

博士論文概要

論文題目

Transition Metal-Catalyzed Synthesis of Optically Active Amino Acids and Heteroatom-Containing Polycyclic Compounds

遷移金属触媒を用いた光学活性アミノ酸
および含ヘテロ元素多環式化合物の合成

申請者

Yuki	TAHARA
田原	優樹

Department of Chemistry and Biochemistry
Research on Reaction Organic Chemistry

December, 2015

炭素、水素に加えて、主に酸素、窒素、硫黄、ハロゲンなどの典型元素から構成される有機化合物の構造は多様性に富んでおり、化学構造、あるいは立体構造の僅かな違いにより、我々の健康をサポートする生物活性物質として作用する場合もあれば、逆に毒性を有する場合もあり、また我々の現代生活をより豊かにする機能材料となることもある。例えば生命にとって必要不可欠であるアミノ酸は、分子内にアミノ基とカルボキシ基を有する構造であり、天然型はタンパク質を構成し、生命維持活動を担っている。一方で非天然型アミノ酸は、医薬中間体やキラルビルディングブロックとして利用されると同時に、それ自身の生物活性も報告されている。また、生活の利便性を向上させるマテリアル素材の多くは、ヘテロ元素を含む多環式化合物から構成されており、有機 EL 素子や有機薄膜太陽電池など、有機エレクトロニクス材料として利用されている。これまでに両分野において種々の有機化合物が合成され、機能が明らかにされてきたが、未だ合成法が確立されていない、もしくは合成が困難な化合物が多く存在する。

一方、種々の金属錯体と配位子の組み合わせにより調製される遷移金属触媒は、新規反応開発において重要な役割を果たす。そして、独自の反応基質設計と組み合わせることで、これまでに合成例のない、もしくは合成できなかった新規骨格を創出することが可能となる。そこで申請者は、イリジウム触媒を用いた炭素-水素結合活性化反応とロジウム触媒を用いた[2+2+2]付加環化反応の二つの手法により、光学活性なアミノ酸誘導体およびヘテロ元素を含む多環式化合物の合成法の開発を行った。特に α -アミノ酸として、四位置換トリプトファン誘導体とアミノインダンカルボン酸、 γ -アミノ酸として四位置換アミノ酪酸に着目し、新規合成法の開発を検討した。さらに合成的応用として天然物合成について検討した。また、ロジウム触媒を用いた[2+2+2]付加環化反応により、含ヘテロ元素縮合多環式化合物であるジベンゾチオフェンおよびジベンゾホスホールオキシド、さらにはベンゼン環が縮環した含硫黄七員環化合物であるトリベンゾチエピンの合成を検討した。

本論文は、九章より構成されている。各章の概要を以下に述べる。

第一章は光学活性アミノ酸合成の序論であり、研究の背景および目的について述べる。

第二章から第四章では、遷移金属触媒反応を利用したアミノ酸合成について述べる。第二章では四位置換トリプトファン誘導体の合成について述べる。アスパラギンを出発原料として、メタ位と窒素原子の β 位にカルボニル基を有するアニリン誘導体を合成した。これを基質とし、鍵反応である sp^2 炭素-水素結合活性化を伴う環化脱水反応を検討したところ、カチオン性イリジウム錯体とラセミ体の 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルから調製される触媒を用いた場合に、目的とする反応が効率的に進行し、四位置換トリプトファン誘導体を得た。また、アニリンに代わり、フェノール誘導体を使用した場合にはベンゾフラ

ニルアラニン誘導体を得た。特に配向基として 3,3-ジメチルアクリロイル基を用いた場合には収率良く目的の環化脱水体が得られ、続く分子内還元的アミノ化反応は完全にジアステレオ選択的に進行し、アゼピノインドール骨格が構築され、最後にエステルを加水分解することで天然物である *cis*-クラビシピチン酸を得た。

第三章ではエナンチオ選択的なアミノインダンカルボン酸の合成について述べる。アミノ酸で架橋された 1,6-ジイン部分とプロピオール酸エチレングリコールから構成されるトリインを設計し、カチオン性ロジウム触媒を用いた分子内 [2+2+2]付加環化反応を検討した。種々の不斉配位子を検討したところ、2,2'-ビス(ジ-*p*-トリルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル((*S*)-tolBINAP)を用いた場合に高エナンチオ選択的に反応が進行し、光学活性な架橋型アミノインダンカルボン酸を得た。得られた生成物はすべて、再結晶により 95%以上の鏡像体過剰率へ向上させることができた。また、架橋部分のグルコール構造について、鎖長及び剛直性等を種々検討したが、エチレングリコール骨格が最適であった。さらに得られた環化体を加水分解することでグリコール鎖を除去し、光学活性なアミノインダンカルボン酸を得た。

第四章ではエナンチオ選択的な四位置換 γ -アミノ酸の合成について述べる。 γ -ブチロラクタムの窒素原子上に配向基としてピリジル基を導入し、窒素原子に隣接した sp^3 炭素-水素結合を活性化する。引き続き、アルケンと反応させることでエナンチオ選択的に五位置換 γ -ラクタムを合成した後、配向基の除去、続く加水分解により四位置換 γ -アミノ酸の合成を検討した。カチオン性イリジウム錯体と種々の不斉配位子を検討したところ、(*S*)-tolBINAPを用いた場合にエナンチオ選択的に sp^3 炭素-水素結合のアルキル化が進行し、五位置換 γ -ラクタムを高収率かつ高不斉収率で得た。続く配向基の除去、加水分解により、光学純度を損なうことなく、四位置換 γ -アミノ酸を得た。アルケンとしてアクリル酸エチルを用いた場合も、対応する γ -ラクタムを高収率、高不斉収率で得た。引き続き、配向基の除去、エステルの還元により得られた生成物のアルコール部位をトシル化し、最後に塩基性条件下で環化させることで、天然物であるピロラム A の全合成における鍵中間体を短工程かつ高鏡像体過剰率で得た。

第五章は含ヘテロ元素多環式化合物合成の序論であり、研究の背景および目的について述べる。

第六章から第八章はロジウム触媒を用いる [2+2+2]付加環化反応を利用したヘテロ元素を含有する縮合多環式化合物の合成について述べる。第六章はジベンゾチオフェンおよびジベンゾホスホールオキシドの合成について述べる。スルファニルベンゼンおよびホスホリルベンゼンで架橋された 1,6-ジインとモノアルキンとの [2+2+2]付加環化反応をカチオン性ロジウム触媒存在下において検討した。その結果、配位子として 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビフェニル(BIPHEP)を用いた場合に、高収率で目的とする多置換ジベンゾチオフェンおよ

びジベンゾホスホールオキシドを得た。本反応では、ジイン末端上の置換基やモノアルキンなどの基質適用範囲が広い。またスルフィニルベンゼンおよびスルホニルベンゼンで架橋されたジインでも同様に反応が進行し、ジベンゾチオフェン5-オキシド、ジベンゾチオフェン5,5-ジオキシド誘導体も高収率で得られた。さらに不斉反応への展開として、二つのスルホニルベンゼンで架橋されたテトラインと二分子のモノアルキンとの反応を検討したところ、軸不斉を有するビジベンゾチオフェンテトラオキシドを高不斉収率で得た。ジベンゾホスホールオキシド誘導体に関しては、[2+2+2]付加環化反応を利用した非対称化により、リン原子上に不斉中心を有する光学活性なジベンゾホスホールオキシド誘導体を得た。

第七章は縮合多環式化合物の合成について述べる。ジインとベンゾチオフェンジオキシドとの[2+2+2]付加環化反応により、ジヒドロジベンゾチオフェンジオキシド誘導体の合成を検討した。種々検討した結果、本反応においてもカチオン性ロジウム錯体とBIPHEPから調製される触媒が最適であり、目的とする生成物を高収率で得た。非対称な1,6-ジインを基質として用いた場合には、位置選択的に反応が進行した。架橋部にフェニル基およびナフチル基を有する1,7-ジインと、ナフトチオフェンジオキシドおよびアントラチオフェンジオキシドとの反応も進行し、分子内にスルホニル基を有する六～八環式化合物が得られた。さらに、ベンゾジチオフェンテトラオキシドとジインとの連続的[2+2+2]付加環化反応により、最高で十一環式化合物をワンポットで得ることに成功した。本反応は、触媒的[2+2+2]付加環化反応においてベンゾヘテロールの二重結合部分をエン部分として利用する初めての例である。

第八章はエナンチオ選択的なトリベンゾチエピンの合成について述べる。ジフェニルスルフィドおよび2-フェニルスルファニルベンゼンで架橋された1,8-ジインとモノアルキンとの[2+2+2]付加環化反応を利用し、七員環を有するキラルなトリベンゾチエピンの合成を検討した。ジフェニルスルフィドで架橋されたジインとモノアルキンとの反応では、カチオン性ロジウム錯体と(2*S*,4*S*)-2,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ペンタンより調製される触媒を用いた場合に高エナンチオ選択的に反応が進行し、目的とする多置換トリベンゾチエピン誘導体を得た。一方で、2-フェニルスルファニルベンゼンで架橋されたジインを用いた反応では、カチオン性ロジウム錯体と(*S*)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-6,6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニルから調製される触媒が適しており、上記とは異なる位置に置換基を有する光学活性なトリベンゾチエピン誘導体を得た。本反応はエナンチオ選択的にトリベンゾチエピンを合成する初めての例である。

第九章は総括であり、本研究から得られた結果をまとめる。

早稲田大学 博士 (理学) 学位申請 研究業績書

氏名 田原 優樹 印

(2016年2月 現在)

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者 (申請者含む)
論文	<p>○“Multi-Substituted Dibenzophosphole Oxide Synthesis by the Catalytic [2+2+2] Cycloaddition of Phosphoryl-Benzene-Tethered Dienes with Various Alkynes” <i>Heterocycles in press.</i> <u>Yu-ki Tahara</u>, Tatsuki Sato, Riku Matsubara, Kyalo Stephen Kanyiva, Takanori Shibata</p> <p>○“Enantioselective Synthesis of Aminoindan Carboxylic Acid Derivatives by the Catalytic Intramolecular [2+2+2] Cycloaddition of Amino Acid-Tethered Triynes” <i>Eur. J. Org. Chem. published.</i> <u>Yu-ki Tahara</u>, Shuhei Obinata, Kyalo Stephen Kanyiva, Takanori Shibata, Attila Mándi, Tohru Taniguchi, Kenji Monde</p> <p>○“Enantioselective sp^3 C-H alkylation of γ-butyrolactam by a chiral Ir (I) catalyst for the synthesis of 4-substituted γ-amino acids” <i>Chem. Commun.</i> 2015, <i>51</i>, 16660-16663. <u>Yu-ki Tahara</u>, Masamichi Michino, Mamoru Ito, Kyalo Stephen Kanyiva, Takanori Shibata</p> <p>○“Total Synthesis of <i>cis</i>-Clavicipitic Acid from Asparagine via Ir-Catalyzed C-H bond Activation as a Key Step” <i>Chem. Eur. J.</i> 2015, <i>21</i>, 11340-11343. <u>Yu-ki Tahara</u>, Mamoru Ito, Kyalo Stephen Kanyiva, Takanori Shibata</p> <p>○“[2+2+2] Cycloaddition of Sulfanylbenzene-tethered Dienes with Alkynes for the Synthesis of Multi-substituted Dibenzothiophene Derivatives” <i>Heterocycles</i> 2015, <i>90</i>, 1094-1110. <u>Yu-ki Tahara</u>, Riku Matsubara, Takanori Shibata</p> <p>○“Catalytic [2+2+2] Cycloaddition of Benzothiophene Dioxides with α,ω-Dienes for the Synthesis of Condensed Polycyclic Compounds” <i>Org. Lett.</i> 2014, <i>16</i>, 5980-5983. <u>Yu-ki Tahara</u>, Manami Gake, Riku Matsubara, Takanori Shibata</p> <p>“Highly diastereo- and enantioselective construction of both central and axial chiralities by Rh-catalyzed [2+2+2] cycloaddition” <i>Org. Biomol. Chem.</i> 2008, <i>6</i>, 4296-4298. Takanori Shibata, Mayumi Otomo, <u>Yu-ki Tahara</u></p> <p>“Enantioselective Syntheses of Various Chiral Multicyclic Compounds with Quaternary Carbon Stereocenters by Catalytic Intramolecular Cycloaddition” <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2008, <i>130</i>, 3451-3457. Takanori Shibata, <u>Yu-ki Tahara</u>, Kohei Tamura, Kohei Endo</p> <p>“Rh-Catalyzed Cyclization of Dienes and Enynes Initiated by Carbonyl-Directed Activation of Aromatic and Vinylic C-H Bonds” <i>Org. Lett.</i> 2007, <i>9</i>, 3097-3099. Tsuchikama Kyoji, Yusuke Kuwata, <u>Yu-ki Tahara</u>, Yusuke Yoshinami, Takanori Shibata</p>

早稲田大学 博士（理学） 学位申請 研究業績書

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
論文	<p>“Enantioselective Intramolecular [2+2+2] Cycloaddition of 1,4-Diene-yne: A New Approach to the Construction of Quaternary Carbon Stereocenters” <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2006, <i>128</i>, 11766-11767. Takanori Shibata, <u>Yu-ki Tahara</u></p> <p>“Enantioselective Construction of Quaternary Carbon Centers by Catalytic [2+2+2] Cycloaddition of 1,6-Enynes and Alkynes” <i>Org. Lett.</i> 2005, <i>7</i>, 4955-4957. Takanori Shibata, Yoshikazu Arai, <u>Yu-ki Tahara</u></p>
総説	<p>“Strategies for the Total Synthesis of Clavicipitic Acid” <i>Chem. Eur. J. published.</i> Mamoru Ito, <u>Yu-ki Tahara</u>, Takanori Shibata</p>
講演	<p>“Efficient synthesis of 4-substituted tryptophan derivatives via Ir-catalyzed C-H bond activation: Total synthesis of cis-clavicipitic acid” Pacifichem, Honolulu, December 2015, Organic 2546. Mamoru Ito, <u>Yuki Tahara</u>, Takanori Shibata</p> <p>“Synthesis of multisubstituted dibenzophosphole oxides by intermolecular [2+2+2] cycloaddition” Pacifichem, Honolulu, December 2015, Organic 1939. Tatsuki Sato, <u>Yuki Tahara</u>, Takanori Shibata</p> <p>“Efficient synthesis of multisubstituted dibenzothiophene derivatives by catalytic [2+2+2] cycloaddition” Pacifichem, Honolulu, December 2015, Organic 1891. Riku Matsubara, <u>Yuki Tahara</u>, Takanori Shibata</p> <p>“Rh-catalyzed efficient synthesis for condensed polycyclic compounds by [2+2+2] cycloaddition of benzothiophene dioxides and α,ω-diynes” Pacifichem, Honolulu, December 2015, Organic 1887. <u>Yuki Tahara</u>, Manami Gake, Riku Matsubara, Takanori Shibata</p> <p>“Enantioselective synthesis of aminoindane carboxylic acid derivatives by the Rh-catalyzed [2+2+2] cycloaddition” Pacifichem, Honolulu, December 2015, Organic 1360. Shuhei Obinata, <u>Yuki Tahara</u>, Takanori Shibata</p> <p>“Enantioselective synthesis of γ-amino acids via sp^3 C-H Bond activation using by Ir(I)-catalyst” Pacifichem, Honolulu, December 2015, Organic 1355. Masamichi Michino, Mamoru Ito, <u>Yuki Tahara</u>, Takanori Shibata</p> <p>「触媒的[2+2+2]付加環化反応による多置換ジベンゾホスホールオキシド誘導体の合成」 第45回 複素環化学討論会, 早稲田大学(東京), 2015年11月, 2P-51. 佐藤 樹生, <u>田原 優樹</u>, Kyalo Stephen Kanyiva, 柴田 高範</p>

早稲田大学 博士（理学） 学位申請 研究業績書

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
講演	<p>「触媒的[2+2+2]付加環化反応を利用した多置換ジベンゾチオフェンとホスホールオキシドの合成」 日本化学会第 95 春季年会, 日本大学 (千葉), 2015 年 3 月, 1E5-47. 松原 陸, 佐藤 樹生, <u>田原 優樹</u>, 柴田 高範</p> <p>「Ir 触媒による sp^3 C-H 結合活性化を用いた γ-ラクタムと γ-アミノ酸の不斉合成」 第 45 回 複素環化学討論会, 早稲田大学(東京), 2015 年 11 月, 1P-22. 道野 仁理, 伊藤 守, <u>田原 優樹</u>, Kyalo Stephen Kanyiva, 柴田 高範</p> <p>「イリジウム触媒による炭素-水素結合活性化を鍵反応とした <i>cis</i>-クラビシピチン酸の全合成」 第 45 回 複素環化学討論会, 早稲田大学(東京), 2015 年 11 月, 2P-12. 伊藤 守, <u>田原 優樹</u>, カニヴァ ステイヴィン キャロ, 柴田 高範</p> <p>「遷移金属触媒を用いる C-H 結合活性化反応および[2+2+2]付加環化反応を利用した新規アミノ酸誘導体の合成」 第 108 回 有機合成シンポジウム, 早稲田大学(東京), 2015 年 11 月, O-01. <u>田原 優樹</u>, 伊藤 守, 大日方 秀平, 道野 仁理, Kyalo Stephen Kanyiva, 柴田高範</p> <p>「分子内[2+2+2]付加環化反応を用いたアミノインダンカルボン酸誘導体のエナンチオ選択的合成」 第 62 回 有機金属化学討論会, 関西大学(大阪), 2015 年 9 月, P3-38. 大日方 秀平, <u>田原 優樹</u>, カニヴァ ステイヴィン キャロ, 柴田 高範</p> <p>“Enantioselective Synthesis of γ-Amino Acid Derivatives via Iridium Catalyzed Activation of sp^3 C-H Bond” 250th American Chemical Society National Meeting & Exposition, Boston, MA, August 2015, ORGN112. <u>Yuki Tahara</u>, Masamichi Michino, Mamoru Ito, Takanori Shibata</p> <p>「触媒的[2+2+2]付加環化反応を利用したアミノインダンカルボン酸誘導体のエナンチオ選択的合成」 Symposium on Molecular Chirality 2015, 早稲田大学(東京), 2015 年 6 月, PP-44D. 大日方 秀平, <u>田原 優樹</u>, 柴田 高範</p> <p>「イリジウム触媒を用いる炭素-水素結合活性化を起点としたクラビシピチン酸の全合成」 日本化学会第 95 春季年会, 日本大学(千葉), 2015 年 3 月, 2G3-11. 伊藤 守, <u>田原 優樹</u>, 柴田 高範</p> <p>その他 23 件</p>