

# パラジウム(0)触媒を用いた不斉ナザロフ型環化反応

## Palladium(0)-catalyzed Enantioselective Nazarov-type Cyclization

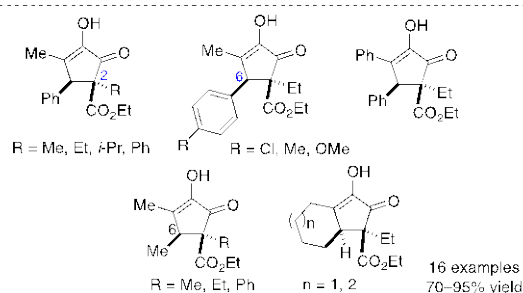
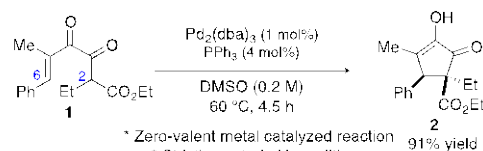
東京工業大学 北村 圭  
派遣期間 2013年9月30日～2015年3月31日  
研究機関 Department of Chemistry, University of Hawaii at Manoa  
Honolulu, HI 96822-2275, United States  
研究指導者 Prof. Marcus A. Tius

The Nazarov cyclization is an attractive process that converts divinyl ketones to cyclopentenone derivatives through  $4\pi$  electron conrotatory process. The five membered carbocycles are common structural motifs in natural products or other biologically active compounds. However, the reactions generally require a stoichiometric amount of acid or harsh conditions. In this study, palladium(0)-catalyzed Nazarov-type cyclization of the polarized diketoesters is described. This is the first example promoted by zero-valent metal under strictly neutral conditions that allows smooth cyclization of a wide range of substrates. In the asymmetric case, the TADDOL-derived phosphoramidites were quite privileged to afford enantioenriched cyclopentenones as single diastereoisomers in high yield that incorporate two contiguous asymmetric centers, one of which is an all-carbon atom quaternary stereocenter. Especially, the ligand having 2-pyridyl and phenyl groups in the amine moiety led to excellent enantioselectivity, up to 98:2 er.

### 研究目的

ナザロフ反応はカチオン性  $4\pi$  電子環状反応の一つであり、同旋的環化を経てシクロペンテノン誘導体を与える。本反応は生理活性天然物や医薬品等に見られる炭素五員環の形成に有用な手法であるが、多くの場合、過剰量の強力な酸や長時間の加熱を必要とし、より温和な条件で進行するナザロフ反応の開発が求められていた。これに対し当グループでは本反応における基質の反応点同士の潜在極性に着目し、高度に分極した反応性の高い基質の設計に取り組んできた。例えばジケトエステル **1** に対し酸・塩基複合型チオウレア触媒を用いる条件に付すと室温下、目的とする環化反応が進行し、対応する生成物が単一のジアステレオマーとして、かつ高いエナンチオ選択性で得られたと報告している。しかし反応の一般性に乏しく C6 位に芳香族性置換基を有する基質に限られた。さらに生成物自身が触媒に配位するため反応の完結に長時間を要し、触媒系の改善を必要としていた。

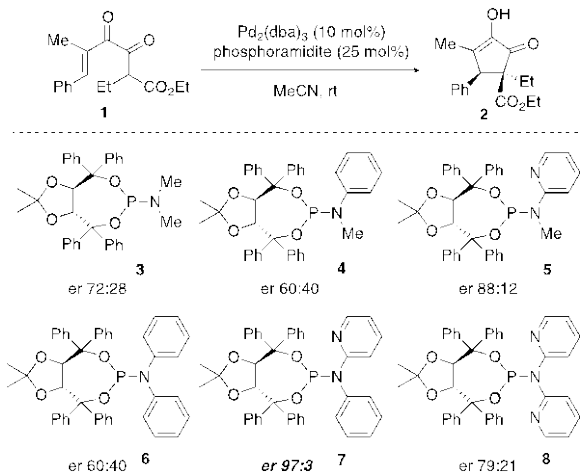
最近、このジケトエステル **1** に対しパラジウム(0)触媒を用いる条件でも環化反応が進行することを見出していた。本反応は従来とは異なり中性条件下で進行し、脂肪族性置換基を有する基質でも速やかに収率よく進行した。そこで本研究ではこのパラジウム(0)触媒を用いたナザロフ型反応の不斉合成への展開および反応機構の解明を目的とした。



Scheme 1. Palladium(0)-catalyzed Nazarov-type cyclization.

## 研究経過

まず反応基質 **1** に対し光学活性配位子の検討を行った。市販の BINAP や SEGPHOS を始めとするジホスフィン配位子を用いた場合、生成物 **2** の鏡像体過剰率はわずか 25% ee 程度にとどまった。また反応性にも乏しく反応の完結に数日から数週間を要した。続いて (*R*)-ピナフトールから誘導したホスホロアミダイトを用いたところ選択性はわずかに向上した。反応性は比較的高く数時間で反応が完結した。さらに不斉配位子を探索したところタドル由来のホスホロアミダイト **3** の場合に生成物が 72:28 er の鏡像体比で得られた。続いて配位子のアミン部位の検討を行った。メチル基の 1 つをフェニル基に置き換えた配位子 **4** の場合、選択性は 60:40 er にとどまったが、2-ピリジル基を有する配位子 **5** を用いた際 88:12 er に向上した。そこで不斉誘起にはピリジル基が極めて有効であると想定し、残るもう一方の置換基の検討を行った。結果的に、2-ピリジル基とフェニル基を有する配位子 **7** を用いた際に 97:3 er の高い選択性で生成物を得ることに成功した。なお、2-ピリジル基およびフェニル基をそれぞれ二つずつ有する配位子 (**6** および **8**) を用いた場合、選択性は低下した。



Scheme 2. TADDOL-derived phosphoramidites.

一方、配位子 **7** の位置異性体である 3-ピリジル基と 4-ピリジル基をもつ配位子 (**9** および **10**) を用いた場合、選択性はいずれも 20% ee 程度にとどまり、ジフェニルアミンから誘導した配位子 **6** と選択性がほぼ同じであった。

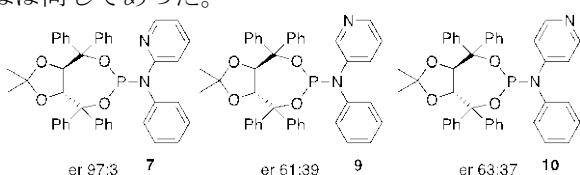
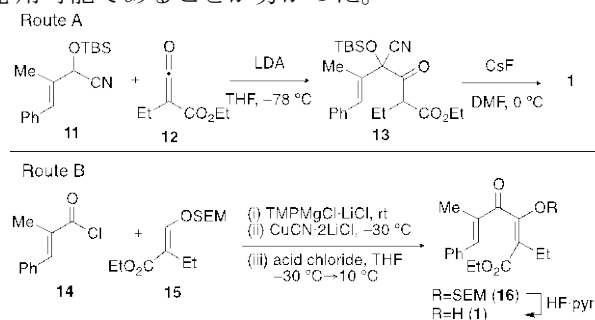


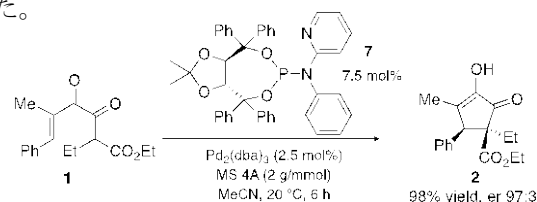
Figure 1. Effect of 2-pyridyl group on ligand.

これまで当グループでは、反応基質であるジケトエステル **1** を次のようにして合成してきた。すなわちシアノヒドリン **11** から発生するカルボアニオンのケテン **12** に対する付加反応を経由するものである。しかし各フラグメントの調製に多段階を要し、またケテンの取扱い上の難点から生成物の収率に再現性が得られなかった (Route A)。そこでより簡便な合成法を検討したところ Knochel らにより開発された方法を応用することができた。まずアクリル酸エステル **15** を位置選択的にメタル化し、続く酸塩化物 **14** への求核付加反応を経てジエノン **16** を高収率で得た。続いて HF・ピリジンを用いて保護基を除去し、上述と同じジケトエステルを合成した (Route B)。なお本手法は後述する誘導体の合成においても広く応用可能であることが分かった。



Scheme 3. Preparation of starting material.

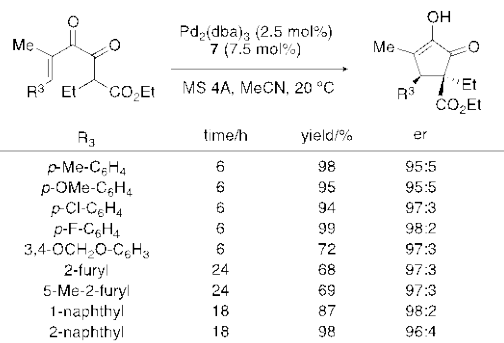
続いてホスホロアミダイト **7** を用いて反応条件の最適化を行った。溶媒検討の結果、アセトニトリルを用いた場合収率、選択性ともに良好であった。一方、他のニトリル系溶媒および反応系中に水を添加した際には選択性が低下した。触媒量を減らすと反応速度が顕著に低下したが、系中に活性化したモレキュラーシーブス 4A を添加するとわずか 2.5 mol% の触媒量で室温下、反応は 6 時間で完結した。さらに生成物の鏡像体比を損なうことなく高収率で得られた。



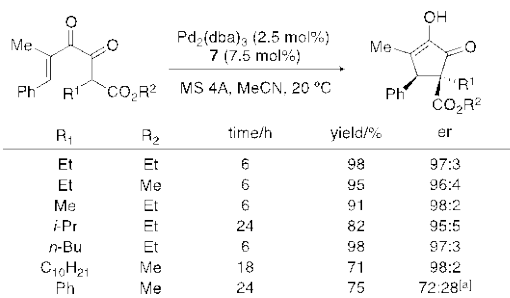
Scheme 4. Optimized conditions.

続いて反応の基質一般性の検討を行った。まず C6 位の芳香族性置換基の検討を行った。電子供与性および電子求引性置換基を有するジケトエステルの環化反応において上述の最適条件下、問題なく進行した。さらにフリル基およびナフチル基を有する基質の場合、反応の完結に比較的長時間を要したが収

率および生成物の鏡像体過剰率はいずれも良好であった。C6位に脂肪族性置換基を有する基質に対しても同様に環化反応の検討を行った。ただし芳香族性置換基の場合とは異なり、反応性に乏しくR<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>が立体的にかさ高くなるほど反応の完結に長時間を要した。比較的多くの触媒量を必要としたものの良好な収率で生成物を与え、その鏡像体比も満足いくものがあった。環状構造を有する化合物の環化反応について検討したところ、六および七員環の縮環したシクロペンテンオンが高い光学純度で得られた。一方、基質の置換基R<sup>4</sup>には制限があった。例えばエチル基の場合、反応性の低下とともに鏡像体比の低下が認められ、フェニル基の際には顕著に低下した。アルコキシ基を有する生成物は、ほぼラセミ体として得られた。なお本反応はPd(II)触媒下においてほとんど進行しないことが分かった。一方、Ni(COD)<sub>2</sub>触媒を用いる条件に付すと反応は進行したものの、生成物はラセミ体として得られた。

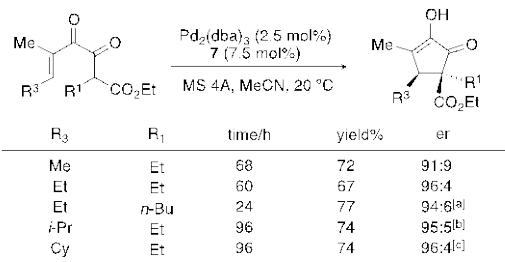


Scheme 5. Substrate scope.



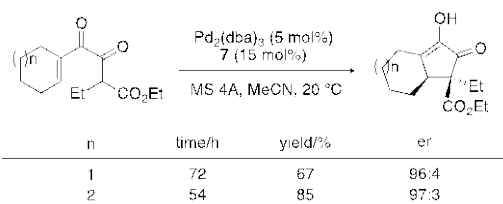
[a] Using ligand **3** the e.r. of product was 82:18 (91% yield). With ligand **5**, the e.r. of product was 90:10 (77% yield).

Scheme 6. Substrate scope.

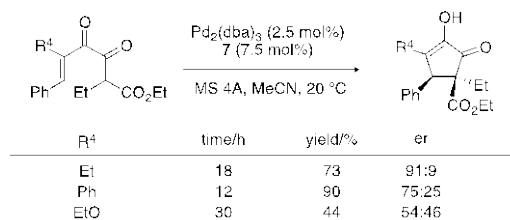


[a] 5 mol % of Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> and 15 mol % **7** were used. [b] 15 mol % of Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> and 49 mol % **7** were used. [c] 20 mol % of Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> and 50 mol % **7** were used.

Scheme 7. Substrate scope.



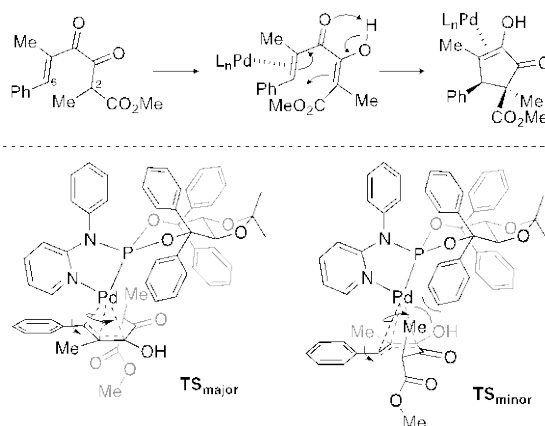
Scheme 8. Substrate scope.



Scheme 9. Substrate scope.

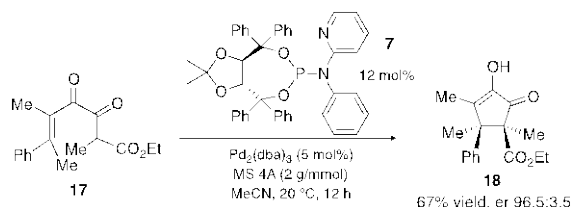
本ナザロフ型環化反応の推定機構を以下に示す。まずパラジウム(0)触媒が二重結合部分に配位し、続くケト-エノール互変異性化および協奏的なプロトン移動を経て新たな炭素-炭素結合が形成され、シクロペンテンオン誘導体を与えるというものである。

不斉誘起におけるメカニズムの考察はDFT計算(B3LYP/6-311+G(d,p))により行った。以下に示す遷移状態の図のようにパラジウム触媒が反応基質上の二つのエナンチオ面的一方に位置し、配位子のリン原子および窒素原子が金属パラジウム上に配位していることが分かる。これは上述した配位子の近接するピリジン窒素原子が不斉誘起に有効であることを示している。マイナー成分では金属配位子がメジャー成分のエナンチオ面とは反対側に占めるが、新しい結合を形成する際に反応基質のC2位のメチル基とタドル配位子上のフェニル基との間で立体反発が生じることが分かった。なお遷移状態における両エナンチオマー間には3.2 kcal/molのエネルギー差が見られた。



Scheme 10. Reaction pathway and asymmetric induction.

さらに本反応を展開し二つの連続する全炭素不斉四級炭素の立体選択的な構築を試みた。すなわち、あらかじめ二重結合部分の幾何配置を制御したジケトエステル **17** を合成し、これまでと同様にホスホロアミダイト配位子 **7** を用いる最適反応条件に付したところ生成物 **18** を高エナンチオ選択的 (er 96.5:3.5) に、かつ単一のジアステレオマーとして得ることに成功した。



Scheme 11. Vicinal all-carbon-atom quaternary stereocenters.

## 考察

本研究ではパラジウム(0)触媒による高エナンチオ選択的なナザロフ型環化反応の開発研究を行った。酒石酸由来の(-)-タドールを不斉源とし 2-フェニルアミノピリジンから誘導したホスホロアミダイト配位子を用いると光学純度の高いシクロペンテノン誘導体を単一のジアステレオマーとして与えることを見出した。また反応系中に活性化モレキュラーシーブス **4A** を添加すると反応は速やかに進行し、高い収率で生成物を与えることを見出した。本手法は、連続する第四級不斉炭素の構築にも応用可能であることが分かった。さらに計算化学的手法を用いた本反応機構の解明およびホスホロアミダイト配位子のもたらす不斉誘起のメカニズムについて新たな知見を得ることができた。

## 研究の発表

口頭発表

1. [Kei Kitamura](#), Naoyuki Shimada, Craig Stewart, Marcus A. Tius, Palladium(0)-catalyzed asymmetric Nazarov-type cyclization, 248<sup>th</sup> ACS Meeting & Exposition, San Francisco, CA, USA, Aug. 2014.
2. [北村 圭](#), 嶋田修之, Craig Stewart, Marcus A. Tius, Enantioselective palladium(0)-catalyzed Nazarov-type cyclization, 日本化学会第 95 春季年会, 日本大学船橋キャンパス, 2015 年 3 月.

誌上発表

1. [Kei Kitamura](#), Naoyuki Shimada, Craig Stewart, Tülay A. Ateşin, Abdurrahman C. Atesin, Marcus A. Tius, Enantioselective palladium(0)-catalyzed Nazarov-type cyclization, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6288–6291.