

遷移金属触媒によるメソ型環状酸無水物と アリル亜鉛試薬とのカップリング反応

落合 幸太郎*¹, 亀山 雅之*², 西井 圭*², 飯島 道弘*²

Transition Metal-Catalyzed Coupling Reaction of meso-Cyclic Anhydrides with Allylic Zinc Reagent

Kotaro OCHIAI, Masayuki KAMEYAMA, Kei NISHII, and Michihiro IJIMA

The enantioselective desymmetrization of *meso*-3,5-dimethylglutaric anhydride provides *syn*-deoxypolypropionate motif which is one of the ubiquitous structures within nature. We have envisioned to extend to vinylation or allylation of *meso*-3,5-dimethylglutaric anhydride with organozinc reagents, providing more useful *syn*-deoxypolypropionate synthons. Unexpectedly, the rhodium-catalyzed allylation of *meso*-3,5-dimethylglutaric anhydride with allylic zinc reagent provided the undesired allylic ester in moderate yield. This result suggests that the electrophilic allylating agent was generated in the catalytic system to afford the allylic ester. The generation of nucleophilic allylating agent was examined by employing monoallylzinc or diallylzinc reagents and a variety of electron-donating ligands (PHOX, BINAP, MonoPHOS). Lewis acids also were employed to increase the electrophilicity of carbon atom of carbonyl group. Although the organozinc reagent generally has been utilized as a nucleophile, allylic zinc reagents have functioned as an electrophile in our system.

KEYWORDS : *meso*-cyclic anhydride, allylic zinc, rhodium catalyst, coupling reaction

*1 医科歯科大院 医歯理工保1年 (Inst. of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medicinal and Dental University)、平成31年専攻科修了

*2 物質工学科 (Dept. of Materials Chemistry and Bioengineering)

1. まえがき

デオキシポリプロピオネートは、一炭素置きにメチル基を有するポリケタイド類に多く見られる鎖状の部分骨格であり、これらの天然物は種々の生理活性を有することが知られている (Fig. 1)。

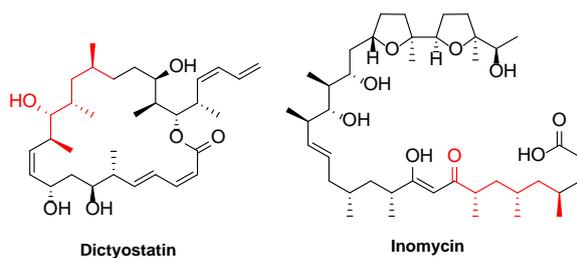


Figure 1. Natural products containing deoxypolypropionate

Maierらは*meso*-3,5-ジメチルグルタル酸無水物**1**を還元した後、酵素による非対称的アシル化を含む数段階の変換を経てデオキシポリプロピオネートを合成し、他の部分骨格と連結して抗癌性を有するdictyostatinの全合成を報告した(Fig. 2)¹⁾。

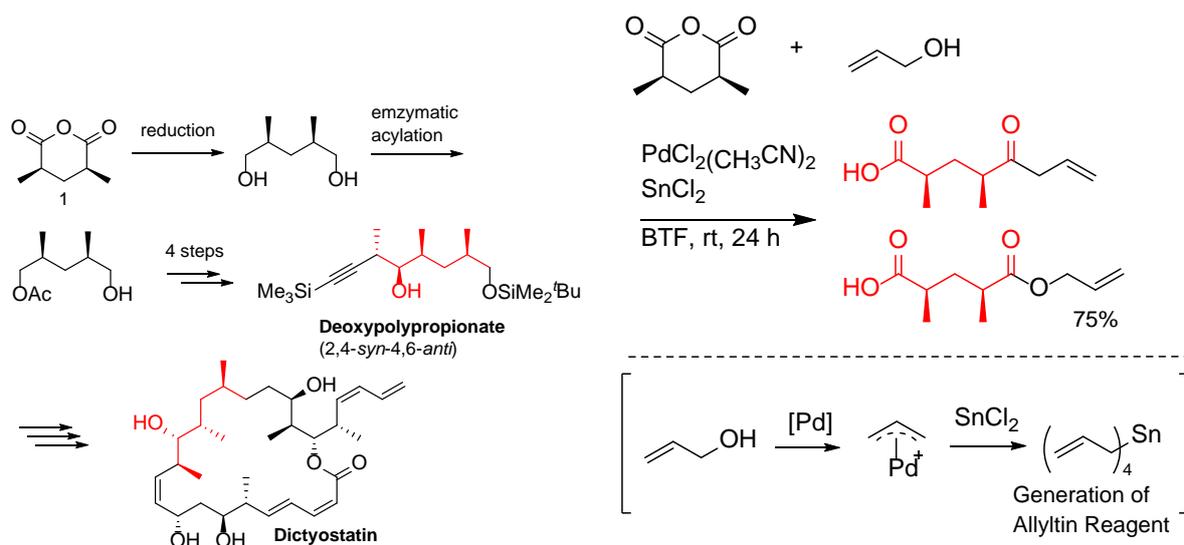


Figure 2. Maier's total synthesis of dictyostatin

しかし、この方法は酵素による非対称化および保護・脱保護反応等を経由してデオキシポリプロピオネートを合成するため、効率的な合成手法とは言えない。従って、デオキシポリプロピオネート骨格の単工程による合成法の開発は、天然物化学の研究および関連する広範囲の有機合成化学を更に発展させると期待できる。

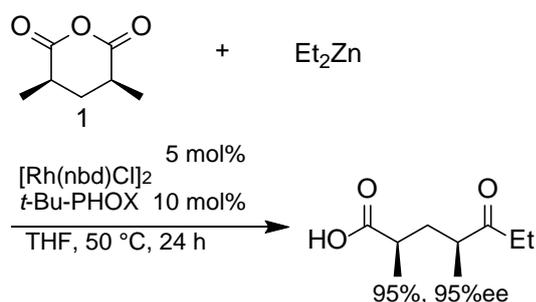
デオキシポリプロピオネートの構築法は、プロピオン酸ユニットを繰返して炭素鎖を延長する手法と、特定の骨格に分けて合成後、それを連結する手法の二つに大別される。前者の手法では、工程数が必要となるが、様々な立体配置の長鎖を構築することができる。後者の手法では、立体配置は限られるが、特定の骨格に対して効率よく合成することが可能である。

これまでに我々のグループでは、その分子内に*syn*-デオキシポリプロピオネートを含み、その非対称化反応により有用なビルディングブロックの形成が可能なグルタル酸無水物**1**に注目して、種々の炭素鎖延長反応を検討してきた。その中で増山らのパラジウム錯体と塩化スズ、アリルアルコールから発生させたアリルスズ種を用いるアルデヒドのカルボニルアリル化反応²⁾をグルタル酸無水物**1**に用いて、末端にアリル基をもつ*syn*-デオキシポリプロピオネートの生成を検討した。

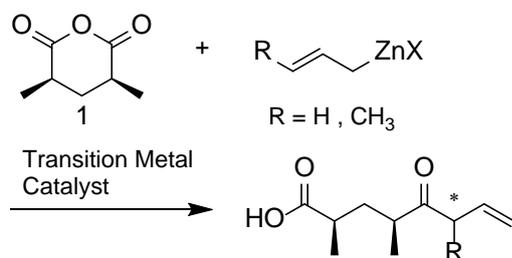
しかし、実際には目的のカルボニルアリル化反応ではなく、反応剤として用いたアリルアルコールとのエステル交換によるアリルエステルが得ら

れた³⁾。そこで、酸素原子を含まない炭素求核剤を用いた種々の反応系を検討してきた。

一方、2007年に Ravis らは、ロジウム触媒を用いた有機亜鉛試薬とグルタル酸無水物 **1** とのカップリング反応によりケトンが生成することを報告した⁴⁾。しかし、この反応に用いられた有機亜鉛試薬はアルキル、ビニル、アリール基に限定され、アリルやクロチル、プロパギルなどの官能基をもつ有機亜鉛試薬への適用は成功していない。



末端にアリル基を持つ *syn*-デオキシポリプロピオネートは、溝呂木-Heck 反応による炭素鎖延長やオレフィンメタセシス反応による官能基化などにより有用な物質へ変換できるため、アリル亜鉛試薬との反応はより興味深い反応になる。また、クロチル亜鉛試薬との反応では新たに不斉炭素を導入することができ、その立体選択性の制御は極めて興味深い。ここでは、ロジウム⁵⁾やニッケル⁶⁾、パラジウム⁷⁾などの遷移金属錯体とアリル亜鉛試薬を用いる *meso*-3,5-ジメチルグルタル酸無水物の非対称的カルボニルアリル化反応の結果について報告する。



2. 有機亜鉛試薬の調製

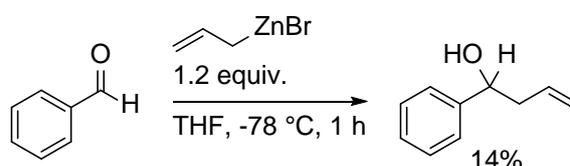
2. 1 活性化亜鉛を用いる有機亜鉛試薬の調製

亜鉛粉末を5%塩酸で処理して調製した^{8a)}活性化亜鉛と、塩化リチウム、1,2-ジブロモエタン、クロロトリメチルシラン存在下、種々のアリル型ハロゲン化物との反応により対応する有機亜鉛試薬(2)を調製した^{8b)}。ここで塩化リチウムは有機亜鉛アート錯体を形成し、有機亜鉛試薬の反応性を向上させることが知られている。また、有機亜鉛試薬の濃度はヨウ素の THF 溶液を用いる滴定により決定した。ハロゲン原子に臭素原子と塩素原子のどちらを用いた場合も、シンナミル亜鉛試薬を低濃度で与えた (Table 1, entries 1-2)。一方、アリル亜鉛試薬はシンナミル亜鉛試薬より高濃度で調製できた(entries 3)。

Table 1. Preparation of allylic zinc reagent

	<chem>R-CH=CH-CH2-X</chem>	$\xrightarrow[\text{THF, rt, 1.5 h}]{\text{Zn}^* \text{ 3 equiv.}, \text{ LiCl 2.5 equiv.}, \text{ BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br 18mol\%}, \text{ Me}_3\text{SiCl 6mol\%}}$	
	R = H, Ph X = Br, Cl		
	<chem>R-CH=CH-CH2-ZnX</chem> (2)	$\xrightarrow{\text{I}_2}$	<chem>R-CH=CH-CH2-I</chem>
entry	R	X	conc. / mol · L ⁻¹
1	Ph	Br	0.19
2	Ph	Cl	0.13
3	H	Br	1.49

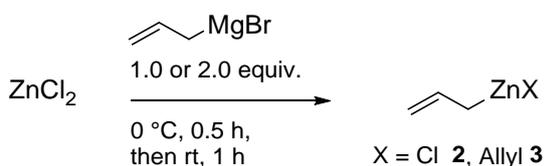
次に、調製した臭化アリル亜鉛とベンズアルデヒドを-78°Cで1時間反応させると、対応するホモアリルアルコールが収率14%で生成した。



活性化亜鉛のハロゲン化アルキルへの挿入反応はラジカルを経由する機構が支持されている。この機構では、共鳴により安定なアリルまたはシンナミルラジカルが発生する。これにより、優先的に発生するアリルラジカル種同士の Wurtz 反応のようなホモカップリングが進行すると推測される。従って、ラジカル機構を経由する活性化亜鉛の挿入反応によるアリル亜鉛試薬の調製は不適切であると考えた。

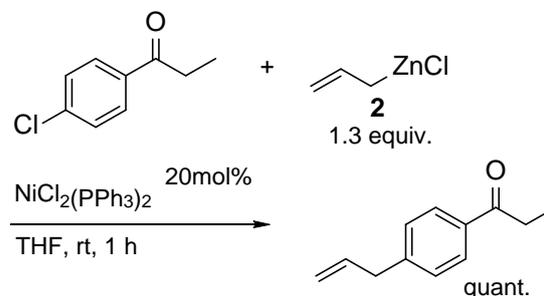
2. 2 トランスメタル化によるアリル亜鉛試薬の調製

アルゴン雰囲気下、塩化亜鉛と臭化アリルマグネシウムのトランスメタル化によってアリル亜鉛試薬を調製した⁹⁾。ヨウ素による滴定では未反応の臭化アリルマグネシウムも反応するため、濃度は測定しなかった。モノアリル亜鉛試薬 **2** は 1 等量の臭化アリルマグネシウムを用いて調製した。また、2 等量の臭化アリルマグネシウムを反応に用いてジアリル亜鉛試薬 **3** を調製した。



調製したアリル亜鉛試薬は根岸カップリング反応を用いて確認した。このカップリング反応は、ニッケル錯体存在下、有機亜鉛試薬はカルボニル基等の分極した官能基とは反応せず、ハロゲン原子と反応することが特長である。ビス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(II)ジクロリド存在下、塩化アリル亜鉛 **2** と *p*-クロロプロピオフェノンとの根岸カップリング反応を行うと、*p*-アリルプロピオフェノンが定量的に生成した。これにより、アリル亜鉛試薬の調製を確認できた。操作の容易性および一置換および二置換アリル亜鉛試薬を作り分けが可能なことから、これ以降、このトランスメタル化により調製したアリル亜鉛試薬

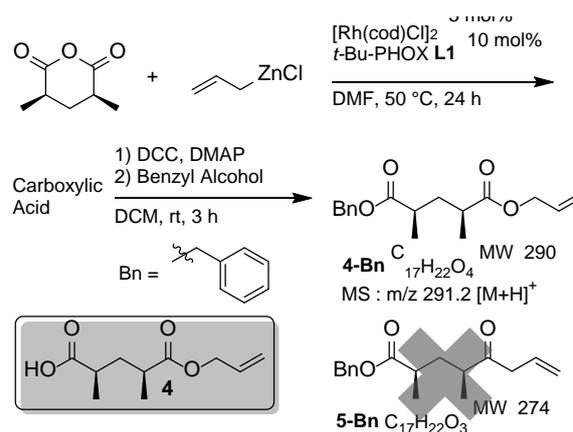
を用いて *meso*-グルタル酸無水物 **1** の非対称的アリル化を検討した。



3. Rh 触媒を用いる *meso*-グルタル酸無水物と有機亜鉛試薬のカップリング反応

3. 1 アリル亜鉛試薬とのカップリング反応

不斉配位子に(4*S*)-*tert*-ブチル-2-[2-(ジフェニルホスフィノ)フェニル]-4,5-ジヒドロオキサゾール(**L1**)を有するロジウム錯体を触媒に用いる、グルタル酸無水物 **1** と塩化アリル亜鉛 **2** との反応は、単一生成物を中程度の収率で与えた。



生成物の ¹H NMR スペクトルにおいて、5.9 ppm と 5.1 ppm 付近にアリル基に特徴的なシグナルが観測されたことから、アリル基を有するカルボン

酸が生成したと推測した。しかし、カルボニル基の α 位のアリル基のメチレンプロトンが 4.6 ppm とかなり低磁場に観測されたため、目的のカルボニルアリル化物ではないと考えた。そこで、さらに構造を確認するため、得られたカルボン酸を N,N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、 N,N -ジメチル-4-アミノピリジン(DMAP)、ベンジルアルコールを用いてベンジルエステルに変換した。このエステルを、ESI-MS を用いて質量分析を行なうと、 m/z 291.2 の疑分子イオン $[M+H]^+$ が観測された。これはアリルエステル **4-Bn** の分子量と一致している。つまり、この反応では目的のアリルケトン **5-Bn** ではなく、カルボキシ基を有するアリルエステル、即ち 2,4-ジメチル-5-アリルオキシカルボニルペンタン酸 **4** が生成したことが分かった。

3. 2 反応機構に基づく考察

ロジウム錯体を用いるこの反応の機構は Rovis らの報告⁶⁾をもとに Figure 3 のように進行すると説明できる。有機亜鉛試薬とロジウム錯体のトランスメタル化による有機ロジウム錯体 (**I**) の生成、続く環状酸無水物への酸化的付加は七員環オキソロダサイクル (**II**) を形成する。このロダサイクルにおいて、アリル配位子がカルボキシレートへ求電子攻撃するとアリルエステル **4-Zn** が生成する。一方、アリル配位子のカルボニル基への求核攻撃と還元的脱離を経由してアリルケトン **5-Zn** が生成する。

我々はこの反応において求核的なアリル配位子を発生できれば、目的のアリルケトン **5** が生成すると考えた。そこで、触媒の中心金属と不斉配位子、アリル亜鉛試薬を組み合わせ、アリル配位子の電子密度を上げ、求核性の上昇を期待した。また、Lewis 酸を用いることで、カルボニル基を活性化させ、アリル配位子の求核攻撃の促進も期待した。

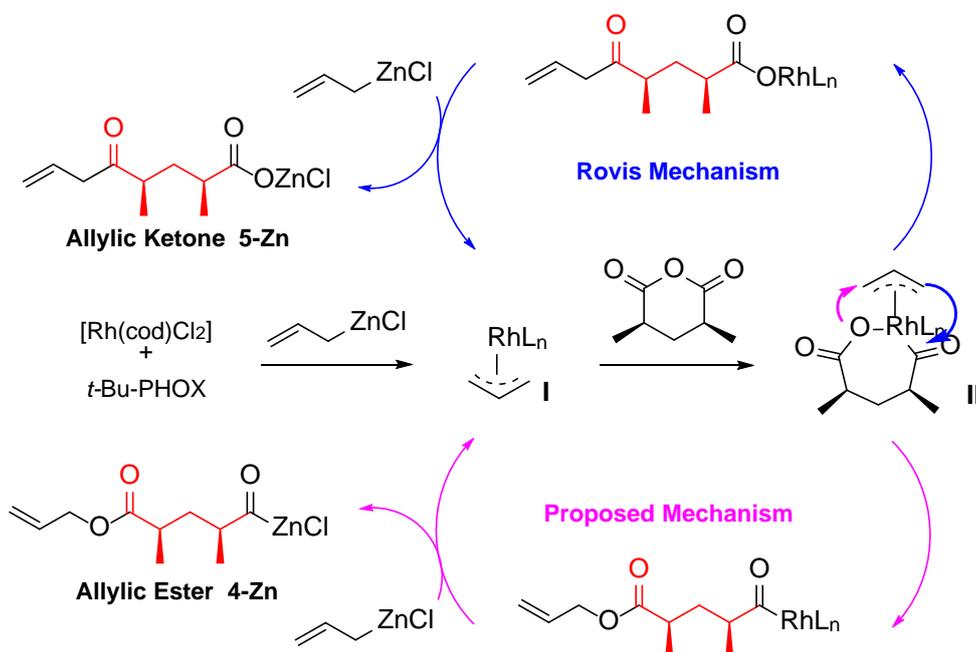
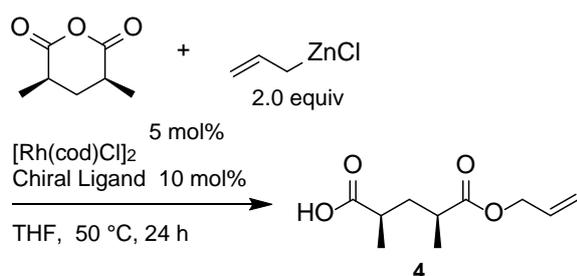


Figure 3. Proposed mechanism

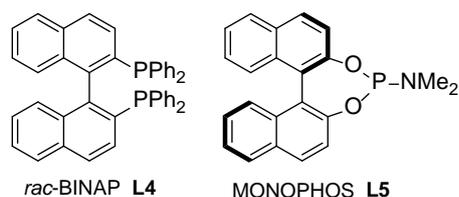
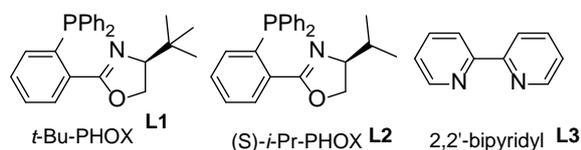
3. 3 配位子による反応性の検討

ロジウム錯体存在下、種々の不斉配位子とモノアリル亜鉛試薬を用いて反応をおこなった。不斉配位子に(4*S*)-2-[2-(ジフェニルホスフィノ)フェニル]-4-イソプロピル-4,5-ジヒドロオキサゾール **L2** を用いると、収率70%で対応するアリルエステル **4** を与えた(Table 2, entry 2)。他の不斉配位子を用いた場合も同様に、対応するアリルエステルを与えた。(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル **L4** を用いた場合、最も収率が低く、二座ホスフィン配位子は効果的でないことが分かった。

Table 2. Rhodium-catalyzed reaction with monoallylzinc reagent

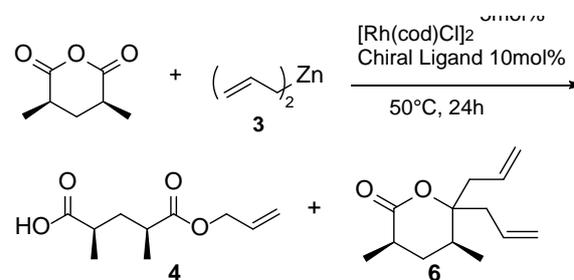


entry	ligand	yield / %
1	L1	59
2	L2	70
3	L3	97(crude)
4	L4	38
5	L5	66



次に、求核剤としてジアリル亜鉛 **3** を用いて同様の反応を検討した。溶媒に DMF を用いた場合、アリル化生成物 **4** はほとんど得られなかった(Table 3, entries 1-4)。一方、ジアリル亜鉛 **3** と触媒を二倍量用いて THF 中で反応を行なうと、ジアリルラクトン(**6**)が得られた(entries 5,6)。これは過剰量の求核剤を用いたため、アリルエステルで反応が止まらず、さらにアリル化が起こったためだと考えられる。温度を 25°C に下げるとエステル **4** が得られた。これは、反応速度が下がり、ジアリル化が抑えられたためだと考えられる(entry 7)。なお、このジアリルラクトン **6** の構造は現在検討中である。

Table 3. Rhodium-catalyzed reaction with diallylzinc reagent



entry	ligand	solvent	4 /equiv.	4 /equiv.	yield / %
1	L1	DMF	2.8	4	trace
2	L3	DMF	2.8	4	trace
3	L5	DMF	1.5	4	trace
4	L1	DMF	5.6	4	trace
5 ^a	L1	THF	5.6	6	30
6	L1	THF	5.6	6	23
7 ^b	L1	THF	5.6	4	38

^a 10 mol% [Rh(cod)Cl]₂, 20 mol% *i*-Pr-PHOX
^b at 25°C

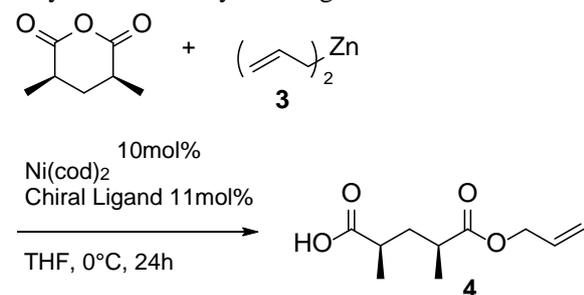
4. 種々の遷移金属触媒を用いる有機亜鉛試薬の根岸型カップリング反応

鉛試薬の根岸型カップリング反応

4. 1 Ni 触媒を用いる *meso*-グルタル酸無水物のアリル化

ニッケル触媒を用いた根岸型カップリング反応を行った。前述の方法でジアリル亜鉛を調製した後、ビス(1,5-シクロオクタジエン)ニッケルと不斉配位子を用いて、0°C 24 時間反応させた。配位子に *t*-Bu-PHOX L1 を用いた場合、アリルエステルは痕跡量しか生成しなかった(entry 1)。また、ビビリジル L3、MonoPHOS L5 を用いると、対応するアリルエステルが得られた(Table 4, entries 2,3)。

Table 4. Nickel-catalyzed reaction of *meso*-glutaric anhydride with diallylzinc reagent



entry	ligand	time / h	yield / %
1 ^a	L1	20	trace
2 ^a	L3	5	50
3	L5	20	60

^adiallylzinc 1.1equiv.

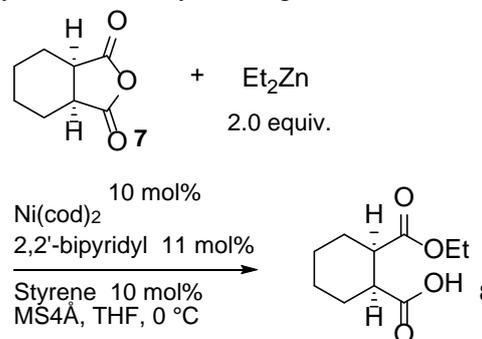
4. 2 Ni 触媒を用いる *meso*-コハク酸無水物のアルキル化

meso-グルタル酸無水物との反応において、不斉配位子と中心金属、反応温度、溶媒などさまざまな条件を用いても、エステルが生成した。そこで、Rovis らの報告にもとづいて、ジエチル亜鉛試薬とニッケル触媒との相性がよいコハク酸無水物を用いて、ケトンの生成を再検討した^{7b})。ニッケル触媒およびスチレン存在下、*cis*-1,2-シクロヘキサジカルボン酸無水物(7)とジエチル亜鉛を0°Cで反応させると、26%で対応するエステル(8)が得られた。さらに、モルキュラーシーブス 4A を添加しても、低収率で対応するエステルが生成した。このことは、エステルの生成が系内の水分によるメタラサイクルの失活が原因ではないことを示唆する(Table 5, entries 1,2)。従って、反応系に問題があるのではなく、触媒自体がエステル化の原因を含んでいると考えられる。そこで、触媒を用いずに、コハク酸無水物と有機亜鉛試薬のみで反応をおこなうと、触媒を用いる条件とほぼ同じ収率で対応するエステルが得られた(entry 3)。これは、反応に触媒が関与せず進行していることを示唆している。

以上のことから、一般的に求核剤として知られる有機亜鉛試薬がこの反応系では求電子剤として働いていることになる。

以上のことから、一般的に求核剤として知られる有機亜鉛試薬がこの反応系では求電子剤として働いていることになる。

Table 5. Nickel-catalyzed reaction of *meso*-succinic anhydride with diethylzinc reagent

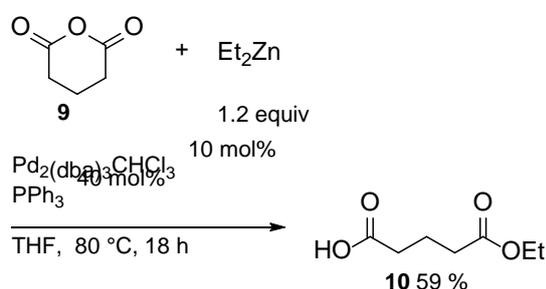


entry	time / h	yield / %
1 ^a	18	26
2	18	28
3 ^b	18	30

^awithout MS4Å, ^bwithout catalyst

4. 3 Pd 触媒を用いる *meso*-グルタル酸無水物のアルキル化

次に、パラジウム触媒を用いて同様の反応を行った。トリス(ジベンジリデンアセトン) ジパラジウムとトリフェニルホスフィン存在下、グルタル酸無水物(9)とジエチル亜鉛を 80°C で反応させると、対応するエチルエステル(10)を与えた。根岸型の遷移金属触媒を用いても、目的のケトン は得られなかった。



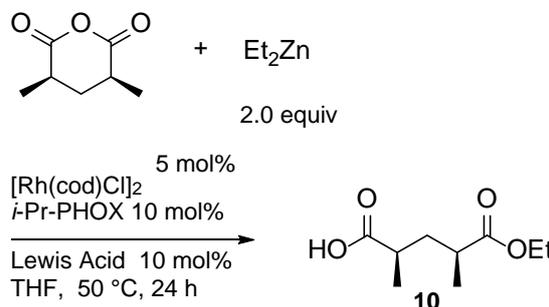
以上のように種々の遷移金属錯体を用いた反応において、ホスフィン配位子によりアリル配位子の求核性は向上できなかった。

4. 4 Lewis 酸を用いる *meso*-グルタル酸無水物と有機亜鉛試薬のカップリング反応

Lewis 酸を用いたカルボニル基の活性化によるケトンの生成を検討した。

ロジウム触媒存在下、種々の Lewis 酸を用いてジエチル亜鉛との反応をおこなった。Lewis 酸に塩化チタンと塩化アルミニウムを用いると 39%と 34%でそれぞれ対応するエチルエステルを与えた (Table 6, entries 1,2)。また、ロジウム触媒を用いずに、グルタル酸無水物とジエチル亜鉛を用いた場合も対応するエチルエステルを収率 50% で与えた (entry 3)。さらに、Lewis 酸を用いると、収率 72% と向上が確認できた。

Table 6. The reaction of *meso*-glutaric anhydride with diethylzinc reagent utilizing Lewis acids



entry	Lewis acid	yield / %
1	TiCl_4	39
2	AlCl_3	34
3 ^a	none	50
4 ^a	AlCl_3	72

^a without catalyst

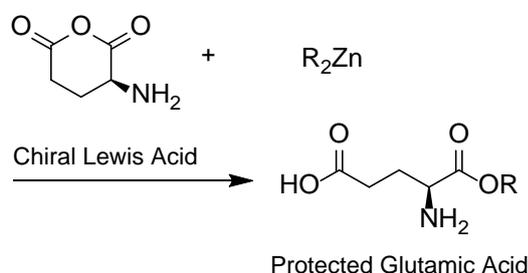
5. まとめ

様々な金属触媒を用いる *meso*-グルタル酸無水物の非対称的アリル化により、デオキシポリプロピオネートの新しい合成手法の確立を検討した。遷移金属錯体としてロジウム、ニッケル、パラジウム、不斉配位子には主にホスフィン配位子、求核剤としてアリル亜鉛試薬を用いると、ほぼすべての条件で、対応するアリルエステルが得られた。また、このエステルの生成は、有機亜鉛試薬と *meso*-環状酸無水物のみで進行していることが分かった¹⁰⁾。

最も一般的なエステルの合成である Fischer エステル化は、酸性条件下カルボン酸とアルコールから平衡反応によりエステルを得る反応である。この反応の平衡を偏らせるため過剰量のアルコールを用いて加熱する必要がある。また、酸塩化物などのよい脱離基を有するカルボン酸誘導体に変換した後、アルコールで処理してエステルを合成できるが、数段階の工程を経るため効率的ではない。我々の有機亜鉛試薬と環状酸無水物の反応

は、これらの欠点なしにエステルを合成することができる。

一般的にアルコールなどのヘテロ原子求核剤は Lewis 酸との共存が困難である。しかし、我々の有機亜鉛試薬の反応は Lewis 酸存在下アルキル化が進行するため、キラルな Lewis 酸を用いた立体選択性の制御が可能である。例えば、 α 位にアミノ基を有するグルタル酸無水物を用いれば、一段階で高収率かつエナンチオ選択的にエステル保護されたグルタミン酸を合成することが可能である。これは有機亜鉛試薬の利用法を拡大する有機合成反応となることが期待できる。



参考文献

- 1) Prusov, E.; Röhm, H.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1025.
- 2) Masuyama, Y.; Takahara, J. P.; Kurusu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4473.
- 3) 近藤圭, 小山高専特別研究論文, 2008.
- 4) Cook, M. J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9302.
- 5) (a) Johnson, J. B.; Cook, M. J.; Rovis, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3202. (b) Cochran, B. M.; Henderson, D. D.; Thullen, S. M.; Rovis, T. *Synlett* **2018**, *29*, 306.
- 6) (a) Bercot, E. A.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 174. (b) O'Brien, E. M.; Bercot, E. A.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10498. (c) Bercot, E. A.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 247. (d) Johnson, J. B.; Bercot, E. A.; Rowley, J. M.; Coates, G. W.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2718.
- 7) (a) Wang, D.; Zhang, Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4645. (b) Bercot, E. A.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10248.
- 8) (a) Newman, M. S.; Evans, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 946. (b) Knochel, P.; Mayer, P.; Dunet, G.; Ren, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5376.

- 9) Cote, A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2771
- 10) Grabl, S.; Chen, Y.; Hamze, C.; Tullmann, C. P.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 494.

【受理年月日 2019年9月13日】