

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 9 月 30 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590016

研究課題名(和文)点-軸-点不斉の多段階不斉転写による不斉四級炭素構築

研究課題名(英文) Construction of quaternary stereogenic carbon centers via central-axial-central chirality transfer

研究代表者

江木 正浩 (Egi, Masahiro)

静岡県立大学・薬学部・准教授

研究者番号：80363901

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：光学活性な四置換アレンの効率的合成法を開発した。AgOTf存在下、合成容易な第3級プロパルギルアルコールとイナミドは温和な条件で付加/[3,3]-シグマトロピー転位を起こし、四置換アレンを与えた。このときプロパルギルアルコールの点不斉はアレンの軸不斉に完全に反映された。Pt触媒による四置換アレンの分子内環化は四級炭素をもつ多置換インデンを高収率で与え、軸不斉から点不斉へ不斉転写が行われた。また、AgOTfを組み合わせると、多置換不飽和ラクトンが生成することが分かった。開発した方法を用いて、生物活性天然物の合成研究を行った。

研究成果の概要(英文)：I have developed a new method for the preparation of optically active tetrasubstituted allenes. In the presence of AgOTf, the reaction of tertiary propargyl alcohols with an ynamide, followed by the [3,3]-sigmatropic rearrangement, proceeded under mild conditions to afford tetrasubstituted allenes. The central chirality of propargyl alcohols was completely transferred into the axial chirality of allenes. The platinum-catalyzed intramolecular cyclization of the formed allenes provided polysubstituted indene derivatives, bearing a quaternary stereogenic carbon center, in high yields and with the axial-to-central chirality transfer. Moreover, the reaction using the combination of platinum catalysts and AgOTf allowed for the formation of multisubstituted unsaturated lactones. This methodology was applied to the synthetic study of bioactive natural products.

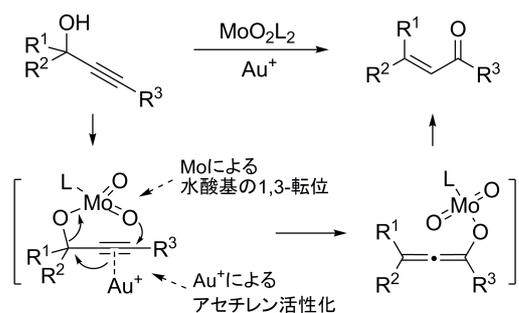
研究分野：医歯薬学

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

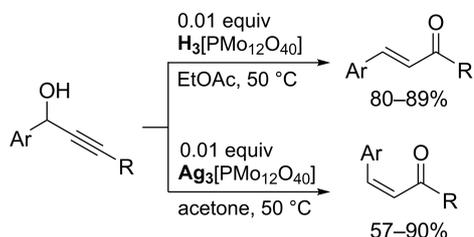
### 1. 研究開始当初の背景

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、その反応動向について詳細な検討は無い。

一方申請者は、高アトムエコノミーな反応の開発を目指し、遷移金属を用いるプロパルギルアルコールの[3,3]-シグマトロピー転位について鋭意、研究を進めている。これまでに、カチオン性金属触媒とオキソモリブデン化合物の組み合わせによりプロパルギルアルコールの高速水酸基 1,3-転位反応を見出した (*Org. Lett.* **2008**, *10*, 1867; 特開 2009-061353)。本反応は、カチオン性金属触媒のアセチレン活性化と、モリブデンの水酸基 1,3-転位が同時に起こるため、幅広い不飽和カルボニル化合物を定量的に与えた。



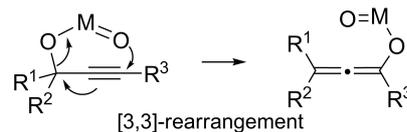
また最近、上記転位反応において触媒にヘテロポリ酸を用いると、カチオン部の違いにより *E,Z* 両方のエノン を立体選択的に合成できることを見出した (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12197)。



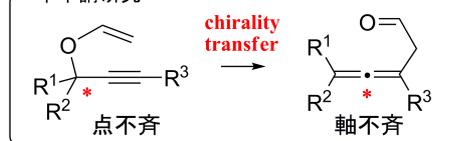
### 2. 研究の目的

プロパルギルアルコールから不飽和カルボニル化合物への転位反応ではアレン中間体を経由していることに着目し、プロパルギルアルコールの持つ点不斉がアレン形成に与える影響、さらに光学活性な多置換アレンが示す化学反応性及び立体的性質について化学的興味を抱いた。

申請者のこれまでの研究



本申請研究



本申請研究では、1) [3,3]-シグマトロピー転位を用いる四置換アレンの不斉合成法の確立、2) 光学活性な四置換アレンを基質に用い、様々な環構造を有する不斉四級炭素の構築法開発を行う。また、1) 2) で開発した方法を応用して、3) グリコーゲン合成酵素キナーゼ 3β (GSK-3β) 抑制作用を示す天然物ラプチンドール類の不斉合成研究を行う。

### 3. 研究の方法

#### 1) [3,3]-シグマトロピー転位を用いる四置換アレンの不斉合成法の確立

実用性を高めるため、容易に入手可能な出発基質から系中でプロパルギルビニルエーテルを形成した後、[3,3]-シグマトロピー転位することを考えた。連続する反応を温和な条件下で進行させる遷移金属触媒や、最適な基質の組み合わせについて検討を行った。また、開発した反応において、光学活性な基質を用いた場合、生成する四置換アレンの軸不斉に不斉転写されるのか調べた。

#### 2) 光学活性な多置換環状化合物の合成法開発

光学活性な四置換アレンをキラルシントンに用いる、不斉四級炭素の新しい構築法開発を行った。本研究では、生物活性天然物、医薬品や機能性素材などに数多く見られる多置換インデンや不飽和ラクトンなど環状化合物の合成を目指し、遷移金属触媒による分子内環化反応を検討した。

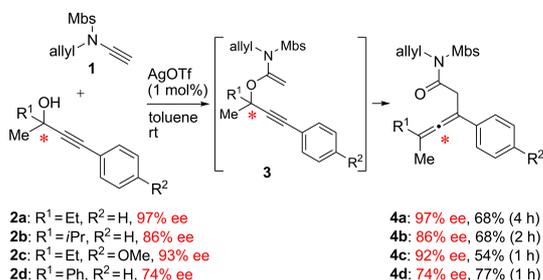
#### 3) 天然物ラプチンドール類の不斉合成研究

上記で開発した方法を骨格構築の鍵反応に用いて、GSK-3β 抑制作用を示す天然物ラプチンドール類の不斉合成研究に取り組んだ。

#### 4. 研究の成果

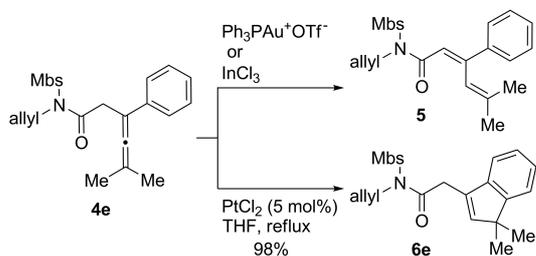
##### 1) [3,3]-シグマトロピー転位を用いる四置換アレンの不斉合成法の確立

従来、プロパルギルビニルエーテルの[3,3]-シグマトロピー転位は高温を要するため、温和な条件で進行する反応の開発を行った。基質や遷移金属触媒など検討した結果、イナミド **1** (Mbs = *p*-methoxybenzenesulfonyl) と第3級プロパルギルアルコール **2** の反応をトルエン中ごく少量の AgOTf 存在下行うと、室温でプロパルギルビニルエーテル **3** を形成し、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** を与えることが分かった。本法はアルキル基、アリール基を持つ様々な **2** に適用可能であり、それぞれ対応する **4** を与えた。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。不斉[3,3]-シグマトロピー転位はこれまで報告されているが、光学活性な四置換アレンの合成は今回が初めての例である。



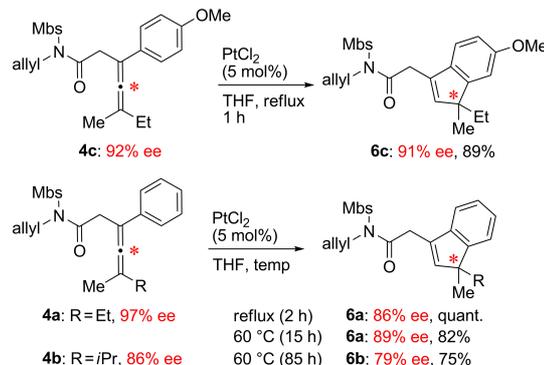
##### 2-1) 光学活性な多置換インデンの合成法開発

遷移金属触媒を用いて、アミド側鎖をもつ四置換アレン **4** の分子内環化反応を検討した。Au, In 触媒を用いた場合、環化反応は起こらず、二重結合が異性化してジエニルアミド **5** を与えた。一方、PtCl<sub>2</sub> 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進行し、多置換インデン **6** を高収率で与えた。



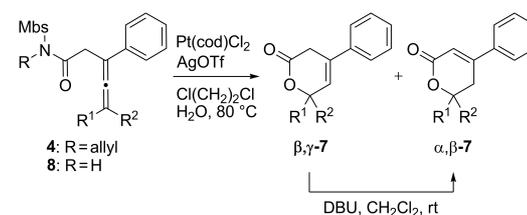
見出した PtCl<sub>2</sub> を用いる分子内環化反応をインデンの不斉合成へ適用した。電子豊富な芳香環を持つ光学活性なアレン **4c** (92% ee) と PtCl<sub>2</sub> (5 mol%) を THF 中加熱還流すると、目的の **6c** が収率 89%, 91% ee で得られた。アレンの軸不斉が不斉四級炭素の構築に利用できることが明らかとなった。**4a**, **4b** を基質に用いた場合、得られる **6a**, **6b** の光学純度は

若干低下したが、反応温度を 60 °C にすることで改善が見られた。アレン部分が Pt 触媒に配位すると環化反応だけでなく、アレンのラセミ化が競合的に起こるためと考えている。



##### 2-2) 多置換不飽和ラクTONの合成法開発

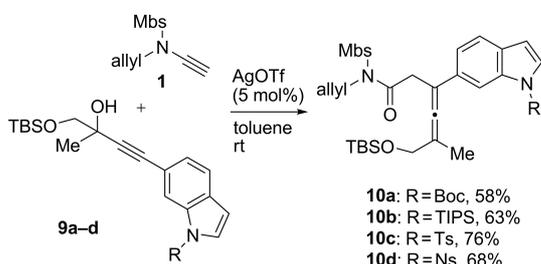
アレンの分子内環化 (成果 2-1) において、高活性な Pt 触媒を用いて室温で反応が進行すればインデンの光学純度を完全に維持できると考えた。添加剤などを検討する過程で、AgOTf を共存させると四置換アレン **4** の酸素官能基が閉環反応を起こし多置換不飽和ラクTON **7** を主生成物として与えることを見出した。Pt 触媒が作用する四級炭素構築反応において、AgOTf の有無が反応様式を変える興味深い chemoselectivity を示した。反応条件のさらなる最適化を行い、Pt(cod)Cl<sub>2</sub>-AgOTf の組み合わせが良いことが分かった。基質として **4** を用いた場合、**7** は β,γ 体と α,β 体の混合物として得られる一方、**8** では β,γ 体のみを与えた。β,γ 体を DBU で処理すると定量的に α,β 体へ変換できることも分かった。現在、光学活性なアレンを用いて不飽和ラクTONの不斉合成を行っている。



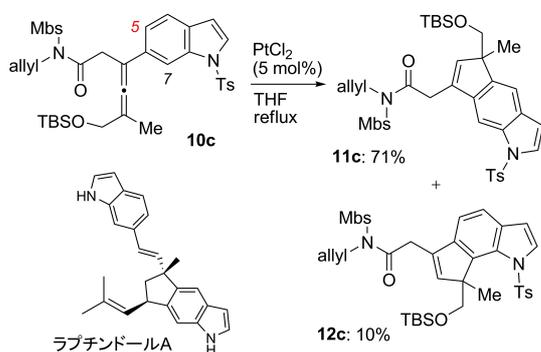
##### 3) 天然物ラプチンドール類の不斉合成研究

GSK-3β はがんや糖尿病、アルツハイマー病などの疾患マーカーとして近年注目を集めており、特異的阻害剤の開発は QOL 向上のためにも急務である。GSK-3β 抑制作用を示す天然物ラプチンドール類に興味を抱き、開発した方法 (成果 1, 2-1) を骨格構築の鍵反応とする不斉合成研究に取り組んだ。

インドール環や高高い置換基を持つ第3級プロパルギルアルコール **9a-d** 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 **10a-d** を与えることが分かった。



アレンの分子内環化では反応点の制御が課題であったが、インドールの窒素保護基を最適化することで目的の環化体 **11** を優先的に得ることに成功した。ラプチンドール A の母核となる三環性骨格を構築すると同時に、適切な位置へ炭素置換基を導入することができた。現在、側鎖の変換検討、光学活性な **9** を用いて不斉合成への展開を進めている。



## 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) Egi, Masahiro; Shimizu, Kaori; Kamiya, Marin; Ota, Yuya; Akai, Shuji  
 Central-Axial-Central Chirality Transfer: Asymmetric Synthesis of Highly Substituted Indenes Bearing a Stereogenic Quaternary Carbon Center from Optically Active Propargyl Alcohols  
*Chemical Communications* **2015**, 51, 380–383.  
 DOI: 10.1039/c4cc08034c (査読有)

[学会発表](計 4 件)

- 1) 神谷真鈴、石上加菜、太田裕也、赤井周司、江木正浩、菅 敏幸  
 「Raputindole A の合成研究」  
 日本薬学会 第 134 年会  
 2015 年 3 月 28 日 (神戸)
- 2) 神谷真鈴、石上加菜、太田裕也、赤井周司、江木正浩、菅 敏幸  
 「Raputindole A の合成研究」  
 日本薬学会東海支部 合同学術大会 2014  
 2014 年 11 月 9 日 (静岡)

- 3) 江木正浩、太田裕也、清水 薫、赤井周司  
 「多置換アレン合成と化学選択的な分子内環化反応への利用」  
 日本プロセス化学会 2013 サマーシンポジウム  
 2013 年 7 月 19 日 (つくば)

- 4) 江木正浩、太田裕也、清水 薫、赤井周司  
 「アレンの白金 - 銀触媒による分子内環化反応：多置換不飽和ラク톤の合成」  
 第 42 回 複素環化学討論会  
 2012 年 10 月 11 日 (京都)

## 6. 研究組織

- (1) 研究代表者  
江木正浩 (EGI, Masahiro)  
 静岡県立大学・薬学部・准教授  
 研究者番号：80363901
- (2) 研究分担者  
 なし
- (3) 連携研究者  
 なし