

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 4 月 7 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460006

研究課題名(和文) 不斉四置換炭素を持つ多置換シクロヘキサン融合型複素環の触媒的不斉合成法の開発

研究課題名(英文) Catalytic and Enantioselective Construction of Multi-Substituted Cyclohexane-Fused Heterocycles Having Chiral Tetrasubstituted Carbon

研究代表者

原田 真至 (Harada, Shinji)

千葉大学・薬学研究科(研究院)・助教

研究者番号：10451759

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：複素環融合型のシロキジエン化合物を用いた触媒的不斉Diels-Alder反応を開発した。本反応の促進には新規に開発したホルミウム触媒が有効であった。反応生成物は光学活性な多環性骨格を有しており、種々の生物活性物質の合成中間体としての利用が期待できる。特にインドール融合型ジエンから得られた光学活性ヒドロカルバゾールからの変換によって、世界で2例目となる天然物Minovincineの全合成を達成した。

研究成果の概要(英文)：I developed the catalytic and enantioselective Diels-Alder reaction using heterocycle-fused siloxydienes. This reaction was promoted by novel chiral holmium catalyst. The adducts are optically active multi-cyclic compounds, and they could be used as synthetic intermediates of biologically active compounds. For instance, I achieved the enantioselective total synthesis of Minovincine from the optically active hydrocarbazole derived from the Diels-Alder reaction of indole-fused diene.

研究分野：有機合成化学

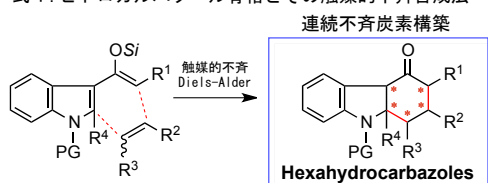
キーワード：合成化学 不斉触媒 ヒドロカルバゾール ホルミウム 多環性骨格構築 全合成 不斉四級炭素

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お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、それらの問題点をいかに効率良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一つであり、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、置換基や官能基を位置および立体選択的に導入しつつ、次の変換反応に展開しやすい化学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物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 素子や有機トランジスタ材料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。その中で申請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、今日においても信頼性の高い確立された手法があるとは言いがたい。そこで申請者はヒドロカルバゾール骨格を触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応で構築することを志向し、Diels-Alder 反応が一つの強力な武器になると考えた(式 1)。

式 1. ヒドロカルバゾール骨格とその触媒的不斉合成法



申請者は既に Danishefsky Diene 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たが未だ基質適用範囲の調査に限界があった。本反応系をさらに改良することでヒドロカルバゾール骨格合成に展開できるのではないかと考えた(図 1)。

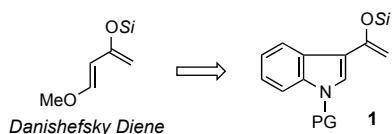


図 1. 新しい基質設計：インドール由来のジェン

2. 研究の目的

医薬品や生物活性物質の中には不斉炭素を持つものが数多く存在し、そのリード化合物群を高立体選択的かつ迅速にグローバルな規模で供給するためには、環境負荷の低減化

を志向した方法論を確立することが最重要課題の 1 つである。ヒドロカルバゾールはそれら化合物群の合成中間体として頻りに用いられるが、今日においても高立体選択的に多置換当該骨格を構築することは難しく、成功例は少ない。本プロジェクトでは(1)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し、(2)その他の複素芳香環へ基質適用拡大してより一般的なシクロアルカン融合型複素環合成法への展開していくこととした。

目的とするヒドロカルバゾール骨格を触媒的不斉 Diels-Alder 反応で構築するために、申請者はビニル置換インドール **1** をジェン等価体として設定した。プロジェクト開始時までの予備的検討により、本化合物が望みの Diels-Alder 反応を進行させる基質となることを確認しているが、収率と立体選択性に課題を残していた。Danishefsky Diene に適用できるキラル Yb(イッテルビウム)触媒を改良していくとともに、新しい触媒系の開発にも取り組む。

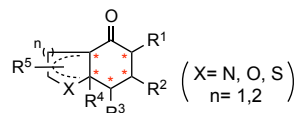


図 2. より一般的なシクロヘキサン融合型複素環合成

本反応を基盤として、インドール以外のビニル置換複素芳香環への適用範囲拡大が可能か検討する(図 2)。さらに、Diels-Alder 成績体からの生物活性化合物の全合成研究へと展開する。

3. 研究の方法

本プロジェクトの基盤として、ヒドロカルバゾール合成の基質設計の妥当性を精査することが重要と考える。図 1 に示したジェン **1** が Diels-Alder 反応の基質になり得るかという点だけでなく、安定性や反応性についての情報を集め、合成法・精製法の確立と、続く触媒的不斉反応条件の詳細な検討を行うことから始めた。まずは申請者のグループが持つ Yb 触媒を用いて基質 **1** の反応性や取り扱いについて精査することとした。同時にランタノイドの金属間差異の比較と、各種ランタノイド塩(LnCl₃, Ln(OTf)₃, Ln(NTf₂)₃ etc)も種々検討した。中心金属のイオン半径と最適基質の関係も調査する。

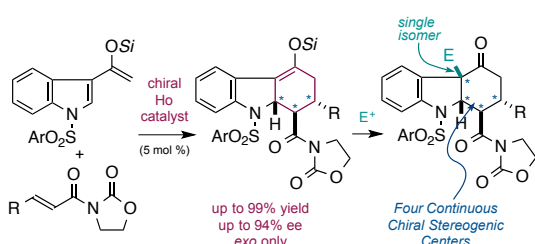
基質一般性、官能基許容性について調査の後、種々の複素芳香環由来の基質を用いて、より一般的なシクロヘキサン融合型複素環合成へと展開した。また、生物活性物質等の全合成研究への応用を志向して、成績体の変換反応についても種々検討した。

なお、本プロジェクトは全期間を通して申請者と大学院生・学部学生のみでの少人数体制で臨んだ。研究分担者・連携者は設けていない。

4. 研究成果

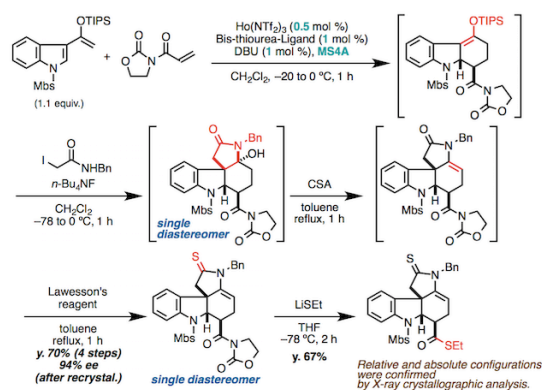
インドールの2位と3位の間の二重結合をジエンの一部と見なしたシロキシビニルインドール **1** を Diels-Alder 反応の基質として設定し、電子不足オレフィンとの触媒的不斉 Diels-Alder 反応を検討した。種々検討の結果、新たな Ho (ホルミウム) 触媒を創成し、本反応に適用したところ高収率・高エナンチオ選択的に生成物を得ることに成功した。生成物は続く官能基化が容易であり、2工程で四級炭素を含む4連続不斉炭素を有する三環性骨格を高収率で得ることができた(式2)。インドール以外の複素芳香族化合物由来のジエンを用いても問題なく反応は進行することがわかり、今回開発した Ho 触媒はより一般的な多置換シクロヘキサン融合型複素環合成法の確立を実現しうるものであることを確認している。

式 2. Ho 触媒によるカルバゾール骨格の触媒的不斉合成



続いて、より実用的な反応へと昇華すべく、反応条件および変換反応の再検討に着手した。触媒量の低減化を検討したところ、痕跡量混入した水の影響が無視できなくなり、触媒が失活した。脱水剤として Molecular Sieves 4Å を添加するとこの問題を解決でき、最終的に1グラム以上の基質を用いる反応スケールにて触媒量は 0.5 mol % にまで低減できることを確認した。また、生成物を単離すること無く、四環性含窒素骨格であるピロロカルバゾールまでの四工程を単一のフラスコで行えることも確認した(式3)。成績体からの Minovincine の触媒的不斉合成も達成した。

式 3. ピロロカルバゾール骨格のワンポット合成



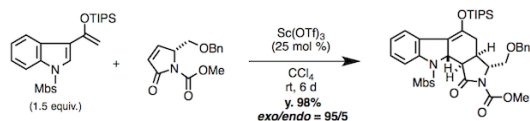
ところで、反応基質として各種複素芳香族化合物由来のジエンが適用できることは前述の通りであるが、芳香族性を持たない複素環融合型ジエンの適用が未検討課題として残

っていた。本ジエン化合物群は芳香族化合物由来のジエン化合物よりも不安定だったため、合成ルートの最適化と精製方法の確立、そして不斉反応条件の最適化を要したが、目的の反応を円滑に進行させることに成功した。

以上のように新規 Ho 触媒の開発とその Diels-Alder 反応への適用に成功したが、触媒構造については未知である。質量分析により Ho と不斉配位子が 1:2 の組成の錯体の存在が示唆されている。三次元的な構造の解明のために今後も継続的に検討していく。

さて、複素環融合型ジエンを用いる Diels-Alder 反応において、ジエノフィル基質は鎖状 (*E*)-オレフィンに限定されていた。幾何異性が (*Z*) に固定される環状オレフィンをジエノフィル基質として適用すると、残念ながら Ho 触媒では反応性、立体選択性共に低いことがわかっている。しかし、不斉炭素を持つ光学活性なジエノフィルを用いたジアステレオ選択的な反応系においては Sc (スカンジウム) 触媒が有効であることを見出した(式4)。Diels-Alder 成績体は Strychnine 等のアルカロイドの合成中間体として利用可能であると考えており、現在全合成研究を進めている。

式 4. Sc 触媒による環状オレフィンのジアステレオ選択的 Diels-Alder 反応



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 5 件)

(1) Takahiro Morikawa, Shinji Harada, and Atsushi Nishida. "Chiral Holmium Complex-Catalyzed Synthesis of Hydrocarbazole from Siloxyvinylindole and Its Application to the Enantioselective Total Synthesis of (-)-Minovincine" *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8859-8867. (査読有)
DOI: 10.1021/acs.joc.5b01393

(2) Shinji Harada, Haruka Ishii, Daisuke Shirasaki, and Atsushi Nishida. "Catalytic and Enantioselective Synthesis of a Key Intermediate of the MCHR1 Antagonist AMG 076" *Heterocycles* **2015**, *90*(2), 967-977. (査読有)
DOI: 10.3987/COM-14-S(K)64

(3) Keisuke Yoshida, Takahiro Morikawa, Naoto Yokozuka, Shinji Harada, and Atsushi Nishida. "Stereoselective synthesis of chiral hydrocarbazoles via the catalytic Diels-Alder reaction of siloxyvinylindole

and cyclic Z-olefin" *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6907-6910. (査読有)
DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.10.106

(4) Shinji Harada, Takahiro Morikawa, and Atsushi Nishida. "Chiral Holmium Complex-Catalyzed Diels-Alder Reaction of Silyloxyvinylindoles: Stereoselective Synthesis of Hydrocarbazoles" *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5314-5317. (査読有)
DOI: 10.1021/ol402559z

[学会発表] (計 25 件)

(1) Takahiro Morikawa, Shinji Harada, Atsushi Nishida. "Chiral Holmium complex-catalyzed asymmetric Diels-Alder reaction of silyloxybutadienes and enantioselective total synthesis of (-)-Minovincine" *PacificChem* 2015, Dec.15-20, **2015** [Honolulu, Hawaii, U. S. A.]

(2) 原田真至、森川貴裕、吉田佳右、横塚直人、西田篤司 "キラルホルミウム触媒を用いた光学活性ヒドロカルバゾール骨格合成法の開発と (-) -Minovincine 全合成への応用" 第 57 回天然有機化合物討論会, 2015 年 9 月 9-11 日, [神奈川県民ホール(横浜)]

(3) 森川貴裕、原田真至、西田篤司 "キラルホルミウム触媒を用いたシロキシジエンの触媒的不斉 Diels-Alder 反応開発" 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 25-28 日 [神戸学院大学・兵庫医療大学(神戸)]

(4) 横塚直人、吉田佳右、森川貴裕、原田真至、西田篤司 "光学活性ヒドロカルバゾールの合成およびストリキニーネ合成への反応" 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 25-28 日 [神戸学院大学・兵庫医療大学(神戸)]

(5) Takahiro Morikawa, Shinji Harada, Atsushi Nishida. "Enantioselective construction of multi-substituted hydrocarbazoles by chiral holmium/bisthiourea catalyst." 15th Tetrahedron Symposium - Asian Edition, Oct.28-31, 2014 [Singapore EXPO, Singapore]

(6) Shinji Harada, Takahiro Morikawa, Keisuke Yoshida, Atsushi Nishida. "Holmium-Catalyzed Diels-Alder Reaction of Silyloxyvinylindoles: Stereoselective Synthesis of Hydrocarbazoles and Application to Total Synthesis of Natural Products" The XXXVI International Conference on Organometallic Chemistry, Jul.13-18, 2014 [Royton Sapporo, Sapporo, Japan.]

(7) 森川貴裕、原田真至、西田篤司 "キラルホルミウム触媒を用いる多置換ヒドロカルバゾール合成" 第 12 回次世代を担う有機化学シンポジウム, 2014 年 5 月 24 日, [日本薬学会館(渋谷)]

(8) 吉田佳右、森川貴裕、原田真至、西田篤司 "触媒的不斉ヒドロカルバゾール合成を基盤とするストリキニーネの全合成研究" 日本薬学会第 134 年会, 2014 年 3 月 27-30 日 [熊本大学(熊本)]

(9) 石井遥、白石大輔、原田真至、西田篤司 "触媒的不斉 Diels-Alder 反応を用いたメラニン凝集ホルモン受容体アンタゴニスト AMG076 の合成研究" 第 66 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2013 年 11 月 30 日, [東京工業大学(大岡山)]

(10) Shinji Harada, Takahiro Morikawa, Atsushi Nishida. "Enantioselective Synthesis of Hydrocarbazoles by Thulium-Catalyzed [4+2] Cycloaddition." 43rd National Organic Chemistry Symposium, June 23-27, **2013** [University of Washington, Seattle (U. S. A.)]

(11) Takahiro Morikawa, Shinji Harada, Atsushi Nishida. "Catalytic and Enantioselective Synthesis of Hydrocarbazoles by Diels-Alder Reaction." Thieme Nagoya Symposium, May 23, **2013** [Nagoya University, Nagoya, Japan]

[その他]

ホームページ等

<http://www.p.chiba-u.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