

令和 2 年 6 月 24 日現在

機関番号：32684

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08226

研究課題名(和文) C2対称ラダー状骨格を有する新規不斉反応素子の開発とその利用に関する研究

研究課題名(英文) Development of novel chiral catalyst with C2 symmetric ladder-type skeleton and its application to asymmetric catalysis

研究代表者

齋藤 望 (Saito, Nozomi)

明治薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：80349258

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：有機化合物を光学活性体として効率的に合成するための手法である「触媒的不斉合成法」に利用可能な不斉反応素子の開発を目的として研究を遂行した。その際、代表者が開発したルテニウム触媒によるアレンとアルキンの環化二量化反応で生成するペンタシクロテトラデカン誘導体の高いC2対称性に着目した。窒素原子をリンカー部に含む光学活性なアレン員の合成法を確立し、その環化前駆体を環化二量化に付すことによって、対応する5環式化合物を得ることに成功した。その環化体をビスアンモニウム塩に誘導、その塩が不斉アルキル化の相間移動触媒として不斉誘起能を示すことを明らかにし、当該研究課題の目的を達成することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々が日常生活で何気なく利用しているものの多くは「有機化合物」である。中でも不斉炭素原子を有する光学活性な有機化合物は、特に医薬品において、その絶対配置の違いにより薬理作用が大きく異なる場合がある。従って、望みとする絶対配置を有する化合物を作り分ける「不斉合成法」は、その強力な供給手段となっている。代表者らは不斉合成に用いることが出来る、これまでに無い骨格を有する新しい不斉反応素子の開発を、本研究課題として進めてきた。種々検討した結果、代表者の開発した化学反応のみによって合成することが可能な新規骨格を有する不斉反応触媒を新たに開発し、不斉合成法に利用可能な新手法を提供することができた。

研究成果の概要(英文)：Asymmetric catalysis is widely recognized as a powerful and efficient methodology for the synthesis of organic molecules as an optically active form. We previously reported ruthenium-catalyzed cyclodimerization of 1,7-allenynes leading to a pentacyclotetradecane derivatives having a C2-symmetric skeleton. In order to develop a new class of chiral catalyst for asymmetric synthesis, we conducted synthetic study on the ladder-type skeleton-based molecules having a C2 symmetry. As a result, we succeeded in developing a new bis-ammonium salt as a phase transfer catalyst, which had pentacyclotetradecane skeleton.

研究分野：有機合成化学

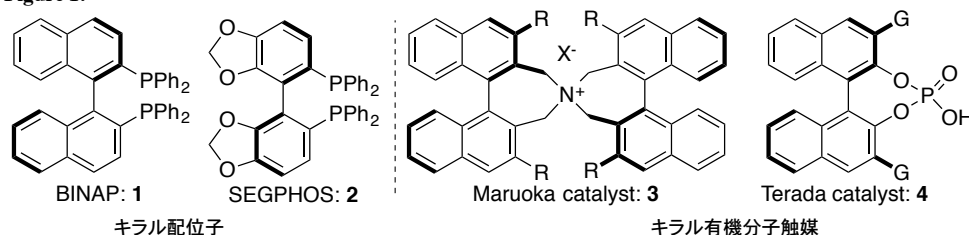
キーワード：触媒的不斉合成 環化反応 多環式化合物 相間移動触媒 不斉反応素子 C2対称性

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

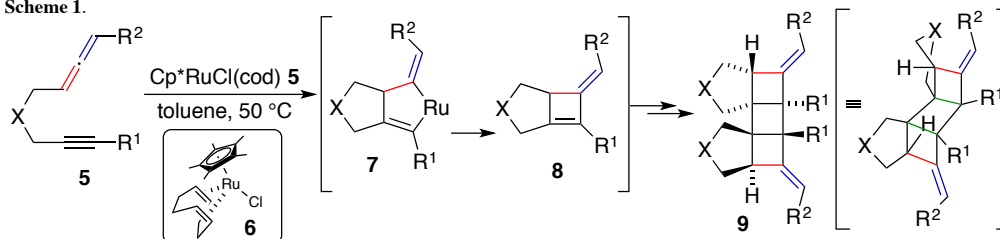
有機合成化学において、目的の化合物を光学活性体として合成するための手法は様々あるが、中でも触媒的不斉合成反応は、原理的にはごく微量の不斉源から無限の光学活性体が生成するため、最も魅力的かつ効率的な方法論といえる。従って様々な触媒的不斉合成反応において高いエナンチオ選択性を実現すべく、現在までに数多くの光学活性反応試剤が開発されてきた。これまで報告されてきた反応試剤において広く見出される共通の構造的特徴は、 C_2 対称性を有するという点である。 C_2 対称性を持つ反応試剤の中でも現在最もよく用いられている化合物には、BINAP (**1**) や SEGPHOS (**2**) などの金属触媒反応に用いる不斉配位子だけでなく、有機分子触媒であるキラルアンモニウム塩 (丸岡触媒: **3**) やキラルプレンステッド酸 (寺田触媒: **4**) のように、軸不斉ビアリール構造を含んでいるものが大部分を占める (図 1)。しかし軸不斉ビアリール系反応試剤は全ての不斉合成反応に対して万能なわけではないことから、現在なお、新たな不斉反応試剤の開発研究、特に新規不斉骨格の創製に関する研究が盛んに行われている。新規不斉反応試剤を開発するにあたっては如何にして既存の骨格を脱却し、全く新しい骨格を有する化合物をデザインするかが重要な課題となる。さらにデザインを行う際には合成に多段階を要するような複雑なものではなく、容易に構築することが可能であり、様々な類縁体が効率的に合成できるようなシンプルな化合物を考える必要がある。

Figure 1.



代表者らはこれまで、アレンイン **5** を 2 価ルテニウム触媒 **6** と反応させるとルテナサイクル **7** を經由して生成したシクロブテン **8** の二量化が進行し、ペンタシクロテトラデカン誘導体 **9** が収率良く生成することを見出した (スキーム 1)。**9** は 2 つの 5 員環と 3 つの 4 員環がラダー状に縮環した構造を持ち、 C_2 対称性を有している。そこで、本化合物を光学活性体として合成することができれば、これまでにない骨格を持った、新しい不斉反応試剤の開発に繋がるかと期待された。

Scheme 1.



2. 研究の目的

有機合成化学において触媒的不斉合成法は、有機化合物を光学活性体として合成するための重要な方法論であり、現在最も盛んに検討がなされている研究領域の一つである。特に金属錯体の不斉配位子や、不斉有機分子触媒および不斉相間移動触媒の設計と合成に関し数多く報告されている。代表者らは最近、アレンインの触媒的環化二量化反応によって C_2 対称なペンタシクロテトラデカンが収率良く生成することを見出した。本応募課題ではペンタシクロテトラデカンをプラットフォームとして、既存の骨格から脱却した全く新しい構造を母体とする光学活性な反応試剤の開発を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

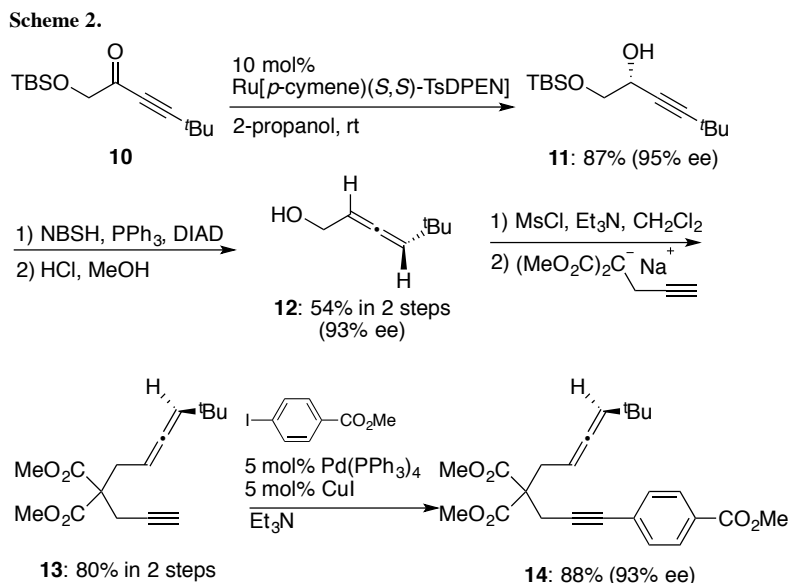
研究期間においては下記の 2 つの方法にて研究目的の達成を目指した。

- ① 光学活性な 1,7-アレンインの大量合成法の確立。環化前駆体の軸不斉が環化二量化体の中心不斉に転写されるかの検証を行う。
 - ② アレンとアルキンを繋ぐリンカー部に窒素原子を持つ光学活性な基質の合成と、環化二量化体をビス第四級へと変換し、不斉合成素子として利用可能かどうか検証する。
- 以上の詳細を、「4. 研究成果」欄に記す。

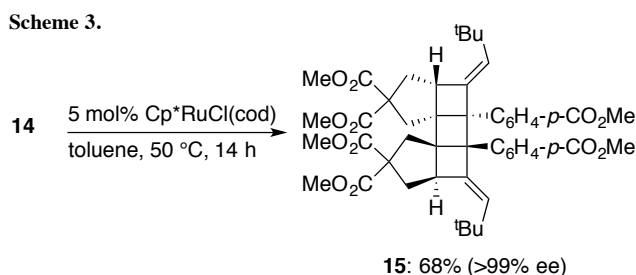
4. 研究成果

① 種々検討した結果、次のように光学活性なアレンインを合成した (スキーム 2) 文献既知のイノン **10** の野依-碓屋不斉還元によって、プロパルギルアルコール誘導体 **11** を 95% ee で合成した。その際、**11** の絶対配置は改良 Mosher 方により、*S* 配置と決定した。その後、Myers の方法に従い還元的なアレンへの変換を行った後に、脱シリル化により **12** を合成した。ヒドロキ

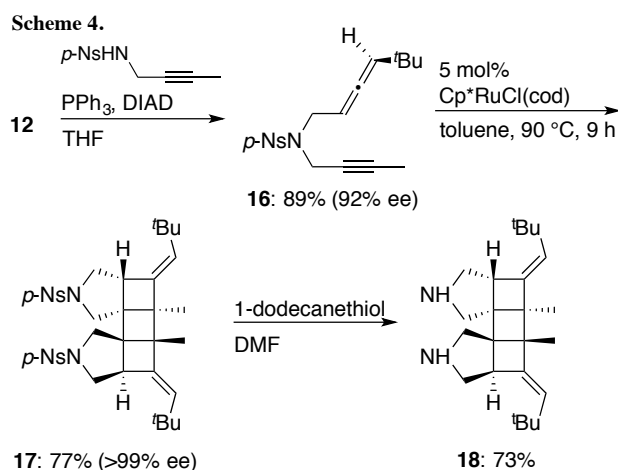
シ基をメシル化した後、プロパルギルマロン酸ジメチルとの縮合反応を行い **13** を得た。最後に菌頭カップリングを行い、アレンイン **14** を 93% の光学純度で合成した。



14 をルテニウム触媒による環化二量化反応の条件に付したところ、期待通り 5 環式化合物 **15** が光学純品として得られることが明らかになった (スキーム 3)。



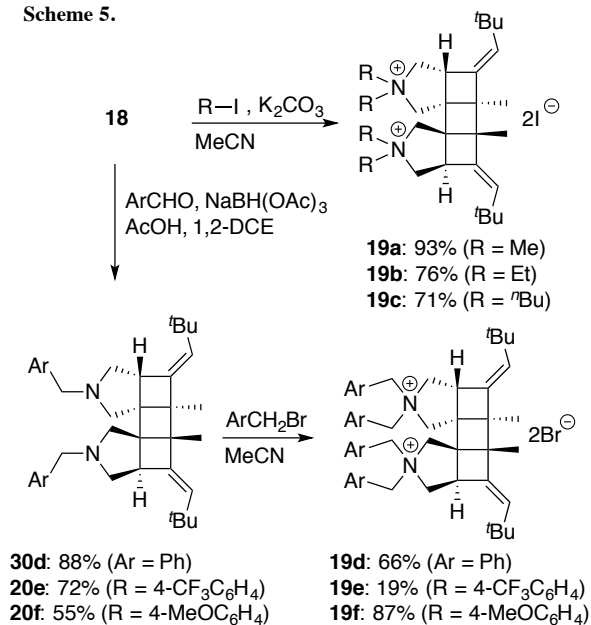
②上記の結果を受け、本ペンタシクロテトラデカン骨格を有する新規合成素子として、ビスアンモニウム塩を設計した。その合成法を以下に記す (スキーム 4)。光学活性な **12** を光延条件下でカップリングして **16** とし、環化二量化反応の条件に付すことにより、**17** を光学純品として得た。その後、スルホニル基の脱保護を行い、ジアミン **18** を合成した。



18 の窒素原子のアルキル化によるビスアンモニウム塩の合成法についてスキーム 5 に記す。まず、メチル基、エチル基、*n*-ブチル基を導入すべく、対応するヨウ化アルキルとアセトニトリル中で反応させたところ、いずれも良好な収率で目的物が得られた。一方、ベンジル基を同手法により導入すべくハロゲン化ベンジルと反応させたが、反応は複雑な混合物を与えるのみで、目的とするビスアンモニウム塩は低収率で生成するのみであった。そこで種々条件を検討した結果、まず還元的アミノ化によりモノベンジル体 **30** を合成した後、対応する臭化ベンジル誘導体と反応させると、目的とするビスアンモニウム塩 **19d-f** を合成できることが明らかになっ

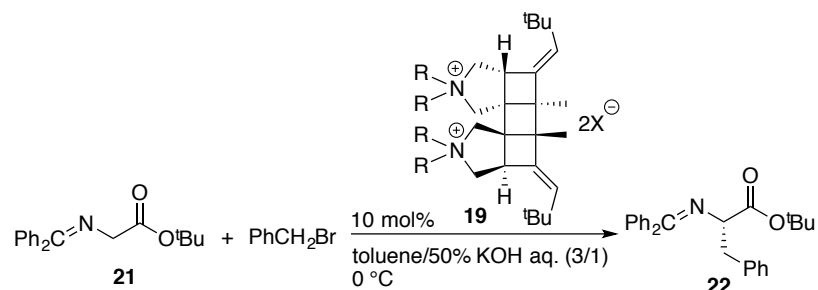
た。

Scheme 5.



合成したビス第四級アンモニウム塩の不斉誘起能をグリシンシッフ塩基 **21** の不斉ベンジル化をベンチマーク反応として検証した (表 1)。その結果、直鎖アルキル基を持つアンモニウム塩では、生成物はほぼラセミ体であったのに対し (runs 1 ~ 3)、ベンジル基を有する **19d** 及び **19e** では 20%と低いながらも、**22** が光学活性体として得られることが分かった。

Table 1. Asymmetric Alkylation of Glycine Schiff Base



Run	R	X	Time (h)	Yield (%)	ee (%)
1	Me	I	20	39	2
2	Et	I	20	84	1
3	ⁿ Bu	I	20	82	1
4	Bn	Br	42	93	22
5	CH ₂ C ₆ H ₄ - <i>p</i> -CF ₃	Br	18	93	23
6	CH ₂ C ₆ H ₄ - <i>p</i> -OMe	Br	24	74	2

以上、代表者は C2 対称性を有するペンタシクロテトラデカン骨格が、不斉反応剤のこれまでにない新規な母骨格として機能しうることを明らかにすることに成功し、本研究課題の目的を達成することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nozomi Saito, Momoko Koyama, Yoshihiro Sato	4. 巻 97
2. 論文標題 Ruthenium-Catalyzed [2 + 2] Cyclization of 1,7-Allenynes in Ionic Liquid and Catalyst Recycling"	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 696-701
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(T)46	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 齋藤 望、佐藤 美洋	4. 巻 76
2. 論文標題 遷移金属錯体を利用したイナミドの新規分子変換反応の開発と応用研究	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 有機合成化学協会誌	6. 最初と最後の頁 699-709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaisi.76.699	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ryohei Doi, Iman Abdullah, Takahisa Taniguchi, Nozomi Saito, Yoshihiro Sato	4. 巻 53
2. 論文標題 Nickel-Catalyzed Hydrocarboxylation of Ynamides with CO ₂ and H ₂ O: An Observation of Unexpected Regioselectivity	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 7720-7723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7CC03127K	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Toshiki Akiyama, Takahisa Taniguchi, Nozomi Saito, Ryohei Doi, Tetsuo Honma, Yusuke Tamenori, Yuuta Ohki, Naoyuki Takahashi, Hiromichi Fujioka, Yoshihiro Sato, Mitsuhiro Arisawa	4. 巻 19
2. 論文標題 Ligand-Free Suzuki Miyaura Coupling Using Ruthenium(0) Nanoparticles and a Continuously Irradiating Microwave System	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Green Chemistry	6. 最初と最後の頁 3357-3369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7GC01166K	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tayu Masanori, Nomura Kazuya, Kawachi Koki, Higuchi Kazuhiro, Saito Nozomi, Kawasaki Tomomi	4. 巻 23
2. 論文標題 Direct C2-Functionalization of Indoles Triggered by the Generation of Iminium Species from Indole and Sulfonium Salt	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 10925-10930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201702338	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tayu Masanori, Hui Yi, Takeda Shiori, Higuchi Kazuhiro, Saito Nozomi, Kawasaki Tomomi	4. 巻 19
2. 論文標題 Total Synthesis of (+)-Gliocladin C Based on One-Pot Construction of a 3a-(3-Indolyl)pyrroloindoline Skeleton by Sulfonium-Mediated Cross-Coupling of Tryptophan and Indole	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 6582-6585
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.7b03293	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 片桐光一、小寺遥夏、田湯正法、齋藤 望
2. 発表標題 ルテニウム触媒を用いた1,6-アレンインの水の付加を伴う環化反応による(+)-myomontanoneの全合成
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片桐光一、小寺遥夏、田湯正法、齋藤 望
2. 発表標題 ルテニウム触媒による1,6-アレンインの水和を伴う環化反応を用いた -(1-シクロペンテニル)ケトン骨格の構築
3. 学会等名 第139回薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 五十木聡史、田湯正法、齋藤 望
2. 発表標題 イナミドを用いたメタルピニリデン中間体を經由するインドール骨格の新規構築法
3. 学会等名 第139回薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 回 芸、田湯正法、武田詩織、樋口和宏、齋藤 望、川崎知己
2. 発表標題 "ジアステレオ選択的ピロロインドリン骨格ワンポット構築反応の開発と(+)-gliocladin C合成研究への応用"
3. 学会等名 第73回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 回 芸、田湯正法、武田詩織、樋口和宏、齋藤 望、川崎知己
2. 発表標題 "スルホニウム種によるピロロインドリンワンポット合成法を 利用した(+)-gliocladin C の不斉全合成"
3. 学会等名 第47回複素環化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松井寿雅子、尾形美咲、田湯正法、齋藤望
2. 発表標題 "銅触媒を用いたイナミドの位置選択的カルボ亜鉛化によるエナミドの合成法： 3-アミノ酸の不斉合成へ向け て"
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nozomi Saito
2. 発表標題 "Molecular Transformation of Polarized Alkynes ~Ni(0)-Promoted Carboxylation of YnoI Ethers and Ynamides~"
3. 学会等名 International Symposium on Pure & Applied Chemistry (ISPAC2017) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nozomi Saito
2. 発表標題 "Ruthenium(II)-Catalyzed Hydrative Cyclization of 1,6-Allenynes Leading to 1-Acylcyclopentene Skeleton: Total Synthesis of (+)-Myomontanone"
3. 学会等名 ICPAC Yangon 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考