

令和 4 年 5 月 6 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06991

研究課題名(和文) 触媒による分子ねじり作用を駆使する複素環融合型中員環の不斉合成法開発

研究課題名(英文) Stereoselective Synthesis of Heterocycle-Fused Medium-Sized Carbocycles Utilizing Molecular Distortion by Catalyst

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) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：化合物内に窒素原子を有する5炭素ユニットと、三員環を持つ3炭素ユニットとを反応させる[5+3]環化反応の開発に取り組んだ。希土類金属(レアアース)の1つであるイッテルビウムを触媒として用いることで所望の8員環が合成できた。その反応開発過程で、新しい希土類金属触媒の開発とそれを使った6員環構築反応の開発、LEDライト照射による酸化反応の開発、LEDライト照射による環状アミノ酸合成法の開発にも成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生物活性化合物は複雑な構造を持つ有用分子群であり、その多くが環構造を持つ。一方で、目的の環構造を少ない工程数で環境への負荷を最小限に抑えながら化学合成することは最先端合成技術をもってしても簡単なことではない。本研究によって、5-8員環の新しい構築反応開発に成功した。その実現のために、既存の条件の新しい組み合わせを模索しただけでなく、LEDライトを使う最新の化学合成法も取り入れた。得られた化合物はいずれも生物活性が期待できる構造を有しているため新しい医薬品原料となる可能性を秘めている。

研究成果の概要(英文)：I realized the development of a [5+3] cyclization reaction in which a five-carbon unit with a nitrogen atom in the compound reacted with a three-carbon unit with a three-membered ring. By using ytterbium, one of the rare earth metals, as a catalyst, the desired 8-membered ring was synthesized.

Along with the above reaction development, I also succeeded in developing a new rare earth metal catalyst and a six-membered ring construction reaction using it, an oxidation reaction using LED light irradiation, and a cyclic amino acid synthesis method using LED light irradiation.

研究分野：有機合成化学

キーワード：環構築 不斉触媒 中員環合成 シクロプロパン 希土類金属 Diels-Alder反応 光触媒 炭素窒素二官能基化

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

複雑な分子骨格を持つ有用化合物を、少ない工程数で環境への負荷を最小限に抑えながら化学合成することは今日の最先端合成技術をもってしても簡単なことではない。医薬品や生物活性化合物は複雑な構造を持つ有用分子群であり、その多くが環構造を持つ。そのリード化合物群を迅速かつグローバルな規模で供給するためには、環境負荷の低減化やコスト削減を志向した方法論を確立することが最重要課題となる。特に、中員環 (8-11 員環) を持つ化合物を目標とした場合、その環をどのように構築するかは合成戦略の鍵工程の1つとなる。一般的に、形成する環が大きくなると反応点が遠くなり、また反応遷移状態を取りにくくなるため環形成が困難になる。それに伴い分子間反応である重合体形成が競合する(図1)。そのため環構築時には高希釈条件による分子間反応の抑制が図られるが、多量の有機溶媒の使用に伴い実験コスト・環境負荷が増加し、実用化への課題となる。

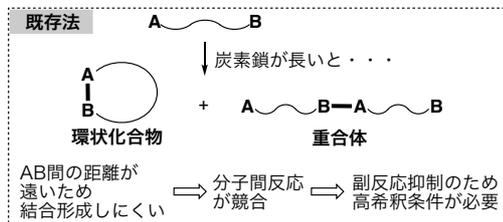


図1. 既存法の課題

2005年のノーベル化学賞の対象となったオレフィンメタセシスは中員環合成においても有効である。分子内の2箇所に二重結合を持つ鎖状オレフィンの分子内メタセシスは閉環メタセシスとして知られ、中員環合成にも世界中で用いられている。しかしながら、メタセシスには高価な金属試薬(ルテニウム(Ru)等)もしくは空気中での取り扱いが難しい金属試薬(モリブデン(Mo)等)の利用が必須であることや、高希釈条件下で反応させること等の問題が残る。そこで申請者は、環形成に要する反応点の接近という「エントロピーの減少」を伴う現象をどう克服するか? という課題解決に取り組むこととした。この問いを解決する方法論は、中員環合成の真のゲームチェンジャーとなり、合成化学・医薬科学の発展に大きく寄与するものと期待される。

2. 研究の目的

本研究では、安価かつ取り扱いの容易な試薬によって促進される新しい中員環合成法の開発を目的とする。特に生物活性化合物の合成展開を志向して、インドールなどの複素環が縮環した中員環の合成に焦点を絞る。我々の研究室では、触媒的不斉Nazarov環化の開発において独自のキラルニッケル(Ni)触媒を創生した。本触媒はNazarov基質が配位した状態での結晶化に成功しており、X線結晶構造解析によって二核Ni錯体構造を確定している(図2)。その解析より、触媒には基質の固定と基質分子全体をらせん状にねじる2つの機能があり、その結果反応点が近づき、環化が進行したことがわかった。触媒制御によって分子全体が少しずつねじれることで環形成に関与する反応点が近づいて結合が形成されるという概念は環の大きさを問わず普遍的であり、基質構造に依存しない信頼性の高い環形成反応になると期待できる。また、この反応設計において、理論的には高希釈条件は不要となる。

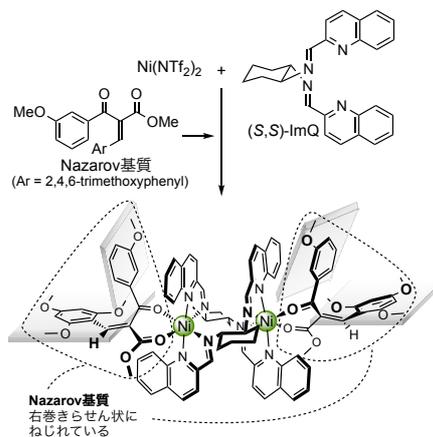


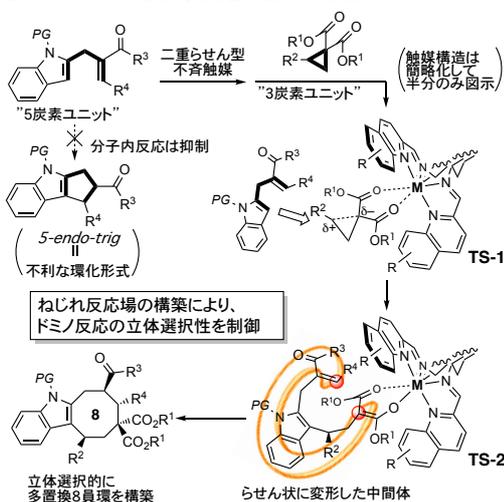
図2. ニッケル触媒-Nazarov基質複合体

従来の中員環の化学合成法は”合成することのみ”を考えれば有用ではあるが、医薬品合成を志向した場合には毒性やコストの課題を抱えていた。また、インドールが融合した中員環合成へと話を絞ると、”既に何らかの手法で合成した中員環ケトン”と”フェニルヒドラジン”とのFischerインドール合成法が主たる方法論となっている。これらの現状に対して、本研究では(1)安価にかつ安全な試薬を触媒量のみ用いて、(2)中員環そのものを直接構築することを目指す。

3. 研究の方法

本研究目的達成のためには「分子ねじり作用」を持つ触媒系のライブラリーを構築することが肝要である。まず我々のNi触媒を鋳型として、配位子構造および中心金属のスクリーニングによって「分子

式1. インドール縮環8員環合成法の反応設計



ねじり作用」を持つ触媒ライブラリーを構築する。続いて、基質のらせん状変形戦略による信頼性の高い中員環合成法を開発する。適用する反応パターンとして、「シンプルな構造素子の組み合わせから複雑・多様な生成物が得られる」分子間」反応を利用して、天然物合成や構造活性相関研究への展開も目指す。

8員環合成を例として反応設計を式 1 に示す。インドール誘導体を” 5 炭素ユニット” 基質とした新規ドミノ型連続反応を採用する。インドール基質は分子内反応が副反応として懸念されるが、ボールドウィン則に従い不利となる 5-endo-trig 型の環化形式となる基質デザインにより分子内反応を抑制する。” 3 炭素ユニット” にはシクロプロパン誘導体を用い、3員環の活性化(TS-1)を経て分子間反応を起こす。生じる中間体は、触媒の「分子ねじり作用」によって分子全体がらせん状にねじれる(TS-2)。ねじれた結果、反応点(丸印)が接近し、分子内マイケル反応が進行し環化生成物へと至る。クラシカルな素反応の組み合わせではあるが、それ故に基質デザインや官能基の導入に関しては制限が少ない。さらに、「分子ねじり作用」によって生じるらせんの右巻きと左巻きの方向性を触媒によって制御すれば不斉合成へと展開できる。基質検討には、ヘテロ原子を有する化合物も適用し、複素環合成にも展開する(図 3, A)。9員環合成には、” 3 原子ユニット” の替わりに” 4 原子ユニット” としてシクロブタン誘導体やオキセタン誘導体を適用する(図 3, B)。

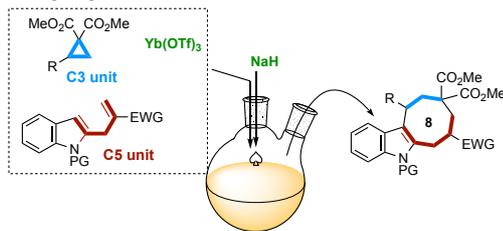


図3. 基質デザイン

4. 研究成果

まず、インドールを有する 5 炭素ユニット基質と、シクロプロパン誘導体を 3 炭素ユニット基質として用いた [5+3] 環化反応の開発に取り組んだ。前者の基質は申請者が既に開発済みの [5+2] 環化の際に用いた 5 炭素ユニット基質をそのまま適用し、後者の 3 炭素ユニット基質を如何に活性化し、環化させるかの条件検討に注力した。基質構造検討の結果、シクロプロパン上にカルボニル基を有する置換基を 2 つ導入し、希土類金属の 1 つであるイッテルビウム (Yb) の塩をルイス酸として添加すると、2 つの基質が反応することがわかった。しかしながら、形成される結合は 1 つのみであり、環化までは進行しなかった。別途塩基を添加することで 2 つ目の結合形成が進行し、インドールが縮環した 8 員環の構築に成功した。また、この一連のプロセスは 1 つのフラスコで一挙に進行させることができることも確認している(式 2)。さらに、光学活性なシクロプロパン基質を用いることで、ラセミ化することなく光学純度を維持した目的の 8 員環生成物が合成できることも確認した。一方で、3 原子ユニットの基質構造展開

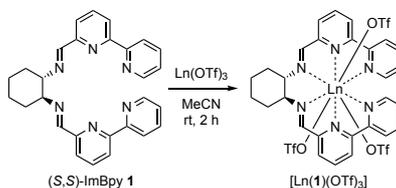
式2. [5+3]環化による新規インドール縮環 8 員環合成



ではいずれも環化体は得られず、不斉触媒の各種検討ではいずれも立体選択性が発現せず、当初の計画通りには進行しない点もあった。活性化された基質分子と触媒との複合体を計算化学によってモデル化したが、現在までのところ反応が進行しない理由と立体選択性発現が見られない理由については明確な考察ができていない。電子不足アルケンを 2 炭素ユニット基質として用いた [5+2] 環化反応では銅塩が最適触媒として機能することがわかり、さらに不斉誘導は Cu/BOX 錯体を使用した際の 40% ee が最高だった(論文未発表データ)。

上記の 8 員環合成の希土類金属触媒の開発過程で、固体試薬として単離・保存が可能な新しいキラル希土類錯体を開発した(式 3)。本錯体は、各種希土類金属に対して合成が可能で一連のライブラリーを構築しており、Diels-Alder 反応に対するルイス酸性不斉触媒として働くことを確認している。また、不斉四置換炭素を含む光学活性ヒドロカルバゾール骨格構築反応に適用可能であることを見出し、高収率・高立体選択的に目的化合物を得た。

式3. ルイス酸性キラル希土類金属触媒

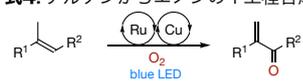


基質設計・反応系設計を大幅に変更したアプローチもとった。その 1 つとして、インドールの側鎖に三員環を導入した化合物を合成した。本化合物に対して LED 照射下の光触媒による基質の活性化と、続く分子内のシクロプロパン開環を伴う環化により、連続した 2 つの環が構築できると考えた。種々条件検討の結果、中程度の収率ながら目的の反応が進行した。また、シクロプロパンの隣接位に二重結合を導入した基質に対して同じ反応条件を適用すると、二重結合が関与した開環が進行することも見出した。これにより 7 員環を含む連続環状骨格構築が可能となった。しかしながら、基質一般性検討に進む段階で海外のグループから全く同じ基質設計と反応条件による論文が発表された。我々の中員環合成のアプローチが間違っていなかったことは証明されたものの、それ以上の知見を持ち合わせていなかったためやむなく開発を中断した。

一方で、可視光と光触媒を用いた分子活性化の検討過程で、アルケンからエノンへの直接酸素酸化反応を見出した(式 4)。既存の同等の化学変換では過酸化水素(-OOH)が得られていたが、我々の方法論では反応系中で過酸化水素はカルボニル基に変換されるため直接エノンが合成できる点が特徴である。

さらに、アルケンの二重結合部位へのトリクロロメチル(CCl₃)基導入型アミノ環化反応を見出した(式 5)。CCl₃基の炭素はカルボン酸と同じ酸化状態にあり、合成化学的にはカルボン酸の等価体である。つまり生成物は塩素を含むβ-アミノ酸誘導体と見ることができ、興味深い化合物である。窒素官能基をカルボン酸に変更することで、CCl₃基導入型のラクトン化にも成功している(論文執筆中)。

式4. アルケンからエノンの1工程合成



式5. トリクロロメチル基導入型窒素環化



5-7頁環構築

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4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 Harada Shinji, Masuda Ryuya, Morikawa Takahiro, Nishida Atsushi	4. 巻 2021
2. 論文標題 Trichloromethylative Olefin Cycloamination by Photoredox Catalysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 4531 ~ 4535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202100898	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 Harada Shinji, Matsuda Daiki, Morikawa Takahiro, Nishida Atsushi	4. 巻 31
2. 論文標題 Direct Synthesis of Enones by Visible-Light-Promoted Oxygenation of Trisubstituted Olefins Using Molecular Oxygen	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1372 ~ 1377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0040-1707150	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 Harada Shinji	4. 巻 140
2. 論文標題 Catalytic Synthesis of Optically Active Polycyclic Heterocyclic Compounds	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 1213 ~ 1224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.20-00137	査読の有無 無
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 Okabe Akito, Harada Shinji, Takeda Takuya, Nishida Atsushi	4. 巻 2019
2. 論文標題 One-Pot Synthesis of Cycloocta[b]indole Through Formal [5+3] Cycloaddition Using Donor-Acceptor Cyclopropanes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 3916 ~ 3920
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201900610	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 Harada Shinji, Nakashima Saki, Sekino Shihori, Oishi Wakana, Nishida Atsushi	4. 巻 15
2. 論文標題 Optically Active Helical Lanthanide Complexes: Storable Chiral Lewis Acidic Catalysts for Enantioselective Diels-Alder Reaction of Siloxydienes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry - An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 483 ~ 486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.201901705	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13件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 岡部朗人、竹田拓矢、西田篤司、原田真至
2. 発表標題 ドナー・アクセプター型基質を用いるインドール縮環型七員環及び八員環構築法の開発
3. 学会等名 第65回 日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小山凌太郎、増田龍哉、森川貴裕、荒井秀、西田篤司、原田真至
2. 発表標題 アルケンに対する複素環構築型トリクロロメチル化反応の開発
3. 学会等名 第65回 日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石原菜々花、原田真至、荒井秀
2. 発表標題 1,3-双極子環化付加反応を用いたインドリン2位・3位の連続四置換炭素の構築
3. 学会等名 第65回 日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲葉万里彩、關野詩穂里、荒井秀、原田真至
2. 発表標題 四置換炭素を含むヒドロカルバゾール骨格の触媒的不斉合成法の開発
3. 学会等名 第65回 日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryotaro Koyama, Ryuya Masuda, Shigeru Arai, Atsushi Nishida, Shinji Harada
2. 発表標題 Trichloromethylative Heterocyclizations of Olefin by Photoredox Catalysis
3. 学会等名 The 2nd CRI-CGI-Chiba Symposium in Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 増田龍哉、森川貴裕、原田真至、西田篤司
2. 発表標題 アルケンのアミノトリクロロメチル化反応の開発
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原田真至
2. 発表標題 ランタノイドの特性に着目した新規不斉触媒の創生と有機合成化学への応用
3. 学会等名 日本希土類学会第38回講演会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡部朗人、竹田拓矢、原田真至、西田篤司
2. 発表標題 ドナーアクセプター型基質を用いるインドール縮環型七員環及び八員環構築法の開発
3. 学会等名 第5回千葉大学グローバルプロミネント研究基幹シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shinji Harada
2. 発表標題 Chiral Catalysts Focused on the Characteristics of Lanthanides, and Their Application to Asymmetric Synthesis
3. 学会等名 2021 Ajou University - Chiba University JOINT SYMPOSIUM (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shinji Harada, Saki Nakashima, Shihori Sekino, Wakana Oishi and Atsushi Nishida
2. 発表標題 Optically Active Helical Lanthanide Complexes as Storable Chiral Lewis Acidic Catalyst
3. 学会等名 the 14th international conference on cutting-edge organic chemistry in asia (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原田真至
2. 発表標題 光学活性多環性複素環骨格の触媒的合成法の開発
3. 学会等名 第63回日本薬学会関東支部大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡部朗人、竹田拓矢、原田真至、西田篤司
2. 発表標題 ドナー・アクセプター型基質を用いるインドール縮環型七員環及び八員環構築法の開発
3. 学会等名 第116回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増田龍哉、森川貴裕、原田真至、西田篤司
2. 発表標題 アルケンのアミノトリクロロメチル化反応の開発
3. 学会等名 第78回有機合成化学協会関東支部シンポジウム -新津シンポジウム-
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

薬品合成化学研究室 https://www.p.chiba-u.jp/lab/gousei/
--

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------