

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08231

研究課題名(和文)連続的な不斉転写を伴う[2+2]環化付加反応の開発

研究課題名(英文)Development of [2+2]cycloaddition reaction via a cascade chiral transfer process

研究代表者

吉田 昌裕 (Yoshida, Masahiro)

徳島文理大学・薬学部・教授

研究者番号：10344681

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：光学活性なプロパルギルエーテルに対し有機塩基を作用させると、不斉異性化反応が進行し、光学活性なアレンが生成することを見出した。更にビニル基が導入された光学活性なアリールプロパルギルエーテルに対し加熱条件下塩基を作用させることで、軸不斉アレンの生成を経る連続的な[2+2]環化付加反応が進行し、光学活性な四員環を含む環化体がエナンチオ選択的に生成することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プロパルギル化合物からアレンへの不斉転写は以前より精力的な研究が行われているが、しかしながらプロトン移動を伴う異性化については不斉転写の報告例はない。本反応は「中心不斉 軸不斉 中心不斉」の連続的な不斉転写を伴って進行し、高度に官能基化された光学活性な多環性化合物を一挙に与える。このような連続的な不斉転写を伴う反応についてはこれまでほとんど報告されておらず、独創性が高い反応である。また本研究は反応機構的にも興味深く、有機合成化学の推進に寄与することが期待される。

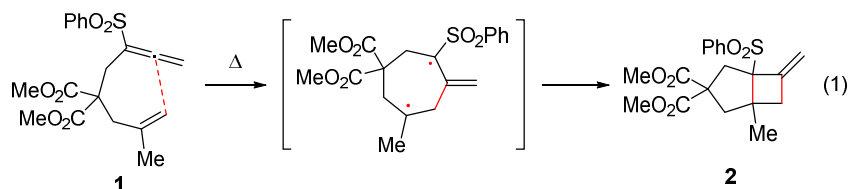
研究成果の概要(英文)：Optically active allenes have been produced via asymmetric isomerization when optically active propargyl ethers were subjected to the reaction with organic base. Furthermore, optically active cyclic compounds having a four-membered ring were enantioselectively obtained via the formation of axially chiral allenes when the reaction of vinyl-substituted substrates with base under heat conditions.

研究分野：化学系薬学

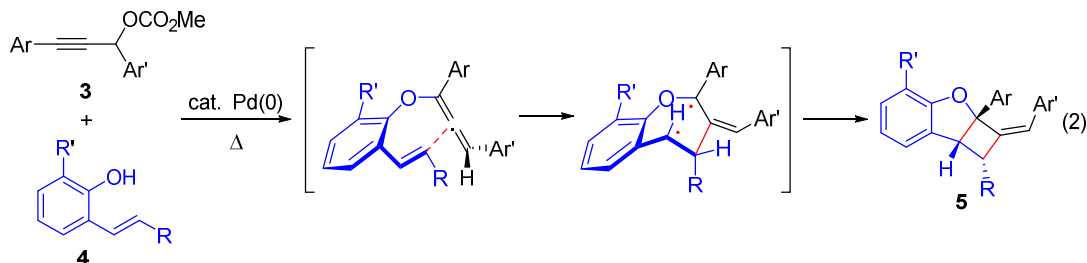
キーワード：アレン 不斉転写 軸不斉 [2+2]環化付加

### 1. 研究開始当初の背景

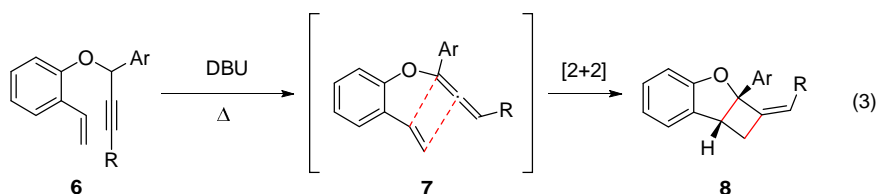
[2+2]環化付加反応は高度に官能基化されたシクロブタン骨格を一挙に構築する有用な合成法であり、多様な反応例が報告されている。本反応は通常光照射下において進行するが、アレンとアルケンの[2+2]環化付加反応については熱的条件下にて進行することが知られている。例えば Padwa らはアレンとアルケンをもつ基質 **1** に対して加熱条件下反応させるとジラジカル中間体の生成を経る段階的な分子内[2+2]環化付加反応が進行し、四員環を含む二環性化合物 **2** が生成することを報告している(式1)(*J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7071)。本反応は四員環を構築する有用な方法ではあるが、その問題点として、アレン単位を含む基質合成に反応工数を要するという点が挙げられる。



これまで研究代表者は高度に官能基化された環状化合物を連続反応により一挙に合成する手法の開発を行っており、最近パラジウム触媒を用いた連続的求核置換-[2+2]環化付加反応を報告している(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13597)。本反応は炭酸プロパルギルエステル **3** とビニルフェノール **4** に対してパラジウム触媒を作用させると、フェノールの付加を経るフェノキシアレンの生成、続く[2+2]環化付加反応が連続的に進行し、四員環を含む三環性化合物 **5** が選択的に生成する(式2)。



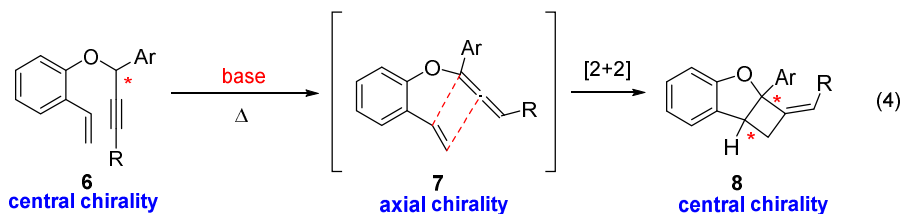
更に最近アリールプロパルギルエーテル **6** に対して加熱条件下塩基として DBU を作用させると、フェノキシアレン **7** への異性化、続く[2+2]環化付加反応が連続的に進行し、三環性化合物 **8** を一挙に与えることを見出した(式3)。本反応の特徴として、容易に合成可能な基質より高度に官能基化された環化体を一挙に合成可能なことが挙げられる。



また本環化付加反応では、プロパルギル位に不斉炭素をもつ基質より軸不斉アレンの生成を経て再び不斉中心をもつ環状化合物へと変換される。今回研究代表者は、光学活性なアリールプロパルギルエーテルに対して反応を試みることで、「中心不斉 軸不斉 中心不斉」と連続的な不斉転写を伴う反応が進行することを期待し、本研究を立案した。

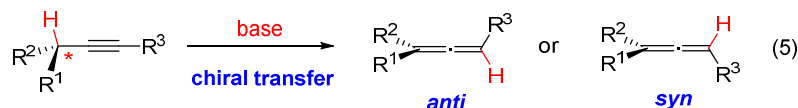
### 2. 研究の目的

本研究では光学活性なアリールプロパルギルエーテル **6** に対し加熱条件下塩基を作用させることで、軸不斉アレン **7** の生成を経る連続的環化付加反応が進行し、光学活性な四員環を含む環化体 **8** がエナンチオ選択的に生成するか検討を行う(式4)。



### 3. 研究の方法

本反応では、プロパルギルエーテルからアレンへの異性化においてラセミ化することなく不斉転写を進行させることが鍵となる。そこではじめにプロパルギルエーテルからアレンへの不斉異性化について検討を行う(式5)。アレンへの異性化反応は塩基による脱プロトン化、続くアレニルアニオンのプロトン化を経て進行している。研究代表者はかさ高い塩基を用いることで、*anti* 型のプロトン移動が進行するものと考えた。また面選択的なプロトンドナー/アクセプターとして機能しうるアミジン塩基を用いることで、同一面でのプロトン移動が進行し、*syn* 型の生成物を選択的に与えると予想した。以上の仮説をもとに用いる塩基を中心に反応の精査を行い、高選択的な不斉転写を制御しうる反応条件を明らかにする。



得られた最適条件下にて光学活性な **6** を用いた連続的環化付加反応について検討を行い、連続的な不斉転写が進行しうるか試みる(式4)。

### 4. 研究成果

はじめに光学活性なプロパルギルエーテル **9** からアレンへの不斉異性化反応の検討を行った(表1)。DBU 1 当量を 0.05M の濃度で室温にて作用させたところ、置換アレン **10** が定量的に生成し、その光学純度を測定した結果、84%であることが明らかとなった。本反応は 10 当量の DBU を用いると反応時間短縮と不斉収率の向上がみられ、更に反応濃度を 0.2M で行った場合に 80 分で反応は完結し、光学純度は 96%まで向上することが分かった。以上の結果、プロパルギルエーテルからアレンへの異性化が、極めて高い不斉転写率で進行することが明らかとなった。

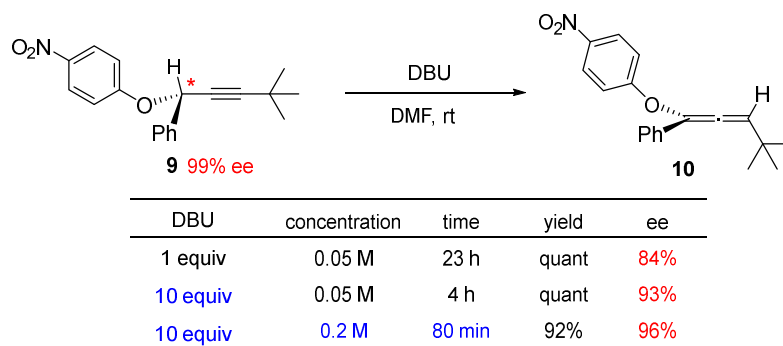


表1

様々な有機塩基を用いた検討結果を表2に示す。本反応はアミジン構造をもつ DBU だけではなく、グアニジン塩基である TBD を用いた場合にも円滑に進行し、92%の不斉収率で光学活性アレン **10** が得られた。また MTBD、TMG を作用させた場合も、それぞれ 86%、82%の光学純度でアレンが生成してきた。尚、トリエチルアミンや NaOH を作用させた場合は目的とするアレンは得られなかった。

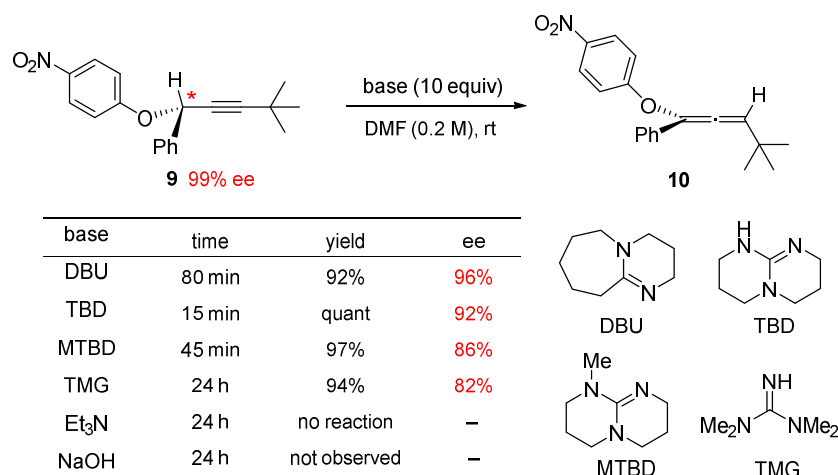
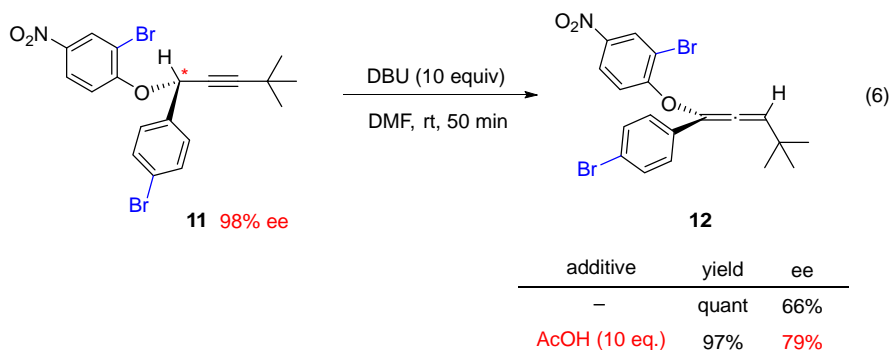


表2

続いて2つの臭素原子が導入された基質 **11** に対し反応を試みたところ、定量的に光学活性アレン **12** が生成したが、その光学純度は66%まで低下する結果となった(式6)。様々な検討の結果、酢酸を添加することによりその光学純度は79%まで向上することが明らかとなった。



現時点で考えられる不斉異性化の機構を図1に示す。本反応はアミジン塩基であるDBUを用いた場合に高い不斉収率を示したことから、塩基が不斉発現において重要な役割を果たしていると考えている。即ち、異性化はプロパルギル位の水素がアレニル位へと1,3-水素移動することで進行するが、その際、脱プロトン化-続くプロトン化がアミジン構造をもつDBUにより syn の立体化学で進行することで、このような光学活性アレンが選択的に生成していると推定している。

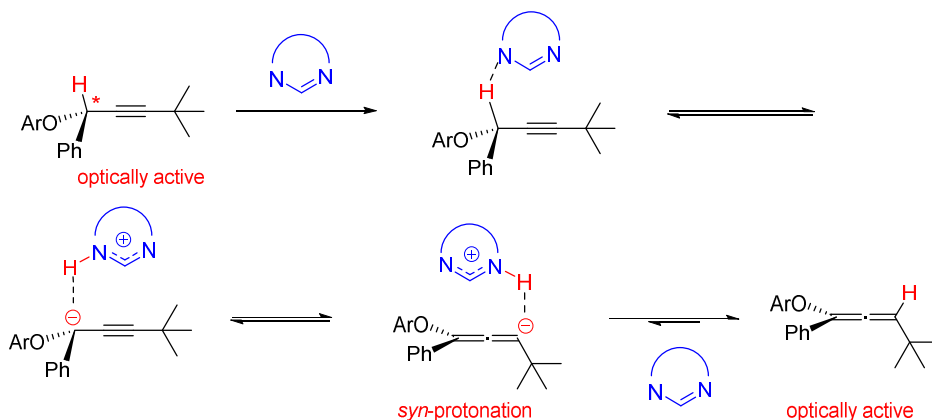
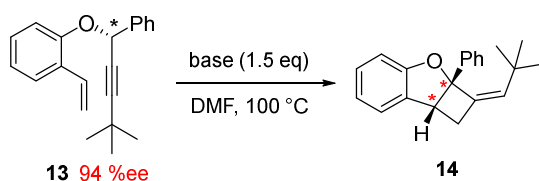


図1

続いて光学活性な基質 **13** を用いた不斉[2+2]環化付加反応の検討を行った(表3)。反応条件としてはDMF溶媒中、100度にて様々な塩基を作用させて検討した。その結果、DBUやTBD、MTBD、TMGといったアミジンもしくはグアニジン塩基を用いると、いずれも80%以上の光学純度で環化体 **14** が生成することが明らかとなった。



entry	base	time (h)	yield (%)	ee (%)*
1	DBU	4	85	86
2	TBD	4	78	89
3	MTBD	19	82	83
4	TMG	22	21	82

表3

以上のように、研究代表者は光学活性なアリールプロパルギルエーテルに対し加熱条件下塩基を作用させることで、光学活性な四員環を含む環化体がエナンチオ選択的に生成することを明らかにし、連続的な不斉転写を伴う[2+2]環化付加反応の開発に成功した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7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 Hirokane, T.; Kawakami, A.; Matsumoto, K.; Yoshida, M.,	4. 巻 99
2. 論文標題 Diastereoselective Synthesis of 5-Iodoalkenyl-2-oxazolines by Electrophilic Cyclization of Allenyl Amides.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 93-99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(F)19	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 Okamoto, T.; Shibata, M.; Karanjit, S.; Nakayama, A.; Yoshida, M.; Namba, K.	4. 巻 24
2. 論文標題 Direct Synthesis of Polycyclic Tropinones via Condensation (4+3) Cycloaddition Cascade Reaction.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 9508-9513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201802011	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 Matsumoto, K.; Nakano, R.; Hirokane, T.; Yoshida, M.	4. 巻 60
2. 論文標題 Synthesis of Bridgehead-Functionalized Triptycene Quinones via Lewis Acid-Promoted Diels-Alder Reactions of 9-Acyloxyanthracenes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 975-978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2019.03.001	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 K. Matsumoto, S. Tachikawa, N. Hashimoto, R. Nakano, M. Yoshida, M. Shindo	4. 巻 82
2. 論文標題 Aerobic C-H oxidation of arenes using a recyclable, heterogeneous rhodium catalyst.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 4305-4316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.7b00300	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 K. Matsumoto, N. Mizushina, M. Yoshida, M. Shindo	4. 巻 28
2. 論文標題 Stereocontrolled Synthesis of Multisubstituted 1,3-dienes via an Allene-Claisen Rearrangement.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 2340-2344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0036-1590970	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 Yoshida, M.; Mori, S.; Matsumoto, K.; Hirokane, T.	4. 巻 101
2. 論文標題 Synthesis of Dihydrobenzo[1,4]oxazines by Palladium-Catalyzed Cyclization of N-Substituted 2-Aminophenols with Propargylic Carbonates.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 435-443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-19-S(F)40	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 Yoshida, M.; Shibata, M.; Mukae, S.; Kinoshita, K.; Matsumoto, K.; Hirokane, T.	4. 巻 60
2. 論文標題 Synthesis of Pyrone-annulated 2-Oxabicyclo[3.3.1]nonanes by Palladium-Catalyzed Cyclization of 4-Hydroxy-2-pyrones with Allylic Bisacetates	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 151262-151265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2019.151262	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9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 田中恵美、廣兼司、松本健司、吉田昌裕
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いた - エナミノエステルと2-メチレン-1,3-プロパンジオールの環化反応によるヘキサヒドロキノリン骨格の構築
3. 学会等名 日本薬学会第139年会 (千葉)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川上綾香、廣兼司、松本健司、吉田昌裕
2. 発表標題 プロパルギルアジリジンの1,5-水素移動を鍵とする置換オキサゾリンの立体選択的合成
3. 学会等名 日本薬学会第139年会（千葉）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平林拓也、山田江梨子、廣兼司、松本健司、吉田昌裕
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いたプロパルギルエステルの環化反応によるテトラヒドロベンゾフラン誘導体の位置選択的合成
3. 学会等名 日本薬学会第139年会（千葉）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣兼司、川上綾香、水口智貴、和田文恵、難波康祐、松本健司、吉田昌裕
2. 発表標題 プロパルギルアジリジンの1,5-水素移動を鍵とする置換ピロリンとオキサゾリジンの立体選択的合成
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会（長崎）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 湊信也、廣兼司、松本健司、吉田昌裕
2. 発表標題 有機塩基を用いたプロパルギルエーテルの不斉異性化反応による光学活性アレンの合成
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 湊信也、廣兼司、松本健司、吉田昌裕
2. 発表標題 プロパルギルエーテルの不斉異性化反応による光学活性アレンの合成
3. 学会等名 第56回日本薬学会中四国支部学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡邊 紫乃、廣兼 司、松本 健司、吉田 昌裕
2. 発表標題 プロパルギルアミドの水素移動による三置換アレナミドの簡便合成
3. 学会等名 日本薬学会第140年会（京都）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西岡 舞、廣兼 司、松本 健司、吉田 昌裕
2. 発表標題 プロパルギルエステルと $\alpha$ -エナミノカルボニル化合物を用いた連続的環化反応による多置換ピロールの合成
3. 学会等名 日本薬学会第140年会（京都）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉田昌裕、湊信也、松本健司、廣兼司
2. 発表標題 有機塩基を用いたプロパルギルエーテルの不斉異性化反応による光学活性アレンの合成
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム（倉敷）
4. 発表年 2019年



〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----