

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K05050

研究課題名(和文) 1,3-双極子を原料とする高次双極性化学種創生に基づく分子変換プロセスの開発

研究課題名(英文) Development of molecular transformation based on generation of higher ordered dipolar species utilizing 1,3-dipoles

研究代表者

宇梶 裕 (Ukaji, Yutaka)

金沢大学・物質化学系・教授

研究者番号：80193853

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：環境に配慮し、自然と調和した持続的発展型社会のためには、従来の限界を打破する革新的「ものづくり」の確立が急務である。窒素、酸素等ヘテロ元素を含む3原子化学種である1,3-双極子は、協奏的[3+2]付加環化による複素5員環合成以外への適用には限界があった。本研究では、全く異なる化学種として分類され、独自の反応体系を形成していたカルベン、イリドなどのカルベン型化学種との異種相乗効果に着目し、1,3-双極子との融合による協働・重奏化、の基本コンセプトのもと、1,4-双極子を始めた高次双極性化学種を創生すること、創生した反応活性な高次双極性化学種を活用する多様な分子変換プロセスを開発を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では1,3-双極子とカルベンという異なる化学種の融合により高次双極性化学種を創生する分子技術を確立し、その化学種を活用する革新的分子変換法を開拓することを目的とした。各種高次双極性化学種の発生を実現でき、特徴ある複素環合成等に展開できた。得られた新規複素環化合物は従来にない骨格であるものもあり、新規生理活性発現等新機能発現が十分期待できること、また環式非環式問わず各種有用化合物の合成中間体としても非常に有用であることから、将来的には新規構造の医薬品や機能性材料の設計、これらの製造プロセスの開発などの分野への発展を通して、持続可能な社会構築への貢献が期待できる。

研究成果の概要(英文)：1,3-Dipoles are useful chemical species which produce 5-membered heterocycles via concerted [3+2] cycloaddition. On the other hands, carbenes (and carbene-type reagents) have unique reactivities such as addition and insertion reactions. In the present project, hybridization of 1,3-dipoles and carbenes was planned to generate efficient high-ordered dipolar species such as 1,4-dipoles. Nitrones and azomethine imines for example were selected as 1,3-dipoles and carbene-type species such as sulfur ylides and diazo-compounds were tried to be hybridized. Several novel reactions were developed as follows: A methylene group could be introduced into the C-H bond of α -carbonyl aldonitrones by the reaction with dimethylsulfoxonium methylide, producing one-carbon homologated C-methyl ketonitrones. In addition, the ring expansion of C₅-N-cyclic-N'-acyl azomethine imines was found by the reaction with trimethylsilyldiazomethane in the presence of MeOH, yielding 3-benzazepine derivatives.

研究分野：有機合成化学

キーワード：1,3-双極子 ニトロソ アゾメチンイミン カルベン 硫黄イリド ジアゾ化合物 複素環

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

環境に配慮し、自然と調和した持続的発展型社会には、従来の限界を打破する「ものづくり」の確立が急務である。医薬、電子材料等の高機能物質生産は少資源日本が世界に誇れる数少ない産業分野で、世界をリードし続けるには、他の追随を許さない独創性が必要である。

窒素、酸素等ヘテロ元素を含む3原子化学種 1,3-双極子(一般式 $X=Y^+-Z^- \leftrightarrow X^+-Y-Z^-$)は、その協奏的[3+2]付加環化が信頼性の高い複素5員環合成法ではあるが、複素5員環以外への適用には限界があった。分子構築では、陽性原子と陰性原子間の結合生成は基盤的手法であり、分子内に両性とも備えた1,3-双極子を利用して1,4-双極子を始めた多様な高次双極性化学種をフラスコ中でオンデマンド調製できれば、分子構築において多様な選択肢を提供できるが、従来、双極性化学種を系統的に創生するアプローチはなかった。本研究では、1,3-双極子とは全く異なる化学種として分類されていたカルベンおよびイリドなどのカルベン型化学種との融合による異種相乗効果に着目し、1,3-双極子を原料とする高次双極性化学種創生に挑むものであり、有機化学における1,3-双極子を、高次双極性化学種へと発展的に拡大する可能性を秘めた意欲的研究である。また、創生した高次双極性化学種を活用する多様な分子変換プロセスを開発し、持続的発展型社会におけるモノづくりに貢献することを究極の目標とした。

2. 研究の目的

本研究では、1,3-双極子を原料とし、異なる機能をもつカルベンまたはカルベン型化学種との融合による協働・重奏化により高次双極性化学種を創生する分子技術を確立し、その化学種を活用する多様な革新的分子変換プロセスの開発を目的とした。従来、高次双極性化学種を意図して創生し活用するという試みは行われていない点で、学術的にオリジナルである。

カルベンは6電子しか価電子を持たない電子不足化学種であるが求核性および求電子性を備えた1,1-双極子とみなすことができ、付加および挿入などの特徴的な反応性を示し、工業的にも利用されている。従来、1,3-双極子とカルベンは全く異なる化学種として分類され、独自の反応体系を形成していた。1,3-双極子へのカルベンの付加により、原理的に1,4-双極子のように高次化が可能であること、また、挿入を組み込むことができれば、多様な高次双極性化学種創生が可能と考えた。

3. 研究の方法

1,3-双極子として、ニトロソ、アゾメチンイミンなどを中心に、カルベン型化学種として硫黄イリド、ジアゾ化合物、イソシアニドを選び、高次双極性化学種創生を目指した。具体的には、1) 1,3-双極子とジアゾ化合物との融合、2) 1,3-双極子と硫黄イリドとの融合、3) 1,3-双極子とイソシアニドとの融合を検討した。

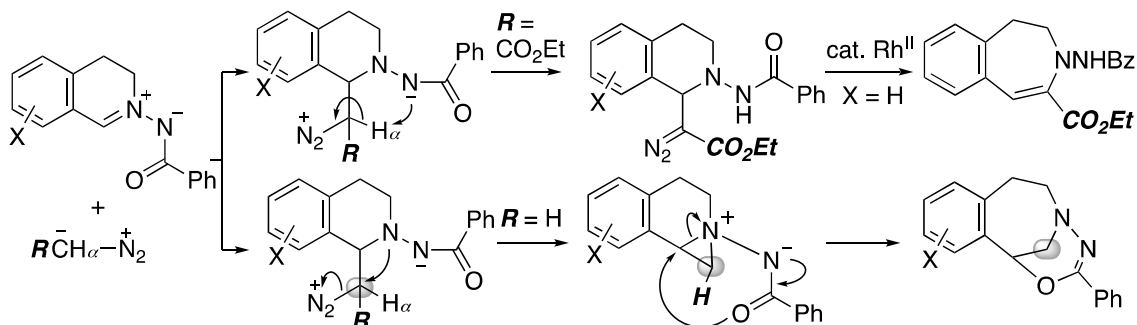
4. 研究成果

1) 1,3-双極子とジアゾ化合物との融合

1,4-双極子型活性種の発生を目指して、1,3-双極子としてイソキノリン骨格を有する *N'*-アシル-*C,N*-環状アゾメチンイリドを用い、窒素イリドであるジアゾ酢酸エチルとの反応を試みた。その結果、(α -ジアゾ)酢酸部位が α 位に置換されたイソキノリン誘導体が予期せず得られた。この反応では、ジアゾ酢酸エチルが付加したのち、ジアゾ基の α 位の酸性度が高いために、窒素アニオンによる分子内脱プロトン化が進行したものと考えられる。そこで、同じ *N'*-アシル-*C,N*-環状アゾメチンイリドにジアゾメタン ($R=H$) を作用させたところ、環拡大反応が進行し、ベンズアゼピン環が得られることを明らかにした。この反応は、ジアゾメタンが付加した1,4-双極子等価体の閉環によりアジリジニウム塩が生成し、アシル酸素による開環が進行したものと考えられる。しかしこの反応では爆発性が高く有毒なジアゾメタンを使用する必要がある。そこで、爆発性および毒性ともにより低く市販のトリメチルシリルジアゾメタンの活用を試みたところ、メタノール存在下において、同様の環拡大反応が進行することを明らかにできた。反応系内において、トリメチルシリルジアゾメタンとメタノールからジアゾメタンが発生していると考えられる。

置換基の異なる *N'*-アシル-*C,N*-環状アゾメチンイリドにおいても、ジアゾ酢酸エチルとトリメチルシリルジアゾメタンを使い分けによる異なる複素環の生成が実現されることを確認することができた。また、前者の反応生成物は、ロジウム触媒を作用させることによりベンズアゼピン環に変換できることも確認した。

後者は、形式的にはあるが、1,3-双極子であるアゾメチンイミンの炭素-窒素結合にジアゾメタン由来のメチレンが挿入したことになり、1,3-双極子とカルベン型反応剤との融合が実現できたものと考えられる。

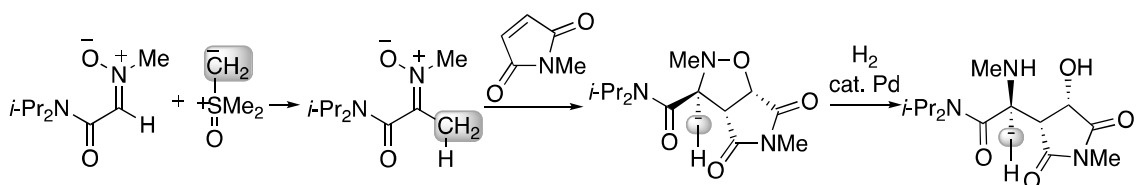


この反応において、ジアゾメタンが付加した1,4-双極子等価体に対し、例えば第3の求核試薬が反応することができれば、1,4-双極子の新たな化学の開拓が可能になると考えられる。実際にシリルエノールエーテルやシリルシアニドなどを共存させて反応を試みたが、1,4-双極子の補足は実現できなかった。この補足を実現することができれば、本研究知見の有用性が一層増すものと考えられる。

2) 1,3-双極子と硫黄イリドとの融合

基質としてグリオキシル酸アミド由来の活性ニトロソを用いることにより、中間体として生成するアジリジニウム塩の単離が可能ではないかと期待し、メチレン型硫黄イリドとの反応を行なった。この場合、一炭素増炭したピルピン酸アミド型ニトロソが予期せず得られた。アミド部位の必然性を確認するために、アミド部位をエステルやケトンに置換えたニトロソを用いて反応を試みたところ、同様に増炭素したニトロソが生成することも確認でき、少なくともカルボニル部位がニトロソの隣にあれば、この転位型増炭反応が一般的に進行することを明らかにすることができた。得られた生成物は再びニトロソであることから、求1,3-双極子剤とのワンポット反応を試みたところ、付加環化反応が進行した。さらに、生成物の窒素酸素結合を還元的に開裂することにより、4級炭素を有するアミノ酸誘導体を得ることができた。この反応では、通常合成が困難なケトン由来のニトロソをアルデヒド由来のニトロソから調製できる特徴を有している。この反応では、ニトロソ炭素に求核付加し、ヒドリド転位が起こって増炭反応が進行したと考えられるが、¹³C NMRによる反応追跡を行った結果、エナミン経由の反応機構も否定できないことも明らかとなった。

本反応においては、形式的にはあるが、1,3-双極子であるニトロソの炭素-水素結合への硫黄イリド由来のメチレンが挿入し、より高次の1,3-双極子への変換が実現できたものと考えられる。



3) 1,3-双極子とイソシアニドとの融合

1,3-双極子としてイソキノリン骨格を有するニトロソと、カルベンであるイソシアニドの付加により1,4-双極子の発生が可能である。今回、ルイス酸性を有するケイ素化合物、特にトリメチルシリルアセタートが付加促進剤として有効であることを明らかにした。生成物は、1,4-双極子等価体であるニトリリウム中間体にアセタートが付加後変換したイミノカルボン酸アミドであった。本反応はインドール骨格を有するニトロソとイソシアニドを用いることにより生理活性化合物合成に応用できることを明らかにした。アセタートに代わる炭素求核試薬を用いることができれば、更なる分子変換への展開が期待できる。

以上、本研究において、1,3-双極子を原料とする高次双極性化学種創生に基づく分子変換プロセスの開発を目的に、様々な1,3-双極子とカルベン型反応剤との組合せを検討し、付加、挿入などカルベンとのシナジーを取り込んだ高次双極性化学種創生の発生を実現でき、1,3-双極子の有機化学的価値を高めることができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5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 Sakurai Takanobu, Yano Tohru, Suga Takuya, Soeta Takahiro, Ukaji Yutaka	4. 巻 95
2. 論文標題 Formal Methylene Insertion into the C-H Bond of α -Carbonyl Aldonitrones with Dimethylsulfoxonium Methylide	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 1518 ~ 1520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20220212	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 Wei Qi, Ii Hiromi, Suga Takuya, Soeta Takahiro, Maeda Hajime, Ukaji Yutaka	4. 巻 51
2. 論文標題 Hydroxy Group-directed Diastereoselective Paterno-Buchi Reaction between Arylglyoxylates and Furfuryl Alcohols	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1143 ~ 1145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.220437	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 Ohno Haruki, Takahashi Ryosuke, Suga Takuya, Soeta Takahiro, Ukaji Yutaka	4. 巻 21
2. 論文標題 Divergent transformation of C,N-cyclic-N'-acyl azomethine imines by reaction with diazo compounds	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 7891 ~ 7894
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D30B01165H	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 Ukaji Yutaka, Sato Yu, Ukei Takahiro, Tsugeno Hiromasa, Suga Takuya, Soeta Takahiro	4. 巻 55
2. 論文標題 Asymmetric Hetero Diels-Alder Reaction of 4-Phenyl-1,2,4-triazole-3,5-dione with 2,4-Dienyl Carboxylic Acids	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 3342 ~ 3348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-2131-0116	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 Soeta Takahiro, Yao Siming, Sugiyama Hirokazu, Ukaji Yutaka	4. 巻 22
2. 論文標題 Silylacetate-promoted addition reaction of isocyanides to nitrones: effective synthesis of C(1)-carboxamide derivatives	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 1619 ~ 1623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D30B01777J	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22件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 櫻井 崇敦・矢野 亮・菅 拓也・添田 貴宏・宇梶 裕
2. 発表標題 ニトロソと硫黄イリドによる新規分子変換反応の開発
3. 学会等名 2021年度有機合成化学北陸セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金田光太・畑中雄一・添田貴宏・宇梶 裕
2. 発表標題 含窒素複素環カルベン触媒を用いたジオールの化学選択的モノアシル化反応の開発
3. 学会等名 2021年度有機合成化学北陸セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白川樹里・関澤 遼・添田貴宏・宇梶 裕
2. 発表標題 15E-anti立体固定型フィトクロム発色団の効率的合成
3. 学会等名 2021年度有機合成化学北陸セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 魏 琦・井伊宏美・菅 拓也・添田貴宏・宇梶 裕
2. 発表標題 Hydroxy Group Directed Paterno-Buchi Reaction of Arylglyoxylates
3. 学会等名 2021年度有機合成化学北陸セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 K. Kaneta, Y. Hatanaka, T. Soeta, Y. Ukaji
2. 発表標題 N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Chemoselective Monoacylation of 1,n-Linear Diols
3. 学会等名 The 2nd Irkutsk and Kanazawa University Chemistry Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宇梶 裕
2. 発表標題 光受容機能解明を目指したフィトクロム発色団の合成
3. 学会等名 第42回有機合成若手セミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宇梶 裕
2. 発表標題 1,3-双極子を活かした複素環合成
3. 学会等名 日本プロセス化学会2022サマーシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Y. Ukaji
2. 発表標題 Synthesis of Heterocycles Utilizing 1,3-Dipoles
3. 学会等名 Dalian-Kanazawa Joint Symposium on Material Chemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山下 将・金田光太・井田朋智・添田貴宏・宇梶 裕
2. 発表標題 含窒素複素環カルベン(NHC)触媒を活用するメソジールの触媒的不斉非対称化反応の開発
3. 学会等名 2023年度有機合成化学北陸セミナー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 魏 琦・井伊宏美・菅 拓也・添田貴宏・宇梶 裕
2. 発表標題 Hydroxy Group-Directed Diastereoselective Paterno-Buchi Reaction of Allylic Alcohols
3. 学会等名 2023年度有機合成化学北陸セミナー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 姚 思銘・添田貴宏・宇梶 裕
2. 発表標題 TMSOAcを用いたイソシアニドのニトロロンへの付加反応の開発
3. 学会等名 2023年度有機合成化学北陸セミナー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山下 将, 金田 光太, 井田 朋智, 添田 貴宏, 宇梶 裕
2. 発表標題 含窒素複素環カルベン触媒(NHC)を活用するメソジールの触媒的不斉非対称化反応の開発
3. 学会等名 2023年度日本化学会北陸地区講演会と研究発表会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 魏 琦, 井伊 宏美, 菅 拓也, 添田 貴宏, 宇梶 裕
2. 発表標題 Hydroxyl Group-Directed Stereoselective Paterno-Buchi Reaction of Allylic Alcohols
3. 学会等名 2023年度日本化学会北陸地区講演会と研究発表会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 姚 思銘, 添田 貴宏, 宇梶 裕
2. 発表標題 TMSOAcを用いたイソシアニドのニトロロンへの付加反応の開発
3. 学会等名 2023年度日本化学会北陸地区講演会と研究発表会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 T. Tsuchida, H. Araya, T. Soeta, Y. Hirose, M. Mishima, Y. Ukaji
2. 発表標題 Total Synthesis of Regioselectively 15N-Labeled Tetrapyrrole Chromophores
3. 学会等名 15th International Conference on Tetrapyrrole Photoreceptors in Photosynthetic Organisms (ICTPP02023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山下 将・金田光太・井田朋智・添田貴宏・宇梶 裕
2. 発表標題 含窒素複素環カルベン触媒を活用するメソジオール触媒的不斉非対称化反応の開発
3. 学会等名 第52回複素環討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 請井高太・佐藤 優・告野熙政・菅 拓也・添田 貴宏・宇梶 裕
2. 発表標題 1,2,4-トリアゾリン-3,5-ジオンを用いた不斉ヘテロDiels-Alder反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大野晴貴・高橋 良輔・菅 拓也・添田 貴宏・宇梶 裕
2. 発表標題 ジアゾ化合物によるC,N-環状アゾメチンイミンの分子変換反応
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Y. Ukaji
2. 発表標題 New Synthetic Methods by Synergy of 1,3-Dipoles and Carbenes
3. 学会等名 The 2nd International Conference on Maritime Education (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 荒谷英寿・土田竜也・添田貴宏・広瀬 侑・三島正規・宇梶 裕
2. 発表標題 位置選択的に15Nラベル化されたテトラピロール発色団の全合成研究
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 前川優弥・菅 拓也・添田貴宏・宇梶 裕
2. 発表標題 ルイス酸活性化によるニトロソ化合物からのニトロ合成
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 岩本 遼・菅 拓也・添田貴宏・宇梶 裕
2. 発表標題 ニトリルオキシドとジアゾ化合物の反応による複素環合成
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会
4. 発表年 2024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
---------	---------