

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：32680

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860017

研究課題名(和文)炭素ラジカルへの酸化的求核付加機構を利用した光学活性複素環化合物の触媒的不斉合成

研究課題名(英文)Catalytic enantioselective synthesis of chiral heterocycles using oxidative nucleophilic addition to carbon radical

研究代表者

重久 浩樹 (SHIGEHIISA, hiroki)

武蔵野大学・薬学研究所・助教

研究者番号：60612471

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では多くの生物活性物質や天然物の構成要素である複素環骨格を効率的に構築する方法論を開発した。オレフィンと求核種が分子内で結合を形成する形式の反応であり、例えば含窒素複素環のピロリジン、ピペリジン、含酸素複素環として環状エーテル、ラクトンなどがある。コバルト触媒、求電子的フッ素化剤、シロキサン試薬を利用する本反応条件は高い反応性と優れた官能基許容性を有し、広い基質一般性を示した。

研究成果の概要(英文)：In this project, the new methodology to construct heterocyclic framework found in the structure of biologically active compounds and natural products. This reaction is bond forming reaction between olefin and nucleophile. The products of this reaction are nitrogen heterocycles such as pyrrolidine and piperidine, and oxygen heterocycles such as cyclic ether and lactone. A cobalt catalyst, electrophilic fluorine reagent, and siloxane reagent are required in this reaction. The powerful and excellent functional group tolerant reaction showed broad substrate scope.

研究分野：有機化学

キーワード：複素環 オレフィン コバルト

1. 研究開始当初の背景

多くの生物活性物質や天然物の構成要素である「不斉中心を含む複素環」の構築を考えたときに、オレフィンに対して様々な求核剤を位置選択的かつ立体選択的に分子内付加できる触媒反応は、本質的に高い効率性と汎用性を併せ持つ有用な方法だと言える。そのような触媒反応を開発するため、研究代表者は独自に開発した「オレフィンの触媒的ヒドロアルコキシル化反応」を基にして、本研究を開始した。

この「オレフィンの触媒的ヒドロアルコキシル化反応」はコバルト錯体、求電子的フッ素化剤、シラン試薬を組み合わせることにより進行する。本反応の特徴は、

- 高い反応性
- 優れた官能基許容性
- ラジカル種とカチオン種を中間体とする反応機構、

等が挙げられる。研究代表はこれらの特徴を活かすことによって天然物合成や創薬研究等、他分野にも波及効果のある実用的な合成法を開発できると考えた。

2. 研究の目的

本研究の大きな目的は光学活性複素環化合物の新たな合成法を開発することであるが、以下のような二つの軸によって構成される。まず一つ目の軸としては、先に述べたコバルト触媒反応によって、オレフィンと各種求核種を分子内環化させ、様々な複素環化合物を合成することである。二つ目の軸としては、キラルコバルト錯体を適用することによってコバルト触媒反応の不斉化を目指す。

3. 研究の方法

一つ目の軸に示した複素環合成法を開発するべく以下の方法で研究を実施する。

オレフィンの分子内ヒドロアミノ化

医薬品や天然物にしばしば見出される含窒素複素環骨格を合成する新たな手法を開発する。基質としてアミノアルケンを用いる。窒素原子が無保護のものから保護されたものまで検討し、環化可能な基質を探索する。その後、基質一般性を調査する。

オレフィンの分子内ヒドロアルコキシル化および分子内ヒドロアシルオキシ化

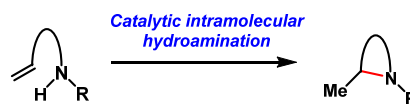
本反応では環状エーテルおよびラク톤を構築することが可能である。基質としてアルケニルアルコールやアルケニルカルボン酸を用い、基質一般性も調査する。

二つ目の軸としてこれらの反応に対してキラルコバルト触媒を適用し不斉化を試みる。

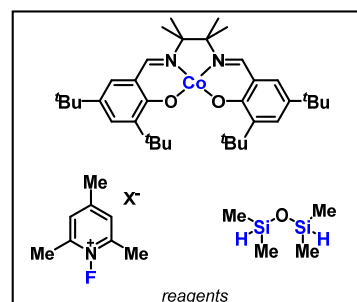
4. 研究成果

オレフィンの分子内ヒドロアミノ化

平成 26 年度はオレフィンの分子内ヒドロアミノ化反応を開発することに成功した。本反応は医薬品によく見られる含窒素複素環化合物を効率的に合成できることから、多くのグループによって活発に研究されてきた。今回、研究代表が開発した方法は過去の方法よりも官能基許容性に優れたものであり、3 員環から 7 員環までの含窒素複素環化合物の合成に成功した。なお、窒素原子には保護基が必要であり、スルホンアミドやアミドが適用可能であった。本反応はグラムグラムスケールで実施することも可能であり、その実用性も示すことができた。カルボニル基を内部側に結合させた基質も利用したが、ラクタムではなく、環状イミデートが得られた。さらにスルホニル基を内部に結合させた場合は、結果が複雑となり 5 員環の場合ではスルタムが得られた一方、6 員環では大変珍しい環状スルホンイミデートがジアステレオ選択的に得られることを見出した[Shigehisa, et al. *J. Am. Soc. Chem.* **2014**, *136*, 13534.]。



- 0°C - room temp.
- 3, 5 - 7 membered ring products
- FG-tolerant
(-OH, -CHO, acetal, heterocycles, sulfide, cyclopropane, epoxide, etc...)

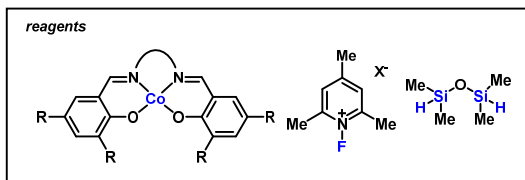
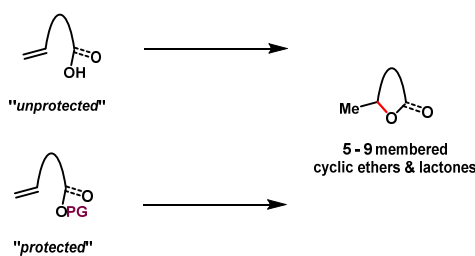


オレフィンの分子内ヒドロアルコキシル化および分子内ヒドロアシルオキシ化

基質としてアルケニルアルコールもしくはアルケニルカルボン酸を用いた結果、5 員環から 6 員環の環状エーテルとラクトンが得られることを見出した。さらに、配位子の最適化によって一般的に困難な中員環化合物の合成にも成功し、7 員環から 9 員環含窒素複素環化合物を得ることに成功した。

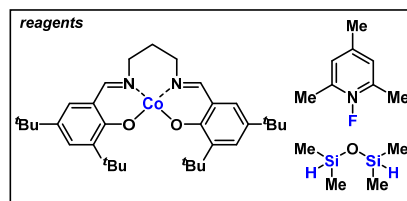
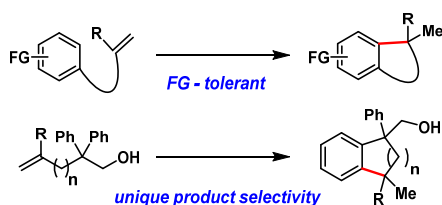
本反応の強力なオレフィンの活性化では酸素官能基が保護されたアルケニルアルコールやアルケニルエステルから脱保護を伴い直接環化成績体得られることを見出した。アルケニルアルコールの場合、TBS 基、

MOM 基、Bn 基、Me 基等が適用可能だった。基質一般性の観点では MOM 基が最適であり 5 員環から 6 員環の環状エーテルの合成に成功した。アルケニルエステルとしてはメチル、エチル、*t*-ブチル、ベンジルエステルなどが適用可能だったが、メチルエステルが最適であり、5 員環から 6 員環ラク톤を合成することに成功した。本研究からは反応機構に関する知見も得ることができ、特に保護基は最終的に 2,4,-トリメチルピリジンに捕捉される形で反応液に存在していることが判明した。さらに以前はカルボカチオン種が生成した後に求核種と反応する機構を想定していたが、実際には C—O 結合形成の遷移状態において、系中で発生している(と想定している)カチオン性コバルト種が関与している可能性が示唆された[本成果は論文投稿済み]。



オレフィンの分子内ヒドロアリール化

分子内ヒドロアミノ化反応の研究より、オレフィンに対して芳香環が求核攻撃した生成物が得られた。ヒドロアリール化とよばれる本反応によっても同様に複素環化合物が得られることから、本研究も実施することとした。基質としてアルケニルアレーンを用いた結果、ベンゼン環縮環化合物が得られた。ただし、以前の結果と異なり、一部の例外を除き 6 員環形成が有効であることが明らかとなった。特に 1,1-二置換オレフィンをもつ基質の場合は、コバルト触媒のジアミン部をプロパンジアミンへ変更した錯体のみが有効に働くことが判明した。本反応条件によってチロシンやエストロンに複素環を導入した新規誘導体を合成することにも成功している。また、ヒドロアルコキシル化反応の研究で頻りに用いられたアルケニルアルコールにおいて、本反応条件では優先的にヒドロアリール化反応成績体を得られた。同一基質におけるこの生成物選択性は過去に例がなくその原因解明については今後の研究課題となる。



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 5 件)すべて査読有

(1) Hiroki Shigehisa, Natsumi Koseki, Nao Shimizu, Mayu Fujisawa, Makoto Niitsu, Kou Hiroya, “Catalytic Hydroamination of Unactivated Olefins Using a Co Catalyst for Complex Molecule Synthesis” *J. Am. Soc. Chem.* **2014**, *136*, 13534-13537. DOI: 10.1021/ja507295u

(2) Hiroki Shigehisa, Harue Kikuchi, Tsuyoshi Suzuki, Kou Hiroya, “The Revised Structure of Trichodermatide A” *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 7670-7673. DOI: 10.1002/ejoc.201501281.

(3) Hiroki Shigehisa, “Functional Group Tolerant Markovnikov-Selective Hydrofunctionalization of Unactivated Olefins Using a Cobalt Complex as Catalyst” *Synlett*, **2015**, *26*, 2479-2484 (2015).

(4) Hiroki Shigehisa, Harue Kikuchi, Kou Hiroya, “Markovnikov-Selective Addition of Fluorous Solvents to Unactivated Olefins Using a Co Catalyst” *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *64*, 371-374.

[学会発表](計 11 件)

(1) 重久浩樹、小関菜摘、清水奈緒、藤澤真優、新津真琴、廣谷功
「Co 錯体/F⁺試薬/SiH₃試薬を用いたオレフィンの触媒的分子内ヒドロアミノ化反応」
第 44 回複素環化学討論会、2014 年 9 月 10 日 ~ 9 月 12 日、札幌市民ホール(北海道・札幌市)

(2) 清水奈緒、小関菜摘、藤澤真優、新津真

琴、重久浩樹、廣谷功
「コバルト触媒を利用したオレフィンの分子内ヒドロアミノ化反応」
第 58 回日本薬学会関東支部大会、2014 年 10 月 4 日、昭和薬科大学（東京・町田市）
(3) 西恵理子、藤澤真優、重久浩樹、廣谷功
「コバルト触媒を用いたオレフィンの分子内ヒドロフッ素化反応」
第 58 回日本薬学会関東支部大会、2014 年 10 月 4 日、昭和薬科大学（東京・町田市）

(4) 重久浩樹、小関菜摘、清水奈緒、藤澤真優、新津真琴、廣谷功
「コバルト触媒を利用したオレフィンの分子内ヒドロアミノ化反応」
日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 25 日～3 月 28 日、デザインクリエ ティブセンター 神戸（兵庫・神戸市）

(5) 阿野卓哉、本間皓、重久浩樹、廣谷功
「コバルト触媒を用いたオレフィンのヒドロアリアル化反応」
第 59 回日本薬学会関東支部大会、2015 年 9 月 12 日、日本大学（千葉・船橋市）

(6) 菊池陽媛、鈴木毅史、重久浩樹、廣谷功
「海洋性天然物 Trichodermatide A の構造改訂」
第 59 回日本薬学会関東支部大会、2015 年 9 月 12 日、日本大学（千葉・船橋市）

(7) 林美希、大川陽菜、重久浩樹、廣谷功
「コバルト触媒を用いたオレフィンの分子内ヒドロアルコキシ化反応とヒドロアシルオキシ化反応」
第 59 回日本薬学会関東支部大会、2015 年 9 月 12 日、日本大学（千葉・船橋市）

(8) 重久浩樹
「コバルト触媒によるオレフィンの選択的付加反応の開発と天然物合成」
第 8 回化学系若手研究者講演会、2015 年 9 月 18 日、千葉大学（千葉・千葉市）

(9) 阿野卓哉、本間皓、重久浩樹、廣谷功
「コバルト触媒を用いた不活性オレフィンの分子内ヒドロアリアル化反応」
日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 26 日～3 月 29 日、パシフィコ横浜（神奈川・横浜市）

(10) 林美希、大川陽菜、重久浩樹、廣谷功
「コバルト触媒を用いた不活性オレフィンの分子内ヒドロアルコキシ化反応・ヒドロアシルオキシ化反応」
日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 26 日～3 月 29 日、パシフィコ横浜（神奈川・横浜市）

(11) 菊池陽媛、鈴木毅史、重久浩樹、廣谷功
「海洋性ポリケチド Trichodermatide A の構造改訂」

日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 26 日～3 月 29 日、パシフィコ横浜（神奈川・横浜市）

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.musashino-u.ac.jp/facilities/pharmacy/yakka.html>

6. 研究組織
(1) 研究代表者
重久 浩樹 (SHIGEHISA, Hiroki)
武蔵野大学・薬学研究所・助教
研究者番号：60612471