

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 26 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24350044

研究課題名(和文) 遷移金属触媒によるアレンの合成化学

研究課題名(英文) Synthetic Chemistry of Allenic Compounds Catalyzed/Mediated by Transition-Metal Species

研究代表者

小笠原 正道 (Ogasawara, Masamichi)

北海道大学・触媒化学研究センター・准教授

研究者番号：70301231

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：有機合成化学において重要なシントロンであるアレン類の合成化学を遷移金属触媒を用いて展開した。従来より研究代表者が見出しているパラジウム触媒アレン合成反応に環状ビスルホンを求核剤として用いると、対応する軸不斉アレンが高収率、かつ高エナンチオ選択性で得られた。この反応を利用することにより、ホマレン酸などのアレン骨格を有する種々の天然物を高いエナンチオ選択性で不斉合成することに成功した。酢酸プロモペンタジエニルを基質として上記のパラジウム触媒反応に用いたところ、二重求核置換反応が進行し、C2対称の二重官能基化アレンが高い収率で選択的に得られることを見出した。

研究成果の概要(英文)：Synthetic chemistry of allenic compounds, which are important synthones in organic chemistry, has been developed using various transition-metal species. It was found that the use of BDT, which is a cyclic bissulfone, as a pronucleophile in the palladium-catalyzed allene synthesis reaction afforded the corresponding axially chiral allenes in high yields with excellent enantioselectivity. This novel reaction conditions enabled us to access various alkyl-substituted allenes, and thus the asymmetric total synthesis of a wide range of naturally occurring allenes could be realized.

Easily accessible 3-bromopenta-2,4-dienyl acetate was applied to the palladium-catalyzed reaction with soft nucleophiles. The reaction proceeded through the stepwise twofold nucleophilic substitution via formal SN2'- and SN2-processes giving the various doubly functionalized C2-symmetric allenes in good yields.

研究分野：有機金属化学

キーワード：アレン 遷移金属触媒 軸不斉 天然物 不斉合成 均一系触媒

## 1. 研究開始当初の背景

アレン類は二つの集積した炭素-炭素二重結合を有する化合物群であり、適切な位置に置換基を導入すると特有の軸性のキラリティが生じる。アレン類はその特徴的な構造に起因するユニークな反応性・立体化学的特性を有しており、有機合成化学において重要な「合成素子」である。近年、学術レベルではアレン類を用いた反応開発はたいへん盛んであり、この10年ほどの間でも化学一般/有機化学の論文誌に20を越える総説、数冊のモノグラフが出版されている。一方、実用レベルでのアレン類の応用はオレフィン類やアルキン類などに比べてまだまだ限られているのが現状である。アレン類の有機合成への応用を制限している一つの要因に、その入手の困難さがある。数種の例外を除いて市販試薬として販売されていないため、アレン化合物は必要に応じて研究者の手で合成する必要がある。また既存のアレン合成法のほとんどが依然として古典的な手法である。軸不斉などの置換アレン類に特有の複雑な立体化学的要因があり、それらを制御した合成法はさらに限られたものになる。

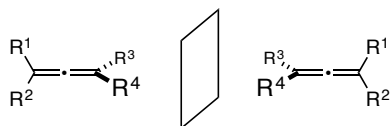


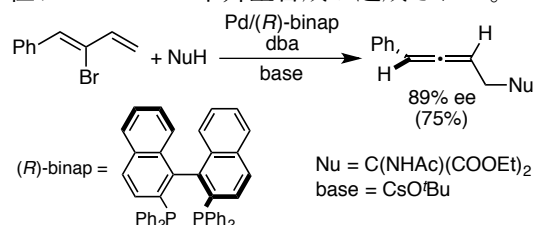
Figure 1. Two enantiomers of axially chiral allene

一方、自然界では「アレン」は決して特別な構造ではない。アレン類は多くの天然物の部分構造として見出されており、現在までに約200種ものアレン化合物が自然界から単離・同定されている。アレン骨格を有する天然物の中には生理活性・薬理活性を示すものも多数見出されており、医薬品としての応用が期待される化合物も多い。例えば、抗生物質である mycomycin、穀物の害虫である dried bean beetle の性フェロモンなどにアレン構造が見られる。また医薬品の分野においては、消化性胃潰瘍の治療薬として認可、市販されている Prostaglandine E<sub>2</sub> 誘導体 Enprostil (Camleed®) に軸不斉アレン側鎖が導入されている。

## 2. 研究の目的

近年、申請者は均一系パラジウム錯体触媒を用いることにより、様々な置換アレン類を高収率（多くの場合90%以上）、かつ高エナンチオ選択性（最高98% ee）で合成する手法を開発している。さらには、このアレン合成反応の基質となるプロモジエン類の簡便な合成法も種々見出しており、簡便に多置換アレン類を合成するプロセスの構築に成功している。なお軸不斉アレンを90%ee以上

の実用レベルでのエナンチオ選択性で触媒的に不斉合成する反応は、申請者らの報告が世界最初の例である。この反応は多くの官能基に対して許容性があり、種々の置換基を有するアレン化合物を簡便に合成できる。この反応によりカルボン酸エステルを有する天然物アレンであるインゲンマメゾウムシの性フェロモンの不斉全合成が達成された。



Scheme 1. Palladium-catalyzed asymmetric synthesis of axially chiral allenes.

上に記した現状を踏まえて、本研究では、我々の見出したパラジウム触媒アレン合成反応を応用し、「種々の生理活性・薬理活性を有する軸不斉天然物アレン化合物の実践的合成法」を開発することを目的として検討をおこなった。また、新たなアレン類の合成法の開発として、二重求核置換反応による C<sub>2</sub>-対称アレン類の合成反応についても検討した。

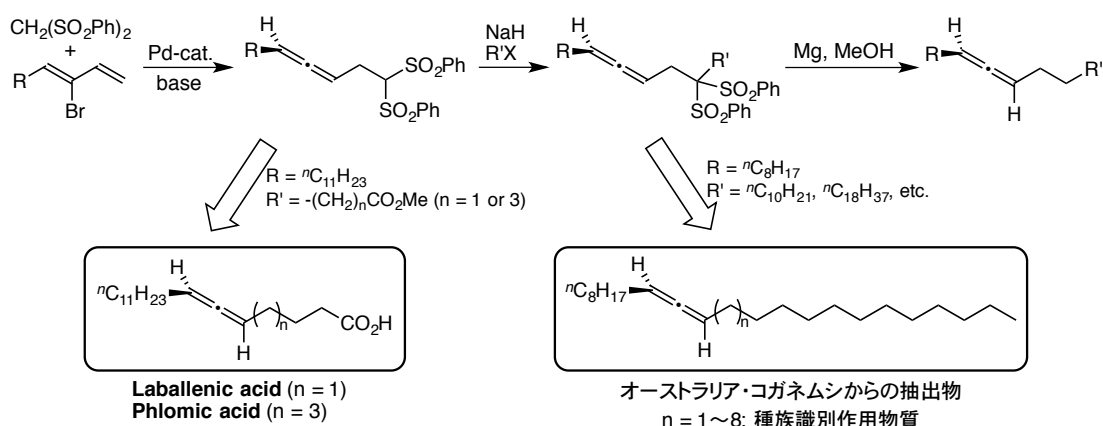
## 3. 研究の方法

研究代表者はすでに2-ブromo-1,3-ジエンと求核剤との反応がパラジウム触媒存在下で速やかに進行し、種々の置換アレンが効率よく得られることを見出し報告している。この反応には様々なソフト求核剤を利用できるが、Grignard 試薬などのハード求核剤を用いるとアレン類ではなく共役ジエンが生じる。そのためアレン生成物の Nu の位置に直接導入できる置換基には制約がある。この点は、天然物や薬理活性を有するアレン類を合成する際の重大な制限となる。本研究計画の第一の目標は、パラジウム触媒アレン合成反応を生理活性アレンの不斉合成へ適用すべく、この合成化学上の制約を解消することである。

本研究において鍵となる化合物はビス(フェニルスルホニル)メタン、CH<sub>2</sub>(SO<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>である。この化合物は二つの電子求引性スルホニル基によりソフトな求核剤として作用することが知られているが、他のソフト求核剤と異なり「反応後にスルホニル基を還元的に除去」できる。また、ビス(フェニルスルホニル)メタンより得られるアレンには活性水素が1つ残されており、この部分をアルキル化することにより必要な置換基を導入することが可能である。Scheme 2 において R = <sup>12</sup>C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, R' = <sup>12</sup>C<sub>10</sub>H<sub>21</sub> or <sup>12</sup>C<sub>18</sub>H<sub>37</sub> の場合には、オーストラリア・コガネムシからの抽出物の全合成が達成されることになる。また、R =

${}^n\text{C}_{11}\text{H}_{23}$ ,  $\text{R}' = (\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{Me}$  ( $n = 1$  or  $3$ ) の場合には、種油から単離された Laballenic acid

および Phlomic acid のメチル・エステルが得られることになる。

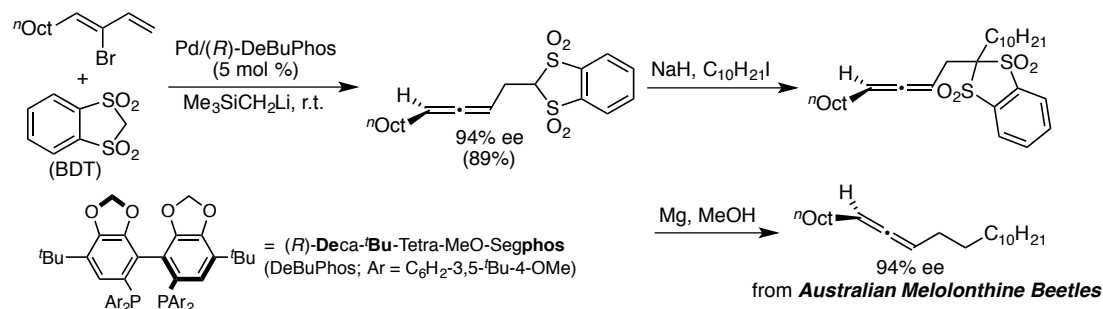


Scheme 2. Laballenic acid, Phlomic acid, オーストラリア・コガネムシの種族識別物質の合成戦略

#### 4. 研究成果

求核剤としてビス(フェニルスルホニル)メタンを用いて Scheme 2 に示す反応を検討した。この手法により当初の予想通り目的とするアレン類を得ることができたが、不斉反応においては、化学収率、エナンチオ選択性ともに不十分なものであった。種々、反応条件を検討した結果、環状ビススルホンである benzodithiole tetraoxide (BDT) を求核剤として用いると、反応性、エナンチオ選択性ともに格段に向上することが見出された。さらには、パラジウム触媒の不斉配位子として新たに合成した (*R*)-DeBuPhos を用いると、軸不斉アレン合成反応は最高 99% ee という非常に高いエナンチオ選択性で進行することを見出した。BDT のビススルホン基もまた

モノスルホン基と同様にマグネシウム処理により取り除くことが可能であり、得られたアレンをデシル化したのちに脱スルホン化処理をすると Australian Melolonthine Beetle 由来の天然物の不斉全合成が達成される (Scheme 3)。この天然物の不斉全合成には、オクチル基を有する基質を出発物質として用いる必要がある。アレン合成反応におけるエナンチオ選択性は、嵩高い置換基を持つ基質の場合に高くなり、立体的に小さな置換基が導入されたアレン合成のエナンチオ選択性は十分ではなかった。一級アルキル基であるオクチル基を有するアレン合成においては、従来法では最高 79% ee であったが、本法によっては 94% ee という満足できる結果を得ることができた。



Scheme 3. Asymmetric total synthesis of compound found in Australian Melolonthine Beetles.

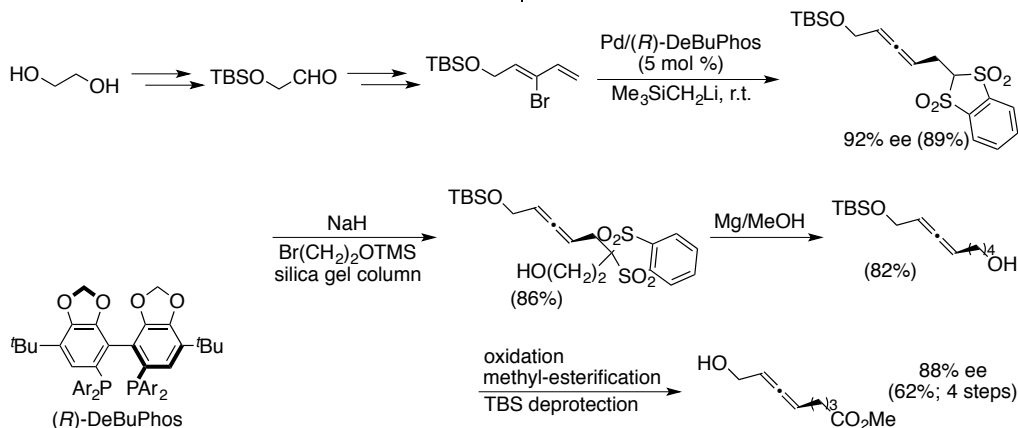
DBT/DeBuPhos の組み合わせを用いることにより、様々天然物アレンの不斉全合成を達成することができた。Scheme 4 に示す例では、エチレングリコールから誘導できる「シリル保護したヒドロキシプロモジエン」を出発原料として、日本産シラキから見出された抗菌性作用を有するアレンの全合成が 88% ee で達成された。

消化性胃潰瘍治療薬として市販されてい

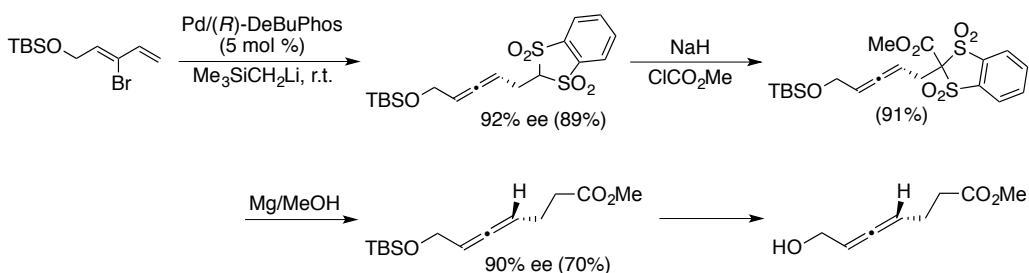
るプロスタグランジン誘導体である Enprostil は軸不斉アレン部位を有する化合物である。市販薬は、アレン部位の立体化学に関するエピマー混合物 (立体異性体の混合物) として販売されているが、Figure 2 右上に示す異性体が最も薬理活性が高いことが報告されている。また、Enprostil のアレン部位は、右下に示すアレン・アルコールを用いて導入することができる。すなわち、この

アレン・アルコールの軸不斉を制御して合成することができれば、より薬理活性の高い

Enprostil を合成できることになる。



Scheme 4. Asymmetric total synthesis of methyl ester found in *Sapium Japonicum*.



Scheme 5. Asymmetric synthesis of allenic side arm in Enprostil.

本研究により見出した反応条件を用いることにより、Enprostil のアレン部位の導入試薬となる軸不斉アレン・アルコールを 90% ee で触媒的に不斉合成することができた (Scheme 5)。

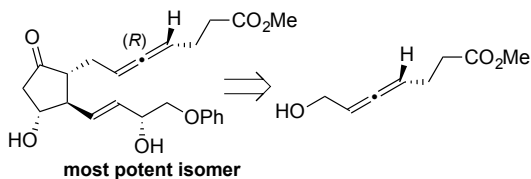
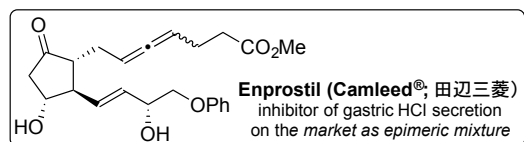
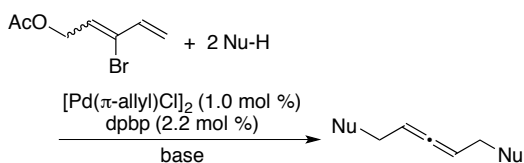


Figure 2.

また、新たなアレン合成反応として Scheme 6 に示す反応の開発に成功した。ここで用いた酢酸ブロモジェルニを基質とすることにより、パラジウム触媒二重求核置換反応が進



Scheme 6. Synthesis of  $C_2$ -symmetric allenes by Pd-catalyzed double nucleophilic substitution.

行し、 $C_2$ -対称性官能化アレンが高い収率で得られることを見出した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 19 件)

(1) Tseng, Y.-Y.; Kamikawa, K.; Wu, Q.; Takahashi, T.; Ogasawara, M., "Ring-Closing Metathesis of  $(\eta^5$ -Alkenylcyclopentadienyl) (alkenylphosphine)manganese(I) Dicarbonyl Complexes", *Adv. Synth. Catal.*, in press (DOI: 10.1002/adsc.201500343), 査読有.

(2) Ogasawara, M.; Wada, S.; Isshiki, E.; Kamimura, T.; Yanagisawa, A.; Takahashi, T.; Yoshida, K., "Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral Ferrocene-Fused 4-Pyridones and Their Application in Construction of Pyridine-Based Organocatalyst Library", *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2286-2289, (DOI: 10.1021/acs.orglett.5b01044), 査読有.

(3) Arae, S.; Nakajima, K.; Takahashi, T.; Ogasawara, M., "Enantioselective Desymmetrization of 1,2,3-Trisubstituted Metallocenes by Molybdenum-Catalyzed Asymmetric Intraannular Ring-Closing Metathesis", *Organometallics* **2015**, *34*, 1197-1202, (DOI: 10.1021/om5011484), 査読有.

(4) Okayama, Y.; Tsuji, S.; Toyomori, Y.; Mori, A.; Arae, S.; Wu, W.-Y.; Takahashi, T.; Ogasawara, M., "Enantioselective Synthesis of

- Macrocyclic Heterobiaryl Derivatives of Molecular Asymmetry by Molybdenum-Catalyzed Asymmetric Ring-Closing Metathesis", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4927-4931, (DOI: 10.1002/anie.201500459), 査読有.
- (5) Kamikawa, K.; Arae, S.; Wu, W.-Y.; Nakamura, C.; Takahashi, T.; Ogasawara, M., "Simultaneous Induction of Axial and Planar Chirality in Arene-Chromium Complexes by Molybdenum-Catalyzed Enantioselective Ring-Closing Metathesis", *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4954-4957, (DOI: 10.1002/chem.201500226), 査読有.
- (6) Arae, S.; Ogasawara, M., "Catalytic Asymmetric Synthesis of Planar-Chiral Transition-Metal Complexes", *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1751-1761, (DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.01.130), 査読有.
- (7) Kotani, S.; Aoki, S.; Sugiura, M.; Ogasawara, M.; Nakajima, M., "Phosphine Oxide-Catalyzed Enantioselective Intramolecular Aldol Reaction via Regioselective Enolization of Unsymmetrical Diketones with Tetrachlorosilane", *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4802-4805, (DOI: 10.1021/ol502269w), 査読有.
- (8) Ogasawara, M.; Tseng, Y.-Y.; Arae, S.; Morita, T.; Nakaya, T.; Wu, W.-Y.; Takahashi, T.; Kamikawa, K., "Phosphine-Olefin Ligands Based on a Planar-Chiral ( $\pi$ -Arene)chromium Scaffold: Design, Synthesis, and Application in Asymmetric Catalysis", *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9377-9384, (DOI: 10.1021/ja503060e), 査読有.
- (9) Shang, Y.; Tamai, M.; Ishii R.; Nagaoka, N.; Yoshida, Y.; Ogasawara, M.; Yang, J.; Tagawa, Y., "Hybrid Sponge Comprised of Galactosylated Chitosan and Hyaluronic Acid Mediates the Co-culture of Hepatocytes and Endothelial Cells", *J. Biosci. Bioeng.* **2014**, *117*, 99-106, (DOI: 10.1016/j.jbiosc.2013.06.015), 査読有.
- (10) Ogasawara, M.; Kotani, S.; Nakajima, H.; Furusho, H.; Miyasaka, M.; Shimoda, Y.; Wu, W.-Y.; Sugiura, M.; Takahashi, T.; Nakajima, M., "Atropisomeric Chiral Dienes in Asymmetric Catalysis:  $C_2$ -Symmetric (Z,Z)-2,3-Bis[1-(diphenylphosphinyl)ethylidene]tetralin as Highly Active Lewis-Base Organocatalyst", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13798-13802, (DOI: 10.1002/anie.201308112), 査読有.
- (11) Suzuki, N.; Inoue, T.; Asada, T.; Akebi, R.; Kobayashi, G.; Rikukawa, M.; Masuyama, Y.; Ogasawara, M.; Takahashi, T.; Thang, S., "Asymmetric Aldol Reaction on Water using an Organocatalyst Tethered on a Thermoresponsive Block Copolymer", *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 1493-1495, (DOI: 10.1246/cl.130711), 査読有.
- (12) Ogasawara, M.; Wu, W.-Y.; Arae, S.; Nakajima, K.; Takahashi, T., "Inter- versus Intraannular Ring-Closing Metathesis on Polyallylferrocenes: Five-Fold RCM within a Single Molecule", *Organometallics* **2013**, *32*, 6593-6598, (DOI: 10.1021/om400936b), 査読有.
- (13) Kotani, S.; Ito, M.; Nozaki, H.; Sugiura, M.; Ogasawara, M.; Nakajima, M., "Enantioselective Morita-Baylis-Hillman Reaction Catalyzed by a Chiral Phosphine Oxide", *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6430-6433, (DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.09.067), 査読有.
- (14) Ogasawara, M.; Arae, S.; Watanabe, S.; Subbarayan, V.; Sato, H.; Takahashi, T., "Synthesis and Characterization of Benzo[b]-phosphaferrocene Derivatives", *Organometallics* **2013**, *32*, 4997-5000, (DOI: 10.1021/om400496b), 査読有.
- (15) Ogasawara, M.; Arae, S.; Watanabe, S.; Nakajima, K.; Takahashi, T., "Kinetic Resolution of Planar-Chiral 1,2-Disubstituted Ferrocenes by Molybdenum-Catalyzed Asymmetric Intraannular Ring-Closing Metathesis", *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4151-4154, (DOI: 10.1002/chem.201300116), 査読有.
- (16) Ogasawara, M.; Suzuki, M.; Takahashi, T., "Preparation of  $C_2$ -Symmetric Allenes by Palladium-Catalyzed Double Nucleophilic Substitution on 3-Bromopenta-2,4-dienyl Acetate", *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5406-5410, (DOI: 10.1021/jo300511e), 査読有.
- (17) Ogasawara, M.; Wu, W.-Y.; Arae, S.; Watanabe, S.; Morita, T.; Takahashi, T.; Kamikawa, K., "Kinetic Resolution of Planar-Chiral ( $\eta^6$ -Arene)chromium Complexes by Molybdenum-Catalyzed Asymmetric Ring-Closing Metathesis", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2951-2955, (DOI: 10.1002/anie.201108292), 査読有.
- (18) Ogasawara, M.; Ge, Y.; Okada, A.; Takahashi, T., "Effects of Silyl Substituents on the Palladium-Catalyzed Asymmetric Synthesis of Axially Chiral (Allenylmethyl)silanes and Their  $S_E2'$  Chirality Transfer Reactions", *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1656-1663, (DOI: 10.1002/ejoc.201101634), 査読有.
- (19) 荒江 祥永・小笠原正道、「面不斉遷移金属錯体の触媒的不斉合成」、有機合成化学協会誌, **2012**, *70*, 593-605, (DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.70.593), 査読有.
- [学会発表] (計 6 4 件)
- (1) Ogasawara, M., "Design, Synthesis, and Application of Atropisomeric Chiral Dienes in Asymmetric Catalysis", The 8th Singapore International Chemical Conference (SICC8), Singapore, Singapore, December 14-17, 2014.
- (2) 小笠原正道、「均一系遷移金属触媒による

非中心不斉の立体制御」、オルガノメタリックセミナー「The Art of Catalysis Design」、触媒学会有機金属研究会、東京農工大学工学部グリーンホール（東京都・小金井市）、2014年11月25日。

(3) Ogasawara, M., "Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral Ferrocene-Fused 4-Pyridones and Their Application in Construction of Pyridine-Based Organocatalyst Library", Vietnam Malaysia International Chemical Conference, Hanoi, Vietnam, November 7-9, 2014.

(4) Ogasawara, M., "Development of Enantioselective Transformations on ( $\eta^6$ -Arene)chromium Templates by Molybdenum-Catalyzed Asymmetric Metathesis Reactions", The 18th Malaysian International Chemical Congress, Kuala Lumpur, Malaysia, November 3-5, 2014.

(5) Ogasawara, M., "Catalytic Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral Transition-Metal Complexes and Their Application in Organic Transformations", The 8th Asian European Symposium on Metal-Mediated Efficient Organic Synthesis (8th AES-MMEOS), Çeşme/Izmir, Turkey, September 7-10, 2014.

(6) Ogasawara, M., "Development of Catalytic Enantioselective Transformations Utilizing ( $\eta^6$ -Arene)chromium Templates and Chiral Molybdenum-Alkylidene Catalysts", 41st International Conference on Coordination Chemistry (ICCC-41), Singapore, Singapore, July 21-25, 2014.

(7) Ogasawara, M., "Catalytic Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral ( $\eta^6$ -Arene)chromium Complexes", The 247th ACS National Meeting, Dallas, TX, USA, March 16-20, 2014.

(8) Ogasawara, M., "Atropisomeric Chiral Dienes in Asymmetric Catalysis: Design, Synthesis, and Application of  $C_2$ -Symmetric (Z,Z)-1,2-Bis[1-(diphenylphosphino)ethylidene]cycloalkane Derivatives", International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2013 (C&FC 2013), Renmin University of China, Beijing, China, December 1-5, 2013.

(9) 小笠原正道、「新規不斉有機分子触媒ライブラリーの構築」、日本プロセス化学会 2013 ウインターシンポジウム、日本プロセス化学会、仙台市民会館（宮城県・仙台市）、2013年11月28-29日。

(10) Ogasawara, M., "Palladium-Catalyzed Asymmetric Synthesis of Axially Chiral Allenes and Application to Synthesis of Allenic Natural Products", The 48th Advances in Organic, Bioorganic and Pharmaceutical Chemistry (Liblice 2013), Harmony Hotel, Špindlerův Mlýn, Czech Republic, November 1-3, 2013.

(11) Ogasawara, M., "Catalytic Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral ( $\pi$ -Arene)chromium Complexes", The 4th UK/Japan Conference in Catalytic Asymmetric Synthesis, Sendai International Center, Sendai, Japan, April 18-21, 2013.

(12) Ogasawara, M., "Catalytic Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral Transition-Metal Complexes", The 245th ACS National Meeting, New Orleans, LA, USA, April 7-11, 2013.

(13) Ogasawara, M., "Catalytic Asymmetric Synthesis of Planar-Chiral Ferrocenes and Their Applications in Optically Active Metallocene-Polymers", The 3rd Molecular Materials Meeting (M3), Singapore, Singapore, January 14-16, 2013.

(14) Ogasawara, M., "Pd-Catalyzed Asymmetric Synthesis of Axially Chiral Allenes and Their Application in Organic Transformations", Visiting Lecturer of the Chemistry Research Promotion Center (Taiwan), National Science Council, Taipei, Taiwan, December 24-28, 2012.

(15) Ogasawara, M., "Helically Chiral Dienes in Asymmetric Catalysis:  $C_2$ -Symmetric (Z,Z)-1,2-Bis(1-diphenylphosphinoethylidene)cyclohexanes as Highly Active Lewis-Base Organocatalysts", The 1st Japan-USA Organocatalytic Symposium, Honolulu, HI, USA, December 15-18, 2012.

(16) Ogasawara, M., "Design and Synthesis of Phosphine-Olefin Ligands Having Planar-Chiral ( $\pi$ -Arene)chromium Framework and Application in Asymmetric Catalysis", Cambodian Malaysian Chemical Conference, Siem Reap, Cambodia, October 19-21, 2012.

(17) Ogasawara, M., "Helically Chiral Dienes in Asymmetric Catalysis: Design, Synthesis, and Application of 1,4-Bis(phosphino)-1,3-butadiene Derivatives Having  $C_2$ - $C_3$ -Fused Cyclic System", The 17th Malaysian Chemical Congress, Kuala Lumpur, Malaysia, October 15-17, 2012.

(18) Ogasawara, M., "Design and Synthesis of Phosphine-Olefin Ligands Having Planar-Chiral ( $\pi$ -Arene)chromium Framework and Application in Asymmetric Catalysis", Cambodian Malaysian Chemical Conference, Siem Reap, Cambodia, October 19-21, 2012.

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

小笠原 正道 (OGASAWARA MASAMICHI)  
北海道大学・触媒化学研究センター・准教授  
研究者番号：70301231

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし