

複核キラル反応場における複合的制御を基盤とする 不斉付加環化反応の革新

著者	宇梶 裕
journal or publication title	平成17(2005)年度科学研究費補助金 基盤研究(C) 研究報告書
volume	2004-2005
page range	10p.
year	2006-05-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/48108

複核キラル反応場における複合的制御を基盤とする
不斉付加環化反応の革新

(課題番号16550031)

平成16年度～平成17年度科学研究費補助金
(基盤研究(C)) 研究成果報告書

平成18年5月

研究代表者 宇 梶 裕
(金沢大学自然科学研究科教授)

金沢大学附属図書館



0800-04182-8

1
1
1

1. はじめに

本報告書は平成16年度～平成17年度科学研究費補助金（基盤研究(C)）「複核キラル反応場における複合的制御を基盤とする不斉付加環化反応の革新」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ださい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

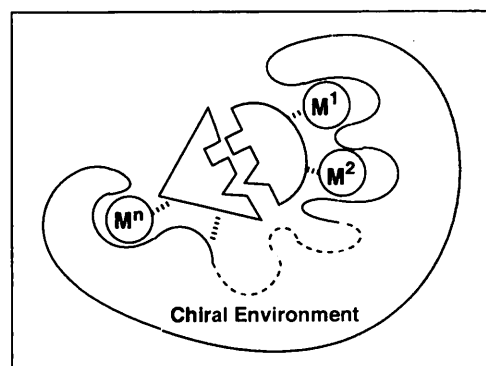
	直接経費	間接経費	合計
平成16年度	2,500,000 円	0 円	2,500,000 円
平成17年度	1,300,000 円	0 円	1,300,000 円
合計	3,800,000 円	0 円	3,800,000 円

2. 研究概要

21世紀において、環境破壊など負の作用を伴わず、自然界に適合した人類の発展のためには、新概念に基づく革新的「ものづくり」手法の確立が急務である。特に、任意の立体化学を有する光学活性化合物の効率的合成法の開発は、医薬、農薬、液晶などの有用物質合成において重要な課題である。

付加環化反応は、構成する原子全てが生成物に含まれることからアトムエコノミーの点で非常に優れた反応である上、一度に多くの不斉炭素の立体化学を制御できること、生成物を適切な変換により有用な非環状化合物に変換できることから合成的価値が高く、不斉付加環化反応の刷新は21世紀における社会的要請に応え得る「ものづくり」の突破口となり得る。

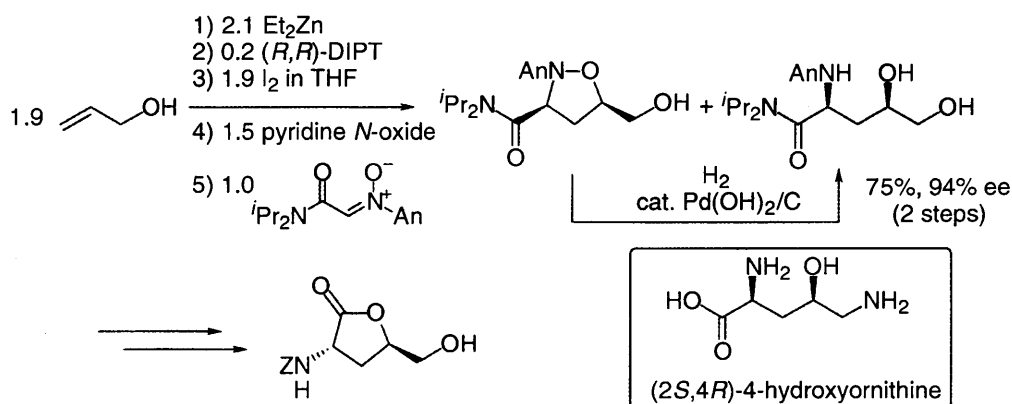
最も効率の高い生産システムである生体系では、複数の金属が協同的に作用することにより、極めて効率的な物質生産を行なっている例が多数見出されている。従って、様々な特性を有する金属に対する配位環境を適切に設計しつつ、複数の金属を集積して高度に機能化したキラル反応場を構築して反応を複合的に制御すれば、革新的不斉付加環化反応の開発が可能になると考えられる。



本研究では、個々に特徴ある機能を有する金属複数を積極的に集積した複核キラル反応場を構築することにより、単核反応場にはない立体的効果、電子的効果、エントロピー効果を始めとする種々の協同効果を獲得して、反応の複合的制御を実現し、不斉付加環化反応に革新をもたらすことを目的として検討を行なった。その結果、不斉1,3-双極子付加環化反応、不斉ヘテロDiels-Alder反応を始めとする $[4\pi+2\pi]$ 型付加環化反応、および不斉求核付加環化連続反応を開発することができた。

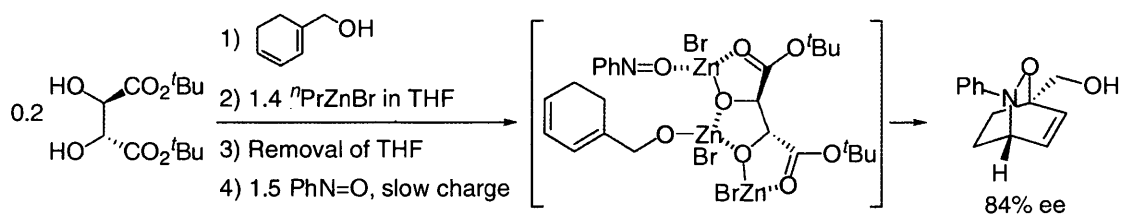
a) アリルアルコールへのニトロンの触媒的不斉1,3-双極子付加環化反応

金属として亜鉛を用い、アミド置換基を有するニトロンの触媒的不斉1,3-双極子付加環化反応を試みた結果、エチル亜鉛種とヨウ素から反応系内でヨウ化亜鉛種を発生させ、さらにピリジン-N-オキシドを添加剤として加えることにより、再現性良く反応を行なうことができた。特に窒素上に*p*-メトキシフェニル(An)基を導入したニトロンを今回新たに合成し、付加環化反応を行なったところ、付加環化生成物であるイソオキサゾリジンのほかに、酸素窒素結合が還元された γ -アミノアルコールも生成することも見出した。イソオキサゾリジンは、不安定で単離精製することができなかつたので、混合物のまま、水酸化パラジウム触媒を用いて接触還元を行ったところ、対応する γ -アミノアルコールとして単離生成することができた。得られた γ -アミノアルコールの窒素上のAn基の酸化的除去を行い、続いて酸によるアミド基の加水分解、アミンの保護を行ない(2*S*,4*R*)-4-hydroxyornithineの合成前駆体へと変換することができた。



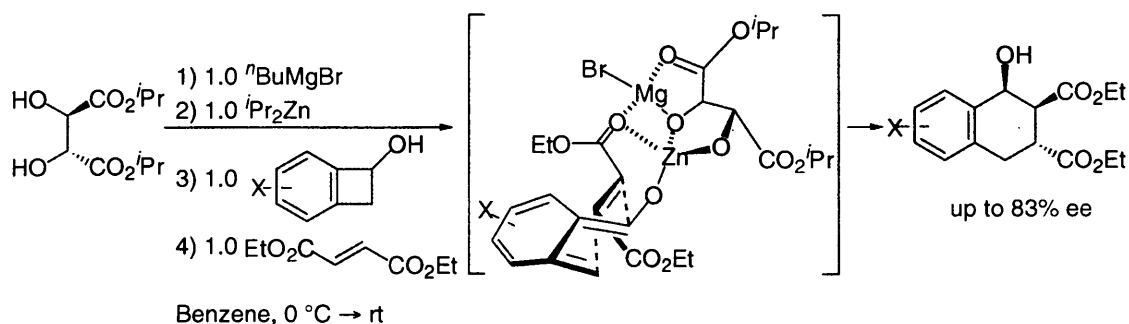
b) ニトロソ化合物の不斉ヘテロDiels-Alder反応

ニトロソ化合物のヘテロDiels-Alder反応は、協奏的な付加環化により窒素原子と酸素原子を一つずつ含む六員環化合物を合成する反応である。従来エナンチオ選択的の報告例はなかったが、これまでの検討により亜鉛原子を二つ有するキラル反応場設計により、世界で初めてニトロソ化合物の不斉ヘテロDiels-Alder反応に成功している。本研究では、触媒的反応への展開を目的に詳細な検討を行なった。その結果、金属塩としては、臭化亜鉛塩とすることが最も良いことを明らかにした。また、芳香族系の溶媒を用い、Ph₂Oなどの芳香族系エーテルを添加すると良好な結果が得られることを見出した。さらに、有機金属試薬中のTHFを除去するとPh₂Oを添加しなくても収率と光学純度が向上し、特にエチルベンゼンを溶媒として用いたときに最高の結果を得た。



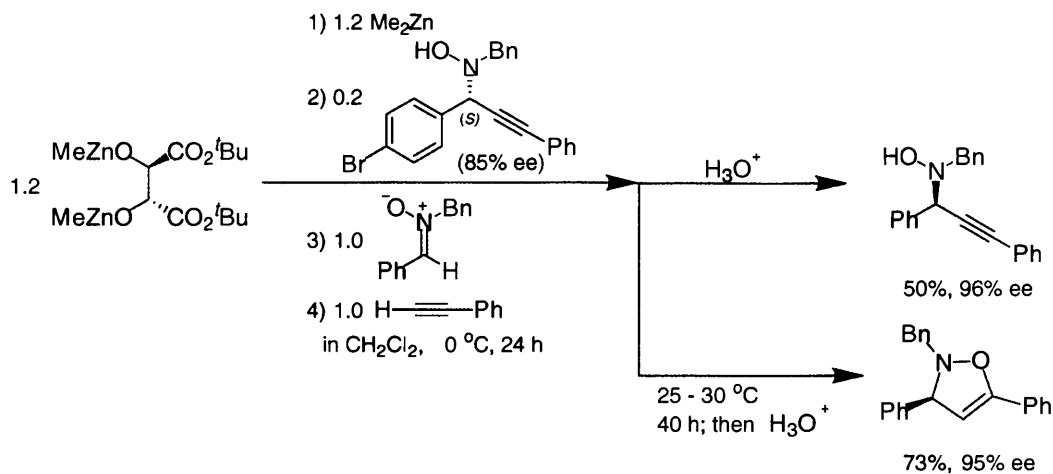
c) ベンゾシクロブテノールから発生する*o*-キノジメタンの不斉Diels-Alder反応

ベンゾシクロブテノールから発生する*o*-キノジメタンの不斉Diels-Alder反応の開発を行なった。すなわち、(R,R)-酒石酸ジイソプロピルに、臭化ブチルマグネシウム、ジイソプロピル亜鉛、ベンゾシクロブテノールを順次反応させた後、最後にフマル酸ジエチルを加えると、ベンゾシクロブテノールから発生する*o*-キノジメタンとフマル酸ジエチルのDiels-Alder反応がジアステレオおよびエナンチオ選択的に進行することを見出した。本反応では、溶媒による選択性への影響が大きく、ベンゼンを溶媒として用いた場合、最高83% eeで対応する1,2-*cis*-テトラヒドロナフタレン誘導体を得ることができた。

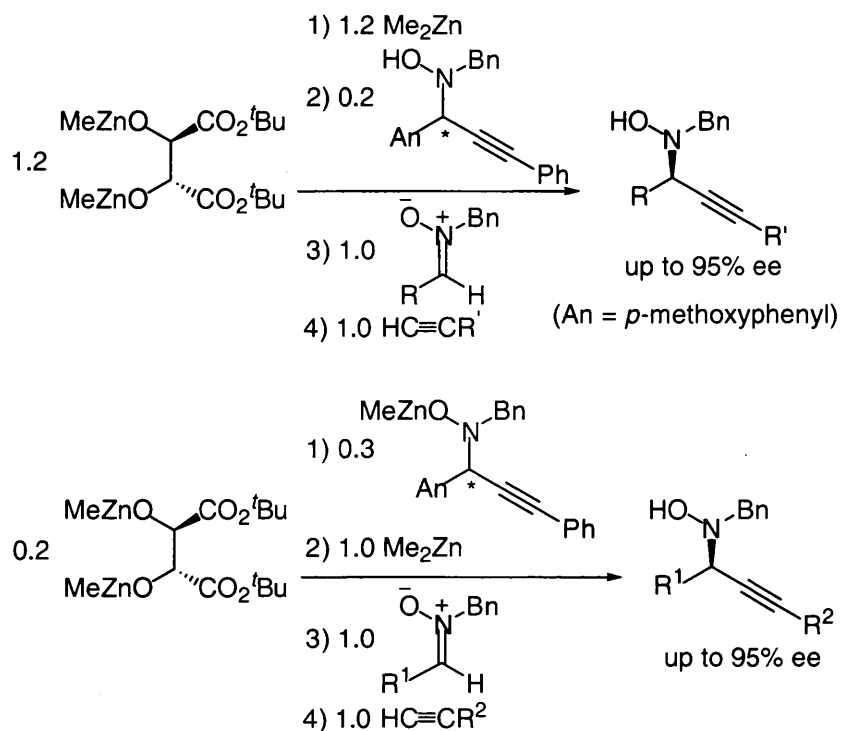


d) ニトロンとアセチレンと段階的付加環化反応

酒石酸エステルのメチル亜鉛塩を活用する複核キラル反応場設計により、ニトロンへの亜鉛アセチリドの不斉求核付加反応を行ない、対応する光学活性 *N*-(プロパルギル)ヒドロキシルアミンを得た。また反応中間体をそのまま昇温することにより、引き続き分子内環化反応が進行し、対応する光学活性4-イソキサゾリンが生成することを明らかにした。大変興味深いことに、不斉求核付加の段階において、化学量論的反応であるにも関わらず、反応の初期段階では生成物の光学純度は低く、反応の進行とともに光学純度が向上することを見出した。そこで、生成物類似化合物を20%当量用いて反応の初期状態と類似した条件下、目的のニトロンとアルキニル亜鉛試薬の反応を行なったところ、生成物の光学純度が大幅に向上することを見出した。



生成物類似化合物の構造におよび生成物との分離の容易さについて詳細に検討したところ、芳香環の *p* 位にメトキシ基を導入した生成物類似 *N*-(プロパルギル)ヒドロキシルアミンのラセミ体を用いたとき、最高95% eeという極めて高い光学純度で、対応する *R* 体の *N*-(プロパルギル)ヒドロキシルアミンを得ることに成功した。また、触媒的な反応への展開においても好結果を得た。



3. 結語

本研究における酒石酸エステルを活用した複核キラル反応場設計により，従来困難とされていた不斉付加環化反応を実現することができた。さらにニトロンへの亜鉛アセチリドの不斉求核付加反応において見出した生成物類似ラセミ化合物の添加による不斉増幅現象は，先例のない新しい現象であり，この新現象の解明により確立される新概念を基盤とする，有機化学の新分野の創造が期待できる。また，ラセミ体の存在が不斉増幅のきっかけになるということは，不斉性の起源という生命科学の謎を解決する端緒となりえる可能性を秘めている。従って，本研究において得た知見は，有機化学に基礎をおく医学，薬学，工学などの諸学問分野の21世紀における発展に，国内外を通じて大きく寄与できるものと考えられる。

4. 研究発表

(1) 学会誌等 (本報告書に収録)

- 1) Enantioselective Diels-Alder Reaction of *o*-Quinodimethanes by Utilizing Tartaric Acid Ester as a Chiral Auxiliary.
M. Takinami, Y. Ukaji, K. Inomata
Tetrahedron Asymmetry., submitted.
- 2) 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, K. Inomata
Bull. Chem. Soc. Jpn., **2006**, 79, in press.
- 3) “Syn-Effect” in Nucleophilic Addition of Amines to 1,3-Dienylsulfone.
M. Yamazaki, S. K. Guha, Y. Ukaji, K. Inomata
Chem. Lett., **2006**, 35, 514-515.
- 4) Asymmetric Addition of Alkynylzinc Reagents to Nitrones Utilizing Tartaric Acid Ester as a Chiral Auxiliary.
W. Wei, M. Kobayashi, Y. Ukaji, K. Inomata
Chem. Lett., **2006**, 35, 176-177.
- 5) “Syn-Effect” in the 1,4-Eliminative Rearrangement of [3-Substituted-(*E*)-1-propenyl]oxiranes to the Corresponding 2,4-Dienyl Alcohols.
N. Takeda, T. Chayama, H. Takenaka, Y. Ukaji, K. Inomata
Chem. Lett., **2005**, 34, 1140-1141.
- 6) Palladium Catalyzed Elimination Reaction of Acyclic (*E*)-Allylic Acetates: The Stereochemistry Elucidated by “Syn-Effect.”
H. Takenaka, Y. Ukaji, K. Inomata
Chem. Lett., **2005**, 34, 256-257.
- 7) “Syn-Effect” in the Conversion of (*E*)- α,β -Unsaturated Esters into the Corresponding β,γ -Unsaturated Esters and Aldehydes into Silyl Enol Ethers.
S. K. Guha, A. Shibayama, D. Abe, M. Sakaguchi, Y. Ukaji, K. Inomata
Bull. Chem. Soc. Jpn., **2004**, 77, 2147-2157.

(2) 口頭発表

- 1) 魏 威凜, 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86春季年会, 2006年3月(船橋)
- 2) 小西敦子, 魏 威凜, 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触媒的不斉求核付加反応
日本化学会第86春季年会, 2006年3月(船橋)
- 3) 瀧波基樹, 宇梶 裕, 猪股勝彦
酒石酸エステルを不斉源として活用する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
日本化学会第86春季年会, 2006年3月(船橋)
- 4) 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
日本化学会第86春季年会, 2006年3月(船橋)
- 5) 山崎正雄, 宇梶 裕, 猪股勝彦
1,3-ジエニルスルホンへの求核付加反応における「シン効果」
日本化学会第86春季年会, 2006年3月(船橋)
- 6) 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ヘテロDiels-Alder反応
日本化学会北陸地区講演会と研究発表会, 2005年11月(石川, 辰口)
- 7) 魏 威凜, 小林正人, 宇梶 裕, 猪股勝彦
Asymmetric Nucleophilic Addition of Zinc Acetylides to Nitrones Utilizing Tartaric Acid Ester as a Chiral Auxiliary
日本化学会北陸地区講演会と研究発表会, 2005年11月(石川, 辰口)
- 8) 小西敦子, 魏 威凜, 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触媒的不斉求核付加反応
日本化学会北陸地区講演会と研究発表会, 2005年11月(石川, 辰口)

- 9) 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ヘテロ
Diels-Alder反応
有機合成化学北陸セミナー, 2005年10月(福井)
- 10) 魏 威凜, 小林正人, 小西敦子, 宇梶 裕, 猪股勝彦
Asymmetric Nucleophilic Addition of Zinc Acetylides to Nitrones Utilizing Tartaric Acid Ester
as a Chiral Auxiliary
有機合成化学北陸セミナー, 2005年10月(福井)
- 11) 宇梶 裕
複核キラル反応場創生に基づく新規不斉合成反応
平成17年度「ファインケミカルズを指向する有機合成プロセス専門部会」, 20
05年10月(津)
- 12) 竹田尚弘, 茶山卓也, 竹中博之, 宇梶 裕, 猪股勝彦
ビニルオキシランの開環反応における「シン効果」
日本化学会第85春季年会, 2005年3月(横浜)
- 13) 魏 威凜, 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
反応および環化反応
日本化学会第85春季年会, 2005年3月(横浜)
- 14) 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触媒的不斉Hetero Diels-Alder反応
日本化学会第85春季年会, 2005年3月(横浜)
- 15) 芹澤将和, 宇梶 裕, 猪股勝彦
酒石酸類似骨格を有する新規不斉源の開発とニトリルオキシドの不斉1,3-双極子付
加環化反応への応用
日本化学会第85春季年会, 2005年3月(横浜)
- 16) 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
第34回複素環化学討論会, 2004年11月(金沢)
- 17) 竹田尚弘, 茶山卓也, 竹中博之, 宇梶 裕, 猪股勝彦

ビニルオキシランの開環反応における「シン効果」
有機合成化学北陸セミナー， 2004年10月（金沢）

18) 芹澤将和，宇梶 裕，猪股勝彦
酒石酸類似骨格を有する新規不斉源の開発
有機合成化学北陸セミナー， 2004年10月（金沢）

19) 宇梶 裕
複核キラル反応場創生に基づく新規不斉合成反応
2004年度大塚有機合成シンポジウム， 2004年9月（徳島）