

様 式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

科学研究費助成事業

研究成果報告書



平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24550116

研究課題名 (和文) 架橋ヘテロ原子化合物の構築を基盤とする革新的アルカロイド不斉合成法の開拓

研究課題名 (英文) Development of progressive asymmetric syntheses of alkaloid based on construction of heteroatom bridged compounds

研究代表者

菅 博幸 (SUGA, Hiroyuki)

信州大学・学術研究院工学系・教授

研究者番号：60211299

交付決定額 (研究期間全体) : (直接経費) 4,300,000 円

研究成果の概要 (和文) : 5員環, 6員環および7員環のラクタムを有するN-ジアゾアセチル誘導体をカルボニルイリド前駆体として, 種々の3-(2-アルケノイル)-2-オキサゾリジノンとの不斉付加環化反応が良好なエナンチオ選択性で進行することを見出し, ポリヒドロキシインドリジジンの合成中間体として有用であることを明らかにした。また, 1-ジアゾ-5-アリアル-2,5-ペンタンジオンをカルボニルイリド前駆体として, N-メチルインドール誘導体との不斉付加環化反応が良好なエナンチオ選択性で進行することを明らかにした。さらに, 2-ジアゾイミン誘導体を環状アゾメチンイリド前駆体とする不斉付加環化反応を開発した。

研究成果の概要 (英文) : Highly enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition reactions between several 3-(2-alkenoyl)-2-oxazolidinones and cyclic carbonyl ylides that were generated from N-diazoacetyl lactams have been developed. Reactions of N-diazoacetyl lactams that possess 5-, 6-, and 7-membered rings were transformed to the corresponding epoxy-bridged indolizidines, quinolizidines, and 1-azabicyclo[5.4.0]undecanes with good to high enantioselectivities. The epoxy-bridged indolizidines were revealed to be important intermediates for the synthesis of optically active hydroxylated indolizidine derivatives. The cycloaddition reactions between N-methylindoles and 6-membered cyclic carbonyl ylides derived from 1-diazo-5-aryl-2,5-pentanedione precursors also showed high enantioselectivities along with relatively good exo-selectivities. Similar asymmetric cycloadditions of cyclic azomethine ylides derived from diazo imine derivatives have been developed to afford excellent to good enantioselectivities.

研究分野：有機合成化学

キーワード：付加環化 ジアゾ化合物 キラルルイス酸 エナンチオ選択性 生理活性 カルボニルイリド アゾメチンイリド

1. 研究開始当初の背景

我々は、ランタニド金属、ニッケル、亜鉛、銅を含むキラルルイス酸触媒存在下、分子内の適当な位置にヘテロ原子-炭素二重結合をもつジアゾカルボニル化合物を触媒分解し、生成した環状 1,3-双極子と親双極子剤との付加環化反応を行うと、ヘテロ原子架橋を有する化合物が高い光学純度で得られることをはじめて見出し、報告している。C=O を有する基質において生成する環状カルボニルイリドの反応においては、電子不足親双極子剤の LUMO を活性化するノーマルな電子要請型反応のみならず、ビニルエーテルやインドール類を親双極子剤として、系中で極わずかに生成するカルボニルイリドの LUMO を活性化する逆電子要請型反応にも適応できることは、特筆に値する。酸素および窒素架橋を有するキラルな薬理活性化化合物が天然に数多く存在することは、周知の事実であるが、本手法はこれらの天然物の不斉合成に有用であるばかりでなく、得られた光学活性ヘテロ原子架橋付加環化体をキラルビルディング・ブロックとして利用する、多連続不斉中心生理活性化化合物の極めて効率的な合成への応用が期待できる。

2. 研究の目的

本研究課題は、キラルなヘテロ原子架橋環化化合物の合成法の 1,3-双極子および親双極子剤の基質一般性を拡張し、環状のカルボニルイリドおよびアゾメチンイリドの触媒的不斉付加環化反応による光学活性ヘテロ原子架橋化合物の構築を基盤として、インドリジン、インドリン、およびトロパンアルカロイドなどの骨格を有する革新的なアルカロイド不斉合成法を開拓することとする。上述したジアゾカルボニル化合物の分子内カルベノイド-カルボニル反応は、架橋酸素および関連天然物の合成に広く用いられてきたが、ラセミ体やジアステレオ選択的手法による光学活性体の合成がほとんどであり、触媒的な不斉誘起に基づくアルカロイドの不斉合成に関するものはあまり検討されていない。特に、触媒的不斉付加環化を利用した光学活性窒素架橋天然物の合成的応用例は全くなく、本研究課題はその萌芽性からも注目値する。

3. 研究の方法

(1)ジアゾイミド誘導体をカルボニルイリド前駆体とする反応

N-ジアゾアセチル-2-ピロリジノンをカルボニルイリド前駆体とする反応において、アセトキシ基のような官能基の置換したアクリロイルオキサゾリジノン誘導体との反応の収率およびエナンチオ選択性の改善を図った。

付加環化体から得られるエポキシ架橋開環生成物の Baeyer-Villiger 酸化を経由する 8 位におけるアルコール官能基への変換を検討した。

討した。

ラクタム部の環の員数などに由来するジアゾイミドの基質一般性について検討し、インドリジンやキノリジンなどの種々の誘導体の不斉合成に対する適応範囲を調べた。

Castanospermine の合成を目指し、ピロリジノン環上に保護されたキラルなアルコール部位を導入した *N*-ジアゾアセチル-2-ピロリジノン誘導体をカルボニルイリド前駆体として、不斉誘起に及ぼす効果を検討した。

上述の検討成果に基づき、官能基変換を経て(+)-Castanospermine の全合成に向けた検討を行った。

(2)環状カルボニルイリドとインドール誘導体との反応

1-ジアゾ 2,5-ペンタンジオンなどの誘導体を 6 員環状カルボニルイリド前駆体とするインドール誘導体との不斉付加環化反応における選択性向上と更なる基質一般性の検討を行った。

コンホメーション制御する置換基を導入した 1-ジアゾ-2,4-ブタンジオン誘導体を 5 員環状カルボニルイリド前駆体とする不斉付加環化反応における基質一般性を検討した。

(3)ジアゾイミン誘導体をアゾメチンイリド前駆体とする反応

2-ジアゾアセチルベンズアルデヒド-*O*-メチルオキシムから発生させた環状アゾメチンイリドと 2-アクリロイル-1-(1-ナフチルメチル)-5,5-ジメチル-3-ピラゾリジノンとの付加環化反応の最適な条件を確立した。

最適な触媒を用いる条件において、触媒量の低減につて検討し、高選択性を得るための最適な触媒量を明らかにした。

種々の 2-(2-アルケノイル)-5,5-ジメチル-3-ピラゾリジノン類を親双極子剤とするオレフィン基質一般性およびベンゼン環上に置換基をもつジアゾ基質の一般性についての検討を行った。

2-イソオキサゾリン環を有する類似のジアゾ基質などのジアゾイミン誘導体の基質一般性の検討を行った。

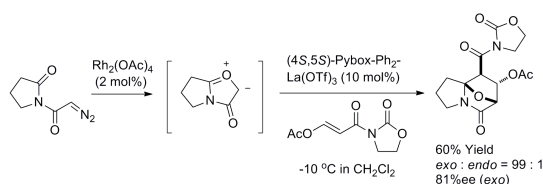
研究成果に基づいて、得られたキラルな付加体の還元的 N-O 結合の開裂などを検討し、最終的に合成化学的な応用として(-)-Bao Gong Teng A (緑内障の治療薬)の不斉合成を目指すために、官能基変換に関する知見を得た。

4. 研究成果

(1)ジアゾイミド誘導体をカルボニルイリド前駆体とする反応

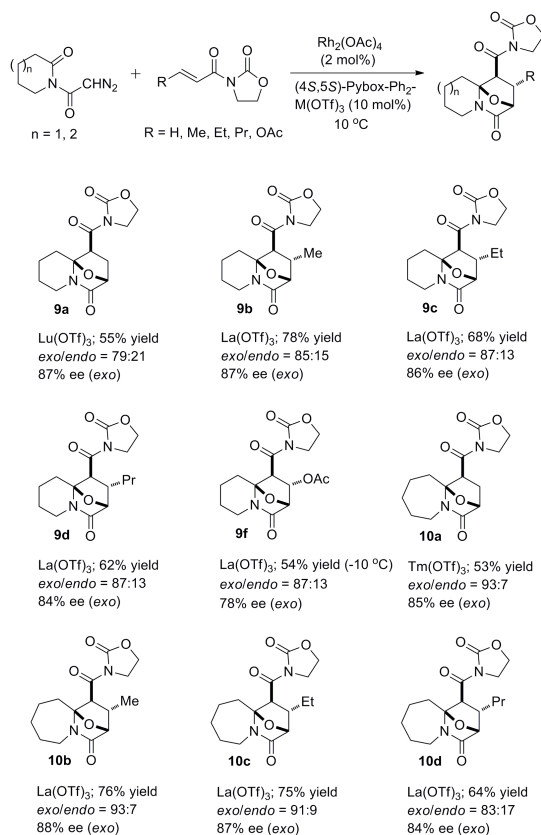
まず、*N*-ジアゾアセチル-2-ピロリジノンをカルボニルイリド前駆体とする 3-[(*E*)-3-(アセトキシ)プロペノイル]-2-オキサゾリジノンとの反応を(4*S*,5*S*)-Pybox-Ph₂ および La(OTf)₃ より調製した錯体(10 mol%)存在下、種々の温度で反応を検討したところ、-10℃で行うと、最も良い収率(60%)並びにエナンチオ選択性

(81% ee)で, *exo*-付加体が選択的(*exo:endo* = 99:1)に得られることを明らかにした(スキーム 1)。



Scheme 1

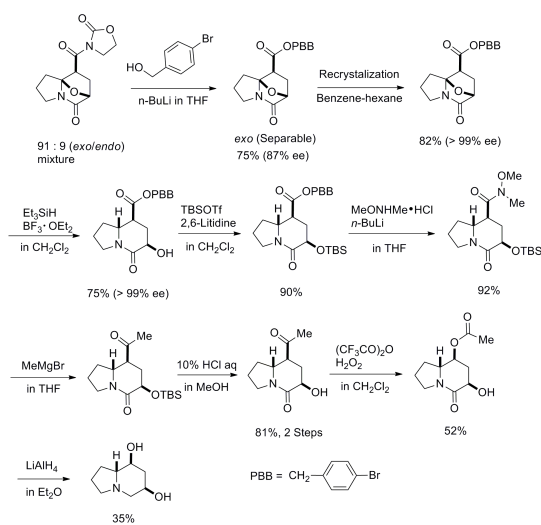
次に, ラクタム部の環の員数などに由来するジアゾアミドの基質一般性について検討した。6員環および7員環のラクタムを有する *N*-ジアゾアセチル誘導体をジアゾ基質として, 種々の 3-(2-アルケノイル)-2-オキサゾリジノンとの反応を検討したところ, いずれの場合も比較的良好なエナンチオ選択性(78 - 88% ee)で *exo*-体が選択的に得られることを明らかにした(スキーム 2) 3-アクリロイル-2-オキサゾリジノンとの反応では, 最も高いエナンチオ選択性を示すランタニドトリフラートの金属と(4*S*,5*S*)-Pybox-Ph₂ 配位子の組み合わせは, ラクタム環の員数によって変化した, 他, 3-(2-アルケノイル)-2-オキサゾリジノンとの反応では, La(OTf)₃ より調製した錯体が最も良好な結果を示した。



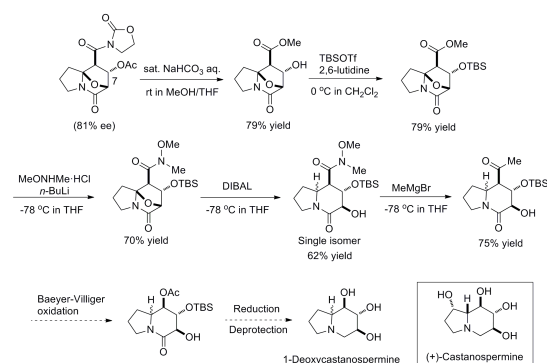
Scheme 2

N-ジアゾアセチル-2-ピロリジノンをカルボニリド前駆体として, (4*S*,5*S*)-Pybox-Ph₂ および Sm(OTf)₃ より調製した錯体(10 mol%)存在下, 3-アクリロイル-2-オキサゾリ

ジノンとの付加環化反応を行うと, 定量的に付加環化体が得られ(*exo:endo* = 92:8), *exo*-体のエナンチオ選択性は, 87% ee に達することを見出しており, *p*-プロモベンジルエステルに誘導すると, 光学的に純粋な *exo*-体(>99% ee)を単離できることを見出している。また, 三フッ化ホウ素存在下, トリエチルシランで処理すると, 立体選択的にエポキシ架橋開環体が得られることも明らかにしている。そこで, 架橋開環により生じた水酸基を TBS エーテルとして保護した後, エステル部を Weinreb アミドに誘導後, 臭化メチルマグネシウムと反応させると, 8-アセチル誘導体が見出された。TBS 保護基を除去後, トリフルオロ酢酸による Baeyer-Villiger 酸化を行うと, 8-アセトキシ誘導体が見出され, 続く, 水素化アルミニウムリチウムによる還元により, 6,8-ジヒドロキシインドリジジンが容易に見出されることを明らかにした(スキーム 3)。



Scheme 3

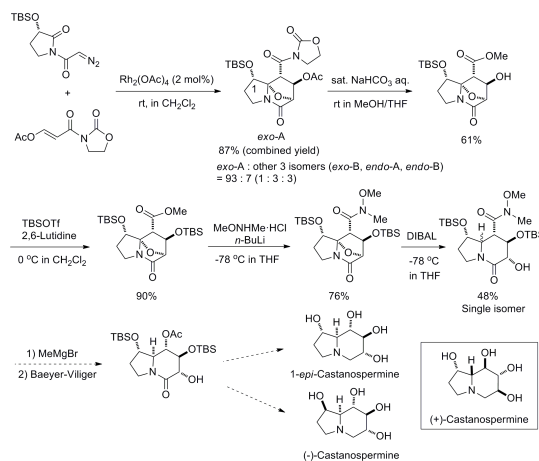


Scheme 4

一方, 上述した 3-[(*E*)-3-(アセトキシ)プロペノイル]-2-オキサゾリジノンと付加環化反応により生成した付加体は, メタノール-THF 中, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液により処理すると, 7 位アセトキシ基の脱アセチル化とエステル化が進行し, 対応するメチルエステルが見出された。7 位水酸基を TBS 基により保護した後, メチルエステルを Weinreb アミ

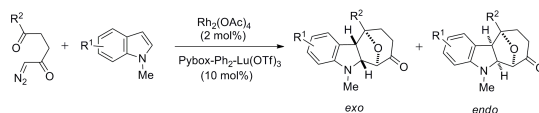
ドに誘導後, 1.5 当量の DIBAL で処理すると, Weinreb アミド部を保持したまま, エポキシ架橋開環反応が進行し, 単一のジアステレオマーとして 6 位アルコール体が得られた. 続く, 臭化メチルマグネシウムとの反応により, 8-アセチル誘導体を得られることも見出し, スキーム 3 と同様にトリフルオロ酢酸による Baeyer-Villiger 酸化と, 続く, 水素化アルミニウムリチウムによる還元および脱保護により, 光学活性な 1-Deoxycastanospermine が得られると考えられる(スキーム 4).

3-(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ-*N*-ジアゾアセチル-2-ピロリジノンカルボニリリド前駆体とする 3-[(*E*)-3-(アセトキシ)プロペノイル]-2-オキサゾリジノンとの付加環化反応では, ルイス酸非存在下においても, 室温下, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (2 mol%) を触媒として反応させるのみで, 生成する 4 種類のジアステレオマーのうちスキーム 5 に示す付加体が高ジアステレオ選択的に得られることが明らかとなった. 残念ながら, (+)-Castanospermine に対応する立体化学とは一致しなかったが, 前述のスキーム 4 の手法を応用して, Weinreb アミドへの誘導と, エポキシ架橋開環反応に成功しており, 臭化メチルマグネシウムとの反応とトリフルオロ酢酸による Baeyer-Villiger 酸化を経て, 1-*epi*-Castanospermine および(-)-Castanospermine の合成が達成できると考えられる(スキーム 5).



Scheme 5

(2)環状カルボニリリドとインドール誘導体との反応



Scheme 6

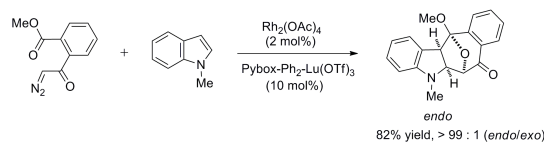
1-ジアゾ-5-フェニル-2,5-ペンタンジオンをカルボニリリド前駆体として, *N*-メチルインドールとの不斉付加環化反応における最適条件を種々検討したところ, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (2 mol%) と (4*S*,5*S*)-Pybox-Ph₂ および $\text{Lu}(\text{OTf})_3$ より調製した錯体(10 mol%) を触媒として, ジク

ロロメタン中, 室温下, 基質を 1 時間かけて滴下する条件において, 収率, *exo*-選択性およびエナンチオ選択性の点から最も良好な結果が得られた. この条件下で, 種々の 1-ジアゾ-5-置換-2,5-ペンタンジオン誘導体並びに置換 *N*-メチルインドール誘導体に関して, 基質一般性の検討を行った. ジアゾ基質に関しては, 1-ジアゾ-5-アリール-2,5-ペンタンジオン誘導体において, 良好な基質一般性が認められ, *N*-メチルインドール誘導体に関しては, 5-プロモ誘導体が最も高いエナンチオ選択性を示した(スキーム 6, 表 1).

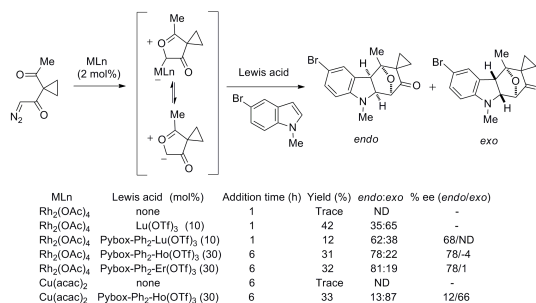
Table 1. Asymmetric cycloadditions between indoles and carbonyl ylides derived from 1-diazo-2,5-pentanedione derivatives

Entry	R ¹	R ²	Yield (%)	<i>exo:endo</i>	% ee _{<i>exo</i>}
1	H	Ph	77	78:22	90
2	5-Br	Ph	76	88:12	96
3	5-OMe	Ph	77	71:29	88
4	6-OMe	Ph	65	71:29	92
5	H	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	85	65:35	83
6	H	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	73	72:28	84
7	H	Me	56	57:43	52
8	H	<i>i</i> -Pr	39	71:29	68
9	5-Br	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	63	90:10	92
10	5-Br	<i>p</i> -EtC ₆ H ₄	71	93:7	85
11	5-Br	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	74	80:20	98
12	5-Br	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	69	94:6	> 98

一方, *o*-メトキシカルボニル- α -ジアゾアセトフェノンをカルボニリリド前駆体とする *N*-メチルインドールとの同条件下の反応では, *endo*-体のみが比較的良好なエナンチオ選択性で得られた(スキーム 7).



Scheme 7

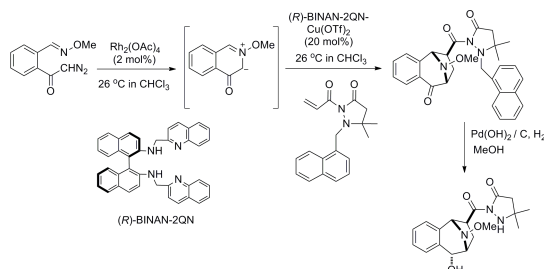


Scheme 8

5 員環状カルボニリリド前駆体として, 1-ジアゾ-2,4-ブタンジオン誘導体を用いる 5-プロモ-2-メチルインドールとの反応では, カルボニリリドの反応性が低く, 収率は 32% に留まったが, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (2 mol%) と (4*S*,5*S*)-Pybox-Ph₂ および $\text{Er}(\text{OTf})_3$ より調製し

た錯体(30 mol%)を触媒として用いる条件において、良好な *endo* 選択性(*endo* : *exo* = 81 : 19)並びに比較的良好なエナンチオ選択性(78% ee)を与えることを明らかにした(スキーム 8)。

(3)ジアゾイミン誘導体をアゾメチンイリド前駆体とする反応



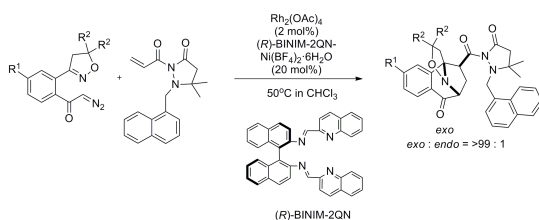
Scheme 9

まず、2-ジアゾアセチルベンズアルデヒド-*O*-メチルオキシムを環状アゾメチンイリド前駆体とする 2-アクリロイル-1-(1-ナフチルメチル)-5,5-ジメチル-3-ピラゾリジノンとの不斉付加環化反応において、金属塩とキラルなピナフチルジアミン配位子の組み合わせの検索と再現性の確立に関する検討を行い、(R)-BINAN-2QN と Cu(OTf)₂ より 26 °C の恒温槽で調製した錯体(20 mol%)存在下、クロロホルム中 26 °C で反応を行うと、5 回の再現実験において、極めて高い収率(86-92%)、*exo* 選択性(>99:1)、並びにエナンチオ選択性(97->99% ee)で付加環化体が得られることを明らかにした(スキーム 9)。なお、エナンチオ選択性は、付加環化体を Pd(OH)₂ 存在下水素化分解し、立体選択的にアルコール体へ導いた後、キラルカラムを用いる HPLC 分析により求めた。

Table 2. Asymmetric cycloadditions between 2-acryloyl-3-pyrazolidinone derivative and cyclic azomethine ylides derived from diazo isoxazoline derivatives

Entry	R ¹	R ²	Yield (%)	% ee
1	H	Ph	72	88
2	H	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	66	88
3	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	42	90
4	H	Me	59	89
5 ^a	Me	Ph	52	89
6	Me	Me	53	95

^a The reaction was carried out at 26 °C.



Scheme 10

一方、類似のイソオキサゾリン誘導体をアゾメチンイリド前駆体とする反応では、(R)-BINIM-2QN と Ni(BF₄)₂·6H₂O より調製した錯体(20 mol%)を触媒として反応させる条件が最も良い結果を与え、収率 42-72% で高エナンチオ選択的(88-95% ee)に *exo*-付加体(>99:1)のみが得られることを見出した(スキーム 10、表 2)。

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 2 件)

1) Hiroiyuki SUGA, Yuta HASHIMOTO, Shingo YASUMURA, Ryota TAKEZAWA, Kennosuke ITOH, Akikazu KAKEHI: Chiral Lewis Acid Catalyzed Asymmetric Cycloadditions of Carbonyl Ylides Generated from Diazoimide Derivatives and their Synthetic Applications to Indolizidine Alkaloids; *J. Org. Chem.*, 査読有, 78 (21), 10840-10852 (2013).

DOI: 10.1021/jo401837d

2) Yuta HASHIMOTO, Kennosuke ITOH, Akikazu KAKEHI, Motoo SHIRO, Hiroiyuki SUGA: Diastereoselective Synthesis of Tetrahydrofurans by Lewis Acid Catalyzed Intermolecular Carbenoid-Carbonyl Reaction-Cycloaddition Sequences: Unusual Diastereoselectivity of Lewis Acid Catalyzed Cycloadditions; *J. Org. Chem.*, 査読有, 78, (12), 6182-6195 (2013).

DOI: 10.1021/jo400858u

〔学会発表〕(計 19 件)

1) 高橋希恵, 木村美幸, 岩井太一, 菅 博幸: オキシドピリリウムイリドとオレフィン性親双極子剤との Pd 触媒双極性付加環化反応, 日本化学会第 95 春季年会, 2015 年 3 月 26 日 ~ 2015 年 3 月 29 日, 日本大学 理工学部船橋キャンパス/薬学部

2) 神谷英明, 菅 博幸: ジアゾ化合物, アルデヒド, およびイミンの三成分反応によるオキサゾリジン合成-基質一般性の検討, 日本化学会第 95 春季年会, 2015 年 3 月 26 日 ~ 2015 年 3 月 29 日, 日本大学 理工学部船橋キャンパス/薬学部

3) 飯室敬太, 大脇怜士, 深沢秀士, 菅 博幸: フラーレン C60 のカルボニルイリドまたはニトリルオキシド付加環化を利用した化学修飾とその機能性評価, 第 45 回中部化学関係協会支部連合秋季大会, 2014 年 11 月 29 日 ~ 2014 年 11 月 30 日, 中部大学春日井キャンパス

4) 衣川大都, 関川由里恵, 菅 博幸: ジアゾカルボニル化合物から発生させた環状カルボニルイリドとインドール誘導体との不斉付加環化-ジアゾ分解触媒とLewis酸触媒の組み合わせが選択性に及ぼす効果, 第 45 回中部化学関係協会支部連合秋季大会, 2014 年

11月29日～2014年11月30日，中部大学春日井キャンパス

5) 神谷英明，菅 博幸：ジアゾマロン酸エステル，アルデヒド，およびイミンのRh触媒三成分反応によるオキサゾリジン合成，第44回複素環化学討論会，2014年9月10日～2014年9月12日，札幌市民ホール

6) 高橋希恵，木村美幸，菅 博幸：パラジウム触媒を用いるオキシドピリリウムイリドの生成と付加環化反応，第44回複素環化学討論会，2014年9月10日～2014年9月12日，札幌市民ホール

7) 橋本雄太，小川周子，伊藤謙之介，菅 博幸：N-ジアゾアセチルラクタムから発生させた環状カルボニルイリドの不斉付加環化反応，日本化学会第94春季年会，2014年3月27日～2014年3月30日，名古屋大学東山キャンパス

8) 高橋希恵，伊藤謙之介，菅 博幸：パラジウム触媒を用いるオキシドピリリウムイリドの双極性付加環化反応，日本化学会第94春季年会，2014年3月27日～2014年3月30日，名古屋大学東山キャンパス

9) 望月沙弥香，伊藤謙之介，菅 博幸：銀塩および銀酸化物を用いるピリジニウムベタインの生成と電子不足アルケンとの1,3-双極性付加環化反応，第44回中部化学関係協会支部連合秋季大会，2013年11月2日～2013年11月3日，静岡大学浜松キャンパス

10) 藤田恭平，伊藤謙之介，菅 博幸：Rh触媒下におけるジアゾマロン酸エステル，アルデヒド，およびイミン類の3成分反応，第44回中部化学関係協会支部連合秋季大会，2013年11月2日～2013年11月3日，静岡大学浜松キャンパス

11) 伊藤謙之介，松浦準弥，菅 博幸：[2+2]光付加環化反応におけるルイス酸の効果，第44回中部化学関係協会支部連合秋季大会，2013年11月2日～2013年11月3日，静岡大学浜松キャンパス

12) 伊藤謙之介，菅 博幸：光照射下における α -アミノアルキルラジカルのニトロニ対する付加反応，第43回複素環化学討論会，2013年10月17日～2013年10月19日，長良川国際会議場

13) 橋本雄太，小川周子，伊藤謙之介，菅 博幸：環状カルボニルイリドとアセトキシプロペノイルオキサゾリジノンとの不斉付加環化と合成化学的応用，第43回複素環化学討論会，2013年10月17日～2013年10月19日，長良川国際会議場

14) 有末芳，伊藤謙之介，菅 博幸：ジアゾアシルオキサゾリジノンから誘導したロジウムカルベノイドのキラルルイス酸触媒不斉O-H挿入反応，日本化学会第93春季年会，2013年03月22日～2013年03月25日，立命館大学

15) 菅 博幸：ピナフチルジイミン-およびビス(オキサゾリニル)ピリジン-金属錯体を触媒とする不斉反応(招待講演)，2012年11月

10日～2012年11月11日，名古屋工業大学

16) 関川由里恵，三澤俊太，伊藤謙之介，菅 博幸：インドール誘導体を親双極子剤とする環状カルボニルイリドの逆電子要請型不斉付加環化反応，第43回中部化学関係協会支部連合秋季大会，2012年11月10日～2012年11月11日，名古屋工業大学

17) 橋本雄太，安村信吾，小川周子，伊藤謙之介，菅 博幸：N-ジアゾアセチルラクタム誘導体を環状カルボニルイリド前駆体とする不斉付加環化反応と光学活性アルカロイド合成への応用，第43回中部化学関係協会支部連合秋季大会，2012年11月10日～2012年11月11日，名古屋工業大学

18) 有末芳，伊藤謙之介，菅 博幸：キラルルイス酸を触媒とするジアゾアシルオキサゾリジノンの不斉O-H挿入反応，第42回複素環化学討論会，2012年10月11日～2012年10月13日，京都テルサ

19) 橋本雄太，小川周子，安村信吾，伊藤謙之介，菅 博幸：ジアゾイミドから発生させた環状カルボニルイリドの不斉付加環化反応と合成化学的応用，第42回複素環化学討論会，2012年10月11日～2012年10月13日，京都テルサ

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/engineering/chair/chem002/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

菅 博幸 (SUGA, Hiroyuki)
信州大学・学術研究院工学系・教授
研究者番号：60211299