

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23390003

研究課題名(和文) 高効率触媒の合成プロセスの開発研究と天然物合成への応用

研究課題名(英文) Development of highly efficient synthetic processes and their applications to natural products

研究代表者

濱田 康正 (HAMADA, Yasumasa)

千葉大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：90117846

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円

研究成果の概要(和文)：フェノールのパラジウム触媒 ipso-Friedel-Crafts 型アリル位置置換反応による ビシクロ[4.5]スピロシクロヘキサジエノンの不斉合成を開発した。ビフェニル構造のフェノールを基質とした場合、9,10-ジヒドロフェナントレンが高選択的に得られた。この反応でアリルカーボネート部位をプロパルギルカーボネートに変換した基質を用いた場合、ビシクロ[5.5]スピロシクロヘキサジエノンが高収率に得られた。酸触媒を用いる分子内 ipso-Friedel-Craft 型アルキル化反応も検討し、ベンジル位にアルコールを有する基質から連続反応経路で多環状ヘテロ環化合物が効率よくできる新規反応を開発した。

研究成果の概要(英文)：An intramolecular ipso-Friedel-Crafts alkylation of phenols with an allyl carbonate side chain using a transition-metal catalyst is described. Phenols with an allyl carbonate side chain gave bicycle[4.5]spirocyclohexadienones. Phenols with a biphenyl structure stereoselectively afforded 9,10-dihydrophenanthrenes. This process was successfully applied to the asymmetric synthesis of cedrelin and pararycolin, 9,10-dihydrophenanthrene natural products. Phenols with a propargyl carbonate side chain provided bicycle[5.5]spirocyclohexadienones via a bicycle[5.4]spirohexadienone intermediate. The acid-catalyzed version of the intramolecular ipso-Friedel-Crafts alkylation of phenols and indoles was also examined, which provided the fused polycyclic hetero compounds.

研究分野：化学系薬学

キーワード：Friedel-Crafts反応 intramolecular reaction palladium [4.5]cyclohexadienone dihydrophenanthrene [5.5]cyclohexadienone acid catalyst fused hetero compound

1. 研究開始当初の背景
有機合成化学の分野で望まれていることは次の3つに集約される。すなわち(1)全ての有機合成反応の触媒化、(2)連続型プロセスの導入による合成プロセスの格段の効率化、(3)汎用元素の使用による持続可能な合成プロセスへの転換である。本研究開始当初においてもこの指針にそった研究は多数あったがさらなる発展が期待されていた。
2. 研究の目的
有機合成におけるプロセスの格段の効率化を目指して研究を開始した。本研究ではこれまで申請者が行ってきた高効率触媒的合成法の発展と応用を検討した。既に申請者はパラジウムを用いる高効率不斉アリル位置換反応と卑金属ニッケルを用いる均一系不斉水素化プロセスの開発に成功している。ここではこれらの研究の発展としてこれまで報告例のないフェノールおよびインドールを用いる ipso-Friedel-Crafts 型アリル位置換反応によるスピロシクロヘキサジエンおよびビフェニル化合物の不斉合成および芳香族の不斉アルキル化反応を開発することを目的とした。
3. 研究の方法
フェノールおよびインドールを用いる Friedel-Craft 型アリル位置換反応を以下のように検討した。
 - (1) エナンチオ選択的、ジアステレオ選択的 ipso-Friedel-Craft 型アリル位置換反応の開発
 - (2) 触媒的不斉 ipso-Friedel-Craft 型アリル位置換反応
 - (3) 分子内にフェノールとプロパルギルアルコール部分を持つ基質から新規連続型プロセスによるヘテロ環化合物の合成
 - (4) 分子内にフェノールとアセチレン部分を持つ基質の金触媒 ipso-Friedel-Crafts 型閉環反応
 - (5) アニリンのメタ位にプロパルギルカーボネート部位を有する基質から遷移金属触媒 ipso-Friedel-Crafts 型反応を経由する3環性インドールの合成
 - (6) 上記の反応の酸触媒下での反応による縮環系ヘテロ環化合物の合成
 - (7) 上記で開発した反応の天然物合成への応用
4. 研究成果
はじめにこれまで報告例のないフェノールのパラジウム触媒 ipso-Friedel-Crafts 型アリル位置換反応によるスピロ[4.5]シクロヘキサジエノンの不斉合成および芳香族の不斉アルキル化反応を検討し、これに成功した。

この反応の発展としてビフェニル構造のフェノールの ipso-Friedel-Crafts 型アリル位置換反応を検討し、9,10-ジヒドロフェナントレンが高選択的に得られることを見いだした。この反応では米国の Trost らが開発した不斉2座配位子を用いると最高 95% ee にて光学活性 9,10-ジヒドロフェナントレンが得られた。この方法を用いて生物活性天然有機化合物 Cedrelin および Pararycolin の合成へ応用し、これらの不斉合成に成功した。このほかにアリルカーボネート部位をプロパルギルカーボネートに変換した基質を用いて、スピロ[4.5]シクロヘキサジエノンの5員環にアレンを含む生成物を得る実験をしたところ、期待したアレン体ではなく転位生成物スピロ[5.5]シクロヘキサジエノンが高収率に得られることを見いだした。この化合物の6員環部は共役ジエンを含んでいる。この反応は初めに生成するアレンの C(sp²)-C(sp³) 結合が Pd(0) に形式的に酸化的付加して開裂するという新規の反応メカニズムを経て転位生成物を与えることが分かった。フェノールのパラ位にアレンを持つ基質を用いて、Mizorogi-Heck 反応 分子内 ipso-Friedel-Crafts 型アリル位置換反応の連続反応を開拓した。フェノールのパラ位にアルキンを持つ基質の金触媒を用いる分子内 ipso-Friedel-Craft 型アルキル化反応の開発にも成功した。これまでの反応は遷移金属触媒を用いるものであるが、酸触媒を用いる分子内 ipso-Friedel-Crafts 型アルキル化反応も検討し、ベンジル位にアルコールを有する基質から連続反応経路で多環状ヘテロ環化合物が効率よくできる新規反応の開拓にも成功した。この反応は基質の構造を工夫することで種々の多環式ヘテロ環化合物が得られる。また、ipso-Friedel-Crafts 型反応の新たな展開としてフェノールとインドールを炭素鎖で繋いだ基質の酸触媒 ipso-Friedel-Crafts 型反応を計画し、これまでにない数種の新規の転位型骨格形成反応を開発した。これらの反応はいずれもインドレニウムカチオン、続いてスピロ[4.5]シクロヘキサジエノン中間体を経由して生成物にいたるものであることが判明した。

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 19件)

- (1) Yuta Suzuki, Tetsuhiro Nemoto, Shun-ichi Nakano, Zengduo Zhao, Yuta Yoshimatsu, Yasumasa Hamada:

- Synthesis of 4,5-fused tricyclic quinolines via an acid-promoted intramolecular Friedel-Crafts allenylation of aniline Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **55**, 6726-6728 (2014). 査読有
- (2) Takuya Yokosaka, Tetsuhiro Nemoto, Hiroki Nakayama, Naoki Shiga, Yasumasa Hamada: Synthesis of nitrogen-containing fused-polycyclic compounds from tyramine derivatives using phenol dearomatization and cascade cyclization. *Chem. Commun.*, **50**, 12775-12778 (2014). 査読有
- (3) Tetsuhiro Nemoto, Minami Hayashi, Dashuang Xu, Akinari Hamajima, Yasumasa Hamada: Enantioselective synthesis of (R)-Sumanrole using organocatalytic asymmetric aziridination of an α,β -unsaturated Aldehyde. *Tetrahedron: Asymmetry*, **25**, 1133-1137 (2014). 査読有
- (4) Tetsuhiro Nemoto, Nobuaki Matsuo, Yasumasa Hamada: Gold-Catalyzed Carbocyclization of Phenols with a Terminal Alkyne via an Intramolecular ipso-Friedel-Crafts Alkenylation. *Adv. Synth. Catal.*, **356**, 2417-2421 (2014). 査読有
- (5) Shun-ichi Nakano, Kazumi Kakugawa, Tetsuhiro Nemoto, Yasumasa Hamada: Scandium-catalyzed cascade cyclization to produce cyclobutane-fused tetrahydroquinoline, chromane, thiochromane, and tetrahydronaphthalene derivatives. *Adv. Synth. Catal.*, **356**, 2088-2096 (2014). 査読有
- (6) Takuya Yokosaka, Naoki Shiga, Tetsuhiro Nemoto, Yasumasa Hamada: Construction of Divergent Fused Heterocycles via an Acid-Promoted Intramolecular ipso-Friedel-Crafts Alkylation of Phenol Derivatives. *J. Org. Chem.*, **79**, 3866-3875 (2014). 査読有
- (7) Takuya Yokosaka, Tomoya Kanehira, Hiroki Nakayama, Tetsuhiro Nemoto, Yasumasa Hamada: Synthesis of fused-tricyclic indole derivatives through an acid-promoted skeletal rearrangement. *Tetrahedron*, **70**, 2151-2160 (2014). 査読有
- (8) Mariko Yoshida, Tomoyuki Nozaki, Tetsuhiro Nemoto, Yasumasa Hamada: Formal meta-specific intramolecular Friedel-Crafts allylic alkylation of phenols through a spirocyclization-dienonephenol rearrangement cascade. *Tetrahedron*, **69**, 9609-9615 (2013). 査読有
- (9) Tetsuhiro Nemoto, Tomoyuki Nozaki, Mariko Yoshida, Yasumasa Hamada: Palladium-Catalyzed Intramolecular ipso-Friedel-Crafts Allylic Alkylation of Phenols via Arylative Activation of Allene. *Adv. Synth. Catal.*, **355**, 2693-2700 (2013). 査読有
- (10) Takuya Yokosaka, Hiroki Nakayama, Tetsuhiro Nemoto, Yasumasa Hamada: Acid-promoted Cascade Cyclization to Produce Fused-polycyclic Indole Derivatives. *Org. Lett.*, **15**, 2978-2981 (2013). 査読有
- (11) Takuya Yokosaka, Hiroki; Nakayama, Tetsuhiro Nemoto, Yasumasa Hamada: Acid-promoted Cascade Cyclization to Produce Fused-polycyclic Indole Derivatives. *Org. Lett.*, **15**, 2978-2981 (2013). 査読有
- (12) Yuta Suzuki, Nobuaki Matsuo, Tetsuhiro Nemoto, Yasumasa Hamada: Enantioselective total syntheses of cedrelin A and methylated paralycolin B using Pd-catalyzed asymmetric intramolecular Friedel-Crafts allylic alkylation of phenols. *Tetrahedron*, **69**, 5913-5919 (2013). 査読有
- (13) Junpei Ohtaka, Akinari Hamajima, Tetsuhiro Nemoto, Yasumasa Hamada: Efficient diastereoselective synthesis of (2R,3R,4R)-2-amino-3-hydroxy-4,5-dimethylhexanoic acid, the lactone linkage unit of homophymine A. *Chem. Pharm. Bull.*, **61**, 245-250 (2013). 査読有
- (14) Tetsuhiro Nemoto, Riliga Wu, Zengduo Zhao, Takuya Yokosaka, Yasumasa Hamada: Synthesis of spiro[4.5]cyclohexadienones with an allene motif via a base-promoted intramolecular ipso-Friedel-Crafts addition of phenols to propargyl bromides. *Tetrahedron*, **69**, 3403-3409 (2013). 査読有
- (15) Takuya Yokosaka, Tetsuhiro Nemoto, Yasumasa Hamada: A novel method for synthesizing 3-arylpyrrolidine and 4-arylpiperidine derivatives through an acid-promoted skeletal Rearrangement. *Tetrahedron Lett.*, **54**, 1562-1565 (2013). 査読有
- (16) Tetsuhiro Nemoto, Zengduo Zhao, Takuya Yokosaka, Yuta Suzuki, Riliga Wu, Yasumasa Hamada: Palladium-Catalyzed Intramolecular ipso-Friedel-Crafts Alkylation of Phenols and Indoles: Rearomatization-Assisted Oxidative Addition. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 2217-2220 (2013). 査読有
- (17) Mariko Yoshida, Tetsuhiro Nemoto,

Zengduo Zhao, Yuta Ishige, Yasumasa Hamada: Enantioselective construction of all-carbon quaternary spirocenters through a Pd-catalyzed asymmetric intramolecular ipso-Friedel-Crafts allylic alkylation of phenols. *Tetrahedron Asymmetry*, **23**, 859-866 (2012). 査読有

(18) Takuya Yokosaka, Tetsuhiro Nemoto, Yasumasa Hamada: An acid-promoted novel skeletal rearrangement initiated by intramolecular ipso-Friedel-Crafts-type addition to 3-alkylidene indolenium cations. *Chem. Commun.*, **48**, 5431-5433 (2012). 査読有

(19) Yuta Suzuki, Tetsuhiro Nemoto, Kazumi Kakugawa, Akinari Hamajima, Yasumasa Hamada: Asymmetric synthesis of chiral 9,10-dihydrophenanthrenes using Pd-catalyzed asymmetric intramolecular Friedel-Crafts allylic alkylation of phenols. *Org. Lett.*, **14**, 2350-2353 (2012). 査読有

[学会発表](計 12 件)

- (1) 野崎智之、根本哲宏、濱田康正: Pd 触媒を利用した Heck insertion/Friedel-Crafts reaction cascade による環化反応の開発 第 57 回日本薬学会関東支部大会 (2013 年 10 月 26 日、東京)
- (2) 松尾宜朗、根本哲宏、濱田康正: 金触媒を用いたスピロシクロヘキサジエノン骨格の構築 第 57 回日本薬学会関東支部大会 (2013 年 10 月 26 日、東京)
- (3) 鈴木雄太、根本哲宏、松尾宜朗、角河和未、濱嶋祥就、濱田康正: Pd 触媒による分子内 Friedel-Crafts 型置換反応の開発と Pararycolin 類の不斉全合成への応用 第 43 回複素環化学討論会 (2013 年 10 月 17 日、岐阜)
- (4) 中山弘貴、根本哲宏、濱田康正: 連続反応を用いた多環インドール類の新規合成法の開発 日本薬学会第 133 年会 (2013 年 3 月 28 日、横浜)
- (5) 横坂卓也、根本哲宏、濱田康正: 骨格転位反応を用いた含窒素複素環の新規構築法 日本薬学会第 133 年会 (2013 年 3 月 28 日、横浜)
- (6) 鈴木雄太、根本哲宏、濱田康正: Pd 触媒を用いる分子内 Friedel-Crafts 型アリル位置換反応の開発と応用 第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム (2012 年 11 月 05 日、東京)
- (7) 根本哲宏、濱田康正: Pd 触媒に対する C(sp³)-C(sp²) 結合の酸化的付加を経由するスピロ[5.5]シクロヘキサジエノン誘導体の新規合成法 第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム (2012 年 11 月

05 日、東京)

- (8) 横坂卓也、根本哲宏、濱田康正: フェノール誘導体の ipso-Friedel-Crafts 型スピロ環化反応を経由する新規骨格転位反応 第 42 回複素環化学討論会 (2012 年 10 月 11 日、京都)
- (9) 吉田真理子、根本哲宏、濱田康正: フェノール類の ipso-Friedel-Crafts 型スピロ環化を経由する新規連続触媒反応の開発 日本薬学会第 132 年会 (2012 年 3 月 29 日、北海道大学)
- (10) 鈴木雄太、根本哲宏、濱田康正: Pd 触媒を用いる分子内 Friedel-Crafts 型アリル位置換反応の開発と応用 日本薬学会第 132 年会 (2012 年 3 月 29 日、北海道大学)
- (11) 横坂卓也、根本哲宏、濱田康正: フェノール誘導体の ipso-Friedel-Crafts 型スピロ環化を経由する新規骨格転位反応 日本薬学会第 132 年会 (2012 年 3 月 29 日、北海道大学)
- (12) 校條康宏、濱嶋祥就、濱田康正: 有機触媒を用いた不斉アジリジン化を鍵反応とする(-)-agelastatin A の全合成 第 100 回有機合成シンポジウム (2011 年 11 月 10~11 日、早稲田大学国際会議場)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

濱田 康正 (HAMADA Yasumasa)

千葉大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号: 90117846

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: