

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：32684

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06484

研究課題名(和文) 遷移金属触媒を利用した2,3-ビスシリルシクロプロパノンの分子変換反応の開発

研究課題名(英文) Molecular Transformations of 2,3-bis(silyl)cyclopropanone by utilizing transition metal catalyst

研究代表者

齋藤 望 (Saito, Nozomi)

明治薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：80349258

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：当該研究は未だ報告例が2例しかない、2,3-ビス(トリメチルシリル)シクロプロパノンの反応性検証と合成的有用性の探索に関するものであり、研究期間全体を通して主に遷移金属触媒を利用した変換反応を検討してきた。その結果、0価ニッケル触媒による1,6-ジインとの[3+2+2]環化付加反応を開発することに成功した。また、本反応では当初予想していた化合物とトリメチルシリル基の位置がことなる生成物が得られた。その反応機構をDFT計算を行って考察ところ、1,7-シグマトロピー転位様の反応が進行し、トリメチルシリル基が1,7-転位していることを新たに見出すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有機合成化学において新たな合成素子を発見・創出することは、重要な研究課題の1つである。そのような観点から代表者は、未だに2報しか報告例のない2,3-ビスシリルシクロプロパノンの潜在的有用性を明らかにすべく検討を行った。その結果、特にニッケル触媒を用いることで1,6-ジインとの[3+2+2]環化付加反応が進行すること、そして前例の無いケイ素原子の1,7-シグマトロピー転位が起こることを見出したことは有機化学の学問領域に新知見を与えるものである。また多官能性アズレン誘導体を効率的に合成できるようになったことは、創薬化学を基盤とする医薬品創出に新たな手法を提供することに繋がるため社会的意義も大きい。

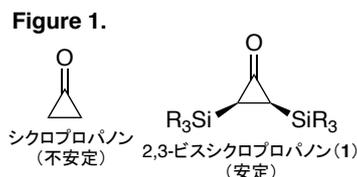
研究成果の概要(英文)：This research focused on the reactivity assessment and synthetic utility exploration of 2,3-bis(trimethylsilyl)cyclopropanone, which has only been reported twice to date. Throughout the study period, we primarily investigated transformation reactions utilizing transition metal catalysts. As a result, we successfully developed a [3+2+2] cycloaddition reaction with 1,6-diyne using a zero-valent nickel catalyst. Interestingly, the products obtained differed from the initially anticipated compounds in terms of the position of the trimethylsilyl group. Through DFT calculations, we elucidated that a 1,7-sigmatropic shift-like reaction occurs, leading to the observed 1,7-rearrangement of the trimethylsilyl group.

研究分野：有機合成化学

キーワード：シクロプロパノン アルキン ジイン 環化付加反応 アズレン誘導体 シグマトロピー転位 ニッケル ホスフィン配位子

1. 研究開始当初の背景

有機合成化学において新しい合成法の開発研究は重要な課題だが、新たな合成素子を発見・創出することもまた進めなければならない研究課題といえる。その合成素子の一つとして、歪んだ環構造を有する化合物は反応性に富むことから非常に有用であることは論を待たない。そのような化合物として、シクロプロパノンも魅力的なビルディングブロックと言えるが、光や熱に不安定でピラジカルやオキシアシル中間体を経て分解したり、多量化するため取扱いにくく、有機合成への利用に関する研究は殆どない。それに対し、2,3-ビスシリルシクロプロパノン (**1**) は非常に安定な化合物であり、新たな合成素子として期待される (図 1)。しかし、その有機合成への利用は須田らによる β ラクタム及びフランへの変換のわずか二例のみである。すなわち、2,3-ビスシリルシクロプロパノンは“古くて新しい合成素子”と言え、その反応性を明らかにすることは有機合成化学という学術領域に大きなインパクトを与えることが期待される。



2. 研究の目的

本研究課題は 2,3-ビスシリルシクロプロパノンの潜在的有用性に着目し、それを合成素子とした新規反応の開発研究を通して、有機合成化学を基盤とする創薬研究に貢献することが目的である。ビスシリルシクロプロパノンは、カルボニル基、歪んだ構造に由来する反応性の高い炭素-炭素結合、酸化やクロスカップリングへ利用可能な炭素-ケイ素結合を有している。従って、代表者がこれまで進めてきた遷移金属触媒反応の開発研究で得られた知見を基盤とすれば、本化合物のこれまでにない独創的な分子変換法を開発できると期待した。

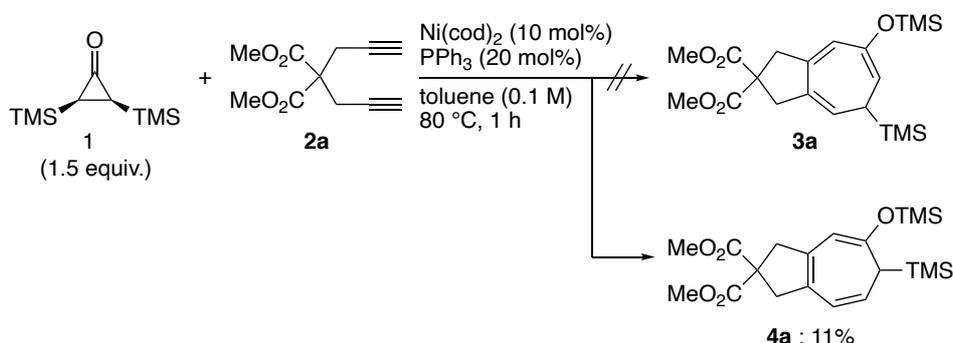
3. 研究の方法

後周期遷移金属触媒存在下で、様々な多重結合性化合物との[n+3]または[m+n+3]環化付加反応が進行するかどうか検討し、特に基質として 1,6-ジエンを用いることにより[2+2+3]環化付加反応が進行することを明らかにした。

4. 研究成果

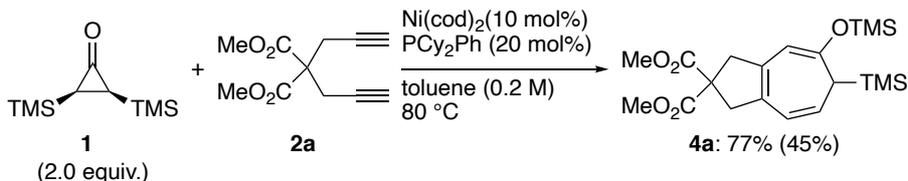
様々な遷移金属錯体を用い単純なアルキンとの分子間[2+2+3]環化付加反応の反応条件を検討したが、目的とする 7 員環生成物は全く得られず、本反応系の実現は困難であることが示唆された。一方、ビスシリルシクロプロパノン **1** と 1,6-ジエン **2** を、Ni(cod)₂ 及び PPh₃ 存在下、トルエン中 80°C で反応させたところ、[2+2+3]環化付加反応が進行し環化成績体が低収率ながら生成することがわかった (スキーム 1)。しかし生成物の構造式を二次元 NMR を含めた各種スペクトルデータから決定したところ、予想していた **3a** ではなく、トリメチルシリル基が転位した **4a** であることが明らかとなった。

Scheme 1



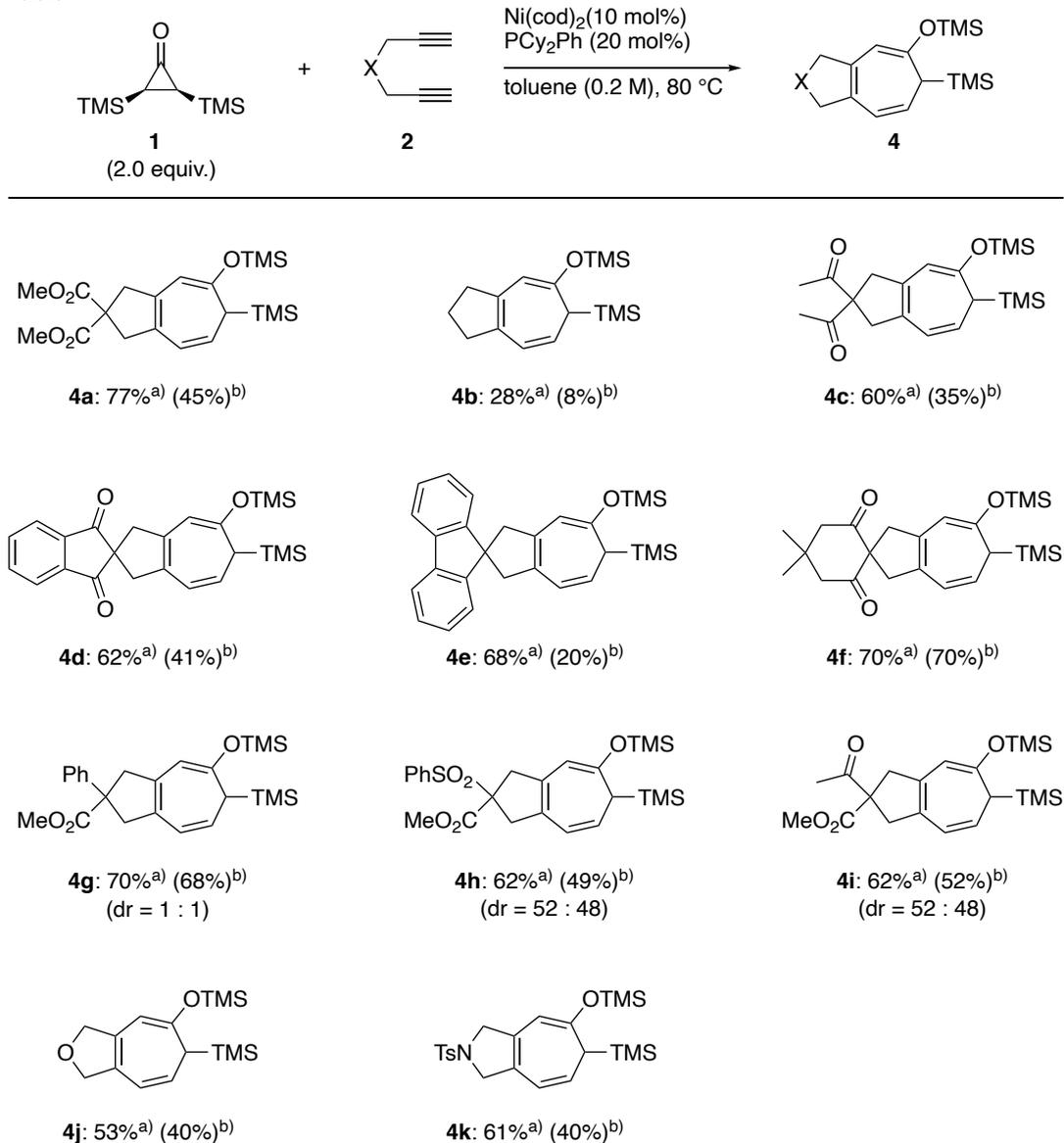
当初想定していた環化成績体ではなかったが、期待した[2+2+3]環化付加反応が進行したので、**4a** の収率の向上を目指し配位子、溶媒、反応温度等を種々検討した。その結果、配位子として PCy₂Ph を用い、80 °C にて **2a** のトルエン溶液に **1** のトルエン用液を 10 分間かけて滴下した後、同温度で 1 時間さらに攪拌したところ、**3a** が 77% の NMR 収率、45% の単離収率で得ることができた (スキーム 2)。

Scheme 2



続いて最適条件下で本反応の適用範囲を探るべく検討した (表 1)。その結果、二つのアルキンを繋ぐリンカー部分の構造が環化成績体の収率に大きく影響すること、また酸素原子や窒素原子を含む複素環の構築にも適用可能であることが明らかになった。

Table 1

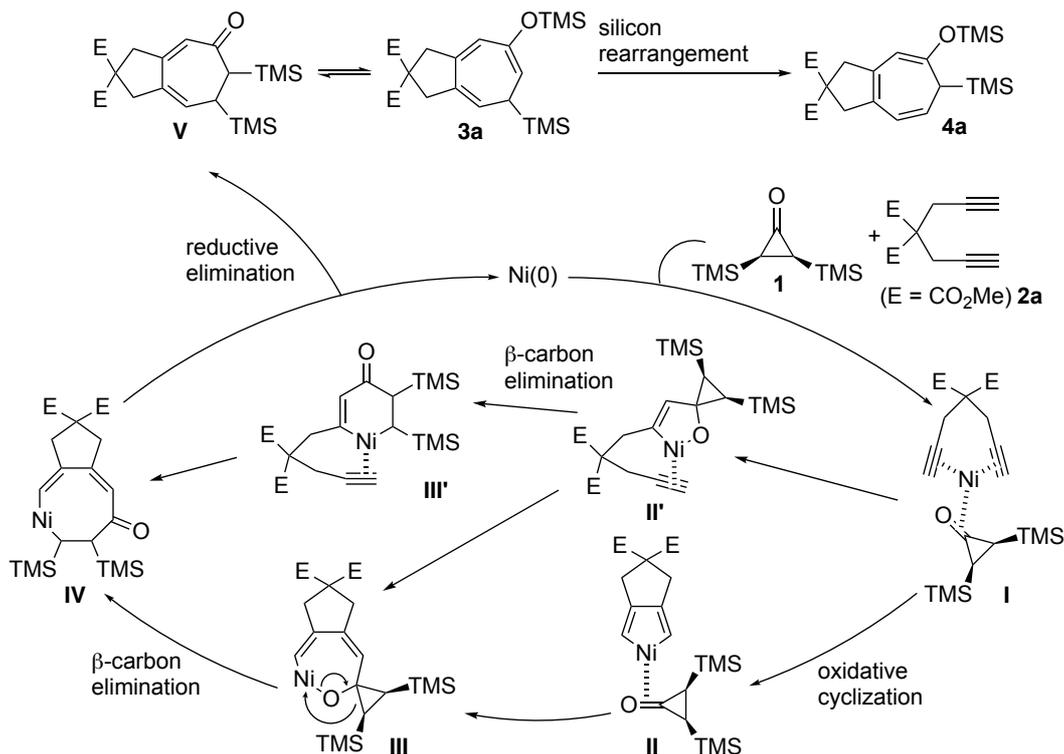


b) Isolated yield.

本反応の反応機構は次のように推測できる (スキーム 3)。まず 0 価のニッケル錯体へのジイン **2a** の酸化的環化付加とカルボニル基の挿入によってオキサニッケラサイクル **III** が形成される。続いて、 β -炭素脱離に伴い 3 員環が開裂することで環拡大した中間体 **IV** が生成したのち、還元的脱離によって α -シリルケトン **V** が構築されるとともに、0 価ニッケルが再生する。また、シクロプロパノン **1** とアルキンからオキサニッケラサイクル **II'** が形成されたのちに **III** へ至る経路や、中間体 **II'** から β -炭素脱離によって **III'** となったのちに分子内のもう一方のアルキンが挿入する経路が考えられる。いずれの経路においても、生じた α -シリルケトン **V** または異性体 **3a** からシ

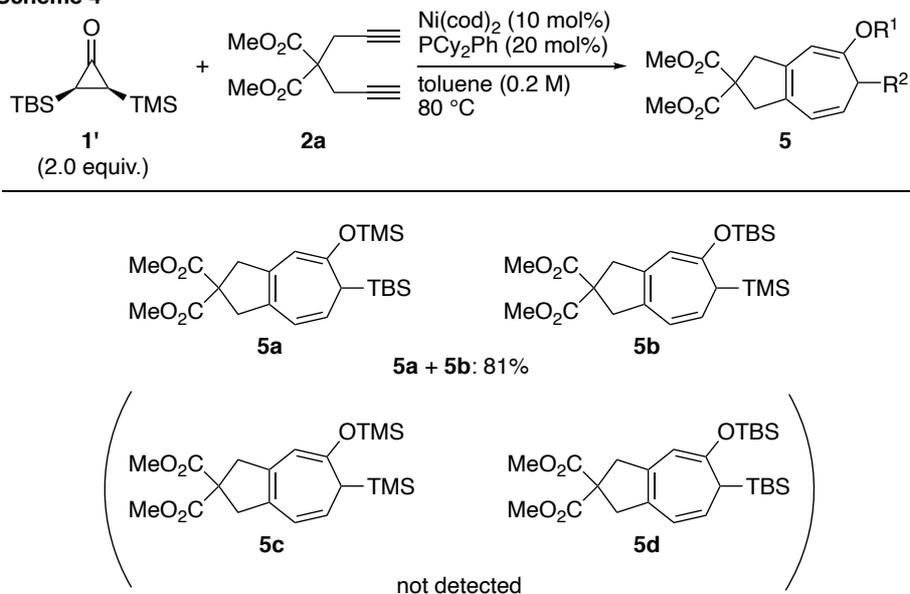
リル基の転位によって生成物 **4a** を与えたと推測される。

Scheme 3

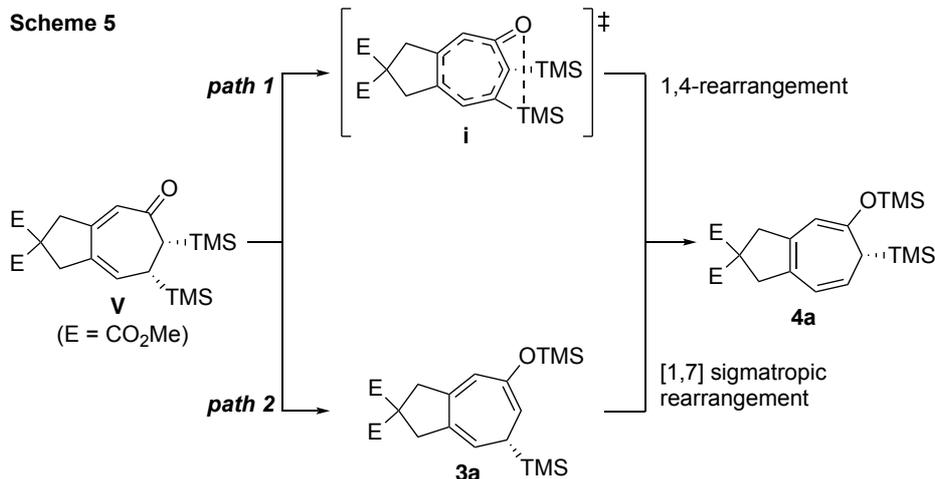


シリル基の転位に関する知見を得るべく TBS 基と TMS 基を持つ非対称なシクロプロパノン **41'** を用いてジエン **55a** との反応を行った (スキーム 4)。その結果、TMS 基と TBS 基を 1 つずつ有する **65a'** と **65b'** が単離困難な混合物として合計 81% の収率で得られ、TMS 基と TBS 基がそれぞれスクランブリングした **65c'** と **65d'** は生成しなかった。この結果はシリル基の転位が分子内で進行していることを示唆している。

Scheme 4

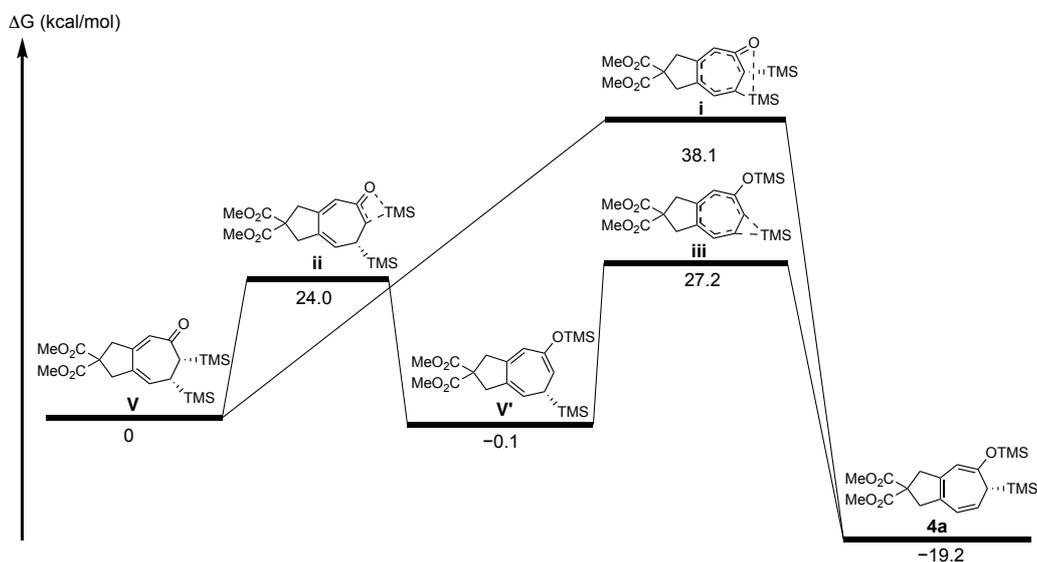


シリル基の転位反応の経路としては次の 2 通りが考えられた (スキーム 5)。1 つ目は、 α -シリルケトン **V** から 1,4-転位によって直接酸素原子へ転位する経路 (*path 1*)、2 つ目は、互変異性化によってシリルエノールエーテル **V'** になった後、シリル基が [1,7]シグマトロピー転位する経路 (*path 2*) である。



そこで、この2種の経路についてDFT計算を行った(図2)。計算ソフトウェアとして Gaussian 16 を使用し、汎関数として M06、基底関数として 6-31+G** を用いて各分子および各遷移状態の構造最適化後に振動解析を行った。その結果、まず α -シリルケトン **V** とシリル基の転位した生成物 **65a** の Gibbs エネルギーを計算したところ、**65a** の方が **V** よりも 19.2 kcal/mol 低いことが判明した。次に、生成物に至る経路を計算した結果、path 1 の α -シリルケトン **V** から遷移状態 **i** を経て 1,4-転位によって生成物 **65a** を与える経路では、38.1 kcal/mol の活性化エネルギーが必要であった。続いて、path 2 で示したシリルエノールエーテル **V'** に異性化した後、[1,7]シグマトロピー転位によって **65a** を与える経路を計算した。その結果、遷移状態 **ii** を経る互変異性化および遷移状態 **iii** を経由するシリル基の[1,7]シグマトロピー転位の活性化エネルギーは、それぞれ 24.0 kcal/mol および 27.3 kcal/mol であった。1,4-転位の場合と比べて[1,7]シグマトロピー転位の反応過程が全体的に低いエネルギーで進行する結果であったため、**V** から **V'** を経てシリル基の[1,7]シグマトロピー転位が起こり、**4a** へ至った可能性が示唆された。シリル基の [1,7]シグマトロピー転位はこれまで知られておらず、本結果は有機化学の領域に新知見を与えるものである。

Figure 2



現在、引き続きビスシリルシクロプロパノンの反応性の更なる検証を行っている。

<引用文献>

1. N. J. Turro *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3672.
2. a) E. N. Fedorenko *et al.*, *Zh. Obsh. Khim* **1986**, *56*, 2431; b) G. S. Zaitseva *et al.*, *Zh. Obsh. Khim* **1990**, *60*, 1073.
3. a) K. Suda *et al.* *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1993**, 1553, b) K. Suda *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3399.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Matsukuma Kakeru, Tayu Masanori, Yashiro Yuriko, Yamaguchi Tomohisa, Ohrui Sayaka, Saito Nozomi	4. 巻 71
2. 論文標題 A Photoredox/Sulfide Dual Catalysis System That Uses Sulfide Radical Cations to Promote Alkene Chlorotrifluoromethylation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 695 ~ 700
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c23-00323	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 Kagami Kentaro, Liang Xueying, Ishibashi Nanako, Ohrui Sayaka, Tayu Masanori, Saito Nozomi	4. 巻 59
2. 論文標題 Synthesis of <i>N</i> -(acyloxy)- <i>N</i> -alkynylamides via generation of “C ₂ ” from hypervalent alkynyliodane and a weak base	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 8274 ~ 8277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d3cc01403g	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14件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松隈翔路、田湯正法、屋代百合子、大類 彩・齋藤 望
2. 発表標題 ルテニウム触媒とスルフィド触媒の協働触媒系によるアルケンのクロロトリフルオロメチル化反応
3. 学会等名 第68回有機金属化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊隆太、新島裕樹、黒沢匡貴、田湯正法、大類 彩、齋藤 望
2. 発表標題 イナミドから生じるルテニウムピリデン中間体を経たアセピノインドール骨格構築法
3. 学会等名 第51回 複素環化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松隈翔路、田湯正法、屋代百合子、山口智久、大類 彩、齋藤 望
2. 発表標題 光レドックス-スルフィド協働触媒系を活用した アルケンのクロロトリフルオロメチル化反応
3. 学会等名 第83回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鏡堅太郎、梁 雪瑩、石橋奈那子、大類 彩、田湯正法、齋藤 望
2. 発表標題 N-アシロキシイナミドの合成および反応性に関する研究
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 田湯正法、升谷瑞月、江島実紗、大類 彩、齋藤圭一、佐藤美洋、齋藤 望
2. 発表標題 ルテニウム触媒によるイナミドとエチレンを用いたアミノビニルシクロプロパン構築法の開発
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 佐藤佑紀、八木聡士、大類 彩、田湯正法、齋藤 望
2. 発表標題 ニッケル触媒による2,3-ビスシリルシクロプロパノンと1,6-ジインの付加環化反応の開発
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 齋藤匠海、大類 彩、高梨南風、粕谷駿介、田湯正法、石川有紀子、入鹿山容子、柳沢正史、齋藤 望
2. 発表標題 スピロインダノピペリジン骨格を有する 新規オレキシン1受容体選択的拮抗薬の創製
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 田湯正法、渡邊隆太、五十木聡史、齋藤 望
2. 発表標題 N-アリアルイナミドから生じるルテニウムピニリデン錯体を経た触媒的インドール合成法の開発
3. 学会等名 第67回有機金属化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大類 彩、松井寿雅子、吉田圭佑、忍田紀子、田湯正法、齋藤 望
2. 発表標題 イナミドの位置選択的カルボ亜鉛化と不斉水素化を基軸とした 3-アミノ酸誘導体の合成
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鏡堅太郎、梁雪瑩、大類彩、田湯正法、齋藤 望
2. 発表標題 N-アシロキシイナミドの合成研究
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 松隈翔路、田湯正法、屋代百合子、大類彩、齋藤 望
2. 発表標題 光レドックス反応により生じるスルフィドラジカルカチオンを基盤としたアルケンのクロロトリフルオロメチル化反応
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 大類 彩、松井寿雅子、吉田圭佑、忍田紀子、田湯正法、齋藤 望
2. 発表標題 ナミドの位置選択的カルボ垂鉛化と不斉水素化を基軸とした 3-アミノ酸誘導体の合成
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 松隈 翔路、田湯 正法、荻野 拓海、大類 彩、齋藤 望
2. 発表標題 光レドックス/スルフィド協働触媒系を利用したアルケンのオキシアルキル化反応によるフラン環構築法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 山口 智久、田湯 正法、大類 彩、齋藤 望
2. 発表標題 ビスピナフチルポレートの有機光レドックス触媒への応用研究
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〕

-

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