

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 4 日現在

機関番号：34306

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860003

研究課題名(和文) 第3級炭素-水素結合活性化を鍵とする光学活性多置換アリールシクロプロパン合成法

研究課題名(英文) Synthesis of highly substituted chiral arylcyclopropanes via directing group-mediated tertiary C(sp³)-H arylation

研究代表者

星谷 尚亨 (Hoshiya, Naoyuki)

京都薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：40566949

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：炭素-水素結合を他の結合へと直接変換するのが従来困難であった第三級の炭素-水素結合を炭素-炭素結合へと変換する方法をパラジウム触媒を用いて開発することに成功した。この反応を用いて、創薬化学において有用なシクロプロパン構造へと芳香環、およびアルキル鎖を導入することに成功し、これまでとは異なるシクロプロパン誘導体の合成方法を確立することが出来た。今後は、第三級の炭素-水素結合を炭素-窒素、炭素-酸素結合へと変換する方法の開発を検討していく。

研究成果の概要(英文)：In this research, functionalization of tertiary C(sp³)-H via catalytic C-H activation was investigated and Pd-catalyzed arylation and alkylation of tertiary C(sp³)-H bond were successfully developed. This is the first report of functionalization of tertiary C(sp³)-H via Pd-catalyzed C-H activation. The novel Pd-catalyzed functionalization provided alternative routes to chiral arylcyclopropanes and alkylcyclopropanes which are attractive candidates for new medicinal compounds. Now transition metal-catalyzed amination and alkoxylation of tertiary C-H bond on chiral cyclopropanes are under investigation.

研究分野：有機合成

キーワード：C-H活性化 シクロプロパン 芳香環導入

1. 研究開始当初の背景

シクロプロパン構造は、その小さく剛直な構造の特性から、置換基をシス型、もしくはトランス型に効果的に固定することが出来る(図1)。

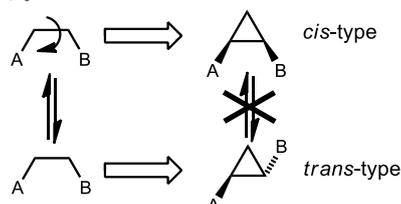


図1: シクロプロパンによるの配座制御

この特性は創薬化学において効果的な配座制御のツールとして、薬理活性物質の開発に活用されてきた。その中でも、芳香環が直接シクロプロパンに結合したアリールシクロプロパンは、注目すべき薬理作用を示す極めて魅力的な構造である。そのため、アリールシクロプロパンの薬理作用の研究を目的とし、多くのグループにおいてさまざまなアリールシクロプロパン化合物が設計・合成されてきている。しかしながら、シクロプロパンの第4級炭素上に芳香環を有する光学活性な多置換アリールシクロプロパンの合成は、今日の有機化学を用いても一般に難しい。そのため、もしシクロプロパン上の第4級炭素に芳香環を有するアリールシクロプロパンの新しい合成方法の開発ができれば、シクロプロパンの配座制御を利用した新規薬理活性物質開発が展開可能となる。

2. 研究の目的

上記の背景を踏まえ、本研究では、光学活性アリールシクロプロパンの新しい構築方法の開発を目指し、これまで検討がなされていない合成方法である光学活性なシクロプロパン上の第三級炭素-水素の官能基化を利用した芳香環導入反応の開発を計画した。すなわち、『第三級炭素(sp³)-水素結合の活性化を鍵反応として第四級炭素上に芳香環を有する光学活性多置換アリールシクロプロパンの合成法』を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究の目的を達成するために、従来知られていない第三級 C(sp³)-H 結合活性化を経る分子間反応による芳香環導入法を開発する必要がある。そのために、ダイレクティンググループと呼ばれる配向基を用いる遷移金属触媒によるシクロプロパン上の第三級 C-H 結合の選択的活性化と、引き続き分子間アリール化による所望のアリールシクロプロパン構造の構築を計画した(図2)。



DG: Directing group

図2: 第4級炭素に芳香環を有する光学活性アリールシクロプロパンの構築法

このような考えのもと、下の(1)を検討し、(1)の応用展開として、(2)、(3)についても検討した。

(1) 第三級 C(sp³)-H への芳香環導入反応開発

配向基を有する光学活性シクロプロパン誘導体 1-*cis*, 1-*trans* を設計、合成し、それらの遷移金属触媒を用いるアリール化反応の開発を検討した(図3)。

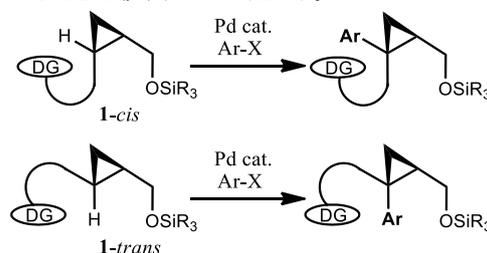


図3: 第三級炭素への芳香環導入反応

(2) 第三級 C(sp³)-H へのアルキル基導入反応の開発

第三級 C(sp³)-H 活性化を経る置換シクロプロパン誘導体合成の拡大を目指し、シクロプロパン誘導体 1-*cis*, 1-*trans* のアルキル化を検討した。



図4: 第三級炭素へのアルキル鎖導入反応

(3) 光学活性 4 置換アリールシクロプロパンの合成法開発

ここで開発した C-H の直接的アリール化反応を利用して、より多置換な光学活性置換シクロプロパン誘導体合成を目指し、光学活性 4 置換シクロプロパン誘導体の合成を検討した。

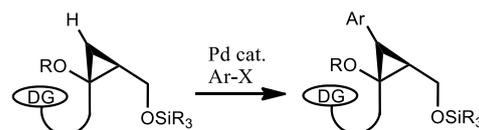


図5: 4置換アリールシクロプロパン合成法

4. 研究成果

(1) 目的の反応を開発するために、まず、基質となる異なるダイレクティンググループを有する 4 つの置換シクロプロパン

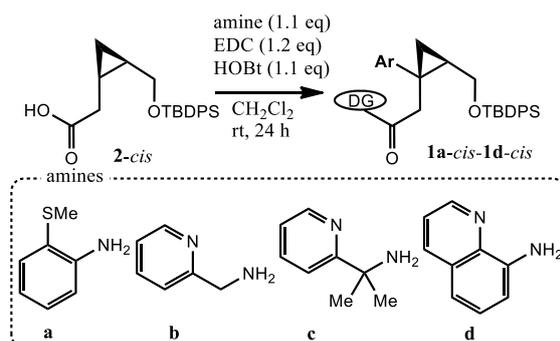


図6: 1a-cis-1d-cisの合成

1a-cis-1d-cisを光学活性なカルボン酸**2-cis**およびアミン**a-d**を用いて合成した(図6)。

合成した**1a-cis-1d-cis**を用いて目的のC(sp³)-H活性化を経るアリール化反応を検討した。すなわち、**1a-cis-1d-cis**をそれぞれ、Pd(OAc)₂ (10 mol%)存在下、塩基にAg₂CO₃ (1.5 eq)を用いて、トルエン中、80 °C、6時間、4-ヨードアセトフェノン (3.0 eq)と処理をした。その結果、目的のアリール化反応の効率が、ダイレクティンググループの違いによって大きく異なることが分かった(図7)。その中で、**1d-cis**で75%と最も効率的に反応が進行したことから、8-アミノキノリン構造が最も効果的なダイレクティンググループであることが分かった。

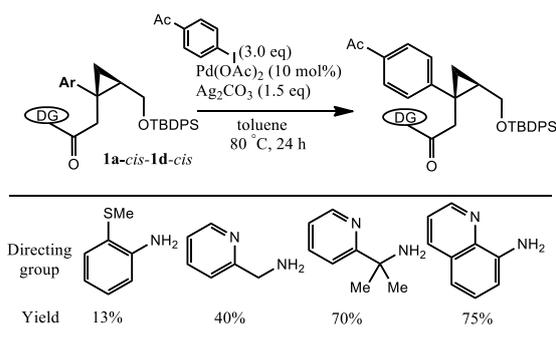
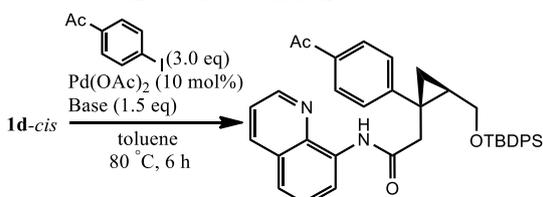


図7: ダイレクティンググループの最適化

次に、**1d-cis**を用いて反応条件の最適化を行った。すなわち、塩基であるAg₂CO₃をAg₃PO₄、AgOAcに変更して、反応を行った。その結果、Ag₃PO₄の場合では、収率81%、AgOAcの場合では、収率95%となり、本反応ではAgOAcが最適な塩基であることが分かった。

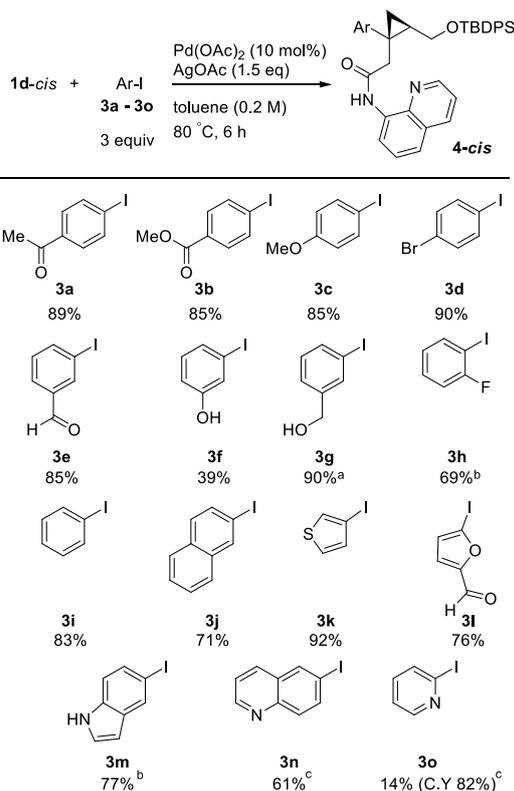
図8: 反応条件の最適化



Entry	Base	Pd(OAc) ₂	Isolated Yield
1	Ag ₂ CO ₃	10 mol%	75%
2	Ag ₃ PO ₄	10 mol%	81%
3	AgOAc	10 mol%	95%
4	AgOAc	5 mol%	82%

最適化した反応条件を用いて、さまざまな芳香環の導入を検討した。その結果を図9にまとめた。パラ、メタ置換のヨウ化アリール**3a-3g**を用いた場合には、反応は円滑に進行した。一方、オルト置換ヨウ化アリール**3h**では、より高い触媒量を必要としたが、中程度の収率で反応が進行した。無置換のヨードベンゼン**3i**、および2-ヨードナフタレン**3j**においても、収率良く反応が進行した。さらに、医薬品合成において重要となる含硫黄**3k**、含酸素**3l**、含窒素複素**3m-3o**ヨウ化アリールを用いた場合でも、本反応は進行し、

図9: **1d-cis**体の基質適応範囲



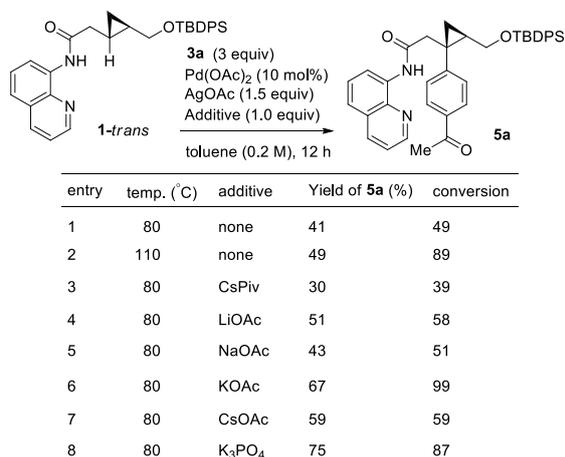
^aThe reaction was run for 12 h. ^bPd(OAc)₂ (20 mol%) was used.

^cThe reaction was carried out at 100 °C for 12 h.

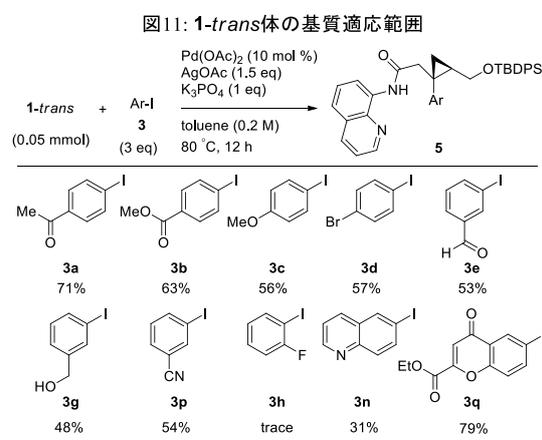
シクロプロパンの第四級炭素上に複素芳香を有するアリールシクロプロパンを与えることが分かった。

1d-cis体で良好な結果を得ることができたので、立体異性体である**1-trans**体のアリール化反応を検討した。**1-trans**体は、**cis**体に比べ立体的により難しい基質となる。**1-trans**体を**1d-cis**体の場合と同様な反応条件で処理したところ、目的のアリール化体が、41%で得られ、高温条件にしても収率改善には至らなかった(図10, entry 1, 2)。そこで、添加剤を検討した(図10, entry 3-8)。その結果、K₃PO₄を1.0当量添加したとき、75%と良好な収率でアリール化体が得られ、K₃PO₄が良好な添加剤であることが分かった。

図10: **1-trans**体の反応条件最適化



最適な反応条件を確立することが出来たので、1-*trans* のアリール化反応における基質適応範囲を調べた。その結果を図 11 にまとめた。収率は、中程度であるものの、*cis*-体同様に種々の置換様式、および官能基を有する芳香環を導入することが可能であった。



得られたアリール体についてダイレクティンググループの官能基変換を検討した。すなわち、得られたアリール化体 4a を Boc 化後、LiOH で処理したところ、カルボン酸 6 へと効率よく変換することが出来た (図 12)。

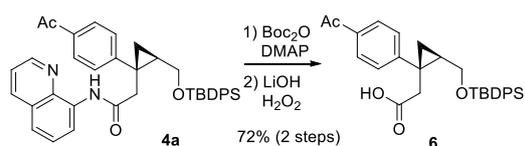


図 12: ダイレクティンググループの官能基変換

(2) 先の検討で、第三級炭素上の C-H 活性化を経る芳香環を導入法の開発に初めて成功した。そこで、本反応を用いて第三級炭素上の C-H 結合へと芳香環以外の官能基導入を達成するため、アルキル基導入を検討した。すなわち、Pd(OAc)₂ (10 mol%) 存在下、1d-*cis* を EtI (3 eq) と種々の溶媒、塩基、添加剤を用いて処理した。その結果、*t*-BuOH 中、Ag₂CO₃ を塩基に用いて、(BnO)₂P(O)OH (1.3 eq) 存在下、50 °C、6 時間処理したときに、アルキル化された生成物 8a を 92% と高収率で得ることが出来た (図 13)。

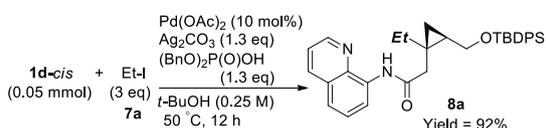


図 13: 1d-*cis*体のアルキル化の最適条件

確立したアルキル化反応の条件を用いて、種々のアルキル基の導入を検討した。その結果を図 14 にまとめた。種々の官能基を有しているヨウ化アルキル、活性化された臭化アルキルを用いてアルキル基の導入が可能であった。一方で、第 2 級のヨウ化アルキルを用いた場合には、反応は進行しなかった。

立体異性体の 1-*trans* 体についてもアルキル化を検討した。1d-*cis* と比較して低収率で

はあるもの、種々のヨウ化アルキルおよび臭化アルキルを用いて目的のアルキル体を得ることが可能だった (図 15)。

図 14: 1d-*cis*体のアルキル化の基質適応範囲

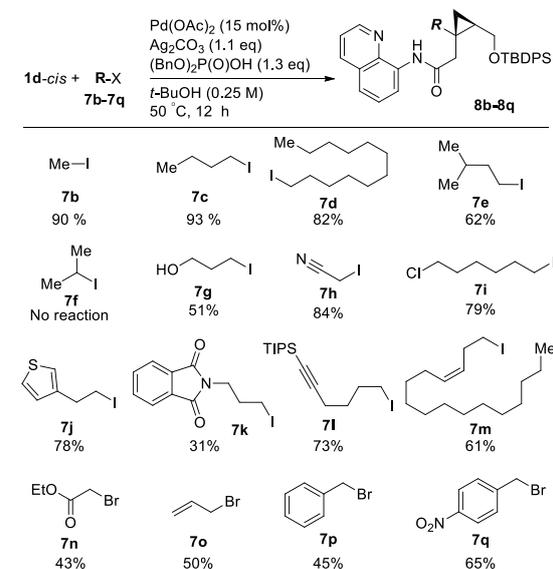
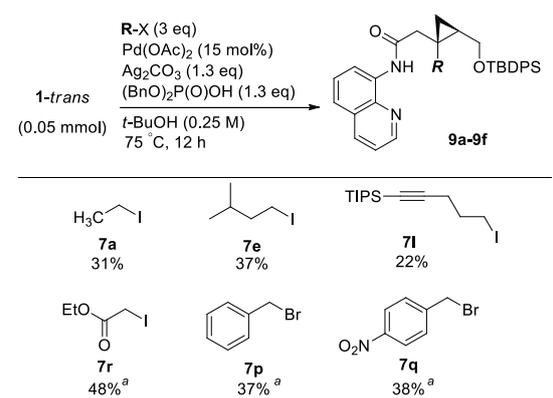


図 15: 1-*trans*体のアルキル化の基質適応範囲



^aReactions were carried out at 50 °C.

得られたアルキル体は、アリール体と同様に 2 工程を経て、収率良くカルボン酸へと誘導することが出来た (図 16)。

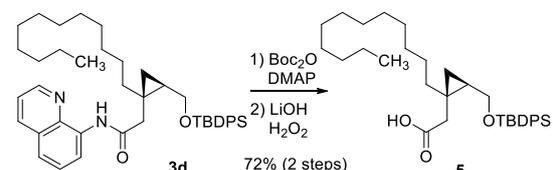
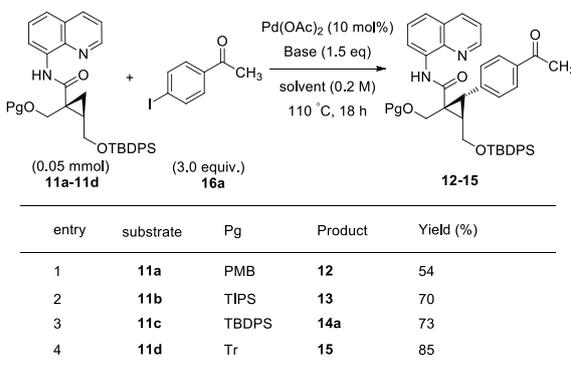


図 16: アルキル体のダイレクティンググループの官能基変換

(3) C-H 活性化を経るシクロプロパン上第三級 C-H へのアリール基およびアルキル基の導入に成功し、光学活性な 3 置換シクロプロパン化合物の合成法を確立した。そこで、本 C-H 官能基化を用いて、より高次に置換された光学活性なシクロプロパンの合成を計画し、光学活性な 4 置換アリールシクロプロパン合成を検討した。すなわち、8-アミノキノリン構造を有する光学活性 3 置換シクロプロパン 11a-11d を設計した。11a-11d のアリール化を Pd(OAc)₂ 触媒存在下、*t*-AmylOH 中、塩

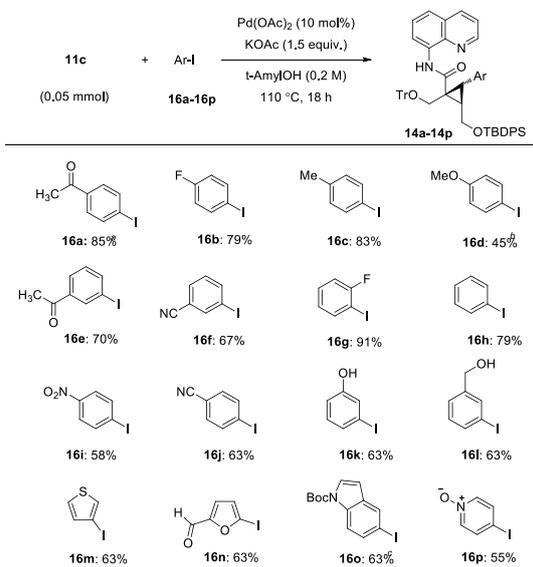
基に KOAc (1.5 eq) を用いて、110 °C、18 時間、4-ヨードアセトフェノンと処理した。その結果、保護基(Pg)の嵩高さが大きくなるにつれて、収率が向上し、**11c** (Pg=Tr) において 85% ともっとも収率良く目的の光学活性 4 置換アリールシクロプロパンを与えた(図 17)。これは保護基によってダイレクティンググループが反応に有利な配座に制限されたためと考えられる。

図 17: 4 置換シクロプロパン合成の反応条件最適化



良好な結果を与えた **11c**、および種々のヨウ化アリール **16a-16p** を用いて、基質適応範囲を検討した。その結果、パラ、メタ、オルト置換、および種々の官能基を有する芳香環を導入することが出来た(図 18、**14a-14l**)。さらに、チオフェン、フラン、インドール、ピリジンなどの複素芳香環を導入することも可能であった(**14m-14p**)。

図 18: 4 置換アリールシクロプロパン合成の基質適応範囲



以上、本研究では、以下の成果を上げた。

(1) 第三級 C-H 活性化を経る分子間アリール化に初めて成功し、従来合成困難であった光学活性な 3 置換アリールシクロプロパンの合成法開発に成功した。

(2) 第三級 C-H 活性化を経る初のアルキル化反応を開発し、光学活性な 3 置換アルキル

シクロプロパンの合成法開発に成功した。

(3) C-H 活性化を利用して、これまでにほとんど報告例のない光学活性 4 置換アリールシクロプロパンの新規合成法開発に成功した。

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 1 件)

N. Hoshiya, K. Takenaka, S. Shuto, J. Uenishi

Pd(II)-Catalyzed Alkylation of Tertiary Carbon via Directing-Group-Mediated C(sp³)-H Activation: Synthesis of Chiral 1,1,2-Trialkyl Substituted Cyclopropanes *Organic Letters*, **2016**, *18*, 48-51. 査読有 DOI: 10.1021/acs.orglett.5b03229

[学会発表] (計 3 件)

(1) 竹中 慧、星谷尚亨、周東 智、上西 潤一

Pd 触媒 C(sp³)-H 活性化を経る第三級炭素のアルキル化を利用した光学活性 1,1,2-アルキルシクロプロパンの合成

日本薬学会第 136 年会、横浜、2016 年 3 月 26-29 日

(2) N. Hoshiya, K. Takenaka, M. Arisawa, S. Shuto, J. Uenishi

Pd(II)-Catalyzed Directing Group-Mediated Arylation and Alkylation of Tertiary C(sp³)-H bond on Chiral Cyclopropanes

The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry

京都、2015 年 11 月 9-11 日

(3) 近藤萌美、星谷尚亨、福田 隼、有澤 光弘、周東 智

Pd 触媒 C(sp³)-H 活性化を鍵反応とする光学活性三および四置換アリールシクロプロパンの合成

第 45 回複素環化学討論会、東京・新宿、2015 年 11 月 19-21 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

星谷 尚亨 (Naoyuki Hoshiya)

京都薬科大学・薬学部・助教

研究者番号: 40566949

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし