

16. 触媒的炭素－水素結合官能基化を基盤とする複素環合成

稲本 浄文

Key words: パラジウム, 炭素－水素結合官能基化,
閉環反応, 複素環化合物, 非対称化

*東北大学 大学院薬学研究科
分子変換化学分野

緒言

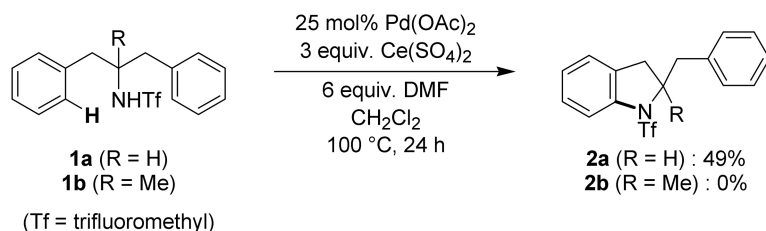
炭素原子およびヘテロ原子（例えば窒素，酸素，硫黄原子など）より構成される環式化合物，いわゆる「複素環化合物」は，多くの合成医薬品，生理活性天然物，機能性材料の母核として存在する，重要な化合物群である．しかしながら，既存の複素環合成手法には，実用的に用いることが困難なものが多数あり，より安価かつ短工程で行える，望む位置に望む官能基を有する複素環の選択的合成法の開発は，今なお切望されているのが現状である．著者はこれまで，化学的に不活性な炭素－水素結合 (C-H) の遷移金属触媒による直接的切断（活性化）と続く官能基化，いわゆる「触媒的 C-H 官能基化」に関する研究を進めてきた．特に，これを利用した炭素－ヘテロ原子結合形成反応を分子内プロセス（閉環反応）に適用した，新規かつ効率的な複素環構築法を開発を系統的に行い，成果を挙げてきた¹⁾．本研究では，これまでの研究の応用展開として，不斉配位子の使用による「非対称化 (desymmetrization)」を経由した不斉閉環反応を計画した．これにより，例えば生理活性化合物の母核として数多く存在する，第4級不斉炭素を有するインドリン類やジヒドロベンゾフラン類の合成が可能となる．遷移金属触媒 C-H 官能基化において高いジアステレオ・エナンチオ選択性を実現した報告例はこれまで非常に少なく，その実現の意義は極めて大きい．本研究に関するこれまでの成果を以下に報告する．

方法、結果および考察

1. インドリン骨格構築における予備的検討

化合物 **1a** をモデル基質に選択し，はじめに，分子内 C-H アミノ化反応によるインドリン **2a** 形成の可能性を確かめるべく，不斉配位子を添加せずに閉環反応を試みた (Scheme 1)．Yu らの類似の反応に関する報告²⁾ を参考に，パラジウム触媒として Pd(OAc)₂，再酸化剤として Ce(SO₄)₂，さらに添加剤として DMF (*N,N*-dimethylformamide) を用いて **1a** の閉環反応を行ったところ，閉環体であるインドリン **2a** が実際に得られることが判明した (25 mol% のパラジウム触媒で収率 49%)．しかしながら，種々反応条件（パラジウム触媒，再酸化剤，添加剤，溶媒）についてのスクリーニングを行ったものの，これ以上の触媒効率の改善はみられなかった．また，第4級不斉炭素構築の基質となる **1b** の反応からは，様々な反応条件を適用したものの，目的生成物 **2b** は得られなかった (Scheme 1)．

*現所属：武庫川女子大学 薬学部

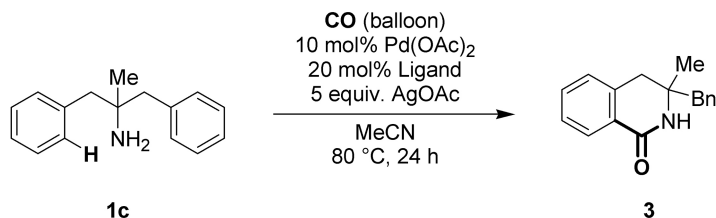


Scheme 1. Pd-catalyzed intramolecular C-H amination for indoline synthesis.

2. 一酸化炭素 (CO) 挿入を経由する C-H 閉環反応

著者はごく最近、ルテニウム触媒を用いることで、2-アリールフェノール類に対する CO 挿入を介した C-H 閉環プロセスにより、ジベンゾピラノン骨格が効率的に構築できることを見出していた³⁾。その研究の過程で、先に示したインドリン合成の基質と類似の化合物 **1c** においても、低収率ながら CO 挿入による C-H カルボニル化-閉環プロセスが進行することが明らかとなった。触媒としてはパラジウムが適しており、10 mol% の Pd(OAc)₂ とともに、5 等量の AgOAc を再酸化剤として使い、MeCN 溶媒中、80 °C で反応を行ったところ、17% と低収率ながら目的とする化合物 **3** が生成した (Table 1, Entry 1)。不斉反応への展開も視野に、続いて様々な配位子の検討を行ったところ、(S)-BINOL (1,1'-bi-2-naphthol) を用いた時のみ収率が向上し、中程度の収率ながら生成物 **3** が得られた (Table 1, Entry 7)。

Table 1. Pd-catalyzed carbonylative C-H cyclization



Entry	Ligand ^a	Yield (%) ^b
1	none	17
2	di- <i>tert</i> -butyl L-(+)-tartarate	17
3	Boc-Val-OH	14
4	Boc-Leu-OH (monohydrate)	10
5	(S)-BINAP	6
6	(S)-tol-BINAP	4
7	(S)-BINOL	44

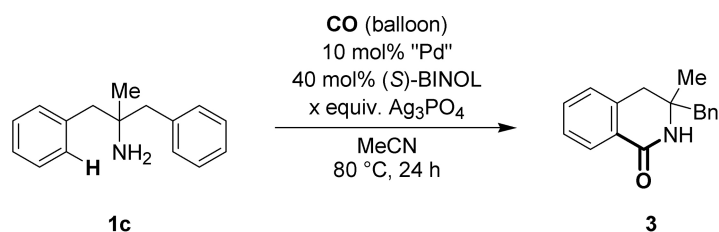
^a Val = valine, Leu = leucine, BINAP = 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl, BINOL = 1,1'-bi-2-naphthol.

^b Determined by ¹H-NMR analysis.

さらなる反応効率の改善を目指し、再酸化剤である銀塩のスクリーニングを行ったところ、それまで用いていた AgOAc に変えて Ag₃PO₄ を用いることで収率が大幅に上昇した (Table 2, Entry 1 vs. Table 1, Entry 7)。再酸化剤の等量の変化は収率に大きな影響を与えなかったが (Table 2, Entry 1 vs. Entries 2-4)、パラジウムソースとして

Pd(OTf)₂ (Tf = trifluoromethyl) を使用することで、より円滑に反応が進行することが明らかとなった (Table 2, Entry 7).

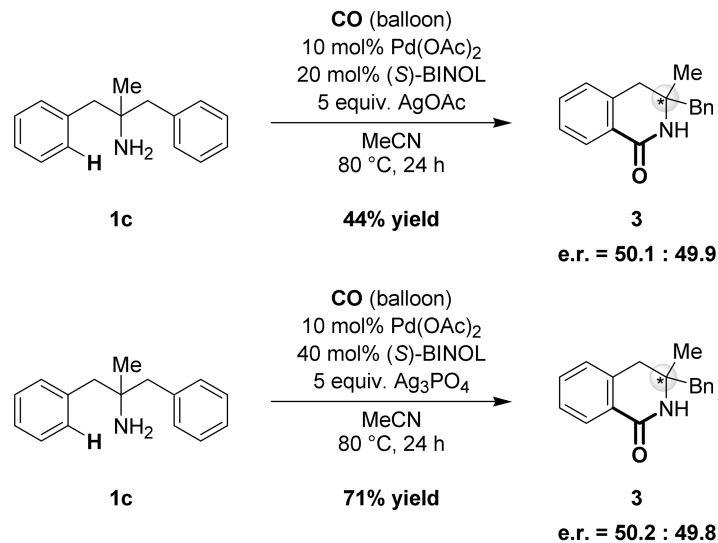
Table 2. Screening of Ag and Pd in carbonylative C–H cyclization



Entry	"Pd"	x (equiv.)	Yield (%) ^a
1	Pd(OAc) ₂	5	71
2	Pd(OAc) ₂	4	74
3	Pd(OAc) ₂	3	69
4	Pd(OAc) ₂	2	66
5	PdI ₂	5	9
6	Pd(OCOCF ₃) ₂	5	67
7	Pd(OTf) ₂	5	81

^a Determined by ¹H-NMR analysis.

(S)-BINOL を配位子とし、「パラジウム–銀」という組み合わせを触媒系に用いることで、化合物 **1c** の C–H カルボニル化–閉環反応が円滑に進行することが明らかとなったので、当初の目的であった非対称化によるエナンチオ選択的反応が進行しているかを液体クロマトグラフィーにより確認した。しかしながら、生成物はラセミ体であることが判明した (Scheme 2).



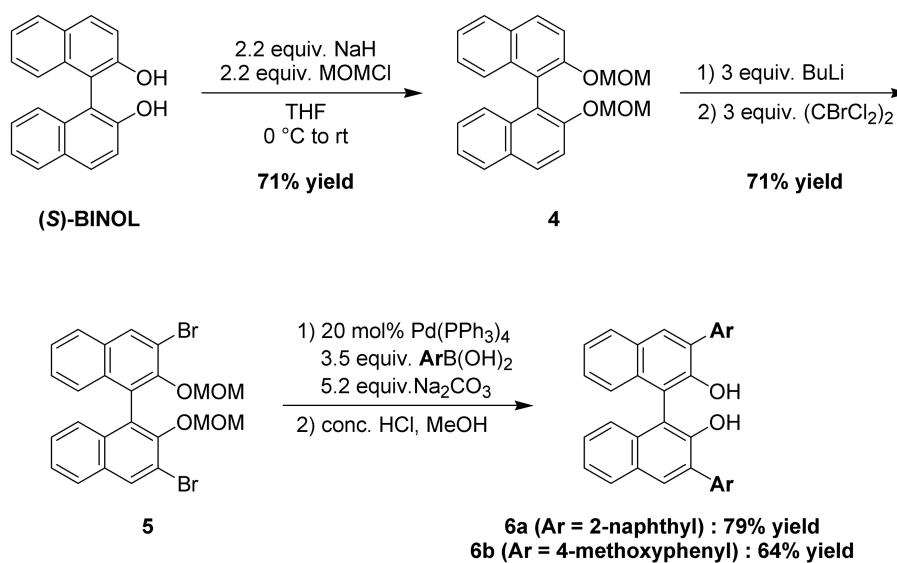
E.r. (enantiomeric ratio) was determined by HPLC (chiralcel OJ-H column, hexane/*i*PrOH = 96/4).

Scheme 2. Determination of enantiomeric ratio.

3. 不斉収率向上を目的とする置換バイノール化合物の合成とその適用

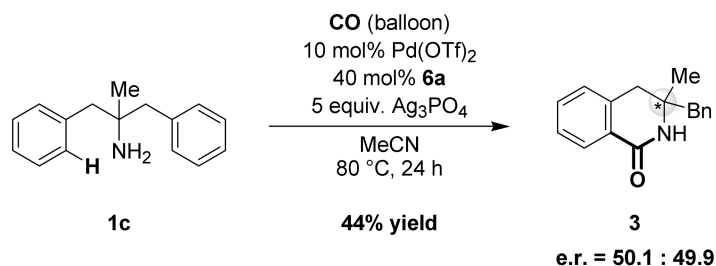
上述のように、(S)-BINOL を配位子として選択することで、高収率で目的とする閉環体が得られることが判明したものの、エナンチオ選択性は全く観察されなかった。そこで、不斉反応の実現のため、置換基を有する BINOL 誘導体を種々合成し、その活性の評価を行うことにした。

(S)-BINOL に対してヒドロキシ基の MOM (methoxymethyl) 化を行い **4** とし、続いてオルト位でのリチオ化と臭素化により誘導体 **5** を得た。これに対して Suzuki-Miyaura カップリングにより 2-naphthyl 基および 4-methoxyphenyl 基を導入し、その後脱 MOM 化を行うことでバイノール化合物 **6a** および **6b** を合成した (Scheme 3)。



Scheme 3. Synthesis of substituted BINOL derivatives **6a** and **6b**.

合成したバイノール誘導体のうち、**6a** を配位子として用いた閉環反応を試みた (Scheme 4). しかしながら、(*S*)-BINOL を用いた時に比べて収率が低下し、また生成物はラセミ体であった.



E.r. (enantiomeric ratio) was determined by HPLC (chiralcel OJ-H column, hexane/*i*-PrOH = 96/4).

Scheme 4. Reaction using ligand **6a**.

以上示したように、C-H カルボニル化-閉環プロセスが円滑に進行する条件を見出すことはできたものの、不斉反応への展開ははまだ実現できていない。今後、バイノール誘導体に加え、広範な不斉配位子の活性評価を行い、その実現を目指したい。

最後に、本研究にご支援を賜りました上原記念生命科学財団に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Inamoto, K. : Synthesis of heterocyclic compounds through palladium-catalyzed C-H cyclization processes. *Chem. Pharm. Bull.*, **61** : 987-996, 2013.
- 2) Mei, T.-S., Wang, X. & Yu, J.-Q. : Pd(II)-catalyzed amination of C-H bonds using single-electron or two-electron oxidants. *J. Am. Chem. Soc.*, **131** : 10806-10807, 2009.
- 3) Inamoto, K., Kadokawa, J. & Kondo, Y. : Ruthenium-catalyzed carbonylative C-H cyclization of 2-arylphenols: a novel synthetic route to 6*H*-dibenzo[*b,d*]pyran-6-ones. *Org. Lett.*, **15** : 3962-3965, 2013.