

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26410111

研究課題名(和文)キラルな炭素-炭素を構築するアリル化反応の可能性をさらに広げる基礎的研究と応用

研究課題名(英文) Exploration of allylic substitution as a method to create chiral C-C bond and its application in organic synthesis

研究代表者

小林 雄一 (Kobayashi, Yuichi)

東京工業大学・生命理工学院・教授

研究者番号：90153650

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：我々の見出したアリル化反応を活用して第四級炭素をもつ生理活性化合物の合成研究を行なった。シクロヘキサン環上に第四級炭素をもつシクロバクチオールA, アクセノール, およびアナストレフィンの合成では, アリル化反応の際, 試薬は安定コンホマーに対してエクエトリアル側から接近した。第四級炭素を含む鎖状化合物の合成ではLY426965, メゼンブリン, ベラパミル, スポロクノールを選んだ。Grignard試薬/Cu(acac)₂ (2:1) はいずれの場合も立体選択的に anti SN2' 反応した。ジアリールメタンを求核剤とするアリル化反応を見出し, その一般性を検証した。発表論文17件。

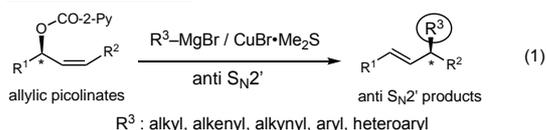
研究成果の概要(英文)：We recently found allylic substitution at secondary carbon with organocopper reagents derived from Grignard reagents and copper salts. The use of the picolinoy leaving group provides the high stereo- and regioselectivity in the formation of chiral C-C bond via anti SN2'. In this research, 3,3-disubstituted allylic picolinates were used as substrates to form quaternary carbons on cyclohexane rings and acyclic carbon chains. In practice, cyclobakuchiol A, axenol, and anastrephin, the former type of compounds, have been synthesized through anti SN2' with equatorial attack of the reagents to stable chair conformers of cyclohexane rings. On the other hand, acyclic 3,3-disubstituted allylic picolinates upon allylic substitution with Grignard reagents/Cu(acac)₂ (each 2:1 ratio) afforded anti SN2' products, which have been converted to LY426965, mesembrine, verapamil, and sporochinol. Furthermore, allylic substitution of secondary allylic phosphates with Ar₂CH anions proceeded efficiently.

研究分野：有機合成化学

キーワード：アリル化反応 ピコリン酸 第四級炭素 Grignard試薬 有機銅試薬 有機合成 ジアリールメタン

1. 研究開始当初の背景

不斉アルドール反応や不斉アルキル化反応はキラルな C-C 結合を構築する優れた反応である。アリル化反応もキラルな C-C 結合を構築できる反応の一つとされてきた。しかし、位置選択性と立体選択性は基質に依存する傾向があり、実用的レベルには至ってなかった。この問題を解決するため、Breit, Knochel, 山本, 沢村, そして我々が中心になって、選択性の高いアリルエステル(脱離基)と反応剤(有機金属試薬)について研究が行われた。申請者の開発したアリルエステルは第二級アリルピコレートであり、ピコリン酸基(Py-CO₂)が高い脱離能を示し、多くの第二級アリルピコレートに適応できるようになった(式1)¹⁾。有機銅試薬は ArMgBr (Ar: 芳香環) や RMgBr (R: アルキル基) と CuBr から調製できるため、試薬の汎用性は高い。我々の反応系を用いると他者の開発したアリルエステル系では不可能だった sp² 炭素系試薬(芳香族試薬やアルケニル試薬)や sp 炭素系試薬(アセチレン試薬)とも効率的(高選択的かつ高収率)に反応した。こうして、アリル化反応を使ったキラルな第三級炭素の構築を実用的レベルに上げることができた。その後、六員環上に第四級炭素を構築する形式のアリル化反応も開発できた。基盤(C)の研究開始直前、第四級炭素をもつ鎖状化合物の合成にも成功した。



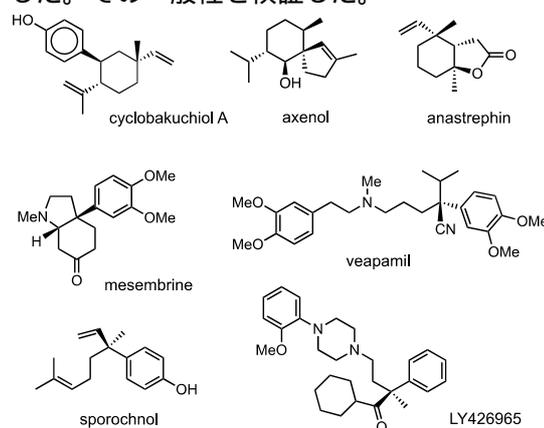
2. 研究の目的

第二級アリルピコレートを用いるアリル化反応による第四級炭素構築の事例を増やすことを目的とし、第四級炭素をもつ環状と鎖状の生理活性化合物を合成することにした。ZnI₂ 添加による選択性向上のメカニズム解明も目的とした。さらに、基盤(C)研究の中で、ジアリールメタンを求核剤とするアリル化反応を見出し、その選択性ならびに適応範囲を明らかにする研究も途中から研究目的に加えた。

3. 研究の方法

- (1) シクロヘキサン環上に第四級炭素をもつシクロバクチオール A, アキセノール, およびアナストレフィンの合成を行った。
- (2) 第四級炭素を含む鎖状化合物として LY426965, メゼンブリン, ペラパミル, スポロクノールを選び、それらの合成を行った。
- (3) 我々の反応系でも時々、位置選択性の低い場合があり、その際、ZnX₂ の添加により高い位置選択性を確保できた。ZnX₂ の効果について検討した。
- (4) ジアリールメタンを求核剤とするアリ

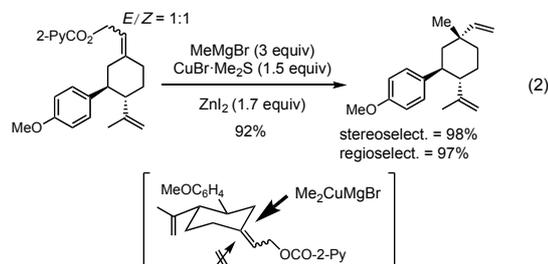
ル化反応を Pd 触媒を用いて行なったが、触媒なしでも、高選択的に反応することを見出した。その一般性を検証した。



4. 研究成果

(1) 6員環上にキラルな4級炭素を含む生理活性化合物の合成

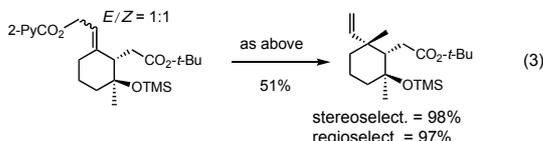
6員環上に第四級炭素をもつシクロバクチオール A の合成では、シクロヘキサリデンアリルピコレートと Me₂CuMgBr·MgBr₂ とを ZnI₂ 存在下で反応させ、目的の立体化学を有する生成物を立体選択的かつ位置選択的に合成した(式2)^{2,3)}。この際、アリルピコレートはシクロヘキサノンの Horner-Wadsworth-Emmons 反応を経由して構築したため、オレフィンに関して E/Z = 1:1 の混合物であった。幸運なことに、どちらのオレフィン異性体も同じ立体異性体を選択的に与えた。オレフィンの立体化学を選択的に構築する必要はなく、実用的である。反応式(2)の下に、立体化学的考察が描かれている。アリル・オレフィン上の脱離基(OCO-2-Py)は E-体でも Z-体でも安定イソ型コンホマーを不安定にする立体的要因にならないため、高ジアステレオ選択的(98% ds)につながったと考えられる。このアリル化反応は、シクロヘキサノンのカルボニル炭素上に第四級炭素を高収率かつ高ジアステレオ選択的に構築する方法として捉えることができる。シクロバクチオール A と立体化学の異なる同 B の合成では、アリル化反応のコンセプトをエノレートの 1,4-付加反応に拡張し、好結果を得た。生化学者との共同研究の結果、クロバクチオール類はツール様受容体の活性化を阻害して抗炎症作用を示し、特許取得した。



上述した反応形式を活用してアキセノール

ルの合成も行った⁴⁾。

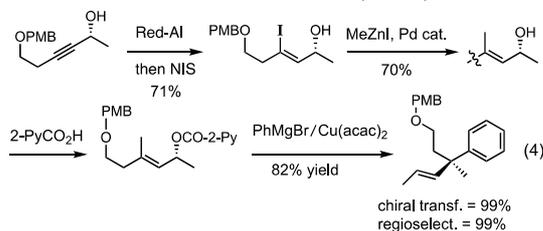
その後、ミバエのオスの性誘引フェロモン、アナストレフィンの合成を行なった⁵⁾。ミバエは果実に卵を産み付け、幼虫が果実を食害する害虫であり、被害は甚大である。式3に掲げたシクロヘキシリデンアリルピコレートは Horner-Wadsworth-Emmons 反応を経由して合成し、*E*-, *Z*-オレフィンから成る約 1:1 の混合物であった。この混合物を分離することなく Me₂CuMgBr·MgBr₂/ZnI₂ とのアリル化反応に付すと、目的の立体化学をもつ第四級炭素を構築できた。しかし、立体選択性はシクロバクチオールの場合に比べて若干低かった(91%ds)。念のため、オレフィン異性体を分離して、反応させたところ、*E*-体は選択的(99% ds)に反応したが、*Z*-体の選択性は低かった(87% ds)。後者の場合、六員環上の置換基がコンホマーの安定性に影響した結果であると思われる。



(2) キラルな第四級炭素を含む鎖状化合物の構築

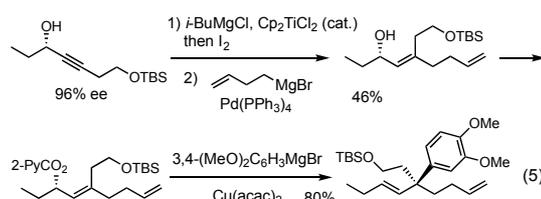
基盤(C)の研究開始直前に見出したアリル化反応による第四級炭素の構築の有用性を評価するため、LY426965 (セロトニン拮抗薬)、メゼンプリン (セロトニン再取り込み阻害作用をもつアルカロイド)、ベラパミル (抗不整脈薬)、スポロクノール (摂食阻害活性化化合物) の合成を行った。このアリル化反応は anti S_N2' 特異的に進行するため、アリル基オレフィンの立体化学の純度が低いと第四級炭素の光学純度も低くなる。そのため、アリル基上の置換基を立体特異的に構築しなければならない点に留意した。

LY426965 の合成では、プロパルギルアルコールを Red-Al 還元後ヨウ素化し、*Z*-ヨウ化ビニル体を立体特異的に合成した。そして、MeZnI/Pd 触媒とのカップリング反応を行い目的の 3,3-ジ置換アリルピコレートを合成した。PhMgBr/Cu(acac)₂ (2:1) とのアリル化反応は立体選択的に進行した(式4)⁶⁾。

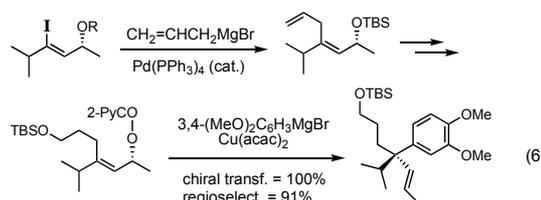


メゼンプリンの合成では、相当するプロパルギルアルコールをヒドロマグネシウム化し、続いてヨウ素化して *E*-ヨウ化ビニル体に変換した(式5)。これに CH₂=CH(CH₂)₂MgBr/Pd 触媒を反応させ、その後、ピコリン酸を縮合

させて 3,3-ジ置換アリルピコレートを合成した。若干ヒドリド還元体を生じたが、分離でき、その後の変換に影響なかった。なお、Red-Al 還元経路で調製した *Z*-ヨウ化ビニル体ではヒドリド還元体が主生成物であった。続いて、3,4-(MeO)₂C₆H₃MgBr と Cu(acac)₂ から調製した銅試薬を用いてアリル化反応を行ったところ、高効率に進行し、第四級炭素を与えた。生成物の末端オレフィンを Wacker 酸化してから内部オレフィンをオゾン酸化し、アルドール反応を行って六員環を構築した⁷⁾。



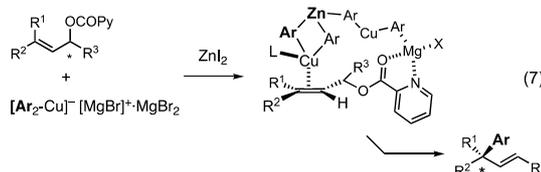
ベラパミルの合成では立体障害の大きな *i*-Pr 基をもつヨウ化ビニルに対して炭素数 3 の炭素鎖を導入する必要があった。検討結果、CH₂=CHCH₂ZnCl/Pd 触媒を用いると、ヒドリドカップリングせず、CH₂=CHCH₂の入ったアリルピコレート合成できた(式6)。3,4-(MeO)₂C₆H₃MgBr と Cu(acac)₂ から調製した銅試薬との S_N2' 反応は遅かったが、位置かつ立体選択的に進行した⁸⁾。



同様にして、スポロクノールも合成した⁹⁾。

(3) ZnI₂ の添加効果の解明

アリルピコリン酸エステルの anti S_N2' 反応では RMgBr/Cu salt から成る有機銅試薬が高選択的に反応したが、立体障害等により選択性の低い場合、ZnI₂ を添加すると選択性が向上した。ZnI₂ 効果の解明を目指し、Et₂Zn や BuLi と CuBr から調製した有機銅試薬を ZnI₂ や MgBr₂ 存在下で行い、中村らが提唱しているアリル化反応の遷移状態モデルに当てはめる事ができた(式7)(論文執筆中)。



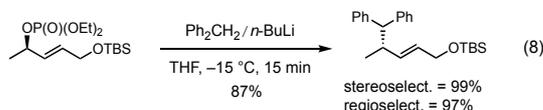
(4) 有機リチウム由来の銅試薬の活用

これまでのアリルピコレートの反応では Grignard 試薬 (ArMgBr) から銅試薬を調製

したが、有機リチウム由来の銅試薬についても検討した。その結果、CuTC (TC = thiophene-2-carboxylate) と MgBr₂ からなる試薬系を見出した¹⁰⁾。この結果、使用可能な Ar 試薬が増えた。

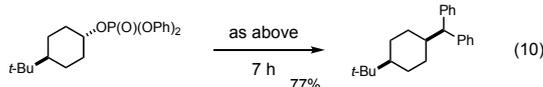
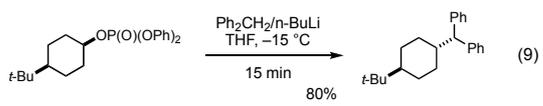
(5) ジアリールメタンアニオンとのアリル化反応

第二級アリルピコレートと有機銅試薬との反応を拡張するため、種々の求核剤とのアリル化反応を検討した。その結果、脱離基をピコリン酸基からリン酸基に変えるとエノレートエステル/Pd 触媒と反応する事を見出した(反応式省略)¹¹⁾。その後、ジアリールメチルアニオン/Pd 触媒系の研究にシフトし、リン酸基を脱離基に用いると Pd 触媒なしでもジアリールメチルアニオンと反応することを突き止めた(式8)¹²⁾。この反応は、アリルカーボネート/Pd 触媒系 (Walsh, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013) よりも優れている。



(6) 活性化されてない第二級炭素上でのジアリールメタンアニオンとの S_N2 反応

ジアリールメチルアニオンは第二級アルキルホスフェートとも立体反転を伴って、良好に反応した(反応式省略)。この反応を置換基を持つ六員環ホスフェートに適応したところ、リン酸基がアキシャル位にくるイソ型コンホマーの安定性によって反応のスピードが異なった(式9, 10)(論文執筆中)。



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17件)

- 1) 小林雄一, ピコリン酸基を脱離基とするアリル化反応の開発と有機合成への応用, *有合成*, **2017**, 75, 14–23, 査読有
<https://doi.org/10.5059/yukigoseikyokaiishi.75.14>
- 2) H. Kawashima, Y. Kaneko, M. Sakai, Y. Kobayashi, Synthesis of cyclobakuchiols A, B, and C using conformation-controlled stereoselective reactions, *Chem. Eur. J.*, **2015**, 20, 272–278, 査読有
10.1002/chem.201303538
- 3) H. Kawashima, M. Sakai, Y. Kaneko, Y.

Kobayashi, Further study on synthesis of the cyclobakuchiols, *Tetrahedron*, **2015**, 71, 2387–2392, 査読有
10.1016/j.tet.2015.02.092

- 4) T. Ozaki, Y. Kobayashi, Concise synthesis of (–)-axenol by using stereocontrolled allylic substitution, *Synlett*, **2015**, 26, 1085–1088, 査読有, 10.1055/s-0034-1380273
 - 5) K. Wada, M. Sakai, H. Kawashima, N. Ogawa, Y. Kobayashi, Efficient synthesis of anastrephin via the allylic substitution for quaternary carbon construction, *Synlett*, **2016**, 27, 1428–1432, 査読有
10.1055/s-0035-1561576
 - 6) Y. Kobayashi, K. Yamaguchi, M. Morita, Regio- and stereoselective S_N2' reaction of an allylic picolinate in the synthesis of LY426965, *Tetrahedron*, **2018**, 74, 1826–1831. 査読有
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.02.045>
 - 7) T. Ozaki, Y. Kobayashi, Synthesis of (–)-mesembrine using the quaternary carbon-constructing allylic substitution, *Org. Chem. Front.*, **2015**, 2, 328–335, 査読有
10.1039/c4qo00353e
 - 8) Y. Kobayashi, R. Saeki, Y. Nanba, Y. Suganuma, M. Morita, K. Nishimura, Synthesis of the verapamil intermediate through the quaternary carbon-constructing allylic substitution, *Synlett*, **2017**, 28, 2655–2659, 査読有
DOI:10.1055/s-0036-1588518
 - 9) Y. Kobayashi, Y. Sugihara, T. Tojo, T. Ozaki, Synthesis of (S)- and (R)-sporochinol by using the allylic substitution of the secondary allylic picolinate, *Heterocycles*, **2016**, 93, 47–54, 査読有, 10.3987/COM-15-S(T)11
 - 10) T. Ozaki, Y. Kobayashi, Exploration of aryl lithium-derived copper reagents for quaternary stereogenic center-forming allylic substitution of γ,γ-disubstituted secondary allylic picolinates, *Synlett*, **2016**, 27, 611–615, 査読有, 10.1055/s-0035-1560907
 - 11) W. Kinouchi, R. Saeki, H. Kawashima, Y. Kobayashi, Palladium-catalyzed allylic substitution of secondary allylic esters with ketone enolates, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 2265–2268, 査読有
10.1016/j.tetlet.2015.03.063
 - 12) H. Kawashima, N. Ogawa, R. Saeki, Y. Kobayashi, Metal catalyst-free substitution of allylic and propargylic phosphates with diarylmethyl anions, *Chem. Commu.*, **2016**, 52, 4918–4921, 査読有
10.1039/C6CC00024J
- [学会発表](計15件)
- 1) Y. Kobayashi, C. Feng, H. Kawashima, Y. Kaneko, M. Sakai, Construction of chiral quaternary carbons and synthesis of

cyclobakuchiols by using allylic substitution of secondary allylic picolines with copper reagents, 15th Tetrahedron Symposium - Asia Edition, 2014 年, Singapore

- 2) H. Kawashima, Y. Kaneko, M. Sakai, N. Ogawa, Y. Kobayashi, Total synthesis of cyclobakuchiols by using conformation-controlled stereoselective reactions, Pacificchem2015, 2015 年, Hawaii
- 3) Y. Kobayashi, Y. Kaneko, N. Ogawa, Modified synthesis of quinine and quinidine, Pacificchem2015, 2015 年, Hawaii
- 4) Y. Kobayashi, Allylic substitutions of secondary allylic esters: Allylic picolines with organocopper reagents and allylic phosphates with Ar₂CH⁻ anions, 2nd European Organic Chemistry Congress, 2017 年, Amsterdam, Netherlands
- 5) 小林雄一, 尾崎拓里, 和田恭平, 酒井将宏, 小川熟人, 第二級アリルピコリン酸エステルの S_N2' 選択的アリル化反応を使ったヘテロ環と四級炭素をもつ生理活性化化合物の合成, 第 4 5 回 複素環化学討論会, 2015 年, 東京, 早稲田大学国際会議場
- 6) 小林雄一, 小川熟人, 金子悠希, 糸山毅, シンコナルカロイド合成における 3,4-ジ置換ピリジン中間体の改良合成, 第 4 5 回 複素環化学討論会, 2015 年, 東京, 早稲田大学国際会議場
- 7) 和田恭平, 酒井将宏, 小川熟人, 小林雄一, S_N2' アリル化反応による不斉四級炭素構築法を活用した anastrephin の全合成, 第 108 回有機化学シンポジウム, 2015 年, 東京, 早稲田大学国際会議場
- 8) 山口開, 佐伯諒平, 小川熟人, 小林雄一, 立体選択的アリル化反応を用いた光学活性なセロトニン阻害剤 LY426965 および抗不整脈薬 Verapamil の合成, 有機合成化学シンポジウム, 2016 年, 東京, 早稲田大学国際会議場
- 9) 小林雄一, 川島英久, 酒井将宏, 金子悠希, ピコリン酸シクロヘキシリデンアリルのアリル化反応における立体制御とシクロバクチオールの合成, 複素環化学討論会, 2016 年, 金沢, 金沢歌劇座

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: トール様受容体 7 または トール様受容体 9 の活性化阻害剤
発明者: 高津聖志, 長井良憲, 岡本直樹, 小林雄一, 藤下繁人
権利者: 富山大学, 東京工業大学, テイカ製薬株式会社
種類: 特許
番号: PCT/JP2016/077496

出願年月日: 2016 年 9 月 16 日

国内外の別: 国際

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ:

<http://www.bio.titech.ac.jp/laboratory/ykobayashi/prof.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林雄一 (KOBAYASHI Yuichi)

東京工業大学・生命理工学院・教授

研究者番号: 90153650

(2) 研究分担者

なし ()

(3) 連携研究者

なし ()

(4) 研究協力者

なし ()