

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 3月31日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590008

研究課題名（和文） アレンの特性を活用する新規有用反応の開発とその天然物合成への応用研究

研究課題名（英文） Development of new reactions based on the allene functionality and its application to natural product synthesis

研究代表者

向 智里 (MUKAI CHISATO)

金沢大学・薬学系・教授

研究者番号：70143914

研究成果の概要（和文）：アレンの高い反応性を活用して、分子内に二つのアレン部位を有する鎖状化合物の環化反応やアレニルシクロプロパンとアルキンの分子内環化異性化反応等、ロジウム(I)触媒を用いる各種環化反応を開発した。また、2-アレニルアニリンの S_N2' 型閉環反応と続く [4+2] 環化付加反応によるカルバゾール誘導体の簡便合成法を開発した。さらに、アレンを用いる環化反応を利用して3種の天然物の全合成を達成した。

研究成果の概要（英文）：The following new reactions have been developed based on the allene functionality: i) Rh(I)-catalyzed cycloisomerization of bisallenes, ii) Rh(I)-catalyzed intramolecular [5+2] cycloaddition reaction of alkyne-allenylcyclopropanes, iii) intramolecular S_N2' -type ring-closing reaction of 2-allenylaniline derivatives. In addition, several natural product syntheses have been accomplished using allene-based cyclization.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：合成化学、有機化学、有機金属化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：合成化学、有機化学、アレン、Pauson-Khand 反応、シクロプロパン、インドール、カルバゾール

1. 研究開始当初の背景

二つの π 結合が一つの sp 混成炭素を共有する構造をもつアレンは、その特異な構造ゆえに共役ジエンや単なるアルケンとは異なる独自の化学を生み出す。1,3-置換アレンが軸性キラリティーを示すことと、アレン構造を有する生物活性天然物が存在する事実が相

まって、アレン類は古くから有機化学者にとって魅力的な化合物であったが、その効率的合成法の欠如から、アレン化学の展開は他の不飽和官能基のそれに比べ立ち遅れていた。しかし、アレン合成法が続々と開発されるに伴い、アレンの構造的特徴に由来する多くのユニークな反応が見出された。さらに、遷移

金属触媒反応の進歩はアレンの潜在的有用性を見事に引き出し、各種付加反応において各種の選択性を付与した有用反応を実現可能なものとし、アレンの化学を一気に開花させると共に、アレン化合物の重要シントロンとしての地位を確立するに至らしめた。

適当な官能基が末端 sp^2 炭素上に直接置換したアレン誘導体は、電子的あるいは立体的影響による反応部位の識別並びに活性化を可能にするのみならず、反応により得られる初期生成物のさらなる変換をも許容することから、極めて有用な化合物群といえる。中でも、電子求引性基（イオウ及びリン官能基含有電子求引性基やカルボニル誘導体）を有するアレンは、対応するプロパルギルアルコール誘導体の[2,3]-シグマトロピー転位反応等により容易に調製でき、しかも生成物は熱や酸素等に対して比較的安定で取扱い易いため、利用価値は高い。

申請者はここ数年に渡り、この電子求引性基置換アレンを活用した分子内環化反応の開発基礎研究に取り組み、ロジウム(I)触媒による[2+2+1]型環化付加反応や環化異性化反応、塩基処理によるエンド型閉環反応等、各種新規反応を開発した。そこで得られた知見を基に、新反応の開発と既に開発した反応の天然物合成への適用を2本柱とする本研究を着想するに至った。

2. 研究の目的

本研究では、(i)アレンを活用する新規有用反応の開発を行うとともに、(ii)先に自ら開発した反応を基盤とする天然物合成にも主眼を置き研究を遂行する。特にアレンが環化付加反応の基質としてずば抜けていることに注目して、これまでに検討例のなかったビスアレンやアレニルシクロプロパンの環化付加反応を中心とする有用反応の開発と、既に開発したアレンのエンド型閉環反応（特にインドール骨格構築）、アレン-アルキン類の分子内[2+2+1]型環化付加反応を用いるビシクロ[m.3.0]エノン骨格の構築法等を巧みに駆使して有用生理活性天然物の効率よい合成を図り、開発した反応の有用性を実証する。

3. 研究の方法

(1) 新規環化反応の開発

遷移金属触媒を用いる環化付加及び環化異性化反応では、二つのアレン部位を同一分子内に有する基質、及びアレンに歪みの大きなシクロプロパンが直結した基質を用いた新反応を開発する。塩基処理によるアレンの閉環反応では、先に開発したインドール骨格構築反応の基質に脱離基を導入し、 S_N2' 型反応に基づく有用中間体（インドール-2,3-キノジメタン及び2-ビニルインドール）合成を試

みる。

(2) 天然物合成

分子内[2+2+1]型環化付加反応で構築可能なビシクロ骨格をコア構造にもつ天然物（cyanosporaside類、indicanone）及び多置換インドール構造を有する天然物（goniomitine）の高効率的全合成を達成する。

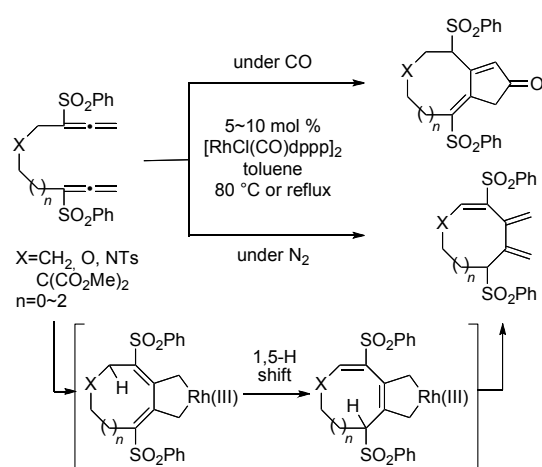
4. 研究成果

(1) アレンの特性を活用する新規有用反応の開発

① ロジウム(I)触媒環化異性化反応

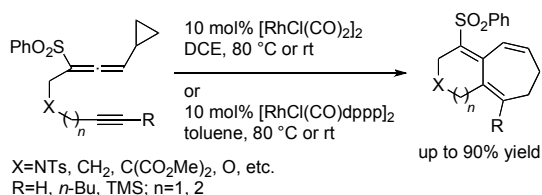
a) ビスアレンの環化異性化

最近我々は、ロジウム(I)錯体を触媒とする一酸化炭素雰囲気下での[2+2+1]型環化付加反応において、二つの 2π 成分の両方にアレンの二重結合を利用すると、これまで類似の様式の環化付加反応では構築困難であったビシクロ[6.3.0]ウンデカン骨格が極めて効率よく構築できることを見出した。そこで本反応を、一酸化炭素を共存させない条件で行い、単環性の中員環骨格を構築する検討を行った。その結果、適当な長さの炭素鎖で連結したビス(スルホニルアレン)を窒素雰囲気下、トルエン中1価ロジウム触媒存在下に加熱すると、単環性交差共役トリエン体が収率良く得られることを見出した。本反応ではまず、両アレン末端二重結合間でローダシクロペンタンを形成後に[1,5]-水素シフトが起こり、ロジウムの還元的脱離を経て最終生成物が得られると考えられる。既存の環化異性化反応では見られない[1,5]-水素シフトの進行が鍵であり、この工程が起こりやすい中員環の構築に適していることが本反応の特徴である。鎖状化合物から8あるいは9員環といった中員環化合物を合成するのは通常困難であること、得られる生成物にはトリエン構造やスルホニル基のような変換容易な官能基が存在することから、本反応は中員環構造含有天然物の合成に有用であると考えられる。



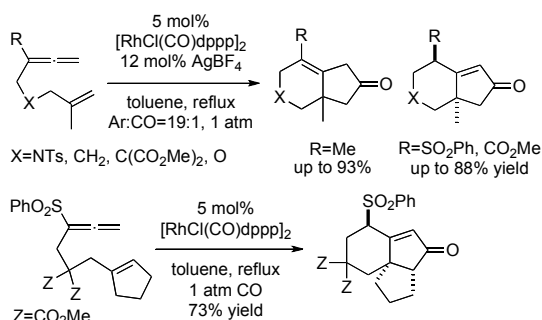
b) アルキン-アレニルシクロプロパンの新規環化付加反応

分子内にアルキンとスルホニルアレンシクロプロパン構造をもつ鎖状基質をトルエンまたはジクロロエタン中、1価ロジウム触媒と処理すると、アレン末端二重結合とそれに直結したシクロプロパン、及びアルキンが関与した[5+2]環化付加反応が進行し、ビシクロ[5.4.0]ウンデカトリエン誘導体が収率良く得られることを明らかにした。本反応は、スルホニル基をメチル基に換えても同様に進行する。また、80 °C 程度の加熱で速やかに完結するが、室温でも適度な反応速度で進行する。さらに本法は、ビシクロ[5.5.0]ドデカトリエン誘導体の合成にも適用可能である。



c) アレン-アルケンの[2+2+1]型環化付加反応

我々は既に、内側にスルホニル基やメトキシカルボニル基が置換したアレンと内側にアルキル基が置換したアルケン在同一分子内に有する鎖状基質のロジウム(I)触媒[2+2+1]型環化付加反応が、角間位にアルキル基を有するビシクロ[4.3.0]ノネノン骨格を収率良く与えることを報告している。今回、アレン上にメチル基が置換した基質で反応の最適条件を探索した結果、銀塩を添加し一酸化炭素分圧を 0.05 atm とすると、環化体の収率が改善することを見出した。また、アルケン部が 1-シクロペンテンの基質でも[2+2+1]型環化付加反応が進行し、トリシクロ[6.4.0.0^{1,5}]ドデセノン誘導体を良好な収率で与えることを明らかにした。

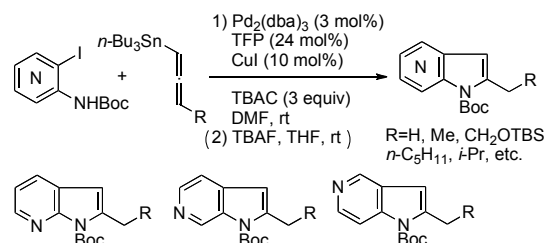


② 2-アレニルアニリンの環化反応

a) アザインドールの簡便合成法の開発

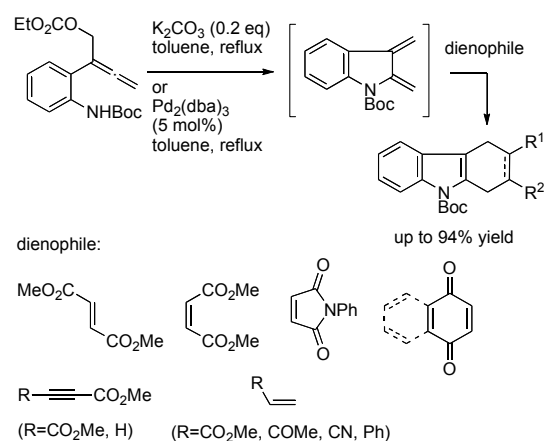
アザインドール骨格は、様々な天然物や医薬品のコア構造として存在しており、その簡便な構築法の開発が望まれている。我々は、既に報告している *N*-Boc-2-ヨードアニリンとアレニルスタナンの Stille カップリングと

続くエンド型閉環反応による多置換インドール誘導体の合成法をアザインドール合成に適用することを検討した。その結果、2-置換-5-, 6-, 及び 7-アザインドール誘導体を one-pot または段階的に効率良く得ることに成功した。



b) 新規インドール-2,3-キノジメタン発生法の開発とその[4+2]環化付加反応

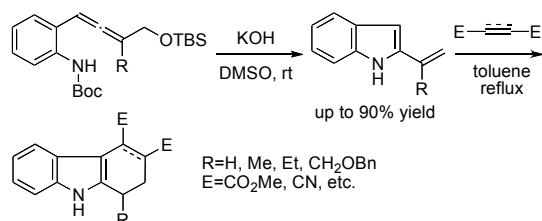
我々は既に、2-(1-アセトキシメチルアレン)アニリンを DMF 中、0 °C で化学量論量の炭酸カリウムと処理するとエンド型 S_N2' 反応が進行してインドール-2,3-キノジメタンが発生し、続く共存させた求ジエン体との[4+2]環化付加反応によりテトラヒドロ-及びジヒドロカルバゾール誘導体が得られることを報告している。しかし、本法は塩基性条件に不安定な求ジエン体との環化付加反応に不適で、その場合にはキノジメタンの二量体が主生成物となる。この問題を解決すべくキノジメタン発生法を詳細に検討したところ、脱離基のアセトキシ基をカーボネートへ変更し、還流トルエン中触媒量の炭酸カリウムまたは 5 mol% の Pd₂(dba)₃ を用いる条件を使い分けることにより、これまで低収率であった電子不足アルケンまたはアルキンとの環化付加成績体の収率が大きく改善することを見出した。



c) 2-ビニルインドールの新規合成法の開発とその[4+2]環化付加反応

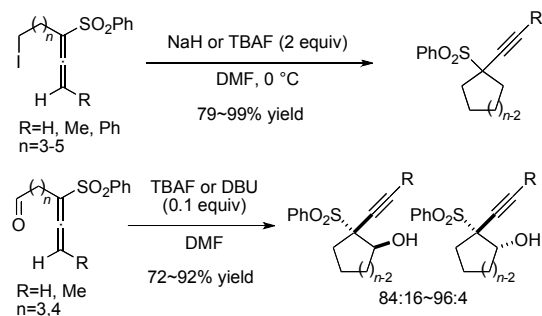
上記インドール-2,3-キノジメタン発生法に類似したエキソ型 S_N2' 反応に基づく 2-ビニルインドール合成法を開発し、さらに生成物が[4+2]環化付加反応により各種カルバゾ

ール化合物へ誘導可能であることを明らかにした。



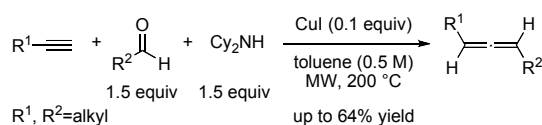
③ アレニル/プロパルギルアニオンの分子内環化反応

我々はこれまでに、1-スルホニルアレンの3位水素をNaHやTBAFのような比較的弱い塩基で引き抜くことでアレニルアニオンを発生させ、分子内の求電子部位（アルキルハライドやアルデヒド）で捕捉する新環化反応を報告している。今回、本反応が3位置換基の有無にかかわらず効率良く進行すること、及びアルデヒドとの反応が触媒量の塩基で進行することを明らかにした。



④ Crabbé 反応による 1,3-二置換アレンの合成

末端アルキンとパラホルムアルデヒド及び第二級アミンと CuBr または CuI 存在下、1,4-ジオキサン中加熱することで一炭素増炭した一置換アレンへ変換する反応は、Crabbé 反応として知られているが、本反応に一般的なアルデヒドを用いて 1,3-二置換アレンを合成することはできないと考えられていた。我々は、ジシクロヘキシルアミンとアルデヒドを過剰量用い、0.1 当量の CuI 存在下、トルエン中でマイクロウェーブを照射すると 1,3-ジアルキル置換アレンが中程度の収率で得られることを見出し、この通説を覆すことに成功した。

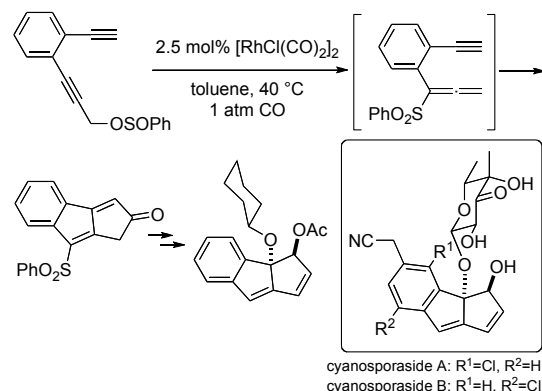


(2) アレンの環化反応を利用した天然物合成

① Cyanosporaside 類のコア構造の構築

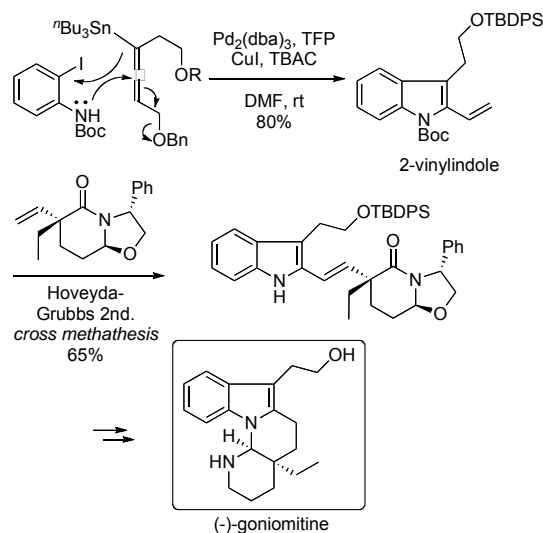
我々が先に見出したロジウム(I)触媒によるプロパルギルスルフィン酸エステルのスルホニルアレンへの転位反応と、スルホニル

アレン-アルキンの[2+2+1]型環化付加反応を利用して海洋産天然物 cyanosporaside 類のコア構造の効率的構築法を開発した。



② (+)-及び(-)-Goniomitine の不斉全合成

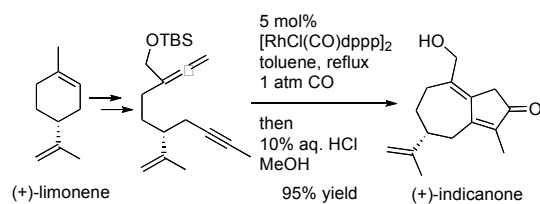
種々の腫瘍細胞に対し増殖抑制活性を示すことが知られているアルカロイド goniomitine を標的化合物とし、我々が開発したアレニルアニリンのエキソ型 S_N2' 反応を鍵反応とするラセミ体の全合成研究を行った。その結果、鍵反応と困難が予想されたクロスメタセシス反応に成功し、目的を達成した。さらに、フェニルグリシノールを不斉補助剤とする δ-ラクタム α 位の第四級不斉炭素の高ジアステレオ選択的構築に基づいた (+)-及び(-)-goniomitine の不斉全合成に成功した。得られたラセミ体、(+)-及び(-)の両光学活性体の腫瘍細胞増殖抑制活性を調べ、天然型の(-)-goniomitine が最も強い活性を示すことも明らかにした。(-)-goniomitine の不斉全合成の概略を下図に示す。



③ Indicanone の不斉全合成と絶対配置の決定

アレン-アルキン体のロジウム(I)触媒分子内[2+2+1]型環化付加反応を利用した、一酸化窒素産生抑制作用や INF-γ 活性を有する (+)-indicanone の初の不斉全合成を達成し、

未決定であった絶対立体配置を *R* 配置と決定した。



以上のように、アレンの新たな反応性を開拓し、有機合成への応用が期待される各種新反応を見出すことに成功した。また、既に開発していた反応を天然物合成に適用し、その有用性を実証することができた。今回得られた知見は、今後のアレン化学の展開に大きく寄与すると期待される。

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 17 件)

- ①. Kitagaki, S., Kajita, M., Narita, S., Mukai, C. Cu-Promoted [2+2] Cycloaddition of 1,4-Bisallenenes. *Org. Lett.*, **14** (2012), 1366-1369, DOI 10.1021/ol300096u, 査読有
- ②. Inagaki, F., Kobayashi, H., Mukai, C. Regioselective Intramolecular [3+2] Annulation of Allene-Nitrones. *Chem. Pharm. Bull.*, **60** (2012), 381-384, DOI 10.1248/cpb.60.381, 査読有
- ③. Inagaki, F., Sugikubo, K., Oura, Y., Mukai, C. Rh(I)-Catalyzed [6+2] Cycloaddition of Alkyne-Allenylcyclobutanes: A New Entry for the Synthesis of Bicyclo[6.m.0] Skeletons. *Chem. Eur. J.*, **17** (2011), 9062-9065, DOI 10.1002/chem.201101441, 査読有
- ④. Mohamed, Y. A. M., Inagaki, F., Takahashi, R., Mukai, C. A New Procedure for the Preparation of 2-Vinylindoles and Their [4+2] Cycloaddition Reaction. *Tetrahedron*, **67** (2011), 5133-5141, DOI 10.1016/j.tet.2011.05.064, 査読有
- ⑤. Inagaki, F., Itoh, N., Hayashi, Y., Matsui, Y., Mukai, C. Rh(I)-Catalyzed Intramolecular [2+2+1] Cycloaddition of Allenenes: Construction of Bicyclo[4.3.0]nonenones with an Angular Methyl Group and Tricyclo[6.4.0.0^{1,5}]dodec-1-one. *Beilstein J. Org. Chem.*, **7** (2011), 404-409, DOI 10.3762/bjoc.7.52, 査読有
- ⑥. Mizutani, M., Inagaki, F., Nakanishi, T., Yanagihara, C., Tamai, I., Mukai, C. Total Syntheses of (-)- and (+)-Goniomitine. *Org. Lett.*, **13** (2011), 1796-1799, DOI 10.1021/ol200320z, 査読有
- ⑦. Hayashi, Y., Inagaki, F., Mukai, C. Total Synthesis of (±)-Meloscine. *Org. Lett.*, **13** (2011), 1778-1780, DOI 10.1021/ol200311y, 査読有
- ⑧. Kitagaki, S., Komizu, M., Mukai, C. Can the Crabbe Homologation Be Successfully Applied to the Synthesis of 1,3-Disubstituted Allenes? *Synlett* (2011), 1129-1132, DOI 10.1055/s-0030-1259936, 査読有
- ⑨. Inagaki, F., Kitagaki, S., Mukai, C. Construction of Diverse Ring Systems Based on Allene-Multiple Bond Cycloaddition. *Synlett* (2011), 594-614, DOI 10.1055/s-0030-1259693, 査読有
- ⑩. Otsuka, Y., Inagaki, F., Mukai, C. Total Syntheses of (+)-Fawcettimine and (+)-Lycoposerramine-B. *J. Org. Chem.*, **75** (2010), 3420-3426, DOI 10.1021/jo100499h, 査読有
- ⑪. Kitagaki, S., Teramoto, S., Ohta, Y., Kobayashi, H., Takabe, M., Mukai, C. Chemistry of Allenic/Propargylic Anions Generated by Base Treatment of Sulfonylallenenes: Synthesis of 1-Alkynyl-1-sulfonylcycloalkanes and Cycloalkanol. *Tetrahedron*, **66** (2010), 3687-3694, DOI 10.1016/j.tet.2010.03.071, 査読有
- ⑫. Kawamura, T., Inagaki, F., Narita, S., Takahashi, Y., Hirata, S., Kitagaki, S., Mukai, C. Rhodium(I)-Catalyzed Intramolecular Carbonylative [2+2+1] Cycloadditions and Cycloisomerizations of Bis(sulfonylallene)s. *Chem. Eur. J.*, **16** (2010), 5173-5183, DOI 10.1002/chem.200903568, 査読有
- ⑬. Inagaki, F., Kinebuchi, M., Miyakoshi, N., Mukai, C. Formal Synthesis of (+)-Nakadomarin A. *Org. Lett.*, **12** (2010), 1800-1803, DOI 10.1021/ol100412f, 査読有
- ⑭. Inagaki, F., Sugikubo, K., Miyashita, Y., Mukai, C. Rhodium(I)-Catalyzed Intramolecular [5+2] Cycloaddition Reactions of Alkynes and Allenylcyclopropanes: Construction of Bicyclo[5.4.0]undecatrienes and Bicyclo[5.5.0]dodecatrienes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49** (2010), 2206-2210, DOI 10.1002/anie.200906994, 査読有
- ⑮. Shaykoon, M. S. A., Inagaki, F., Mukai, C. A New Entry for Preparation of 2-Substituted Azaindoles. *Heterocycles*,

80 (2010), 133-139, DOI 10.3987/COM-09-S(S)29, 査読有

- ⑩. Inagaki, F., Mizutani, M., Kuroda, N., Mukai, C. Generation of *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)indole-2,3-quinodimethane and Its [4+2]-Type Cycloaddition. *J. Org. Chem.*, **74** (2009), 6402-6405, DOI 10.1021/jo901325d, 査読有
- ⑪. Aburano, D., Inagaki, F., Tomonaga, S., Mukai, C. Synthesis of a Core Carbon Framework of Cyanosporasides A and B. *J. Org. Chem.*, **74** (2009), 5590-5594, DOI 10.1021/jo901141t, 査読有

〔学会発表〕 (計 26 件)

- ①. 向 智里, アレニルシクロプロパンとアルケンとの立体選択的分子内環化付加反応、日本薬学会 132 年会、2012 年 3 月 29 日、北海道大学 (北海道)
- ②. 川村行正, Rh(I)触媒を活用したアレニルアレニルシクロプロパンの環化付加反応、日本薬学会 132 年会、2012 年 3 月 29 日、北海道大学 (北海道)
- ③. 岩田 隆, ニトリルを反応成分とする Pauson-Khand 型反応の開発、日本薬学会 132 年会、2012 年 3 月 29 日、北海道大学 (北海道)
- ④. 島山翔子, Serratine の合成研究、日本薬学会 132 年会、2012 年 3 月 30 日、北海道大学 (北海道)
- ⑤. 伊藤直哉, (±)-Lycoflexine, (±)-Lycoposerramine-Q の全合成研究、日本薬学会北陸支部 123 回例会、2011 年 11 月 27 日、金沢大学 (石川)
- ⑥. 梶田幹人, 銅塩/アミンを用いた 1,4-ビスアレンの[2+2]環化付加反応、日本薬学会北陸支部 123 回例会、2011 年 11 月 27 日、金沢大学 (石川)
- ⑦. 小川久美子, (+)-Indicanone の全合成研究、日本薬学会北陸支部 123 回例会、2011 年 11 月 27 日、金沢大学 (石川)
- ⑧. 小水美佳, 銅塩を用いた 1-アルキン, アルデヒド, アミンの三成分連結反応を経る 1,3-二置換アレンの合成、日本薬学会北陸支部 123 回例会、2011 年 11 月 27 日、金沢大学 (石川)
- ⑨. 伊藤直哉, (±)-Lycoflexine の全合成研究、第 41 回複素環化学討論会、2011 年 10 月 22 日、崇城大学市民ホール (熊本)
- ⑩. Kawamura, T., Rhodium(I)-Catalyzed Cycloisomerization of Bis(phenylsulfonallyallene)s, 23rd International Congress of Heterocyclic Chemistry, 2011. 8. 1, Glasgow (UK)
- ⑪. Hayashi, Y., Total Synthesis of (±)-Meloscine, 23rd International Congress of Heterocyclic Chemistry, 2011. 8. 1,

Glasgow (UK)

- ⑫. 林 佑次郎, (±)-Meloscine の全合成、日本薬学会北陸支部第 122 回例会、2010 年 11 月 21 日、北陸大学 (石川)
- ⑬. 高橋康仁, 多置換型ビスアレンを用いた Rh(I)触媒分子内 Pauson-Khand 型反応の開発、日本薬学会北陸支部第 122 回例会、2010 年 11 月 21 日、北陸大学 (石川)
- ⑭. Yaseen Mohamed, A New Entry for Generation of 2-Vinylindoles and Their [4+2]-Type Cycloaddition, 日本薬学会北陸支部第 122 回例会、2010 年 11 月 21 日、北陸大学 (石川)
- ⑮. 稲垣冬彦, アレンを基盤とする中員環含有双環性骨格の新規構築、第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム、2010 年 11 月 1 日、ウインクあいち (愛知)
- ⑯. 水谷仁弥, Goniomitine の不斉全合成研究、第 40 回複素環化学討論会、2010 年 10 月 15 日、仙台市民会館 (宮城)
- ⑰. 稲垣冬彦, Pauson-Khand 反応を活用した効率的な多環状天然物の合成: (±)-meloscine 及び (+)-nakadomarin A の全合成、第 8 回次世代を担う有機化学シンポジウム、2010 年 5 月 14 日、日本薬学会長井記念ホール (東京)
- ⑱. 水谷仁弥, (±)-Goniomitine の全合成研究、日本薬学会第 130 年会、2010 年 3 月 28 日、岡山大学 (岡山)
- ⑲. 杉窪克哉, Rh(I)触媒を活用したアルキン-アレニルシクロプロパンの[5+2]環化付加反応、日本薬学会第 130 年会、2010 年 3 月 28 日、岡山大学 (岡山)
- ⑳. 川村行正, ビスアレンを活用した新規 Rh^I触媒中員環構築法の開発、日本薬学会第 130 年会、2010 年 3 月 28 日、岡山大学 (岡山)
21. Mukai, C., Total Syntheses of Nakadomarin A and Meloscine Based on Pauson-Khand Reaction, Catalysis and Fine Chemicals 2009, 2009. 12. 16, Korea University (Korea).
22. 林 佑次郎, (±)-Meloscine の全合成研究、第 39 回複素環化学討論会、2009 年 10 月 14 日、さわやか千葉県民プラザ (千葉)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

向 智里 (MUKAI CHISATO)

金沢大学・薬学系・教授

研究者番号: 70143914

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし