

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 24 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22790007

研究課題名（和文） 触媒的不斉シクロヘキサノン融合型複素環合成法の開発

研究課題名（英文） Catalytic and Enantioselective Construction of Cyclohexane-fused Heterocycles

研究代表者

原田 真至 (HARADA SHINJI)

千葉大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号：10451759

研究成果の概要（和文）：シリルオキシ基が置換したビニルインドールをジエンとする不斉 Diels-Alder 反応を開発することによって、多置換ヒドロカルバゾールを立体選択的に構築することに成功した。本反応を触媒するのは、有機合成化学に用いられることは稀であるツリウムを中心金属とする新規錯体である。生理活性物質の全合成への展開を志向した変換反応も行った。また、本反応系は他のシクロヘキセン融合型複素環合成にも適用可能であった。

研究成果の概要（英文）：The cycloaddition between siloxyvinyl-indole and dienophile gave hydrocarbazoles in up to quant. and 93% ee by using a novel chiral Thulium(III) catalyst. Synthetic application of adducts to biologically active compounds was also performed. It is noteworthy that this reaction system could be extendable to other heteroaromatic compounds.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：不斉合成・合成化学・不斉触媒・ヒドロカルバゾール・多環性骨格構築

1. 研究開始当初の背景

複雑な骨格を持つ化合物をいかに工程数を少なく環境への負荷を最小限に抑えて合成するかは今日に於いても簡単な事ではない。特に光学活性な化合物を目標とした場合、その不斉ユニットをどのように導入するかは合成戦略の鍵工程の一つとなる。しかしながらアトムエコノミー、グリーンケミストリー等の観点から、それらの問題点を如何に効率よく解決していくかが今日の有機合成化学者に強く求められている。炭素-炭素結合形

成型の触媒的不斉反応はこれらの要件を満たす反応様式の1つであり、今なお多くの研究者によって精力的に研究が行われている。特に、置換基や立体化学を選択的に導入しつつ、次の変換反応に展開していきやすい構造を構築する方法論は合成化学的に有用であり多くの合成化学者の興味を惹くところである。

ところで、カルバゾール誘導体は天然物や生理活性物質構造中によく見られるユニットであるだけでなく、有機 EL 素子にもなる

など現在学術領域を超えて注目される化合物である。その中で今回筆者はヒドロカルバゾールに着目した。ヒドロカルバゾールは多くの天然物合成の中間体として報告されており、その構造を立体選択的に構築する方法論の開発は有機合成化学上重要である。しかしながら、今日に於いても信頼性の高い確立された手法があるとは言い難い。問題の解決には **Diels-Alder** 反応が1つの強力な武器になると考えた。我々の研究グループでは既に **Danishefsky** ジエンと電子不足オレフィンとの世界初の触媒的不斉 **Diels-Alder** 反応の開発に成功している (論文②、図書①)。**Danishefsky** ジエンは反応性の高いジエンであり、**Diels-Alder** 反応により酸素官能基化された付加体を与える。しかしながら、酸に対する不安定さのために、触媒としてルイス酸を用いた場合に分解してしまうという問題がある。我々のグループは、イッテルビウム塩とピナフチルジアミン誘導体配位子、そして三級アミンから調製される触媒を開発し、本触媒系が **Danishefsky** ジエンの分解を抑えながら、目的の **Diels-Alder** 反応を高収率、高立体選択的に進行させることを見出した。本反応系をさらに改良することでヒドロカルバゾール合成に展開出来るのではないかと期待から本プロジェクトを計画した。

2. 研究の目的

多置換ヒドロカルバゾール骨格を立体選択的に構築するために、シリルオキシ基が置換したビニルインドールを **Diels-Alder** 反応のジエンとして設定した。本基質は **Danishefsky** ジエンと同様に酸に対する不安定さが問題になることが予測された。我々のグループが既に開発した触媒系を適用することで分解を最小限に抑えながら、望みの反応を進行させることが出来るかをまずは検討する。その過程で本研究計画の基質設定の妥当性の確認と我々の触媒系のさらなるチューニングを行い、**ヒドロカルバゾールの触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応による合成法を確立**する。本反応を基盤として、ヒドロカルバゾール骨格を含有する**天然物や生理活性物質の全合成へと展開**する。さらに、インドール誘導体だけに基質設定を限定すること無く、他のヘテロ芳香環にも適用拡大し、より一般的な**多置換シクロヘキセン融合型複素環合成法の確立**を目指す。申請者は世界に先駆けてこの未成熟な領域に挑戦し、炭素-炭素結合形成型の触媒的不斉反応を使って連続した不斉炭素中心を持つ本骨格を合成する方法論の開発を行うこととした。

3. 研究の方法

本プロジェクトのために設計したジエン

を改めて図1に示す。インドール2位と3位の間の二重結合をジエンの一部とみなし、またインドール窒素をジエン部位を活性化するためのヘテロ原子とする設計である。

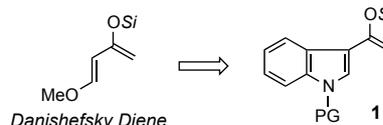
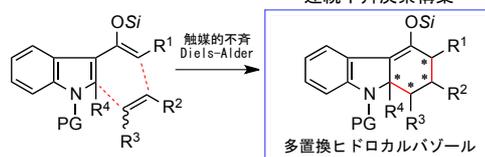


図1. 新しい基質設計：インドール由来のジエン

本化合物と電子不足オレフィンとの **Diels-Alder** 反応が進行すればヒドロカルバゾール骨格を構築できる (式1)。また、基質に各種置換基を予め導入しておけば立体選択的な多置換炭素環構築にも繋がるため、積極的に検討して行くこととする。

式1. ヒドロカルバゾール骨格とその触媒的不斉合成法
連続不斉炭素構築



まずは、**Danishefsky** ジエンに対して有効であった我々の研究グループが開発したイッテルビウム触媒を用いて基質の反応性や取扱について精査した。同時に最適なジエノフィルについても検討した。その際、中心金属として用いるランタノイドの多配位許容性を考慮し、ジエノフィルは中心金属に対して二座以上で配位し、かつ後の官能基変換を志向してエステル等価体を導入した化合物を主な検討化合物に設定した。イッテルビウム以外のランタノイドも積極的にスクリーニングし、中心金属のイオン半径と最適基質の関係も調査した。天然物や生理活性物質の全合成研究 (図2) へ繋がる変換反応についても検討し、本反応の有用性を示すこととした。

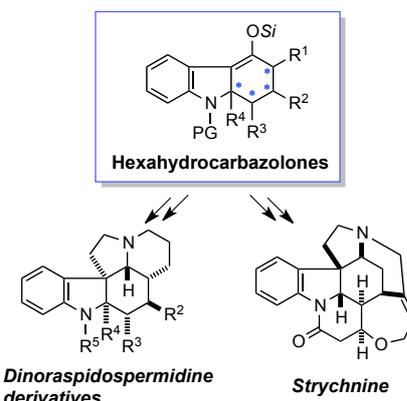


図2. 生理活性物質の触媒的不斉合成への展開

4. 研究成果

光学活性ヒドロカルバゾール合成法について最適な反応条件・基質を探索するために

システムティックな探索を行うことから始めた。既存の触媒系をそのまま適用したところ、収率・不斉収率共に満足のいく結果は得られなかったが、いずれも中程度以上の結果であった。そこで反応条件の改良を行い、収率と立体選択性の改善を計った。特に、基質として用いるシロキシビニル置換インドールの化学的安定性に関する系統立てた情報を集め、化学的に安定な形で合成・単離・精製できる方法論を確立した（適切な保護基の選択が鍵であった）。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製が可能となった点は大きな成果である。精製方法の確立により、続く目的の Diels-Alder 反応の触媒活性を阻害する不純物が除去できたため、基質の活性化を問題なく実現できるようになり付加体が定量的に得られるようになった。また、反応条件検討の過程で新規 bis-thiourea 型の配位子を開発した（図 3）。本配位子は従来の bis-urea 型の配位子と比べて、目的の反応を劇的に加速させるだけでなく、不斉収率も向上させる。

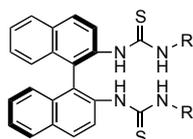
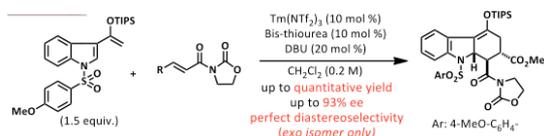


図 3. Bis-thiourea 型配位子

不斉触媒反応の立体選択性をさらに改善するためには不斉配位子の継続的な改良が必須である。bis-thiourea 型配位子が現在のところ最良の結果を与えているが、必ずしも対称な構造ではなくても同程度の立体選択性を発現することがわかっている。非対称デザインも積極的に検討していく。既に種々の置換基様式を持った配位子誘導体を合成しており、今後もライブラリーを拡充していく予定である。

現在までの最適な触媒は、ツリウム塩を中心金属として用い、bis-thiourea 型不斉配位子を組み合わせた触媒系が幅広いジェノフィルに適用可能であり、高収率・高エナンチオ選択的に Diels-Alder 付加体を与えることを見出した（式 2）。生成物は *exo* 付加体のみが得られ、*endo* 付加体は観測されない。付加体は 1 回の再結晶操作により光学的にほぼ純粋にできることを確認している。

式 2. 触媒的不斉ヒドロカルバゾール合成



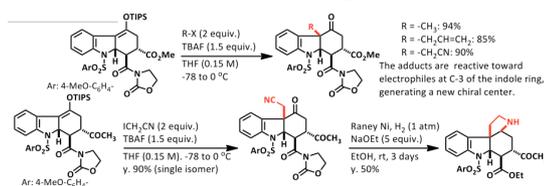
また、ジェンのエノールシリルエーテル構造は反応の進行のために必須の官能基ではなく、無置換の二重結合が置換したインドール、つまりビニルインドールでも反応が進行す

ることが分かった。反応性は若干低下するものの十分実用の範囲内であり、基質調製の容易さや生成物の置換基バリエーションを増やせるなど利点が多い。このタイプの基質に対しても引き続き積極的にスクリーニングを行っていく予定である。

なお、本プロジェクトによって開発された Diels-Alder 反応を天然物合成に応用したところ、その合成途中で興味深い反応を見つけた。ある条件を満たした基質を伊藤-三枝酸化の条件に付すと通常の酸化体とは二重結合の位置が異なる異性体が得られてくるという反応で、詳細な反応機構は未だ不明であるが、今後も検討を継続していく予定である（論文 ①）。

ところで、我々の開発した触媒系は基質だけでなく、生成物の分解も防ぐ（式 2）。つまり、シリルエノールエーテル部位が保持されており、続く変換反応に用いることができる。この原料に含まれる官能基を最大限活用するために、生成物の変換反応については、エノールシリルエーテル部位の修飾を重点的に検討した。フッ化物イオン存在下、各種アルキル化剤を作用させることで、目的のアルキル化体を高収率、高立体選択的に得ることに成功した（式 3）。本化合物は四級炭素を含む 4 つの連続した不斉炭素を有しており、高度に官能基化されたキラルビルディングブロックの構築を達成した。なお、付加体および誘導体の相対立体化学については各種 NMR 解析によって決定し、絶対立体化学については誘導体の X 線結晶構造解析によって決定した。

式 3. 付加体からの変換反応

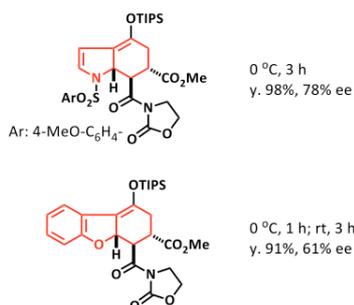


aspidospermidine 誘導体やストリキニーネの全合成へと繋げるための難関の 1 つを解決できたと考えている。現在は基質一般性の拡大と、変換反応のバリエーション増大（アシル化等他の官能基導入法の開発）に向けて検討を行なっている。

また、インドール以外の複素芳香族化合物由来の基質にも今回開発した触媒を適用したところ、ピロール由来、ベンゾフラン由来の基質について良好な収率で目的の Diels-Alder 反応付加体を得ることに成功し、より一般的な cyclohexanone 融合型複素環合成へ展開できた（式 4）。ただし、インドール由来の基質を用いた反応と比較するとエナンチオ選択性はやや低下しており、これらの基質を用いる反応のさらなる立体選択性

改善には不斉配位子構造の微調整が必要だと考えている。

式 4. 他の複素芳香環への応用



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 2 件)

① Shiharu Hiraoka, Shinji Harada, and Atsushi Nishida. "Abnormal Ito-Saegusa Oxidation of TIPS Enol Ether Assisted by a Hydroxy Group." *Tetrahedron Lett.* 2011, 52, 3079-3082. (査読有)
doi:10.1016/j.tetlet.2011.03.119

② 平岡紫陽、東道のぞみ、須藤幸徳、原田真至、西田篤司 "光学活性希土類錯体を用いる高度分子変換" *化学工業* 2010 年 (第 61 巻) 10 月号 (査読有)

[学会発表] (計 11 件)

① 代表: 西田篤司 "触媒的不斉 Diels-Alder 反応による多置換ヒドロカルバゾール合成"、日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 29 日、パシフィコ横浜 (発表者: 森川貴裕)

② 代表: 西田篤司 "触媒的不斉 Diels-Alder 反応による多置換ヒドロカルバゾール合成"、第 29 回有機合成化学セミナー、2012 年 9 月 5-7 日、静岡県コンベンションアーツセンター (発表者: 森川貴裕)

③ 代表: 西田篤司 "Catalytic and Enantioselective Synthesis of Hydrocarbazoles by Diels-Alder Reaction"、19th International Conference on Organic Synthesis、2012 年 7 月 1-3 日、Melbourne Convention Center, Australia (発表者: 原田真至)

④ 代表: 西田篤司 "触媒的不斉 Diels-Alder 反応による多置換ヒドロカルバゾール合成"、第 63 回有機合成化学協会関東

支部シンポジウム、2012 年 5 月 19 日、東京理科大学 (発表者: 森川貴裕)

⑤ 代表: 西田篤司 "New Chiral Ytterbium Catalyst Based on Binaphthylidiamine Ligands for Asymmetric Diels-Alder Reaction"、BIT's 3rd Annual World Congress of Catalytic Asymmetric Synthesis-2012、2012 年 5 月 12-14 日、Beijing International Convention Center, China (発表者: 西田篤司)

⑥ 代表: 西田篤司 "Enantioselective Diels-Alder Reaction of Danishefsky Type Diene Catalyzed by Chiral Yb(III) Complex and Its Application to the Total Synthesis of (-)-Platyphyllide"、8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium、2011 年 11 月 30 日、京王プラザホテル (発表者: 原田真至)

⑦ 代表: 西田篤司 "二段階 Diels-Alder 反応による多環性骨格の触媒的不斉構築法の開発"、第 55 回日本薬学会関東支部大会、2011 年 10 月 8 日、東邦大学 (発表者: 李可昕)

⑧ 代表: 西田篤司 "Highly Enantioselective Diels-Alder Reactions of Danishefsky's Dienes with Electron-Deficient Alkenes Catalyzed by Yb(III)-BINAMIDE Complex"、The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2010、2010 年 12 月 17 日、Honolulu, U. S. A. (発表者: 原田真至)

⑨ 代表: 西田篤司 "Asymmetric Diels-Alder Reaction of Danishefsky-Type Diene Catalyzed by Chiral Yb(III)-Complex and Its Application to the Total Synthesis of Platyphyllide"、0th Cutting-Edge Organic Chemistry Junior Workshop、2010 年 11 月 6-8 日、国立清華大学, Taiwan (発表者: 平岡紫陽)

⑩ 代表: 西田篤司 "Yb 錯体を用いた Danishefsky diene の触媒的不斉 Diels-Alder 反応の開発"、有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2010 年 5 月 22 日、東京農工大学 (発表者: 東道のぞみ)

⑪ 代表: 西田篤司 "不斉 Diels-Alder 反応を用いる Platyphyllide の触媒的不斉全合成"、第 8 回次世代シンポ、2010 年 5 月 14 日、日本薬学会長井記念ホール (発表者: 平岡紫陽)

〔図書〕（計1件）

① 丸岡啓二, 他、化学同人、“使える！有機合成反応 241 実践ガイド”、2010、284-285.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.p.chiba-u.ac.jp/lab/gousei/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

原田 真至 (HARADA SHINJI)

千葉大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号：10451759

(2) 研究分担者：なし

(3) 連携研究者：なし