

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：72801

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K18857

研究課題名(和文) パイメタリックな触媒による同時活性化を鍵とするアミドの不斉炭素-炭素結合形成反応

研究課題名(英文) asymmetric C-C bond formation via simultaneous activation by bimetallic catalysts

研究代表者

齊藤 誠 (SAITO, Akira)

公益財団法人微生物化学研究会・微生物化学研究所・研究員

研究者番号：10772866

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：キラル銅錯体/ハードブレンステッド塩基による7-アザインドリンアミドのアミドエノラート種、およびパラジウム錯体による求電子的  $\pi$ -アリル金属種が独立に発生・共存する系をデザインすることにより  $\alpha$ -CF<sub>3</sub>アミドの触媒的不斉  $\alpha$ -アリル化反応の開発に成功した。これにより、 $\alpha$ -脱プロトン化が困難とされているアミド化合物の  $\alpha$ 位にエナンチオ選択的に炭素-炭素結合を形成する新たな方法論を提示することに成功した。反応により得られた光学活性な  $\alpha$ -CF<sub>3</sub>- $\gamma,\delta$ -不飽和アミドは対応するCF<sub>3</sub>置換シクロプロパンへ誘導可能であり、本反応の医薬品化学におけるビルディングブロック構築法としての有用性を示すことができた。

研究成果の概要(英文)：Catalytic asymmetric  $\alpha$ -allylation of  $\alpha$ -CF<sub>3</sub> amide was developed by the design of novel synergistic catalyst system, which nucleophilic 7-azaindoline amide enolate by chiral Cu/hard Bronsted base and electrophilic  $\pi$ -allyl Pd species can be independently generated and coexist. The novel methodology of enantioselective C-C bond formation at  $\alpha$ -position of amides, whose  $\alpha$ -deprotonation is regarded difficult in general, could be successfully presented. The chiral  $\alpha$ -CF<sub>3</sub>- $\gamma,\delta$ -unsaturated amides obtained by the reaction can be transformed to corresponding CF<sub>3</sub>-substituted cyclopropane derivatives, which are promising building block for drug candidate in the field of medicinal chemistry.

研究分野：有機合成化学

キーワード：アリル化 不斉合成 アミド 含フッ素化合物

### 1. 研究開始当初の背景

アルドール反応に代表されるエノラートの化学は、有機合成化学における屋台骨としての働きを長年担ってきた。とりわけ不斉合成の分野において目覚ましい発展を遂げてきた。これらの反応は一般的に、基質となる求核種前駆体および化学量論量の試薬を反応させることで求核種を調製するものであり、須く当量の廃棄物が生じること、工程数が増加することなどのデメリットを有していた。そこで、触媒を用いて求核種前駆体を選択的に活性化することで求核剤として用いる「ダイレクト型」と呼ばれる手法が注目されることとなった。近年ではその潮流はプロトンの酸性度が比較的低いアミドやエステルなどにも及んでいる。

我々はこの背景のもと、7-アザインドリンアミドを求核種前駆体に用いた触媒的不斉アルドール/マンニッヒ型反応を見出した。本反応は基質のアミドのカルボニル酸素およびピリジン環の窒素がキラルな銅触媒と相互作用することで、ハード Brønsted 塩基による選択的  $\alpha$ -脱プロトン化が可能となることが鍵となっている。これらの反応は、本来反応性に乏しいアミドを温和な条件下でダイレクトに活性化し、有用な求核剤としての可能性を引き出すことに成功した画期的な例である。

一方、これらのエノラート形成を経る触媒的不斉反応は、ほとんどがアルデヒドやイミンなど、特別な活性化様式を必要としない求電子剤を用いることがほとんどであり、反応のバリエーションに乏しい。そこで後周期遷移金属錯体によって触媒的に発生する活性種との反応が可能となれば、より多様な化合物の合成法確立に繋がると考えられた。

### 2. 研究の目的

7-アザインドリンアミドの触媒的不斉エノラート化を進行させる「ソフト金属・ハード Brønsted 塩基協奏機能触媒」、および同系中で別個の活性中間体を生成するもう一つの金属触媒を同時に駆動させる「バイメタリックな」触媒系をデザインすることで、我々の触媒的不斉エノラート調製法をさらに多様な炭素-炭素結合反応へと応用すると共に、不斉カルボニル化合物の有用なビルディングブロック構築法を確立する。

### 3. 研究の方法

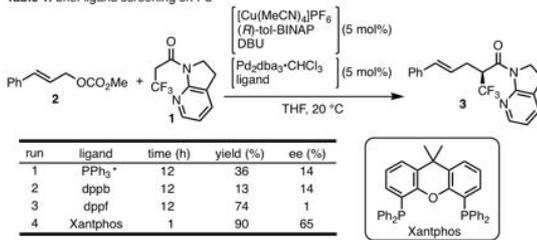
7-アザインドリンアミドおよびもう一つの基質を含む系に対し、これら二つを同時かつ別個に活性化する二種類の金属からなる触媒を加える手法で反応を行う。ターゲット反応を選択するにあたっては、2種類の遷移金属が協奏的に機能する触媒反応の代表である菌頭カップリングからヒントを得、銅・パラジウムのコンビネーションがプロミシングであると考えた。そこでアリルカーボネート誘導体（もしくはアリルアルコール誘導

体）を用いた  $\alpha$ -アリル化、およびハロゲン化アリールを用いた  $\beta$ -アリル化などの反応を検討することとした。

### 4. 研究成果

位にトリフルオロメチル基を有するアミド 1、およびシンナミルメチルカーボネート (2) を基質とし、塩基触媒として DBU を用い、銅触媒上の不斉配位子を (R)-ToI-BINAP に固定したうえでパラジウム触媒の配位子を検討した (Table 1)。その結果、配位子として Xantphos を用いた場合にのみ反応性、エナンチオ選択性の両面で前途有望な結果が得られることがわかった (run 4)。

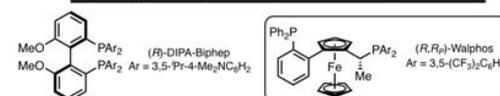
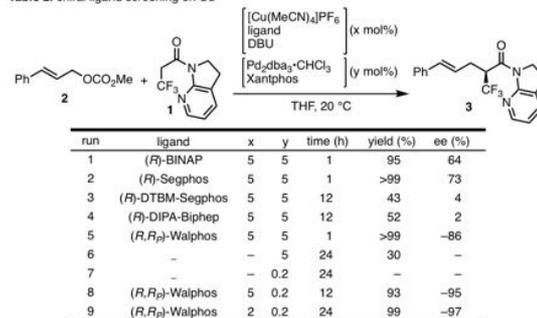
Table 1. brief ligand screening on Pd



続いてパラジウム上の配位子を Xantphos に固定し、銅錯体上の不斉配位子の検討を行ったところ、Walphos を用いた場合に最も高い 86% ee で目的のアリル化体 3 が得られたが、配位子コントロールによるこれ以上の不斉収率の向上は困難であった (Table 2, runs 1-5)。

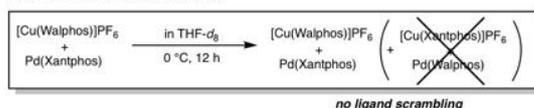
ここで、コントロール実験としてパラジウム-Xantphos 錯体のみを用いた反応を行ったところ、30%程度の収率ではあるもののアリル化反応が進行することが明らかとなった (run 6)。すなわち生成物の不斉収率が低下しているのはパラジウムエノラートを経由する反応が進行しているためであることが示唆された (Scheme 1)。パラジウム錯体の触媒量を 0.5 mol% まで低減したところ本反応の進行は完全に抑制されたため (run 7)、同条件で再び銅-Walphos 錯体を加えて反応を行ったところ、予想通りアリル化体の不斉収率は 95% まで向上した (run 8)。

Table 2. chiral ligand screening on Cu



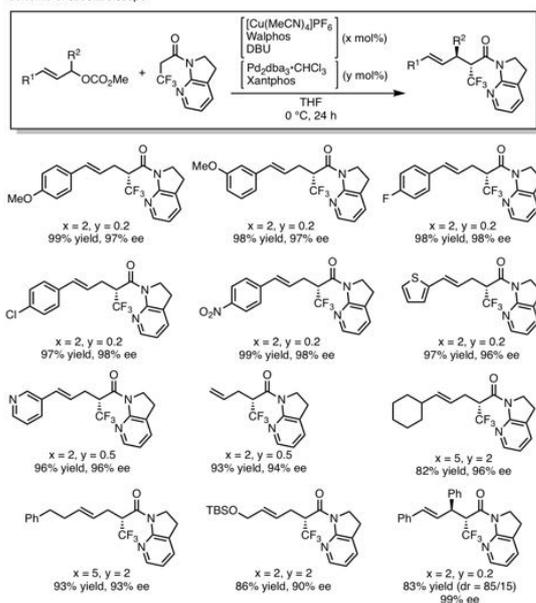
また、本反応系は 2 種類の金属-ホスフィン錯体を同一系中で用いているため、配位子のスクランプリングが起こっていることが懸念された。そのため、銅-Walphos 錯体およびパラジウム-Xantphos 錯体をそれぞれ重 THF 中で調製した後に混和し、プロトンおよびリン NMR を用いてピークの経時的変化を観察したが、スクランプリングは観察されなかった (Scheme 2)。

Scheme 2. possible ligand scrambling



本反応における触媒系を確立するに至ったので、基質適用範囲を探るべく種々のカーボネートを用いて反応を検討した (Scheme 3)。その結果、芳香族によって置換されているアリルカーボネート類に関しては概して 2 を用いた場合と同様、高収率および高い ee で対応するアリル化体が得られた。またアルキル基を有するカーボネートは一般的に反応性に乏しいためか、比較的高い触媒量を必要とするものの、同程度の反応成績で目的物を得ることが可能であった。

Scheme 3. substrate scope

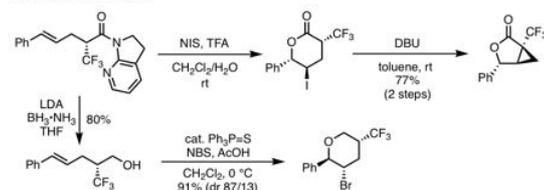


続いて、得られた  $-CF_3-$ 、 $-$ 不飽和アミド **3** を用いた変換反応を行った (Scheme 4)。アミド部位を還元してアルコールとしたのち、酸性条件下 NBS と反応させることで対応するプロモピラン誘導体が高収率で得られた。一方アリル化体 **3** に対し水存在下で直接 NIS を作用させると、ジアステレオ選択的な環化反応を経てヨードラクトンが  $-$ エピマーの混合物として得られた。このものを DBU で処理するとシクロプロパン環と  $-$ ラクトンが縮合した化合物が得られ、その光学純度は基質のそれを維持していた。これらの変換反応によって得られる化合物群、とりわけ光学活性

な  $CF_3$  置換シクロプロパン誘導体は、医薬品合成におけるビルディングブロックとして非常に興味深い化合物である。

一方で、本反応はアリルアルコール誘導体を求電子剤前駆体として用いた場合には全く進行しなかった。すなわちカーボネートとパラジウム錯体による温和な条件での  $-$ アリルパラジウム中間体の発生が本反応を円滑に進行させる鍵であったと考えられる。さらに、本反応をリニア選択的の反応からブランチ選択的の反応へと展開すべく、パラジウムに代わり他の遷移金属を用いて検討を行っ

Scheme 4. transformation



た。しかし、ルテニウム触媒を用いた場合において若干ブランチ体の選択性が向上したのみであり、高い選択性を獲得するには至らなかった。

さらに、平成 29 年度に取り組んだ 7-アザインドリンアミドの  $-$ アリール化反応については、様々な条件で反応を試みたものの、どの条件でも目的とする  $-$ アリールアミドは全く得られなかった。これは恐らくアリールパラジウム種と銅アミドエノラートとの間でのトランスメタル化が進行しなかったと考えている。

以上、本研究代表者は  $-CF_3-$  7-アザインドリンアミドの触媒的銅エノラート中間体生成と  $-$ アリルパラジウム中間体生成が同時に駆動する協奏機能触媒系のデザインに成功し、新たな光学活性  $-CF_3-$ 、 $-$ 不飽和アミド、および光学活性  $CF_3$  置換シクロプロパンの効率的な合成法を確立するに至った。光学活性  $CF_3$  置換シクロプロパンの合成に関しては効率的な合成法があまり知られておらず、本法が医薬品合成の分野に大きく貢献できるであろうと考えている。

## 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 1 件)

Akira Saito, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, “Cu/Pd Synergistic Dual Catalysis: Asymmetric  $-$ Allylation of an  $-CF_3$  Amide”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, 56, 5551-5555, 査読有, DOI: 10.1002/anie.201702113.

〔学会発表〕(計 4 件)

1. 齋藤 誠, 熊谷 直哉, 柴崎 正勝, “シアノ基の求電子的多重活性化を指向した 2 核金属錯体の合成研究”, 日本薬学会

第 138 年会, 2018 年 3 月 27 日, もてなしドーム (金沢)

2. Akira Saito, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, " Asymmetric  $\alpha$ -Allylation of  $\alpha$ -CF<sub>3</sub> amide Promoted by Cu/Pd Synergistic Catalyst ", OMCOS19, 2017 年 6 月 28 日, International Convention Center JEJU (Korea)
3. 齊藤 誠, 熊谷 直哉, 柴崎 正勝, " Cu/Pd バイナリー型触媒を用いた  $\alpha$ -CF<sub>3</sub> アミドの  $\alpha$ -不斉アリル化反応 " 日本薬学会第 137 年会, 2017 年 3 月 26 日, 東北大学 (仙台)
4. 齊藤 誠, 熊谷 直哉, 柴崎 正勝, " Cu/Pd バイメタリック触媒による  $\alpha$ -CF<sub>3</sub> アミドの  $\alpha$ -不斉アリル化反応 " 第 109 回有機合成シンポジウム, 2016 年 6 月 8 日, 東京工業大学 (東京都目黒区)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.bikaken.or.jp/research/group/shibasaki/shibasaki-lab/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

齊藤 誠 (SAITO, Akira)

公益財団法人微生物化学研究会・

微生物化学研究所 研究員

研究者番号 : 10772866

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし

### (4) 研究協力者

なし