

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2007 ~ 2010

課題番号：19390005

研究課題名 (和文) 触媒的多成分連結型連続環化反応の開発とその応用

研究課題名 (英文) Development of catalytic tandem and multi-component cyclization

研究代表者

竹本 佳司 (TAKEMOTO YOSHIJI)

京都大学・薬学研究科・教授

研究者番号：20227060

研究代表者の専門分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：合成化学、不斉合成

1. 研究計画の概要

複雑な多環式天然物の全合成を行うため、高い官能基選択性と反応中間体を取り出すこと無く *in situ* に異なる活性種へ変換できる以下の2つの触媒について多成分タンデム触媒反応を開発する。

(1) ソフトな金属ルイス酸 [In(OTf)₃, AuNTf₂・PPh₃, Ni(OAc)₂ など] によるアルキンへの窒素原子付加反応を利用したジヒドロイソキノリン類合成法ならびに反応機構の考察からそれぞれの反応に適合した *in situ* 活性化法を考案し多成分連結型連続環化反応の開発を目指す。

(2) より複雑な化合物をワンポットで合成できる「連続化」への展開を目指して、0価パラジウムによる分子内不飽和結合へのシアノカルボアミノ化反応やジメタル化反応について精査し、それら触媒反応の連続化を利用した多成分連結型連続反応を開発する。

2. 研究の進捗状況

(1) 金属触媒を用いた触媒的多成分閉環反応の開発 (竹本)：触媒量の In(OTf)₃ を用いたアルキニルアリアルイミンの付加環化反応を精査し、シリルエノールエーテル以外にも種々の活性メチレン化合物、アルキン、ヒドリドの導入を伴った 1,2-ジヒドロイソキノリン誘導体の一挙構築が可能であることを明らかにした。また、求核剤の種類により、In(OTf)₃ 以外にも NiCl₂, AuCl が有効であることやイミン体を事前に調製することなくアルデヒドとアミンの共存下でも同様のワンポット反応が進行することを突き止めた。

(2) 金触媒を用いたヒドロアミノ化反応の

開発 (竹本)：2-アルキニルベンジルアミン誘導体に対し種々の金属触媒を作用させたところ、AuCl(PPh₃)/AgNTf₂ が 6-*endo* 選択的な分子内ヒドロアミノ化反応に有効であり、①室温下で目的の 1,2-ジヒドロイソキノリン誘導体のみを収率よく与えること、②5当量のアルコールの添加により反応が 10倍以上加速されることを明らかにした。また、種々の反応基質を精査することで 6-*endo*/5-*exo* 選択性がアルキン末端の置換基に依存することを見出し、より嵩高いリン配位子を持つ AuCl[(*o*-biPh)(*t*Bu)₂P]/AgNTf₂ を触媒として使用することで、ヒドロアミノ化反応の 6-*endo* 選択性を改善した。

(3) 0価パラジウム触媒を用いた触媒的多成分分子内、分子間アミド化反応の開発 (安井)：申請者が開発した Pd(0) 触媒シアノアミド化反応は、カルバミン酸クロリドを基質として Pd(PPh₃)₄/Ag₃P₂O₄/K₃P₂O₇ からなる触媒系を用いると、Mizoroki-Heck型閉環反応が触媒的に進行することを明らかにし、本反応を鍵反応に利用して *Aspidosperma* 型インドールアルカロイド、*epieburnamonine* の全合成を達成した。また、この反応をヒントに、アルケンと 9-BBN から調製したアルキルボランをカルバミン酸クロリドと同条件下で反応させると分子間カップリング反応が進行し、アミド誘導体が高収率で得られることを見出した。

(4) パラジウム触媒を用いた不斉シアノアミド化反応の開発と全合成への応用 (安井)：Pd(0) 触媒シアノアミド化反応の不斉化を検討し、光学活性 BINOL と第二級キラルアミンを組み合わせたホスホロアミダイト配位子が効果的であることを見出した。また、本キラル配位子/Pd(dba)₂ 錯体を用いて、キ

シレン中 1 当量の DMPU を添加することにより、最高 86% ee で光学活性なオキシインドール体を簡便に不斉合成する新手法を開発した。また本手法を利用した vincorine の不斉全合成にも挑戦し、dialkyl-hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole 中間体の合成にも成功した。

3. 現在までの達成度

②概ね順調に進展している。

(理由) 計画した研究項目が全て順調に達成された訳ではないが、それに見合う新たな進展を得ることができたので、全体的には当初の計画と同等の研究成果を得ることができている。

4. 今後の研究の推進方策

(1) 金属触媒反応に関しては、Au, Pt, Ni, Bi を用いた新たな触媒反応の開発を続けるとともに、強力な抗がん活性を有する Ecteinascidin743 の全合成を目指す。

(2) 不斉触媒化に成功したシアノアミド化反応とともにそれ以外にも不飽和結合へのジメタル化を組み合わせた新規環化反応を開発しつつ、複雑な天然物の短行程不斉合成法の探索と実用性のある合成戦略概念を新たに創出する。

5. 代表的な研究成果

(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 22 件)

- 1) Yasui, Y.; Kinugawa, T.; Takemoto, Y., Synthetic studies on vincorine: access to 3a,8a-dialkyl-1,2,3,3a,8,8a-hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole skeleton. *Chem. Commun.* **2009**, 4275-4277. (査読あり)
- 2) Enomoto, T.; Girard, A.-L.; Yasui, Y.; Takemoto, Y., Gold(I)-catalyzed tandem reactions initiated by hydroamination of alkynyl carbamates: Application to the synthesis of nitidine. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9158-9164. (査読あり)
- 3) Enomoto, T.; Obika, S.; Yasui, Y.; Takemoto, Y., Gold(I)-catalyzed hydroamination as a general approach toward the synthesis of substituted hydroisoquinolines: Remarkable acceleration by ethanol. *Synlett* **2008**, (11), 1647-1650. (査読あり)
- 4) Yasui, Y.; Kamisaki, H.; Takemoto, Y., Enantioselective synthesis of 3,3-disubstituted oxindoles through Pd-catalyzed cyanoamidation *Org. Lett.* **2008**, 10, 3303-3306. (査読あり)
- 5) Obika, S.; Kono, H.; Yasui, Y.; Yanada, R.; Takemoto, Y., Concise synthesis of

1,2-dihydroisoquinolines and 1*H*-isochromenes by carbophilic Lewis acid-catalyzed tandem nucleophilic addition and cyclization of 2-(1-alkynyl)aryaldimines and 2-(1-alkynyl)arylaldehydes. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4462-4468. (査読あり)

[学会発表] (計 29 件)

- 1) The 11th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-11) (Kyoto)、平成 21 年 11 月 9-13 日、Regioselective synthesis of six- and seven-membered lactams via intramolecular hydroamidation of alkyne using Lewis acid catalysis、○Girard, A.; Enomoto, T.; Tsukano, C.; Takemoto, Y.
- 2) 日本薬学会第 129 年会 (京都) 平成 21 年 3 月 26-28 日、パラジウム触媒によるジエンの連続的アミド化-アリル位置換反応、○上崎春陽、安井義純、竹本佳司
- 3) 第 38 回複素環化学討論会 (福山) 平成 20 年 11 月 21-23 日、アルキンへの触媒的分子内ヒドロアミノ化反応を基盤とした天然物合成、○榎本太郎、小比 賀真吾、安井義純、竹本佳司
- 4) Third International Conference on Asymmetric Organocatalysis (Otsu) May 26-27, 2008, Synthesis of α,α -disubstituted lactams through Pd-catalyzed intramolecular cyanoamidation, Yasui, Y.; ○Kamisaki, H.; Takemoto, Y.
- 5) 第 33 回反応と合成の進歩シンポジウム (長崎)、平成 19 年 11 月 5-6 日、(-)-Renieramycin G の合成研究、○小比賀真吾、榎本太郎、安井義純、竹本佳司

[図書] (計 1 件)

有機合成化学協会編 (安井義純、竹本佳司)、化学同人、天然物の全合成、2009、66.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ:

<http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/orgchem/>