

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 10 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K18826

研究課題名(和文) アレンと多重結合間の環化反応による新規多環性骨格構築法の開発

研究課題名(英文) New Entries to Ring Construction Based on Cycloaddition between Allenyl Bonds and C-C Multiple Bonds

研究代表者

安田 茂雄 (YASUDA, Shigeo)

金沢大学・薬学系・助教

研究者番号：40647038

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：初期計画に沿って、(1) 新規な不活性炭素-水素結合活性化を経るアレン-アルキンの環化異性化反応の開発、及び(2) アレン-アルケン-アルキンの分子内[2+2+2]環化付加反応の不斉反応への応用を試みた。(1)の研究では計画した反応を開発することができた。(2)の研究では当初目的とした結果を得ることはできなかったが、目的の反応とは異なる新規環化反応の開発に成功した。さらに、関連領域において以下の2つの新規環構築反応、即ち、アレン-アルキンとアルキンの部分的分子間[2+2+2]環化付加反応及びアレニルアザシクロブタン-アルキンの分子内[6+2]環化付加反応の開発にも成功した。

研究成果の概要(英文)：In line with the initial plan, (1) development of a cycloisomerization of allene-alkynes via a C-H bond activation, and (2) development of an asymmetric intramolecular [2+2+2] cycloaddition of allene-ene-yne were attempted. In the study of (1), we were able to develop the planned reaction. In the study of (2), we could not obtain the originally intended results, but succeeded in developing a new cyclization reaction different from the intended reaction. Furthermore, we were able to develop the following two ring-closing reactions in the relevant region, namely the partially intermolecular [2+2+2] cycloaddition of allene-alkynes with alkynes, and the intramolecular [6+2] cycloaddition of allenylazacyclobutane-alkynes.

研究分野：有機合成化学

キーワード：アレン C-H活性化 アルキン アルケン ロジウム 環化反応

1. 研究開始当初の背景

アレンは独自の構造とそれ由来する特異な反応性を有するため、アルキンやアルケンとは異なる反応を可能にする有用な合成素子である。研究代表者が所属する研究室ではアレンを用いる新規反応、特にロジウム(I)触媒を用いる新規環化反応の開発に精力的に取り組んできた。その結果、アレンを多重結合成分として利用する分子内環化付加反応によって、従来構築が困難とされていた中員環の構築や様々な不活性結合の活性化を可能にした。

2. 研究の目的

今回研究代表者は、アレンの新たな特異的な有用性を見出すべく、(1) 新規な不活性炭素-水素結合活性化を経るアレン-アルキンの環化異性化反応の開発 (新規三環性骨格構築法の開発)、及び (2) アレン-アルケン-アルキンの分子内 [2+2+2] 環化付加反応による、剛直なピシクロ[4.1.0]骨格構築の不斉反応への展開を主目的として本研究を遂行した。

上記 (1) の研究では、主にアレン-アルキンと連結する芳香環や、アルキン末端に導入する置換基の適用範囲に関して検討する。

上記 (2) の研究では、主に光学活性アレンの不斉転写を利用する不斉環化反応を検討する。さらに、その天然物合成への応用も検討した。

3. 研究の方法

(1) まず、ベンジルアレン-アルキンのベンゼン環をチオフェン、フラン、インドールなどの様々なヘテロ芳香環に置き換えた基質の合成と、それらを用いる環化異性化反応による新しい複素環構築の検討を行った。

次にベンジルアレン-内部アルキンの環化異性化反応の検討を行った。まず、ロジウム触媒を中心とした各種遷移金属触媒を用いて反応条件の最適化を行った。その後、ベンジルアレン-内部アルキンのアレン上の置換基やベンジル位の置換基を種々変化させ、それらの反応を行い、置換基効果を調べた。さらに、側鎖がアミド窒素や酸素、単純な炭素鎖である基質を用い、反応性を検討した。

加えて、ベンジルアレン-内部アルキンの環化異性化反応の反応機構を調べるために重水素化実験を行った。具体的には、ベンゼン環上の水素、プロパルギル位の水素、さらにはアレン上の水素を重水素に置き換えた基質を合成し、それらの環化反応を独自に行い、反応機構の解明を試みた。

(2) アレン-アルケン-アルキンを基質とする不斉分子内[2+2+2]環化付加反応を検討した。予備実験から、光学活性なアレンを用いた場合には軸不斉から面不斉への不斉転写が特異的に起こり、不斉環化付加反応が進行することを確かめていたため、本研究では、光学活性アレン上、ベンジル位、アルキン末端に様々な置換基を導入し、その反応性及び立体選択

性を調べた。さらに、本手法の天然物合成への応用を検討した。

4. 研究成果

上記「3. 研究の方法」に沿って、(1) ベンジルアレン-アルキンの環化異性化反応の開発、及び (2) アレン-アルケン-アルキンを用いる不斉分子内[2+2+2]環化付加反応の開発とその天然物合成への応用、を試みた。以下に示すように、(1) の研究では計画した反応を開発することができた。(2) の研究では当初目的とした不斉[2+2+2]環化反応の検討では望みの結果を得ることができなかったが、目的の反応とは異なる新規環化反応の開発に成功した。さらに、関連領域における新規環構築反応の開発にも成功した。

(1) 新規 C-H 活性化を利用したベンジルアレン-内部アルキンの環化異性化反応：ロジウム触媒をベンジルアレン-内部アルキンと処理したところ、ベンゼン環上の C-H 結合の活性化を伴った環化異性化反応が進行し、ヘキサヒドロフェナントレン誘導体が一挙に得られることを見出した(本結果は *Angew. Chem. Int. Ed.* に投稿し、受理された)。

さらに、アレン上の置換基とアルキン末端の置換基を適宜変更することによって異なる様式の環化異性化反応が進行し、2つの六員環とベンゼン環が縮環した三環性化合物が得られることも見出した。

(2) アレン-アルキンとアルキンの部分的分子間[2+2+2]環化付加反応：アレン-アルキンとアルキンをロジウム触媒と処理することにより、部分的分子間[2+2+2]環化付加反応が進行し、多置換ベンゼン誘導体が高位置選択的に得られることを見出した。本法においては、アレニンは対応するジンの合成等価体とみなすことができる。しかしそれらを用いる比較対照実験の結果から、アレニンが位置選択性の観点から、[2+2+2]環化付加反応においてジンよりも有用な π 成分として機能することを示すことができた(本結果は *Chem. Eur. J.* に投稿し、受理された)。

(3) アレン-アルケン-アルキンの分子内環化付加反応：ロジウム触媒をアレン-アルケン-アルキンと処理することにより、分子内[2+2+2]環化付加反応あるいは環化異性化反応が進行することを見出した。本法においては、用いるロジウム触媒及びアレン上の置換基が反応性・化学選択性に大きく影響を与えることが明らかとなり、それらを適宜選択することによって、3種類の多環性骨格を作り分けることができた。

(4) アレニルアザシクロブタン-アルキンの分子内[6+2]環化付加反応：ロジウム触媒をアレニルアザシクロブタン-アルキンと処理したところ、アザシクロブタン上の C-C 結合の活性化を伴った分子内[6+2]環化付加反応が進行し、アザピシクロ[6.4.0]誘導体が一挙に得られることを見出した。本法は、アザシクロブタンを4原子ユニットとして環構築反応

に利用した希有な例である。

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 5 件)

1)

Mohammed, K. Abd El-Gaber, Shigeo Yasuda, Eisuke Iida, Chisato Mukai
Enantioselective Total Synthesis of (+)-Sieboldine A

Org. Lett. 2017, 19, 320–323. 査読有

[DOI: 10.1021/acs.orglett.6b03416](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b03416)

2)

Chisato Mukai, Shigeo Yasuda
Rh^I-Catalyzed Cycloaddition between Allenyl π -Bonds and C–C Triple Bonds

J. Synth. Org. Chem. Jpn. 2016, 74 (Special Issue in English), 1108–1118. 査読有

[DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.74.1108](https://doi.org/10.5059/yukigoseikyokaishi.74.1108)

3)

Yasuaki Kawaguchi, Shigeo Yasuda, Chisato Mukai

Construction of Hexahydrophenanthrenes By Rhodium(I)-Catalyzed Cycloisomerization of Benzylallene-Internal Alkynes through C–H Activation

Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 10473–10477. 査読有

[DOI: 10.1002/anie.201605640](https://doi.org/10.1002/anie.201605640)

4)

Shigeo Yasuda, Yasuaki Kawaguchi, Yuta Okamoto, Chisato Mukai

Chemo- and Regioselective Rhodium(I)-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition of Allenynes with Alkynes

Chem. Eur. J. 2016, 22, 12181–12188. 査読有

[DOI: 10.1002/chem.201602239](https://doi.org/10.1002/chem.201602239)

5)

Shigeo Yasuda, Haruna Yokosawa, Chisato Mukai

Construction of Azabicyclo[6.4.0]dodecatrienes Based on Rhodium(I)-Catalyzed Intramolecular [6+2] Cycloaddition between Azetidine, Allene, and Alkynes

Chem. Pharm. Bull. 2016, 64, 805–810. 査読有

[DOI: 10.1248/cpb.c16-00178](https://doi.org/10.1248/cpb.c16-00178)

〔学会発表〕(計 14 件)

Mohammed K. Abd El-Gaber, 安田茂雄, 飯田英介、向智里

(+)-Sieboldine A の不斉全合成

日本薬学会第 137 年会

2017 年 3 月 24 日~2017 年 3 月 27 日
仙台国際センター・東北大学 宮城

向智里、黒川桂、横澤春奈、長田亜紗実、太田有羽、河口康晃、安田茂雄

アレン-アルケン-アルキンの分子内環化付加反応

日本薬学会第 137 年会

2017 年 3 月 24 日~2017 年 3 月 27 日
仙台国際センター・東北大学 宮城

河口康晃、安田茂雄、岡本悠大、藪下絢矢、岩田隆、川村美帆、向智里

アレン-アルキン-アルキンの[2+2+2]環化付加反応と付加体の骨格転位反応

日本薬学会第 137 年会

2017 年 3 月 24 日~2017 年 3 月 27 日
仙台国際センター・東北大学 宮城

安田茂雄

アレンを基軸とする新規環構築法

第 2 回 有機化学シンポジウム(招待講演)

2017 年 2 月 11 日

京都大学 京都

安田茂雄、横澤春奈、向智里

ロジウム(I)触媒を用いるアレニルアゼチジン-アルキンの分子内[6+2]環化付加反応：アザピシクロ[6.4.0]骨格の構築

日本薬学会北陸支部 第 128 回例会

2016 年 11 月 27 日

北陸大学 石川

河口康晃、安田茂雄、向智里

C–H 活性化を経由するアレン-アルキンの環化異性化反応：ヘキサヒドロフェナントレン骨格の構築

第 42 回 反応と合成の進歩シンポジウム-ライフサイエンスを志向した理論、反応および合成-

2016 年 11 月 7 日~2016 年 11 月 8 日

静岡市清水文化会館 静岡

安田茂雄、河口康晃、岡本悠大、向智里

アレニンとアルキンの Rh(I)触媒[2+2+2]環化付加反応を利用した多置換ベンゼン誘導体の位置選択的合成

第 46 回 複素環化学討論会

2016 年 9 月 26 日~2016 年 9 月 28 日

金沢歌劇座 石川

Shigeo Yasuda, Yasuaki Kawaguchi, Yuta Okamoto, Chisato Mukai

Chemo- and Regioselective Rhodium(I)-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition of Allenynes with Alkynes
27th European Colloquium on Heterocyclic Chemistry (国際学会)
2016年7月3日~2016年7月6日
Amsterdam, The Netherlands

河口康晃、安田茂雄、関口和樹、向智里
C-H 活性化を経由するアレン-アルキンの環化異性化反応：第四級炭素を含む三環性骨格形成
日本薬学会第 136 年会
2016年3月26日~2016年3月29日
横浜 神奈川

向智里、黒川桂、太田有羽、河口康晃、安田茂雄
アレン-アルキン-アルケン体の分子内[2+2+2]環化付加反応による多環性骨格の構築
日本薬学会第 136 年会
2016年3月26日~2016年3月29日
横浜 神奈川

向智里、河口康晃、岡本悠大、川村美帆、安田茂雄
Rh(I)触媒を用いたアレニンとアルキンの位置選択的分子間[2+2+2]環化付加反応
日本薬学会第 136 年会
2016年3月26日~2016年3月29日
横浜 神奈川

安田茂雄、横川有花、向智里
Rh(I)触媒を用いたアレニンとアルケンの不斉分子間[2+2+2]環化付加反応
日本薬学会第 136 年会
2016年3月26日~2016年3月29日
横浜 神奈川

Yasuaki Kawaguchi, Shigeo Yasuda, Chisato Mukai
Rh(I)-Catalyzed novel Ring-Closing reaction of Allene-Alkynes
The 18th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (国際学会)
2015年6月28日~2015年7月2日
Sitges Barcelona, Spain

安田茂雄、河口康晃、太田有羽、向智里
ロジウム触媒を用いるアレン-アルキンの新規環構築反応
第 13 回次世代を担う有機化学シンポジウム
2015年5月22日~2015年5月23日

立命館大学 滋賀

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
<http://seimitsu.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安田 茂雄 (YASUDA, Shigeo)
金沢大学・医薬保健研究域薬学系・助教
研究者番号：40647038

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()