

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07864

研究課題名(和文) 動的光学分割による光学活性四置換アレン合成法の開発と天然物創薬研究への応用

研究課題名(英文) Development of a method for the preparation of optically active tetrasubstituted allenes via dynamic kinetic resolution: its application to syntheses of natural products

研究代表者

江木 正浩 (Egi, Masahiro)

静岡県立大学・食品栄養科学部・教授

研究者番号：80363901

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：独自に開発した四置換アレンの効率的合成法を用いて、天然物の全合成研究を行った。Raputindole Aの合成では、得られた四置換アレンが分子内環化を起こして、母核となる三環性骨格を与えた。キレーション効果を用いる還元の後、側鎖を導入することによりraputindole Aの全合成を達成した。さらに、taiwaniaquinol D合成の鍵中間体として四置換アレンの合成を行った。動的光学分割による光学活性四置換アレン合成法を開発するため、プロパルギルアルコールのラセミ化触媒とシグマトロピー転位を触媒するキラルな銀触媒について検討を行った。

研究成果の概要(英文)：Our efficient synthesis of tetrasubstituted allenes was applied to total synthetic studies on natural products. In the synthesis of raputindole A, the allene obtained underwent the intramolecular cyclization to give the tricyclic skeleton. Chelation-controlled reduction was carried out, followed by the introduction of side chains to access raputindole A. Moreover, tetrasubstituted allene was synthesized as a key intermediate toward the total synthesis of taiwaniaquinol D.

In order to develop a synthesis of optically active tetrasubstituted allenes using dynamic kinetic resolution, a racemization catalyst of propargyl alcohols and a chiral silver catalyst that catalyzes sigmatropic rearrangement were investigated.

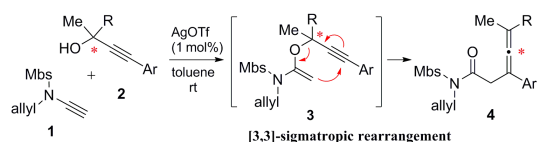
研究分野：医歯薬学

キーワード：アレン
ンデン 天然物合成 有機合成化学 プロパルギルアルコール シグマトロピー転位 分子内環化 イ

1. 研究開始当初の背景

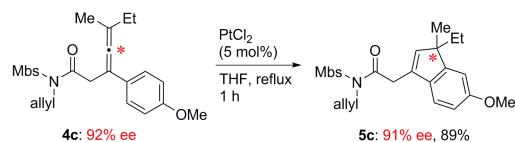
アレン構造は生物活性天然物や医薬品などに多数含まれる有用な骨格であり、また、高い反応性を示すため合成中間体としても幅広く利用されている。その重要性からアレン化合物の合成法が盛んに研究されているが、光学活性な四置換アレン化合物の環境低負荷型合成法はほとんど無い。従来法は、反応条件に高温を要したり、用いる有機銅試薬などから多量の廃棄物を生じる方法であった。近年、遷移金属を用いる緩和な方法も報告されているが、多置換アレンは高い電子密度を有するため金属触媒に配位し、光学純度の低下を招く場合があった。そのため、多置換アレンの軸不斉を活用する不斉反応への展開が期待されているが、その反応挙動について詳細な検討は無い。

一方、我々は、ごく少量の AgOTf 存在下、イナミド **1** (Mbs = *p*-methoxybenzenesulfonyl) と第三級プロパルギルアルコール **2** を室温で反応させると、プロパルギルビニルエーテル **3** を形成、さらに [3,3]-シグマトロピー転位が進行しアミド側鎖を有する四置換アレン **4** を与えることを見出した。さらに、光学活性なプロパルギルアルコール **2a-d** を基質として用いたところ、いずれの場合もその点不斉をアレン **4a-d** の軸不斉へ完全に転写することができた (*Chem. Commun.* **2015**, *51*, 380)。



2a: R=Et, Ar=C ₆ H ₅ , 97% ee	4a: 97% ee, 68% (4 h)
2b: R=iPr, Ar=C ₆ H ₅ , 86% ee	4b: 86% ee, 68% (2 h)
2c: R=Et, Ar= <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ , 93% ee	4c: 92% ee, 54% (1 h)
2d: R=Ph, Ar=C ₆ H ₅ , 74% ee	4d: 74% ee, 77% (1 h)

次に、アミド側鎖を持つ四置換アレン **4** の反応性を調べるため、遷移金属触媒を用いて分子内環化反応を検討した。その結果、PtCl₂ を反応させると芳香環とアレン部分による分子内環化が良好に進行し、多置換インデン **5** を高収率かつ高光学純度で与えた。アレンの軸不斉が不斉四級炭素の構築に利用できることが明らかとなった。

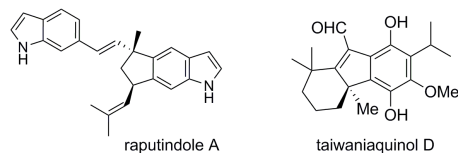


2. 研究の目的

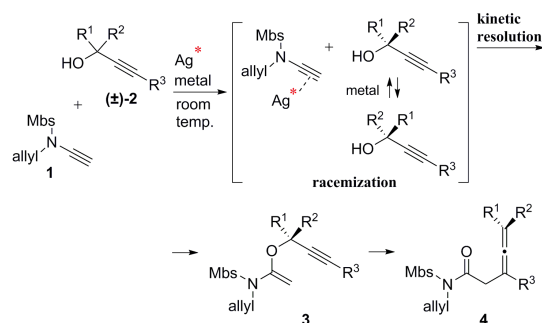
本申請研究では、独自に開発したアレン合成法を用いて、1) 光学活性な四置換アレンを不斉四級炭素構築のための重要なキラルシントンとして利用し天然物及びその誘導体の合成、2) 光学活性な四置換アレンの触媒的不斉合成法の開発、を検討する。

1)では、本方法の高い基質一般性及び官能基許容性を基に、天然物 raputindole 類及び

taiwaniaquinol 類の不斉合成、続いて幅広い誘導体を合成しライブラリーを構築する。ガンや糖尿病、アルツハイマー病の治療薬開発に向けたリード化合物を創出する。



2)の反応コンセプトは、組み合わせ触媒による動的光学分割である。キラルな遷移金属触媒が速度論的光学分割を伴いながらプロパルギルアルコール **2** とイナミド **1** の付加/[3,3]-シグマトロピー転位を進行する一方、ラセミ化触媒が未反応の光学活性プロパルギルアルコールをラセミ化することでアレン **4** を高収率・高光学純度で与えるものである。速度論的光学分割を行うキラルな遷移金属触媒とラセミ化触媒をそれぞれ検討する。



3. 研究の方法

1-1) raputindole A の合成研究

独自に開発したアレン及びインデン合成法を用いて、raputindole A の基本構造である三環性骨格を構築する。インダン環の立体構造は、遷移金属触媒を用いるインデン環二重結合の還元により構築する。その際、水酸基との配位効果を利用して反応面を制御する。最後に側鎖を導入して、天然物合成を達成する。

1-2) taiwaniaquinol D の合成研究

芳香環やメチル基、アルデヒド導入の足掛りとなるヒドロキシメチル基を併せ持つ第三級プロパルギルアルコールを合成した後、開発した方法を用いて多置換アレンに変換する。続いて、分子内環化反応により母核であるインデン骨格を構築、アミド側鎖を活用してシクロヘキサン環の形成、置換基の導入を行う。

2) 光学活性な四置換アレンの触媒的不斉合成法の開発

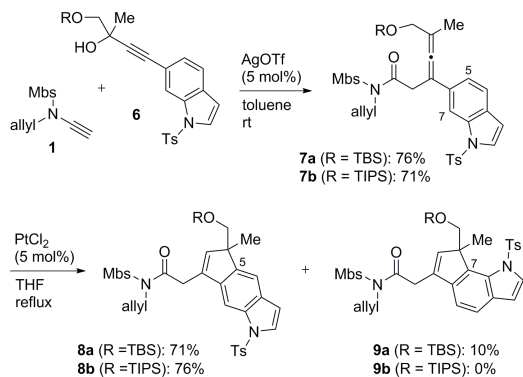
我々はこれまでに、不飽和アルコールのラセミ化触媒としてメソポーラスシリカ内にオキソバナジウム種を担持させた V-MPS を開発している。今回、V-MPS の物性ならびに

プロパルギルアルコールに対する反応性を調べる。一方、速度論的な光学分割を伴いながらプロパルギルアルコールとイナミド **1** の付加/[3,3]-シグマトロピー転位を進行する触媒として、AgOTf とキラルリガンドの組み合わせを検討する。

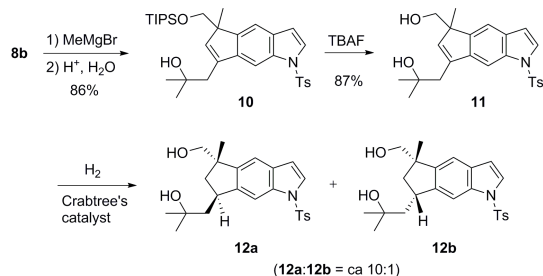
4. 研究成果

1-1) raputindole A の合成研究

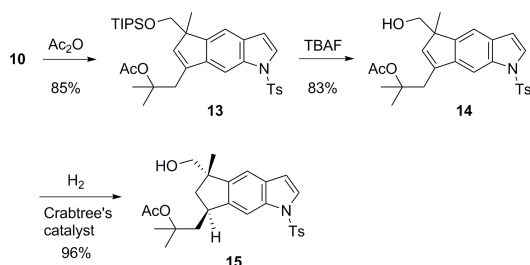
インドール環や高い置換基を持つ第三級プロパルギルアルコール **6** においても、イナミド **1** との付加反応、続く転位反応は良好に進行し、四置換アレン **7** を与えた。PtCl₂ による分子内環化反応では、反応点は 5 及び 7 位であるが、インドールの窒素保護基として Ts 基を用いると目的とする 5 位での反応が優先的に進行した。また、R 部分を TBS 基から TIPS 基に変更すると、**8b** のみが高収率で得られることが分かった。



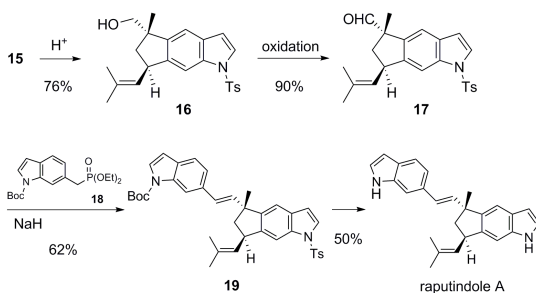
インダン環の立体構造を構築するため、側鎖の変換、続いて遷移金属触媒を用いるインデン環二重結合の還元を行った。アミド側鎖と Grignard 試薬の反応により第三級アルコールに変換した後、シリル基を脱保護した。水酸基との配位効果を利用して還元における面選択性を制御すれば、目的の **12a** が得られると考えた。検討の結果、Crabtree 触媒を用いると反応は進行し、**12a** と **12b** を約 10:1 の比率で与えた。しかし、本反応は再現性が乏しいことが分かった。第三級アルコールにも触媒は配位し、これにより選択性が低下していると考察した。



第三級アルコールをアセチル基で保護した後、脱保護により **14** を合成した。Crabtree 触媒存在下で還元を行ったところ、面選択性を制御することに成功し、**15** を単一化合物として得ることができた。

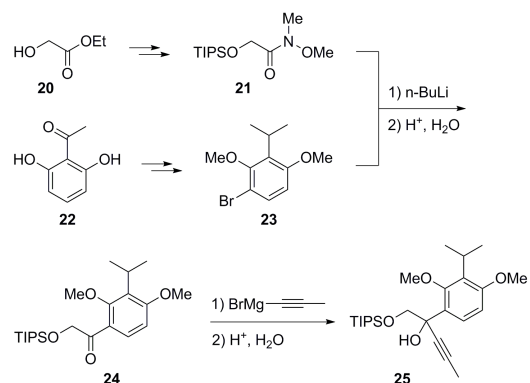


最後に側鎖の導入及び脱保護を検討した。脱離反応によって二重結合を形成した後、ヒドロキシ基を酸化してアルデヒド体 **17** を得た。**17** と **18** の HWE 反応を行い、**19** に変換した。Ts 及び Boc 基を順次脱保護して、raputindole A の全合成を達成した。

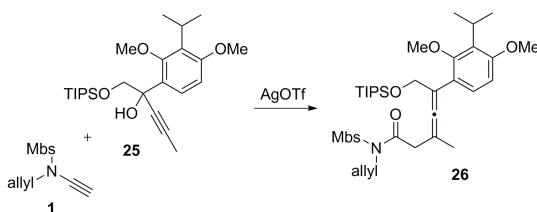


1-2) taiwaniaquinol D の合成研究

入手容易な **20**, **22** から数工程を経て **21**, **23** をそれぞれ合成した。**23** のハロゲン-リチウム交換を行った後、**21** と反応させてケトン **24** を得た。続いて、プロピニルマグネシウムプロミドとの反応により、プロパルギルアルコール **25** を合成した。



得られた **25** とイナミド **1** を AgOTf 存在下で反応させると、目的のアレン **26** を与えた。しかし、**26** は不安定であり、収率も低いことから、保護基及び置換基を変更して本反応の改善を現在図っている。



2) 光学活性な四置換アレンの触媒的不斉合成法の開発

均一で規則的な細孔をもつメソポーラスシリカ (MPS) と $O=V(OSiPh_3)_3$ をベンゼン中で加熱還流して、V-MPS を合成した。MPS の細孔サイズを変化させて、ラセミ化触媒としての活性を検討した。サイズが 2, 3, 4 nm の MPS では、4 nm のとき最も高い活性を示した。一方、100 nm と大きなサイズでは、活性が低下した。MPS の小さな細孔サイズは、細孔空間全体に極性環境を生み出し、ラセミ化に良い影響を与えていると考える。プロパルギルアルコールとオキソバナジウム触媒の反応では、ヒドロキシ基の転位が進行して不飽和カルボニル化合物を与えることが知られている。しかし、V-MPS を用いた場合、不飽和カルボニル化合物への転位反応は完全に抑制されることが分かった。

AgOTf と市販のキラルリガンドを組み合わせて、プロパルギルアルコールとイナミド **1** の付加/[3,3]-シグマトロピー転位を検討した。現在までに、収率、光学純度共に良好な結果を与える条件は見出せていない。キラルリガンドを合成して、反応への利用を進めている。

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 1 件)

- 1) Sugiyama, Koji; Oki, Yasuhiro; Kawanishi, Shinji; Kato, Katsuya; Ikawa, Takashi; Egi, Masahiro; Akai, Shuji.
Spatial effects of vanadium-immobilized mesoporous silica on racemization of alcohols and application in lipase-catalyzed dynamic kinetic resolution
Catalysis Science & Technology **2016**, *6*, 5023–5030.

[学会発表](計 2 件)

- 1) 中野広暁、神谷真鈴、菅 敏幸、江木正浩
「Raputindole A の合成研究」
第 19 回静岡ライフサイエンスシンポジウム いのちのカタチ<小さな世界を目で見よう>
2018 年 3 月 4 日 (静岡)
- 2) 中野広暁、神谷真鈴、菅 敏幸、江木正浩
「ラプチンドール A の全合成研究」
日本農芸化学会 2018 年度大会
2018 年 3 月 16 日 (名古屋)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

江木正浩 (EGI, Masahiro)
静岡県立大学・食品栄養科学部・教授
研究者番号：80363901

(2) 研究分担者

菅 敏幸 (KAN, Toshiyuki)
静岡県立大学・薬学部・教授
研究者番号：10221904

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし