

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 27 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860004

研究課題名(和文)アリル金属種の新規生成法とその利用

研究課題名(英文)Development of novel allylmetal generation method and its application

研究代表者

清水 洋平(Shimizu, Yohei)

東京大学・薬学研究科(研究院)・助教

研究者番号：60609816

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：同一分子内にアレン部位と窒素求核部位を有したアレニルアニリドを基質として用い、銅触媒を利用することで、インドール骨格の構築を伴うアリル銅の生成に成功し、生じたアリル銅が種々のカルボニル化合物に求核攻撃することを見出した。生物活性物質に広く存在するインドール骨格の構築とアリル銅の生成を一挙に行う事の出来る本手法は、従来のアリル金属種生成法にはない特徴を有しているといえる。
また、本反応はキラルなジホスフィンリガンドを用いることで、高いエナンチオ選択性にて生成物を与え、様々な光学活性2-(2-ヒドロキシエチル)インドールを得ることができる。

研究成果の概要(英文)：We developed a novel method to generate allylcopper species from an allenylanilide, which possesses both an allene moiety and an aniline moiety in one molecule. Cu(I) catalyst facilitates a generation of allylcopper species along with formation of indole structure. The generated allylcopper species can work as nucleophile to various carbonyl compounds including ketones. The reaction proceeded in enantioselective manner by utilizing a chiral diphosphine ligand. Thus the reaction produced chiral 2-(2-hydroxyethyl)indoles efficiently, whose scaffold is difficult to construct by other means.
The developed method is unique in simultaneous construction of indole structure and elongation of carbon scaffold.

研究分野：有機化学

キーワード：アリル銅 不斉触媒 インドール アレン アリル化

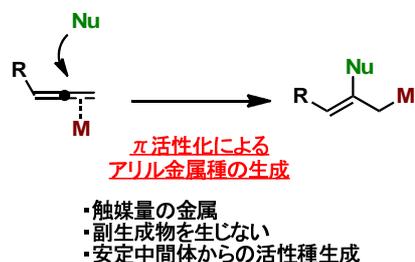
1. 研究開始当初の背景

化合物の基本骨格を構築する炭素-炭素結合の形成は合成化学の最も根幹をなしている反応のひとつである。近年カップリング反応やメタセシス反応、さらには C-H 活性化を基盤とした炭素-炭素結合形成反応が開発されるなど、多様な形式での骨格構築が可能となってきているが、古くから研究されている Grignard 反応を代表とした求核反応による炭素-炭素結合形成反応、いまなお重要な手法の一つである。古典的な求核剤であるアルキル金属種は様々な求電子剤と反応する一方で、その反応性の高さゆえに複雑化合物の合成に適用した場合に副反応を起こすケースも多く、制御が難しい。反応性の制御という観点からみるとアリル金属種を求核剤とした反応はプロトン性の水酸基存在下でも失活することなく反応を行えるなど魅力的な特徴を有し、不斉反応への適用も精力的に行われてきた(Foubelo *et al. Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774.)。しかしながら、比較的高い求核力を有する(基質一般性の広い)アリル金属種を生成しようとした場合ハロゲン化アリルと当量の金属を用いて Barbier 法で生成するか、アリルホウ素もしくはアリルシランからのトランスメタル化で活性種を生じる方法がほとんどであった。これらの手法は基質を事前にある程度活性な状態へと変換した上でアリル金属種を生成する必要があるため、必然的に当量の廃棄物を生じてしまうだけでなく、基質の事前調整が困難である場合も少なくない。このような点をかんがみると、**活性な前駆体を調整することなく、系中で求核的アリル金属種を生成できる新規手法**は複雑化合物の合成を目指す際に効率的かつ有用な武器になると考えられた。

2. 研究の目的

様々な求核剤による不飽和結合への付加を起点としてアリル金属種を生成することができれば、単純なユニットから複雑な生成物を 1 工程で合成できると期待される。この点を解決するアプローチの一つとして、**窒素求核剤を起点とする系中でのアリル金属種の生成及びその利用**を研究目的とした。金属触媒がオレフィンやアルキンの π 結合を活性化することで酸素原子や窒素原子の攻撃を促進し、炭素-ヘテロ原子結合が形成される反応は広く研究が進められているが、そこから生じる金属種の利用はカップリング反応や酸化的トラップによる場合が多く求核的な炭素-炭素結合形成に利用された例は少ない。アリル金属種は比較的高い求核性が高いため、 π 結合活性化によって生成できれば求核的な炭素-炭素結合形成につながると期待される。上記の考えに基づき、我々はすでにアルコールによるアレンへの求核付加を起点としたアリル金属種の生成、続くアルデヒドへの求核付加反応の開発に成功していた。 **π 結合活性化によるアリル金属種の生成**という点で

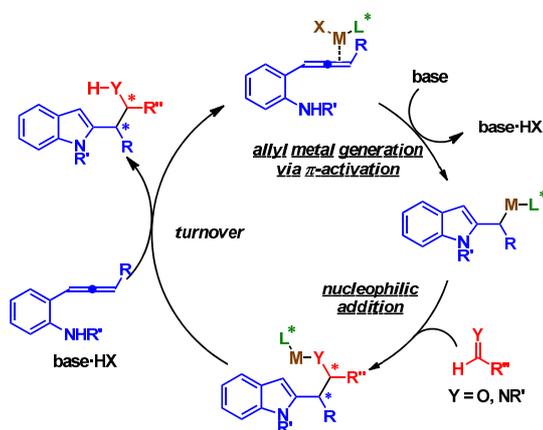
は目的を達していたものの、いまだ基質が分子内にアルコールとアレン部位を有する化合物に限られている点、系中で塩基性の高いアルコキシドの生成が必要である点に複雑化合物への適用には高い障壁が存在していた。いずれの問題も、アリル金属種生成の段階であるアルコールのアレンへの求核攻撃が速やかに進まないためであると考えられた。一方でアミン類はアルコールと比較して中性条件下でも高い求核性を示すことから、これを求核剤として用いることができればより穏和な条件下で π 結合への求核攻撃が進行しアリル金属種が生成できると考えた。以上の考えのもと、本研究課題においては π 結合活性化によるアリル金属種の生成を、さらに一般的かつ利用価値の高い反応にするため、窒素求核剤を起点とした反応の開発を目標の中心として研究を推進することとした。



3. 研究の方法

(1) アレニルアニリドを基質とした、インドール骨格の構築を伴うアリル銅の生成とその利用

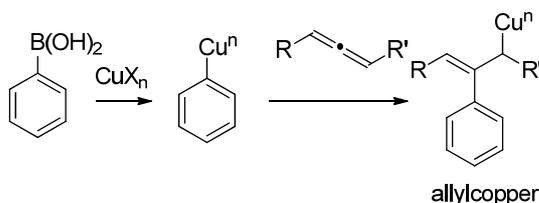
同一分子内に窒素求核部位とアレン部位を有するモデル基質を用いて、窒素によるアレンへの求核攻撃を起点としたアリル金属種の生成を確立する。本反応の鍵は π 結合の活性化能が高く、生じた炭素-金属結合が求核性を有するという 2 つの性質を実現する金属触媒を見出す点である。初期スクリーニングではアルコールを起点とした反応を参考に、1 価銅を中心的に検討を行うほか、インジウムやロジウム、ルテニウムなどのアリル金属種が求核性を有することが知られている金属についても検討を行った。本反応系では立体制御の鍵は配位子が担うと考えられ



たため、反応性と立体制御を両立する配位子の検討を詳細に行った。

(2) アリールボロン酸とアレンを基質としたアリル銅生成方法の開発

酸素求核剤、窒素求核剤に続き、炭素求核剤を起点としたアリル銅の生成を確立するため、炭素求核剤としてアリールボロン酸を選択した。アリールボロン酸から銅触媒へのトランスメタル化で生じるアリル銅が、アレンに求核付加することによってアリル銅が生成すると考えられた。そこで、トランスメタル化を促進する添加剤の検討や、アレンへの求核付加を促進する銅のリガンドの検討を詳細に行った。



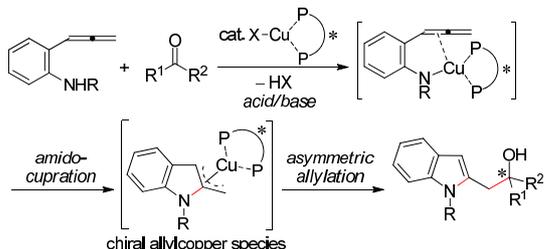
4. 研究成果

(1) インドール骨格の構築を伴うアリル銅生成

まず、分子内にアレン部位と窒素求核部位を有するアレニルアニリドを合成した。多くの基質は、アレニルスズ化合物とハロゲン化アリールとの Stille カップリング反応によって合成可能であった。

合成した基質を用いて、環化反応を伴うアリル金属生成の検討を開始した。初期検討では種々の銅触媒と配位子のスクリーニングを行った結果、メシチル銅と Ph-BPE の組み合わせが最適であり、高い収率・高いエナンチオ選択性で目的物を与えた。本反応は N 上の置換基の影響により、収率やエナンチオ選択性が変化した。最終的にメトキシカルボニル基が最適であることを見出した。

最適化した条件を用いて適用可能な基質の範囲を探索したところ、インドール骨格上に電子供与基、電子求引基など様々な置換基を有するアレニルアニリドに適用可能であり、いずれも高い収率・高いエナンチオ選択性にて反応が進行した。求電子剤としては各種芳香族アルデヒドと良好に反応が進行した。特に、無保護のアルコールを有するアルデヒドを求電子剤として用いた場合にも問題なく反応が進行したことは特筆すべき点

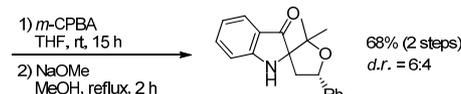


である。通常の有機金属試薬は高い塩基性を有しているため、アルコール存在下では有機

金属試薬のプロトン化が優先してしまい、望みとする炭素-炭素結合形成反応は進行しないが、今回開発した反応はアルコール存在下でも炭素-炭素結合形成反応が優先して進行している。これは系中で生じたアリル銅がソフトな性質を有するために、ハードな性質を有するプロトンとは反応しづらく、よりソフトな性質を有するカルボニル炭素との反応が進行したものと考えられる。

脂肪族アルデヒドやケトンを求電子剤とした場合には反応性の低下がみられたが、添加剤の検討を詳細に行った結果、Mg(*i*OPr)₂の添加が効果的であることを見出した。現在のところ Mg(*i*OPr)₂が果たしている役割は明らかになっていないものの、初期的なエネルギー計算の結果を踏まえると、Mg(*i*OPr)₂はアリル銅が生じている活性種に配位することで、望みの異性体を安定化しているのではないかと考えられる。

得られた生成物は簡単な3段階の変換反応を行う事によって、スピロ環構造を有したユニークなオキシインドールへと導くことができた。



本反応は生物活性物質に広くみられるインドール骨格の構築と、求核的アリル銅の生成を一挙に行える点で、従来のアリル金属生成法とは一線を画する手法である。

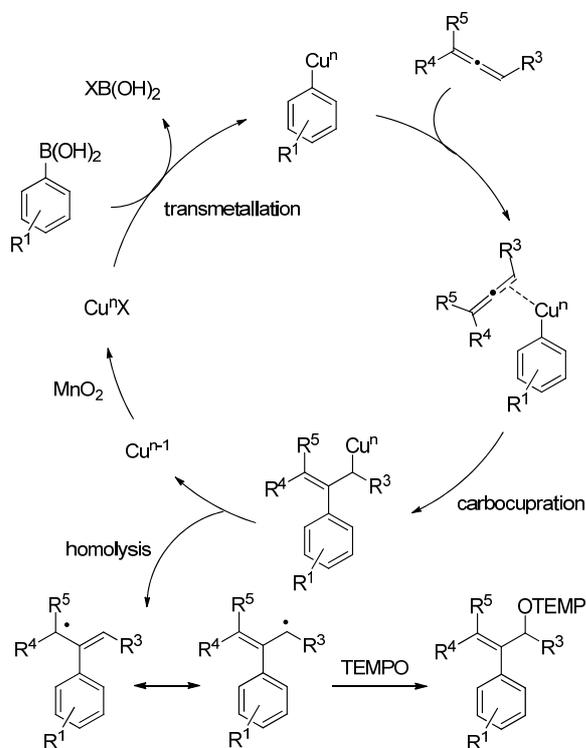
(2) アレンを基質とした位置選択的オキシアリル化反応

上述の反応や、我々のこれまでの研究ではヘテロ原子を求核剤として、アレンからアリル銅の生成を行い、炭素求電子剤への付加を行う事で、炭素鎖の伸長を行いながらヘテロ官能基の導入を達成してきた。この反応形式とは逆に、炭素求核剤を利用してアリル銅の生成を行い、生じたアリル銅と求電子的なヘテロ官能基を反応させることができれば、構築可能な構造を多様化できると考えられた。酸素官能基は様々な生物活性物質に含まれているため、まずは酸素求電子剤の利用を目指し、オキシアリル化反応の開発を行う事とした。

フェニルボロン酸をプレ求核剤、1,2-フェニルブタジエンをアリル銅前駆体として用い、アレンのオキシアリル化反応の検討を開始した。酸素求電子剤として *t*-ブチルパーオキシドやオキサジリジンをを用いた際には目的とする反応が進行しなかったが、空気条件下に反応を行うとアレンにフェニル基と酸素官能基が導入された生成物が確認された。さらなる検討の結果 TEMPO をトラップ剤

として用いると良好な収率で目的物が得られた。詳細な検討の結果、銅触媒としては $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ と *t*-BuBox の組み合わせが最適であり、酸化剤としては TEMPO と MnO_2 を組み合わせた系が最も高い収率でオキシアリール化体を与えた。一般に、アレンのオキシアリール化反応においては酸素官能基が導入される位置選択性の制御と E/Z 幾何異性の制御が困難であるが、本反応系においてはいずれも高い選択性で制御が可能であった。最適条件における基質適用範囲は広く、様々なアリール置換アレンやアリールポロン酸を用いることができ、いずれも高収率・高選択的に反応が進行した。

簡単な機構解析を行った結果、本反応ではアリール銅がアレンと反応してアリール銅が生じたのちに、銅-炭素結合が開裂することでラジカルが発生していることが示唆された。



本反応はアレンを用いたオキシアリール化において高い位置・立体選択性を達成した数少ない例である。また、系中で生じたアリール銅からラジカルが生じるという点で、興味深い反応性を示しており、この活性種を利用した新たな反応の開発につながると期待される。

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 5 件)

全て査読有

“Design and synthesis of biotin analogues reversibly binding with streptavidin”

Yamamoto T.; Aoki K.; Sugiyama A.; Doi

H.; Kodama T.; Shimizu Y.*; Kanai M.*
Chem. Asian. J. **2015**, *10*, 1071-1078. DOI: 10.1002/asia.201500120

“Copper-Catalyzed Regio- and Stereoselective Intermolecular Three-Component Oxyarylation of Allenes”
Itoh T.; Shimizu Y.*; Kanai M.*

Org. Lett. **2014**, *16*, 2736-2739. DOI: 10.1021/ol501022d

“A Catalytic C-C Bond-Formation with Minimal Use of Protecting Groups: Construction of Functionalized Isotetronic Acid Derivatives”

Shimizu Y.*; Yasuda K.; Kanai M.*
HETEROCYCLES **2014**, *88*, 919-927. DOI: 10.3987/COM-13-S(S)81

“Catalytic enantioselective synthesis of 2-(2-hydroxyethyl)indole scaffolds via consecutive intramolecular amido-cupration of allenes and asymmetric addition of carbonyl compounds”

Chikkade P. K.; Shimizu Y.; Kanai M.*
Chem. Sci. **2014**, *5*, 1585-1590.

DOI: 10.1039/C3SC52803K

“Catalytic Anomeric Aminoalkynylation of Unprotected Aldoses”

Kimura, Y.; Ito, S.; Shimizu, Y.; Kanai, M.*
Org. Lett. **2013**, *15*, 4130-4133.

DOI: 10.1021/ol401810b

〔学会発表〕(計 21 件)

Taisuke Itoh, Yohei Shimizu, Motomu Kanai

Copper-Catalyzed Regio- and Stereoselective Intermolecular Three-Component Oxyarylation of Allenes
XXVI International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC2014)

2014年7月13~18日

Roynet Sapporo (北海道)

Yohei Shimizu, Taisuke Itoh, Motomu Kanai

Copper-Catalyzed Regio- and Stereoselective Intermolecular Three-Component Oxyarylation of Allenes
the 19th International Symposium on Homogeneous Catalysis

2014年7月6~11日

オタワ(カナダ)

伊藤太亮、清水洋平、金井求
銅触媒を用いたアレンの位置選択的な分子間オキシアリール化反応の開発
第105回有機合成シンポジウム

2014年6月10~11日

東工大大岡山キャンパス(東京都)

Yohei Shimizu, Prasanna Kumara Chikkade, Junya Kawai, Motomu Kanai

In situ Catalytic Generation of Allyl Copper Species and its Direct Use for Asymmetric Allylation

The 8th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-8)

2013年11月25～28日

Grand Cube Osaka (大阪府)

Yohei Shimizu, Prasanna Kumara Chikkade, Junya Kawai, Motomu Kanai

In situ Catalytic Generation of Allyl Copper Species and its Direct Use for Asymmetric Allylation

Frontiers in Chemistry, Armenia

2013年8月25～29日

エレバン (アルメニア)

清水洋平、施世良、Prasanna Kumara Chikkade、魏曉峰、川井準也、金井求

プロトン性官能基存在下における一価銅を利用した C-C 結合形成反応

第11回次世代を担う有機化学シンポジウム

2013年5月24～25日

日本薬学会会長井記念ホール(東京都)

他 15 件

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

清水 洋平 (SHIMIZU YOHEI)

東京大学・大学院薬学系研究科・助教

研究者番号：60609816

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：