

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K05497

研究課題名(和文) イリド活性化法を基軸とする新規立体選択的分子変換法の開拓と合成化学的应用

研究課題名(英文) Development of Novel Stereoselective Molecular Transformations based on Ylide Activation, and Their Synthetic Applications

研究代表者

菅 博幸 (SUGA, Hiroyuki)

信州大学・学術研究院工学系・教授

研究者番号：60211299

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：N-ジアゾアセチル-2-ピロリジノンから発生させた環状カルボニルイリドと3-アルケノイル-2-オキサゾリジノンとの不斉付加環化生成物を用い、インドリジジンアルカロイドに見られる光学活性ポリヒドロキシインドリジジン誘導体合成への応用について検討した。ジアゾアシルオキサゾリジノンとアルコールとの反応においては、ピバル酸ロジウム(II)とキラルルイス酸の二成分触媒を用いると、生成した二環式カルボニルイリドへエナンチオ選択的にアルコールが付加することを初めて見出した。2H-ピラン-3(6H)-オン誘導体からのPd触媒を用いる新規かつ効率的発生法を開発し、親双極子剤の基質一般性を検討した。

研究成果の概要(英文)：Stereoselective syntheses of optically active 6,8-dihydroxy-, 6,7,8-trihydroxy-, and 1,6,7,8-tetrahydroxyindolizidines have been investigated using the cycloadducts obtained by stereoselective asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions between 3-(2-alkenyl)-2-oxazolidinones and cyclic carbonyl ylides, which were generated from N-diazoacetyl-2-pyrrolidinones, using dual catalytic systems. The first asymmetric alcohol addition reactions to cyclic carbonyl ylides generated from α -alkyl-3-(diazoacetyl)-2-oxazolidinones using a dual catalytic system, which consists of dirhodium tetrapivalate and a chiral Lewis acid, have been developed. The unique heterobicyclic products having quaternary heteroatom-substituted carbon were easily hydrolyzed to oxazolidine-2,4-diones, which could be converted to synthetically useful chiral oxazolidin-2-ones. An efficient method for the generation of an oxidopyrylium ylide from a 2H-pyran-3(6H)-one derivative using a Pd catalyst has been developed.

研究分野：有機合成化学

キーワード：付加環化 ジアゾ化合物 キラルルイス酸 エナンチオ選択性 二成分触媒 カルボニルイリド オキシドピリリウムイリド

1. 研究開始当初の背景

(1) 分子内カルベノイド-カルボニル環化は、カルボニルイリドを発生させる最も効率の良い方法の一つとして知られ、光学活性天然物中にも存在するエポキシ架橋化合物を一段階で合成できる。二成分触媒を用いるイリド活性化に関する研究の一環として、*N*-ジアゾアセチル環状ラクタムから発生させた環状カルボニルイリドと 3-(2-アルケノイル)-2-オキサゾリジノンとの付加環化反応において、高エナンチオ選択的に架橋酸素を有する付加体が見出されることを見出し、合成化学的応用としてエポキシ架橋の立体選択的開環を鍵反応とする (+)-Tashiromine の全合成を達成した。類似のインドリジジンアルカロイドとしては、薬理活性を示す (+)-Castanospermine や (-)-Swainsonine などが知られており、上記手法の有用性を示す集大成として、これらの化合物に見られる連続不斉中心の構築を本研究課題の一部として展開した。

(2) イリド活性化を基軸とする研究の新展開として、ジアゾアシルオキサゾリジノンから発生させたカルベノイドからのイリド形成とアルコールの付加反応を検討しており、一つの基質に関しては、ベンジルアルコールの付加が有望なエナンチオ選択性 (78% ee) で進行することを見出している。本研究テーマでは、選択性の向上と基質一般性の達成および汎用性のある手法としての確立を目指した。

(3) 6 位にアセトキシ基を有する 2*H*-ピラン-3(6*H*)-オン誘導体に塩基を作用させると、対応するオキシドピリリウムイリドが発生し、アルケン類との [5+2] 付加環化が進行することが知られているが、特に分子間付加環化では、基質によって、イリド生成の効率が悪く、付加環化体の収率や反応時間などに問題点がある。本研究テーマでは、イリド活性化法の開発として、Pd 触媒を用いる反応の効率化に関する検討を行った。

2. 研究の目的

本研究は、イリドを中間体として経由する反応の効率化並びに立体化学制御に独自の触媒活性化法を適用し、従来法では達成できなかったより高い収率、短縮された反応時間や高い立体選択性を実現することを目標とする。

(1) カルベノイド-カルボニル環化により生成した環状カルボニルイリドの不斉付加環化における不斉誘起の手法として、キラルな Rh 触媒を用いる方法が知られているが、アキラル Rh とキラルルイス酸の二成分触媒による活性化法を独自に開発しており、連続不斉中心の構築により合成化学的に応用することにより、本課題の集大成としたい。

(2) ジアゾカルボニル化合物の Rh 触媒分解とイリド形成を経る不斉反応の親双極子剤としては、アルケン、アルキンやカルボニル化合物などの不飽和結合を有する基質が用

いられ、付加環化が一般的である。本課題では、アルコールを反応相手とする初めての不斉反応の開発を目的とする。

(3) オキシドピリリウムイリド種の発生法としては、6 位にアセトキシ基を有する 2*H*-ピラン-3(6*H*)-オン誘導体に有機塩基を作用させ、加熱により [5+2] 付加環化させる方法が一般的であるが、特に分子間付加環化では、副反応として二量化などが進行することから、収率や時間に課題が残されている。本課題では、Pd 触媒を用いる新規発生法の開発により反応の効率化を達成することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 二成分触媒系におけるカルボニルイリド不斉付加環化を利用したインドリジジンアルカロイドの合成研究

光学活性 6,8-ジヒドロキシインドリジジン誘導体の合成

N-ジアゾアセチル-2-ピロリジノンから発生させた環状カルボニルイリドと 3-アクリロイル-2-オキサゾリジノンとの不斉付加環化生成物を用い、*p*-プロモベンジルエステルへの誘導、エポキシ架橋の開環、水酸基の保護、Weinreb ケトン合成、及び Baeyer-Villiger 酸化を経て、光学活性 6,8-ジヒドロキシインドリジジン誘導体の合成を検討する。

光学活性 6,7,8-トリヒドロキシインドリジジン誘導体の合成

N-ジアゾアセチル-2-ピロリジノンから発生させた環状カルボニルイリドと 3-(3-アセトキシプロペノイル)-2-オキサゾリジノンとの不斉付加環化生成物を用い、メチルエステルへの誘導と水酸基の保護基の掛け替え、Weinreb アミドへの誘導、エポキシ架橋の開環、および水酸基の脱保護により光学活性 6,7,8-トリヒドロキシインドリジジン誘導体の合成を検討する。

光学活性 1,6,7,8-テトラヒドロキシインドリジジン誘導体の合成

(3*S*)-3-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-*N*-ジアゾアセチル-2-ピロリジノンから発生させた環状カルボニルイリドと 3-(3-アセトキシプロペノイル)-2-オキサゾリジノンとの不斉付加環化生成物を用い、メチルエステルへの誘導と水酸基の保護基の掛け替え、Weinreb アミドへの誘導、エポキシ架橋の開環、および水酸基の脱保護により光学活性 1,6,7,8-テトラヒドロキシインドリジジン誘導体の合成を検討する。

(2) 二成分触媒を用いるイリド活性化による不斉アルコール付加反応の開発

ピバル酸ロジウム(II)を触媒とする 3-(3-フェニル-2-ジアゾ-1-プロパノイル)-2-オキサゾリジノン誘導体とベンジルアルコールとの反応における最適条件の確立と生成物の構造決定を行う。

ピバル酸ロジウム(II)とキラルルイス酸を二成分触媒として用いるエナンチオ選択的反応に対する最適条件を確立する。

基質一般性を検討する。

合成化学的検討として、誘導化を行う。

(3) Pd 触媒によるオキシドピリリウムイリド種の生成と親双極子剤との付加環化反応の開発

6-アセトキシ-6-アセトキシメチル-2*H*-ピラン-3(6*H*)-オンから発生させたオキシドピリリウムイリドとスチレンとの反応において Pd 触媒の種類を含む最適条件を確立する。

スチレン誘導体、ビニルエーテル類、電子不足アルケン類、エキソ環状メチレン化合物など親双極子剤に関する基質一般性の検討を行う。

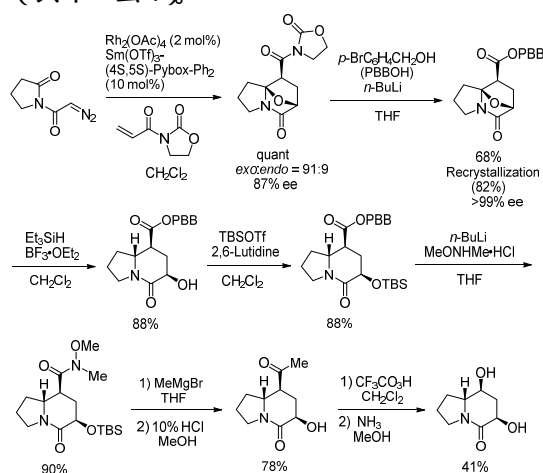
Pd 触媒の役割を明らかにするための検討を行う。

Polygalolide 合成における中間体の効率的合成を検討する。

4. 研究成果

(1) 二成分触媒系におけるカルボニルイリド不斉付加環化を利用したインドリジジンアルカロイドの合成研究

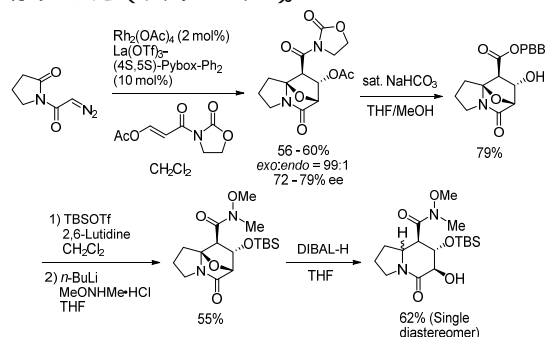
N-ジアゾアセチル-2-ピロリジノンから発生させた環状カルボニルイリドと 3-アクリロイル-2-オキサゾリジノンとの不斉付加環化は定量的に進行し、*exo*-付加体が 87% ee で得られた。*exo*-付加体を *p*-プロモベンジルエステルへ誘導し、再結晶により、光学的に純粋な化合物とした後、ヒドロシランによる立体選択的エポキシ架橋の開環と Weinreb アミドを経て、臭化メチルマグネシウムとの反応により、いずれの段階も高収率でメチルケトンへ導いた。続いて、過トリフルオロ酢酸を用いる Baeyer-Villiger 酸化により、8-位にアセトキシ基を有するインドリジジン誘導体とした後、アンモニアによりアセチル基を脱保護すると、6,8-ジヒドロキシインドリジジン誘導体を得られることを明らかにした (スキーム 1)。



Scheme 1. Synthesis of a 6,8-dihydroxyindolizidine derivative

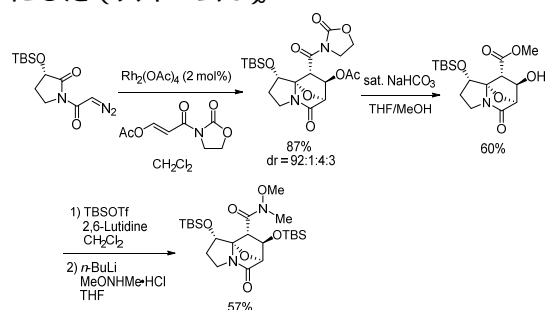
同様に、3-(3-アセトキシプロペノイル)-2-オキサゾリジノンとの不斉付加環化生成物からメチルエステルを経て Weinreb アミドに誘導した後、DIBAL-H によるエポキシ架橋

の立体選択的開環が可能であることを明らかにした (スキーム 2)。



Scheme 2. Toward synthesis of a 6,7,8-trihydroxyindolizidine derivative

(3*S*)-3-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-*N*-ジアゾアセチル-2-ピロリジノンから発生させた環状カルボニルイリドと 3-(3-アセトキシプロペノイル)-2-オキサゾリジノンとの付加環化反応は高ジアステロ選択的に進行することを見出し、上記と同様な方法により、Weinreb アミドへ誘導できることを明らかにした (スキーム 3)。

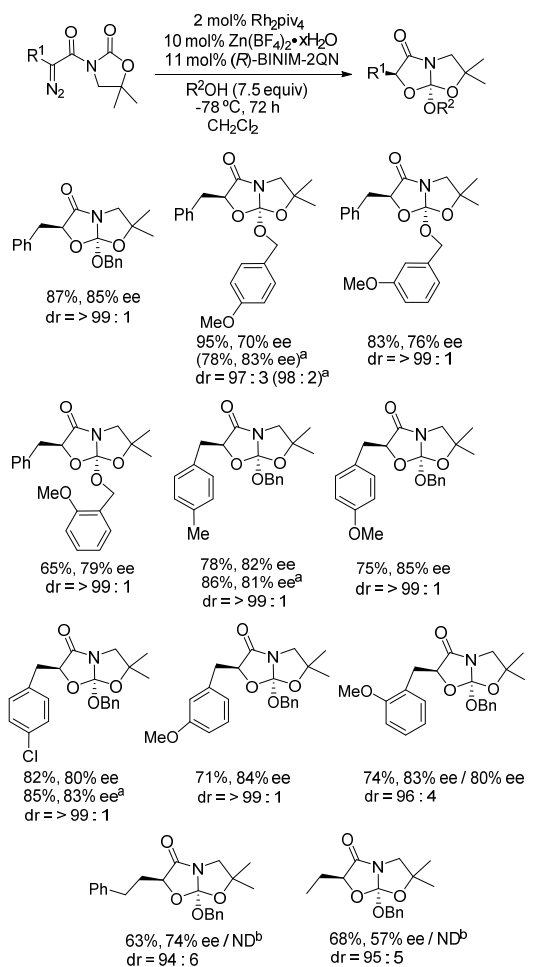


Scheme 3. Toward synthesis of a 1,6,7,8-tetrahydroxyindolizidine derivative

(2) 二成分触媒を用いるイリド活性化による不斉アルコール付加反応の開発

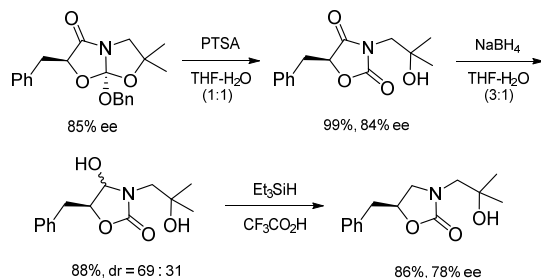
3-(3-フェニル-2-ジアゾ-1-プロパノイル)-2-オキサゾリジノン誘導体をジアゾ基質として、アルコール存在下で、ピバル酸ロジウム(II) (Rh₂piv₄) を用いて触媒分解すると対応するカルベノイドのアルコールへの挿入体ではなく、オキサゾリジノンのカルボニル基との間で二環式のカルボニルイリドが生成し、アルコールが付加したユニークな生成物が見出された。また、本反応は種々の過塩素酸金属塩や Zn(BF₄)₂·nH₂O (10 mol%) 存在下で、大幅に収率が向上することを明らかにした。更に、Zn(BF₄)₂·nH₂O とキラルなピナフルジイミン配位子 (*R*)-BINIM-2QN より調製したキラルルイス酸(10 mol%)存在下では、不斉誘起を伴って反応が進行することを見出した。種々の 3-ジアゾアシル-5,5-ジメチル-2-オキサゾリジノン類をジアゾ基質とする基質一般性やベンジルアルコール類に対する基質一般性を検討した結果、いずれも中程度から良好なエナンチオ選択性でアルコール付加体が見出されることを明らかにした (ス

キーム 4)



^a1.5 equiv of BnOH was used in wet CH₂Cl₂. ^b5 mol% of Rh₂(piv)₄ was used.
 Scheme 4. Asymmetric alcohol addition reactions to bicyclic carbonyl ylides

得られた光学活性なアルコール付加体は、*p*-トルエンスルホン酸を用いて加水分解するとオキサゾリン-2,4-ジオンへ変換することができ、水素化ホウ素ナトリウムと続くヒドロシランによる還元により、2-オキサゾリジノン誘導体へ導くことができた(スキーム 5)。

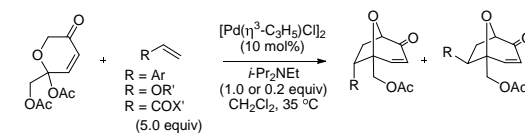


Scheme 5. Transformation to a chiral 2-oxazolidinone

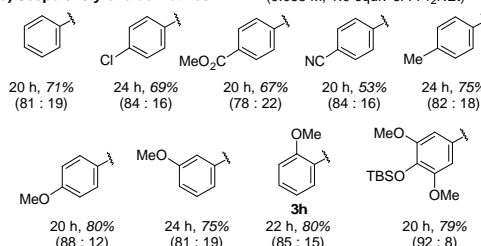
(3) Pd 触媒によるオキシドピリリウムイリド種の生成と親双極子剤との付加環化反応の開発

6-アセトキシ-6-アセトキシメチル-2*H*-ピラン-3(6*H*)-オンから発生させたオキシドピリリウムイリドとスチレンとの反応において、

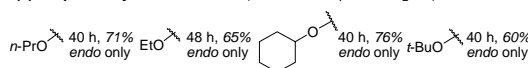
Pd 触媒の種類および触媒量、反応温度および濃度などを検討した結果、[Pd(η³-C₃H₅)Cl]₂ 10 mol%を用いる最適条件において、20 時間で反応は完結し、71%の収率で付加環化体が見出された。更に、スチレン誘導体、ビニルエーテル類、電子不足アルケン類、及びエキソ環状メチレン化合物など親双極子剤に関する基質一般性を検討し、いずれも中程度から良好な収率で付加環化体が見出されたことを明らかにし、従来法と比べ収率と反応時間を大きく改善した(スキーム 6 及び 7)。



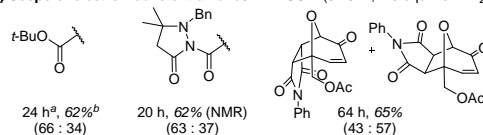
(a) Scope of styrene derivatives: R = Ar (0.063 M, 1.0 equiv of *i*-Pr₂NEt)



(b) Scope of vinyl ethers: R = OR' (0.13 M, 0.2 equiv of *i*-Pr₂NEt)

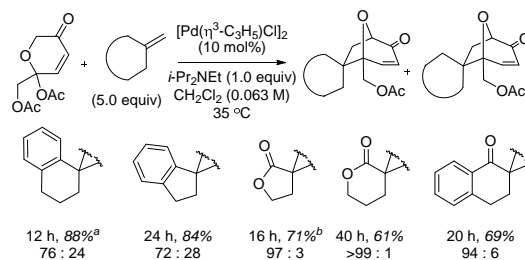


(c) Scope of electron-deficient alkenes: R = COX' (0.13 M, 1.0 equiv of *i*-Pr₂NEt)



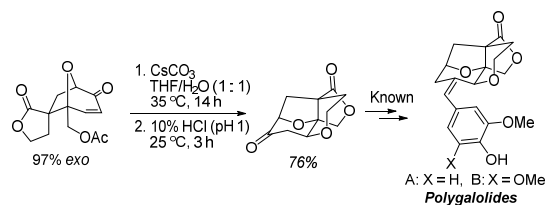
^a6-OBoc derivative was used instead of 6-OAc derivative with 5 mol% of [Pd(η³-C₃H₅)Cl]₂ and 0.2 equiv of *i*-Pr₂NEt. ^bRegio selectivity 97%.

Scheme 6. Scope of Pd-catalyzed [5+2] cycloadditions



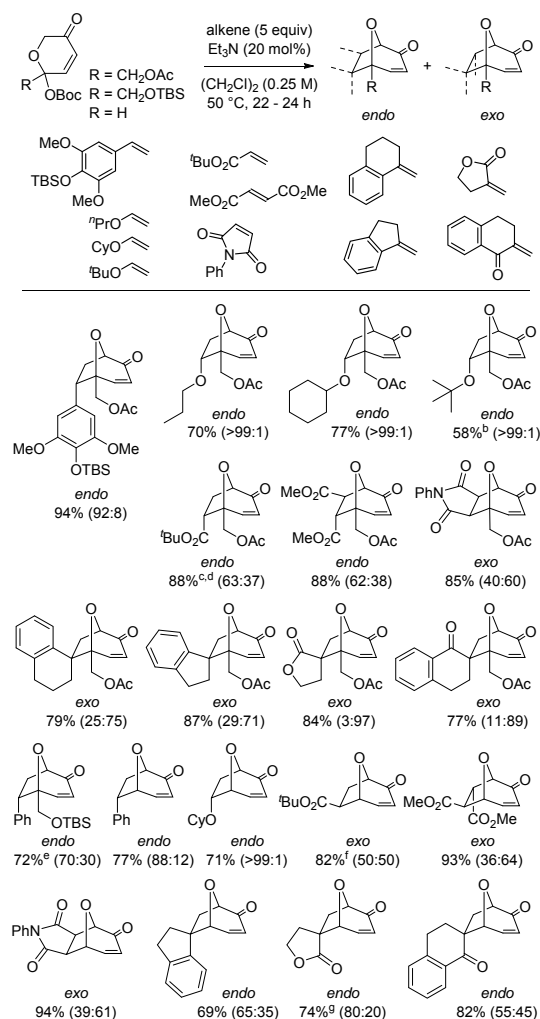
^a0.13 M. ^b6-OBoc derivative (0.13 M) was used instead of 6-OAc derivative with 5 mol% of [Pd(η³-C₃H₅)Cl]₂ and 0.2 equiv of *i*-Pr₂NEt in (CH₂Cl)₂ at 50 °C.

Scheme 7. Scope of Pd-catalyzed [5+2] cycloadditions with exocyclic methylenes



Scheme 8. Conversion to polygalolide intermediate

また、 α -メチレン- γ -ブチロラクトンとの付加体は、既存の方法を改良して、Polygalolide合成における中間体を比較的良好な収率で合成できることを明らかにした(スキーム 8)。更に、オキソピリリウムイリド前駆体として 2*H*-ピラン-3(6*H*)-オンの6位の脱離基を酢酸エステルから炭酸エステルにした基質を用いると、触媒量(20 mol%)のトリエチルアミンのみで効率的なイリド発生が可能になり、副生するオキソピリリウムイリド二量体の生成を抑え、収率良く親双極子剤との付加環化体が得られることも明らかにした。基質一般性は、スキーム 9 に示すようになり広い。

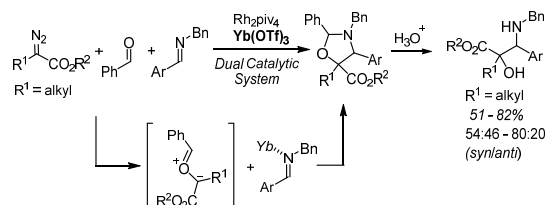


^aUnless otherwise noted, all reactions were carried out on a 0.25 mmol scale in 1,2-dichloroethane (0.25 M) at 50 °C. The diastereoselectivities were determined by ¹H NMR analysis and are shown in parentheses (*endo*:*exo*). The structure of major diastereomers obtained is shown. ^b28 h. ^c30 h. ^d13% of regioisomer was included. ^e100 °C, 6 h. ^f5% of regioisomer was included. ^g9% of regioisomer was included.

Scheme 9. Scope of Triethylamine catalyzed [5+2] cycloadditions^a

(4) イリド活性化による三成分反応の開発
ジアゾ化合物とアルデヒドから発生させたカルボニルイリドとイミンとの付加環化反応は、付加環化体を加水分解することによりアミノアルコールへ誘導できるため有用な

反応であるが、アルキル置換のジアゾ化合物を用いた反応は未だ例がない。イリド活性化による同反応を検討した結果、ロジウム錯体とルイス酸の二成分触媒により反応が円滑に進行することを見出した(スキーム 10)。



Scheme 10. Three-Component Reactions of Diazoesters, Aldehydes, and Imines Using a Dual Catalytic System

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 4件)

Yasunori Toda, Masahiro Shimizu, Taichi Iwai, Hiroyuki Suga, Triethylamine Enables Catalytic Generation of Oxidopyrylium Ylides for [5+2] Cycloadditions with Alkenes: An Efficient Entry to 8-Oxabicyclo[3.2.1]octane Frameworks, *Adv. Synth. Catal.*, 印刷中, 2018, 査読有

DOI: 10.1002/adsc.201800290

Hiroyuki Suga, Taichi Iwai, Masahiro Shimizu, Kie Takahashi, Yasunori Toda, Efficient Generation of an Oxidopyrylium Ylide Using a Pd Catalyst and Its [5+2] Cycloadditions with Several Dipolarophiles, *Chem. Commun.*, 54, 1109-1112, 2018, 査読有

DOI: 10.1039/c7cc09552j

Yasunori Toda, Wakatake Kaku, Makoto Tsuruoka, Sho Shinogaki, Tomoka Abe, Hideaki Kamiya, Ayaka Kikuchi, Kennosuke Itoh, Hiroyuki Suga, Three-Component Reactions of Diazoesters, Aldehydes, and Imines Using a Dual Catalytic System Consisting of a Rhodium(II) Complex and a Lewis Acid, *Org. Lett.*, 20, 2659-2662, 2018, 査読有

DOI: 10.1021/acs.orglett.8b00865

Hiroyuki Suga, Yurie Sekikawa, Shunta Misawa, Daito Kinugawa, Rinnosuke Oda, Kennosuke Itoh, Yasunori Toda, Ryotaro Kiyono, Chiral Lewis Acid-catalyzed Enantioselective Cycloadditions Between Indoles and Cyclic Carbonyl Ylides Derived from Diazodiketone or Diazoketoester Derivatives, *J. Org. Chem.*, 80, 6687-6696, 2015, 査読有

DOI: 10.1021/acs.joc.5b00835

〔学会発表〕(計17件)

清水雅広, 岩井太一, 戸田泰徳, 菅 博幸,
有機塩基触媒によるオキシドピリリウム
イリドとアルケン類の[5+2]付加環化反
応, 日本化学会第98春季年会, 2018

郭 若竹, 鶴岡 信, 戸田泰徳, 菅 博幸, ロ
ジウム錯体とルイス酸の二成分触媒によ
るカルボニルイリドとイミンの1,3-双極
性付加環化反応, 日本化学会第98春季年
会, 2018

吉原裕大, 山口尚晃, 戸田泰徳, 菅 博幸,
キラルルイス酸触媒による環状アゾメチ
ンイリドと *N*-アクリロイルピラゾリジ
ノンとの不斉付加環化反応, 日本化学会
第98春季年会, 2018

岩井太一, 清水雅広, 戸田泰徳, 菅 博幸,
Pd 触媒を用いたオキシドピリリウムイ
リドとアルケン類の[5+2]付加環化反
応: 親双極子剤の基質一般性の検討, 日
本化学会第97春季年会, 2017

橋本陽平, 戸田泰徳, 菅 博幸, キラルア
ミン・ウレアにより媒介されるニトリル
オキシドと2-ヒドロキシスチレンとの不
斉1,3-双極性付加環化反応, 日本化学会
第96春季年会, 2016

吉田貴之, 有末芳, 戸田泰徳, 菅 博幸,
N-ジアゾアシルオキサゾリジノンからの
環状カルボニルイリド形成とキラルルイ
ス酸触媒不斉アルコール付加反応, 日本
化学会第96春季年会, 2016

山口尚晃, 後藤裕一, 稲葉彩乃, 吉原裕
大, 戸田泰徳, 菅 博幸, ジアゾ *O*-メチ
ルオキシム由来の環状アゾメチンイリド
のキラル銅触媒不斉付加環化. 第46回複
素環化学討論会, 2016

吉田貴之, 有末芳, 戸田泰徳, 菅 博幸,
環状カルボニルイリドのキラルルイス酸
触媒不斉アルコール付加反応, 第46回複
素環化学討論会, 2016

橋本陽平, 江寄啓祥, 福島和明, 戸田泰
徳, 菅 博幸, ニトリルオキシドとヒドロ
キシスチレンのキラルアミン・ウレアを
用いる不斉付加環化, 第46回複素環化学
討論会, 2016

橋本陽平, 江寄啓祥, 福島和明, 戸田泰
徳, 菅 博幸, ニトリルオキシドと2-ヒド
ロキシスチレン類の酸・塩基二官能性触
媒不斉付加環化反応, 第47回中部化学関
係協会支部連合秋季大会, 2016

Hiroyuki Suga, Rinnosuke Oda,
Takashi Bando, Takayuki Yoshida,
Yasunori Toda, Asymmetric Synthesis
of Heterocyclic Compounds and Their
Synthetic Applications by Cyclic Ylides
Formation Followed by
Enantioselective Addition Sequences,
The 25th Congress of International
Society of Heterocyclic Chemistry, 2015

木村美幸, 高橋希恵, 戸田泰徳, 菅 博幸,
Pd 触媒を用いるオキシドピリリウムイ

リドの[5+2]付加環化反応, 第46回中部
化学関係協会支部連合秋季大会, 2015

吉田貴之, 有末 芳, 戸田泰徳, 菅 博幸,
キラルルイス酸存在下における *N*-ジア
ゾアシルオキサゾリジノンのカルボニル
イリド形成 - 不斉アルコール付加反応,
第46回中部化学関係協会支部連合秋季
大会, 2015

織田凜之祐, 橋本雄太, 戸田泰徳, 菅 博
幸, カルボニルイリド不斉付加環化によ
る光学活性ポリヒドロキシインドリジジ
ンの合成研究, 第45回複素環化学討論会,
2015

板東孝, 後藤裕一, 稲葉彩乃, 田口瑞樹,
大西輝, 戸田泰徳, 菅 博幸, キラルルイ
ス酸触媒によるアゾメチンイリドとオレ
フィン類との不斉付加環化反応, 第45回
複素環化学討論会, 2015

Hiroyuki Suga, Takashi Bando,
Takayuki Yoshida, Asymmetric
Synthesis Using Ylides Generated from
Rhodium Carbenoids in Combination
with Chiral Ni(II), Zn(II), and Cu(II)
Catalysts, 2015 International
Chemical Congress of Pacific Basin
Societies, 2015

Miyuki Kimura, Kie Takahashi,
Hiroyuki Suga, Pd-catalyzed
Oxidopyrylium Ylide Generation and
[5+2] Cycloaddition Reaction with
Several Olefinic Dipolarophiles, 2015
International Chemical Congress of
Pacific Basin Societies, 2015

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/engineering/chair/chem002/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

菅 博幸 (SUGA, Hiroyuki)

信州大学・学術研究院工学系・教授

研究者番号: 60211299

(2) 連携研究者

戸田 泰徳 (TODA, Yasunori)

信州大学・学術研究院工学系・助教

研究者番号: 60758978