

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K05112

研究課題名(和文) 脱炭酸反応による双性イオン種の発生を基盤とする反応開発

研究課題名(英文) Development of reactions based on decarboxylative generation of zwitterionic intermediates

研究代表者

齊藤 巧泰 (Saito, Kodai)

慶應義塾大学・理工学部(矢上)・講師

研究者番号：00758451

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：脱炭酸反応を起点とする双性イオン等価体の発生と反応開発に取り組んだ。先行研究において、環状エノール炭酸エステルがルイス酸の作用によって温和な条件下で脱炭酸反応を起こして双性イオン種であるオキシアリルカチオン等価体を発生し、触媒的ナザロフ環化反応が効率的に進行することを見出した。この知見に基づき、[1]脱炭酸型ナザロフ環化反応の応用研究、および[2]脱炭酸反応による新たな双性イオン種の発生に基づく反応開発、を本申請研究にて遂行した。その結果、不斉ナザロフ環化反応、ホモナザロフ環化反応、1,2-転位反応の開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一般的な双性イオン発生法では、塩基性条件下での脱プロトン-脱離基の脱離という二段階の反応を経て行われる。本研究では、基質に酸触媒を作用させることで、二酸化炭素という安定な分子が基質から脱離し、一挙に双性イオン種が発生できる。そのため、化学反応の効率化・高速化が実現できるため、反応の触媒化、および反応過程で損失されうる立体化学などの情報を生成物へ転写することが可能となった。また、二酸化炭素の利用という観点から見ると、本研究では二酸化炭素の脱離によって反応活性種を発生させているため、「二酸化炭素による分子活性化」という二酸化炭素の新たな利用法を提供していると解釈できる。

研究成果の概要(英文)：Reactions based on decarboxylative formation of zwitterionic intermediates were developed. As our previous works, it was confirmed that a generation of an oxyallyl cation intermediate through a decarboxylation of a cyclic enol carbonate and the intermediate triggered Nazarov cyclization in the presence of a catalytic amount of a Lewis acid. In this research, [1] Application of the decarboxylative Nazarov cyclization, and [2] Reactions and decarboxylative generation of other zwitterionic intermediates, were conducted. As a result, asymmetric Nazarov cyclization, homo-Nazarov cyclization, and 1,2-rearrangement were successfully developed.

研究分野：有機合成化学

キーワード：脱炭酸反応 双性イオン 電子環状反応 触媒反応 ルイス酸 不斉合成 転位反応

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

炭素-炭素結合形成を始めとする結合形成反応を効率化することは、基本的かつ重要な研究課題である。一般に、結合形成を円滑に進めるには、潜在極性に基づいて合成素子を設計し、それらを反応により連結する。これは逆合成解析の基本にもなっている。しかしながら、電子的に大きな差異を持つ合成素子を各々合成することは必ずしも容易ではない。そのため、相異なる極性を有する中間体を基質から直接発生させることが実現できれば、大幅な反応効率の改善が期待できる。

上記の概念の正当性を確認するには、まず分子内に相異なる極性を有する中間体、いわゆる双性イオン中間体を発生させ、それによる結合形成反応を開発することを考えた。その成果として、本研究の申請時には、脱炭酸型ナザロフ環化反応の開発に成功していた。すなわち、触媒量のルイス酸を環状エノール炭酸エステルに作用させると、脱炭酸とともに双性イオン中間体であるオキシアリルカチオン等価体が発生し、これが起点となりナザロフ環化反応が進行する。この成果は、基質から中性分子(二酸化炭素)が脱離することで、双性イオン中間体を発生できる事だけでなく、化学量論量の酸が必要な場合も多いナザロフ環化反応が触媒化できることや立体特異的であるなど、従来のナザロフ環化反応とは異なる特長を多く有していた。また、これらの特長は、反応効率の改善によるものと考えられたことから、本反応を基盤として、様々な反応開発に展開できると計画した。

### 2. 研究の目的

脱炭酸反応を利用することでナザロフ環化反応の触媒化・立体選択性などの大幅な改善に至った理由は、中性分子の脱離から生じた双性イオン等価体が、その極性を反映して効率的な結合形成反応が実現できたことにある。そこで、本申請研究では脱炭酸型ナザロフ環化反応の応用化を検討するとともに、脱炭酸型双性イオン種の発生に基づく反応開発を行い、本方法論の発展性について明確にすることを目的として、検討を実施した。

### 3. 研究の方法

上記の脱炭酸型ナザロフ環化反応は触媒的かつ立体特異的に進行する特長を有している。そこで、本手法の更なる有用な分子骨格構築への応用を目指した。

脱炭酸型ナザロフ環化反応の応用研究:

#### (1) 不斉転写反応

先行研究の脱炭酸型ナザロフ環化反応では、基質が立体中心を有しており、ラセミ体を用いて反応を行っていた。そこで、基質の光学活性体を合成し、生成物 4,5-位への不斉転写反応を計画した。

#### (2) 触媒的不斉合成

上記と並行して、触媒的不斉合成に関する検討として、速度論的光学分割と不斉非対称化についての検討を計画した。

#### (3) 生理活性物質・天然物合成への利用

シクロヘキセノン骨格を利用して合成可能な生理活性物質は数多く存在するが、その中の一つとしてプロスタグランジン(PG)類の主骨格の合成を計画した。

脱炭酸反応による新たな双性イオン活性種の発生に基づく反応開発

#### (1) ホモナザロフ環化反応

先行研究に基づき、シクロプロピル基を有するエノール炭酸エステルに  $\text{BF}_3(\text{OEt}_2)$  を作用させると、対応するシクロヘキセノンが中程度の収率で生成することを申請時に確認しており、反応条件の最適化とシクロプロピル基の反応性を調節することによる更なる効率化を計画した。

#### (2) 転位反応

脱炭酸反応による不可逆的な双性イオン種の発生によって、古典的なカルボカチオン種を経由する反応も改善できると期待した。そこで、平衡的なカチオン種の発生を伴う反応である転位反応に脱炭酸過程を組み込むことで反応性の変化について検討することを計画した。

#### (3) 1,n-双極子の発生

先行研究で 1,3-双極子であるオキシアリルカチオン種の発生に成功した。そこで、異なる環員数のエノール炭酸エステルやその他の誘導体からの 1,n-双極子の発生について討究することを計画した。

### 4. 研究成果

脱炭酸型ナザロフ環化反応の応用研究:

#### (1) 不斉転写反応

光学活性な基質を分取 HPLC により単一のエナンチオマーとした。この基質に対して、様々なルイス酸触媒を作用させたところ、従来の脱炭酸型ナザロフ環化反応にて高活性なルイス酸は、

大幅な光学純度の低下をもたらした。これは、一般的なルイス酸の多くは脱離能の高い対アニオンを有しており、これが双性イオン種のカチオン部位の安定化に寄与することで、ラセミ化が起きると考えた。そこで、脱離基を持たないルイス酸として  $B(C_6F_5)_3$  を低温・低極性溶媒中にて用いると、極めて高い不斉転写率で脱炭酸型ナザロフ環化反応が進行し、キラルなシクロペンテノン合成できた。また、基質と生成物の絶対立体配置を決定し、この脱炭酸ナザロフ環化反応が時計回りの同旋的閉環にて進行していることを明らかとした。

#### (2) 触媒的不斉合成

ラセミ体の環状エノール炭酸エステルに対して、光学活性な酸触媒を作用させたところ、どちらのエナンチオマーからも同程度の脱炭酸型ナザロフ環化反応が起こり、速度論的光学分割によるシクロペンテノンの不斉合成は困難であることが分かった。また、不斉非対称化についての検討を行うために、スチリル基を二個導入したプロパルギルアルコールを合成し、二酸化炭素の固定化を経由して、基質である環状エノール炭酸エステルの合成を試みた。しかしながら、二酸化炭素の固定化反応はいかなる条件でも全く進行しなかった。

#### (3) 生理活性物質・天然物合成への利用

プロスタグランジン(PG)類と同様の置換形式を持つシクロペンテノンを合成するためには、二級のプロパルギルアルコールへの二酸化炭素固定化によって調製される環状エノール炭酸エステルを合成する必要があった。一方、一級や二級のプロパルギルアルコールへの二酸化炭素固定化は元々困難であることが知られていたが、近年嵩高いリン配位子の添加により、促進されることが報告されていた。そこで、様々なリン配位子を添加し、二酸化炭素の固定化を試みたが、いずれも低収率であり、全合成の原料とするには供給量の不足が懸念される結果となった。

### 脱炭酸反応による新たな双性イオン活性種の発生に基づく反応開発

#### (1) ホモナザロフ環化反応

触媒の最適化を検討していたところ、ナザロフ反応に比べて反応が遅いため、中間体が副反応を起こし、収率が低下していることが考えられた。主な副反応には、ルイス酸触媒から水の混入によって発生するブレンステッド酸が関与していると考えられたため、水存在下でも安定に機能できるルイス酸触媒を探索したところ、レニウム触媒が極めて良好な結果を与えることを見出した。この触媒条件を利用し、様々な基質のホモナザロフ環化反応を実現し、新たなシクロヘキサノンの合成法を提供することができた。

#### (2) 転位反応

脱炭酸反応を伴う 1,2-転位反応を計画し、炭酸エステルを基質として選択した。様々なルイス酸触媒を作用させたところ、塩化ジルコニウムを用いた際に対応する転位生成物を与えることがわかった。興味深いことに、炭酸エステルの原料である 1,2-ジオールを同じ条件で反応させると、脱炭酸型転位とは異なる転位生成物を与えることが分かった。すなわち、1,2-ジオールからは従来のピナコール転位で予想される転位生成物を与えるのに対して、脱炭酸型 1,2-転位では異なる置換基が転位する。この選択性は、様々な基質において確認され、現在反応機能について議論している。

#### (3) 1,n-双極子の発生

1,4-双極子発生をめざし、これまでの五員環の環状エノール炭酸エステルとは異なる六員環の環状エノール炭酸エステルの合成を試みた。しかしながら、常法に基づいたプロパルギルアルコールへの二酸化炭素固定化で合成することは困難であった。そこで、1,3-ジオールのカルボニル化によって誘導した六員環の炭酸エステルを基質する反応開発に取り組んだ。その結果、脱炭酸反応自体の進行が著しく抑制され、対応する生成物を得ることは困難であった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4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 Yuta Sadamitsu, Kodai Saito, and Tohru Yamada	4. 巻 56
2. 論文標題 Stereoselective Amination via Vinyl-silver Intermediates Derived from Silver-catalyzed Carboxylative Cyclization of Propargylamine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 9517 ~ 9520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0cc02273j	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 Akira Okumura, Po-Yao Chuang, Kodai Saito, and Tohru Yamada	4. 巻 22
2. 論文標題 Silver-Catalyzed Carbon Dioxide Fixation on Alkynylindenes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 8648 ~ 8651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c03250	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 Kozuma Akane, Komatsuki Keiichi, Saito Kodai, Yamada Tohru	4. 巻 49
2. 論文標題 Thermal Decarboxylative Nazarov Cyclization of Cyclic Enol Carbonates Involving Chirality Transfer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 60 ~ 63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.190763	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 Komatsuki Keiichi, Kozuma Akane, Saito Kodai, Yamada Tohru	4. 巻 21
2. 論文標題 Decarboxylative Nazarov Cyclization-Based Chirality Transfer for Asymmetric Synthesis of 2-Cyclopentenones	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 6628 ~ 6632
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b02107	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 Kimaru Natsuki, Komatsuki Keiichi, Saito Kodai, Yamada Tohru	4. 巻 57
2. 論文標題 Decarboxylation-triggered homo-Nazarov cyclization of cyclic enol carbonates catalyzed by rhenium complex	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 6133 ~ 6136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1CC01144H	査読の有無 無
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 道海 陽一、齊藤 巧泰、山田 徹
2. 発表標題 脱炭酸を伴う環状エノール炭酸エステルのアリル化反応
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 道海陽一、齊藤巧泰、山田徹
2. 発表標題 ルイス酸を用いる環状炭酸エステルの脱炭酸を伴う1,2-転位反応
3. 学会等名 第77回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (横浜)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上妻紅音、駒月恵一、齊藤巧泰、山田徹
2. 発表標題 脱炭酸型ナザロフ環化反応による2-シクロペンテノン誘導体の合成
3. 学会等名 第78回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (新津)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 道海陽一、齊藤巧泰、山田徹
2. 発表標題 ルイス酸を用いる環状炭酸エステルの脱炭酸を伴う1,2-転位反応
3. 学会等名 第78回有機合成化学協会関東支部シンポジウム（新津）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鬼丸夏季、駒月恵一、齊藤巧泰、山田徹
2. 発表標題 脱炭酸型ホモナザロフ環化反応による2-シクロヘキセノン誘導体の合成
3. 学会等名 第100回日本化学会春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 道海陽一、齊藤巧泰、山田徹
2. 発表標題 ルイス酸を利用する環状炭酸エステルの脱炭酸型1,2-転位反応
3. 学会等名 第100回日本化学会春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上妻紅音、駒月恵一、齊藤巧泰、山田徹
2. 発表標題 環状エノール炭酸エステルの脱炭酸反応を基盤とする分子内環化反応の開発：7員環ケトン合成法
3. 学会等名 第100回日本化学会春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 駒月 恵一・上妻 紅音・齊藤 巧泰・山田 徹
2. 発表標題 脱炭酸型ナザロフ環化を介した不斉転写反応による光学活性2-シクロペンテノンの合成
3. 学会等名 日本化学会第98回春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上妻 紅音・駒月 恵一・齊藤 巧泰・山田 徹
2. 発表標題 脱炭酸型ナザロフ環化反応による2-シクロペンテノン誘導体の合成
3. 学会等名 日本化学会第99回春季年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Chao-Jun Li and Xihe Bi (Editors)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Wiley-VCH, Weinheim	5. 総ページ数 820
3. 書名 Silver Catalysis in Organic Synthesis	

〔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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関