

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 6 日現在

機関番号：14301

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2010～2014

課題番号：22105005

研究課題名(和文)不斉構築法としての不活性結合の切断

研究課題名(英文)Cleavage of unreactive bonds for asymmetric synthesis

研究代表者

村上 正浩(MURAKAMI, Masahiro)

京都大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20174279

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 63,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、既存の不斉合成化学ではほとんど利用されてこなかった炭素-炭素結合の切断過程に着目した新しい不斉合成手法の開発に取り組んだ。その結果、炭素-炭素結合に不飽和化合物を立体選択的に挿入する反応や、炭素-炭素結合を一度切断してからエナンチオ選択的に再構築する骨格転位反応などを見出した。これらの新反応によって、従来法では作ることが難しかった骨格を効率的に不斉合成することが可能になった。

研究成果の概要(英文)：In this project, we have embarked on the development of new enantioselective synthetic methods based on cleavage of C-C bonds by transition metal catalysis. For example, we have developed (1) reactions to insert unsaturated molecules into a C-C bond in an enantioselective manner, (2) methods to reconstruct carbon frameworks enantioselectively through cleavage and formation of C-C bonds. These new synthetic reactions offer efficient ways to construct complex organic skeletons that are otherwise difficult to access.

研究分野：有機金属化学

キーワード：合成化学 炭素-炭素結合 分子活性化 不斉合成 遷移金属触媒

1. 研究開始当初の背景

有機合成化学への遷移金属の導入により様々な変換反応の刷新が行われてきた。例えば、ウィルキンソン錯体の開発は均一系での不飽和結合の水素還元を可能にした。その後、いろいろな分野で「キラリティ」の重要性が認識されるのに伴って有機合成でキラリティを創出する「不斉合成」が注目を集め、ロジウム触媒による水素化還元反応は不斉反応へと展開された。これらはL-DOPAの合成など、もはや現代化学に欠かすことのできない重要な技術として我々の生活基盤を支えている。

一方、遷移金属錯体を用いれば、従来は不活性と考えられていた結合も反応できることが近年明らかになってきた。例えば、C(sp²)-H結合は各種の遷移金属錯体により活性化され、様々な変換反応に用いることが可能になっている。一方、炭素-炭素(C-C)間の単結合の活性化はより困難とされ、触媒的な活性化に成功した例は限られていた。これは、その指向性の高いσ軌道と金属の軌道間の相互作用が空間的により困難であるためと考えられる。このような背景のもとで、筆者らは1994年に有機合成を指向した触媒的な炭素-炭素結合の活性化反応を世界に先駆けて開発し、これを契機として様々な触媒的炭素-炭素結合切断反応を報告してきた。

2. 研究の目的

本研究では、既存の不斉合成化学ではほとんど利用されてこなかった炭素-炭素結合の切断過程に着目した新しい不斉合成手法を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

これまでの知見を基盤として、(1)炭素-炭素結合の切断を経る新しい触媒反応の開発、(2)炭素骨格の再構築に基づく不斉点の再形成反応の開発、(3)エナンチオ選択的な炭素-炭素結合切断による対称骨格の不斉非対称化反応の開発、(4)光学活性アミノ酸を原料とする新規合成手法の開発の観点から研究を実施した。

4. 研究成果

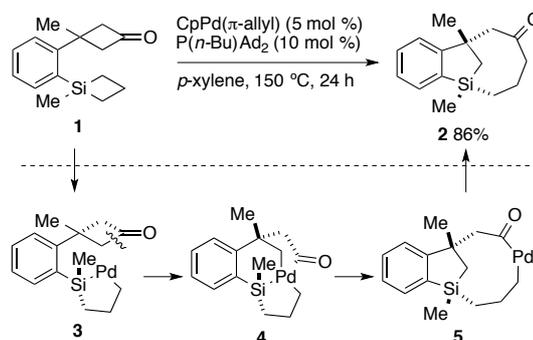
(1)炭素-炭素結合切断を経る新しい触媒反応の開発

①炭素-炭素結合と炭素-ケイ素結合の形式的なσ結合メタセシス型反応

ほとんどの有機反応機構には基質分子のπ結合もしくは極性のσ結合が関与するが、非極性σ結合が直接変換される反応例は極めて少ない。筆者らはシクロブタノンの炭素-炭素σ結合とシラシクロブタンの炭素-ケイ素σ結合が形式的に交換する反応を見出した。

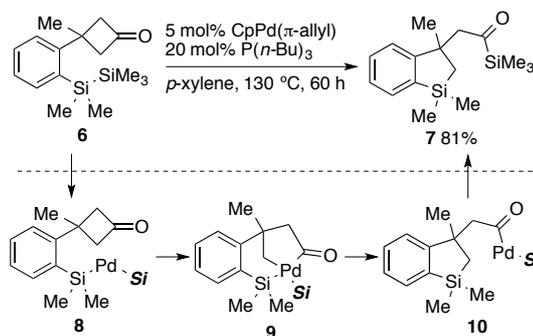
シラシクロブタン部位がフェニレン基で連結されたシクロブタノン **1** を

CpPd(π-allyl)Pd (5 mol %) および P(*n*-Bu)(1-Ad)₂ (10 mol %)の存在下、150°Cで24時間加熱したところ、5-シラオクタノン **2** が86%の収率で生成した。シラシクロブタンおよびシクロブタノンの連続的な酸化付加によってパラダサイクル **4** が形成された後、炭素-ケイ素結合の還元的脱離によるシラインダン **5** の形成、炭素-炭素結合の還元的脱離によるシラオクタノン **2** の形成を経て進行しているものと考えられる。



②炭素-炭素結合とケイ素-ケイ素結合の形式的なσ結合メタセシス型反応

ジシラン部位がオルトフェニレン基で連結されたシクロブタノン **6** にパラジウム触媒を作用させたところ、シクロブタノンの炭素-炭素σ結合とケイ素-ケイ素σ結合の分子内メタセシス反応が進行してアシルシラン **7** が生成した。この反応はジシランおよびシクロブタノンの逐次的な酸化付加によってパラダサイクル **9** が形成された後、逐次的な炭素-ケイ素結合の還元的脱離によって進行しているものと考えられる。

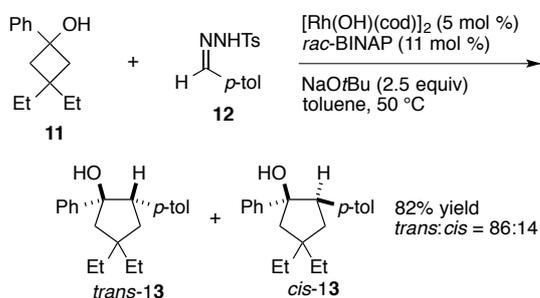


(2)炭素骨格の再構築に基づく不斉炭素中心の形成

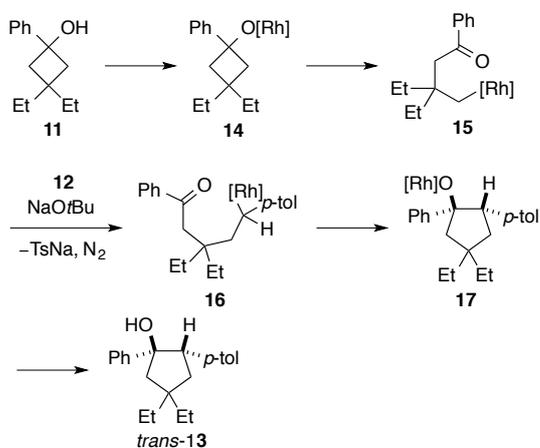
①ロジウム触媒によるシクロブタノールへのエナンチオ選択的なカルベン挿入反応

炭素-炭素結合を切断して不飽和化合物を挿入できれば効率的な炭素骨格構築法となる。これまでにアルケンやアルキン、一酸化炭素の挿入反応が報告されている。筆者らはシクロブタノールの炭素-炭素結合間にカルベノイド炭素が挿入してシクロペンタノールが生成することを見出し、これを不斉反応へと展開した。

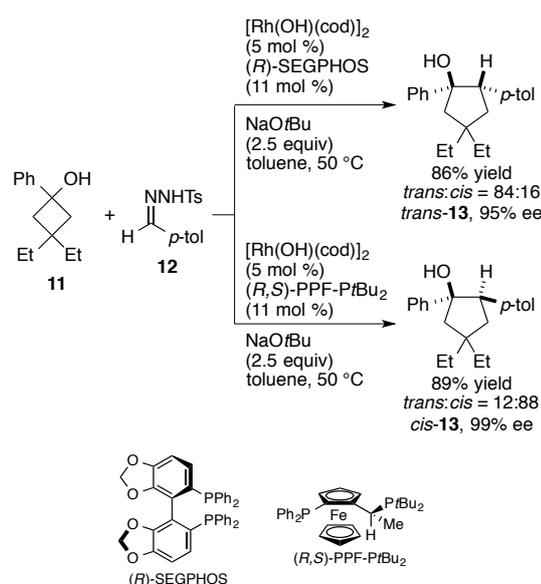
シクロブタノール **11** と *N*-トシルヒドラジン **12** を、触媒量の $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{cod})]_2$ と *rac*-BINAP の存在下でナトリウム *t*-ブトキシドとともに 50°C で加熱したところ、**12** から生じたカルベノイド炭素が炭素-炭素結合間に挿入し、シクロペンタノール **13** が 82% 収率で生成した。



この形式的なカルベン挿入反応は次のような機構で進行していると考えられる。まずシクロブタノール **11** が水酸化ロジウムによって脱プロトン化されてロジウムアルコキシド **14** となる。続いて β 炭素脱離によってアルキルロジウム **15** となり、この炭素-ロジウム結合間に **12** から生じたカルベンが挿入する。生じたアルキルロジウム **16** がカルボニル基に付加し、ロジウムアルコキシド **17** のプロトン化を経て、シクロペンタノール **13** が生成する。



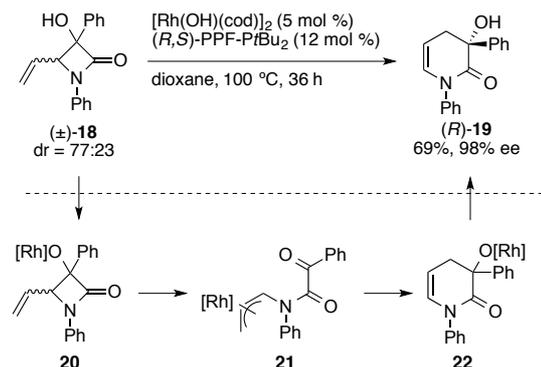
光学活性なホスフィン配位子を用いることでエナンチオ選択的に反応が進行した。**11** と **12** のトルエン溶液を、触媒量の $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{cod})]_2$ と (*R*)-SEGPHOS の存在下でナトリウム *t*-ブトキシドとともに 50°C で加熱したところ、シクロペンタノール **13** が 86% 収率、*trans*:*cis* = 84:16 で生成した。主生成物のエナンチオマー過剰率は 95% であった。一方、配位子として (*R*)-SEGPHOS に代えて (*R,S*)-PPF-*Pt*Bu₂ を用いたところ、ジアステレオ選択性が逆転し、*cis* 体が優先的に生成した (*trans*:*cis* = 12:88)。主生成物のエナンチオマー過剰率は 99% であった。



②ロジウム触媒による 3-ヒドロキシ-4-ビニル- β -ラクタムから 3-ヒドロキシピペリドンへのエナンチオ選択的な骨格再構築反応

3-ヒドロキシピペリジン骨格は天然物を含む様々な生理活性物質に見られる重要な構造である。筆者らは 3-ヒドロキシ-4-ビニル- β -ラクタムに光学活性ロジウム触媒を作用させると、3-ヒドロキシピペリドンがエナンチオ選択的に生成することを見出した。

ラセミ体の β ラクタム **18** のジアステレオマー混合物に触媒量の $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{cod})]_2$ と (*R,S*)-PPF-*Pt*Bu₂ を作用させたところ、両方のジアステレオマーから骨格転位反応が進行して、ピペリドン **19** が 69% の収率、98% のエナンチオマー過剰率で生成した。この反応は次の機構で進行していると想定される。まず、水酸化ロジウムが **18** を脱プロトン化してロジウムアルコキシド **20** となる。続いて炭素-炭素結合が切断されてアリルロジウム **21** となり、ラクタム上の 2 つの中心性キラリティーがいったん消失する。次にアリルロジウム種がカルボニル基の *Re* 面から選択的に分子内で付加して中心性キラリティーが新たに形成される。生じたロジウムアルコキシド **22** がプロトン化されて **19** が生成している。

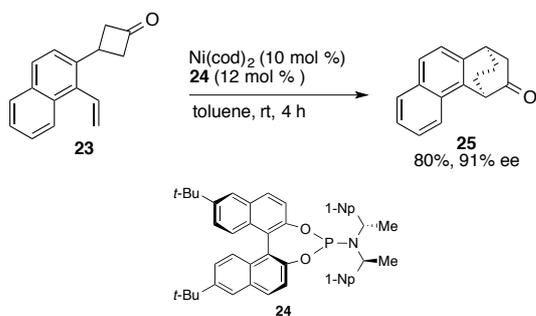


(3) エナンチオ選択的な炭素-炭素結合切断による対称骨格の不斉非対称化反応の開発

①シクロブタノンの不斉非対称化を経るベンゾビシクロ[2.2.2]オクテノンの効率的な不斉合成

ベンゾビシクロ[2.2.2]オクテン骨格を含む化合物群は高血圧抑制作用をはじめとする様々な生理活性を持つことから医薬品として期待されている。これらはいずれもベンゾビシクロ[2.2.2]オクテノンを経由して合成されており、この共通の中間体はベンゾキノンとシクロヘキサジエンを原料として、Diels-Alder 反応による骨格形成と、続く4段階の官能基変換を経て合成されていた。また、この合成法はラセミ体を与えるため、光学活性な誘導体を得るためにはさらに光学分割が必要であった。

一方、筆者らは既に、1,2-ジビニルベンゼンとジクロケテンとの[2+2]環化付加反応および還元的脱塩素化によってビニル基を持つシクロブタノンを合成し、これにニッケル触媒を作用させると炭素-炭素結合間にビニル基が挿入してベンゾビシクロ[2.2.2]オクテノンが得られることを報告している。今回、新しく合成したキラルなホスホアミダイト配位子 **24** を用いることにより、シクロブタノン **23** のエナンチオトピックな炭素-炭素結合の一方に選択的にアルケンを挿入させて、光学活性なベンゾビシクロ[2.2.2]オクテノン **25** を直截的に合成することに成功した。この反応は従来法に比べて原子効率と行程数の観点で格段に優れた方法である。



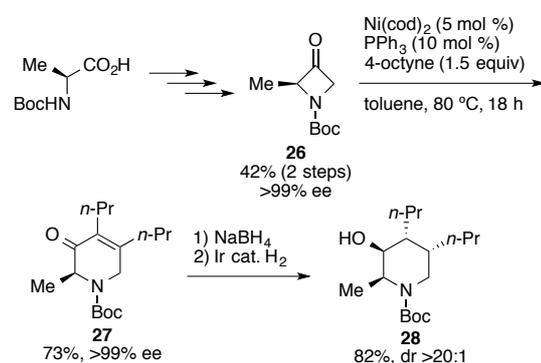
(4) 光学活性アミノ酸を原料とする新規合成手法の開発

①ニッケル触媒によるアゼチジノンへのアルキン挿入反応に基づく光学活性な多置換ピペリジン合成

ピペリジンは様々な天然物、医薬品、農薬に広く見られる重要な構造モチーフである。これらの合成法は数多く知られているが、多置換体の立体選択的な合成は未だ困難である。入手容易な原料を用いて、光学活性体を効率良く合成する手法の開発が望まれる。本研究では筆者らが開発したニッケル触媒による炭素-炭素結合へのアルキン挿入反応を用いて、アミノ酸から光学活

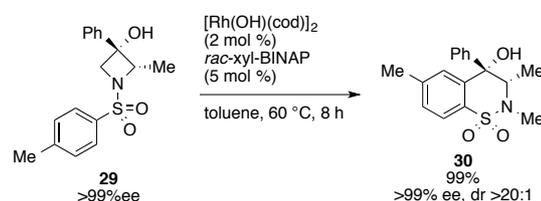
性多置換ピペリジンを立体選択的に合成する手法を開発した。

まず、Seebach らの報告に基づいて、市販の *N*-Boc-(*L*)-アラニンから光学活性なアゼチジノン **26** を合成した。**26** に4-オクチンをニッケル触媒存在下で反応させたところ、その光学純度を損なうことなく挿入反応が進行して、キラルなデヒドロピペリジノン **27** が生成した。この手法はアラニンのみならず、フェニルアラニンやバリン、リシン、メチオニンなどのアミノ酸にも有効であり、対応するキラルなデヒドロピペリジノンを得ることができた。また、得られたデヒドロピペリジノン **27** を水素化ホウ素ナトリウムで還元した後に Crabtree 触媒で水素化することで、四置換ピペリジン **28** を立体選択的に合成した。



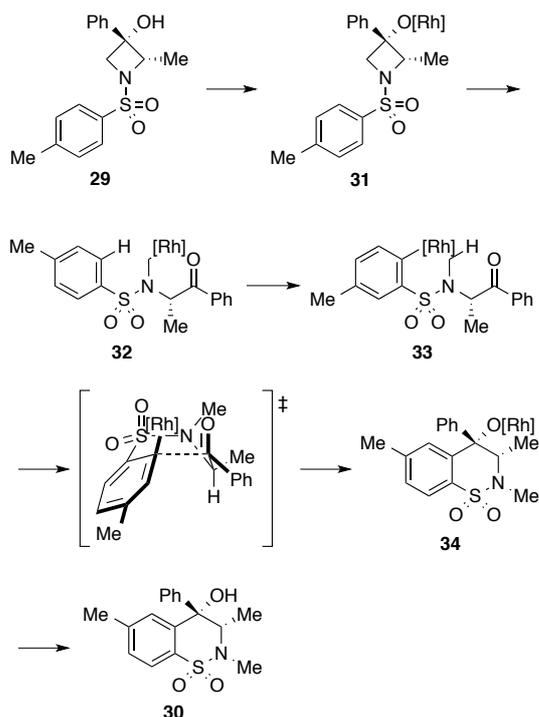
②ロジウム触媒による *N*-アレーンスルホニルアゼチジノールの骨格再構築反応

有機金属化合物の金属と4位の水素が入れ替わる反応(1,4-転位)は位置選択的に炭素-水素結合を変換する有用な過程であり、この過程を含む触媒反応は多数報告されている。一方、一原子先である5位の炭素-水素結合と置き換わる1,5-転位反応は極めて例が少ない。筆者らはアミノ酸から合成される *N*-アレーンスルホニルアゼチジノール **29** にロジウム触媒を作用させると、1,5-転位を経たと考えられるベンゾスルタム **30** が立体選択的に生成することを見いだした。



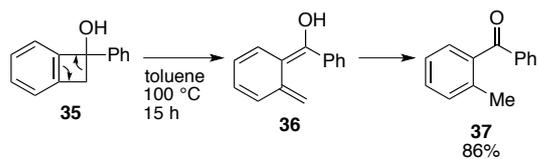
この反応の想定機構は以下の通りである。まず、脱プロトン化によってロジウムアルコキッド **31** が生成する。続いてβ-炭素脱離が起こり、アルキルロジウム **32** となったのちに、近傍のアリール基上へロジウムが転位する(1,5-ロジウム転位)。生じたアリールロジウム **33** はα位のメチル基との立体反発を避けるようにカルボニル基へ付加し、生じたアルコキッド **34** がプロトン化され

で進行しているものと考えられる。

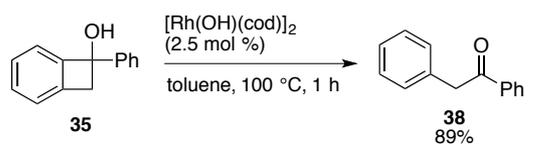


(5) その他：ロジウム触媒によるベンゾシクロブテノールの開環反応

ベンゾシクロブテンを加熱すると 4π 電子環状反応によって遠隔位の炭素-炭素結合が切断され、オルトキノジメタンが生成する。例えばベンゾシクロブテノール **35** を 100°C に加熱すると水酸基が外側を向いたオルトキノジメタン **36** が立体選択的に生じる。**36** は脱芳香族化したエノール体であり、互変異性を経てアリールケトン **37** となる。

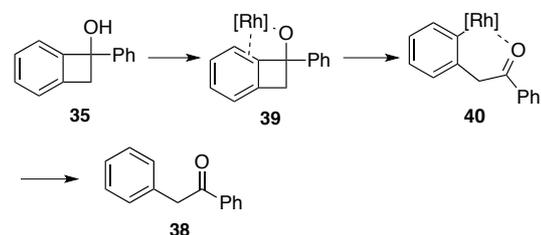


一方、筆者らは **35** に $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{cod})_2]$ を作用させると、遠隔位に優先して隣接位の炭素-炭素結合が切断されて、ベンジルケトン **38** が選択的に生成することを見出した。

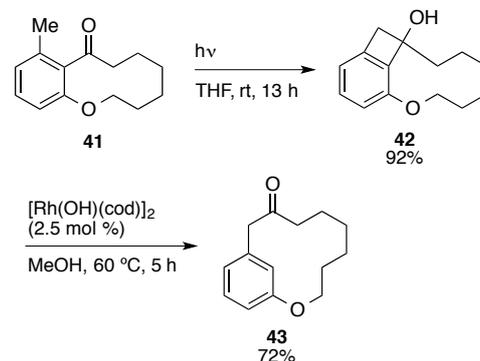


ベンジルケトン **38** の選択的な生成はベンゼン環の π 配位を鍵とする β -炭素脱離を経る機構で説明される。まずはロジウム (I) 上の水酸基が **35** と交換してロジウムベンゾシクロブテノラート **39** が生成する。この際ベンゾシクロブテンのベンゼン環がイプソ位の sp^2 炭素でロジウムに π 配位する。

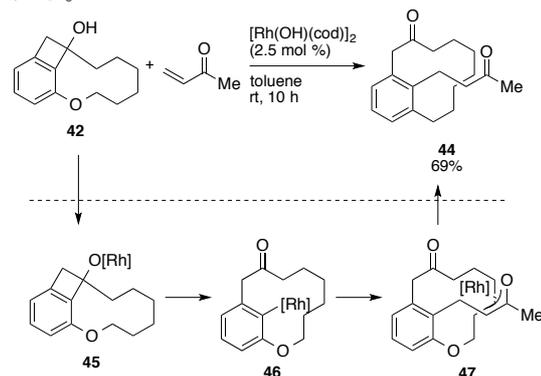
次にこのベンゼン環とロジウムの間の相互作用を保ったまま sp^2 炭素がロジウム上に転位して、炭素-炭素結合が切断される (β -炭素脱離)。生じたアリールロジウム **40** は水もしくはもう一分子のベンゾシクロブテノール **1** によってプロトン化を受けて、ベンジルケトン **38** が生じるとともに触媒活性種が再生する。



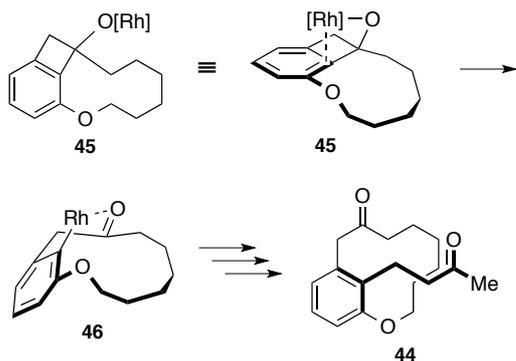
続いてこの反応を用いてオルトシクロファンからメタシクロファンへの環拡大を試みた。オルトシクロファン **41** の THF 溶液を Pyrex ガラス容器に入れて、紫外光 (270-350 nm) を照射したところ、光環化反応が進行して三環性のベンゾシクロブテノール **42** が生成した。こうして得られた **42** のメタノール溶液にロジウム触媒を加えて 60°C で加熱したところ、位置選択的な炭素-炭素結合切断を経てメタシクロファン **43** が生成した。



次に三環性のベンゾシクロブテノール **42** をロジウム触媒の存在下でメチルビニルケトン (MVK) と反応させたところ、メタシクロファン **44** が 69% の収率で得られた。アリールロジウム中間体 **46** が MVK に共役付加した後、生じたロジウムエノラート **47** がプロトン化されて生成したものと考えられる。



この **42** から **44** の段階では中心性キラリティが消失し、メタシクロファン¹の面性キラリティが生じている。そこで、光学活性カラムで分割した光学的に純粋な(+)-**42** にロジウム触媒と MVK を作用させると、光学的に純粋なメタシクロファン(+)-**44** が生成した。このことは炭素-炭素結合切断の段階 (**45** から **46**) において点から面への不斉転写が起こることを示している。すなわち、ベンゼン環イプソ位の炭素とロジウムとの相互作用を保ったまま炭素-炭素結合が切断されるため、ベンゼン環はロジウム側に回転しながら炭素-ロジウム結合が形成されているものと考えられる。



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 61 件)

1. Enantioselective Insertion of a Carbenoid Carbon into a C-C Bond to Expand Cyclobutanols to Cyclopentanols
Akira Yada, Shoichiro Fujita, and Masahiro Murakami
J. Am. Chem. Soc. **2014**, *136*, 7217-7220 (査読有)
DOI: 10.1021/ja502229c
2. Cleavage of C-C and C-Si σ -Bonds and Their Intramolecular Exchange
Naoki Ishida, Wataru Ikemoto, and Masahiro Murakami
J. Am. Chem. Soc. **2014**, *136*, 5912-1915 (査読有)
DOI: 10.1021/ja502601g
3. Stereospecific ring expansion from orthocyclophanes with central chirality to metacyclophanes with planar chirality
Naoki Ishida, Shota Sawano, and Masahiro Murakami
Nature Commun. **2014**, *5*, 3111 (査読有)
DOI: 10.1038/ncomms4111
4. Oxidative Addition of a Strained C-C Bond onto Electron-Rich Rhodium(I) at Room Temperature
Yusuke Masuda, Maki Hasegawa, Makoto Yamashita, Kyoto Nozaki, Naoki Ishida, Masahiro Murakami

J. Am. Chem. Soc. **2013**, *135*, 7142-7145 (査読有)

DOI: 10.1021/ja403461f

5. Rhodium-Catalyzed Ring Opening of Benzocyclobutenols with Site-Selectivity Complementary to Thermal Ring Opening
Naoki Ishida, Shota Sawano, Yusuke Masuda, and Masahiro Murakami
J. Am. Chem. Soc. **2012**, *134*, 17502-17504 (査読有)
DOI: 10.1021/ja309013a

[学会発表] (計 34 件)

1. Masahiro Murakami, Reactions Set up in Sequence Open New, Save Lots, 6th International Symposium on NanoBio Assembly, January 8, 2015, Seoul, Korea.
2. Masahiro Murakami, Reactions Set Up in Sequence Open New, Save Lots, State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry (SKLEOC 2014), November 15, 2014, 天津, 中国
3. Masahiro Murakami, Exploitation of Photon as the Energy Source in Organic Synthesis, 7th Kansai-Korea Joint Meeting on OMCOS2014, October 19, 2014, 岐阜, 日本
4. Masahiro Murakami, Reorganization of Carbon-Carbon Bond Once Cleaved, 17th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS17), July 29, 2013, Fort Collins, USA.
5. 村上正浩, Energy-Conscious Synthesis, 第38回反応と合成の進歩シンポジウム、ライフサイエンスを志向した理論、反応及び合成、2012年11月5日、東京、日本

[図書] (計 1 件)

1. 村上正浩、松田学則、日本化学会編、不活性結合・不活性分子の活性化、化学同人、2011、pp.96-106

[その他]

ホームページ

<http://www.sbchem.kyoto-u.ac.jp/murakami-lab/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村上 正浩 (MURAKAMI, Masahiro)

京都大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：20174279