

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：32680

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590029

研究課題名(和文) 不斉パイアリルパラジウム錯体を經由する動的・速度論的・光学分割反応の開発と応用

研究課題名(英文) Development and Application of Dynamic Kinetic Resolution Reaction via chiral pi-allylpalladium complex

研究代表者

廣谷 功 (Hiroya, Kou)

武蔵野大学・薬学研究所・教授

研究者番号：70192721

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：偶然に見出した反応により合成した基質で、報告例が少ないパイアリルPd錯体を經由し炭素-炭素結合を含む動的・光学分割が進行することを見出した。そこで、反応条件最適化と生物活性化合物の不斉全合成への応用を主な目的として研究を開始した。

検討の結果、原料合成経路の確立、高光学純度を得るための基質構造を明らかにした。また、溶媒と反応温度の最適化、キラルPd(0)錯体を反応系内で発生させる方法も確立できた。芳香環上の置換基の電子的効果により、化学収率と光学純度の変動することを明らかにできたが、機構解明に関しては今後の検討課題である。また、生成物からベンジル位不斉第四級炭素の立体選択的構築にも成功した。

研究成果の概要(英文)：We had found dynamic kinetic resolution reaction, which proceeded via pi-allylpalladium complex including unusual carbon-carbon bond formation reaction. Thus, we have started our research to establish the optimized reaction condition and utilize its product for the enantioselective synthesis of biologically active compounds as our object.

As results, we established the synthetic route of the starting material and clarified a requirement of the substrate to obtain high enantioselectivity. Moreover, we successfully optimized the solvent and reaction temperature, and established to generate chiral Pd(0) complex in situ. Although we also clarified both of chemical yields and enantioselectivity are influenced by the electronic effect of the substituent on the aromatic ring, elucidation of the mechanism for DKR is underway. By the way, we successfully achieved the stereoselective construction of the chiral quaternary carbon center on benzylic position.

研究分野：有機合成化学

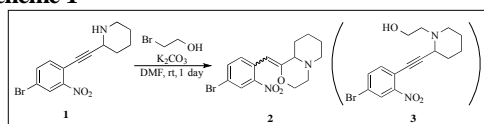
キーワード：動的・光学分割 不斉配位子 パラジウム錯体 不斉全合成 アルカロイド

1. 研究開始当初の背景

特異な生理活性を有するヘテロ環化合物類は、縮合多環性かつ多官能基を有する化合物であることが多く、医薬品開発の場でも官能基共存性が高い効率的な環合成法の開発が望まれている。一方、不斉炭素を有する化合物では、立体化学の差異で生理活性の種類や程度が大きく異なることが知られており、高立体選択的な有機化合物合成法の開発も現在の有機化学の課題の一つとなっている。

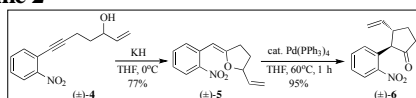
申請者は、上記の背景を踏まえて、遷移金属触媒のアルキンへのヘテロ原子の求核攻撃によるヘテロ環化合物の合成法を検討してきた。その過程で、Scheme 1 に示したようなオルト位にニトロ基を有するフェニルアセチレン誘導体 **1** に対し、*N*-アルキル化を試みたところ、生成物は望む **3** ではなく、水酸基がアルキン部に Michael 型付加した **2** が得られるという反応を見出すことができた。

Scheme 1



この反応は一般性を有しており、例えば類似基質 (±)-**4** は、好収率で (±)-**5** を与えることが明らかになった (Scheme 2)。

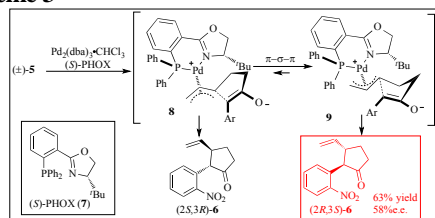
Scheme 2



(±)-**5** に対して Pd(0) 錯体触媒による分子内アリル化反応を試みたところ、ほぼ定量的に (±)-**6** を得ることができた (Scheme 2)。**6** は、有機合成化学的に有用な化合物になり得ると考えられ、キラル Pd 錯体を触媒とする光学活性体の入手の検討を行った。

検討の結果、ラセミ体の (±)-**5** を基質とし (S)-PHOX (**7**) を配位子とする Pd 錯体を触媒として反応を行うと、(2*R*,3*S*)-**6** を 63% の化学収率および 58% の光学収率で得ることができた (Scheme 3)。

Scheme 3

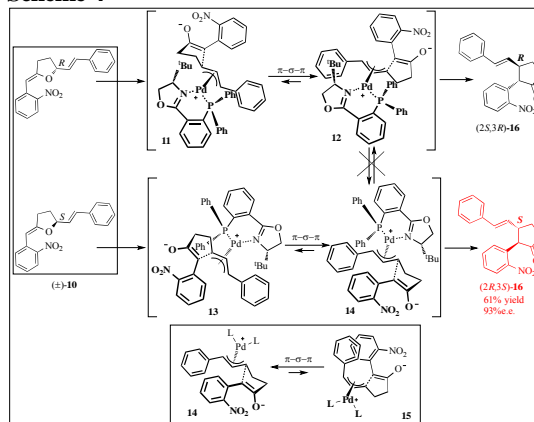


Pd 錯体はアリル位脱離基の逆側から攻撃して π-アリル Pd 錯体を形成することが知られている。この結果は、それぞれの対掌体から生成した π-アリル Pd 錯体 (**8** and **9**) 間で π-σ-π 転位による異性化機構が存在し、**8** からは分子内アリル化反応の進行 [**8** → (2*S*,3*R*)-**6**] より速く異性化 (**8** → **9**) し、**9** から優先的に反応が進行して (2*R*,3*S*)-**6** が生成

していることを示唆している (Scheme 3)。

一方、予備的な実験では、(±)-**10** を基質として同様の条件で反応を行うと (2*R*,3*S*)-**16** を 61% の化学収率および 93% の光学収率で得ることが出来た。(±)-**10** を基質とした際にも π-σ-π 転位による異性化 (**11** → **12** and **13** → **14**) は可能であると考えられ、**9** と同様な配座をもつ **12** あるいは **14** を優先的に経過して反応が進行していると予想できるが、**12** と **14** では、π-アリル Pd に攻撃するエノレートの面は逆であり、**12** からは (2*S*,3*R*)-**16** が、**14** からは (2*R*,3*S*)-**16** が生成することになる。しかし、**12** および **14** は 1,3-二置換 π-アリル Pd 錯体であるため、例えば **14** (*syn-syn*) から π-σ-π 転位により Pd が配位する面が変わる場合には、**12** (*syn-syn*) ではなく、立体障害のために高エネルギー状態にあると推測できる **15** (*syn-anti*) が生成することになる。このことから、これまでは **12** と **14** 間の相互変換は不可能であると報告されてきた。しかし、得られた (2*R*,3*S*)-**16** の化学収率と光学純度を考慮すると、**12** → **14** への何らかの機構による異性化を伴った動的光学分割が進行していることが示唆された (Scheme 4)。

Scheme 4



動的速度論的光学分割 (Dynamic Kinetic Resolution, 以下 DKR) は、反応系中で原料がラセミ化を伴いながら、一方の鏡像異性体から選択的に反応を進行させて光学活性生成物を得る手法である。そのため、通常速度論的光学分割法では光学的に純粋な生成物は最大 50% しか得られないのに対して、DKR では 100% の収率が期待できることになるため、効率性という点で注目を集めている手法である。研究開始当初に調査した動的速度論的光学分割に関する論文数は 500 報以上であり、光学活性金属錯体を用いる手法、酵素を用いる手法、有機触媒を用いる手法、および金属錯体と酵素を組み合わせる手法などが報告されており、活発に研究が展開されている分野である。一方、Pd 錯体が関与する DKR としては、40 報の論文が報告されていたが、本研究と類似した非対称 1,3-二置換 π-アリル Pd 錯体を經由する反応は 2 報のみで

あり、どちらもアリル位での炭素-酸素結合形成反応であった。

以上のように DKR は世界中で興味を集めている手法でありながら、 π -アリル Pd 錯体を經由する炭素-炭素結合形成反応が含まれる DKR は非常に例が少なく、特に合成化学的に用いることを可能とする反応例が殆ど無いのが現状であった。

2. 研究の目的

これまで例が少ない反応を開発することはできたが、反応の再現性に改良の余地を残している。そこで、第一の目的として、Pd 錯体に用いる不斉配位子の構造の検討、溶媒・温度等の反応条件の最適化、高選択性を得るための基質構造の必要条件の解明、基質適用性の拡大による一般性の検討を行い、実用性の高い反応を開発することを設定した。さらに、第二の目的としては、本反応で得られる化合物を実際に生理活性化合物の不斉合成に適用し、動的速度論的光学分割法の有用性を検証することに設定した。

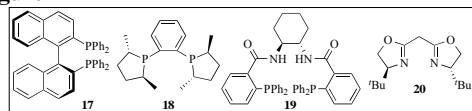
3. 研究の方法

(1) DKR の詳細に関する検討

本研究の基礎となる反応は既に見出すことができている。しかし、現時点での反応条件では、特に収率に関する再現性が乏しく、安定した結果を得る反応条件は見いだせていない。そこで、大量な基質を用いた反応も可能になる反応条件の確立をめざし、溶媒、反応温度、さらに不斉配位子の検討を含めた反応条件の最適化と基質適用性の検討を中心に行う。

なお、これまでの検討により (*S*)-BINAP (17)、(*S*)-Me-DUPHOS (18)、および 19 のような二つのリン原子をドナー原子とする不斉二座配位子では高い光学収率で生成物を得ることはできず、(*S,S*)-BOX (20) のような窒素原子のみをドナー原子とする配位子を用いた場合には、反応自体が全く進行しないことを既に明らかにしている (Figure 1)。

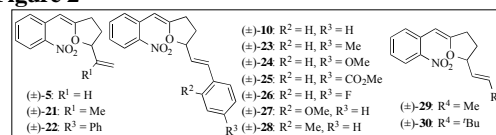
Figure 1



また、これまでの研究では (±)-5 と (±)-10 の二種類のみで検討を行ってきた。しかし、(±)-10 の反応で、どのような機構により π -アリル Pd 錯体のラセミ化が進行するのかを分光学的手法により解明するのは、困難であると予想している。前述したような π -アリル Pd 錯体に電子的な影響を及ぼす基質を用いる反応の反応速度、化学収率、および光学純度を精査することで機構に関する情報も入

手することが可能になると思われる。そこで、Figure 2 に示したような 1,1-二置換オレフィン (±)-21 と 22 やオルト位またはパラ位に π -アリル Pd 錯体に電子的な影響を与える置換ベンゼン環を有する 1,2-二置換オレフィン (±)-23 ~ 28、立体的影響を調査するためにアルキル基を導入した化合物 (±)-29 と 30 についても検討を行う。

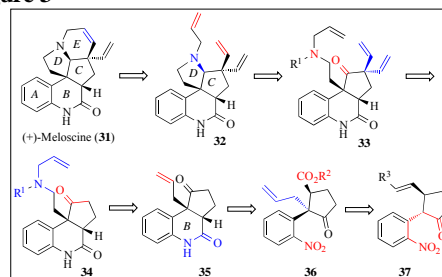
Figure 2



(2) 生理活性アルカロイドの不斉合成研究

(+)-Meloscine (31) は、ニューカレドニアの植物から単離された melodinus アルカロイドの一種であり、aspidosperma アルカロイド骨格中にキノロン骨格を持つ複雑な五環性縮環構造を有するという特徴がある。その複雑な構造のため、31 の全合成の報告は、ラセミ体が一例と光学活性体が一例あるのみである。合成上の問題点は、ベンジル位不斉第四級炭素および縮合環の立体選択的構築であり、これらの解決を考慮した合成計画を Figure 3 に示した。

Figure 3



31 の E 環は、32 の C 環上のビスビニル基とアリルアミン部との分子内閉環メタセシス反応を利用して合成可能である。その際、アリルアミンはより安定なシスの立体化学をもつ CE 環を形成するように、 β 配置のビニル基を選択すると予想した。32 の D 環は 33 の分子内還元的アミノ化反応により合成し、33 のビスビニル基は 34 のカルボニル基を足場に導入し、アリルアミノ基は 35 のアリル基から変換可能である。35 の B 環は、DKR により合成可能な 37 のオレフィンの酸化的開裂、立体選択的アリル基の導入を経て 36 に導いた後、ニトロ基のアミノ基への還元とラクタム環形成で合成可能であると考えた。この研究は、合成ルートの確立のためにラセミ体の 37 を出発原料として行うことを企画した。

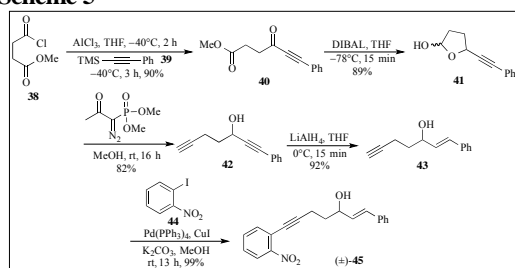
4. 研究成果

(1) DKR の詳細に関する検討

本研究を開始した当初は、Scheme 5 に示したように、succinic anhydride から調製可能な

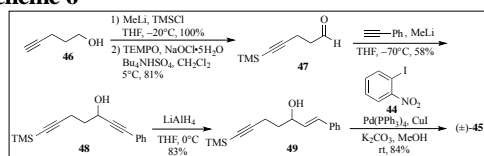
酸塩化物 **38** を出発原料として基質合成を行っていた。まず, **38** を AlCl_3 存在下に **39** と反応させて **40** に変換後, DIBAL で還元し, ヘミアセタール **41** に変換した。次いで, Serferth-Gilbert 反応により増炭して **42** に変換した後, LiAlH_4 を用いて一方のアルキンのみを選択的に還元して *E* 型アルケン **43** に導いた。最後に, **43** と **44** を Pd 触媒の菌頭反応によりクロスカップリングさせて (\pm)-**45** を合成した。

Scheme 5



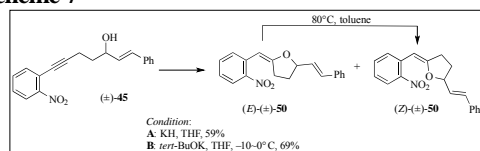
しかし, 本合成経路は, 大量実験では **38** から **40** への変換の収率が著しく低下することが明らかとなった。そこで, より簡便かつ大量に (\pm)-**45** を合成できる経路確立を目的として検討を行った結果, 最終的に Scheme 6 に示した経路を確立することができた。

Scheme 6



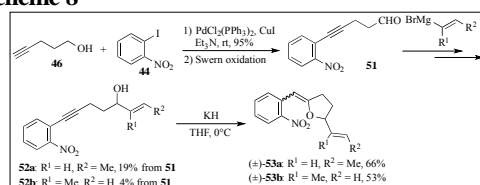
続いて, (\pm)-**45** の閉環反応による (\pm)-**50** への閉環反応を検討した。これまでの検討では, 発火性の KH を用いていたが, 安全かつ大量反応に適用できる反応条件の検索を行った。しかし, 有機塩基では反応の進行は極めて遅く, 最終的に -10°C で *tert*-BuOK を加え, 0°C で反応させる条件が収率と反応時間の両方で好結果を与えることが分かった。なお, (*E*)-(\pm)-**50** は, toluene 中 80°C に加熱することにより, (*Z*)-(\pm)-**50** に異性化することも明らかになっている (Scheme 7)。

Scheme 7



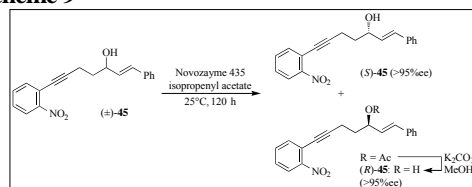
さらに, **44** と **46** から合成した **51** を共通の出発原料として Grignard 試薬の付加と閉環反応により **53a** と **53b** を *E* 体と *Z* 体の混合物として合成した (Scheme 8)。

Scheme 8



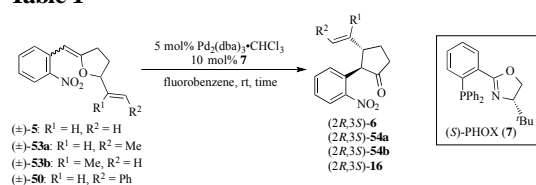
一方, 後の反応機構解析に使用する目的で, (\pm)-**45** をリパーゼを用いる速度論的光学分割に付し, それぞれの対掌体を 95% ee 以上の光学収率で得た (Scheme 9)。なお, 絶対配置に関しては, それぞれを MTPA エステルに変換して Mosher 法により決定した。

Scheme 9



まず, アルケン上の置換基の効果を明らかにするため, Table 1 の検討を行った。

Table 1

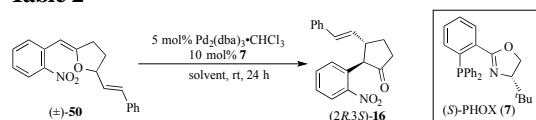


entry	R ¹	R ²	time (h)	yield (%) ^a	ee (%)
1	H	H	12	84	54
2	H	Me	19	8 (92)	9
3	Me	H	20	4 (82)	38
4	H	Ph	24	5 (58)	90

a: Figure in parentheses is recovery yield of starting material.

R¹ は水素原子以外では化学収率と光学収率共に低下した。また, R² はフェニル基の場合に最も光学収率が高いことが分かったため, 次に溶媒の検討を行った (Table 2)。

Table 2



entry	solvent	yield (%) ^a	ee (%)
1	acetonitrile	14 (65)	66
2	THF	44 (49)	89
3	1,4-dioxane	19 (47)	90
4	1,2-dichloroethane	60 (34)	76
5	toluene	49 (25)	94
6	benzene	61 (13)	93
7	α,α,α -trifluorotoluene	55 (23)	90

a: Figure in parentheses is recovery yield of starting material.

検討の結果, 極性の高い溶媒は本反応に適さないこと (entry 1) および芳香環を有する溶媒が化学収率と光学収率の両方で改善をもたらすことが明らかになった (entries 5-7)。

続いて, 更なる収率の向上を目指し, 収率が最も良かった benzene を溶媒として添加剤の検討を行った。しかし, 各種無機塩 (KF, KCl, KBr, KI, LiF, NaF, LiCl, Cs₂CO₃) や反応系内から痕跡量の水の除去を期待して加えたモレキュラーシーブス (3A or 5A), およびアルキルアンモニウム塩類 (Bu₄NBF₄) の添加は収率に影響を与えない事が明らかにな

った。

次に反応温度の検討を行った (Table 3)。

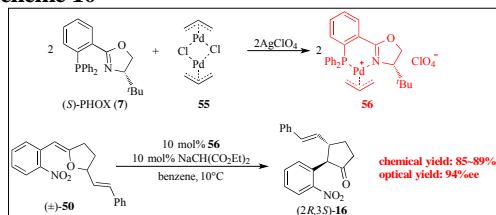
Table 3

entry	temp (°C)	yield (%)	ee (%)
1	10	31 (60)	94
2	15	34 (64)	92
3	20	12 (86)	92

a: Figure in parentheses is recovery yield of starting material.

生成物の光学純度は反応温度に関わらず、ほぼ同程度であったが、収率は反応温度の上昇と共に低下し、未反応の原料の回収量が増えた。この減少は、反応の進行と触媒の分解が競合して起こっているためと考えることができ、より低温での反応が好ましいことが示唆された。また、本条件での反応は再現性が極めて乏しく、このことも触媒の安定性と関係があると考えられた。そこで、不安定なキラル Pd(0) 錯体を比較的安定なキラル Pd(II) 錯体を用いて反応系内で発生させる手法を企画した。キラル Pd(II) 錯体 **56** は、allylpalladium(II) chloride dimer (**55**) と AgClO₄ を用いて合成し、反応の際の還元剤は NaOEt と diethyl malonate から調製した sodium diethyl malonate を用いて行った (Scheme 10)。検討の結果、(±)-**50** とキラル Pd(II) 錯体 **56** のベンゼン懸濁液に 10°C で sodium diethyl malonate の THF 溶液を滴下する方法が再現性良く生成物が得られることを明らかにし、その際、化学収率は 85~89%、光学収率は 94% ee であった。

Scheme 10



化学収率と光学収率からも動的光学分割が進行していることは明らかであったが、両対掌体から同一の絶対配置を有する化合物が生成するか否かを確認するために、Scheme 9 に示した速度論的光学分割で調製した (S)-**45** と (R)-**45** から (S)-**50** と (R)-**50** へ変換してキラル Pd 錯体 **56** を触媒とする反応を試みると共に、触媒量の Pd(PPh₃)₄ 存在下の反応で、ラセミ化の進行の有無も同時に確かめた (Table 4)。

Pd(PPh₃)₄ を触媒として用いた場合には光学純度の低下は全く観察されなかったことから、Pd(PPh₃)₄ でのラセミ化は進行しないことが分かる。一方、(R)-**50** を基質として **56** を触媒とした場合にも (S)-**50** を基質とした場合と同様に (2R,3S)-**16** が高収率で得られ

たことから、キラル触媒が存在する場合のみラセミ化が進行することが明らかとなった。

Table 4

substrate	condition	product	yield (%)	ee (%)
(S)- 50	a	(2R,3S)- 16	58	>95
	b	(2R,3S)- 16	82	>95
(R)- 50	a	(2S,3R)- 16	59	>95
	b	(2R,3S)- 16	77	91

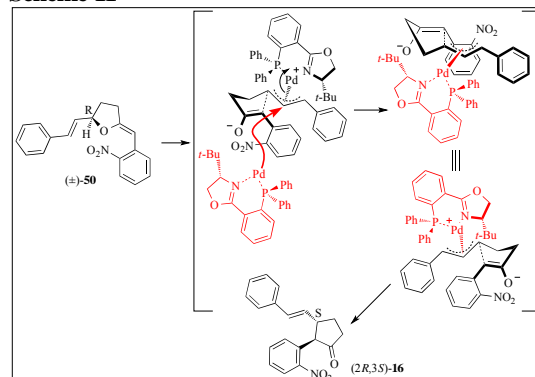
続いて、芳香環上の置換基が化学収率と光学収率に影響を与えるかどうかの検討を行った (Table 5)。

Table 5

entry	R	product	yield (%)	ee (%)
1	Me	(2R,3S)- 57	66	94
2	OMe	(2R,3S)- 58	52	93
3	CO ₂ Me	(2R,3S)- 59	94	84
4	F	(2R,3S)- 60	71	93

電子供与性置換基は収率の低下をもたらしたが、光学純度には影響を与えない (entries 1 and 2)。一方、共鳴効果により π-アリル Pd 錯体に影響を与える電子求引性置換基は光学純度の低下をもたらした (entry 3)。このことは、(1) 電子供与性置換基は π-アリル Pd 錯体の安定化をもたらすために、ラセミ化が十分に進行するが、副反応も進行するために収率が低下する、(2) 電子求引性置換基は π-アリル Pd 錯体を不安定し、ラセミ化が十分に進行しないうちに分子内アリル化反応が進行してしまったと考察できる。立体的な影響と反応速度の測定による詳細な解析は今後の課題である。

Scheme 11

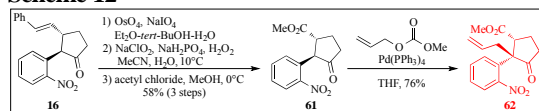


動的光学分割は、Scheme 11 に示したように、もう 1 分子のキラル Pd(0) 錯体が関与している機構を予想しているが、現時点ではどのような機構で進行しているかを明らかにできていない。

(2) 生理活性アルカロイドの不斉全合成研究

まず、ベンジル位不斉第四級炭素構築法の検討を行った。16 の二重結合を酸化的開裂とエステル化反応により、61 へと導いた。続いて、61 のベンジル位に対して塩基存在下のアルキル化反応を試みたが、61 の分解のみが観察された。そこで、61 のベンジル位の水素原子の酸性度は隣接するカルボニル基と芳香環上のニトロ基の存在により大きくなっていることに着目し、Pd 錯体存在下のアリル化反応を適用することにした。その結果、高立体選択的にアリル化反応が進行した化合物 62 のみを高収率で得ることに成功した (Scheme 12)。アリル基はカルボニル基の β 位のメトキシカルボニル基の立体障害を避けて、 β 面から立体選択的に進行したと考えている。現在、(+)-meloscine (31) の全合成に向けて官能基変換を検討している。

Scheme 12



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 4 件)

- 1 Hiroki Shigehisa, Yoshihiro Suwa, Naho Furiya, Yuki Nakaya, Minoru Fukushima, Yusuke Ichihashi, Kou Hiroya, Stereocontrolled Synthesis of Trichodermatide A. *Angewandte Chemie International Edition*, 査読有, Vol. 52, No. 13, 2013, PP. 3646–3649.
- 2 Hiroki Shigehisa, Eriko Nishi, Mayu Fujisawa, Kou Hiroya, Cobalt-Catalyzed Hydrofluorination of Unactivated Olefins: A Radical Approach of Fluorine Transfer. *Organic Letters*, 査読有, Vol. 15, No. 20, 2013, PP. 5158–5161.
- 3 Hiroki Shigehisa, Tatsuya Aoki, Sumiko Yamaguchi, Nao Shimizu, Kou Hiroya, Hydroalkoxylation of Unactivated Olefins with Carbon Radicals and Carbocation Species as Key Intermediates. *Journal of the American Chemical Society*, 査読有, Vol. 135, No. 28, 2013, PP. 10306–10309.
- 4 Hiroki Shigehisa, Natsumi Koseki, Nao Shimizu, Mayu Fujisawa, Makoto Niitsu, Kou Hiroya, Catalytic Hydroamination of Unactivated Olefins Using a Co Catalyst for Complex Molecule Synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 査読有, Vol. 136,

No. 39, 2014, PP. 13534–13537.

[学会発表](計 6 件)

- 1 重久 浩樹, 諏訪 好泰, 降矢 奈穂, 中谷 有岐, 福島 稔, 市橋 佑介, 廣谷 功, (-)-Trichodermatide A の全合成 第 42 回 複素環化学討論会, 2012 年 10 月 11 日, 京都テルサ(京都府・京都市左京区)
- 2 廣谷 功, 高橋 絵里菜, 市橋 佑介, 重久 浩樹, 土井 隆行, 触媒の不斉導入によるベンジル位不斉第四級炭素構築法の開発研究 第 42 回 複素環化学討論会 2012 年 10 月 12 日, 京都テルサ(京都府・京都市左京区)
- 3 廣谷 功, 伊藤 晋, 荻原 謙太郎, 鷓木 萌, 重久 浩樹, 閉環-官能基化反応による 3 位ヘテロ原子置換インドール類の合成 第 42 回 複素環化学討論会, 2012 年 10 月 12 日, 京都テルサ(京都府・京都市左京区)
- 4 重久 浩樹, 青木 竜也, 山口 寿美子, 清水 奈緒, 西 恵理子, 藤澤 真優, 廣谷 功, コバルト錯体と求電子的フッ素化剤を用いた官能基許容性の高いオレフィンへの付加反応. 第 60 回 有機金属化学討論会, 2013 年 9 月 13 日, 学習院創立百周年記念会館正堂(東京都・豊島区)
- 5 廣谷 功, 含窒素ヘテロ環化合物の合成法～電子過剰系ヘテロ環化合物を中心に～. 平成 26 年度前期(春期)有機合成化学講習会, 2014 年 6 月 18 日, 日本薬学会永井記念ホール(東京都・渋谷区)
- 6 重久 浩樹, 小関 菜摘, 清水 奈緒, 藤澤 真優, 新津 真琴, 廣谷 功, Co 錯体/F⁺ 試薬/SiH 試薬を用いたオレフィンの触媒的分子内ヒドロアミノ化反応. 第 44 回 複素環化学討論会, 2014 年 9 月 12 日, 札幌市民ホール(北海道・札幌市)

[その他]

ホームページ等

<http://www.musashino-u.ac.jp/facilities/pharmacy/yakka.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

廣谷 功 (HIROYA, Kou)
武蔵野大学・薬学研究所・教授
研究者番号: 7 0 1 9 2 7 2 1

(2) 研究分担者

重久 浩樹 (SHIGEHISA, Hiroki)
武蔵野大学・薬学研究所・助教
研究者番号: 6 0 6 1 2 4 7 1