

平成 31 年 4 月 26 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08154

研究課題名(和文) 基質のらせん状変形を基軸とする新規触媒的不斉電子環状反応の開発

研究課題名(英文) Development of Catalytic Asymmetric Electrocyclic Reaction by Twisting Substrate

研究代表者

原田 真至 (Harada, Shinji)

千葉大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号：10451759

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)：医薬品や生物活性化合物の構造中に見られる環状構造を触媒の力で立体選択的に構築する方法論の開発を目指した。まず、分子をらせん状にねじる作用を持つ独自のニッケル触媒を利用した6員環構築反応の開発を達成した。本触媒は既に5員環構築に利用できることが明らかとなっており、適用拡大に成功した。

一方で、全く異なる触媒系を利用した環構築反応の開発にも成功した。つまり、銅触媒を用いた5員環構築反応とインジウム触媒を用いた7員環構築反応を達成した。また、イッテルビウム触媒を用いた8員環構築にも成功しており、現在論文執筆中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の成果は分子のらせん状ねじれを利用した新しい環状分子の構築法の開発である。らせん状ねじれによって環状構造を形成しやすくするという方法論が広く一般的に有機合成に利用できる可能性を広げた。また、一般的に構築が難しいとされる7員環以上の大きさの環構築にも取り組み、7員環と8員環構築法を開発した。いずれも共通の5炭素ユニットを原料として用いており、それぞれ2炭素もしくは3炭素ユニットと組み合わせる。組み合わせるユニットの炭素数を変えることで様々な大きさの環への適用拡大が期待できる。有機合成化学上の意義に留まらず、医薬化学への貢献にも繋がる成果である。

研究成果の概要(英文)：The target of this project was the development of new synthetic methods for the construction of carbocycles. Carbocycles are seen in the structure of clinical drugs and biologically active compounds.

We have developed our original chiral nickel catalyst which twists the coordinated molecule. With the use of this catalyst and its structural information, we achieved stereoselective construction of 6-membered ring. It was applied to the enantioselective synthesis of carbazole skeletons.

We developed the stereoselective construction of 5-membered ring by using chiral copper catalyst. We also achieved the indium-catalyzed 7-membered ring formation. 8-Membered ring construction was just developed by using ytterbium catalyst, and we are now preparing the manuscript for publication.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉触媒 らせん状変形 ニッケル触媒 ヒドロカルバゾール インドール 7員環合成 8員環合成

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

複雑な骨格を持つ化合物を少ない工程数で環境への負荷を最小限に抑えながら合成することは今日においても簡単ではない。特に光学活性な化合物を目標とした場合、その不斉ユニットをどのように導入するかは合成戦略の重要鍵工程の一つとなる。炭素-炭素結合形成型の触媒的不斉反応はこれらの要件を満たす反応様式の一つであり、多くの研究者が精力的に研究を行っている。

ところで、Nazarov 環化は入手が容易なジビニルケトン(DVK)からペンタジエニルカチオン様の中間体を経て多置換五員環化合物を与える電子環状反応の一つである。基質にはDVKだけでなく、芳香環が融合したアリアルビニルケトン(AVK)も適用可能であることが知られているが、AVKを用いた触媒的不斉Nazarov環化の報告例は研究開始当時二報のみであり、反応基質も特異な構造を持つ化合物に限定されているなど課題も多かった。そのような状況の中、申請者は新規ニッケル触媒を用いたAVKの触媒的不斉Nazarov環化の開発に成功した(式1)。その触媒構造はX線結晶構造解析によって明らかとなっている(図1,化合物2)。結晶は、Ni:不斉配位子1:Nazarov基質=2:2:2の組成で構成されており、触媒は二重らせん様の構造をとっていること、およびそれに配位する基質もらせん状にねじれている(*P*-helicity)ことも明らかとなった。この「触媒-基質複合体」の構造情報は本触媒反応の今後の改良に役立つだけでなく、新たな基質設計や不斉配位子設計、さらには新反応開発に向けても有用な知見である。

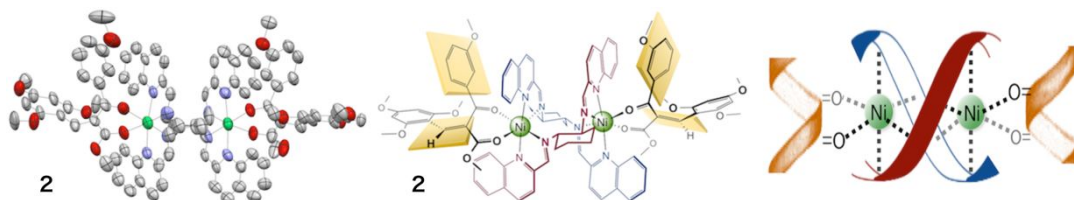
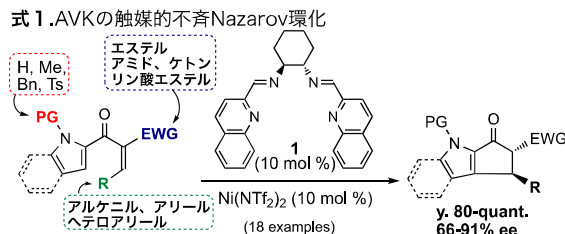


図1. (A) 「触媒-基質複合体2」のX線結晶構造解析 ORTEP図

(水素原子、結晶溶媒、乖離しているカウンターアニオンは構造簡略化のため表示していない)

(B) ChemDraw図

sp<sup>2</sup>補助平面で示すように、Nazarov基質は平面構造ではなく不斉触媒によってらせん状に変形された構造をとっている

(C) 模式図

配位子1を赤と青のリボン、基質を黄色のリボンで見立てて、両者のらせん状ねじれ構造を模式的に表現した

### 2. 研究の目的

申請者が開発したニッケル触媒とその構造情報を用いることで次の2つの展開が可能だと考えた。

(1) 本ニッケル触媒系に他の二座配位型の基質を適用する。先のNazarov環化では-ケトエステル構造を持つ基質を用いていたが、-ケトエステル等の二座配位型化合物を本触媒に作用させても同様の配位様式でニッケルに配位し、活性化されるのではないかと考えた。触媒が活性化しうる官能基構造と立体選択性制御にどの程度の一般性があるかを明らかにしたい。「触媒-基質複合体」の構造解析も行い、不斉発現機構についても詳細に調査する。

(2) 錯体構造中の基質がらせん状にねじれている特徴を活かして、基質のらせん状変形によって立体選択性を制御する新規触媒反応開発を行う。つまり、Nazarov環化は一般的に軌道の同旋的回転によって進行すると説明され、特に立体選択的反応の場合には軌道の回転の方向性(回転選択性)の制御が必要であるとされているが、申請者の触媒反応系では軌道が回転すること無く触媒によって基質分子全体が一方向にねじれ、非環状共役系の両末端の軌道の重なり方が一義的に制限される結果として立体選択性が発現している。この申請者が提唱する反応機構がNazarov環化以外の電子環状反応にも適用拡大したい。

### 3. 研究の方法

(1) 申請者の開発した新規ニッケル触媒に対して、Nazarov環化等の電子環状反応以外の反応も用いて、反応様式に縛られることなく基質構造の一般性や官能基許容性を調査するところからプロジェクトを開始する。特に-ケトエステル類に焦点を絞る。その理由として、-ケトエステルと同様に触媒への二座配位により強固な「触媒-基質複合体」形成が期待できる点、様々な変換反応が可能であり合成化学的に有用な官能基である点、が挙げられる。触媒を形成する中心金属と配位子についても網羅的な解析を行い、反応性と立体選択性の最適化を図る。-ケトエステル類に関する知見を集めつつ、その他の二座配位型官能基を有する基質の適用可能性についての情報収集も進めていく。

(2) 触媒に対する官能基許容性に関する情報や、触媒構造に関する更なる知見の集積を進め、触媒の反応性・立体選択性の改善に取り組む。そこから得た知見を元に、Nazarov環化以外の電子環状反応へ本触媒系を適用拡大する(式2)。つまり、二座配位型の官能基を有する電子環状反応基質を設定し、不斉ニッケル触媒を作用させる。反応系中で基質は触媒に対して二座配位するが、触媒の持つ二重らせん構造に由来する不斉環境によって基質構造がらせん状にねじれる。ねじれた結果、共役系の末端の分子軌道の重なり方は一方向のみに制限されそこに新しい結合が形成されることによって光学活性な生成物が得られる。光学活性-ラクタム誘導体合成、インデン誘導体合成、シクロ



## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 7 件)

Shinji Harada, and Atsushi Nishida

Catalytic and Enantioselective Diels-Alder Reaction of Siloxydienes

*Asian J. Org. Chem. early view.* (査読有)

DOI: 10.1002/ajoc.201900159

Takuya Takeda, Shinji Harada, Akito Okabe, and Atsushi Nishida

Cyclohepta[*b*]indole Synthesis through [5+2] Cycloaddition: Bifunctional Indium(III)-Catalyzed Stereoselective Construction of 7-Membered Ring Fused Indoles

*J. Org. Chem.* **2018**, 83, 11541-11551. (査読有)

DOI: 10.1021/acs.joc.8b01407

Haruka Homma, Shinji Harada, and Atsushi Nishida

Enantioselective carbonyl-ene-type cyclization of  $\alpha$ -ketoester and 2-substituted vinylsilane catalyzed by a chiral Cu-BOX complex

*Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 2755-2758. (査読有)

DOI: 10.1016/j.tetlet.2018.06.001

Siyuan Wu, Shinji Harada, Takahiro Morikawa, and Atsushi Nishida

Total Synthesis of Carbazomycins A and B

*Chem. Pharm. Bull.* **2018**, 66, 178-183. (査読有)

DOI: 10.1248/cpb.c17-00851

Siyuan Wu, Shinji Harada, Takahiro Morikawa, and Atsushi Nishida

Enantioselective total synthesis of a natural hydrocarbazolone alkaloid, identification of its stereochemistry, and revision of its spectroscopic data

*Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, 28(8), 1083-1088. (査読有)

DOI: 10.1016/j.tetasy.2017.07.005

Shinji Harada, Saki Nakashima, Wataru Yamada, Takahiro Morikawa, and Atsushi Nishida

Catalytic and Enantioselective Diels-Alder Reaction of Silyloxydiene That Incorporates a Pyrrolidine Ring, and Its Application to the Construction of Chiral Tri- and Tetracyclic Skeletons

*Heterocycles* **2017**, 95(2), 872-893. (査読有)

DOI: 10.3987/COM-16-S(S)56

Shinji Harada, Kexin Li, Ryuto Kino, Takuya Takeda, Chia-Hsien Wu, Shiharu Hiraoka, and Atsushi Nishida

Construction of Optically Active Isotwistanes and Aminocyclitols Using Chiral Cyclohexadiene as a Common Intermediate

*Chem. Pharm. Bull.* **2016**, 64(10), 1474-1483. (査読有)

DOI: 10.1248/cpb.c16-00431

[学会発表] (計 30 件)

岡部朗人、原田真至、竹田拓矢、西田篤司

分子間[5+3]環化付加反応によるインドール縮環型八員環構築法の開発

日本薬学会第 139 年会 (千葉) 千葉・幕張メッセ / 2019 年 3 月 20 日 (水) ~ 23 日 (土)

Atsushi Nishida, Takuya Takeda, Akito Okabe, Shinji Harada

Cyclohepta[*b*]indole Synthesis Through [5+2] Cycloaddition

The 13th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-13)

Chulabhorn Research Institute, Bangkok, Thailand / November 1<sup>st</sup>- 4<sup>th</sup>, 2018

Shinji Harada, Hironori Saito, Saki Nakashima, Takuya Takeda, Atsushi Nishida

Catalytic and Enantioselective Construction of Heterocycle-fused Carbocycles

16<sup>th</sup> Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS XVI) Brussels, Belgium / July 8<sup>th</sup>-13<sup>th</sup>, 2018

岡部朗人、竹田拓矢、原田真至、西田篤司

分子間環化付加反応によるインドール縮環型七員環及び八員環構築法の開発

第 75 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム・千葉大シンポジウム

千葉大学・西千葉キャンパス / 2018 年 5 月 20 日 (日)

本間榛花、原田真至、西田篤司

不斉カルボニル-エン反応による四置換炭素を含む光学活性インドール合成法の開発

第 7 回 CSJ 化学フェスタ 2016 (タワーホール船堀) 2017 年 10 月 17 日 (火) ~ 19 日 (木)

西田篤司、竹田拓矢、齋藤博則、本間榛花、原田真至

A New Chiral Ni Catalyst Promotes Asymmetric Nazarov and Diels-Alder Reactions

THE 7<sup>th</sup> SINO-JAPANESE SYMPOSIUM ON ORGANIC CHEMISTRY FOR YOUNG SCIENTISTS (Shanghai, China) 2017 年 10 月 8 日 (日) ~ 11 日 (水)

齋藤博則、原田真至、本間榛花、西田篤司

-ケトチオエステルの活性化を基盤とする触媒的不斉 Diels-Alder 反応の開発

第 61 回日本薬学会関東支部大会 (慶應義塾大学薬学部 芝共立キャンパス) 2017 年 9 月 16 日 (土)

本間榛花、原田真至、西田篤司

-ケトエステルの活性化を利用した不斉四置換炭素を含むインデノール環構築反応の開発  
第 73 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(目白シンポジウム)(学習院大学目白キャンパス)2017年5月20日(土)

Shinji Harada, Takuya Takeda, Atsushi Nishida

Catalytic and Enantioselective Nazarov Cyclization through a Chiral Dinuclear Nickel Complex

日本化学会 第97春季年会2017(慶應義塾大学 日吉キャンパス)2017年3月16日(木)~19日(日)

[産業財産権]

出願状況(計 1 件)

名称:光学活性希土類錯体、この錯体からなる不斉触媒、及び、この不斉触媒を用いた光学活性有機化合物の製造方法

発明者:西田篤司、原田真至、中嶋早紀

権利者:同上

種類:特許

番号:PCT/JP2019/011105

出願年:2019年

国内外の別:外国

[その他]

ホームページ等

<http://www.p.chiba-u.jp/lab/gousei/index.html>

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。