

令和 6 年 5 月 7 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06466

研究課題名(和文) 脱芳香族的Diels-Alder反応を基軸とする未踏分子変換法の開発

研究課題名(英文) Development of unexplored molecular transformations based on dearomative Diels-Alder reactions

研究代表者

沖津 貴志 (Okitsu, Takashi)

富山大学・学術研究部薬学・和漢系・准教授

研究者番号：50441209

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)：Diels-Alder反応は、ジエンと求ジエン体との環化付加により六員環化合物を与える反応であり、有機合成化学上最も重要な反応に位置づけられる。しかし芳香環をジエンとするDiels-Alder反応は、その安定な芳香族性を壊す反応であるため一般に難しい。今回、芳香環をジエンとして直接利用するアルキンとの脱芳香族的Diels-Alder反応を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

芳香環をジエンとして直接利用する脱芳香族的Diels-Alder反応は、多環式化合物を合成する上で魅力的な手法である。しかし、芳香環が有する高い芳香族安定化エネルギーを乗り越える脱芳香族的反応は一般的に難しいため、ジエンとして利用可能な芳香環は高反応性のものに限られる。今回、チオフェン、フラン、メトキシナフタレンを芳香環のジエンとするアルキンとの脱芳香族的Diels-Alder反応を開発することに成功した。

研究成果の概要(英文)：Diels-Alder reaction, the cycloaddition of diene with dienophile leading to six-membered ring, is recognized as one of the most important reaction in synthetic organic chemistry. In this project, we developed dearomative Diels-Alder reactions of arenes as dienes with alkynes as dienophiles.

研究分野：有機合成化学

キーワード：Diels-Alder反応 脱芳香族化 アルキン チオフェン フラン ナフタレン

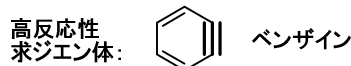
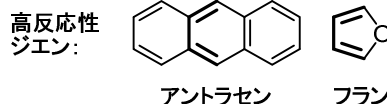
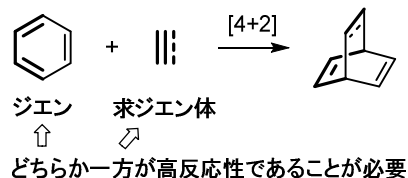
科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

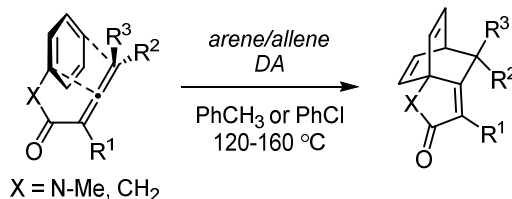
Diels-Alder (以下 DA) 反応は、ジエン (4 π 成分) と求ジエン体 (2 π 成分) との [4+2] 環化付加によりシクロヘキセンを与える反応であり、有機合成化学上最も重要な反応に位置づけられる。中でも、ベンゼン環のような芳香環をジエンとして直接利用する DA 反応は、安定な芳香族性を崩すことができる「脱芳香族的」な反応であることに加え、ピシクロ[2.2.2]オクタン骨格を有する架橋多環式化合物へと誘導できる魅力的な分子骨格構築法であり、古くから研究されている (Scheme 1)。しかし、その芳香族性を崩すためには厳しい反応条件が必要であることや環化付加体が低収率でしか得られない等の問題点がある。このため、DA 反応のジエンに利用できる芳香環は、高反応性のアントラセンやフランなどに限られる。また、低反応性の芳香環をジエンとして用いる DA 反応には、高反応性のベンザインを求ジエン体に用いなければならないという制限がある。分子内反応の場合では、反応性が高くない芳香環 (ナフタレンやチオフェンなど) と低反応性アルキンとの組み合わせでも DA 反応は進行するが、収率が低い、基質適用範囲が狭い、過酷な条件 (高温高压) を要する等の問題点があり、報告例も少ない。

Scheme 1. 脱芳香族的 DA 反応



Himbert らは、低反応性のベンゼン環とアレンとの分子内 DA 反応が加熱により首尾よく進行することを報告し (Himbert 環化付加, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 620)、Houk と Vanderwal らにより本反応が協奏的に進行することが実験的・計算科学的に証明された (*J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7339, Scheme 2)。このように、**低反応性の芳香環をジエンとして直接利用し、不活性な求ジエン体と加熱のみで進行する DA 反応は、特殊な基質の活性化や特別な反応場を必要とせず中性条件下で行える最も理想的な環化付加反応**と言えるが、Himbert 環化付加に追従する DA 反応はいまだ報告されておらず、この分野のブレークスルーが待たれている。

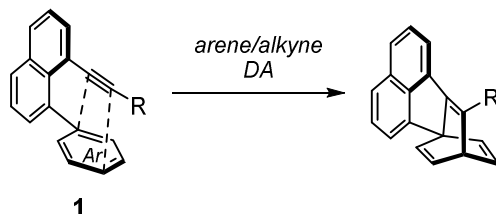
Scheme 2. ベンゼン環をジエンとして直接利用する DA 反応: Himbert 環化付加



2. 研究の目的

今回申請者は、芳香環をジエンとして直接利用するアルキンとの脱芳香族的 DA 反応を開発することを目的とした。特に、ナフタレンのペリ位に芳香環とアルキンが置換した基質 **1** は、両者が効果的に接近できるために脱芳香族的分子内 DA 反応が実現可能と考え、本反応に適用可能な芳香環の種類を明らかにすることを目的とした (Scheme 3)。

Scheme 3. 芳香環とアルキンとの脱芳香族的 DA 反応



3. 研究の方法

ジエンに用いる芳香環として、(1) チオフェン、(2) フラン、(3) メトキシナフタレンの 3 種について検討した。

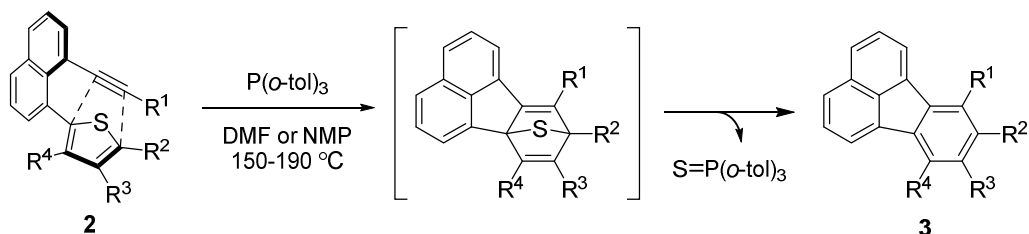
4. 研究成果

(1) チオフェンとアルキンとの脱芳香族的 DA 反応

ヘテロ芳香環のなかでも含硫黄芳香環であるチオフェンは芳香族性が高いため、脱芳香族的 DA 反応に対する反応性は低い。またチオフェンとアルキンとの脱芳香族的 DA 反応では脱硫反応を伴ってベンゼン誘導体を与えることが知られているが、基質一般性に乏しいことが知られている。申請者は、ナフタレンのペリ位にチオフェンとアルキンを組み込んだ基質 **2** の脱芳香族的 DA 反応について検討した結果、DA 反応と脱硫反応が連続的に進行し、有機発光材料として利用価値のあるフルオランテン **3** が得られることを見出した (*Chem. Asian J.* **2024**, *19*, e202301031; Scheme 4)。本反応では脱硫に伴って生じる硫黄が副反応を引き起こすことが問題となったが、トリ(*o*-トリル)ホスフィンを出発剤として添加すると副反応を抑制でき、望みの反応生成物であるフルオランテン **3** を高収率で与えた。アルキンに電子求引性基のような活性化基が置換した場合には DMF 中 150 °C で、アリール基が置換した場合には NMP 中 190 °C で処理

することで反応が進行した。また、チオフェンとアルキンをつなぐテザー部位はナフタレンであることが本反応の進行に必須であり、その他のテザーでは DA 反応が進行しないことも比較実験により明らかにした。

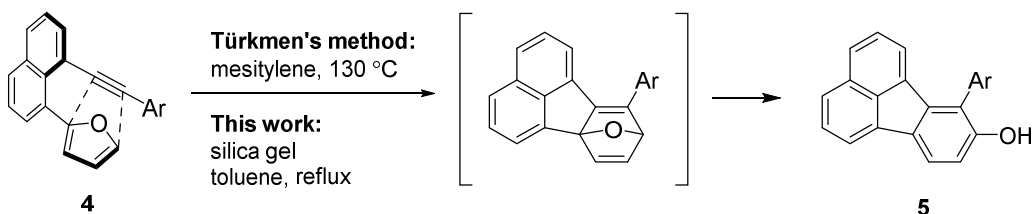
Scheme 4. チオフェンとアルキンとの脱芳香族的 DA 反応



(2) フランとアルキンとの脱芳香族的 DA 反応

Türkmen らは、芳香族性が低いフランとアルキンがナフタレンテザーで連結した化合物 4 の分子内 DA 反応 / 開環反応を開発しているが、アルキンの置換基がアリール基の場合では生成物である 8-ヒドロキシフルオランテン 5 は 130 °C に加熱しても中程度の収率しか得られないことを報告している (*J. Org. Chem.* 2022, 87, 6336: Scheme 5)。申請者は、アリール基が置換したアルキン 4 をシリカゲル存在下トルエン中加熱還流すると、脱芳香族的 DA 反応 / 開環反応が首尾よく進行して 5 が高収率で得られることを見出した。本法は、上記 (1) のフルオランテン合成法を補完する反応と言える。

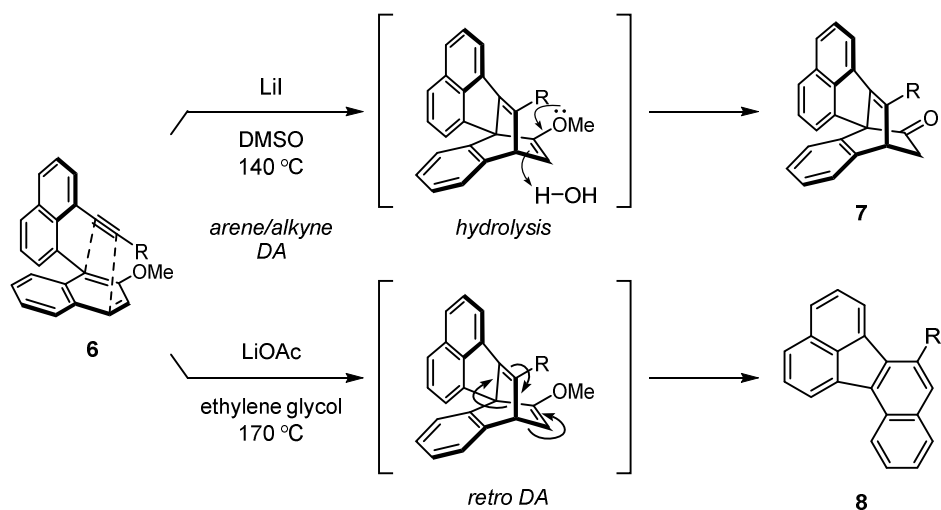
Scheme 5. フランとアルキンとの脱芳香族的 DA 反応



(3) メトキシナフタレンとアルキンとの脱芳香族的 DA 反応

ナフタレンをジエンとする脱芳香族的 DA 反応は、ナフタレンの低反応性のため難しく、報告例が限られている。申請者は、ナフタレンよりも反応性が高く、かつ DA 反応生成物の官能基化が容易となるように、酸素官能基を導入した「メトキシナフタレン」を DA 反応のジエンとする DA 前駆体 6 を設計し、この脱芳香族的 DA 反応について検討した (Scheme 6)。その結果、基質 6 をヨウ化リチウム存在下 DMSO 中 140 °C で処理すると、DA 反応と加水分解がタンデム型で進行し、六環性架橋化合物 7 を高収率で与えることを見出した。また、基質 6 を酢酸リチウム存在下エチレングリコール中 170 °C で処理すると、DA 反応と逆 DA 反応が連続的に進行し、ベンゾ[*g*]フルオランテン 7 が選択的に得られることも明らかにした (日本薬学会第 143 年会、27F2-am06、2023 年 3 月)。メトキシナフタレンをジエンとして直接利用する脱芳香族的 DA 反応はこれが初めての例である。本法では、アルキンの置換基としてアルキル基やアリール基が適用可能であったことから、アルキンの活性化は必要としないことを確認できた。反応条件を変えることで同一の基質 6 から生成物 7 と 8 を作り分けできる点において、本 DA 反応は合成的にも価値が高い。

Scheme 6. メトキシナフタレンとアルキンとの脱芳香族的 DA 反応



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8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 Okitsu Takashi, Itoh Maho, Inui Ayaka, Muta Emiko, Nakamoto Ryota, Adachi Yuta, Wada Akimori, Hatano Manabu	4. 巻 11
2. 論文標題 Rapid Synthesis of Polycyclic Aromatic Compounds by Iodocyclization of Ynamides	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 e202200275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.202200275	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 Arikawa Sui, Sugimoto Teppei, Okitsu Takashi, Wada Akimori, Katayama Kota, Kandori Hideki, Kawamura Izuru	4. 巻 20
2. 論文標題 Solid-state NMR for the characterization of retinal chromophore and Schiff base in TAT rhodopsin embedded in membranes under weakly acidic conditions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biophysics and Physicobiology	6. 最初と最後の頁 e201017
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2142/biophysico.bppb-v20.s017	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 Suzuki Shibuki, Kumagai Sari, Nagashima Toshio, Yamazaki Toshio, Okitsu Takashi, Wada Akimori, Naito Akira, Katayama Kota, Inoue Keiichi, Kandori Hideki, Kawamura Izuru	4. 巻 296
2. 論文標題 Characterization of retinal chromophore and protonated Schiff base in Thermoplasmatales archaeon heliorhodopsin using solid-state NMR spectroscopy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biophysical Chemistry	6. 最初と最後の頁 106991
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bpc.2023.106991	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 Okitsu Takashi	4. 巻 81
2. 論文標題 Cationic Iodine(I)-Mediated Electrophilic Cyclization of Alkynes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 787 ~ 797
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaiishi.81.787	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 Okitsu Takashi, Shinohara Yoshiki, Luo Haoran, Hatano Manabu, Yakura Takayuki	4. 巻 19
2. 論文標題 Dearomative Intramolecular Diels-Alder/Sulfur Extrusion Reaction of Thiophenes with Alkynes Using peri-Substituted Naphthalene as a Tether	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Chemistry - An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 e202301031
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.202301031	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 Perumalla Hema Naga Lakshmi, Fujiwara Tomoya, Okada Maki, Asakubo Kanna, Okitsu Takashi, Kasama Kengo, Nambu Hisanori, Yakura Takayuki	4. 巻 72
2. 論文標題 Efficient and Environmentally Benign Oxidative Cleavage of Pyrrolidine-2-methanols to Lactams Using 2-Iodobenzamide as a Catalyst and Oxone	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 75 ~ 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c23-00742	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 Okitsu Takashi, Yoshikawa Takeshi, Morohashi Mai, Aoki Kokoro, Yakura Takayuki, Sakata Ken, Hatano Manabu	4. 巻 26
2. 論文標題 Boron Trifluoride-Mediated Domino Dehydration/Electrophilic Cyclization of Silylalkynols Leading to 2,3-Fused Tricyclic Benzofulvenes	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 1652 ~ 1656
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.4c00123	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 Yakura Takayuki, Fujiwara Tomoya, Asakubo Kanna, Perumalla Hema Naga Lakshmi, Uzu Mitsuha, Okitsu Takashi, Kasama Kengo, Nambu Hisanori	4. 巻 72
2. 論文標題 8-Iodoisoquinolinone, a Conformationally Rigid Highly Reactive 2-Iodobenzamide Catalyst for the Oxidation of Alcohols by Hypervalent Iodine	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 234 ~ 239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c23-00887	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10件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 沖津貴志、大坪瑤子、上村ちあき、波多野学
2. 発表標題 チオフェンとアルキンとの分子内Diels-Alder反応
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥出南菜、沖津貴志、笠間建吾、矢倉隆之
2. 発表標題 2-ヨードベンズアミドおよびOxoneを用いる1,2-ジオール類の環境調和型触媒的酸化開裂反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会北陸支部第134例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 沖津貴志、吉川武司、坂田健、矢倉隆之、波多野学
2. 発表標題 シリルアルキノールのタンデム型脱水 - 環化反応
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 沖津貴志、羅浩然、篠原義樹、矢倉隆之
2. 発表標題 メトキシナフタレンとアルキンとの脱芳香族的分子内Diels-Alder反応
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 青木心呂, 篠木政孝, 平田修都, 吉川武司, 坂田健, 沖津貴志, 矢倉隆之, 波多野学
2. 発表標題 シリルアルキノールのタンデム型脱水-環化反応に関する量子化学的検討
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 沖津貴志
2. 発表標題 一価のカチオン性ヨウ素反応剤を用いるアルキンの求電子的環化反応
3. 学会等名 令和5年度トメックス第21回研究会(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 沖津貴志, 南原諒子, 上松万寿実, 和田昭盛, 林琴葉, 矢倉隆之
2. 発表標題 脱芳香族的ヨード環化反応によるスピロ炭素環の合成
3. 学会等名 第26回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 麻窪菜名, 宇津三葉, Hema Naga Lakshmi Perumalla, 藤原朋也, 南部寿則, 沖津貴志, 笠間建吾, 矢倉隆之
2. 発表標題 配座固定型2-ヨードベンズアミド触媒, 8-ヨードイソキノリノンの創製とその反応性
3. 学会等名 第52回複素環化学討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 沖津貴志、斎藤ひかる、矢倉隆之
2. 発表標題 脱芳香族的ヨード環化/Diels-Alder反応による多環式ピロリジン骨格の構築
3. 学会等名 第52回複素環化学討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 沖津 貴志、篠原 義樹、羅 浩然、波多野 学、矢倉 隆之
2. 発表標題 チオフェンとアルキンとの脱芳香族的分子内Diels-Alder/脱硫反応
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

富山大学薬学部 分子合成化学研究室HP http://www.pha.u-toyama.ac.jp/sboc/index-j.html
--

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