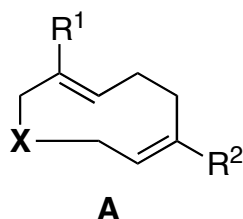


# 動的面不斉を有するヘテロ中員環化合物の化学

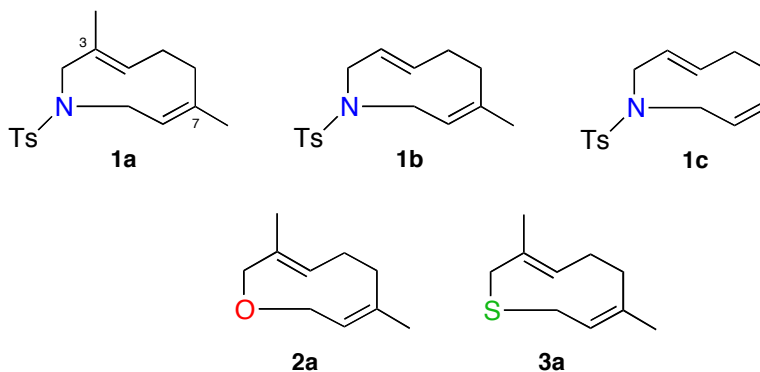
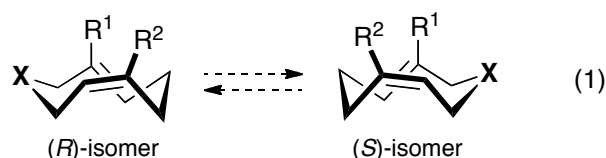
九州大学 先導物質化学研究所

友岡 克彦

**1. 緒言** キラル分子の化学に関してはこれまでに膨大な研究がなされてきたが、その大半は  $sp^3$  炭素原子の中心性不斉を有する分子(キラル炭素分子)を対象とするものであった。しかし、中心性不斉がなくとも分子内の回転軸や面の存在がキラリティー発現の要因となることもよく知られており、それらに由来するキラル分子はキラル炭素分子とは大きく異なる特性を有している<sup>[1]</sup>。その様なキラル分子の一種として、我々は、特異な動的面不斉を有するヘテロ中員環化合物 **A** を見出した。本講演では、その基礎と応用についてご紹介する。



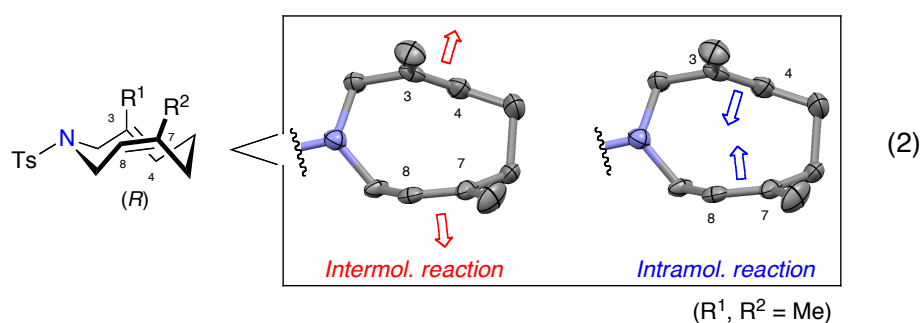
**2. 立体化学的挙動** ヘテロ中員環化合物 **A** は、向かい合って位置する *E*-, *Z*-2つのオレフィンによって立体配座が規制され、エナンチオメリックな立体異性体(エナンチオマー)を生じる (eq 1)。そのキラリティー(面不斉)は動的であり、環反転することでラセミ化が進行する。また面不斉の立体化学的安定性は環内ヘテロ原子や環上の置換基によって大きく変化する<sup>[2]</sup>。



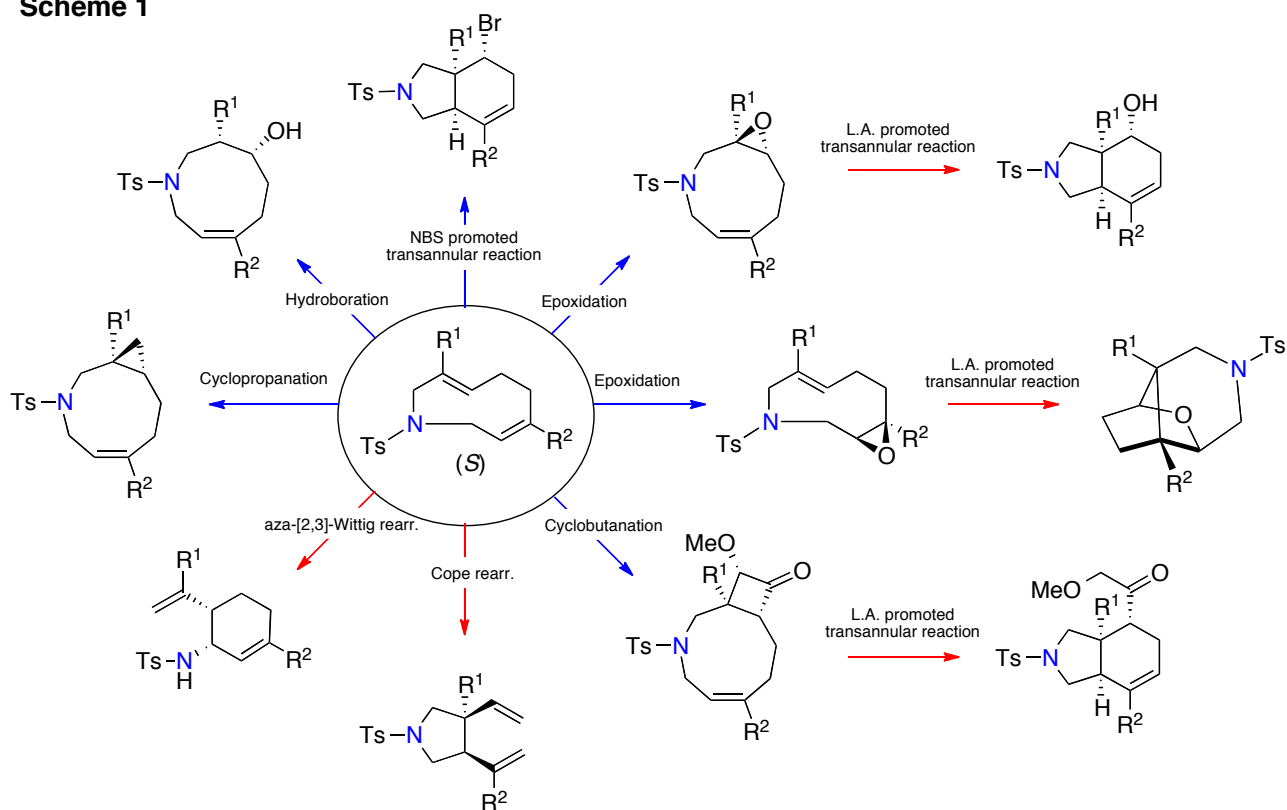
例えばアミド **1a** (**A**: X = NTs,  $R^1, R^2 = \text{Me}$ ) は立体化学に安定であり、通常の下では光学活性体として容易に扱える分子である。その光学活性体はキラルカラムを用いた HPLC で両エナンチオマーを分離することで調製できる<sup>[3]</sup>。 **1a** の光学純度半減期(100% ee  $\rightarrow$  50% ee

に要する時間) はヘキサン溶液中 25 °C で 4,878 時間 (約 200 日), 結晶状態では 1 年以上経過しても光学純度の有意な変化は認められない. これに対して **1a** の C3 位 Me 基を取り除いた **1b** の光学純度半減期は 2,114 時間 (ヘキサン溶液中 25 °C), 2 つの Me 基をともに取り除いた **1c** の光学純度半減期は 352 時間 (同上) であり, ともに **1a** に比べてより動的な面不斉を有している<sup>[4]</sup>. この様な動的な面不斉は他のヘテロ環化合物, 例えば環状エーテル **2a** (A: X = O, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me)<sup>[2]</sup> や環状スルフィド **3a** (A: X = S, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me)<sup>[5]</sup> でも発現する.

**3. 面不斉から中心性不斉への変換** 面不斉ヘテロ中員環化合物は多様なキラル炭素に効率的に変換することができる. その分子間反応は環外から, 一方, 分子内反応は環内でそれぞれ立体特異的に進行する (eq 2, Scheme 1)<sup>[2,6]</sup>.



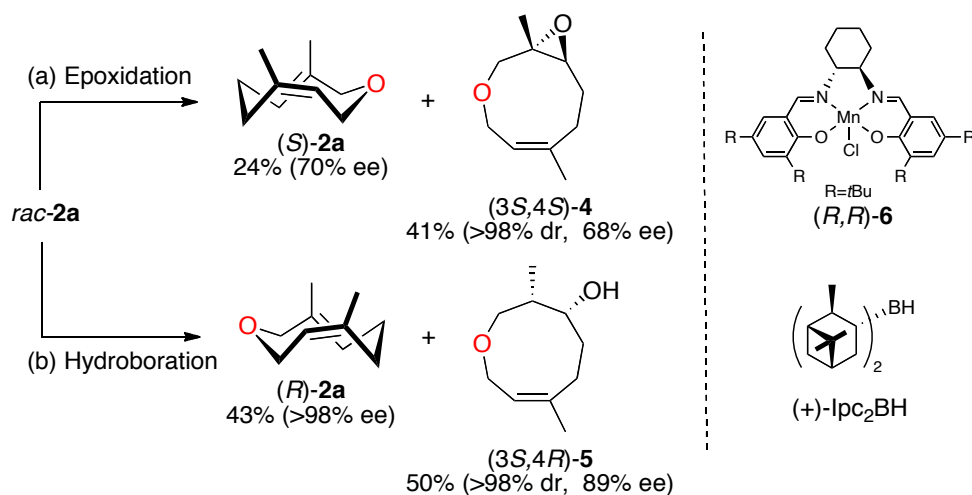
**Scheme 1**



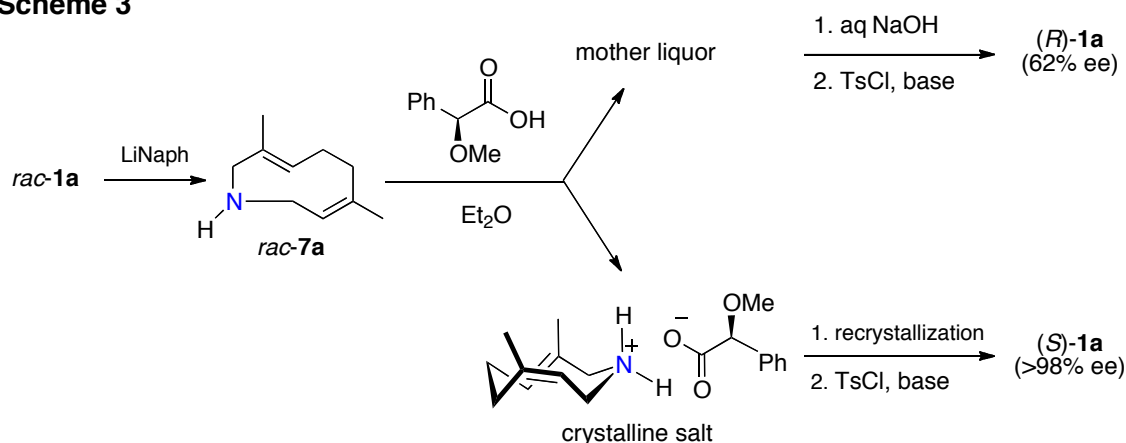
例えばアミド **1** に対するエポキシ化，ヒドロホウ素化，シクロブタン化などの分子間反応は環外から *E*-オレフィン選択的に進行し，対応する生成物を単一の立体異性体として与える．一方，Cope 転位や aza-[2,3]-Wittig 転位などの分子内反応は環内での立体特異的結合生成を伴い進行する．また，NBS 等を作用させると分子間反応と渡環反応が連続して立体特異的に進行する．さらに，上述の反応で得られたエポキシ化体，シクロブタン化体に Lewis 酸を作用させると特異な渡環反応が進行し，二環性，三環性の生成物が得られる．

**4. 光学活性体の調製** 前述の様に，光学活性なヘテロ中員環化合物は両エナンチオマーの分離によって調製することができるが量的供給は困難であった．そこで我々は他法として，不斉ヒドロホウ素化もしくは不斉エポキシ化によるエナンチオマー分割法，および，キラルカルボン酸との塩形成・分晶法について検討し，それらの有効性を明らかにした (Scheme 2, 3) <sup>[2,3]</sup>.

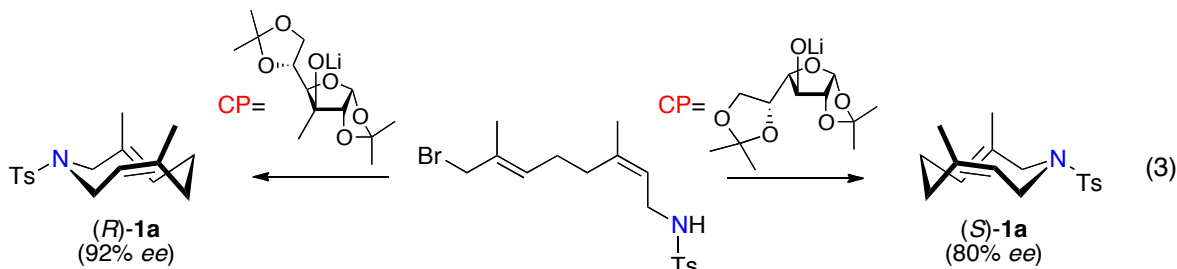
**Scheme 2**



**Scheme 3**

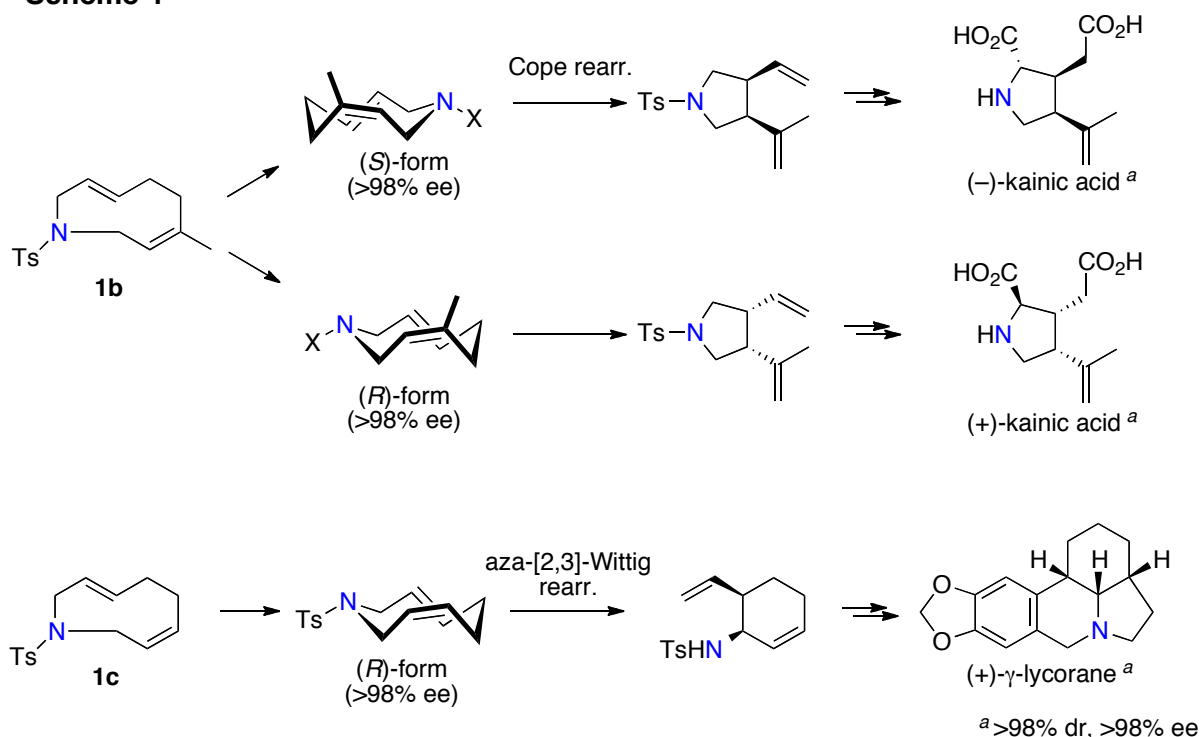


さらに最近, より効率的な手法としてエナンチオ選択的不斉合成法についても検討した<sup>17)</sup>. この手法では, アキラルな前駆体の環化段階における立体化学を不斉活性化剤 (CP) によって制御することで光学活性なアミン類を不斉合成することができる. CP としてはグルコースやガラクトース等の糖由来のキラルアルコキシドが優れており, 高い光学純度で面不斉アミド **1a** を与える (eq 3).

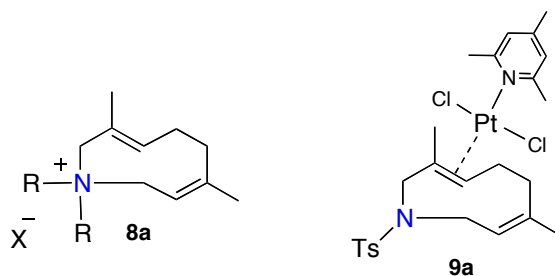


5. 合成的応用例 前述の様にヘテロ中員環化合物の面不斉は炭素の中心性不斉へ効率的に変換することが出来る. それ故に, 光学活性なヘテロ中員環化合物は種々のキラル炭素分子の不斉合成素子として有用である. 実際, 我々は **1b** の両エナンチオマーからカイニン酸の両エナンチオマーを<sup>18)</sup>, また, (R)-**1c** から (+)- $\gamma$ -リコランを不斉合成した (Scheme 4)<sup>14)</sup>.

**Scheme 4**



面不斉ヘテロ中員環化合物は不斉反応剤や不斉配位子としても活用できる. 例えば, 面不斉アミン **7a** をジアルキル化することで得られる四級アンモニウム塩 **8a** はキラル相関移動触媒として挙動する<sup>13)</sup>. 一方, **1a** に PtCl<sub>2</sub>(2,4,6-trimethylpyridine)( $\eta^2$ -ethylene) を作用させると白金錯体 **9a** が得られる<sup>19)</sup>. この化合物も安定な面不斉を有している.



**6. 結語** これまでの研究で面不斉ヘテロ中員環化合物の立体化学的安定性と分子構造の相関に関する多くの知見が得られ、現在では「望みの立体化学的安定性を有する動的面不斉分子」の設計が可能になりつつある。また、より多様な面不斉分子の創出とその化学についての系統的研究を行っている。その一環として、動的面不斉を有する中員環カルボニル化合物やその誘導体などの設計、合成にも成功している<sup>[10,11]</sup>。これらの新しいキラル分子は、従来にはない不斉素子や不斉反応剤、キラル構造体の素子などとして幅広い応用、展開が期待される。

## References

- [1] For reviews, see: (a) J. A. Marshall: *Acc. Chem. Res.* **13**, 213-218 (1980). (b) M. Nakazaki, K. Yamamoto, K. Naemura: *Top. Curr. Chem.* **125**, 1-25 (1984). (c) K. Schlögl: *Top. Curr. Chem.* **125**, 27-62 (1984). (d) *Stereochemistry of Organic Compounds*; E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander; Wiley: New York (1994).
- [2] K. Tomooka, N. Komine, D. Fujiki, T. Nakai, S. Yanagitsuru: *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 12182 (2005).
- [3] K. Tomooka, M. Suzuki, M. Shimada, S. Yanagitsuru, K. Uehara: *Org. Lett.*, **8**, 963 (2006).
- [4] K. Tomooka, M. Suzuki, K. Uehara, M. Shimada, T. Akiyama: *Synlett*, 2518 (2008).
- [5] K. Uehara, K. Tomooka: *Chem. Lett.*, **38**, 1028 (2009).
- [6] K. Tomooka, M. Suzuki, M. Shimada, R. Ni, K. Uehara: *Org. Lett.*, **13**, 4926 (2011).
- [7] K. Tomooka, K. Uehara, R. Nishikawa, M. Suzuki, K. Igawa: *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 9232 (2010).
- [8] K. Tomooka, T. Akiyama, P. Man, M. Suzuki: *Tetrahedron Lett.*, **49**, 6327 (2008).
- [9] K. Tomooka, M. Shimada, K. Uehara, M. Ito: *Organometallics*, **29**, 6632 (2010).
- [10] K. Tomooka, T. Ezawa, H. Inoue, K. Uehara, K. Igawa: *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 1754 (2011).
- [11] K. Tomooka, H. Inoue, K. Igawa: *Chem Lett.*, **40**, 591 (2011).