

面不斉 9 員環ジアリルアミドの 立体化学的安定性に対する置換基効果： *E*-アルケン上の置換位置による顕著な差異

林 純一*1・上原 和浩*2・阿野 勇介*2・鈴木 征希*3・
河崎 悠也*2・井川 和宣*2・友岡 克彦*2,†

(令和元年12月23日 受理, 令和2年1月6日掲載決定)

Substituent Effect on Stereochemical Stability of Planar Chiral Nine-membered Diallylic Amide

Jun-ichi HAYASHI, Kazuhiro UEHARA, Yusuke ANO, Masaki SUZUKI,
Yuuya KAWASAKI, Kazunobu IGAWA and Katsuhiko TOMOOKA†

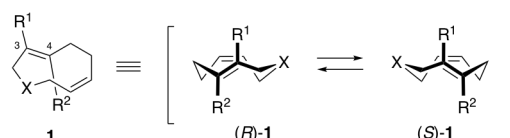
†E-mail of corresponding author: ktomooka@cm.kyushu-u.ac.jp

As a part of our research on chemistry of planar chiral medium-sized heterocyclic molecules, C3-methyl substituted nine-membered diallylic amide **1ab** and C4-methyl substituted congener **1ac** have been synthesized and their stereochemical behavior were evaluated and compared with non-substituted congener **1aa**. The degree and order of stereochemical stability shows the significant substituent effect; substituent on C3 position increases the stereochemical stability of **1aa** in sharp contrast to the that of on C4 position decreases it.

Key words: Planar Chirality, Dynamic Chirality, Diallylic Amide, Substituent Effect

1. 緒言

面不斉を有する環状不飽和炭化水素分子の存在は古くから知られているが、それら炭化水素分子はアルケン以外に官能基を持たないために有機合成化学的な有用性は低いと見なされていた^{1,2)}。一方、ヘテロ環状分子でありながら安定な面不斉を有する化合物が存在するならば、官能基化された不斉合成素子や不斉反応剤として有機合成化学への多様な展開が期待されるが、これまでその様なヘテロ環状分子は知られていなかった。これに対して先に当研究室では、室温において安定な面不斉を有するヘテロ中員環分子**1**を見出すとともに、そのエナンチオマーを分割、あるいは不斉合成して光学活性体を得ることに成功した(図1)³⁾。



(X = O, NY, S, SO_n)

Fig.1 Planar chiral medium-sized heterocyclic molecule.

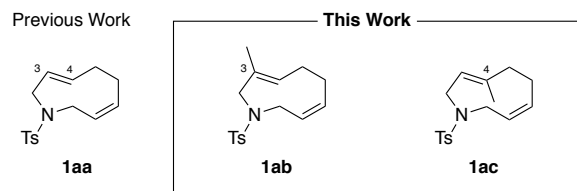
1の面不斉は、その最安定配座が環内の*E*-, *Z*-アルケンのπ面が互いに向かい合った鏡像関係にある(*R*)-**1**もしくは(*S*)-**1**であり、それら両配座間の相互変換が十分に遅いことにより発現する。その程度、すなわち、立体化学的安定性は光学純度の半減期($t_{1/2}$: 光学純度A% eeの化合物が $1/2 \cdot A\% ee$ に変化するのに要する時間)を指標として評価することができる。例えば9員環ジアリルアミド**1aa** (X = NTs, R¹ = R² = H) のヘキササン中、25 °Cにおける $t_{1/2}$ は352時間、すなわち約2週間であり、室温下、短時間の操作では光学純度を低下させずに扱うことが可能である^{3c)}。**1**の立体化学的安定性はその構造、環内ヘテロ原子や環上の置換基によって大きく変

*1 物質理工学専攻博士後期課程

*2 先端物質化学研究所分子集積化学部門

*3 東京工業大学大学院応用化学専攻

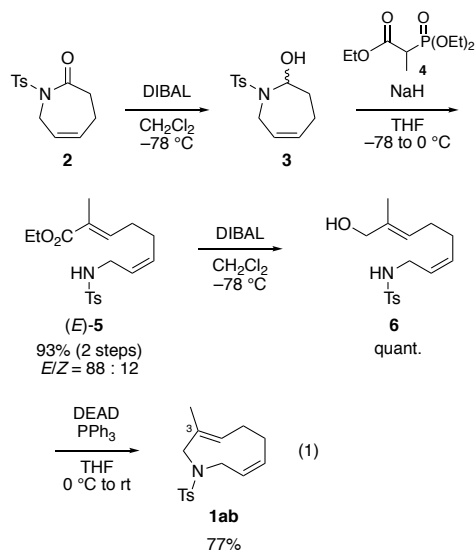
化する。今回、**1**の構造と立体化学的安定性の相関研究の一環として、**1aa**の*E*-アルケン上C3位もしくはC4位にメチル基を導入した**1ab**及び**1ac**を合成し、それらの立体化学挙動について比較、検討した結果、顕著な置換基効果を見出したので報告する。



2. 結果と考察

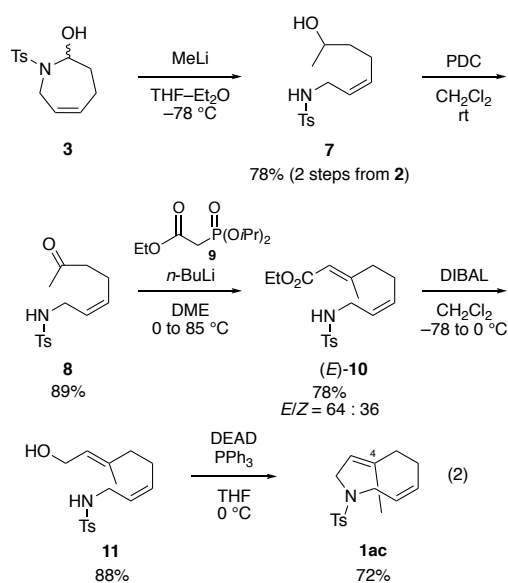
2.1 1ab 及び 1ac の合成

C3位もしくはC4位にメチル基を有する9員環ジアリアルアミド**1ab**及び**1ac**は、先に当研究室でその調製に成功している7員環ラクタム**2**より合成した^{3c)}。**1ab**は、**2**をDIBALで半還元して得たヘミアミナール**3**に対して、Horner–Wadsworth–Emmons（以下H.W.E.）反応剤**4**を作用させることで、位置及び立体選択的に三置換アルケン部位を構築して(*E*)-**5**とした後に、不飽和エステル部位をDIBAL還元することによってトシルアミドアルコール**6**を得、これを分子内光延反応によって環化させることで、4工程、全収率63%で合成した(式1)⁴⁾。



一方、**1ac**は**3**に対して過剰量のメチルリチウムを作用させることによって二級アルコール**7**とした後に、そのPDC酸化によってケトン**8**を得、これに対してH.W.E.反応剤**9**を作用させることで得た不飽和エステル(*E*)-**10**のDIBAL還元、得られた環化前駆体トシルアミ

ドアルコール**11**の分子内光延反応によって、6工程、全収率22%で合成した(式2)⁵⁾。



2.2 1ab 及び 1ac の分析

2.2.1 ¹H NMR 分析

1abと**1ac**の¹H NMR分析(重クロロホルム中、室温)を行なった結果、窒素α位、α'位のジェミナル水素がそれぞれ非等価に観測されたことから、溶液状態であっても分子の配座変換が十分に遅いことが示された(図2)⁶⁾。

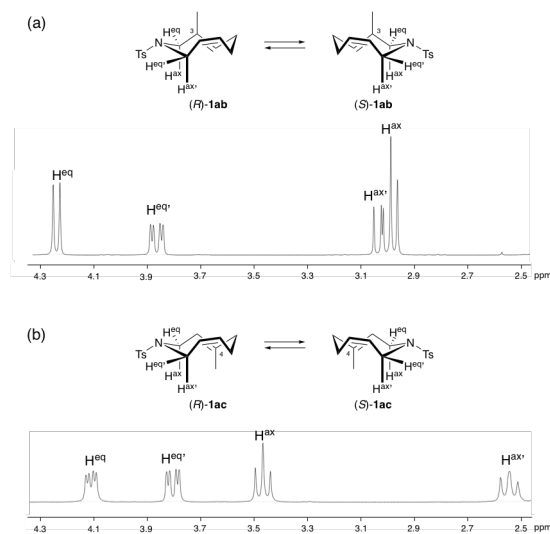


Fig. 2 ¹H NMR analysis of (a) **1ab** and (b) **1ac**. (400 MHz, at rt in CDCl₃).

2.2.2 HPLC分析

キラル固定相を充填したカラムによるHPLC分析の結果, **1ab**と**1ac**はいずれもCDシグナルの符号が正負逆であり,かつ, UVシグナルの積分比が等しい2成分に分離された. このことから, それらが室温下に両エナンチオマーを分離できる程に安定な面不斉を有していることが明らかとなった (図3)⁷⁾.

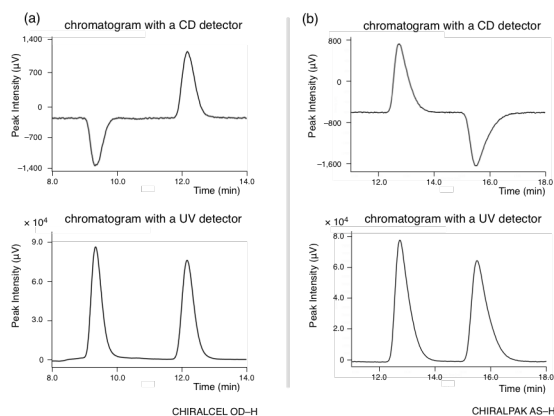


Fig.3 HPLC analysis of **1ab** (a) and **1ac** (b) using a chiral

2.2.3 X線結晶構造解析

セミ分取カラムCHIRALCEL OD-Hを用いて**1ab**の, また, CHIRALPAK AS-Hを用いて**1ac**の両エナンチオマーを分取した. **1ab**は第2溶出物, **1ac**は第1溶出物から良好な単結晶が得られたため, X線結晶構造解析を行い, それらの絶対立体化学をいずれもSと決定した (図4)⁸⁾.

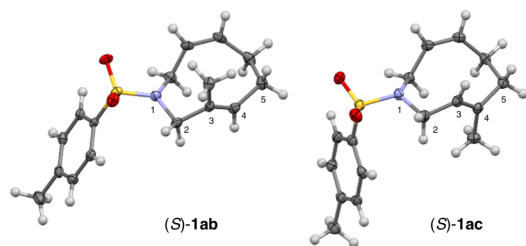


Fig.4 ORTEP drawing of (S)-**1ab** (ellipsoid set at 30% of probability level) and (S)-**1ac** (ellipsoid set at 50% probability level).

2.2.4 光学純度の半減期測定

1abと**1ac**の光学活性体をヘキサン溶液とした後に, 25℃における光学純度の経時変化を測定した. 光学純度の自然対数と時間についてプロットして得た直線の傾きから一次速度定数*k*を求め, その値から25℃における**1ab**の $t_{1/2}$ が2,110時間, **1ac**の $t_{1/2}$ が8.2時間と求めた. それらの値を**1aa**の半減期とともに数直線上に示

す (図5). 図5からも明らかな様にE-アルケン上の置換基は面不斉の立体化学的安定性に大きく影響し, **1aa**のC3位にメチル基を導入すると立体化学的安定性が大幅に向上する (**1aa**と**1ab**の比較) のに対して, C4位にメチル基を導入すると立体化学的安定性が大幅に低下する (**1aa**と**1ac**の比較) ことが明らかになった.

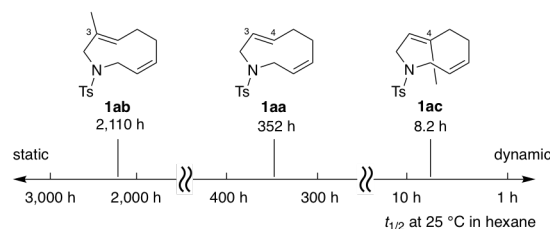


Fig.5 The order of stereochemical stability of planar chirality.

2.2.5 ラセミ化の活性化パラメーター

異なる温度で求めた速度定数のEyring plot解析をすることによりラセミ化の活性化パラメーターを算出した. C3位メチル置換体**1ab**のヘキサン中における25℃, 30℃, 35℃, 40℃の $t_{1/2}$ は2,110時間, 955時間, 465時間, 226時間であり, それらのEyring plot [$1/T$ vs. $\ln(k/2T)$]により, ラセミ化の活性化エンタルピー (ΔH_{rac}^\ddagger) は27.0 kcal/mol, 活性化エントロピー (ΔS_{rac}^\ddagger) は-1.68 cal/mol·Kと求めた. 同様に, C4位メチル置換体**1ac**の15℃, 20℃, 25℃, 30℃, 35℃の $t_{1/2}$ は32時間, 15時間, 8.2時間, 4.0時間, 2.1時間であり, ラセミ化の活性化エンタルピー (ΔH_{rac}^\ddagger) は23.2 kcal/mol, 活性化エントロピー (ΔS_{rac}^\ddagger) は-3.32 cal/mol·Kと求めた (図6).

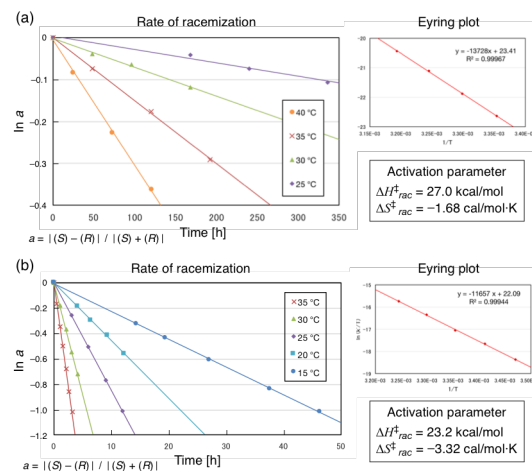


Fig.6 Kinetic measurement of racemization of **1ab** (a) and **1ac** (b).

2.3 *E*-アルケン上の置換基効果の考察

9 員環ジアリルアミド **1** がラセミ化するためには *E*-アルケンと *Z*-アルケンがそれぞれ反転する必要がある。従来の *trans*-シクロアルケン類のラセミ化機構に基づいて考えると **1** のラセミ化の律速段階は *E*-アルケンの反転段階であると考えられる (図 7) ¹⁾。

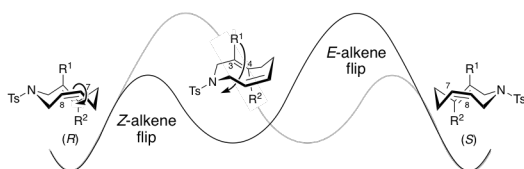


Fig.7 Racemization mechanism of nine-membered diallylic amide.

その際に *E*-アルケン上の R^1 , R^2 のいずれかが環の内側を通ることになるが、メチル基は水素に比べて立体反発が大きく環の内側を通ることが困難である。それ故に, **1ab** では C4 位水素が、一方, **1ac** では C3 位水素が環の内側を通る向きに反転すると考えられる。**1ac** のラセミ化が **1ab** よりも顕著に速いことは、C3 位水素が環の内側を通る遷移状態の方がエネルギー的に有利であることを意味している。無置換体 **1aa** の場合も C3 位水素が環の内側を通る経路でラセミ化し得るために C3 位メチル置換体 **1ab** に比べてより動的になったと理解できる (図 8)。

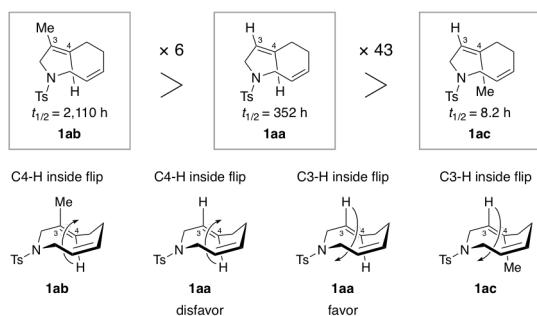


Fig.8 Stereochemical stability of **1aa**~**1ac** and direction of *E*-alkene flipping for the racemization.

一方、*E*-アルケンの反転方向が同じと考えられる **1aa** と **1ac** を比較すると **1ac** がより動的であるのは、再安定配座における渡環反発の効果によるものと考えられる。すなわち, **1ac** では C4 位メチル基が C2, C6, C9 位の擬アキシアル水素と渡環反発を生じるために、その様な渡環反発がより小さい **1aa** に比べて大きな歪みエネルギーを有すると考えられる。それ故に **1aa** に比

べてラセミ化の活性化エネルギーが低くなったと理解できる。なお, **1ab** においても C3 位メチル基と C5 位の擬アキシアル水素及び C7, C8 位のビニル位水素との渡環反発が生じると考えられるが, C4 位水素が環の内側を通る際のエネルギー障壁の影響が極めて大きいために, **1aa** よりも立体化学的に安定になったと考えられる (図 9)。

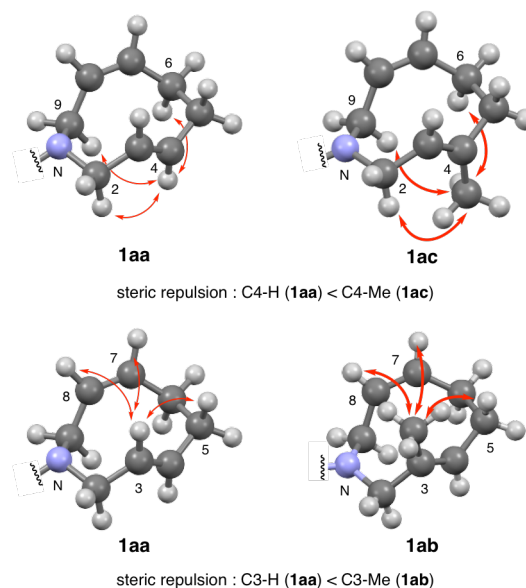


Fig.9 Steric repulsion between H or Me on *E*-alkene and pseudo-axial hydrogens.

3. 結語

本研究では、面不斉ヘテロ中員環分子の構造と立体化学的安定性との関連研究の一環として、*E*-アルケン上C3位もしくはC4位にメチル基を有する9員環ジアリルアミド**1ab**及び**1ac**を合成し、それらの立体化学挙動を精査した。その結果、C3位メチル基は立体化学的安定性を向上させることが、一方、C4位メチル基は低下させるという、逆の効果を示すことが明らかになった。今後、C3位もしくはC4位に導入する置換基を適切に選択することで、多様な立体化学的安定性を有する面不斉ヘテロ中員環分子の創出が期待される。

謝辞

本研究は、科学研究費補助金 JP16H04113, JP18H04419による支援のもと行いました。また、HRMS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西 壽雄氏にご協力頂きました。ここに感謝申し上げます。

参考文献および注釈

- 1) For pioneering works, see: (a) A. T. Blomquist, L. H. Liu, J. C. Bohrer, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3643. (b) A. C. Cope, C. F. Howell, A. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3190. (c) A. C. Cope, C. R. Ganellin, H. W. Johnson, Jr., T. V. van Auken, H. J. S. Winkler, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3276. For reviews, see: (d) J. A. Marshall, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 213. (e) M. Nakazaki, K. Yamamoto, K. Naemura, *Top. Curr. Chem.* **1984**, *125*, 1. (f) K. Schlögel, *Top. Curr. Chem.* **1984**, *125*, 27. (d) E. L. Eliel, S. H. Wilen, In *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: New York, 1994; pp 1172-1175.
- 2) 面不斉 cyclononadienone を用いたテルペン類の不斉合成が報告されている: (a) O. V. Larionov, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2954. また, 生化学分野での応用が報告されている: (b) N. K. Devaraj, R. Weissleder, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 816.
- 3) (a) K. Tomooka, N. Komine, D. Fujiki, T. Nakai, S. Yanagitsuru, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12182. (b) K. Tomooka, M. Suzuki, M. Shimada, S. Yanagitsuru, K. Uehara, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 963. (c) K. Tomooka, M. Suzuki, K. Uehara, M. Shimada, T. Akiyama, *Synlett* **2008**, 2518. (d) K. Tomooka, T. Akiyama, P. Man, M. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6327. (e) K. Uehara, K. Tomooka, *Chem. Lett.* **2009**, 38, 1028. (f) K. Tomooka, K. Uehara, R. Nishikawa, M. Suzuki, K. Igawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9232. (g) K. Tomooka, M. Suzuki, M. Shimada, R. Ni, K. Uehara, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 4926. (h) K. Tomooka, S. Miyasaka, S. Motomura, K. Igawa, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7598. (i) K. Igawa, N. Ichikawa, Y. Ano, K. Katanoda, M. Ito, T. Akiyama, K. Tomooka, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7294.
- 4) **1ab** の各種スペクトルデータ: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.70 (ddd, $J = 11.6, 11.2, 4.8$ Hz, 1H), 5.44-5.35 (m, 1H), 5.24 (dd, $J = 11.6, 4.4$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 14.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 14.4, 11.2$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.17-2.14 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.54 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 143.0, 136.3, 134.2 (2 C), 132.2, 131.1, 129.7, 127.1, 59.0, 44.3, 27.0, 26.5, 21.7, 17.3; IR (crystal using a diffuse reflector) cm^{-1} : 2934, 1597, 1452, 1324, 1158, 1095, 1023, 960, 869, 821, 767, 714, 658, 596; Mp [(*R*)-isomer (>98%ee)]: 123 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -65.3$ (*c* 0.80, CHCl_3) for (*R*)-isomer (>98%ee), $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +67.7$ (*c* 0.88, CHCl_3) for (*S*)-isomer (>98%ee); Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$: C, 65.95; H, 7.26; N, 4.81; S, 11.00. Found: C, 65.55; H, 7.24; N, 4.70; S, 11.52.
- 5) **1ac** の各種スペクトルデータ: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.70 (dddd, $J = 11.6, 11.2, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 5.43-5.36 (m, 1H), 5.19 (dd, $J = 12.0, 4.4$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 10.8, 4.4$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 13.6, 4.8$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 12.0, 10.8$ Hz, 1H), 2.56 (dd, $J = 13.6, 11.6$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.19-2.11 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.55 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 143.0, 139.9, 136.1, 133.0, 129.6, 127.9, 127.1, 122.9, 47.3, 44.0, 36.8, 25.7, 21.7, 17.1; IR (crystal using a diffuse reflector) cm^{-1} : 2936, 1598, 1494, 1339, 1160, 1097, 1030, 943, 889, 816; Mp (racemate): 82.1–83.3 °C; HRMS (EI, positive): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$ 291.1293, found 291.1293.
- 6) ジェミナル水素の擬アキシアル位と擬エカトリアル位は以下のように帰属・推定した: **1ac** の C2 位ジェミナル水素は C3 位ビニル水素との, 一方, **1ab**, **1ac** の C9 位ジェミナル水素は C8 位ビニル水素とのビシナルカップリング定数 ($^3J_{\text{HH}}$) から Karplus curve により二面角を求め, その値と固体状態での最安定配座における二面角を比較することにより帰属した. 一方, **1ab** の C2 位ジェミナル水素は, 磁気異方性効果によって, 環状化合物のアキシアル位水素がエカトリアル位水素に比べて高磁場に観測されるという経験則から推定した.
- 7) キラル固定相を用いた HPLC による分析条件
1ab: Analytical-scale HPLC [column: CHIRALCEL OD-H (4.6 × 250 mm), eluent: hexane/EtOH = 1:1, flow rate: 0.5 mL/min, detection: UV 254 nm, temperature: 20 °C]: $t_1 = 9.3$ min [(*R*)-isomer], $t_2 = 12.2$ min [(*S*)-isomer]; semipreparative-scale HPLC [column: CHIRALCEL OD-H (20 × 250 mm), eluent: hexane/EtOH = 1:1, flow rate: 3.0 mL/min, detection: UV 236 nm, temperature: rt]: $t_1 = 32.5$ min [(*R*)-isomer], $t_2 = 44.2$ min [(*S*)-isomer].
1ac: Analytical-scale HPLC [column: CHIRALPAK AS-H (4.6 × 250 mm), eluent: hexane/*i*-PrOH = 1:1, flow rate: 0.5 mL/min, detection: UV 240 nm, temperature: 25 °C]: $t_1 = 12.7$ min [(*S*)-isomer], $t_2 = 15.5$ min [(*R*)-isomer]; semipreparative-scale HPLC [column: CHIRALPAK AS-H (20 × 250 mm), eluent: hexane/EtOH = 9:1, flow rate: 8.0 mL/min, detection: UV 254 nm, temperature: rt]: $t_1 = 24.6$ min [(*S*)-isomer], $t_2 = 31.9$ min [(*R*)-isomer].
- 8) X 線結晶構造解析データ: Deposition number for compound (*S*)-**1ab** is CCDC 1871155. Selected crystallographic data: orthorhombic, $P2_12_12_1$ (No. 19), $a = 11.067(6)$ Å, $b = 11.275(6)$ Å, $c = 12.311(7)$ Å, $V = 1536(14)$ Å³, $Z = 4$, $R_1 = 0.0467$, $wR_2 = 0.1092$, Flack parameter = 0.055(9), Deposition number for compound (*S*)-**1ac** is CCDC 1871154. Selected crystallographic data: orthorhombic, $P2_12_12_1$ (No. 19), $a = 9.6912(4)$ Å, $b = 12.077(5)$ Å, $c = 12.746(5)$ Å, $V = 1492(11)$ Å³, $Z = 4$, $R_1 = 0.0367$, $wR_2 = 0.0917$, Flack parameter = 0.047(11).