配置を決定した。さらに、当該軸不斉化合物における構造と回転障壁の興味深い関係を見いだした。

研究成果の概要（英文）：We succeeded in the catalytic enantioselective synthesis of N-C axially chiral indole and 4-quinolinone derivatives through chiral palladium-catalyzed amination, and the determination of their absolute configurations. Furthermore, notable relationship between the structure and the rotational barrier was found.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：軸不斉，アトロプ異性，光学活性，パラジウム，アミノ化，インドール

1. 研究開始当初の背景

炭素-窒素軸不斉化合物が新たなキラル分子として注目を集めている。特に、この分野の最近のトピックスは炭素-窒素軸不斉化合物の触媒的不斉合成であり、2005 年に発表した我々の論文をきっかけとして (O. Kitagawa et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, p3676), 多くのグループにより当該軸不斉化合物の高エナンチオ選択的触媒的不斉合成が報告されている。

一方、これまでに報告されている炭素-窒素軸不斉化合物は、アニリド、イミド、ウレア、カルバメート、ラクタムといったアミド系化

合物であり、非アミド型の炭素-窒素軸不斉化合物の触媒的不斉合成は、我々の例も含めて全く報告されていない。

2. 研究の目的

本研究は、未だ報告例の無い非アミド型の炭素-窒素軸不斉化合物の触媒的不斉合成を目的に検討を行うものである。また、得られた光学活性軸不斉生成物の絶対配置を決定し、不斉軸の回転障壁も明らかにする。さらに、当該軸不斉化合物を用いて不斉反応への応用についても検討する。

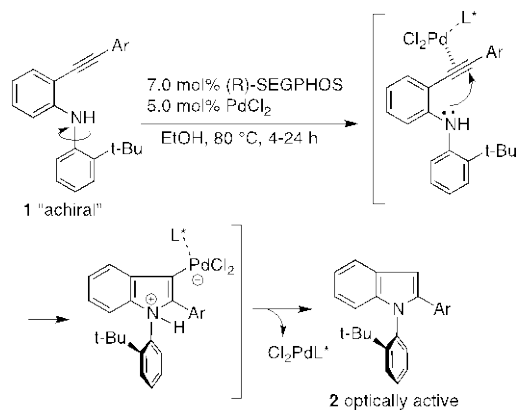
3. 研究の方法

不斉パラジウム触媒を用いるエナンチオ選択的アミノ化反応を利用することにより、窒素上に *ortho-tert-butylphenyl* 基を有する炭素-窒素軸不斉インドールや4-キノリノンの触媒的不斉合成を行なう。さらに、X線結晶構造解析等により、軸不斉部位の絶対配置を決定する。また、加熱によるラセミ化実験を行ない、軸不斉部位の回転障壁を求める。

4. 研究成果

1) 炭素-窒素軸不斉インドールの触媒的不斉合成

アキラルなオルトアルキルアニリン **1** の5-エンドヒドロアミノ環化をエタノール中 (*R*)-SEGPHOS-PdCl₂ 触媒存在下行なったところ、炭素-窒素軸不斉軸を有する *N*-(*ortho-tert-butylphenyl*)indole 誘導体 **2** が、好収率 (67-97%) ならびにエナンチオ選択的 (60-83% ee) に得られることを見いだした (Scheme 1)。



1	Ar	2	yield (%)	ee (%)
1a	C ₆ H ₅	2a	93	60
1b	4-Cl-C ₆ H ₄	2b	97	70
1c	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	2c	83	79
1d	2- <i>i</i> -Pr-C ₆ H ₄	2d	90	80
1e	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	2e	67	82
1f	2-Cl-C ₆ H ₄	2f	85	83

Scheme 1. Catalytic enantioselective synthesis of axially chiral indoles **2**.

アルキン上の Ar 置換基として、パラ位に電子吸引性置換基 (Cl, NO₂) を導入したフェニル基質 **1b,c** を用いると、エナンチオ選択性の向上が認められた (**1b**: 70% ee, **1c**: 79% ee)。また、オルト置換フェニル基を有する基質 **1d-f** の反応においても、エナンチオ選択性の向上が見られている (80-83% ee)。本反応は、非アミド型炭素-窒素軸不斉化合物の最初の触媒的不斉合成法を提供するものである。

なお、本反応のエナンチオ選択性発現のためには、アルキン上の Ar 置換基のねじれが重要であると考えられる。すなわち、フェニ

ル置換基のねじれによって、動的な軸不斉が生じる (R=H の場合にはフェニル基の不完全なねじれによって動的な軸不斉が生じる, Figure 1)。そして、環化の際に、(*R*)-SEGPHOS の不斉情報がこの動的軸不斉を介して、新たに構築される炭素-窒素軸不斉部位に伝達されることにより、エナンチオ選択性が発現する。パラ位に電子吸引性置換基を導入したフェニル基質 **1b,c** やオルト置換フェニル基を有する基質 **1d-f** では、この動的軸不斉による不斉情報の伝達が効率良く生じるため、エナンチオ選択性の向上が観察されたと考えた。

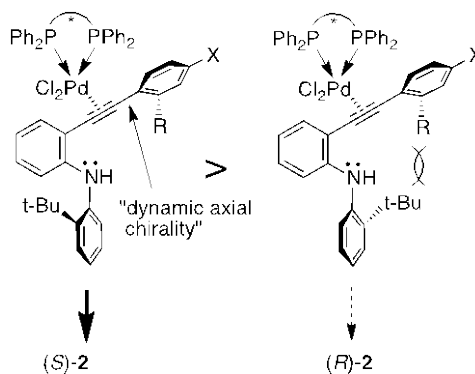


Figure 1. Possible mechanism for the origin of the enantioselectivity.

また、インドール **2** の不斉軸の回転障壁が測定不能なほど高いことや (トルエン還流下 24 時間後も ee は全く変化しない)、主エナンチオマーの軸不斉部位の絶対配置が (*S*)-配置であることも明らかにしている。

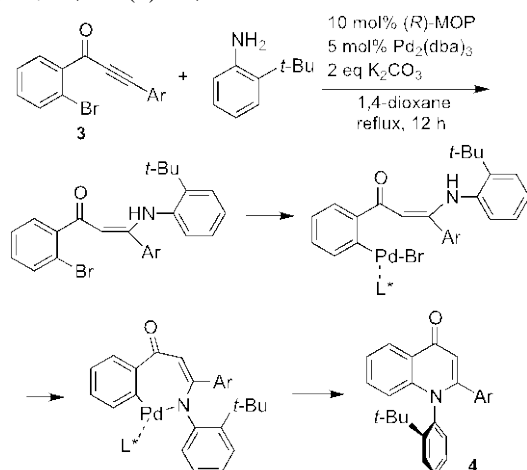
2) 炭素-窒素軸不斉 4-キノリノン誘導体の触媒的不斉合成

新たな炭素-窒素軸不斉化合物として、*N*-(*ortho-tert-butylphenyl*)quinolin-4-one 誘導体 **4** を考案し、その触媒的不斉合成について検討した。すなわち、arylethynyl 2-bromophenyl ketones **3** と *ortho-tert-butylaniline* のタンデム型アミノ化反応を (*R*)-MOP-Pd₂(dba)₃ 触媒存在下行なうと、炭素-窒素軸不斉 4-キノリノン誘導体 **4** がエナンチオ選択的に得られることを見いだした (Scheme 2)。本反応は、アニリンのエチルケトンへの 1,4-付加と異性化、引き続き分子内芳香族アミノ化反応を経て進行し、エナンチオ選択性は、最後の分子内芳香族アミノ化の段階 (還元的脱離の段階) で決定されると考えられる。ただし、化学収率ならびに不斉収率は必ずしも満足できるものではなく (31-51%, 52-72% ee)、今後の改善が必要である。

また、本反応はジオキサン還流下長時間 (12 時間) の加熱を必要とするが、軸不斉 4-キノリノン誘導体 **4** の回転障壁は非常に高く、本反応条件下ではほとんどラセミ化しな

いことも見いだしている。

さらに、主エナンチオマーの軸不斉部位の絶対配置が(S)-配置であることも決定した。



3	Ar	4	yield (%)	ee (%)
3a	C ₆ H ₅	4a	51	53
3b	4-MeO-C ₆ H ₄	4b	46	52
3c	4-MeC ₆ H ₄	4c	48	54
3d	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4d	34	72
3e	2-MeOC ₆ H ₄	4e	45	60

Scheme 2. Catalytic enantioselective synthesis of axially chiral 4-quinolinones **4**.

3) 炭素-窒素軸不斉化合物における構造と回転障壁の関係

これまで炭素-窒素軸不斉化合物は数多く報告されているが、構造と回転障壁の関係に関する論文はほとんど報告されていない。上述した軸不斉インドール**2**や4-キノリノン誘導体**4**の軸不斉の回転障壁は、これまで報告されている炭素-窒素軸不斉化合物と比較しても非常に高く、その大きな回転障壁には興味を持たれた。

我々は、**2**および**4**の配座的剛直性（芳香族性）が高い回転障壁の理由であると考え、以下の実験を行なった。すなわち、以前報告した軸不斉 *N*-(2,5-*di-tert*-butylphenyl)-3,4-dihydroquinolin-2-one **5** (98%ee)を *N*-(2,5-*di-tert*-butylphenyl)quinolin-2-one **6** (98%ee)に変換後、両者の回転障壁を比較した。その結果、**6**の回転障壁が**5**に比べ 10 kcal/mol 以上も向上していることを明らかにした (Figure 2)。

5および**6**のX線結晶構造解析を行なったものの、回転障壁に影響を及ぼす顕著な差は見いだすことはできなかった。そこで次に、両化合物の軸不斉回転の際の遷移状態構造をDFT法によって考察したところ、興味深い結果が得られた。

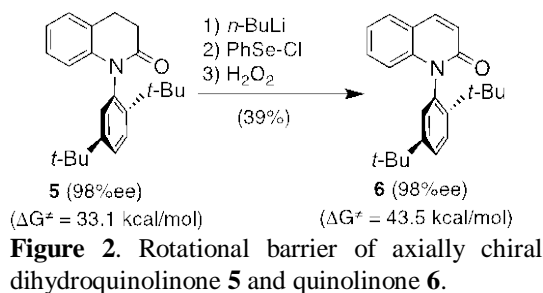
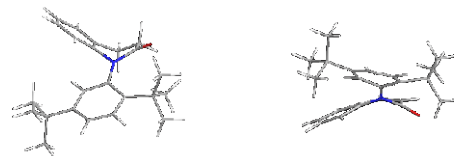


Figure 2. Rotational barrier of axially chiral dihydroquinolinone **5** and quinolinone **6**.

すなわち、不斉軸回転の際の遷移状態においては、両者共にラクタム部分が大きくねじれており（特にアミド結合のねじれが顕著である）、大きなねじれ歪みが生じると考えられる。特に、配座がより剛直な**6**では、**5**に比べより大きなねじれ歪みによる不安定化が生じ、回転障壁が顕著に向上すると考えた。**5**および**6**の含窒素複素環部分はいずれも芳香族性を有する剛直な配座をもち、結果として高い回転障壁を有することになる。



(transition state structure in **5**) (transition state structure in **6**)

以上述べた結果は、今後新たな炭素-窒素軸不斉化合物を構築する上で有用な知見を提供するものと考えられる。

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 Catalytic Enantioselective Synthesis of atropisomeric 2-aryl-4-quinolinone derivatives with an N-C chiral axis. Takahashi, I.; Morita, F.; Kusagaya, S.; Fukaya, H.; Kitagawa, O. *Tetrahedron: Asymmetry*, **23** (24), 1657-1662 (2012). 査読有り
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tetasy.2012.11.004>.
- ② Studies on Rotational Barriers of N-C Axially Chiral Compounds: Increase in the Rotational Barrier by Aromatization. Suzumura, N.; Kageyama, M.; Kamimura, D.; Inagaki, T.; Dobashi, Y.; Hasegawa, H.; Fukaya, H.; Kitagawa, O. *Tetrahedron Lett.* **53** (33) 4332-4336 (2012). 査読有り

<http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.06.007>.

- ③ Catalytic Enantioselective Synthesis of Atropisomeric Indoles Having an N-C Chiral Axis. Ototake, N.; Morimoto, Y.; Mokuya, A.; Fukaya, H.; Shida, Y.; Kitagawa, O. *Chem. Eur. J.* **16** (23) 6752-6755 (2010). 査読有り
DOI: 10.1002/chem.201000243

[学会発表] (計 12 件)

- ① Catalytic Enantioselective Synthesis of Atropisomeric 4-Quinolinones with an N-C Chiral axis. Isao Takahashi, Fumika, Morita, Satoshi Izumi, Osamu Kitagawa, The 11th International Symposium on Advanced Technology, October 30, 2012, Hachioji.
- ② 炭素-窒素不斉軸を有するアトロプ異性 4-キノリノン誘導体の触媒的不斉合成, 高橋功、森田文香、和泉悟史, 北川 理, 第 42 回複素環化学討論会, 2012 年 10 月 12 日, 京都
- ③ 炭素-窒素軸不斉複素環誘導体における構造と回転障壁の関係, 景山允人, 鈴村奈緒美, 北川 理, 第 42 回複素環化学討論会, 2012 年 10 月 12 日, 京都
- ④ Study on Rotational Barrier of N-C Axially Chiral Compounds: Remarkable Increase in the Rotational Barrier by Aromatization, Naomi Suzumura, Masato Kageyama, Yasuo Dobashi, Osamu Kitagawa, Molecular Chirality ASIA 2012, May 17, 2012, Fukuoka.
- ⑤ 炭素-窒素軸不斉化合物における回転障壁と芳香族性との関係, 鈴村奈緒美, 景山允人, 稲垣貴博, 土橋保夫, 北川 理, 日本薬学会第 132 年会, 2012 年 3 月 28 日, 札幌
- ⑥ 炭素-窒素軸不斉インドールの触媒的不斉合成: エナンチオ選択性発現機構に関する考察, 杵屋礼乃,

清水 智, 山崎悠矢, 北川 理, 日本薬学会第 132 年会, 2012 年 3 月 28 日, 札幌

- ⑦ 炭素-窒素軸不斉インドールの触媒的不斉合成: プロトン酸の添加効果ならびに溶媒効果, 清水 智, 杵屋礼乃, 山崎悠矢, 北川 理, 日本薬学会第 132 年会, 2012 年 3 月 28 日, 札幌
- ⑧ 炭素-窒素軸不斉化合物の回転障壁に対する芳香族性の寄与について, 鈴村奈緒美, 景山允人, 上村大地, 北川 理, 第 55 回日本薬学会関東支部大会, 2011 年 10 月 8 日, 東邦大学
- ⑨ 炭素-窒素軸不斉インドールの触媒的不斉合成: エナンチオ選択性に及ぼすベンゼン環上の置換基効果, 杵屋礼乃, 森元雄大, 清水 智, 川野亜紀, 北川 理, 第 55 回日本薬学会関東支部大会, 2011 年 10 月 8 日, 東邦大学
- ⑩ 炭素-窒素不斉軸を有するアトロプ異性インドールの触媒的不斉合成: ハロゲン原子の導入によるエナンチオ選択性の向上と絶対配置の決定, 杵屋礼乃, 森元雄大, 北川 理, 2010 年 12 月 4 日, 第 60 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 新潟
- ⑪ 炭素-窒素不斉軸を有するアトロプ異性環状アミンの触媒的不斉合成, 鈴村奈緒美, 中村剛士, 上村大地, 北川 理, 2010 年 12 月 4 日, 第 60 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 新潟
- ⑫ 炭素-窒素不斉軸を有するアトロプ異性インドールの触媒的不斉合成, 森元雄大, 乙武信敬, 北川 理, 第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2010 年 11 月 6 日, 名古屋

[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・教授

研究者番号：30214787