

平成 30 年 4 月 11 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K18841

研究課題名(和文) NHCを用いる極性転換型 付加反応を基盤とした環骨格構築法の開発

研究課題名(英文) Development of Methodology for Construction of Cyclic Skeletons Using NHC-Catalyzed Umpolung-Type Gamma-Addition Reaction

研究代表者

鎌野 哲 (Kuwano, Satoru)

千葉大学・大学院理学研究院・特任助教

研究者番号：50733531

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：環状骨格は多くの生物活性化合物に含まれる構成要素であり、新規な環骨格構築法の開発は医薬・農薬等の創製に繋がる重要な研究課題である。本研究では、含窒素複素環式カルベン(NHC)を用いる極性転換型 付加反応を応用した新たな炭素環骨格法の開発を目指した。種々の検討を行った結果、NHCの付加により促進される 付加反応が進行し、多置換シクロペンテン誘導体の合成に成功した。また、検討の過程でNHCのヨウ素化により誘導されるハロゲン結合供与型のヨウ素触媒を用いることで、様々なインドール誘導体が合成できることを見出した。

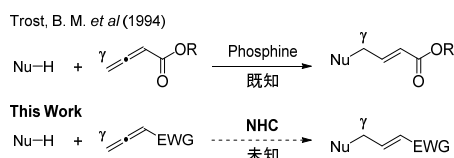
研究成果の概要(英文)：The cyclic skeleton is a component included in many biologically active compounds, and the development of a novel methodology for construction of cyclic skeletons is an important research topic leading to the creation of medicines, agricultural chemicals and the like. In this research, we aimed to develop a new method for the synthesis of carbocycles using N-heterocyclic carbene (NHC)-catalyzed umpolung-type addition reaction. As a result of various investigations, the addition reaction promoted by the addition of NHC proceeded and succeeded in the synthesis of the multiply substituted cyclopentene derivative. We also found that various indole derivatives can be synthesized by using halogen bond donating type iodine catalyst induced by iodination of NHC in the process of this investigation.

研究分野：有機合成化学

キーワード：含窒素複素環式カルベン 炭素環構築反応 極性転換 シクロペンテン誘導体 転位反応 ハロゲン結合
インドール誘導体 不斉合成

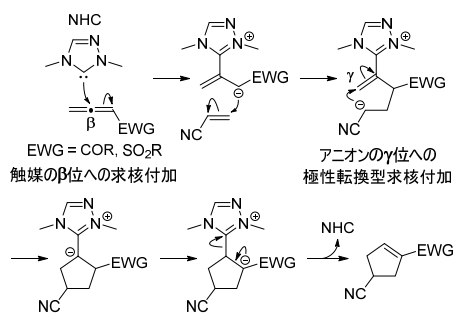
1. 研究開始当初の背景

研究代表者はこれまでに含窒素複素環式カルベン (N-Heterocyclic Carbene; NHC) 触媒を用いた第二級アルコールの不斉アシル化反応の開発に取り組んできた。NHC に加えカルボン酸を触媒量添加して反応を行うと、温和な条件下、下記に示す 1,3-ジオールの不斉非対称化反応が高収率、高立体選択的に進行する (*J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11485.)。一方、Trost らはホスフィン求核触媒を用いて本来求核的なアレノートの γ 位を求電子部位へと極性転換し、求核剤を付加させることに成功している (*J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3167.)。このホスフィン触媒を用いる γ 付加反応は、本来の極正反応に対し相補的な役割を果たす有用な反応であるが、その反応の成否は基質の構造や電子状態に依存しやすく、更なる基質一般性の拡大が課題である。研究代表者は、NHC の立体及び電子状態の精密なチューニングが比較的容易である点に着目し、基質の構造や電子状態に応じた適切な NHC を見出せば、基質一般性の高い極性転換型 γ 付加反応が開発でき、多様な化合物群を合成できるのではないかと期待した。



2. 研究の目的

極性転換型 γ 付加反応を開発する反応系として形式的 [3 + 2] 付加環化反応を設定した。電子不足アレンの β 位に対し NHC が共役付加するとアリルアニオンが生じる。アニオンが電子不足オレフィンへ共役付加し、生じたアニオンが元の電子不足アレンの γ 位へ求核付加することによる炭素環骨格構築を目的とした。また、電子不足オレフィンにかえてイミン、アルデヒド、ケトン等を用い、基質の反応性に応じた NHC を精査することによる複素環骨格構築への展開も期待した。



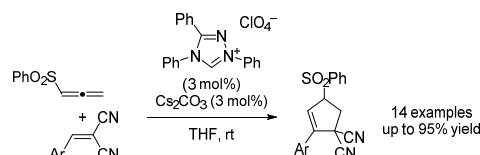
3. 研究の方法

極性転換型 γ 付加反応を用いた炭素環骨格構築法の開発を目指し、最適な NHC 前駆体、電子不足アレン、電子不足オレフィンについて精査した。必要に応じて NHC に対し立体及び電子状態のチューニングを施した。炭素環式化合物合成の反応条件をベースに、複素環式化合物合成への展開を検討した。

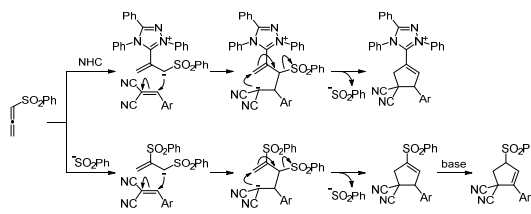
4. 研究成果

(1) NHC の付加をトリガーとするシクロペンテン誘導体の合成

電子不足アレン、及び電子不足オレフィンについて精査した結果、電子不足アレンとしてアレニルスルホン、電子不足オレフィンとしてアリーリデンマロノニトリルを用いることで極性転換型 γ 付加反応が進行し、シクロペンテン誘導体が高収率で得られた。



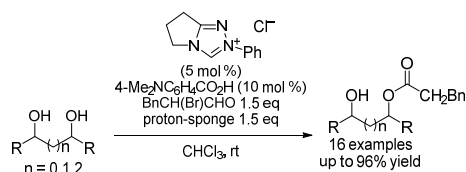
目的物の X 線結晶構造解析の結果から、NHC の求核付加により開始されるスルホニル基の転位を伴った炭素環構築機構が示唆された。



複素環合成への展開、及びキラル NHC を用いる不斉化を現在検討中である。

(2) NHC 触媒を用いる隣接ジオール類のモノアシル化反応

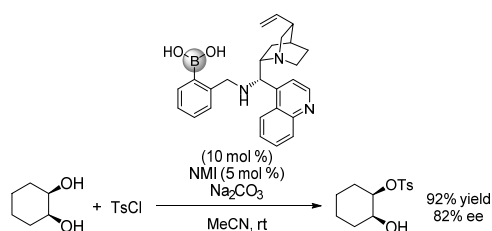
NHC を用いる反応開発の過程で、隣接ジオール類がモノアシル化されることを見出した。市販で入手容易な NHC 前駆体を用い、クロロホルム中室温で攪拌することで、1,2-、1,3-、及び 1,4-ジオール類が高収率、高選択的にモノアシル化された。NHC を用いる本触媒系では、典型的な求核触媒である DMAP を用いる系に比べ、過剰反応により生じるジアシル化体の副生が大幅に抑えられた。



(3) キラルボロン酸触媒を用いた環状 1,2-ジオールの不斉スルホニル化反応

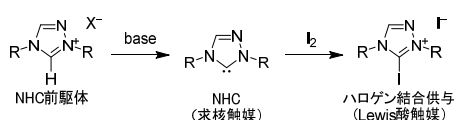
NHC 触媒を用いるジオールのモノアシル化反応からの展開として、1,2-ジオールのキラル求核剤としての活性化を志向した新規キラルボロン酸触媒の開発を行った。キラルなボロン酸触媒の開発例は少なかったが、キラルアミンと 2-ホルミルフェニルボロン酸との還元的アルキル化により合成に成功した。シンコナルカロイド由来のキラルボロン酸触媒を用いたところ、環状 cis-1,2-ジオールの不斉スルホニル化において不斉が誘起さ

れた。*N*-メチルイミダゾールを共触媒として添加することで収率が大幅に改善し、目的物が高収率、高立体選択的に得られた。

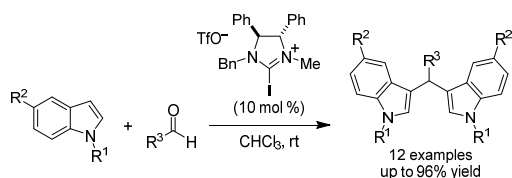


(4) カチオン性ハロゲン結合供与体を用いる Friedel-Crafts 反応

本研究の過程にて、NHC 前駆体と塩基より発生させた NHC をヨウ素分子で補足すると、ハロゲン結合供与体として機能するヨウ素触媒が得られた。



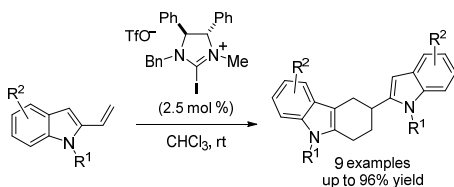
2-ヨードイミダゾリニウム塩触媒の存在下、アルデヒドとインドールを反応させたところ、インドールアルカロイドの一種であるビスインドリルメタン誘導体が高収率で得られた。



生物活性を示す Vibrindole A や Arundine の合成も行った。

(5) カチオン性ハロゲン結合供与体を用いる 2-ビニルインドールの[4+2]環化付加反応

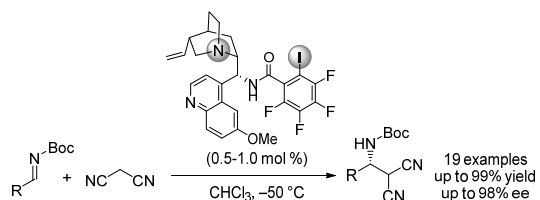
2-ビニルインドールに対して 2-ヨードイミダゾリニウム塩を作用させると、[4+2]環化付加を経る 2 量体反応が高収率で進行することを見出した。



種々のコントロール実験の結果、触媒の加水分解によって生じる痕跡量の Brønsted 酸が活性種ではなく、ハロゲン結合供与体が真の触媒として機能していることが示唆された。NMR 滴定実験等の結果から、触媒とインドール部位とのハロゲン結合を介したカチオン-相互作用によって基質が活性化されていることを想定している。現在、立教大学山中研究室との共同研究にて、計算化学を用いる遷移状態解析を行っている。

(6) ハロゲン結合供与部位を導入したキラル有機塩基触媒の開発と不斉 Mannich 型反応への応用

ハロゲン結合供与部位をキラル触媒に導入した例は数例しかなく、未開拓な研究分野であった。そこで、ハロゲン結合の不斉合成への応用を目指し、ハロゲン結合供与部位を導入したキラル有機塩基触媒を開発した。開発した酸塩基触媒をマロノニトリルと *N*-Boc イミンの不斉 Mannich 型反応へ適用したところ、目的物が高収率、高立体選択的に得られた。



¹H NMR 及び ¹⁹F NMR 実験の結果から触媒の第三級アミン部位がマロノニトリルと、フルオロヨードベンゼン部位が *N*-Boc イミンとより強く相互作用することが示唆された。現在ダブル不斉 Mannich 型反応への展開によるキラル 1,3-ジアミン合成を検討している。

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 9 件)

Satoru Kuwano, Takumi Suzuki, Yusei Hosaka, Takayoshi Arai. Chiral Organic Base Catalyst with Halogen Bonding Donor Functionality: Asymmetric Mannich Reaction of Malononitrile with *N*-Boc Aldimines and Ketimines. *Chem. Commun.*, 査読有, **2018**, in press, DOI: 10.1039/C8CC00865E.

Satoru Kuwano, Takumi Suzuki, Takayoshi Arai. 2-Iodoimidazolium Salt-catalyzed Friedel-Crafts Reaction: Synthesis of Bis(indolyl)methane Alkaloids. *Heterocycles*, 査読有, **2018**, in press, DOI: 10.3987/COM-18-S(T)33.

Takayoshi Arai, Takumi Suzuki, Takahiro Inoue, Satoru Kuwano. Chiral Bis(imidazolidine)iodobenzene (I-Bidine) Organocatalyst for Thiochromane Synthesis Using an Asymmetric Michael/Henry Reaction. *Synlett*, 査読有, **2017**, 28, 122-127, DOI: 10.1055/s-0036-1588614.

Takayoshi Arai, Takuya Tosaka, Satoru Kuwano. Catalytic Asymmetric Mannich Reaction of Isatin-derived *N*-Boc Imines with Malononitrile by Bis(imidazolidine)-derived Pincer Rh Complex. *ChemistrySelect*, 査読有, **2017**, 2, 7368-7371, DOI:

10.1002/slct.201701444.
Bubwoon Kang, Yinli Wang, Satoru Kuwano, Yousuke Yamaoka, Kiyosei Takasu, Ken-ichi Yamada. Site-selective Benzoin-type Cyclization of Unsymmetrical Dialdoses Catalyzed by *N*-Heterocyclic Carbenes for Divergent Cyclitol Synthesis. *Chem. Commun.*, 査読有, **2017**, 53, 4469-4472, DOI: 10.1039/C7CC01191A.
Satoru Kuwano, Toshinobu Masuda, Koki Yamaguchi, Takayoshi Arai. *N*-Heterocyclic Carbene-promoted [3+2] Cycloaddition of Allenyl Sulfone and Arylidenemalononitriles. *Heterocycles*, 査読有, **2017**, 95, 232-242, DOI: 10.3987/COM-16-S(S)8.
Yinli Wang, Raphaël Orietz, Satoru Kuwano, Yousuke Yamaoka, Kiyosei Takasu, Ken-ichi Yamada. Oxa- and Azacycle-formation via Migrative Cyclization of Sulfonylalkynol and Sulfonylalkynamide with *N*-Heterocyclic Carbene. *J. Org. Chem.*, 査読有, **2016**, 81, 2652-2664, DOI: 10.1021/acs.joc.6b00182.
Satoru Kuwano, Toshinobu Masuda. *N*-Heterocyclic Carbene Catalyzed Monoacylation of Vicinal Diols. *Synthesis*, 査読有, **2016**, 48, 573-578, DOI: 10.1055/s-0035-1560544.
Takayoshi Arai, Chihiro Tokumitsu, Tomoya Miyazaki, Satoru Kuwano, Atsuko Awata. Catalytic Asymmetric [3+2]-Cycloaddition for Stereodivergent Synthesis of Chiral Indolyl-pyrrolidines. *Org. Biomol. Chem.*, 査読有, **2016**, 14, 1831-1839, DOI: 10.1039/c5ob02278a.

[学会発表](計18件)

鎌野 哲, 鈴木 拓己, 荒井 孝義, 「ヨウ素/窒素協同作用型触媒を用いるマロノニトリルのイミンへの不斉 Mannich 反応」, 日本化学会第 98 春季年会 (2018 年 3 月 20 日~3 月 23 日, 日本大学理工学部船橋キャンパス (千葉県・船橋市))
保坂 悠成, 鎌野 哲, 荒井 孝義, 「キラル芳香族ポロン酸/*N*-メチルイミダゾール触媒系を用いるシス 1,2-ジオールの不斉非対称化反応」, 日本化学会第 98 春季年会 (2018 年 3 月 20 日~3 月 23 日, 日本大学理工学部船橋キャンパス (千葉県・船橋市))
鈴木 拓己, 鎌野 哲, 荒井 孝義, 「2-ヨードイミダゾリニウム塩を用いる 2-ピニルインドールの活性化による[4+2]環化付加反応」, 日本化学会第 98 春季年会 (2018 年 3 月 20 日~3 月 23 日, 日本大学理工学部船橋キャンパス (千葉県・船橋市))
Satoru Kuwano, Yusei Hosaka, Takayoshi Arai, 「Chiral boronic acid-catalyzed

asymmetric desymmetrization of meso-1,2-diols with sulfonyl chlorides」, The Second Symposium of Chiral Molecular Science and Technology in Chiba University -Advanced Materials Science, Biology & Nanophotonics in Chiba- (2018 年 1 月 11 日~1 月 12 日, 千葉大学西千葉キャンパス (千葉県・千葉市))
鎌野 哲, 鈴木 拓己, 荒井 孝義, 「ヨウ素/窒素協同作用型触媒を用いる不斉 Mannich 反応」, 第 44 回有機典型元素化学討論会 (2017 年 12 月 7 日~12 月 9 日, 東京工業大学大岡山キャンパスデジタル多目的ホール (東京都・目黒区))
保坂 悠成, 鎌野 哲, 荒井 孝義, 「キラルポロン酸触媒を用いた環状 1,2-ジオールの不斉スルホニル化反応」, 第 74 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (新潟シンポジウム) (2017 年 11 月 18 日~11 月 19 日, 新潟大学五十嵐キャンパス (新潟県・新潟市))
Satoru Kuwano, Takumi Suzuki, Takayoshi Arai, 「Catalytic Asymmetric Mannich Reaction of Isatin-derived *N*-Boc Imines with Malononitrile Using Halogen Bonding-onor/Organic Base Combined Catalyst」, HALCHEM VIII (2017 年 9 月 12 日~9 月 15 日, 犬山国際観光センター (愛知県・犬山市))
Takumi Suzuki, Satoru Kuwano, Takayoshi Arai, 「Dimerization of 2-Vinylindoles Catalysed by Cationic Halogen-Bonding Donors」, HALCHEM VIII (2017 年 9 月 12 日~9 月 15 日, 犬山国際観光センター (愛知県・犬山市))
鎌野 哲, 鈴木 拓己, 荒井 孝義, 「ハロゲン結合ドナー/有機塩基複合触媒を用いる不斉 Mannich 反応の開発と構造活性相関」, 第 20 回ヨウ素学会シンポジウム (2017 年 9 月 8 日, 千葉大学西千葉キャンパスけやき会館 (千葉県・千葉市))
Satoru Kuwano, Takumi Suzuki, Takayoshi Arai, 「Development of Chiral Halogen-Bonding-Donor/Organic Base Combined Catalyst and Application to Asymmetric Mannich Reaction」, 29th International Symposium on Chirality (Chirality 2017; ISCD-29) (2017 年 7 月 9 日~7 月 12 日, 早稲田大学国際会議場 (東京都・新宿区))
鎌野 哲, 鈴木 拓己, 荒井 孝義, 「ハロゲン結合ドナー/第三級アミン複合触媒を用いるマロノニトリルの不斉マンニッヒ反応」, 第 6 回 JACI/GSC シンポジウム (2017 年 7 月 3 日~7 月 4 日, 東京国際フォーラム (東京都・千代田区))
Satoru Kuwano, Takumi Suzuki, Takayoshi Arai, 「Asymmetric Mannich Reaction Using Bifunctional Electron-Deficient Iodobenzene/*tert*-Amine Combined

Catalyst」, 日本化学会第 97 春季年会 (2017 年 3 月 16 日~3 月 19 日, 慶應義塾大学日吉キャンパス(神奈川県・横浜市))

Takumi Suzuki, Satoru Kuwano, Takayoshi Arai, 「Chiral Bis(imidazolidine)iodobenzene (I-Bidine) Organocatalyst for Thiochromane Synthesis Using Asymmetric Michael/Henry Reaction」, 日本化学会第 97 春季年会(2017 年 3 月 16 日~3 月 19 日, 慶應義塾大学日吉キャンパス(神奈川県・横浜市))

鈴木 拓己, 井上 貴博, 鎌野 哲, 荒井 孝義, 「Chiral Bis(imidazolidine)iodobenzene (I-Bidine) Organocatalyst for Thiochromane Synthesis Using Asymmetric Michael/Henry Reaction」, 第 19 回ヨウ素学会シンポジウム(千葉大学西千葉キャンパス総合校舎(2016 年 9 月 16 日, 千葉県・千葉市))

鎌野 哲, 「NHC 触媒を用いる速度論的 光学分割及びモノアシル化反応の開発」, 有機合成化学協会関東支部若手研究者のためのセミナー[招待講演](2017 年 7 月 30 日, 東京大学薬学系総合研究棟 2 階講堂(東京都・文京区))

鎌野 哲, 増田 寿伸, 「NHC 触媒を用いる隣接ジオール類のモノアシル化反応の開発」, 日本化学会第 96 春季年会(2016 年 3 月 24 日~3 月 27 日, 同志社大学京田辺キャンパス(京都府・京田辺市))

Satoru Kuwano, Takahiro Inoue, Takayoshi Arai, 「Exploration of Secondary Amine Organocatalyst Using Solid-Phase Catalysis/CD HTS for Asymmetric Mannich Reaction」, The 1st Symposium of Chiral Molecular Science & Technology in Chiba University(2016 年 2 月 29 日, 千葉大学西千葉キャンパス(千葉県・千葉市))

鎌野 哲, 鈴木 拓己, 井上 貴博, 荒井 孝義, 「協調作用を有する第二級アミン不斉有機触媒の開発」, 「有機分子触媒による未来型分子変換」第 6 回公開シンポジウム(2016 年 1 月 22 日, 大阪科学技術センター(大阪府・大阪市))

〔その他〕

ホームページ等

<http://synthesis.chem.chiba-u.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鎌野 哲 (KUWANO, Satoru)

千葉大学・理学研究院・特任助教

研究者番号: 50733531