

酒石酸エステルを活用する二核キラル反応場の構築 と光学活性化合物合成への応用

著者	宇梶 裕
雑誌名	平成11(1999)年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) 研究成果報告書
巻	1998-1999
ページ	8p.
発行年	2000-03-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/48110

酒石酸エステルを活用する二核キラル反応場の構築と
光学活性化合物合成への応用

(課題番号10640515)

平成10年度～平成11年度科学研究費補助金
基盤研究(C)研究成果報告書

平成12年3月

研究代表者 宇 梶 裕
(金沢大学自然科学研究科助教授)

金沢大学附属図書館



8000-89027-5

1. はじめに

本報告書は平成10年度～平成11年度科学研究費補助金（基盤研究C）「酒石酸エステルを活用する二核キラル反応場の構築と光学活性化合物合成への応用」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ださいました学生諸君に深く感謝致します。

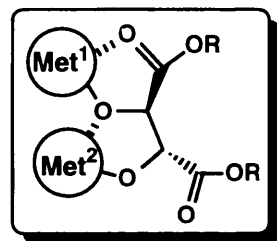
研究経費

平成10年度	2、600千円
平成11年度	1、300千円
<hr/>	
計	3、900千円

2. 研究概要

天然には有用な生理活性を示す光学活性有機化合物が数多く存在し、それらの生理活性は不斉炭素の立体化学に大きく左右されることから、構造活性相関の探究並びに新規医薬、農薬の開発には、任意の立体化学を有する不斉炭素の精密かつ高効率な構築法の確立が必要不可欠である。これまでに、金属原子一つを含む単核の反応場での光学活性化合物の合成法が開発されてきているが、必ずしも金属の特性を十分に活用しているとは言えない。そこで、個々に特徴ある機能を有する金属二つを一つのキラルな反応場に積極的に集積した二核キラル反応場を新たに設計すれば、単独の金属を用いるだけでは実現不可能な新規な立体制御法が確立できるものと考えた。

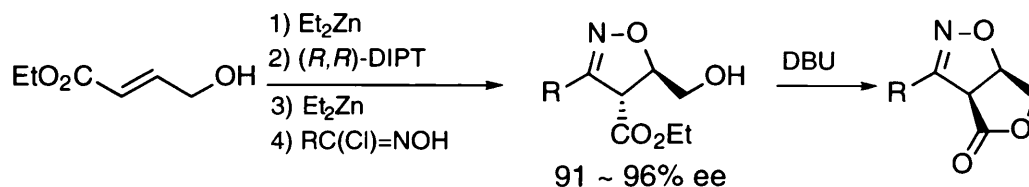
この反応場の設計に当たり、特に(*R,R*)体(*S,S*)体ともに入手容易な酒石酸エステルの活用を試みることにし、その二つの水酸基を金属ジアルコキシドの形にすれば、右のような二つの5員環が縮合した比較的堅固な構造の二核キラル反応場を形成でき、二つの反応剤をそれぞれの金属に結合または配位させることにより両者の立体的相互作用を高度に制御できるものと期待した。



これまでの検討の結果、金属として亜鉛を活用することにより、不斉Simmons-Smith反応、2-プロペン-1-オールへのニトリルオキシドの不斉1,3-双極子付加環化反応を開発してきた。本研究では、この酒石酸エステル由来の二核キラル反応場においてより効率的なエナンチオ選択的な反応の実現を試みた結果、置換アリルアルコールへのニトリルオキシドの不斉1,3-双極子付加環化反応、さらには炭素-窒素二重結合への不斉求核付加反応を開発することができた。また、NMR測定により二核キラル反応場に関する情報を得ることができた。

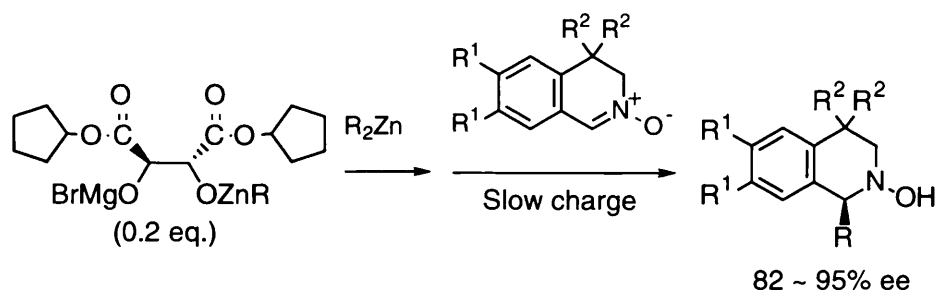
a) 置換アリルアルコールへのニトリルオキシドの不斉1,3-双極子付加環化反応

末端オレフィンである2-プロペン-1-オールの代わりに γ 置換アリルアルコールを用いてニトリルオキシドの不斉1,3-双極子付加環化反応を試みたところ、室温付近で反応を行なうことにより高エナンチオ、および高レジオ選択的に反応が進行することがわかった。特に、高度に官能基化された2-イソオキサゾリンの合成を目的に、 γ 位にエステル置換基を持つ*E*体のアリルアルコールとの反応を試みたところ、高い光学純度で*trans*体の3,4,5-三置換-2-イソオキサゾリンを得ることができた。この*trans*体の2-イソオキサゾリンは電子吸引性のエステル置換基の特徴を生かして、少量のDBUを作用させることにより*cis*体の2-イソオキサゾリンへ変換できることを見出した。従って、酒石酸エステルが両鏡像体ともに入手容易であることを考え合わせると、単一の出発物質から、簡便な方法で任意の立体化学を有する3,4,5-三置換-2-イソオキサゾリンが合成できることになる。

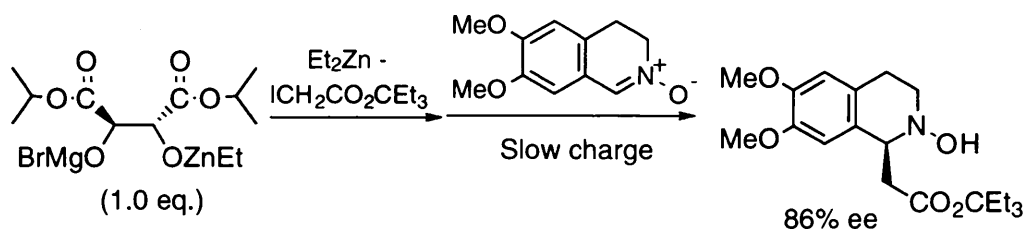


b) 炭素-窒素二重結合への不斉求核付加反応

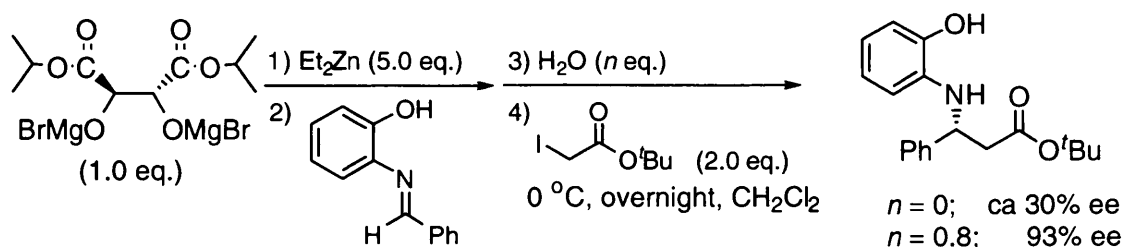
炭素-窒素二重結合への触媒的不斉求核付加反応は、炭素-酸素二重結合の場合に比べて従来困難とされていたが、二核化金属として亜鉛とマグネシウムを用いることにより、イソキノリン骨格を有するニトロンの炭素-窒素二重結合への有機亜鉛試薬の触媒的不斉求核付加反応を実現することができた。



このニロンへの不斉求核付加反応では、求核剤としてジアルキル亜鉛ばかりでなく、ジエチル亜鉛とヨード酢酸エステルより Reformatsky 型試薬を用いることもでき、対応する光学活性ヒドロキシルアミンが 86% ee という光学純度で得られることを見出した。



一方、酒石酸ジイソプロピルのマグネシウム塩の存在下、*o*-アミノフェノールとアルデヒドから得られるイミンへの Reformatsky 型試薬の不斉求核付加反応を試みたところ、対応する光学活性 β -アミノ酸誘導体が得られた。また、再現性良い高エナンチオ選択性の発現には、水の添加が極めて効果的であることを見出した。



水の添加効果を調べるために NMR 測定を行なったところ、水の添加により、特にイミンのアルデヒド由来の部分のシグナルがよりシャープになることが明らかとなった。この現象が観察された原因としては、反応系内では酒石酸ジイソプロピルのマグネシウム塩とイミンの亜鉛塩が高次の会合体を形成しているのに対し、水の添加により生成した亜鉛オキソ誘導体が高次の会合体を解離し、有効な不斉誘起が可能なモノマーあるいは低次の会合体を生成していることが考えられる。

この二核キラル反応場の設計のコンセプトは、多様な機能を有する種々の金属の無限ともいえる組み合わせへ発展する可能性を秘めており、次世代の革新的不斉合成反応への

足掛かりを築いたと言える。また、酒石酸エステルは (*R,R*) 体、(*S,S*) 体ともに入手容易であることから、各種の化合物の両鏡像体を共に簡便に合成することができる。

3. 結語

本研究において、金属への配位環境を複合的に制御しながら酒石酸エステルを活用した二核キラル反応場を設計することにより、有用な新規不斉合成反応を開発することができた。本手法は立体化学を任意に制御して各種光学活性化合物を合成できる画期的なものであり、有機合成化学に留まらず、医学、薬学、農学などの関連諸分野の 21 世紀に向けての飛躍的發展に大きく貢献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) Y. Ukaji, Y. Yoshida, and K. Inomata
Asymmetric Addition of the Reformatsky-Type Reagent to 3,4-Dihydroisoquinoline *N*-Oxides.
Tetrahedron: Asymmetry, in press.
- 2) Y. Ukaji, Y. Shimizu, Y. Kenmoku, A. Ahmed, and K. Inomata
Catalytic Asymmetric Addition of Dialkylzinc to Nitrones Possessing 3,4-Dihydroisoquinoline Skeleton Utilizing Tartaric Acid Ester as a Chiral Auxiliary.
Bull. Chem. Soc. Jpn., **73**, 447-452 (2000).
- 3) Y. Ukaji, M. Ima, T. Yamada, and K. Inomata
Enantioselective Synthesis of Lythraceae Alkaloid Lasubine II *via* Optically Active 2-Isloxazoline.
Heterocycles, **52**, 563-566 (2000).
- 4) Y. Ukaji
Design of an Efficient Chiral System by the Control of the Coordination Environment to Metals.
J. Synth. Org. Chem. Jpn., **57**, 581-586 (1999).
- 5) Y. Yoshida, Y. Ukaji, S. Fujinami, and K. Inomata
Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxides to *g*-Substituted Allylic Alcohols.
Chem. Lett., **1998**, 1023-1024.
- 6) K. Inomata and Y. Ukaji
Development of New Asymmetric Reactions Utilizing Tartaric Acid Ester as a Chiral Auxiliary: Design of an Efficient Chiral Dinucleating System.
Reviews on Heteroatom Chemistry, **18**, 119-140 (1998).
- 7) K. Inomata and Y. Ukaji
Development of the Asymmetric Cycloaddition Reactions and Asymmetric Nucleophilic Addition Reaction Utilizing Tartaric Acid Esters.
J. Synth. Org. Chem. Jpn., **56**, 11-21 (1998).

(2) 口頭発表

- 1) 夏 丁、谷口克美、宇梶 裕、猪股勝彦
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
日本化学会第78春季年会、2000年3月(船橋)
- 2) 竹中正一、堀田佳江、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Reformatsky型試薬のイミンへの不斉求核付加反応
日本化学会第78春季年会、2000年3月(船橋)
- 3) 竹中博之、宇梶 裕、猪股勝彦
パラジウム触媒を用いたアリルアセテートの脱離反応における立体化学
日本化学会第78春季年会、2000年3月(船橋)
- 4) 宇梶 裕
酒石酸エステルを活用する不斉合成反応
有機合成化学北陸セミナー、1999年10月(福井)
- 5) 吉田弥生、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エステルエノラートのニロンへの不斉求核付加反応
日本化学会第76春季年会、1999年3月(横浜)
- 6) 堀田佳江、吉田弥生、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エステルエノラートのイミンへの不斉求核付加反応
日本化学会第76春季年会、1999年3月(横浜)
- 7) 坂口真紀、阿部大輔、竹中博之、宇梶 裕、猪股勝彦
シリルエノールエーテル合成における立体化学
日本化学会第76春季年会、1999年3月(横浜)
- 8) 宇梶 裕
酒石酸エステルを不斉源として活用する不斉1,3-双極子付加環化反応
日本化学会第76春季年会、1999年3月(横浜)
- 9) 坂口真紀、阿部大輔、竹中博之、宇梶 裕、猪股勝彦
「シン効果」の本質解明を目指した実験的研究
日本化学会北陸地区講演会と研究発表会、1998年11月(金沢)

- 10) 吉田弥生、宇梶 裕、猪股勝彦
電子吸引基を有するアリルアルコールへのニトリルオキシドの不斉1,3-双極子付加環化反応
有機合成化学北陸セミナー、1998年9月（金沢）

- 11) 宇梶 裕
金属への配位環境の複合的制御によるキラル反応場の設計
有機合成夏季大学、1998年7月（岐阜）

- 12) 今 真咲、山田岳人、宇梶 裕、猪股勝彦
光学活性2-イソオキサゾリンを活用するLasubine IIの合成
日本化学会第74春季年会、1998年3月（京都）

- 13) 吉田弥生、宇梶 裕、猪股勝彦
電子吸引基を有するアリルアルコールへのニトリルオキシドの不斉1,3-双極子付加環化反応
日本化学会第74春季年会、1998年3月（京都）