

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：34512

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05502

研究課題名(和文) 1,3-ジアリールプロパン構造を有する有機触媒の開発と縮環型インドールの不斉合成

研究課題名(英文) Development of new organocatalyst with 1,3-diarylpropane structure and its application toward asymmetric synthesis of polycyclic indoles

研究代表者

山田 健 (Yamada, Takeshi)

神戸薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：00608367

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：2-ピリドンの共役酸・塩基触媒としての機能に着目し、これまでに3,5,6-トリフルオロ-2-ピリドンを触媒とするPasserini型反応を報告している。本反応にインドール含有イソシアニドを適用した結果、5-endo-dig型環化が選択的に進行し、四環性フロインドリンをジアステレオ選択的に得ることができた。酸化度の高い本生成物は、それぞれの官能基選択的に化学変換可能であり、様々なスピロインドリンへ変換できた。さらに、酸処理すると3,4-ジヒドロ-β-カルボリンへ骨格変換された。以上のように、新規触媒の開発により、簡易な化合物から1-potで様々な多官能基化インドール化合物へ導く方法を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多成分連続反応やカスケード反応は、単純な分子から複雑な機能性分子を迅速に合成でき、近年注目を浴びている分野の一つである。今回、これまでに注目されてこなかった2-ピリドンの性質に目を付け、2-ピリドンを触媒に用いた連続反応、及び、その不斉触媒化に取り組んだ。その結果、トリプタミン由来のイソシアニドから、1-potで高度に官能基化された様々なインドリンへ導くことができた。本手法を用いることにより、様々な生物活性天然物の合成や生物活性が期待される天然物様化合物の迅速な合成が期待される。

研究成果の概要(英文)：The interrupted Passerini reaction of 3-(2-isocyanoethyl)-indole catalyzed by 3,5,6-trifluoro-2-pyridone was developed. The reaction diastereoselectively provided a tetracyclic furoindoline, which proved to be a good substrate for further transformations. Therefore, the sequential reactions, such as interrupted Passerini/Joullie-Ugi reaction were performed in one-pot to rapidly provide versatile and highly functionalized indolines from 3-(2-isocyanoethyl)-indole.

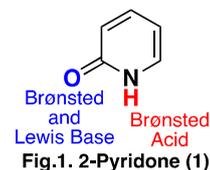
研究分野：有機合成化学

キーワード：cascade reaction organocatalyst 2-pyridone Passerini reaction polycyclic indole

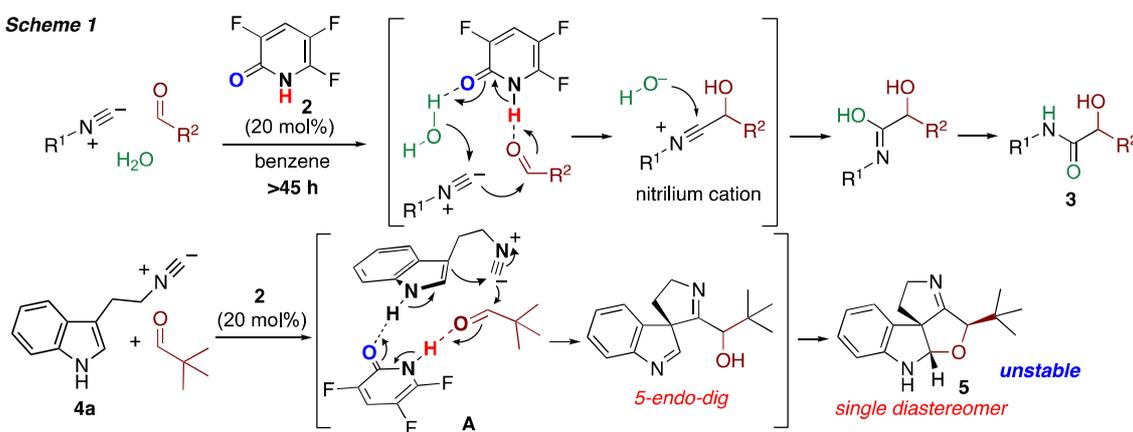
## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

2-ピリドン(1)は、ジエンに共役した環状アミド構造を有し、NHは、カルボニル酸素と水素結合を形成し、C=Oは、水素結合受容体として作用する (Fig. 1)。2-ピリドンは、DNA塩基対のモデルとして古くから幅広い研究分野から研究対象とされてきたが、有機合成触媒としての利用は、エステルのアミノリシス(*J. Mol. Catal.* 2012, 102.)とラクトールの開環(*JCS Perkin Trans 2*, 1998, 937.)の2例にしか用いられたことはなく、不斉触媒としての利用例はない。



我々は、2-ピリドン(1)を共役ブレンステッド酸・塩基触媒として利用することを独自に発想し、これまでに、3,5,6-トリフルオロ-2-ピリドン(2)がアルデヒドとイソシアニド、水を用いた Passerini 型反応を触媒し、効率的に  $\alpha$ -ヒドロキシアミド体 3 を与えることを見出している (Scheme 1, *EJOC*, 2015, 296.)。さらに、適した位置にインドールを有するイソシアニド 4 を本反応に適用したところ、対応する四環性フロインドリン 5 がジアステレオ選択的に得られることを見出している。しかしながら、本生成物 5 は、酸性条件下で不安定であり、シリカゲルクロマトグラフィー中に分解し、単離することはできなかった。



### 2. 研究の目的

2-ピリドン類の共役酸・塩基触媒としての可能性に興味を抱き、生物活性分子によく見られる複素環化合物の効率的かつ実用的な合成法を開発することとした。すなわち、上述の Interrupted Passerini 反応の実用化、本反応の不斉触媒化を実現する光学活性 2-ピリドンの探索し、2-ピリドンを有機分子触媒に用いた新規触媒領域を切り拓くことを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 3,5,6-トリフルオロ-2-ピリドンを触媒に用いた 2-イソシアノエチルインドールの Interrupted Passerini 反応

反応条件と単離条件、及び、不安定な生成物を系中で安定な分子へ変換する 1-ポット反応を検討することとした。基質の適用範囲についても併せて調査する。

#### (2) Interrupted Passerini 型反応の不斉触媒化を実現する光学活性 2-ピリドン触媒の探索

一般的にピリジンの様な芳香族有機分子触媒は、 $sp^3$  性原子を触媒活性部位の近隣に持たないため、その不斉触媒化は容易ではない。我々は、2位にかさ高い置換基を有する 1,3-ジアリール

プロパン化合物が、溶液中で芳香環が平衡に向き合う立体配座を優先的に占めることを独自に見出している (Okamoto, S. *et al.*, *Polymer*, **2016**, 97, 550.)。そこで、1,3-ジアリールプロパンの特異な

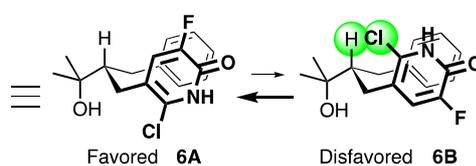
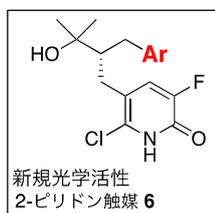


Fig. 2

立体配座を2-ピリドン触媒に導入すれば、2-ピリドンの片面がアリール基に遮蔽された不斉誘起能に優れた触媒になり得ると考えた(Fig. 2)。設計した触媒6の立体配座は、6Aと6Bが考えられるが、2位の擬アキシャル水素とオルト位の塩素の立体反発により立体配座6Aが優先すると考えた。

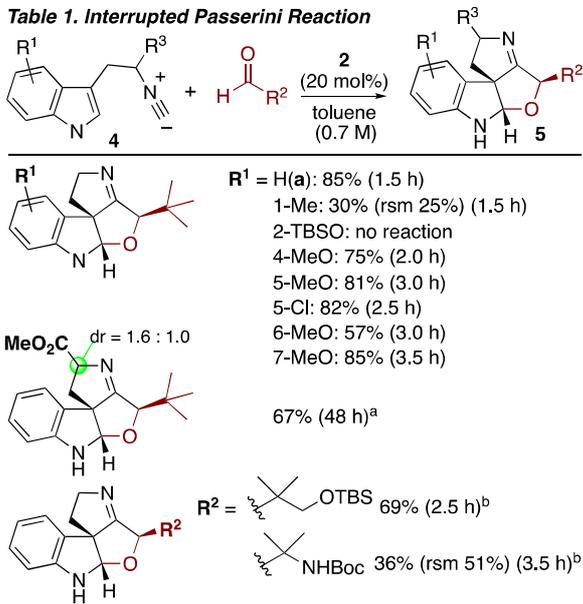
#### 4. 研究成果

##### (1) 3,5,6-トリフルオロ-2-ピリドン触媒に用いた2-イソシアノエチルインドールの Interrupted Passerini 反応

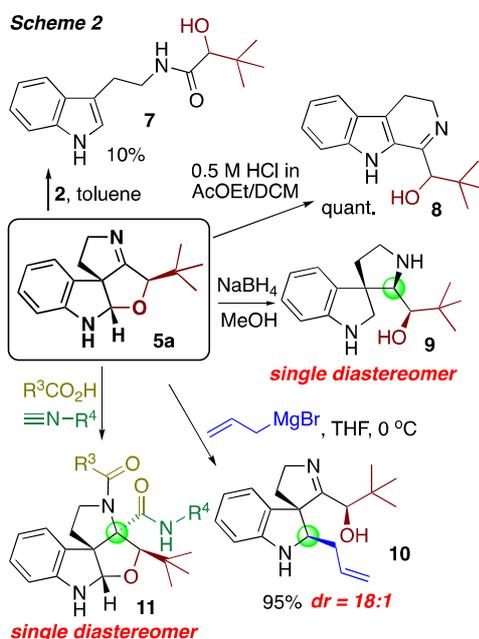
条件検討の結果、トルエン中、20 mol%の2存在下、1.5当量のピバルアルデヒドと2-イソシアノエチルインドール4a (R<sup>1</sup> = H)を室温で反応させると、3位にスピロ構造を有する四環性フロインドリン5が単一ジアステレオマーとして得られることを見いだした(Table 1)。本化合物は酸に不安定であり、反応時間の延長や触媒存在下での濃縮、シリカゲルクロマトグラフィーにより分解した。単離条件の検討の結果、トリエチルアミン存在下、反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、85%収率で対応するフロインドリン5aを単離できた。Passerini型反応に比べて、大幅に反応速度が向上したことから、本反応は遷移状態Aを経由する協奏的機構で進行していると考えられた(Scheme 1)。本反応は、2位置換インドールを除く様々な置換インドールにも適用できた。一方、第三級アルデヒドは対応するフロインドリン5を与えたものの、第一級、第二級アルデヒドの場合は、生成物が反応系中で分解し、複雑な混合物を与えた。

生成物の不安定性を探るため、フロインドリン5aを再度、本反応条件に付したところ、複雑な混合物となり、 $\alpha$ -ヒドロキシアミド7が10%収率で得られた(Scheme 2)。興味深いことに、無水条件下、塩化水素を作用させると定量的に3,4-ジヒドロ- $\alpha$ -カルボリン8に変換された。以上から、フロインドリン5は、酸性条件下、ニトリリウムカチオンを経由して複雑な混合物を与

Table 1. Interrupted Passerini Reaction



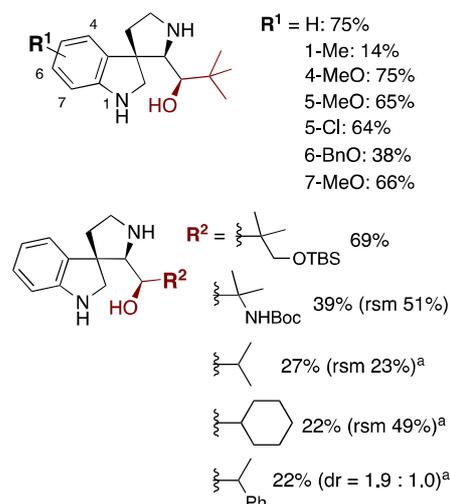
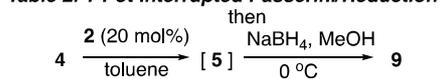
<sup>a</sup> In toluene (0.4 M). <sup>b</sup> In toluene (0.5 M).



えることが分かった。

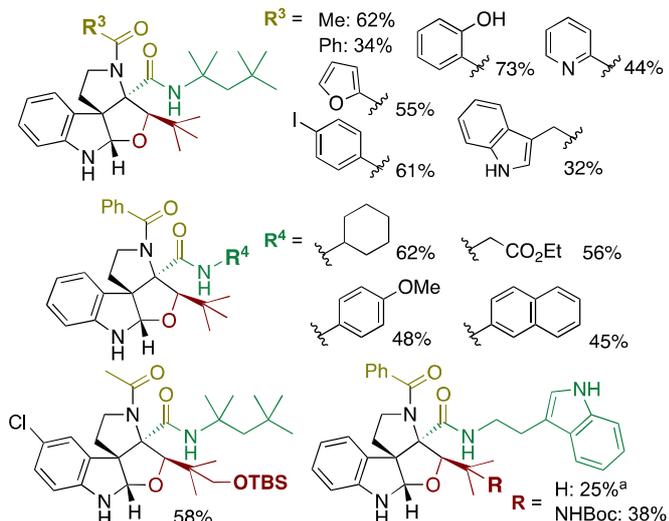
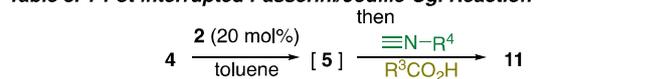
酸化度の高い本四環性フロインドリン **5** は、様々な変換が可能であり、 $\text{NaBH}_4$  で還元するとプロリノール誘導体 **9** に導くことができ、また、Grignard 試薬を作用させればインドリンの 2 位でジアステレオ選択的にアルキル付加反応が進行してイミン **10** へと誘導できた。さらに、**5a** に任意のカルボン酸とイソシアニドを作用させると Joullié-Ugi 反応が進行し、多官能基化した四環性フロインドリン **11** が立体選択的に得られた。プロリノール **9**、多官能基化四環性フロインドリン **11** は、1-ポットで合成可能であり、その結果、不安定で単離できなかった第二級アルデヒド由来の生成物も単離することができた (Table 2, 3)。

Table 2. 1-Pot Interrupted Passerini/Reduction



<sup>a</sup> Interrupted Passerini reaction was performed at 0 °C.

Table 3. 1-Pot Interrupted Passerini/Joullié-Ugi Reaction



<sup>a</sup> Interrupted Passerini reaction was performed at 0 °C.

## (2) Interrupted Passerini 型反応の不斉触媒化を実現する光学活性新規ピリドン型触媒 **6** の探索

市販の 2,6-ジクロロニコチン酸 **12a** の 6 位に位置選択的にメトキシ基を導入し、カルボキシ基の還元、プロモ化してベンジルプロミド **13a** を得た。次に、不斉補助基を有するフェニルプロピオネートとのジアステレオ選択的なアルキル化反応により、**14a** をジアステレオ選択的に合成した。最後に、メチル基の除去、MeLi によるジメチル化を行い望む光学活性 2-ピリドン **16a** を合成した。NOESY 解析により、**16a** の立体配座を解析したところ、2-ピリドンの片面がフェニル基に遮蔽され、かつ、立体反発により 2 位の擬アキシャル水素とオルト位の塩素が逆を向いた Fig. 3 に示す立体配座が優先していることを確認できた。

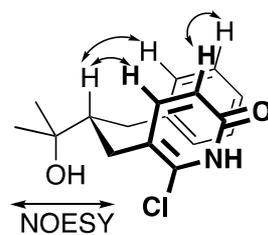
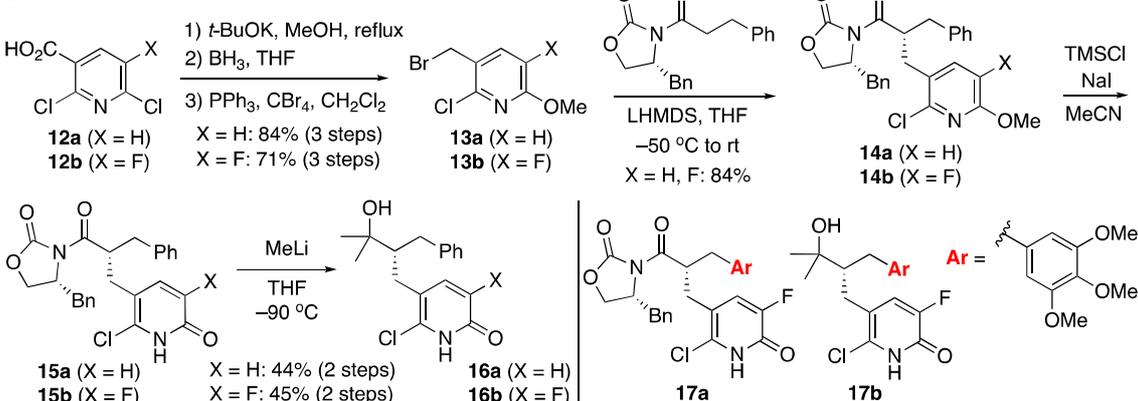


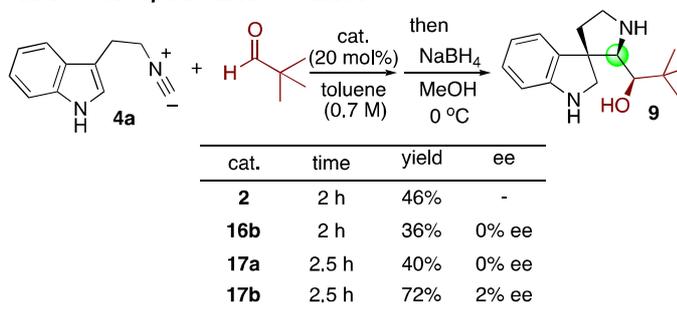
Fig. 3

Scheme 3



同様の手法で市販の 2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチン酸 **12b** から触媒 **16b**、**17a** と **17b** を合成した。これらの触媒を用いて Interrupted Passerini 反応を検討した (Table 4)。その結果、本触媒は、3,5,6-トリフルオロ-2-ピリドン **2** とほぼ同等の触媒活性を示したが、その不斉誘起能は乏しいものであった。今後、より立体障害の高い Ar を有する新規触媒を検討する予定である。

Table 4. Interrupted Passerini Reaction



以上のように、2-ピリドン触媒を用いて、調製容易な 2-イソシアノエチルインドールの Interrupted Passerini 反応により、1-pot で様々な複素環化合物を合成できた。今後は、本反応の不斉触媒化と、生物活性物質合成への応用に取り組む予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kikuta Nana, Shindo Takahiro, Sugiyama Yu-ki, Yamada Takeshi, Okamoto Sentaro	4. 巻 212
2. 論文標題 Cobalt-catalyzed [2 + 2 + 2] cycloaddition copolymerization of diyne and internal alkyne monomers to highly branched polymers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Polymer	6. 最初と最後の頁 123133 ~ 123133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.polymer.2020.123133	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Okamoto Sentaro, Yamada Takeshi, Uchida Takaya, Kikuta Nana, Kimura Yu-ya	4. 巻 214
2. 論文標題 Dual-mode coupling copolymerization of aryl dialdehyde and alkynylaldehyde monomers via Concurrent McMurry olefination and alkyne [2+2+2] cycloaddition trimerization reactions mediated by a low-valent titanium reagent	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Polymer	6. 最初と最後の頁 123344 ~ 123344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.polymer.2020.123344	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takahashi Shu, Kimishima Aoi, Hirose Tomoyasu, Yamada Takeshi, Sugawara Akihiro, Shirahata Tatsuya, Noguchi Yoshihiko, Iwatsuki Masato, Hokari Rei, Ishiyama Aki, Kobayashi Yoshinori, Sunazuka Toshiaki	4. 巻 67
2. 論文標題 Unified enantioselective total synthesis of 3,6-dioxygenated diketopiperazine natural products, diatreol and lepistamides A, B and C	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 152895 ~ 152895
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2021.152895	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sugawara Akihiro, Takada Hirokazu, Hirose Tomoyasu, Kimishima Aoi, Yamada Takeshi, Toda Masaki, Kojima Toru, Matsumaru Takanori, Sunazuka Toshiaki	4. 巻 23
2. 論文標題 Pd-catalyzed Regio- and Stereoselective Hydrostannylation of an Alkyl Ethynyl Ether/One-Pot Stille Coupling Enables the Synthesis of 14-Membered Macrolactone of Luminamicin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 1758 ~ 1763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c00183	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Takeshi, Watanabe Yusuke, Okamoto Sentaro	4. 巻 11
2. 論文標題 6-Halo-2-pyridone as an efficient organocatalyst for ester aminolysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 24588 ~ 24593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1ra04651a	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Takeshi, Arai Kazuki, Kikuchi Rie, Okamoto Sentaro	4. 巻 6
2. 論文標題 Deuteration of Indole Compounds: Synthesis of Deuterated Auxins, Indole-3-acetic Acid-d5 and Indole-3-butyric Acid-d5	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 19956 ~ 19963
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.1c02940	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okabe Yuhsaku, Yamada Takeshi, Okamoto Sentaro	4. 巻 13
2. 論文標題 Nickel-catalysed cycloaddition oligomerisation of 1,6-diyne to medium-size cyclic polyenes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Polymer Chemistry	6. 最初と最後の頁 6127 ~ 6133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2PY01033J	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ibe Kouta, Nakada Haruki, Ohgami Mayu, Yamada Takeshi, Okamoto Sentaro	4. 巻 243
2. 論文標題 Design, synthesis, and properties of des-D-ring interphenylene derivatives of 1,25-Dihydroxyvitamin D3	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 114795 ~ 114795
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmech.2022.114795	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Takeshi, Okamoto Sentaro	4. 巻 58
2. 論文標題 Organocatalytic multicomponent coupling to access a highly functionalised tetracyclic furoindoline: interrupted Passerini/Joulli-Ugi cascade reaction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 11701 ~ 11704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2CC04429C	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 山田健, 豊島郁哉, 岡本専太郎
2. 発表標題 3,5,6-トリフルオロ-2-ピリドンを共役酸塩基触媒に用いた2-イソシアノエチルインドールのInterrupted Passerini反応
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 角田悠河, 植木祐介, 菊田奈々, 山田健, 岡本専太郎
2. 発表標題 アルキン[2+2]環化付加重合による高分岐TPAポリマーの合成と導電性
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会(2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田口崇頌, 山田健, 矢田龍一郎, 岩崎祐紀, 岡本専太郎
2. 発表標題 2位置換1,3-ジ(アントラセン-9-イル)プロパンの固体エキシマー発光
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会(2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋脩、君嶋葵、山田健、菅原章公、白畑辰弥、野口吉彦、岩月正人、穂苅玲、石山亜紀、小林義典、廣瀬友靖、砂塚敏明
2. 発表標題 抗マラリア活性を有する(+)-Diatretolの不斉全合成と構造活性相関研究
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田健, 渡辺裕介、岡本専太郎
2. 発表標題 6-クロロ-2-ピリドンに触媒に用いたエステルのアミノリシス
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡部優作, 山田健, 岡本専太郎
2. 発表標題 1,6-ジインのNi触媒環化付加重合
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会(2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 荒井一輝, 山田健, 中川理絵, 岡本専太郎
2. 発表標題 重水素化インドール誘導体の実用的合成
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会(2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田健, 名倉陸, 三浦隆靖, 岡本専太郎
2. 発表標題 NHC-Zn触媒を用いたアリル位アルキル化反応
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会(2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田口崇頌, 山田健, 矢田龍一郎, 岩崎祐紀, 岡本専太郎
2. 発表標題 1,3-ジフェニルプロパンを骨格とするエキシマー発光分子の開発
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会(2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 角田悠河, 菊田奈々, 山田健, 岡本専太郎
2. 発表標題 Co触媒によるアルキン[2+2]環化付加重合の開発
3. 学会等名 第12回CSJ化学フェスタ2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 荒井一輝, 山田健, 中川理絵, 岡本専太郎
2. 発表標題 インドール化合物の実用的な重水素化: 重水素化オーキシンの合成
3. 学会等名 第12回CSJ化学フェスタ2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堀田稜二, 伊部公太, 中田春樹, 大上真由, 山田健, 岡本専太郎
2. 発表標題 1,25-ジヒドロキシビタミンD3のdes-D-環インターフェニレン誘導体の設計、合成および物性
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会(2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡邊啓太, 岡本専太郎, 山田健, 田口崇頌, 矢田龍一郎, 岩崎祐紀
2. 発表標題 1,3-diphenylpropane骨格を基盤とするeximer発光分子の創成
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会(2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山田健, 岡本専太郎
2. 発表標題 3,5,6-トリフルオロ-2-ピリドン触媒を用いたInterrupted Passerini/Joullie-Ugiカスケード反応による多官能基化フロインドリンの合成
3. 学会等名 日本薬学会第143春季年会(2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takeshi Yamada
2. 発表標題 Organocatalytic Interrupted Passerini Reaction of 3-(2-Isocyanoethyl)-indole
3. 学会等名 International Congress on Pure & Applied Chemistry Kotakinabalu (ICPAC Kotakinabalu) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------