九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

trans-シクロノネン骨格を有するケトエステル誘導体の合成とその立体化学的挙動

井上, 寛子
九州大学大学院総合理工学府物質理工学専攻博士課程

井川, 和宣
九州大学大学院総合理工学府物質理工学専攻博士課程

友岡, 克彦
九州大学先導物質化学研究所分子集積化学部門

https://doi.org/10.15017/18543

出版情報：九州大学大学院総合理工学報告. 32 (3), pp.19-22, 2010-11. 九州大学大学院総合理工学府
バージョン：
権利関係：

KYUSHU UNIVERSITY

九州大学大学院総合理工学報告
第32巻 第3号 19-22頁 平成22年11月

Engineering Sciences Reports, Kyushu University
Vol. 32, No. 3, pp. 19-22, NOV, 2010

trans-シクロノネン骨格を有するケトエステル誘導体の合成とその立体化学的挙動

井上 寛子[*1]・井川 和宣[*2]・友岡 克彦[*2,†]

(平成22年10月31日 受理)

Synthesis and Stereochemical Behavior of Ketoester Derivatives having *trans*-Cyclononene Skeleton

Hiroko INOUE, Kazunobu IGAWA and Katsuhiko TOMOOKA

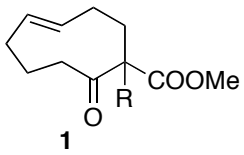
[†]E-mail of corresponding author: *ktomooka@cm.kyushu-u.ac.jp*

It has been found that the enolate formation followed by the alkylation of cyclic ketoester **2** provides (*pR*, S**)-**1** predominantly as a kinetic product. Planar chirality of **1** is labile at ambient temperature, hence (*pR*, S**)-**1** easily isomerizes to thermodynamically more favorable (*pS*, S**)-**1**.

Key words: *Ketoester, Alkylation, Dynamic Chirality, Planar Chirality*

1. 緒言

trans-シクロオクテンや*trans*-シクロノネンなどの中員環*trans*-アルケンは，室温もしくは低温において面不斉を有する特異なキラル分子であり，従来その構造化学的研究が活発になされてきた[1]．しかしながら，それらの面不斉分子は官能基に乏しく，有機合成化学の分野において活用されることはほぼ皆無であった．これに対して当研究室では，有機合成化学的に価値ある面不斉分子の創出とそれを基盤とする新しいキラル分子化学の開発を目指して，系統的な研究を行ってきた[2]．その一環として，本研究ではケトエステル誘導体**1**（R = アルキルもしくはハロゲン）の合成を検討した．**1**は，その*trans*-アルケンに由来する面不斉とケトンα位の不斉炭素に由来する中心性不斉を併せ持つ特徴あるキラル分子であるとともに，有機合成化学的に有用な官能基を複数有していることから，構造化学的研究対象としてのみならず，有機合成化学的な観点からも興味深いものである．



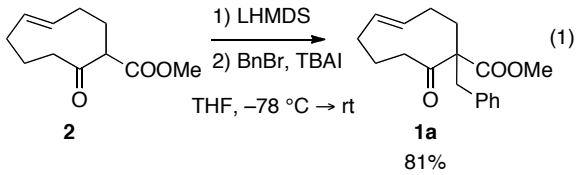
1

*1 物質理工学専攻博士課程
*2 先導物質化学研究所分子集積化学部門

2. 結果と考察

2.1 ケトエステル誘導体 1 の合成

目的のケトエステル誘導体**1**は，先に当研究室でその調製に成功しているケトエステル**2**のアルキル化により合成した[3]．アルキル化反応の代表例として，求電子剤に臭化ベンジルを用いた例を式1に示す．THF中，–78 °Cにおいて**2**にlithium bis(trimethylsilyl)-azanide（LHMDS）を作用させた後に，臭化ベンジルとtetrabutylammonium iodide（TBAI)を組み合わせ作用させ，その後，室温に昇温することで対応する**1a**を収率81%で得た[4]．その^{1}H NMR分析およびtlc分析の結果から，**1a**は２つのジアステレオマー（以下, dr1, dr2と称す）の混合物であることが，また，そのジアステレオマー比は時間とともに変化することが分かった[5]．



2 **1a** 81% (1)

そこで**1a**の立体化学的挙動を精査するために，同様の反応を0 °Cで停止し，粗精製後，直ちに^{1}H NMR分析を行うとともに，その後，室温下，溶液状態にて継続的に分析することで，ジアステレオマー比の経時変

化を観測した．その結果，反応終了直後はdr1:dr2 = 78:22であったものが，時間経過とともにその比が逆転し，dr2が主ジアステレオマー（約65%）となることが分かった（図１）．さらに，**1a**をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで単離精製した後に，^{1}H NMR分析を行った結果，dr1:dr2 = 30:70であることが明らかとなった．

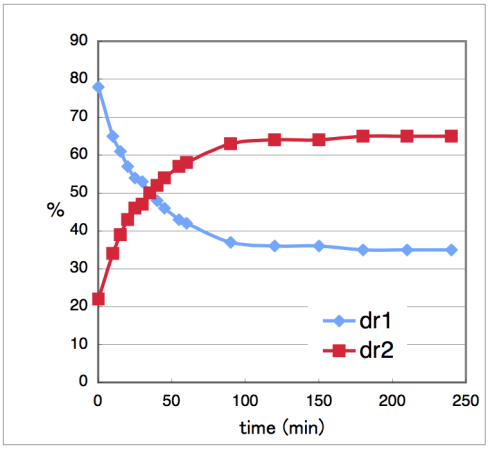


Fig. 1: Time-dependent change of diastereomer ratio of **1a** (at ca. 27 °C).

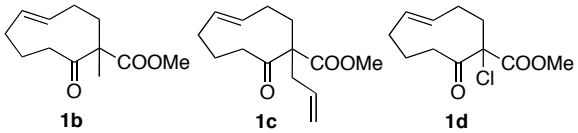
これらの結果から以下の事柄が示唆された．

１）**1a**には *trans*-アルケン部位の面不斉と中心性不斉の二つのキラル要素が含まれており，これに由来するジアステレオマーが存在する．

２）**1a**の面不斉は室温下で徐々に異性化する動的不斉である．これにより**1a**のジアステレオマー比が変化する．

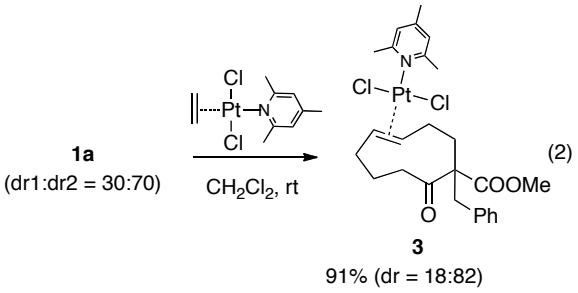
３）ジアステレオマーdr1は速度支配生成物，dr2は熱力学支配生成物と考えられる．

なお，**2**と他の求電子剤との反応を，先と同様な手法で行うことで，メチル化体**1b**，アリル化体**1c**，および塩素化体**1d**を合成することにも成功した[6]．なお，これらの生成物はいずれもジアステレオマー混合物として得られた．

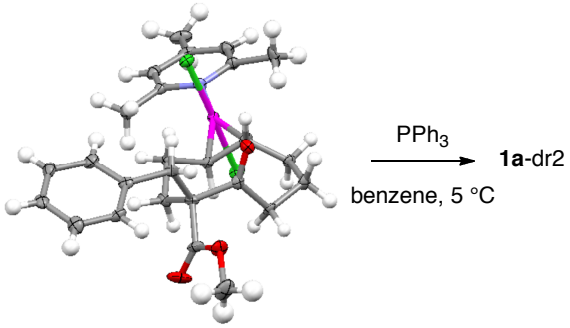


2.2　ケトエステル誘導体 1a の立体化学決定

1aの立体化学をNMR等のスペクトル分析で直接決定することは困難であった．そこで，**1a**を結晶性に優れた白金錯体に誘導し，そのX-線結晶構造解析により間接的に立体化学を決定することを試みた[7]．ジアステレオマー混合物の**1a**（dr1:dr2 = 30:70）に塩化メチレン中，室温下でPtCl$_2$(2,4,6-trimethylpyridine)-(CH$_2$=CH$_2$)を作用させたところ，対応する白金錯体**3**を収率91%で得ることに成功した（式２）．なお，得られた**3**はその^{1}H NMR分析の結果から，ジアステレオマー混合物（dr比　18:82）であることが分かった．



1aから**3**への変換においてジアステレオマー比が変化したことは，錯体形成過程が，**1a**の面不斉異性化を伴う動的速度的，もしくは動的熱力学的分割を伴い進行していることを意味している．この様にして得られた**3**の両ジアステレオマーを分離し，単結晶として得られた主ジアステレオマーについてX-線結晶構造解析を行うことで，その立体化学を(*pS**, *S**)と決定した（図２）[8]．次に，(*pS**, *S**)-**3**に低温下，PPh$_3$を作用させることでその白金部位を除去したところ，**1a**-dr2が得られた．この変換段階で**1a**の面不斉は変化しないと考えられることから，**1a**-dr2の立体化学を(*pS**, *S**)と決定するとともに，そのジアステレオマーである**1a**-dr1の立体化学を(*pR**, *S**)と決定した[9]．



(*pS**, *S**)-**3**

Fig. 2: Structure of (*pS**, *S**)-**3**（ellipsoids set at 50% probability level）and transformation of **3** to **1a**.

2.3　アルキル化反応の立体化学経路と 1a の立体化学的挙動に関する考察

前述の実験結果から，**1a**のアルキル化では(*pR**, *S**)-**1a**が優先して生成し，その後，面不斉の異性化（エピメリ化）により(*pS**, *S**)-**1a**が主生成物となっていることが明らかになった．これらの立体選択性，立体

化学的挙動を理解するために，**2**のリチウムエノレート**2**-Liおよび，**1a**の両ジアステレオマーについて，それらの最安定配座とエネルギーを計算化学的手法により算出した[10]．その結果，**2**-Liの最安定配座は**i**の様に求まった（図３）．そのアルキル化において，求電子剤が環外から接近し，炭素–炭素結合が立体選択的に形成されることで(*pR**, *S**)-**1a**が主生成物として得られたと理解できる．

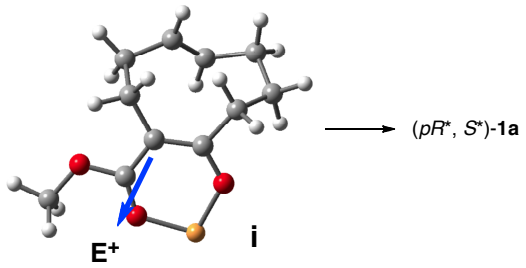


Fig. 3: Most stable conformer of **2**-Li and plausible stereochemical course of its alkylation reaction.

一方，(*pR**, *S**)-**1a**と(*pS**, *S**)-**1a**の最安定配座はそれぞれ，図４に示す**ii**, **iii**の様に求まり，これら両者のエネルギーを比較すると**iii**が0.55 kcal/mol安定であることが示された（図４）． この値から両ジアステレオマーの27 ℃における存在比（Boltzmann分布）を算出すると28:72となり，前述の実測値（約27 ℃における収束値）30:70と近い値を示した．

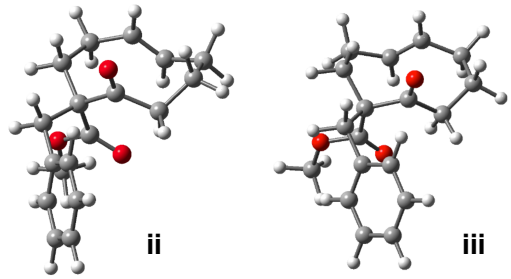
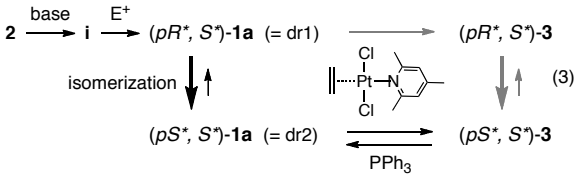


Fig. 4: Most stable conformers of (*pR**, *S**)-**1a** (**ii**) and (*pS**, *S**)-**1a** (**iii**).

よって，先に2.1項で述べた様に**2**のアルキル化では，まず，速度支配生成物である(*pR**, *S**)-**1a** (前述のdr1)が主として生成し，その後，室温下での面不斉異性化が進行して熱力学支配生成物である(*pS**, *S**)-**1a** (前述のdr2)が主生成物になったと合理的に理解することが出来る．また，白金錯体の形成は**1a**もしくは**3**のジアステレオマー間の異性化を伴い進行し，(*pS**, *S**)-**3**を主ジアステレオマーとして与えたと考えられる．これらの関係を式３にまとめた．この様に，**1a**は，面不斉と中心性不斉を併せ持つ，言わば「複合キラル」な分子であるとともに，その面不斉は室温下で容易に異性化するために，特異な動的立体化学的挙動を示したと考えられる．



3. 結語

本研究では，動的な面不斉と炭素の中心性不斉を併せ持つ複合キラルな環状ケトエステル誘導体**1**を合成するとともに，その立体化学的挙動を精査した．炭素の中心性不斉のみを有するキラル分子はごく一般的に見受けられ，それらの構造や反応は広範に研究されているのに対して，**1**の様な複合キラルかつ動的キラルな分子の例は少なく，その研究はごく限られている．その観点から，本研究はキラル分子の構造化学に関する新知見を提供するものと考えられる．また，本研究の結果に基づき，適切な複合キラル分子の設計とその反応設計を行えば，従来にない不斉合成法の開発が可能になるものと期待される．

謝　辞

本研究は，科学研究費補助金　基盤B No. 22350019および，九州大学G-COE「新炭素資源学」による支援のもと行った．また，各種分析に関しては，九州大学先導物質化学研究所・物質機能評価センターの出田圭子氏, 松本泰昌氏, 田中康子氏にご尽力を賜りました．ここに感謝申し上げます．

参考文献および注釈

1) For reviews, see: (a) Marshall, J. A. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 213-218. (b) Nakazaki, M.; Yamamoto, K.; Naemura, K. *Top. Curr. Chem.* **1984**, *125*, 1-25. (c) Schlögl, K. *Top. Curr. Chem.* **1984**, *125*, 27-62. (d) Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N.; In *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: New York, 1994; pp 1172-1175.

2) (a) Tomooka, K.; Komine, N.; Fujiki, D.; Nakai, T.; Yanagitsuru, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12182-12183. (b) Tomooka, K.; Suzuki, M.; Shimada, M.; Yanagitsuru, S.; Uehara, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 963-965. (c) Tomooka, K.; Suzuki, M.; Uehara, K.; Shimada, M.; Akiyama, T. *Synlett* **2008**, 2518-2522. (d) Tomooka, K.; Akiyama, T.; Man, P.; Suzuki, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6327-6329. (e) Uehara, K.; Tomooka, K. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 1028-1029. (f) Tomooka, K.; Uehara, K.; Nishikawa, R.; Suzuki, M.; Igawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9232-9233.

3) ケトエステル **2** の合成とその立体化学挙動について：K. Tomooka; H. Inoue; K. Igawa, 投稿準備中.

4) **1a** の各種スペクトルデーター：^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6, # denotes dr1 [(*pR**, *S**)-**1a**] signals, * denotes dr2 [(*pS**, *S**)-**1a**] signals, dr1:dr2 = 30:70) δ 1.25-1.48 (m, 2H), 1.49-2.42 (m, 8H), 2.87* (d, *J* = 13.4 Hz, 0.70H; C*H*Ph), 3.08# (d, *J* = 13.4 Hz, 0.30H; C*H*Ph), 3.25* (s, 2.10H; OCH_3), 3.31# (s, 0.90H; OCH_3), 3.39# (d, *J* = 13.4 Hz, 0.30H; C*H*Ph), 3.48* (d, *J* = 13.4 Hz, 0.70H; C*H*Ph), 4.98-5.22 (m, 2H; *vinyl*), 6.88-7.14 (m, 5H; *Ph*); ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6, # denotes dr1 [(*pR**, *S**)-**1a**] signals, * denotes dr2 [(*pS**, *S**)-**1a**] signals) δ (25.2, 26.3, 32.6, 36.6, 38.9, 42.5; *C*H_2), 51.4 (O*C*H_3), 65.1* [*C*Bn(CO_2Me)], 65.6# [*C*Bn(CO_2Me)], 127.0 and 127.1 (*para-Ph*), 128.4 and 128.5 (*ortho-Ph*), 130.2 and 130.5 (*meta-Ph*), 133.0 (*C*=*C*), 135.2 (*C*=*C*), 137.0 and 137.6 (C_{ipso}), 172.6 and 172.7 (*C*O_2Me), 208.7 and 210.8 (*C*=O). IR (film, cm^{-1}) 2950, 1741, 1682, 1494, 1453, 1441, 1431, 1346, 1340, 1254, 1188, 1151, 1140, 1087, 1000, 801, 740, 702; HRMS (EI) calcd for $C_{18}H_{22}O_3$ 286.1569, found 286.1561.

5) **1a** のジアステレオマー比は，^{1}H NMR 分析においてその Me シグナルの積分比から求めた．3.31 (s) for dr1, 3.25 (s) for dr2: 注釈 4)を参照.

6) **1b-d** の各種スペクトルデーター：

1b (71: 29 mixture of diastereomers)**:** ^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 1.20 (s, 3H, CH_3), 1.26-1.60 (m, 3H), 1.72-1.94 (m, 3H), 1.96-2.20 (m, 2H), 2.32-2.49 (m, 2H), 3.22 (s, 0.87H; OCH_3), 3.33 (s, 2.13H; OCH_3), 4.95-5.18 (m, 2H; *vinyl*); ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6,) for *major*: δ 20.9 (*C*H_3), (25.2, 26.6, 31.4, 36.1, 41.1, *C*H_2), 51.8 (O*C*H_3), 60.0 [*C*Me(CO_2Me)], 133.4 (*C*=*C*), 135.0 (*C*=*C*), 174.0 (*C*O_2Me), 211.2 (*C*=O); *minor*: 55.8 (*C*Me(CO_2Me)), 208.5 (*C*=O).

1c (56:64 mixture of diastereomers)**:** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.58-1.85 (m, 2H), 1.85-2.81 (m, 10H), 3.68 (s, 1.68H; OCH_3), 3.73 (s, 1.32H; OCH_3), 4.92-5.24 (m, 3H; C=C*H*), 5.24-5.48 (m, 1H; C=C*H*), 5.52-5.70 (m, 1H; C=C*H*); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ (24.9, 25.7, 32.1, 37.0, 39.0, 40.9, *C*H_2), 52.9 (O*C*H_3), 63.5 and 64.0 [*C*(allyl)(CO_2Me)], 118.8 and 118.9 (CH=*C*H_2), (132.7, 132.9, 133.3 135.1; *C*H=C), 172.9 and 173.2 (*C*O_2Me), 210.2 and 212.3 (*C*=O).

1d (64:36 mixture of diastereomers)**:** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.68-1.82 (m, 1H), 1.92-2.53 (m, 6H), 2.63-2.71 (m, 1H), 2.74-2.92 (m, 1H), 3.09-3.18 (m, 1H), 3.72 (s, 1.92H; OCH_3), 3.74 (s, 1.08H; OCH_3), 4.96-5.09 (m, 0.36H; *vinyl*), 5.12 (ddd, *J* = 4.5, 11.7, 16.2 Hz, 0.64H; *vinyl*), 5.80 (ddd, *J* = 7.5, 7.5, 16.2 H, 0.64H; *vinyl*), 5.75-5.85 (m, 0.36H H; *vinyl*).

7) 面不斉を有する中員環アルケンに対する $PtCl_2$(2,4,6-trimethylpyridine)(CH_2=CH_2) の反応と対応する Pt 錯体の調製，その分析について : K. Tomooka; M. Shimada; K. Uehara; M. Ito, 投稿中.

8) (*pS*, S**)-**3** の各種スペクトルデーターおよび X-線結晶構造解析データー：

^{1}H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 1.25-1.35 (m, 1H), 1.55 (s, 3H; collidine-4-CH_3), 1.80 (dd, *J* = 5.9 Hz, 17.5, 1H), 1.88 (dd, *J* = 12.0, 17.6 Hz, 1H), 1.95-2.14 (m, 1H), 2.17-2.27 (m, 2H), 2.45-2.65 (m, 4H), 3.03 (bs, 6H; collidine-2,6-CH_3), 3.20 (s, 3H; OCH_3), 3.21 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H; C*H*Ph), 3.54 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H; C*H*Ph), 5.04 (m, 1H; *vinyl*), 5.22 (m, 1H; *vinyl*), 6.09 (s, 2H; collidine-3,5-*H*), 6.89-6.93 (m, 2H; *Ph*), 7.00-7.07 (m, 3H; *Ph*); ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6) δ20.1 and 20.9 (collidine-2, 6-*C*H_3), 25.8, 28.2, 30.2, 31.1, 33.6, 36.2, 38.4, 51.5 (O*C*H_3), 64.3 [*C*Bn(CO_2Me)], 92.8 (*C*=*C*, The ^{195}Pt satellite were not detectable due to the low intensity), 124.8 (collidine-C3,5), 126.9 (*para-Ph*), 128.5 (*ortho-Ph*), 130.5 (*meta-Ph*), 137.5 (collidine-C4), 157.3 and 157.7 (collidine-C2,6), 171.7 (*C*O_2Me), 205.7 (*C*=O); IR (KBr, cm^{-1}) 2925, 1742, 1706, 1626, 1453, 1433, 1267, 1194, 1175, 703.

Crystal data: $C_{26}H_{33}Cl_2NO_3Pt$, triclinic, space group P1 (#2), *a* = 9.463(2), *b* = 10.323(3), *c* = 14.297(3) Å, α = 94.372(2), β = 93.838(3), γ = 112.660(4)°, *V* = 1277.9(5) Å^3, D_{calcd} = 1.750 g•cm^{-3}, *Z* = 2, μ = 57.046 cm^{-1}. The intensity data ($2\theta <$ 55.0°) were collected on a Rigaku Saturn CCD area detector with graphite monochromated Mo-Kα radiation (λ = 0.71070 Å) and the structure was solved by direct methods (SIR92). The final cycle of refinement was based on 5839 observed reflections ($I > 2\sigma(I)$) and 299 variable parameters and converged with R = 0.0427 and R_w = 0.1156. The selected bond distances (Å) and angles (deg): Pt(1)-Cl(1) 2.3145(14), Pt(1)-Cl(2) 2.3023(14), Pt(1)-N(1) 2.078(3), Pt(1)-C(6) 2.161(4), Pt(1)-C(7) 2.153(4), C(6)-C(7) 1.400(7), Cl(1)-Pt(1)-Cl(2) 175.21(4), Cl(1)-Pt(1)-N(1) 85.48(13), Cl(2)-Pt(1)-N(1) 89.97(13), C(5)-C(6)-C(7)-C(8) 140.2(5).

9) 先に当研究室では，面不斉を有する中員環アルケン由来の Pt 錯体に低温下，PPh_3 を作用させると面不斉部位の異性化を伴うことなく Pt 部位を除去出来ることを明らかにしている：注釈 7)を参照.

10) リチウムエノレート **2-Li** の最安定配座 **i** は分子軌道計算プログラム Gaussian 03 (revision E.01)を用いた密度汎関数計算[計算手法：B3LYP/6-311G(d,p)]によって算出した．また，ケトエステル誘導体 **1a** の配座解析は，配座探索プログラム MacroModel (version 5.0)を用いた分子力場計算（力場：MMFFs，配座発生法：Mixed MCMM/LowMode，初期配座発生回数：5,000）を用いて行い，得られた配座の気相中でのポテンシャルエネルギー差を算出した.