

令和 4 年 5 月 16 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K15586

研究課題名（和文）有機合成への応用を志向した超環ひずみ分子群の創出

研究課題名（英文）Development of Highly-Distorted Molecules for Organic Synthetic Chemistry

研究代表者

西井 祐二（Nishii, Yuji）

大阪大学・工学研究科・講師

研究者番号：70773787

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）：多重結合を持つ少員環化合物は、その環ひずみの解消を駆動力として様々な有機合成反応に利用できることが知られている。本研究では、チオフェンやアゾール類などの5員環芳香族分子に対応するアライン化合物の発生方法を研究し、金属錯体として単離および構造決定を試みた。また、炭酸ビニレンをアセチレン等価体として見なした新たな触媒的カップリング反応の開発に着手し、多様な複素環化合物の効率的な合成手法を開発した。本反応について量子化学計算を利用した反応メカニズムの解明を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

5員環アライン化合物を金属への配位によって安定化し構造決定することは、長年その存在が議論の対象となっていた高ひずみ分子について新たな知見を与える、学術的に意義深いものといえる。本研究により開発された、炭酸ビニレンをカップリングパートナーとした新たな触媒反応は、従来法で課題となっていた当量酸化剤を必要とせず、合成の難しい無置換の縮環構造を効率的な構築を可能となることは、強力な合成ツールとして広く利用されることが期待される。炭酸のみを副生するという点は、近年課題とされる環境調和性の観点からも優れた技術を開発できたといえる。

研究成果の概要（英文）：Small-membered ring compounds having multiple bonds are valuable reactants for organic synthesis owing to their high ring strain energy. In this study, we investigated the generation method of the five-membered aryne compounds, and attempted to isolate them as metal complexes to determine their structures. In addition, we have developed a new catalytic coupling protocol in which vinylene carbonate was adopted as an oxidizing acetylene surrogate. This reaction system was effective for synthesizing heterocyclic compounds. The reaction mechanism was investigated by computational analysis.

研究分野：有機化学

キーワード：アライン ニッケル ロジウム 炭素-水素結合活性化 複素環化合物

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

多重結合を持つ少員環化合物は、その環ひずみに由来する高い反応性を示し、有機合成化学における有力な合成プラットフォームとして機能することが期待される。炭素 - 炭素三重結合を環内にもつアライン化合物は、特に優れた反応性を持ち、ベンゼンに対応するアライン(ベンザイン)を活用した分子変換技術が活発に研究されている。その一方、より小さな5員環のアラインは、その存在が提唱されてから60年以上経った現在でも、手付かずのまま残されてきた未知の分子といえる。こうした点を踏まえて、多様な5員環芳香族ユニットに対して、官能基や縮環構造を効率的に集積化する手法を開発できれば、これまで構築の困難とされてきた複雑な複素環分子の合成に応用できると着想し、本研究課題を提案した。

2. 研究の目的

本研究では、多様な5員環芳香族分子について対応するアライン発生手法を確立するとともに、有機合成化学への応用に向けて効率的な前駆体の設計と合成を行う。また同様の設計指針に基づいて、多重結合を内包する5員環分子を利用した新規反応の開発を行う。

3. 研究の方法

アラインは非常に不安定な化学種であることから、特定の金属に配位させた錯体として比較的安定に取扱いができる。このような金属錯体は、アラインの分子構造を損なうことなく単離&構造決定が可能であることから、アライン類の存在に対する強力な証拠と考えられてきた。本研究課題では、多様な5員環アライン錯体の合成と構造決定を達成し、これらの化学種の存在を初めて実証することを目指す。

4. 研究成果

(1) 5員環アライン錯体の合成と構造決定

5員環アライン錯体の前駆体として、フラン・チアゾール・オキサゾールを含むニッケル錯体を合成した。本課題の先行研究として達成したチオフェン錯体の合成を参考とし、ハロゲンとボロン酸エステルの両方を持つ複素環分子の、0価ニッケル錯体に対する酸化的付加により前駆錯体を得ることに成功した。こうして得られた前駆錯体を塩基処理することで、分子内トランスメタル化反応によるアライン錯体の合成を試みた。特にチアゾール環を含むものについては、 ^{31}P NMR測定などから目的とするアライン錯体の形成を示唆する結果が得られた。しかしチオフェンと比較して反応が遅く、中間体のアート型錯体や前駆錯体との分離は困難であった。配位子の置換基を変更する、ヘテロ環に縮環構造を導入するといった、溶解度や安定性のチューニングを行ったものの、アライン錯体の単離精製には至らなかった。混合物の状態では、フランなどの求アライン試薬との反応を試みたところ、対応する付加生成物をGC-MS等で確認することはできたが、アライン経由で得られたかどうかの確認は得られていない。

(2) 炭酸ビニレンを用いた新規カップリング反応開発

上記の結果から、5員環アラインを有機合成に応用するところまで検討することは難しいと判断し、他の5員環分子の活用について検討した。その結果、炭酸ビニレンをアセチレン

等価体として用いる新たな触媒反応の開発に成功した。近年、遷移金属触媒を利用した炭素-水素結合の活性化を伴う変換反応が脚光を浴びており、特に、アルキンなどの不飽和結合を挿入させ1工程で環構造を構築する環化カップリング反応は、付加価値の高い縮環分子の効率的な合成手法として注目されている。

しかし実際に有機合成研究に活用するには、以下2つの課題のため実用性に欠けるものであった。まず1点目に、この反応は無置換の環構造の構築には適用できない。原理的にはアセチレンを反応に用いることで解決できると考えられるが、実際は触媒反応に対する適用性が極めて低く、高圧に耐える特殊な設備が必要となり、更には可燃性ガスを扱うことによる爆発リスクも懸念される。2点目として、高原子価の触媒活性種を再生するため、当量以上の酸化剤が必要となる点が挙げられる。多くの場合、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ や AgOAc 等の金属塩を酸化剤として用いることから、目的の縮環分子を得る際に多量の金属塩が廃棄物として副生する。これらの課題点が解決できれば、環化カップリング反応を縮環分子群の強力な合成ツールに昇華できると考え、炭酸ビニレンをアセチレン等価体として用いる「ビニレントランスファー法」の開発に着手した。炭酸ビニレンを2Cユニットとして見た場合に、形式的な2電子還元を受けて炭酸イオン $[\text{CO}_3]^{2-}$ を放出することに着目すると、触媒活性種の再生(2電子酸化)が並行して起こることで、反応系の電荷が全体としてキャンセルされ、酸化剤フリーな反応系の構築が可能と期待される。この場合、副生成物は炭酸 H_2CO_3 (あるいは $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$)のみである

上記の作業仮説に基づいて有効な触媒系を探索したところ、ロジウム触媒を用いることでC-H/N-H結合の切断を伴った環化カップリング反応を達成し、イソキノリン・インドールといった多様な含窒素ヘテロ環化合物の合成に利用できることを明らかとした。本手法の最大の利点は、C-H結合を直接、縮環分子の合成に利用できることである。環構造を構築するための事前官能基化が不要であり、様々な置換基や部分骨格を持つ分子を網羅的に合成でき、極めて利用価値の高い手法といえる。求核性が比較的高いイミダゾール誘導体に対しては、C-H/C-H結合の切断を伴った炭化水素環の構築が可能であり、新たな拡張反応としての応用が期待できる。また、安息香酸のC-H/O-H結合切断を経由した環化カップリング反応が進行し、多様なイソクマリン誘導体を1工程で合成することも可能であった。上述したイソクマリン合成の反応機構をDFT計算により検討したところ、ロジウムが3価を維持したまま進行する、レドックスニュートラルな反応であることが分かった。つまり系中でアセチレンガスは生成せず、アルデヒド中間体を経由した脱水縮合も否定された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kona Chandrababu Naidu, Nishii Yuji, Miura Masahiro	4. 巻 58
2. 論文標題 Iridium Catalyzed Direct C4 and C7 Selective Alkynylation of Indoles Using Sulfur Directing Groups	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 9856 ~ 9860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201904709	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 Taniguchi Taisei, Itai Yuhei, Nishii Yuji, Tohnai Norimitsu, Miura Masahiro	4. 巻 48
2. 論文標題 Construction of Nitrogen-containing Polycyclic Aromatic Compounds by Intramolecular Oxidative C-H/C-H Coupling of Bis(9H-carbazol-9-yl)benzenes and Their Properties	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1160 ~ 1163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.190494	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Fukuzumi Keita, Nishii Yuji, Miura Masahiro	4. 巻 92
2. 論文標題 Composite Tetraheteroarylenes and Related Higher Cyclic Oligomers of Heteroarenes Produced by Palladium-Catalyzed Direct Coupling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 2030 ~ 2037
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20190255	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 Ghosh Koushik, Nishii Yuji, Miura Masahiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Rhodium-Catalyzed Annulative Coupling Using Vinylene Carbonate as an Oxidizing Acetylene Surrogate	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 11455 ~ 11460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.9b04254	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 Nakamura Shotaro, Okamoto Michitaka, Tohnai Norimitsu, Nakayama Ken-ichi, Nishii Yuji, Miura Masahiro	4. 巻 93
2. 論文標題 Synthesis and Properties of Tri-tert-butylated Trioxa and Trithia Analogues of Truxene	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 99 ~ 108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20190269	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 Nishii Yuji, Ikeda Mitsuhiro, Hayashi Yoshihiro, Kawauchi Susumu, Miura Masahiro	4. 巻 142
2. 論文標題 TriptycenyI Sulfide: A Practical and Active Catalyst for Electrophilic Aromatic Halogenation Using N-Halosuccinimides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 1621 ~ 1629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.9b12672	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mihara Gen, Noguchi Teppei, Nishii Yuji, Hayashi Yoshihiro, Kawauchi Susumu, Miura Masahiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Rhodium-Catalyzed Annulative Coupling of Isothiazoles with Alkynes through N-S Bond Cleavage	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 661 ~ 665
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b04437	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 Moon Sanghun, Kato Moena, Nishii Yuji, Miura Masahiro	4. 巻 362
2. 論文標題 Synthesis of Benzo[b]thiophenes through Rhodium Catalyzed Three Component Reaction using Elemental Sulfur	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 1669 ~ 1673
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202000112	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 Takishima Ryo, Nishii Yuji, Hinoue Tomoaki, Imai Yoshitane, Miura Masahiro	4. 巻 16
2. 論文標題 Synthesis and circularly polarized luminescence properties of BINOL-derived bisbenzofuro[2,3-b:3',2'-e]pyridines (BBZFPys)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Beilstein Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 325 ~ 336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3762/bjoc.16.32	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ueno Keisuke, Nishii Yuji, Miura Masahiro	4. 巻 49
2. 論文標題 Copper-catalyzed Site-selective Direct Arylation of Triptycene	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 689 ~ 692
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.200167	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ghosh Koushik, Nishii Yuji, Miura Masahiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Oxidative C-H/C-H Annulation of Imidazopyridines and Indazoles through Rhodium-Catalyzed Vinylene Transfer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3547 ~ 3550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c00975	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 Kona Chandrababu Naidu, Nishii Yuji, Miura Masahiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Thioether-Directed C4-Selective C-H Acylmethylation of Indoles Using α -Carbonyl Sulfoxonium Ylides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 4806 ~ 4811
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c01617	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 Mihara Gen, Ghosh Koushik, Nishii Yuji, Miura Masahiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Concise Synthesis of Isocoumarins through Rh-Catalyzed Direct Vinylene Annulation: Scope and Mechanistic Insight	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 5706 ~ 5711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c02112	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 Nishii Yuji, Miura Masahiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Cp*M-Catalyzed Direct Annulation with Terminal Alkynes and Their Surrogates for the Construction of Multi-Ring Systems	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 9747 ~ 9757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.0c02972	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 Moon Sanghun, Nishii Yuji, Miura Masahiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Synthesis of Isothiazoles and Isoselenazoles through Rhodium-Catalyzed Oxidative Annulation with Elemental Sulfur and Selenium	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 49 ~ 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c03674	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 Takishima Ryo, Nishii Yuji, Miura Masahiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Synthesis and Optical Properties of Axially Chiral Bibenzo[b]carbazole Derivatives	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 1349 ~ 1354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c00011	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 Kurose Ryo, Nishii Yuji, Miura Masahiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Metal-Free Direct Trifluoromethylthiolation of Aromatic Compounds Using TriptycenyI Sulfide Catalyst	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 2380 ~ 2385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c00727	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 Taniguchi Taisei, Nishii Yuji, Mori Tadashi, Nakayama Ken ichi, Miura Masahiro	4. 巻 27
2. 論文標題 Synthesis, Structure, and Chiroptical Properties of Indolo and Pyridopyrrolo Carbazole Based C2 Symmetric Azahelicenes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 7356 ~ 7361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202100327	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 Nishii Yuji, Miura Masahiro, Kona Chandrababu Naidu, Oku Rikuto	4. 巻 53
2. 論文標題 Peri-Selective Direct Acylmethylation and Amidation of Naphthalene Derivatives Using Iridium and Rhodium Catalysts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 3126 ~ 3136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1472-1059	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 Ueno Keisuke, Nishii Yuji, Miura Masahiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Electrophilic Substitution of Asymmetrically Distorted Benzenes within Triptycene Derivatives	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3552 ~ 3556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c00970	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 Kato Moena, Ghosh Koushik, Nishii Yuji, Miura Masahiro	4. 巻 57
2. 論文標題 Rhodium-catalysed direct formylmethylation using vinylene carbonate and sequential dehydrogenative esterification	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 8280 ~ 8283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1CC03362J	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 Kona Chandrababu Naidu, Nishii Yuji, Miura Masahiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Sulfur-Directed C7-Selective Alkenylation of Indoles under Rhodium Catalysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 6252 ~ 6256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c01990	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 Xu Xu Qing Feng, Nishii Yuji, Uetake Yuta, Sakurai Hidehiro, Miura Masahiro	4. 巻 27
2. 論文標題 Synthesis of Benzoisoseelenazolones via Rh(III) Catalyzed Direct Annulative Selenation by Using Elemental Selenium	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 17952 ~ 17959
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202103485	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6件 (うち招待講演 1件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 西井祐二
2. 発表標題 縮環分子群の迅速構築を志向したピニレントランスファー法の開発
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 西井祐二, Chandrababu Naidu Kona, 三浦雅博
2. 発表標題 硫黄配向基を利用したインドールの位置選択的官能基化手法の開発
3. 学会等名 第66回有機金属化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuji Nishii, Chandrababu Naidu Kona, Masahiro Miura
2. 発表標題 Iridium-Catalyzed C4- and C7-Selective Direct Alkynylation of Indoles Using Sulfur Directing Groups
3. 学会等名 20th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuji Nishii, Mitsuhiro Ikeda, Yoshihiro Hayashi, Susumu Kawauchi, Masahiro Miura
2. 発表標題 Development of an Efficient Sulfide Catalyst for Aromatic Halogenation
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西井祐二, 三浦雅博
2. 発表標題 芳香族求電子的ハロゲン化反応に対する高活性スルフィド触媒の開発
3. 学会等名 第31回基礎有機化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西井祐二
2. 発表標題 最高にシンプルな環化カップリング反応の実現を目指して
3. 学会等名 第6回有機若手ワークショップ(招待講演)
4. 発表年 2021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

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