

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 24 日現在

機関番号：17102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2014～2015

課題番号：26888012

研究課題名(和文) 面不斉ヘテロ中員環分子の動的立体化学特性を活用した新しい不斉合成法の開発

研究課題名(英文) Development of Asymmetric Synthetic Method of Planar-Chiral Heterocycles Based on Their Dynamic Stereochemical Property

研究代表者

阿野 勇介 (Ano, Yusuke)

九州大学・先導物質化学研究所・学術研究員

研究者番号：20736813

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、室温において速やかにラセミ化が進行する動的な面不斉挙動を示す中員環アミン類を設計、合成し、その立体化学挙動を精査した。また、分子内水素結合や金属錯体の配位を用いた動的な立体化学挙動の制御法の開発に取り組んだ。さらに、光学活性な面不斉中員環アミン類の炭素中心性不斉分子への変換法について検討し、強塩基による分子内渡環反応やエポキシ化反応が立体特異的に進行することを明らかにした。これに加えて、本研究の過程でキラルパラジウム触媒による面不斉中員環アミン類のエナンチオ選択的合成法を新たに見出した。

研究成果の概要(英文)：In this study, design and synthesis of dynamic planar-chiral cyclic amines were carried out. The stereochemical analysis of newly obtained planar-chiral cyclic amines revealed that they can be racemized rapidly at room temperature. Control of their dynamic stereochemical behavior by using intramolecular hydrogen bond or coordination of metal complexes were also examined. In addition, stereospecific transformation methods of optically active planar-chiral cyclic amines to central chiral molecules were developed. For example, transannular reaction with strong base and epoxidation proceeded stereospecifically. Furthermore, enantioselective synthesis of planar chiral cyclic amines was accomplished based on the Pd-catalyzed asymmetric cyclization reaction.

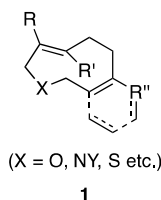
研究分野：有機化学

キーワード：動的な面不斉 不斉合成 中員環アミン

1. 研究開始当初の背景

(1) 不斉合成反応の開発は現在の有機合成化学における重要な研究課題の一つであり、その主要な研究対象は自然界に豊富に存在する sp^3 炭素原子の中心性不斉を有する分子 (キラル炭素分子) である。キラル炭素分子は、その立体化学が熱的に変化しない「静的なキラル分子」である。これに対して、分子内の軸や面の存在によって分子不斉が生じるキラル分子も知られている。それらの分子は、結合軸の回転によってエナンチオマーが相互変換 (ラセミ化) する「動的なキラル分子」であり、その合成や立体化学的安定性に応じた利用研究がなされている。例えば、1,1'-ビナフチル化合物のように結合軸の回転エネルギー障壁が十分に高く、安定なキラリティーを生じる動的キラル分子は取り扱いが容易であるために、様々な不斉合成反応に広く利用されている。一方、結合軸の回転エネルギー障壁が低く、室温下でラセミ化が容易に進行する不安定な動的キラル分子の場合、その光学活性体の調製や応用が困難であることから、従来の不斉合成化学の研究対象からは除外されていた。しかし、この高度に動的な立体化学挙動を自在に制御できれば、化学結合の切断を伴わないラセミ化による光学活性体の調製が可能になり、全く新しい不斉合成手法となる可能性が秘められている。

(2) われわれの研究グループでは、先に面不斉を有するヘテロ中員環分子 1 を世界で初めて見出すとともに、これが動的な面不斉を有することを明らかにしている。これらヘテロ中員環分子 1 の面不斉は、アルケンもしくはベンゼン環部位のエナンチオ面が環の内外で区別されるために生じ、その両エナンチオマー間の異性化はアルケンもしくはベンゼン環部位が反転することで進行する。また、1 の分子構造と立体化学挙動の関係についての系統的な研究により、1 の立体化学的安定性が環内のヘテロ原子や環上の置換基の種類によって大きく変化することが明らかになっている。



2. 研究の目的

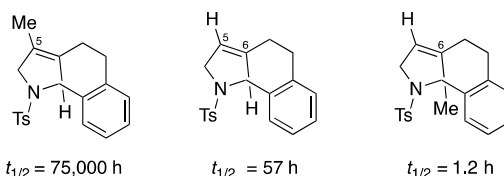
本研究では、高度な動的な面不斉を有するヘテロ中員環分子 1 の立体化学挙動を不斉合成に活用するための新手法の創出を目的とする。1 の動的な立体化学挙動の活用した光学分割と、それによって調製される光学活性体の不斉転写による炭素中心性不斉分子への変換によって、従来の不斉合成化学において未開拓であった「高度に動的なキラル分子を積極的に利用する」ことを目指す。このような分子

骨格の化学的変換を伴わない動的な光学分割手法は、光学活性体の新しい調製法である。

3. 研究の方法

(1) 動的な面不斉中員環アミドの設計と合成、および立体化学研究

動的な面不斉中員環分子の設計に先立ち、理論化学計算を用いて面不斉中員環アミドのラセミ化機構の解析を行った。その結果、ラセミ化の律速段階はトランスアルケン部位の反転段階であることが明らかになった。また、6 位に置換基を有する面不斉中員環分子は、無置換体あるいは 5 位置換体と比べてラセミ化の活性化エネルギーが小さいことも示された。そこで、実際に 6 位メチル置換体を合成し、有機溶媒中における光学純度の半減期を測定した結果、室温で 1.2 時間と求まり、高度に動的な面不斉を有することを実験的に明らかにした。



上記の結果を踏まえて、続いて 6 位に様々な官能基を有する面不斉中員環アミドの合成を行うべく、6 位ヨウ素化体 2 を調製し、これに対してクロスカップリング反応を用いて様々な官能基を導入することを計画した。また、面不斉アミドの立体化学的安定性を詳細に評価するため、そのラセミ化に関する速度論解析を実施した。

(2) 動的な面不斉金属錯体の調製

白金-エチレン錯体とトランスシクロアルケンの配位子交換反応によって、白金-トランスシクロアルケン錯体を調製できることが古くから知られている。これを利用して、白金-動的な面不斉中員環アミド錯体の調製を行った。

(3) 動的な面不斉の中心性不斉への立体特異的変換法の開発

上述の 6 位置換体の光学活性体は、キラル固定相を用いた HPLC によって分取調製が可能であり、かつ低温において立体化学的に安定に取り扱うことができる。そこで、これらの光学活性体の面不斉を静的キラリティーである炭素中心性不斉へ立体特異的に変換することを検討した。

(4) 面不斉アミドの触媒的不斉合成法の開発

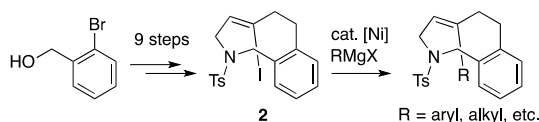
パラジウム触媒を用いるアリル化合物の触媒的不斉変換反応は信頼性の高い不斉合成反応の一つであり、その研究が精力的に行なわれている。しかしながら、その大部分は sp^3 炭素の中心性不斉の構築を研究対象としており、分子内の面や軸に由来する不斉の

構築に関する利用研究は未開拓であった。本研究における動的な面不斉アミド合成の過程で、パラジウム触媒を用いる辻-トロスト型の分子内アリル位置換反応によって、面不斉中員環アミドが得られることを見出した。そこで、その触媒的不斉合成を試みた。

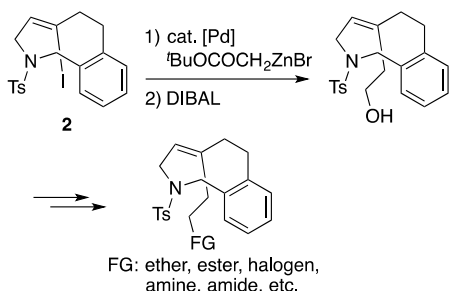
4. 研究成果

(1) 動的な面不斉中員環アミドの設計と合成、および立体化学研究

面不斉アミド **2** は市販の 2-ブロモベンジルアルコールを出発原料として 9 工程で得ることができた。なお、¹H NMR 及びキラル固定相を用いた HPLC による分析から、**2** は室温において速やかにラセミ化する動的な面不斉を有することが明らかになった。**2** に対して熊田-玉尾カップリングを行うことでアルキル基やアリール基の導入が可能である。また、この合成法は玉尾酸化と組み合わせることで、ヒドロキシメチル基の導入にも利用できる。



一方、**2** に対して Reformatsky 反応剤を用いた根岸カップリングを行うと、対応する酢酸エステルが収率良く得られた。これを DIBAL 還元することによってアルキル基の末端にヒドロキシ基の導入に成功した。そこで、定法に従ってヒドロキシ基をハロゲン基やアミノ基などに変換し、様々なヘテロ官能基を有する面不斉アミドへと導いた。**2** の変換生成物がいずれも室温下において速やかにラセミ化する動的な面不斉を有することを ¹H NMR 及びキラル固定相を用いた HPLC による分析によって確認している。

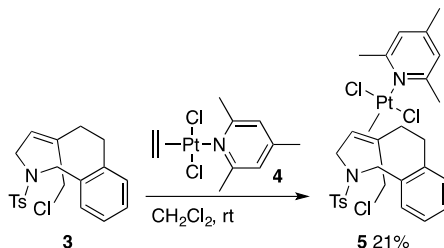


合成した面不斉アミドの光学活性体を、低温下キラル固定相を用いた HPLC によって調製した後に、0 における有機溶媒中での光学純度の変化を計測した。その結果、光学純度の半減期 ($t_{1/2}$) はいずれも 8~12 時間程度 (0) の値であることが明らかになった。

(2) 動的な面不斉金属錯体の調製

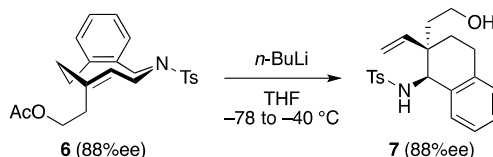
面不斉アミド **3** に対して 1 当量のジクロロ白金エチレン錯体 **4** をジクロロメタン中、

室温下作用させたところ、白金-動的な面不斉アミド錯体 **5** が低収率ながら得られた。しかし、他の 6 位置換面不斉アミドを用いても対応する白金錯体は得られなかった。したがって、白金-動的な面不斉アミド錯体の収率の改善が課題である。また、白金に変えてプレニステッド酸やルイス酸を作用させると複雑な混合物を与えた。



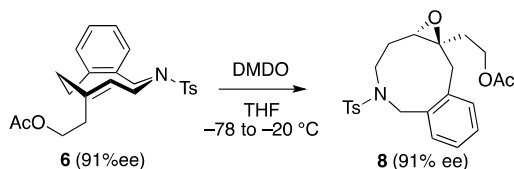
(3) 動的な面不斉の中心性不斉への立体特異的変換法の開発

アザ[2,3]-Wittig 転位による渡環反応低温下、光学活性な **6** に対して強塩基を作用させると、渡環型の炭素-炭素結合形成が立体特異的に進行して、不斉四級炭素を有するテトラヒドロナフタレン誘導体 **7** を、光学純度を損なうことなく単一のジアステレオマーとして得ることに成功した。



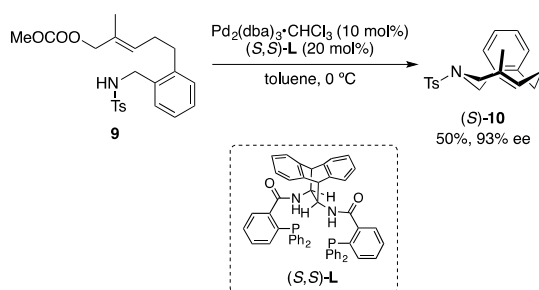
エポキシ化

低温下、光学活性な **6** に対してジメチルジオキシラン (DMDO) を作用させると、対応するエポキシ化生成物 **8** が光学純度を損なうことなく得られた。本反応が立体特異的に進行するのは、DMDO が 9 員環の外側からトランスアルケンに接近し、付加反応が進行するためである。



(4) 面不斉アミドの触媒的不斉合成法の開発

環化前駆体としてアリル炭酸エステル **9** を用い、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ 錯体と Trost 型キラルパラジウム配位子 L から調製されるキラルパラジウム触媒をトルエン中、0 下作用させると、光学活性な (S)-**10** が高エナンチオ選択的に得られた。一方、E-アルケン上に置換基を持たない環化前駆体を用いた不斉環化ではエナンチオ選択性はほとんど発現しなかった。



計算化学的手法 (B3LYP 法, 3-21G(d)基底関数系) を用いて環化の遷移状態構造を求め、エナンチオ選択性の発現機構を解析した。その結果, (i) 配位子 L と環化前駆体のスルホニル基の間に水素結合が形成される, (ii) アリル部分のメチル基と配位子 L の間の立体反発を避けるように -アリルパラジウム錯体が形成されることにより, エナンチオ選択性が発現することが示された。

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)

K. Igawa, N. Ichikawa, Y. Ano, K. Katanoda, M. Ito, T. Akiyama, K. Tomooka, Catalytic Enantioselective Synthesis of Planar Chiral Cyclic Amides Based on Pd-catalyzed Asymmetric Allylic Substitution Reaction., J. Am. Chem. Soc., 2015, 137, 7294-7297. [DOI: 10.1021/jacs.5b04340]

[学会発表](計5件)

井川 和宣, 磯 知里, 小川 浩平, 守田 涼汰, 鈴木 征希, 川端 健志, 阿野 勇介, 友岡 克彦, 「Synthesis and Stereochemical Behavior of Planar Chiral 3-Aza-[7]orthocyclophenes」, 第4回統合物質国際シンポジウム, 京都大学(京都府宇治市), 2014年7月10日。

阿野 勇介, 市川 延雅, 井川 和宣, 友岡 克彦, 「触媒的不斉環化反応による面不斉中員環アミン類のエナンチオ選択的合成」, 日本化学会第95春季年会, 1E2-02, 日本大学(千葉県船橋市), 2015年3月26日。

阿野 勇介, 市川 延雅, 井川 和宣, 友岡 克彦, 「触媒的不斉環化による面不斉中員環分子のエナンチオ選択的合成」, 第27回若手研究者のためのセミナー, 九州大学(福岡県福岡市), 2015年8月29日。

阿野 勇介, 小川 浩平, 市川 延雅, 守田 涼汰, 吉岡 由香梨, 井川 和宣, 友岡 克彦, 「Chemistry of Planar Chiral 3-Aza[7]orthocyclophene」, 第5回統合物質国際シンポジウム, 名古屋大学(愛知県名古屋市), 2016年1月29日。

阿野 勇介, 小川 浩平, 守田 涼汰, 吉岡 由香梨, 井川 和宣, 友岡 克彦, 「3-アザ[7]オルトシクロフェン類の合成, 立体化学挙動, および立体特異的変換」, 日本化学会第96春季年会, 同志社大学(京都府京田辺市), 2016年3月24日。

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

ホームページ:

http://www.cm.kyushu-u.ac.jp/tomooka/tomooka/Top_Page.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阿野 勇介 (ANO, Yusuke)

九州大学・先導物質化学研究所・学術研究員

研究者番号: 20736813