

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 25 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07850

研究課題名(和文)フリーデル-クラフツ型反応の新展開：ヘテロ環骨格の効率構築法開発と全合成応用

研究課題名(英文)Development of Friedel-Crafts type reactions and their applications to heterocyclic molecule syntheses

研究代表者

根本 哲宏 (Nemoto, Tetsuhiro)

千葉大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：80361450

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)：以下の研究成果を得た。(1)銀触媒を用いる ipso-Friedel-Crafts 型のフェノール脱芳香化反応が進行することを見出した。さらに、配位子としてキラルリン酸類を組み合わせること、高選択的な不斉脱芳香化反応の開発に成功した。(2)3-アルキリデンインドリンからインドールへの異性化反応が数例報告されていることに着目し、本変換を活用したパラジウム、またはプラチナ触媒を用いた3,4位中員環縮環インドール骨格の新規合成法を開発した。(3)上記の反応を天然物合成に展開した。また、酸により促進されるテトラヒドロベンゾピラン誘導体の合成法開発にも成功した。

研究成果の概要(英文)：We developed the following synthetic methods in this study. (1) We developed a silver-caebenoid mediate ipso-Friedel-Crafts type intramolecular dearomatization of phenols. This process could be extended to the asymmetric reaction using chiral phosphoric acid ligands. (2) We developed a synthetic method of 3,4-fused tricyclic indole derivatives using 3,4-fused 3-alkylidene indolines as their precursors. Two types of cascade processes were developed based on palladium catalysis and platinum catalysis. (3) Using the developed methods, we succeeded in the total synthesis of (-)-aurantioclavine and fargesine. Synthetic studies of dragmacidin E were also examined using the developed palladium catalysis. In addition, we developed a synthetic method of 3,4-fused tetrahydrobenzopyranes using para-quinonemethides as key intermediates.

研究分野：有機合成化学

キーワード：Friedel-Crafts反応 脱芳香化 インドール 天然物合成

### 1. 研究開始当初の背景

申請者はパラジウム触媒や金触媒を用いるフェノール類の分子内 *ipso*-Friedel-Crafts 型反応を利用した新しい有機合成法の開発、およびカスケード反応を利用した縮環ヘテロ環類の効率合成法の開発について研究を行ってきた。特に、前者の研究は、申請者が2010年にパラジウム触媒を用いる反応系を初めて報告して以来、多くの研究者が本分野に参入しており、新しい研究手法として広く認識され始めている。本研究では、独自のFriedel-Crafts型反応の化学を深化・発展させることを目的に、2の研究目的の欄に示す研究を行った。

### 2. 研究の目的

(1) フェノール類の *ipso*-Friedel-Crafts 型付加を利用した新しい有機合成法の開発を行う。特に、これまでに検討していない遷移金属触媒を用いる求電子種の生成を鍵工程とした新しい合成手法の開発を目指す。

(2) 天然物に頻出する骨格である3,4位中員環縮環インドール骨格の新規合成法を、遷移金属触媒を用いるFriedel-Crafts型反応を基盤に開発する。

(3) 独自の方法論をベースとする天然物の合成や、特徴的な骨格を持つ分子の効率合成法の開発を行う。これらにより、開発手法の合成化学的な有用性を実証する。

### 3. 研究の方法

以下の項目ごとに、研究方法の概要を記す。具体的な成果の内容は、次項にまとめる。

(1) 新たな求電子種として金属カルベノイドを設定し、フェノール類の不斉脱芳香化反応の検討を行う。

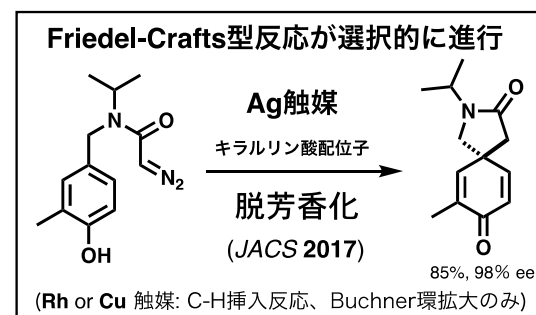
(2) Friedel-Crafts型反応を基盤に3,4位中員環縮環アルキリデンインドリンを前駆体とする3,4位中員環縮環インドール新規合成法を開発する。

(3) 独自の方法論をベースとする含窒素天然物の合成を行う。また、特徴的な骨格を持つ分子の効率合成法の開発を行う。

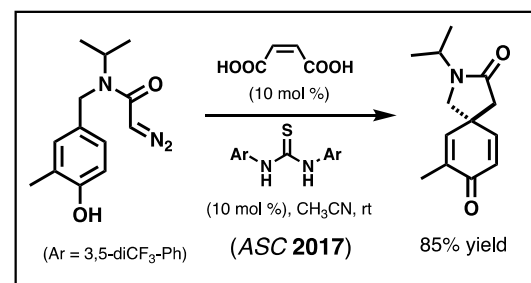
### 4. 研究成果

(1) 金属カルベノイドに対するフェノールの *ipso*-Friedel-Crafts 型付加を利用した脱芳香化反応の開発を進めた結果、ロジウム等の一般的な金属カルベノイドではC-H結合への挿入等が優先し、所望の反応が進行しないのに対して、銀触媒を用いた場合に高効率的に *ipso*-Friedel-Crafts 型の脱芳香化反応が進行することをはじめて見出した。さらに、配位子としてキラルリン酸類を組み合わせることで、高選択的な不斉脱芳香化反応の開発に成功しており、高い基質一般性にてキラルスピロ化合物を得ることに成功している。本成果は、銀カルベノイドの新しい機能性の発見のみならず、構築の困難な不斉4級炭素を持つアザスピロ骨格の不斉合成法として

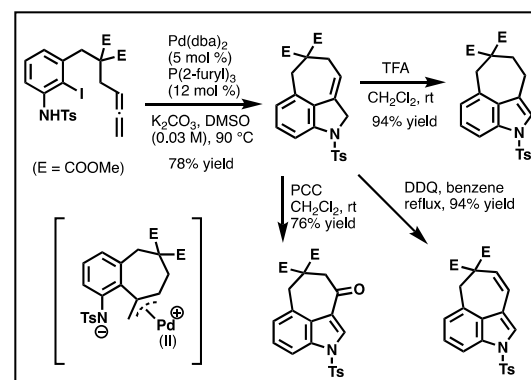
も革新性が高い。量子力学計算を用いるメカニズム解析も行い、遷移状態構造に関する知見も得ている。



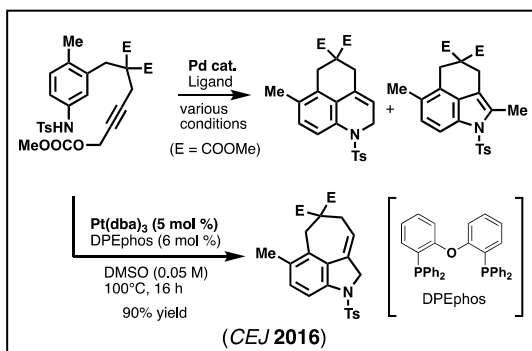
また、同様のジアゾアミド基質を原料として、カルボン酸触媒とチオウレア触媒を組み合わせた複合有機分子触媒系によるフェノール芳香化反応の開発にも成功した。この場合にも、酸触媒としてキラルリン酸を用いることにより不斉合成へと展開している。



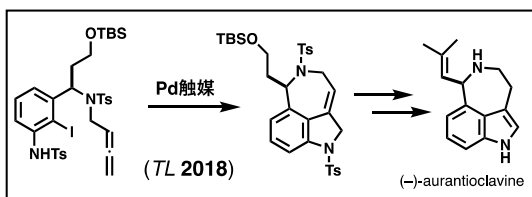
(2) 3,4位中員環縮環インドール骨格は、様々な生物活性天然物に含まれる魅力的な合成標的である。申請者は3-アルキリデンインドリンからインドールへの異性化反応が数例報告されていることに着目し、本変換を活用した3,4位中員環縮環インドール骨格の新規合成法を開発した。2通りの合成計画にて研究を進めた。まず、パラジウム触媒を用いるアレンへのHeck挿入によるπ-アリルパラジウム中間体の生成に続く、分子内アリル位アミノ化反応を行うことで、3,4位中員環縮環3-アルキリデンインドリン類の合成法を開発した。生成物は、酸による異性化により目的骨格に誘導できるのみならず、酸化的な処理により、ケトン共役型、オレフィン共役型分子の合成にも成功した。



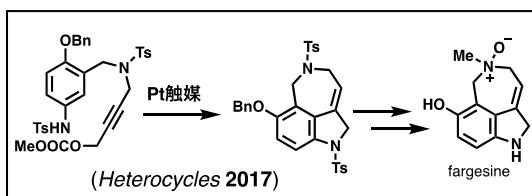
パラジウム触媒を用いる手法は、基質としてヨードアニリン誘導体を合成する必要がある。従って、より置換基を多く含むインドール誘導体を作る点では改善の余地を残していた。一方、プロパルギルカーボネート誘導体とパラジウム触媒などから生成可能なη<sup>3</sup>-プロパルギル金属錯体は、求核剤と中央の炭素で反応することが知られている。つまり、アニリン型求核剤の Friedel-Crafts 型反応が本錯体に対して進行すれば、上記と同様のπ-アリル錯体が生成すると考えられる。そこで、本反応性をベースに、新たなカスケード触媒反応系の開発を行なった。パラジウム触媒を用いた場合には、所望の生成物は得られなかったが、プラチナ触媒を用いた場合に、Friedel-Crafts 型 C-H カップリング-アリル位アミノ化が連続的に進行し、目的物を高収率で得ることに成功した。本反応も高い基質一般性にて目的物が得られることがわかった。



(3) 上記(2)にて説明したパラジウム触媒を用いる反応系は、(-)-オーランチオクラピンの不斉合成に応用可能であった。キラル有機分子触媒を用いて構築した不斉中心を持つ以下のスキーム中の分子に対して、開発したカスケード反応系を適用することで、鍵中間体を合成し、天然物へと導いた。

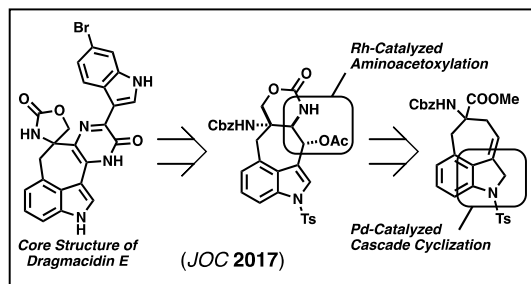


また、プラチナ触媒を用いる系は、ファルゲシンの合成に応用可能であった。

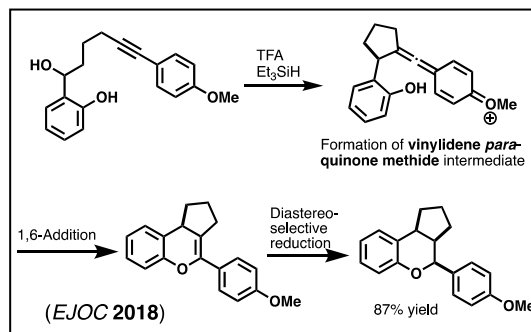


上記の天然物合成に加えて、同様の 3,4 位中員環縮環インドール骨格を持つドラグマシジン E の全合成研究も進めている。パラジ

ウム触媒を用いるカスケード反応に加えて、ロジウム触媒を用いるオレフィンの分子内アミノアセトキシ化反応を利用することで、これまでに主骨格の合成法を確立するにまで至っている。現在も、本天然物の合成研究は継続している。



また、エストロゲン受容体のアゴニスト活性が知られる 3,4 位縮環テトラヒドロベンゾピラン類の合成法開発にも成功した。合成経路としては、酸をプロモーターとするフェノール誘導体の脱芳香化を活用したビニリデン para-キノンメチド中間体の生成に続く 1,6 付加によりジヒドロピラン体へと導く。さらに、酸性条件下でのヒドロシランによるジアステレ選択的な還元をワンポット反応で行うことにより、目的骨格を鎖状基質より高収率にて合成することに成功している。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

- (1) Hiroki Nakayama, Shingo Harada, Ayaka Kanda, Irene Mei-Yi Kwok, and **Tetsuhiro Nemoto**. Binary Additive Effect of Benzoic Acid in *ipso*-Friedel-Crafts Type Dearomatization of Phenols Using Chiral Silver Phosphate. *Tetrahedron* **2018**, 74, 2435–2439. DOI: 10.1016/j.tet.2018.03.060
- (2) Dongil Choi, Naoki Shiga, Robert Franzén, and **Tetsuhiro Nemoto**. Acid-Promoted Cascade Cyclization to Produce 2-(4<sup>o</sup>-Alkoxyaryl)-3,4-Fused Tricyclic Dihydrobenzopyrans via a *para*-vinylidene quinone methide intermediate. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 15, 1785–1788. DOI: 10.1002/ejoc.201800013
- (3) Shingo Harada, Irene Kwok, Hiroki

- Nakayama, Ayaka Kanda, and **Tetsuhiro Nemoto**. Merging Brønsted Acid and Hydrogen-Bonding Catalysis: Metal-Free Dearomatization of Phenols via ipso-Friedel-Crafts Alkylation to Produce Functionalized Spirolactams. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 801–807. DOI: 10.1002/adsc.201701287
- (4) Shun-ichi Nakano, Yasumasa Hamada, and **Tetsuhiro Nemoto**. Enantioselective Formal Synthesis of (–)-Aurantioclavine Using Pd-Catalyzed Cascade Cyclization and Organocatalytic Asymmetric Aziridination. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 760–762. DOI: 10.1016/j.tetlet.2018.01.033
- (5) Hiroki Nakayama, Shingo Harada, Masato Kono, and **Tetsuhiro Nemoto**. Chemoselective Asymmetric Intramolecular Dearomatization of Phenols with  $\alpha$ -Diazoacetamides Catalyzed by Silver Phosphate. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10118–10191. DOI: 10.1021/jacs.7b04813
- (6) Naoya Inoue, Shun-ichi Nakano, Shingo Harada, Yasumasa Hamada, and **Tetsuhiro Nemoto**. Synthetic Study of Dragamcidin E: Construction of the Core Structure Using Pd-Catalyzed Cascade Cyclization and Rh-Catalyzed Aminoacetoxylation. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2787–2793. DOI: 10.1021/acs.joc.7b00083
- (7) Yuito Tanaka, Yuta Suzuki, Yasumasa Hamada, and **Tetsuhiro Nemoto**. Total Synthesis of Fargesine Using a Platinum-Catalyzed Intramolecular Friedel-Crafts-Type C–H Coupling–Allylic Amination Cascade. *Heterocycles* **2017**, *95*, 243–250. DOI: 10.3987/COM-16-S(S)10
- (8) **Tetsuhiro Nemoto**, and Yasumasa Hamada. Synthesis of Spirocyclic and Fused Cyclic Compounds by Transition-Metal-Catalyzed Intramolecular Friedel-Crafts-Type Reactions of Phenol Derivatives. *Synlett* **2016**, *27*, 2301–2313. DOI: 10.1055/s-0035-1561470
- (9) Yuta Suzuki, Yuito Tanaka, Shun-ichi Nakano, Kousuke Dodo, Natsumi Yoda, Ken-ichi Shinohara, Kazuko Kita, Atushi Kaneda, Mikiko Sodeoka, Yasumasa Hamada, and **Tetsuhiro Nemoto**. Platinum-Catalyzed Friedel-Crafts-Type C–H Coupling–Allylic Amination Cascade to Synthesize 3,4-Fused Tricyclic Indoles. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4418–4421. DOI: 10.1002/chem.201600375
- (10) **Tetsuhiro Nemoto**, Kazuki Tsuruda, Mariko Yoshida, Masato Kono, and Yasumasa Hamada. Diastereoselective Synthesis of Tri-substituted Cyclopropanes Using a Pd-Catalyzed Intramolecular Allylic Alkylation of  $\alpha$ -Aryl Esters. *Synthesis* **2015**, *47*, 3914–3924. DOI: 10.1055/s-0035-1560658
- (11) **Tetsuhiro Nemoto**, and Yasumasa Hamada. Synthesis of Spirocyclic or Fused Cyclic Compounds Using Transition Metal-Catalyzed Dearomatization of Phenols. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2015**, *73*, 977–986. DOI: 10.5059/yukigoseikyokaisi.73.977
- (12) Shun-ichi Nakano, Naoya Inoue, Yasumasa Hamada, and **Tetsuhiro Nemoto**. Pd-Catalyzed Cascade Cyclization by Intramolecular Heck Insertion of an Allene–Allylic Amination Sequence: Application to the Synthesis of 3,4-Fused Tricyclic Indoles. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2622–2625. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b00973
- [学会発表](計 22 件)
- (1) **Tetsuhiro Nemoto**. Synthesis of 3,4-Fused Tricyclic Indoles. International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC) 2018, Siem Reap, Cambodia (2018/3/7)
- (2) 崔東一、滋賀直樹、Robert Franzen、**根本哲宏**. para-ビニリデンキノンメチド中間体を経由する3,4位縮環2-ヒドロキシアリアルジヒドロベンゾピラン類の合成法開発. 日本薬学会第138年会(金沢) 2018年3月28日
- (3) 丸岡花香、崔東一、井上直也、仲野駿一、**根本哲宏**. ドラゲマジンEの合成研究. 日本薬学会第138年会(金沢)2018年3月28日
- (4) 神田彩香、中山弘貴、原田慎吾、**根本哲宏**. 銀カルベノイドの特性を生かしたインドール類の化学選択的な不斉脱芳香化反応の開発. 日本薬学会第138年会(金沢) 2018年3月26日
- (5) **Tetsuhiro Nemoto**. Catalytic Asymmetric Dearomatization of Phenols Using Chiral Silver(I) Phosphate: A New Reactivity of Silver Carbenoid. ICCEOCA-12/ARNCEOCA-3 (China, Xian) 2017年11月4日
- (6) 中山弘貴、原田慎吾、河野将人、**根本哲宏**. リン酸銀触媒を用いたジアゾアセトアミドを有するフェノール類の不斉脱芳香族化反応. 第47回複素環化学討論会(高知) 2017年10月27日
- (7) 崔東一、滋賀直樹、**根本哲宏**. para-ビニリデンキノンメチド中間体を経由する3,4位縮環2-ヒドロキシアリアルジヒドロベンゾピラン類の合成法開発. 第61回日本薬学会関東支部大会(東京) 2017年9月16日
- (8) **Tetsuhiro Nemoto**. Synthesis of 3,4-Fused Tricyclic Indoles Using Transition Metal Catalysis. 26<sup>th</sup> ISHC Conference (Regensburg, Germany) 2017年9月4日
- (9) 仲野駿一、濱田康正、**根本哲宏**. Pd触

- 媒によるカスケード反応を利用した (-)-Aurantioclavine の合成研究. 日本薬学会第 137 年会 (仙台) 2017 年 3 月 25 日
- (10) 中山弘貴、原田慎吾、**根本哲宏**. 銀触媒による化学およびエナンチオ選択的なフェノール類のスピロ環化反応の開発. 日本薬学会第 137 年会 (仙台) 2017 年 3 月 25 日
- (11) 中山弘貴、原田慎吾、**根本哲宏**. 銀カルベノイドの特性を活かしたフェノール類の不斉スピロ環化反応の開発. 第 110 回有機合成シンポジウム (東京) 2016 年 11 月 11 日
- (12) 田中唯人、鈴木雄太、濱田康正、**根本哲宏**. 白金触媒による分子内フリーデル・クラフツ型アルキル化-アリル位アミノ化カスケード反応を鍵工程とするファルゲシンの合成研究. 第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム (清水) 2016 年 11 月 8 日
- (13) 郭美怡、原田慎吾、中山弘貴、**根本哲宏**. プレンステッド酸触媒とチオ尿素触媒を用いるスピロラクタムの合成法開発. 第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム (清水) 2016 年 11 月 7 日
- (14) 井上直也、仲野駿一、濱田康正、**根本哲宏**. Dragmacidin E の合成研究. 第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム (清水) 2016 年 11 月 7 日
- (15) 原田慎吾、中山弘貴、**根本哲宏**. 銀カルベノイド種を用いたフェノール類の不斉脱芳香化反応. 第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム (清水) 2016 年 11 月 7 日
- (16) 井上直也、仲野駿一、濱田康正、**根本哲宏**. Dragmacidin E の合成研究. 日本薬学会第 136 年会 (横浜) 2016 年 3 月 29 日
- (17) 鈴木雄太、田中唯人、仲野駿一、どど孝介、袖岡幹子、濱田康正、**根本哲宏**. 触媒的分子内フリーデル・クラフツ型アルキル化反応による新規 3,4 位縮環型三環性インドール骨格合成法の開発と生物活性評価. 第 33 回メディシナルケミストリーシンポジウム (千葉) 2015 年 11 月 25 日
- (18) 仲野駿一、井上直也、濱田康正、**根本哲宏**. Pd 触媒による分子内 Heck 挿入-アミノ環化カスケードによる 3,4 位縮環インドリンの合成法の開発. 第 45 回複素環化学討論会 (早稲田大学) 2015 年 11 月 20 日
- (19) 鈴木雄太、田中唯人、濱田康正、**根本哲宏**. 触媒的分子内フリーデル・クラフツ型アルキル化反応による新規 3,4 位縮環型三環性インドール骨格合成法の開発. 第 45 回複素環化学討論会 (早稲田大学) 2015 年 11 月 20 日
- (20) 鈴木雄太、仲野駿一、田中唯人、井上直也、濱田康正、**根本哲宏**. 遷移金

- 属触媒を用いる 3,4 位中員環縮環インドール類の合成法開発. 第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム (近畿大学) 2015 年 10 月 26 日
- (21) 井上直也、仲野駿一、濱田康正、**根本哲宏**. Dragmacidin E の合成研究. 第 59 回日本薬学会関東支部大会 (日本大学) 2015 年 9 月 12 日
- (22) 田中唯人、鈴木雄太、濱田康正、**根本哲宏**. Pt 触媒を用いる分子内 Friedel-Crafts 型アルキル化反応を鍵工程とした fargesine の合成研究. 第 59 回日本薬学会関東支部大会 (日本大学) 2015 年 9 月 12 日

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://www.p.chiba-u.jp/lab/yakka/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

根本 哲宏 (NEMOTO, Tetsuhiro)  
千葉大学・大学院薬学研究院・教授  
研究者番号：80361450