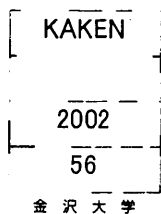


キラル反応場の複核化に基づく新規不斉合成反応の開発

著者	宇梶 裕
著者別表示	Ukaji Yutaka
雑誌名	平成14(2002)年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) 研究成果報告書
巻	2001-2002
ページ	9p.
発行年	2003-03-01
URL	http://doi.org/10.24517/00034792





キラル反応場の複核化に基づく新規不斉合成反応の開発

(課題番号13640529)

平成13年度～平成14年度科学研究費補助金
基盤研究(C)(2)研究成果報告書

平成15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



0300-02161-5

1. はじめに

本報告書は平成13年度～平成14年度科学研究費補助金（基盤研究C2）「キラル反応場の複核化に基づく新規不斉合成反応の開発」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

	直接経費	間接経費	合計
平成13年度	2,600 千円	0 千円	2,600 千円
平成14年度	1,500 千円	0 千円	1,500 千円
合計	4,100 千円	0 千円	4,100 千円

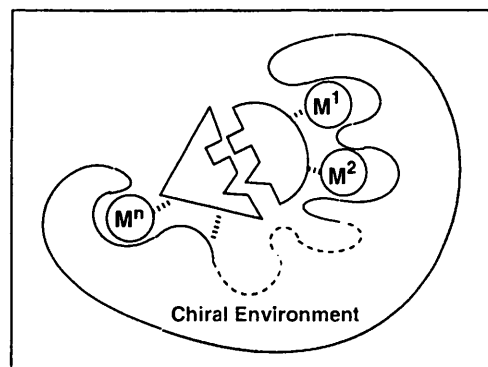
研究組織

研究代表者：宇 梶 裕 （金沢大学自然科学研究科助教授）

2. 研究概要

21世紀に入り、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持続的発展のためには、新概念に基づく新規物質合成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新規開発は、医薬、農薬、液晶などの有用物質の合成において重要な課題である。従来、金属一つを含む単核キラル反応場での反応が開発されてきたが、単独の金属で複数の基質および不斉源の配位環境すべてを制御するには限界があり、立体選択性が不十分である、触媒活性が低い、実現できない反応があるために多段階の反応を要する、などの諸問題が山積していた。

本研究ではキラル反応場の複核化という新概念の基に、個々に特徴ある機能を有する金属複数を、配位機能を考慮しながら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、単独の金属を用いるだけでは実現不可能な新規不斉合成反応の開発を目的とする。即ち、キラル反応場の複核化により、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が期待でき、

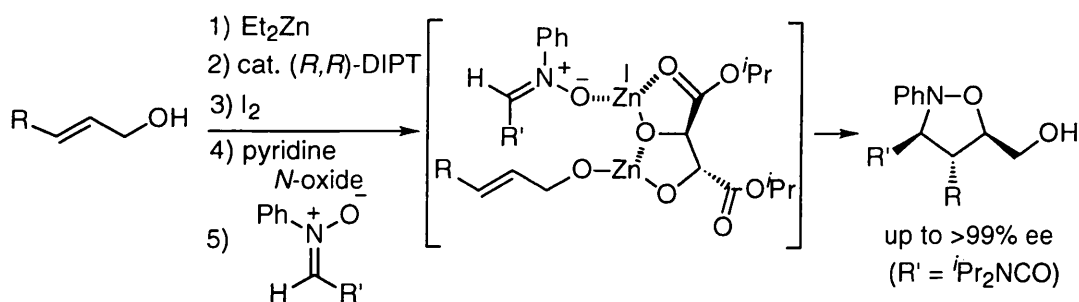


従来にない高効率性・高立体選択性が獲得できると考えた。特に、二つの鏡像体ともに合成可能とするために両鏡像体とも入手可能な化合物の活用を計り、典型金属から遷移金属までの各種金属に対応できる柔軟性を持ち、精密な制御が可能な反応場を構築し、21世紀におけるブレークスルーとなる手法の開発を試みた。

まず始めに、両鏡像体とも入手可能な酒石酸エステル由来の複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、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、ニトリルオキシドの簡便な発生の開発によるアリルアルコールへの不斉1,3-双極子付加環化反応、ニトロソ化合物の不斉ヘテロDiels-Alder反応を開発することができた。一方、一酸化炭素-酸素雰囲気下、パラジウム-銅触媒によるホモアリルアミン類の分子内カルボニル化反応により、 γ -ラクタムを収率良く合成することに成功した。また不斉源の存在下のカルボニル化反応において、好結果を得ることができた。

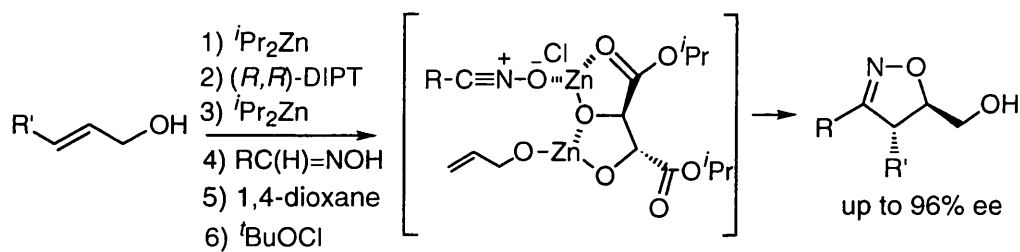
a) アリルアルコールへのニトロンの触媒的不斉1,3-双極子付加環化反応

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、 γ 位に置換基を有するアリルアルコールへの付加環化反応では、レジオ、ジアステレオ、エナンチオ選択性の制御をほぼ完全に行なうことができ、対応する光学活性3,4,5-三置換イソオキサゾリジン合成することができた。



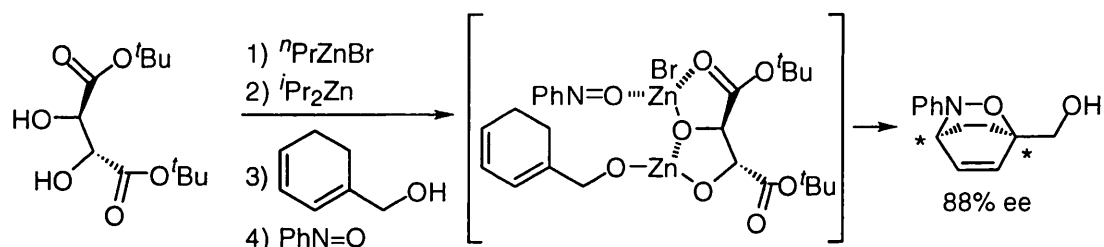
b) オキシムを直接酸化して得られるニトリルオキシドの不斉1,3-双極子付加環化反応

ヒドロキシモイルクロリドよりも安定で取扱いが容易なアルドオキシムをニトリルオキシド源として用い、反応系内における直接酸化により単離困難なニトリルオキシドを系内調製し、アリルアルコールへの不斉1,3-双極子付加環化反応を試みたところ、対応する(*R*)-2-イソオキサゾリンが高エナンチオ選択的に得られることを明らかにした。また、再現性良い高エナンチオ選択性の発現には、1,4-ジオキサンの添加が極めて効果的であることを見出した。



c) ニトロソ化合物の不斉ヘテロDiels-Alder反応

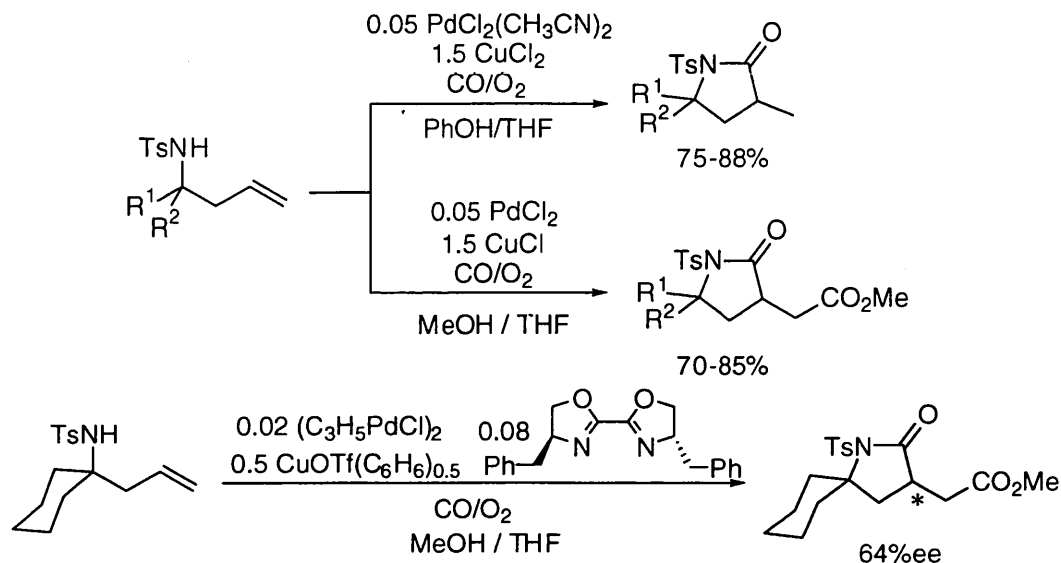
上述の反応は、協奏的な付加環化により窒素原子と酸素原子を一つずつ含む五員環化合物を合成する反応であった。一方、ニトロソ化合物のヘテロDiels-Alder反応は、協奏的な付加環化により窒素原子と酸素原子を一つずつ含む六員環化合物を合成する反応であるが、現在までエナンチオ選択的反応の報告例はなかった。そこで、これまでに得た知見をもとに、ニトロソ化合物の不斉ヘテロDiels-Alder反応を試みたところ、亜鉛原子を二つ有するキラル反応場設計により、世界で初めてニトロソ化合物の不斉ヘテロDiels-Alder反応に成功した。



d) パラジウム-銅触媒によるホモアリルアミン類の分子内カルボニル化反応

パラジウム-銅触媒により一酸化炭素、酸素の活性化が可能であるという知見を得ていたが、今回ホモアリルアミン誘導体を基質として用い反応を行なったところ、従来高温高压条件が必要であった分子内カルボニル化が、常温常圧という温和な条件で進行す

ることを明らかにした。特に、用いる銅塩として、塩化銅(II)と塩化銅(I)を使い分けることにより、モノカルボニル化反応とジカルボニル化反応を制御することができ、それぞれ対応する γ -ラクタムを収率良く得ることができた。さらに、光学活性ピオキサゾール存在下、ジカルボニル化反応を試みたところ、低収率ながら良好な光学純度で対応する光学活性 γ -ラクタムが得られることを見出した。



これらの複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。特に、酒石酸エステルを活用する反応においては、酒石酸エステルの(*R,R*)体、(*S,S*)体が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

本研究におけるキラル反応場の複核化の基本概念は、実際に試みる不斉合成反応ばかりでなく、全ての反応において導入できる普遍的な概念であることから、単独の金属の利用では実現不可能な高効率合成反応を実現する上で極めて有効であり、資源やエネルギーを節約して有用物質を合成する反応を開発する上でのブレークスルーとなり得る。従って、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) Palladium-Catalyzed Carbonylation of Homoallylic Amine Derivatives in the Presence of a Copper Co-catalyst
T. Mizutani, Y. Ukaji, and K. Inomata
Bull. Chem. Soc. Jpn., in press.
- 2) Development of New Asymmetric Reactions Utilizing Tartaric Acid Esters as Chiral Auxiliaries. The Design of an Efficient Chiral Multinucleating System.
Y. Ukaji and K. Inomata
Synlett, in press.
- 3) Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxides Generated *in situ* by Direct Oxidation of Aldoximes.
M. Tsuji, Y. Ukaji, and K. Inomata
Chem. Lett., **2002**, 1112-1113.
- 4) “*Syn-Effect*” in the Isomerization of (*E*)- α -Fluorovinyl Sulfones to the Corresponding Allylic Sulfones under Basic Conditions.
T. Nakamura, S. K. Guha, Y. Ohta, D. Abe, Y. Ukaji, and K. Inomata
Bull. Chem. Soc. Jpn., **75**, 2031-2041 (2002).
- 5) Development of New Asymmetric Reactions Utilizing Tartaric Acid Esters.
Y. Ukaji and K. Inomata
My Favorite Organic Synthesis, **2002**, 238-239.
- 6) Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of a Nitron Bearing a Bulky Amide Moiety to γ -Substituted Allylic Alcohols.
X. Ding, Y. Ukaji, S. Fujinami, and K. Inomata
Chem. Lett., **2002**, 302-303.
- 7) 複核キラル反応場の創生
宇梶 裕
有機合成化学協会誌, **59**, 436-437 (2001).
- 8) A Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrones to Allyl Alcohol
X. Ding, K. Taniguchi, Y. Ukaji, and K. Inomata
Chem. Lett., **2001**, 468-469.

- 9) Asymmetric Bis(alkoxycarbonylation) Reaction of Terminal Olefins Catalyzed by Palladium in the Presence of Copper(I) Triflate and a Chiral Bioxazoline Ligand
S. Takeuchi, Y. Ukaji, and K. Inomata
Bull. Chem. Soc. Jpn, **74**, 955-958 (2001).
- 10) Asymmetric Addition of Reformatsky-Type Reagent to Imines Utilizing Diisopropyl Tartrate as a Chiral Auxiliary.
Y. Ukaji, S. Takenaka, Y Horita, and K. Inomata
Chem. Lett., **2001**, 254-255.

(2) 口頭発表

- 1) 夏 丁、宇梶 裕、猪股勝彦
Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition and Hetero Diels-Alder Reaction Utilizing Tartaric Acid Ester as a Chiral Auxiliary
有機合成化学北陸セミナー、2002年10月 (福井、大野)
- 2) Samar Kumar Guha、柴山 淳、阿部大輔、茶山卓也、宇梶 裕、猪股勝彦
“*Syn-Effect*” in the Conversion of (E)- α,β -Unsaturated Esters to the Corresponding β,γ -Unsaturated Esters and in the Desilylation Reaction of γ -Silylated Allylic and Vinylic Sulfones
有機合成化学北陸セミナー、2002年10月 (福井、大野)
- 3) 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、2002年10月 (福井、大野)
- 4) 水谷孝宣、宇梶 裕、猪股勝彦
パラジウム/銅触媒を用いたホモアリルアミン誘導体のカルボニル化反応
有機合成化学北陸セミナー、2002年10月 (福井、大野)
- 5) 宇梶 裕
New Asymmetric Reactions Utilizing Tartaric Acid Ester as a Chiral Auxiliary
12th International Symposium on Fine Chemistry and Functional Polymers (FCFP-XII)
2002年8月 (中国、蘭州)
- 6) Samar Kumar Guha、坂口真紀、阿部大輔、宇梶 裕、猪股勝彦
シリルエノールエーテル合成における「シン効果」
日本化学会第81春季年会、2002年3月 (東京)

- 7) 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81春季年会、2002年3月（東京）
- 8) 亀谷英照、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ニトロンへの不斉求核付加反応
日本化学会第81春季年会、2002年3月（東京）
- 9) 夏 丁、宇梶 裕、猪股勝彦
 μ 置換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81春季年会、2002年3月（東京）
- 10) 水谷孝宣、宇梶 裕、猪股勝彦
パラジウム／銅触媒を用いたホモアリルアミン誘導体のカルボニル化反応
日本化学会第81春季年会、2002年3月（東京）
- 11) 亀谷英照、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ニトロンへの不斉求核付加反応
日本化学会北陸地区講演会と研究発表会、2001年11月（石川、辰口）
- 12) Samar Kumar Guha、坂口真紀、阿部大輔、宇梶 裕、猪股勝彦
“*Syn-Effect*” in the Conversion of Aldehydes into Silyl Enol Ethers
有機合成化学北陸セミナー、2001年10月（石川）
- 13) 夏 丁、宇梶 裕、猪股勝彦
A Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitron to μ -Substituted Allylic Alcohols
有機合成化学北陸セミナー、2001年10月（石川）
- 14) 辻 眞理、宇梶 裕、猪股勝彦
オキシムを直接酸化して得られる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、2001年10月（石川）
- 15) Samar Kumar Guha、中村哲也、阿部大輔、大田喜啓、宇梶 裕、猪股勝彦
 α -フルオロビニル型スルホン及び α,β -不飽和エステルの異性化反応における「シン効果」
日本化学会第79春季年会、2001年3月（神戸）

- 16) 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立体化学
日本化学会第79春季年会、2001年3月（神戸）
- 17) 亀谷英照、宇梶 裕、猪股勝彦
酒石酸ジエステルを不斉源として活用するニトロンの不斉求核付加反応
日本化学会第79春季年会、2001年3月（神戸）
- 18) 竹中正一、WAHYUNINGRUM, Deana、宇梶 裕、猪股勝彦
酒石酸ジエステルを不斉源として活用するイミンへの不斉求核付加反応
日本化学会第79春季年会、2001年3月（神戸）
- 19) 辻 眞理、宇梶 裕、猪股勝彦
ニトリルオキシドの分子内不斉 1,3-双極子付加環化反応
日本化学会第79春季年会、2001年3月（神戸）
- 20) 夏 丁、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79春季年会、2001年3月（神戸）