

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 24 日現在

機関番号：12605

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25810025

研究課題名(和文) 水素結合ネットワークを利用した動的立体制御に基づくアトロプ選択的合成法の開発

研究課題名(英文) Dynamic Stereocontrolled Synthesis of Atropisomers via Highly Organized Hydrogen Bond Network

研究代表者

森 啓二 (Mori, Keiji)

東京農工大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：10515076

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：軸不斉や面不斉に代表されるアトロプ異性は様々な有用物質中に見られる不斉要素である。その有用性に反し、アトロプ異性体の立体制御法の開発例は少ない。これは、不安定な不斉情報を持つアトロプ異性の立体制御が困難であることを強く裏付けている。本課題では、アトロプ異性体の不斉構築法の開発、特に不斉合成における高難度課題である動的速度論的光学分割を伴う手法の開拓を目指し、研究に取り組んだ。その結果、ビアリールラクトール類の軸不斉の不安定性を利用した、キラルリン酸により触媒される還元的アミノ化を伴う不斉開環反応により、動的立体制御による軸不斉ビアリールの不斉合成が高い選択性で達成できることを見出した。

研究成果の概要(英文)：Atropisomerism is very important chiral element, which can be seen in many useful organic molecules, such as biologically active compounds, chiral ligands, and organocatalysts. On the contrary to its usefulness, the method for asymmetric synthesis of atropisomers are scarce. Under such background, our group have been interested in the development of asymmetric synthesis of atropisomers by chiral phosphoric acid catalyzed dynamic kinetic resolution strategy. After extensive examination of the reaction conditions, we found that asymmetric reductive amination of biaryl lactols with o-hydroxyaniline were effectively catalyzed by chiral phosphoric acid with modified triarylsilyl group at 3,3'-positions to afford the desired biaryl-type benzyl amines in excellent enantioselectivities. Interestingly, the opposite enantiomer was obtained by simple changing position of the hydroxyl group in hydroxyaniline moiety from ortho- to meta-position.

研究分野：有機合成化学

キーワード：軸不斉ビアリール 動的速度論的光学分割 キラルリン酸触媒 アトロプ異性体 還元的アミノ化

1. 研究開始当初の背景

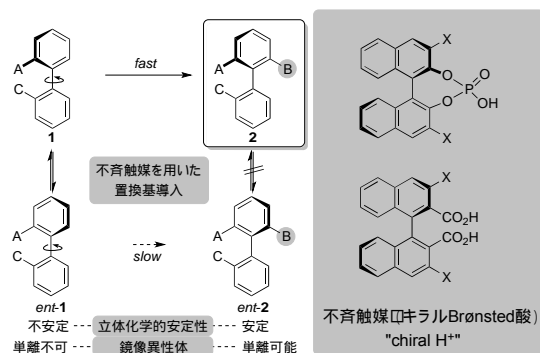
単結合の回転束縛により単離可能(広義では、観測可能)となった鏡像異性体は、アトロプ異性体と称される。その代表例である軸不斉ビアリールや面不斉シクロファンは、様々な生理活性天然物や不斉配位子の主骨格としてみられる重要な化合物群である。優れた不斉合成反応の開発は、現代有機化学における一大トピックだが、そのほとんどが中心不斉の制御に焦点を当てており、アトロプ異性体の不斉合成例は少ない。これは、“結合の回転束縛”という立体化学的不安定さをもつアトロプ異性体の不斉構築が困難であることを強く裏付けており、有効な手法の開拓が強く望まれていた。

2. 研究の目的

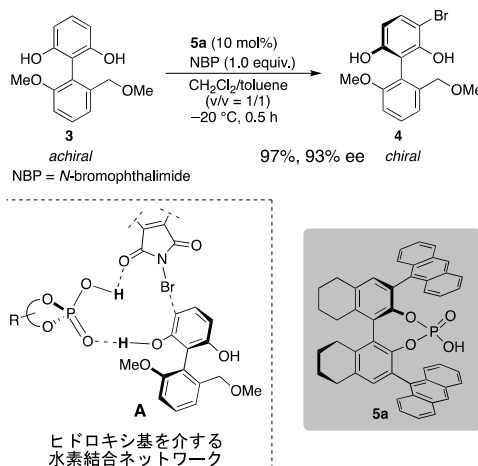
本研究では、困難とされるアトロプ異性体の不斉合成法、特に(1)軸不斉ビアリールおよび(2)光学活性シクロファン(面不斉)のアトロプ選択的立体制御法の開発を目的とする。

3. 研究の方法

本研究の達成にあたってはどのような戦略のもと立体制御を行うかが鍵になるが、これにはアトロプ異性体の不斉情報の不安定性を上手く利用した方法論が有効ではないかと考えた。その手法について、軸不斉ビアリールを用いて概説する(下図)。ビアリール化合物は、1のように置換数が少ない場合にはその立体化学的安定性は低く、鏡像異性体の単離は困難だが、オルト位に三つの置換基を持つ2では鏡像異性体が単離可能になることが知られている。この“動的”な立体化学を上手く活用し、ある種の不斉触媒を用いて置換基導入を行った際に、一方の異性体1から優先的に反応が進行すれば、軸不斉ビアリール2がエナンチオ選択的に得られるものと考えた(“動的立体制御”)。この際、不斉触媒としては、近年、環境調和型触媒として大きな注目を集めている“有機分子触媒”、その中でも特にキラル Brønsted 酸(以降、chiral H⁺と表記する)を用いることとした。

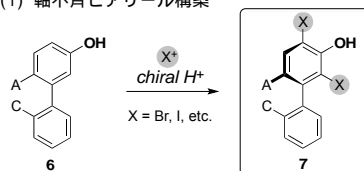


目的達成にあたり我々は、当研究室で近年開発したキラルリン酸触媒による不斉臭素化反応に着目した。すなわち、鏡面对称性ビアリール3に対し、キラルリン酸触媒5a存在下、*N*-ブロモフタルイミドを作用させると、対称性を崩す反応(非対称化反応)が進行し、モノブロモ体4を極めて高い不斉収率で与える。検討の結果、本反応における高い選択性の発現にはヒドロキシ基の存在が必須であり、Aに示すような水素結合ネットワークを形成し、反応が進行しているとの知見を得ている。



この結果を踏まえ、本研究ではヒドロキシ基を持つビアリール6やシクロファン誘導体8を原料として用いた、有機分子触媒と各種ハロゲン化剤の組み合わせによる動的立体制御の達成を目指した。

(1) 軸不斉ビアリール構築



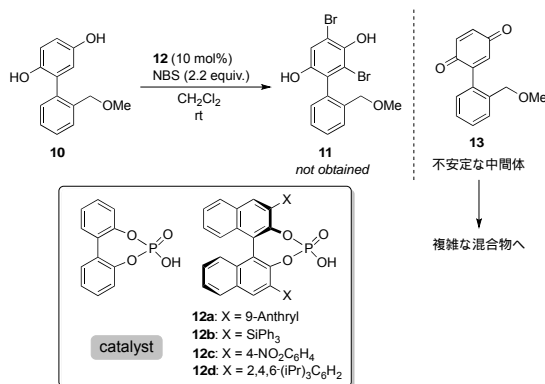
(2) 面不斉 シクロファン構築



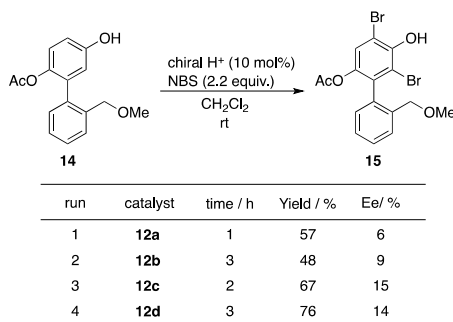
4. 研究成果

研究の第一歩として軸不斉ビアリールの不斉合成法の開発を目指したが、すぐに大きな問題に直面した。すなわち、比較的反応性が高く、また所望の低い軸不斉の安定性が期待できるヒドロキノン10に対し、酸触媒存在下、臭素化剤であるNBSを作用させたが、目的の臭素化体11は全く得られず、多数の構造決定困難な生成物を与えた。これは、NBSによりヒドロキノンが酸化され不安定なキノン13となった後、分解反応が進行したた

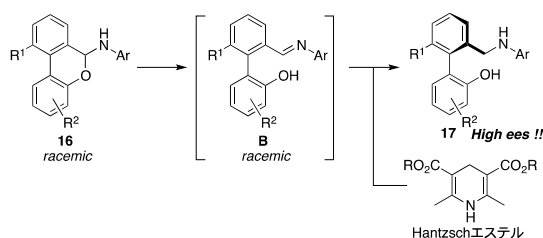
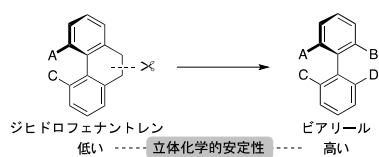
めと考えられる。



そこで基質の酸化耐性を向上させるべく、10の二つあるヒドロキシ基の一方をアセチル保護した基質14を用いることを考えた。その結果、期待通り、分解反応が大幅に抑制され、目的物15を中程度の収率で得ることができた(57%)。しかし、その不斉収率は低い値(6% ee)に留まっていたため、詳細な触媒検討を行った。その結果、いずれの場合においても15を与えたものの、不斉収率の向上は確認できなかった。

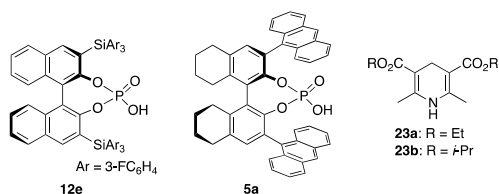
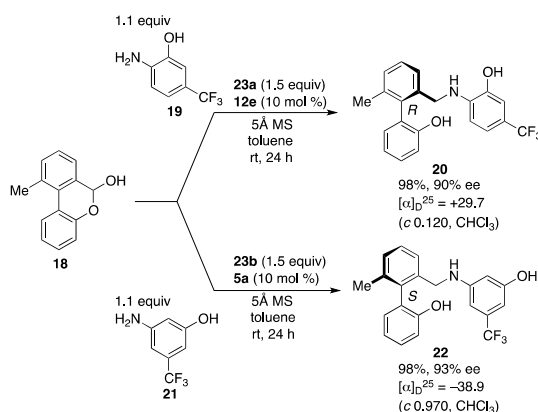


以上の検討から、目的とする置換基の少ないビアリールを原料とした動的速度論的光学分割の達成は困難と考え、新たな反応基質を模索した。詳細な論文調査の末、所望の要件を満たす化合物としてジヒドロフェナントレン類に着目した。冒頭で記述した通り、一般的にオルト位に三つ以上の置換基を持つビアリールは安定な軸不斉を持つが、そのうちの2つの置換基(例えば、下図のBとD)を結合させたジヒドロフェナントレン誘導体になると、立体化学的安定性が大きく低下し、鏡像異性体間の相互変換が容易に起こることがMislowらによって報告されている。この不安定性をうまく活用し、アトロプ選択的に開環反応を行うことができれば、所望の不斉反応が達成できると期待し、研究を進めた。その結果、ジヒドロフェナントレンの構造類縁体であるビアリール型*N,O*-アセタール16をキラルリン酸により効果的に触媒されるHantzschエステルを用いた水素移動型還元反応の条件に付すことで、望みの動的速度論的光学分割型の不斉反応が効率よく進行することを見出した。



幸運にも本反応では、*N,O*-アセタール16の前駆体となるヘミアセタール18からの還元的アミノ化反応により、一挙に対応するベンジルアミン誘導体を得ることも可能であった。すなわち、ヘミアセタール18、*o*-ヒドロキシアニリン誘導体19およびHantzschエステル23aのトルエン溶液(0.005 M)に対し、5Å MS存在下、10 mol%の3,3'位にトリス(3-フルオロフェニル)シリル基を持つリン酸12eを室温で作用させたとこ、対応する生成物20を収率98%、不斉収率90% eeと良好な結果で得ることができた。

また本反応では、触媒構造の変更を必要とするものの、*m*-ヒドロキシアニリン誘導体21を用いてもビアリールアミン22を高い選択性で与えた(93% ee)。本反応系の特筆すべき点は、上の二つの反応において得られる生成物の主異性体の立体配置が異なっていたことである。すなわち、前者は*R*体を主異性体として与え、後者では*S*体が優先しており、ヒドロキシ基の位置によりアトロプ選択性が高度に制御されていることが明らかとなった。



同じ立体配置の触媒を用いて両鏡像異性体を作り分けることは、現在の洗練された有機合成化学をもってしても容易ではない。本研究で見出した知見は、多置換軸不斉ピアール類の新規合成法としてのみならず、近年大きな注目を集めているキラルリン酸触媒のさらなる合成的可能性を示唆する成果として、有機合成化学分野における大きな波及効果を持つことが期待できる。

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. Enantioselective Synthesis of Chiral Biaryl Chlorides/Iodides by a Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Sequential Halogenation Strategy, Mori, K.; Kobayashi, M.; Itakura, T.; Akiyama, T. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 35–40 (査読有). DOI: 10.1002/adsc.201400611.
2. Prediction of Suitable Catalyst by ¹H NMR: Asymmetric Synthesis of Multisubstituted Biaryls by Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Asymmetric Bromination, Mori, K.; Ichikawa, Y.; Kobayashi, M.; Shibata, Y.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 4235–4239 (査読有). DOI: 10.1039/c3sc52142g.
3. Enantioselective Synthesis of Multi-substituted Biaryl Skeleton by Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Desymmetrization/Kinetic Resolution Sequence, Mori, K.; Ichikawa, Y.; Kobayashi, M.; Shibata, Y.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 3964–3970 (査読有). DOI: 10.1021/ja311902f.

[学会発表](計 8 件)

1. 森 啓二、「Asymmetric Synthesis of Chiral Biaryls based on the Highly Organized Hydrogen Bond Network Induced by Chiral Phosphoric Acid」, Workshop on Chirality in Chiba University (WCCU)、千葉大学 西千葉キャンパス 自然科学総合研究棟 1 (千葉市稲毛区)、2016 年 3 月 17 日
2. 森 啓二、市川 夕貴、小林 真奈人、板倉 翼、秋山 隆彦、「Enantioselective Synthesis of Multi-Substituted Halogenated Biaryls by Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Desymmetrization/Kinetic Resolution Sequence」, The 39th Naito Conference「The Chemistry of Organocatalysts」, 第 39 回内

藤コンファレンス、シャトレーゼガトーキングダムサッポロ(北海道札幌市北区)、2015 年 7 月 7 日

3. 森 啓二、市川 夕貴、小林 真奈人、柴田 幸大、山中 正浩、秋山 隆彦、「Enantioselective Synthesis of Multi-substituted Biaryl Skeleton by Chiral Phosphoric Acid catalyzed Desymmetrization/Kinetic Resolution Sequence」, Tateshina Conference on Organic Chemistry、蓼科フォーラム(長野県茅野市)、2014 年 11 月 8 日

[図書](計 1 件)

1. In *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*, Ed. Peter I. Dalko. Wiley, Weinheim (2013) “Brønsted Acid: Chiral Phosphoric Acid in Asymmetric Synthesis”, 26 (p. 289–314), Keiji Mori and Takahiko Akiyama.

[その他]

ホームページ等

<http://www.chem.gakushuin.ac.jp/akiyama/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森 啓二 (MORI KEIJI)

東京農工大学 大学院工学研究院 准教授
研究者番号：10515076