

シン効果の本質解明と応用

著者	宇梶 裕
雑誌名	平成19(2007)年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) 研究成果報告書
巻	2006-2007
ページ	13p.
発行年	2008-05-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/48030

シン効果の本質解明と応用

(課題番号 18550030)

平成18年度～平成19年度科学研究費補助金
(基盤研究(C)) 研究成果報告書

平成20年5月

金沢大学附属図書館



1300-05177-9

宇 梶 裕
(自然科学研究科教授)

1. はじめに

本報告書は平成18年度～平成19年度科学研究費補助金（基盤研究(C)）「シン効果の本質解明と応用」の交付を受けて行なわれた研究成果をまとめたものである。本研究の遂行にあたり、終始ご指導くださいました金沢大学大学院自然科学研究科教授猪股勝彦先生、ならびに多大な努力をしてくれました学生諸君に深く感謝致します。

研究組織

研究代表者 : 宇梶 裕 (金沢大学自然科学研究科教授)

交付決定額 (金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
平成18年度	2,500,000	0	2,500,000
平成19年度	1,300,000	390,000	1,690,000
総計	3,800,000	390,000	4,190,000

金沢大学附属図書館



1300-05177-9

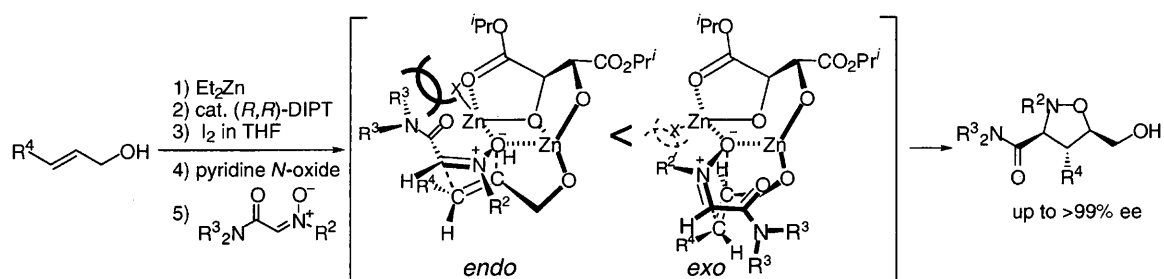
著者寄贈

2. 研究概要

本研究は、立体化学的な不利さを凌駕する安定化効果である「シン効果」の本質を、系統的に解明することを主目的とする。

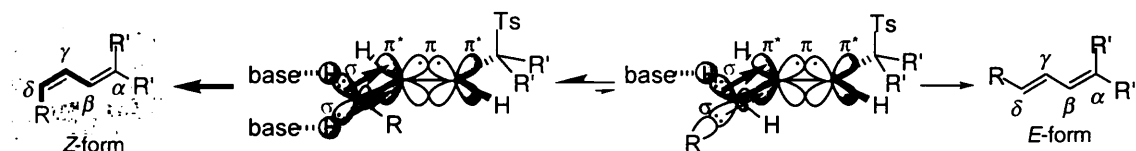
一般に、個々の原子はそれぞれ核の周囲を多数の電子で覆われていることから、原子および原子団が空間的に近接すると電子間反発が生じ、互いに離れた位置を占めようとする。特に多数の原子から成る嵩高い原子団同士の反発を立体障害という言葉で表現する。この立体障害が絶対的に大きい場合にはそれを避けざるを得ないが、立体障害が極端に大きいものではなく、複数の立体化学が可能な場合には事情が異なってくる。従来、種々の反応において複数の立体化学が可能な場合、立体障害のより小さい方向に反応が進行し、立体的により安定な生成物が得られることが常識とされ、立体障害という概念によって説明されてきた。

我々はこれまでに、不斉源として両鏡像体ともに入手容易な酒石酸エステルを活用する複核キラル反応場を設計することによる不斉合成反応の開発に取り組んできた。すなわち、酒石酸エステルを対応する金属ジアルコキシドに変換することにより、複核反応場を形成することができ、この金属それぞれに反応剤を配位または結合することができれば、反応剤同士の立体化学を高度に制御することができ、引き続き反応剤間の反応がエナンチオ選択的に進行すると考えた。この仮説に基づき、ニトリルオキシドおよびニトロンの不斉1,3-双極子付加環化反応（下式）、ニトロソ化合物のヘテロDiels-Alder反応等に挑戦し、数種の反応において世界で初めて成功するなど、画期的な成果を挙げることができた。また、従来成功例の少ない炭素-窒素二重結合への不斉求核付加反応においても好結果を得ることができた。これらの成功は、複数の金属を含む適切な不斉環境を設定することができたことが鍵とであったと考えられる。しかし、エナンチオ面区別段階における重要な要素は、例えば下式にあるように、不斉源である酒石酸エステル部位と基質との立体障害の差異にあると考えられる。このように、立体障害の有無による立体制御は極めて有効であるが、この考え方に依存する限り反応場の設計には限界が生じる。ここで、立体化学を考慮するにあたって、新概念を生み出すことができれば、立体制御の手法が飛躍的に拡大し、立体選択的反応の開発に新たな手段を提供することが期待できる。



一方、これまでにスルホニル化合物の特徴を活かした種々の合成反応を開発してき

た。その研究過程で、 α,α -二置換アリル型スルホンの脱スルホン化反応における立体化学について詳細に検討し、立体化学的に不利と考えられるZ体のジエンが生成する、という大変興味深い現象を見出した。これは、遷移状態において、立体化学的に不利な *syn* 型のコンフォメーションが *anti* 型に優先するという反常識的現象、即ち「シン (*syn*) 効果」によるもので、 γ 位のプロトンの酸性度が、*syn* 型コンフォメーションにおいて最も高く、この状態から脱プロトン化反応が進行していると考えた。

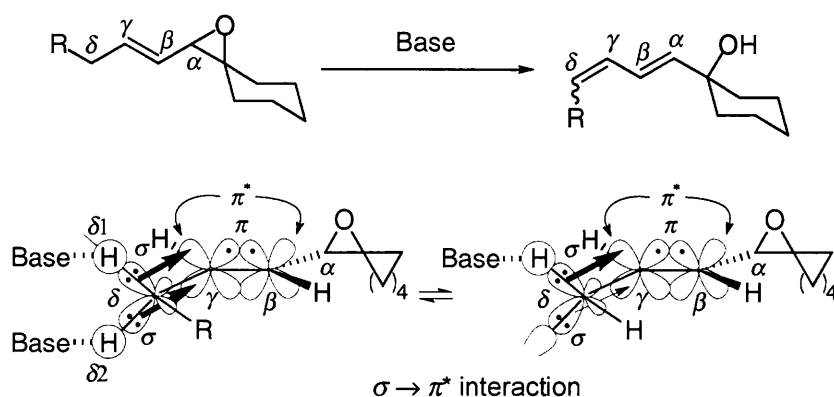


立体化学的に不利なZ体のオレフィンが優先して得られる奇妙な現象の原因については、当初、 6π 電子系の homoaromaticity を考えてきたが、最近、反応の遷移状態における「 $\sigma \rightarrow \pi^*$ 相互作用」が特に重要ではないかという知見を得た。本研究では、この立体化学的な不利さを凌駕する安定化効果である「シン効果」の本質を系統的に解明することを試みた。

なお、従来の立体障害による3次元の立体化学の制御についても、「シン効果」との対比のために継続して行なった。

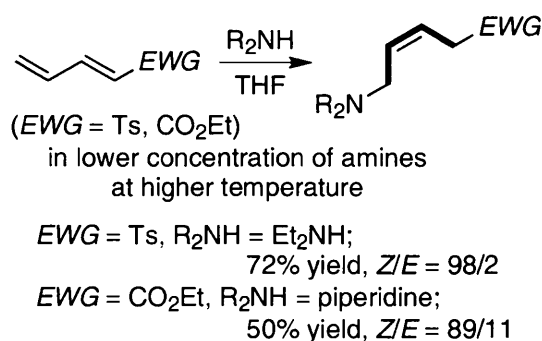
a) ビニルオキシランの1,4-脱離的転位反応

アリル型化合物の脱離反応としてスルホニル基以外の脱離基の場合でも同様の「シン効果」が観察されるかを調べた。脱離基としてエポキシド酸素を選び、塩基によるビニルオキシランの1,4-脱離的転位反応により、2,4-ジエニルアルコールが生成する反応の立体化学について詳細に検討し、ビニルオキシランの置換基に依存する立体選択性の相違が、「シン効果」に基づいて合理的に説明できることを示した。即ち、[3-置換-(*E*)-プロペニル]オキシランにLDAを作用させることによって得られる2,4-ジエニルアルコールの立体化学を詳細に検討し、生成物の δ 位の置換基依存性を調べた。その結果、生成物の δ 位の置換基が $F^- \approx PhCH_2O^- > CH_3^- > CH_3CH_2^- > (CH_3)_2CH^- > PhCH_2S^- > (CH_3)_3C^- \approx Ph^-$ の順にZ選択性が低下することを見出した。特に F^- および $PhCH_2O^-$ 置換基の場合、完全なZ選択性で生成物が得られた。この現象は、(*E*)-プロペニル基の3位(δ 位)の水素が引抜かれる際の *syn* 型遷移状態の安定性の違い(「シン効果」)、即ち、C-H結合の σ 軌道とオレフィンの π^* 軌道との間の $\sigma \rightarrow \pi^*$ 相互作用に基づいて説明できることを示した。



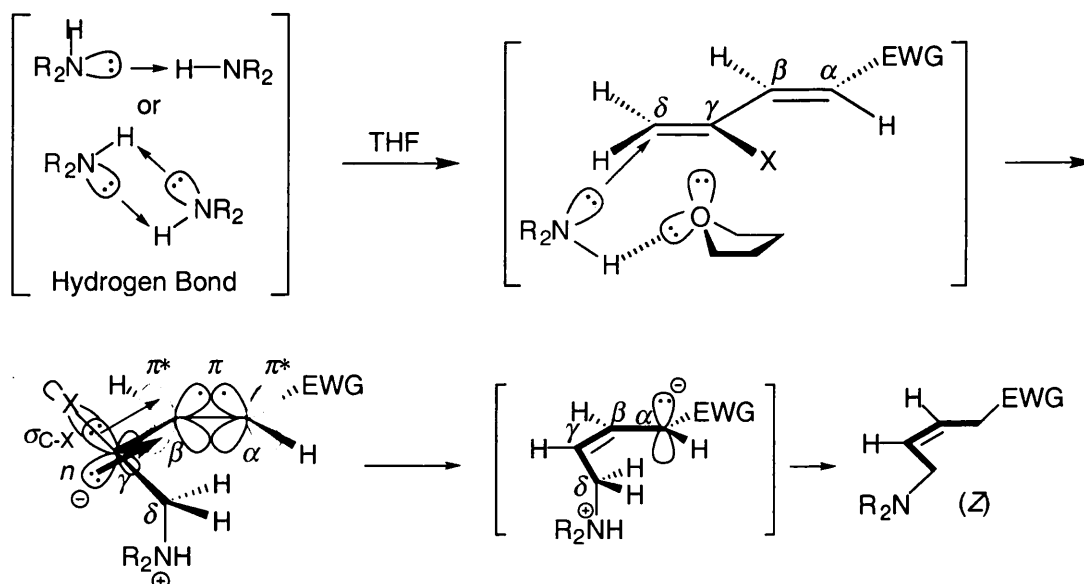
b) 電子不足型ジエンへのアミンの求核付加反応における「シン効果」

1,3-ジエニルスルホンへの1,4-求核付加反応は、アリル型スルホンの合成法として有用な反応である。本研究では、この1,3-ジエニルスルホンおよび、電子吸引基として *p*-トルエンスルホニル基に代え共役型のエステル基を導入した (*E*)-2,4-ペンタジエン酸エチルへの金属元素を含まない求核剤、すなわち、アミンの求核付加反応を試み、条件検討を行った。求核剤の種類としては、鎖状の立体障害が比較的大きな第2級アミンのとき、*Z* 選択性が最も高く、溶媒としては立体障害が比較的小さく、極性の高いエーテル系の溶媒を用いたとき、*Z* 選択性が向上した。大変興味深いことに、温度が高くなると *Z* 選択性が向上し、またアミンの濃度が低いほど *Z* 選択性が向上し、高立体選択的に *Z*-付加生成物が得られた。



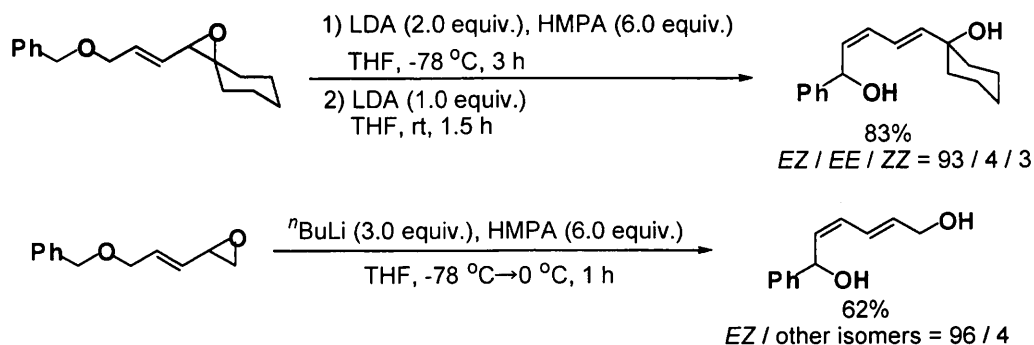
Z 選択性の主な原因として、1,4-付加機構や 6π 電子系の homoaromaticity による安定化の寄与が考えられる。そこで、これらの可能性について検討するために別途合成した F 置換した電子不足型ジエンを用いて検討した結果、現在のところ、これまでと同様に非共有結合 n 電子対及び結合性軌道と二重結合の反結合性軌道の相互作用である「 $n/\sigma \rightarrow \pi^*$ 相互作用」がその本質であると考えられる。まず、アミンの会合が考えられ、THF のような溶媒中、高温、低濃度のとき、アミンと溶媒の水素結合によりアミン求核性が増大し、そのアミンが電子不足型ジエンの δ 位を攻撃するとき、 γ 位に電子を供給すると同時に、 γ 炭素上に生じる n 電子対が $C_{\alpha}=C_{\beta}$ の π^* 軌道との間の $n \rightarrow \pi^*$ 相互作用および、 γ 位の C-H 結合の σ 軌道と $C_{\alpha}=C_{\beta}$ の π^* 軌道との間の $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*$ 相互作用の

両方が可能となる *syn* 型のコンホメーションを経由して反応が進行したために、*Z* 体の付加生成物が優先して生成したと考えられる。



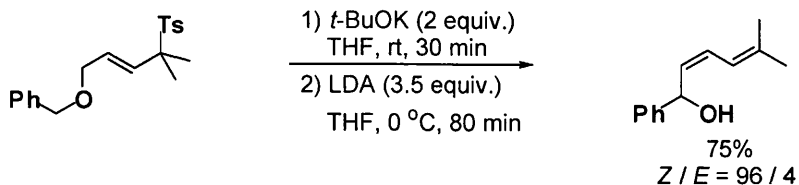
c) [1,2]Wittigとの連続反応による立体選択的炭素-炭素結合生成反応の開発

先のビニルオキシランの 1,4-脱離型開環反応において、 δ 位の置換基がベンジルオキシ ($PhCH_2O$) 基の場合、室温で 1,4-脱離型開環反応を行えば脱離型開環反応に引き続き二重結合部位の立体を保持して[1,2]-Wittig 転位が進行し、*EZ* 体が高選択的に得られることを見出した。このビニルオキシランの開環反応-[1,2]-Wittig 転位反応は、新たな C-C 結合生成を伴うことから、「シン効果」の立体選択的な有機合成への応用の第一歩になると考えられる。そこで本研究では、種々の基質に対する 1,4-脱離型反応と、引き続く[1,2]-Wittig 転位の可能性について検討した。目的の *E, Z*-ジエニルアルコールを高立体選択的に得ることに成功した。また、末端エポキシドでも収率は少し低下したが、高選択的に *EZ* 体を得ることができた。

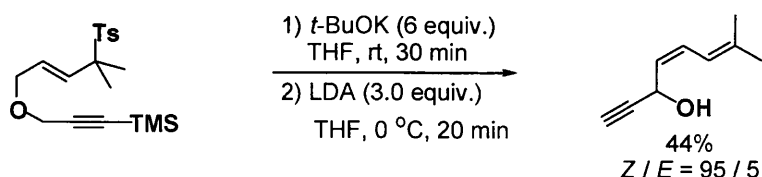


今回見出した 1,4-脱離反応-[1,2]-Wittig 転位の連続反応が、ビニルオキシランの開環反応の系ばかりではなく、アリル型スルホンの脱スルホン化反応においても可能ではないかと考えた。そこで次に、ベンジルオキシ基を有するアリル型スルホンに

において連続反応を検討したところ、期待した化合物を高選択的に得ることに成功した。



一方、3-トリメチルシリルプロパルギルオキシ基を有するアリル型スルホンでは、トリメチルシリル基が脱離してしまったが、目的の化合物を得ることができた。



以上述べたように、多くの基質で 1,4-脱離反応-[1,2]-Wittig 転位の連続反応が進行することがわかった。今後、更に他の多くの反応系に対して検討を行うことにより [1,2]-Wittig 転位が進行することが見出されれば、「シン効果」の立体選択的有機合成への応用が可能になると考えられる。

3. 結語

以上のように本研究では、立体化学的な不利さを凌駕する安定化効果である「シン効果」の本質の系統的な解明、および「シン効果」が発現する反応系の立体選択的合成反応開発への展開を行なった。「シン効果」の概念は極めて基本的かつ重要な考え方であり、これまで研究してきた反応ばかりでなく、有機化学反応の立体化学を考察する際に広く適用できる可能性を秘めていること、また、「シン効果」によって発現した現象を立体選択的合成反応に活用することが可能であることから、今後、更なる発展が見込まれている。

4. 研究発表 (本研究において特に重要なものを太字で示した)

(1) 学会誌等 (本報告書に収録)

1) “Syn Effect” in Nucleophilic Addition of Amines to (*E*)-1-Tosyl-1,3-butadiene and Ethyl (*E*)-2,4-Pentadienoate

M. Yamazaki, S. K. Guha, **Y. Ukaji**, and K. Inomata

Bull. Chem. Soc. Jpn., **2008**, *81*, in press

2) Catalytic Asymmetric Dialkynylation Reaction of α -Dinitrone by Utilizing Tartaric Acid Ester as a Chiral Auxiliary

M. Serizawa, S. Fujinami, Y. Ukaji, and K. Inomata

Tetrahedron Asymmetry., **2008**, *19*, 921-931.

3) Asymmetric Addition of Phenylzinc Reagents to *C*-Alkynyl Nitrones. Enantiomeric Enhancement by a Product-like Additive

W. Wei, Y. Hamamoto, **Y. Ukaji**, and K. Inomata

Tetrahedron Asymmetry., **2008**, *19*(4), 476-481.

4) Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Azomethine Imines to Allyl Alcohol

T. Kato, S. Fujinami, **Y. Ukaji**, and K. Inomata

Chem. Lett., **2008**, *37*(3), 342-343.

5) Asymmetric Bis(alkoxycarbonylation) Reaction of Cyclic Olefins Catalyzed by Palladium in the Presence of Copper(I) Triflate

T. Aratani, K. Tahara, S. Takeuchi, **Y. Ukaji**, and K. Inomata

Chem. Lett., **2007**, *36*(11), 1328-1329.

6) Catalytic Asymmetric Addition of Alkynylzinc Reagents to Nitrones

A. Konishi, W. Wei, M. Kobayashi, S. Fujinami, **Y. Ukaji**, and K. Inomata

Chem. Lett., **2007**, *36*(1), 44-45.

7) Preparation of Novel *N*-Sulfonylated (*S,S*)-2,3-Diaminosuccinate-Type Chiral Auxiliaries and Application to an Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Nitrile Oxides to Allyl Alcohol

M. Serizawa, **Y. Ukaji**, and K. Inomata

Tetrahedron Asymmetry., **2006**, *17*(22), 3075-3083.

- 8) Enantioselective Diels-Alder Reaction of *o*-Quinodimethanes by Utilizing Tartaric Acid Ester as a Chiral Auxiliary.
M. Takinami, Y. Ukaji, and K. Inomata
Tetrahedron Asymmetry., **2006**, *17*(10), 1554-1560.
- 9) Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrones with an Electron-Withdrawing Group to Allylic Alcohols Utilizing Diisopropyl Tartrate as a Chiral Auxiliary.
X. Ding, K. Taniguchi, Y. Hamamoto, K. Sada, S. Fujinami, Y. Ukaji, and K. Inomata
Bull. Chem. Soc. Jpn., **2006**, *79*(7), 1069-1083
- 10) “Syn-Effect” in Nucleophilic Addition of Amines to 1,3-Dienylsulfone.
M. Yamazaki, S. K. Guha, Y. Ukaji, and K. Inomata
Chem. Lett., **2006**, *35*(5), 514-515.

(2) 学会発表

- 1) 石丸勇雄, 竹田尚弘, 宇梶 裕, 猪股勝彦
1,4-脱離型反応における「シン効果」と連続する[1,2]-Wittig 転位
日本化学会第88春季年会, 2008年3月(東京)
- 2) 芹澤将和, 宇梶 裕, 猪股勝彦
酒石酸エステルを不斉源として用いる α -ジニトロンの触媒的不斉ジアルキニル化反応
日本化学会第88春季年会, 2008年3月(東京)
- 3) 魏 威凜, 浜本佳英, 宇梶 裕, 猪股勝彦
酒石酸エステルを不斉源として用いるフェニル亜鉛試薬のC-アルキニルニトロロンへの不斉求核付加反応
日本化学会第88春季年会, 2008年3月(東京)
- 4) 境 裕樹, 宇梶 裕, 猪股勝彦
ニトロソ化合物のジアステレオ選択的エン反応
日本化学会第88春季年会, 2008年3月(東京)
- 5) 加藤智光, 宇梶 裕, 猪股勝彦
酒石酸エステルを不斉源として活用したアゾメチンイミンの不斉1,3-双極子付加環化反応

日本化学会第88春季年会, 2008年3月(東京)

- 6) 荒谷剛礼, 田原剣児, 竹内 進, 宇梶 裕, 猪股勝彦
パラジウム-銅触媒を用いる環状オレフィンの不斉ビスアルコキシカルボニル化
反応
日本化学会第88春季年会, 2008年3月(東京)
- 7) 宇梶 裕
Development of Asymmetric Reactions Based on Chiral Multimetallic Systems
1st Japan-Singapore Bilateral Symposium on Catalysis, 2008年1月(シンガポール)
- 8) 芹澤将和, 宇梶 裕, 猪股勝彦
酒石酸エステルを不斉源として用いる α -ジニロンへの触媒的不斉アルキニル化
反応
日本化学会北陸地区講演会, 2007年11月(金沢)
- 9) 石丸勇雄, 竹田尚弘, 宇梶 裕, 猪股勝彦
1,4-脱離型反応における「シン効果」と連続する[1,2]-Wittig 転位
日本化学会北陸地区講演会, 2007年11月(金沢)
- 10) 魏 威凜, 浜本佳英, 小西敦子, 小林正人, 宇梶 裕, 猪股勝彦
Asymmetric Nucleophilic Addition of Zinc Reagents to Nitrones by
Utilizing Tartaric Acid Ester as a Chiral Auxiliary
日本化学会北陸地区講演会, 2007年11月(金沢)
- 11) 境 裕樹, 吉田哲佑, 夏 丁, 宇梶 裕, 猪股勝彦
酒石酸エステルを不斉源として用いるニトロソ化合物の触媒的不斉 Hetero
Diels-Alder 反応
日本化学会北陸地区講演会, 2007年11月(金沢)
- 12) 芹澤将和, 宇梶 裕, 猪股勝彦
酒石酸エステルを不斉源として用いる α -ジニロンへの触媒的不斉アルキニル化
反応
有機合成化学北陸セミナー, 2007年10月(金沢)
- 13) 石丸勇雄, 竹田尚弘, 宇梶 裕, 猪股勝彦

1,4-脱離型反応における「シン効果」と連続する[1,2]-Wittig 転位
有機合成化学北陸セミナー, 2007年10月(金沢)

- 14) 魏 威凜, 浜本佳英, 小西敦子, 小林正人, 宇梶 裕, 猪股勝彦
Asymmetric Nucleophilic Addition of Zinc Reagents to Nitrones by Utilizing Tartaric Acid Ester as a Chiral Auxiliary
有機合成化学北陸セミナー, 2007年10月(金沢)
- 15) 境 裕樹, 吉田哲佑, 夏 丁, 宇梶 裕, 猪股勝彦
酒石酸エステルを不斉源として用いるニトロソ化合物の触媒的不斉 Hetero Diels-Alder 反応
有機合成化学北陸セミナー, 2007年10月(金沢)
- 16) 芹澤将和, 宇梶 裕, 猪股勝彦
Catalytic Asymmetric Dialkynylation Reaction of α -Dinitrone by Utilizing Tartaric Acid Ester as a Chiral Auxiliary
14th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 14), 2007年8月(奈良)
- 17) 魏 威凜, 小西敦子, 小林正人, 宇梶 裕, 猪股勝彦
Asymmetric Nucleophilic Addition of Alkynylzinc Reagents to Nitrones by Utilizing Tartaric Acid Ester as a Chiral Auxiliary
14th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 14), 2007年8月(奈良)
- 18) 宇梶 裕, 魏 威凜, 小西敦子, 猪股勝彦
Asymmetric Addition of Alkynylzinc Reagents to Nitrones Utilizing Tartaric Acid Ester as a Chiral Auxiliary
Second International Conference on Advanced Organic Synthesis Directed toward the Ultimate Efficiency and Practicability (International Conference on Asymmetric Organocatalysis), 2007年5月(大津)
- 19) 芹澤将和, 宇梶 裕, 猪股勝彦
酒石酸エステルを不斉源として用いる α -ジニトロンへの触媒的不斉アルキニル化反応
シンポジウム「モレキュラー・キラリティー2007」, 2007年5月(東京)

- 20) 山崎正雄, 宇梶 裕, 猪股勝彦
(E)-2, 4-ペンタジエン酸エチルへの求核付加反応における「シン効果」
日本化学会第87春季年会, 2007年3月(吹田)
- 21) 石丸勇雄, 竹田尚弘, 宇梶 裕, 猪股勝彦
1,4-脱離型反応における「シン効果」と連続する[1,2]-Wittig 転位
日本化学会第87春季年会, 2007年3月(吹田)
- 22) 魏 威凜, 小西敦子, 小林正人, 宇梶 裕, 猪股勝彦
酒石酸エステルを不斉源として用いる亜鉛アセチリドのニトロンへの不斉求核付加反応
日本化学会第87春季年会, 2007年3月(吹田)
- 23) 浜本佳英, 魏 威凜, 宇梶 裕, 猪股勝彦
酒石酸エステルを不斉源として用いるジフェニル亜鉛の-N-ベンジルアルキニルニトロンへの不斉求核付加反応
日本化学会第87春季年会, 2007年3月(吹田)
- 24) 芹澤将和, 宇梶 裕, 猪股勝彦
酒石酸エステルを不斉源として用いる α -ジニトロンへの触媒的不斉アルキニル化反応
日本化学会第87春季年会, 2007年3月(吹田)
- 25) 境 裕樹, 吉田哲佑, 夏 丁, 宇梶 裕, 猪股勝彦
酒石酸エステルを不斉源として用いるニトロ化合物の触媒的不斉ヘテロ Diels-Alder 反応
日本化学会第87春季年会, 2007年3月(吹田)
- 26) 宇梶 裕
Synthesis of Optically Active Heterocycles Containing Nitrogen and Oxygen Atoms Utilizing Tartaric Acid Esters as Chiral Auxiliaries
2nd International Conference on Heterocyclic Chemistry, 2006年12月(インド, ジャイプール)
- 27) 瀧波基樹, 宇梶 裕, 猪股勝彦
o-キノジメタンの不斉 Diels-Alder 反応およびイソキノリン骨格を有するニトロ

ンへの不斉アルキニル化反応

有機合成化学北陸セミナー， 2006年10月（富山）

28) 山崎正雄, Samar Kumar Guha, 宇梶 裕, 猪股勝彦

1,3-ジエニルスルホンおよび 2,4-ペンタジエン酸エステルへのアミンの求核付加反応における「シン効果」

有機合成化学北陸セミナー， 2006年10月（富山）

29) 浜本佳英, 夏 丁, 宇梶 裕, 猪股勝彦

ニトロンの触媒的不斉 1,3-双極子付加環化反応と生理活性物質合成への応用

有機合成化学北陸セミナー， 2006年10月（富山）

30) 魏 威凜, 小西敦子, 小林正人, 宇梶 裕, 猪股勝彦

Asymmetric Nucleophilic Addition of Zinc Acetylides to Nitrones Using Tartaric Acid Ester as a Chiral Auxiliary

有機合成化学北陸セミナー， 2006年10月（富山）

31) 芹澤将和, 宇梶 裕, 猪股勝彦

酒石酸エステルを不斉源として用いる α -ジニロンへの触媒的不斉アルキニル化反応

有機合成化学北陸セミナー， 2006年10月（富山）