

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 18 日現在

機関番号：17301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659009

研究課題名(和文)新規酸-塩基複合型不斉有機触媒の創製と活用

研究課題名(英文)Development of a new acid-base bifunctional asymmetric organocatalyst and its utilization

研究代表者

畑山 範 (Hatakeyama, Susumi)

長崎大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：20143000

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：beta-ICDは森田-Baylis-Hillman(MBH)反応等様々な不斉反応に用いられている触媒である。しかし、beta-ICDはキニジンから容易に得られるが、そのエナンチオマーの獲得は困難であり、この点が大きな欠点となっていた。本研究において、キニーネから1段階、90%の収率で得られる新触媒 alpha-ICPNを開発し、このものが beta-ICDと相補的なent-beta-ICD型触媒として機能することを明らかとした。また、alpha-ICPNの誘導体化によってアザ-MBH反応に有効な触媒も見出した。一方、beta-ICDと alpha-ICPNを触媒とする不斉MBH反応に基づくポリプロピオナート構造単位の新たな立体制御構築法も見出した。

研究成果の概要(英文)：beta-ICD is the versatile catalyst utilized for various organocatalytic asymmetric reactions represented by the Morita-Baylis-Hillman (MBH) reaction. However, the enantiomer of beta-ICD is not easily available. In this research we have developed a new cinchona alkaloid-derived catalyst, alpha-ICPN, which is available in 90% yield in one step from quinine. alpha-ICPN effectively catalyzed MBH reactions in high and opposite enantioselectivity to that observed for the beta-ICD-catalyzed reactions. In addition, one derivative of alpha-ICPN catalyzed aza-version of MBH reactions in high enantioselectivity. These results suggest that alpha-ICPN can be utilized as an enantiocomplementary catalyst of beta-ICD. Furthermore, we have developed a new methodology for the construction of polypropionate structures by taking advantage of both beta-ICD and alpha-ICPN-catalyzed MBH reactions.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：不斉合成 有機触媒

1. 研究開始当初の背景

近年、不斉有機触媒反応が大きな注目を集め、申請者らも不斉森田-Baylis-Hillman (MBH) 反応である β -ICD-HFIPA 法の開発に成功した。本法は >90% ee の生成物を与える世界で初めての例であった。 β -ICD は Bronsted 酸であるフェノール性 OH と Lewis 塩基であるキヌクリジン N を持ち合わせた酸-塩基複合型触媒であり、申請者らの先駆的な研究を契機に、酸-塩基複合型有機触媒の反応加速およびエナンチオ制御に関する有効性が認知され、世界中でこの種の触媒が精力的に開発されている。しかし、触媒の β -ICD はキニジンから容易に得られるものの、そのエナンチオマーの獲得は困難であり、反応生成物の両エナンチオマーの獲得という観点から、この点が大きな欠点となっていた。

2. 研究の目的

MBH 反応を含め、これまで開発されて来た β -ICD を触媒とする反応を真に実用的な不斉反応として確立すべく、 β -ICD と相補的な関係にある新たな ent- β -ICD 型触媒の開発を行う。また、その触媒反応を活用し、新たな抗癌剤開発のリードとして期待されるヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害活性天然物 burkholdac A 等の合成にも挑戦する。

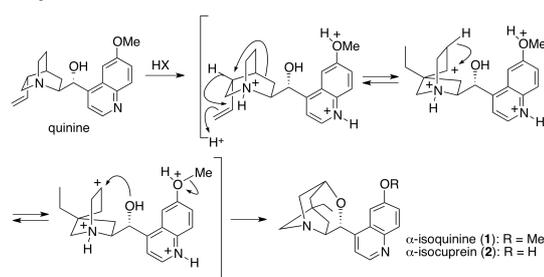
3. 研究の方法

本研究の基本となるキニーネの酸触媒転位反応について、酸の種類、溶媒、反応温度等について詳細に条件検討を行い、ent- β -ICD 型触媒 α -イソクプレイン (α -ICPN) の 1 段階合成法を確立する。一方、 α -ICPN から誘導体の合成を行い、MBH 反応等を指標に触媒活性を調べる。一方、 β -ICD や α -ICPN を用いる触媒反応に基づき生物活性天然物の合成を行う。

4. 研究成果

(1) β -ICD のエナンチオ相補的触媒 α -ICPN の開発: キニーネを $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 中で反応させると、Scheme 1 に示す転位反応が起こり、かご形化合物 α -イソキニーネ (**1**) と共に α -イソクプレイン (**2**) (α -ICPN) が生成することを見出した。この反応は反応温度に大きく影響され、室温では **1** のみが生成し、加温すると **2** の収量が次第に増えて来る (entries 1, 2)。種々条件検討した結果、キニーネを 28 当量の $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ と 50°C で 1 日加熱後、さらに 80°C で 15 時間加熱する条件で、**2** が 90% の収率で得られた (entry 3)。最初から 80°C で反応を行うと、収率が低下する (entry 4)。なお、 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ を 11 当量に減らすと、**1** から **2** への脱メチル化が遅くなることも分かった (entry 5)。超酸である $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ や HF-SbF_5 中、キニーネが連続的 1,2-水素ならびに炭素結合移動を伴う転位反応を起こし、**1** を生成するとの報告はあったが、**2** に関する記載は全くなかつ

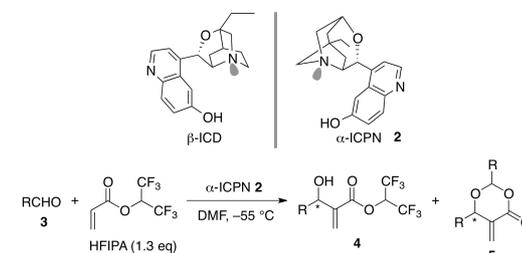
た。



Entry	$\text{CF}_3\text{SO}_2\text{H}$	Conditions	1	2
1	75 eq	rt, 24 h	64%	0%
2	55 eq	50°C , 72 h	13	18%
3	28 eq	50°C , 24 h; 80°C , 15 h	0%	90%
4	28 eq	80°C , 24 h	0%	65%
5	28 eq	50°C , 24 h; 80°C , 15 h	12%	53%

図 1: α -イソクプレインの合成

(2) α -ICPN の触媒活性: β -ICD の酸-塩基複合型触媒としての優れた触媒活性が、環状エーテルを含む堅固なかご形構造に加え、フェノール性 OH とキヌクリジン N がお互いに向き合った構造的特徴に起因することを既に明らかにしている。そこで、**2** の X 線結晶構造解析と NOESY スペクトル解析を行ったところ、この化合物も β -ICD と同様にフェノール性 OH とキヌクリジン N が向き合ったかご形構造を有していることがわかった。そこで、 α -ICPN **2** が β -ICD と構造的に類似し、且つエナンチオメリックな関係にある不斉反応場を形成し得る点に着目し、**2** が ent- β -ICD 型触媒として機能し得るかどうか MBH 反応を指標にその触媒活性を調べた。反応は β -ICD-HFIPA 法の条件で行った。その結果、アルデヒド **3** の R が芳香族および脂肪族置換基のいずれにおいても、中程度から良好な収率で 83% ee から 93% ee の S 体が生成することを見出した。このことより、 α -ICPN **2** は R 体の生成に導く β -ICD に対してエナンチオ相補的な触媒として機能することが分かった。しかし、 β -ICD と比較して、**2** の触媒活性は劣り、反応性の低い芳香族アルデヒドでは、0.2 当量の触媒が必要であった。



Entry	3: R	2 (eq)	Time (h)	Yield (%), Config. (% ee)	
				4	5
1	<i>p</i> -(NO ₂)C ₆ H ₄	0.2	17	64, S (90)	17, S (45)
2	Ph	0.2	120	91, S (88)	0
3	2-naphthyl	0.2	160	74, S (93)	0
4	(<i>E</i>)-PhCH=CH	0.2	48	64, S (88)	0
5	PhCH ₂ CH ₂	0.1	15	45, S (87)	20, R (37)
6	Me ₂ CHCH ₂	0.1	24	72, S (83)	10, R (46)
7	<i>c</i> -Hex	0.1	13	59, S (93)	17, R (14)

図 2: α -ICPN 触媒 MBH 反応

(3) α -ICPN の誘導体化： α -ICPN **2** より Masson および Zhu らの方法に従い、トリフルオロ化に続いて Buchwald-Hartwig アミノ化を行い、新規触媒 **6** を合成した。そして、**6** を触媒とするイミン **7** とアクリル酸エステル **8** のアザ-MBH 反応が高エナンチオ選択的に進行し、*R* 配置の **9** を中程度の収率から高収率で与えることを見出した。触媒 **6** は、 β -ICD から同様に誘導した触媒とは反対のエナンチオ選択性を示した。

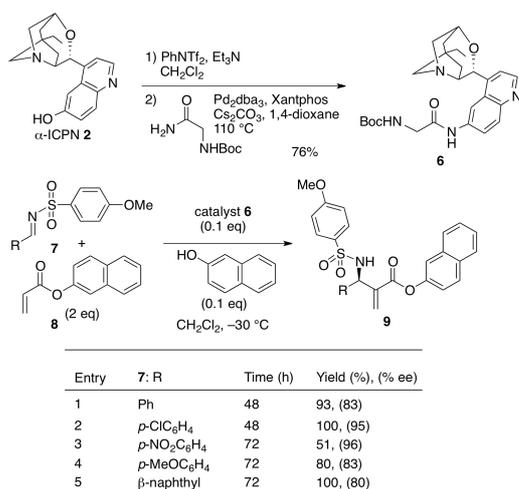


図 3: α -ICPN の誘導体化と不斉アザ-MBH 反応

(4) α -ICPN ならびに β -ICD 触媒 MBH 反応の応用展開、チランダムイシン B の合成：当初目的とした HDAC 阻害活性天然物 burkholdac A の合成は鍵反応が期待どおり進行せず、今のところ目的を達成することはできていない。しかし、以下のようにチランダムイシン B の合成において、上記触媒反応の応用展開をはかることができた。チランダムイシン B は強力かつ選択的な糸状虫のアスパラギン tRNA 合成酵素阻害活性を示すことより、新たな殺糸状虫薬開発のリードとして注目を集めている。糸状虫がもたらすリンパ性フィラリア症は重篤な身体障害を引き起こす感染症であり、感染者の就労不可等による世界的経済損失は年間数千億円とも見積もられている。本天然物は特異なジオキサビシクロ [3.3.1] デカノン骨格を含むジェノイルテトラミン酸構造を有しており、構造的にも非常に興味深い合成標的である。我々は、上記の β -ICD と α -ICPN を触媒とする MBH 反応を鍵とする立体制御法を開発し、チランダムイシン B の形式合成に成功した。すなわち、**10** に β -ICD-HFIPA 法を適用し **11** をエナンチオ純粋に合成後、MgBr₂ 存在下 Pd/C 触媒を用いて水素化し、*syn* 配置の **12** を完全なジアステレオ選択性で得た。次に、**13** に変換後、今度は α -ICPN を触媒とする MBH 反応を行うと、中程度の収率ではあるが >50:1 のジアステレオ選択性で **14** が得られてきた。これをロジウム触媒下の水素化に付し、*anti, anti, syn* の 4 連続不斉中心をもつ **15**

に導いた。その後、**15** から **16** の Achmatowicz 反応を経て、既知のチランダムイシン B の合成中間体 **18** へと導き、その形式合成を達成した。

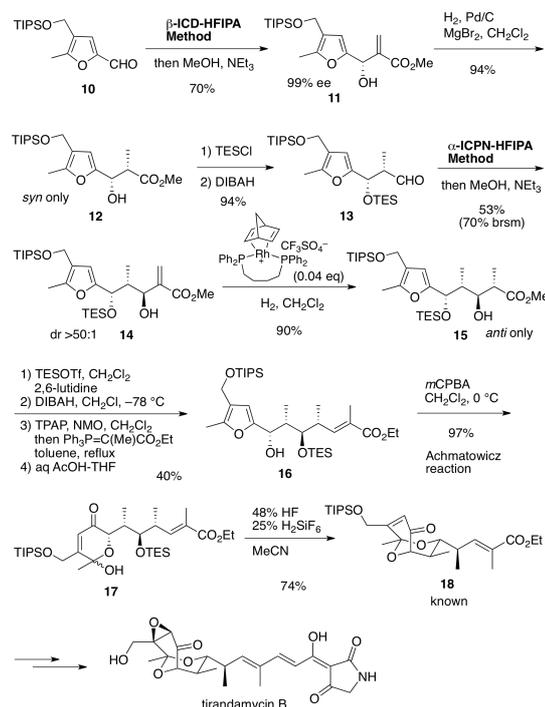


図 4: チランダムイシン B の形式合成

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 10 件)

- ① Formal [4 + 1]-Cycloaddition of Homopropargyl Alcohols to Diazo Dicarboxyl Compounds Giving Substituted Tetrahydrofurans, F. Urabe, S. Miyamoto, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Org. Lett.* 2014, **16**, 1004-1007. DOI: 10.1021/ol403746r 査読有
- ② Total Synthesis of (-)-Ophiodilactone A and (-)-Ophiodilactone B, T. Matsubara, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, **53**, 757-760. DOI: 10.1002/anie.201307835 査読有
- ③ Synthesis of Heterocycles Based on a Rh-catalyzed C-H Amination, K. Takahashi, D. Yamaguchi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Synlett* 2014, **25**, 133-137. DOI: 10.1055/s-0033-1340159 査読有
- ④ α -Isocupreine, an Enantiocomplementary Catalyst of β -Isocupreidine, Y. Nakamoto, F. Urabe, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Chem. Euro. J.* 2013, **19**, 12653-12656. DOI: 10.1002/chem.201302665 査読有
- ⑤ Total Synthesis of (-)-Cinatratin C₁ Based on an In(OTf)₃-Catalyzed Conia-Ene Reaction, F. Urabe, S. Nagashima, K.

Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3847-3857.
DOI: 10.1021/jo400263w 査読有

⑥ Sereoselective Synthesis of the Fused γ -Lactone/ δ -Lactone Core of Ophiodilactones, T. Matsubara, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Heterocycles* **2012**, *86*, 155-158.
DOI:10.3987/COM-12-S(N)46 査読有

⑦ Recent Developments in the Reformatsky-Claisen Rearrangement, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Molecules* **2012**, *17*, 14249-14259.
DOI:10.3390/molecules171214249 査読有

⑧ A New Method for the Protection of Carboxylic Acids with a Triisopropyl-siloxymethyl Group, H. Yoshimura, K. Eto, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 1334-1339.
DOI:10.1248/cpb.c12-00490 査読有

⑨ Organocatalytic asymmetric syntheses of inthomycins A, B and C, M. Yoshino, K. Eto, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8164-8174.
DOI:10.1039/c2ob26084k 査読有

⑩ Stereocontrolled Total Synthesis of (-)-Englerin A, K. Takahashi, K. Komine, Y. Yokoi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7364-7370.
DOI:10.1021/jo301145r 査読有

[学会発表] (計 54 件)

- ① 畑山 範, 高選択的分子構築法の開発を基盤とする生物活性天然物の独創的全合成, 日本薬学会第 134 年会, 熊本, 2014 年 3 月 29 日.
- ② 畑山 範, 高度置換ヘテロ環構造をもつ天然物の全合成: 有機合成のニュートレンド 2014, 大阪, 2014 年 2 月 5 日.
- ③ Susumi Hatakeyama, α -Isocupreine, a New Cinchona Alkaloid Catalyst, The 11th International Symposium on Organic Reaction (ISOR-11), Taipei, November 21, 2013.
- ④ 畑山 範, 不斉有機触媒を活用する天然物合成、第 30 回有機合成化学セミナー, 倉敷、2013 年 9 月 17 日.
- ⑤ Susumi Hatakeyama, New Pyrrolidine Synthesis Based on a Rh-catalyzed C-H Amination: Total Synthesis of Kaitocephalin, The 15th Asian Chemical Congress (15ACC), Singapore, August 22, 2013.
- ⑥ 畑山 範, アルカロイド合成の新戦略: その発想と展開, 第 23 回万有福岡シンポジウム, 福岡, 2013 年 6 月 1 日.
- ⑦ Susumi Hatakeyama, α -Isocupreine, an Enantiocomplementary Catalyst of β -Isocupreidin, First Japan-USA

Organocatalytic Symposium, Hawaii, December 17, 2012.

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 新規キノリン誘導体およびこれを含有する有機触媒

発明者: 畑山範、石原淳、高橋圭介、中本義人

権利者: 長崎大学

種類: 特許

番号: 特願 2012-253343

出願年月日: 2012 年 11 月 19 日

国内外の別: 国内

[その他]

<http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/manufac/index-j.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

畑山 範 (HATAKEYAMA, Susumi)

長崎大学・医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号: 20143000