

令和 5 年 4 月 17 日現在

機関番号：23701

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K15229

研究課題名(和文)アセタールの新規利用法開拓と連結多環化合物合成への応用

研究課題名(英文)Development of novel methods for utilization acetal group and their application to synthesis of polycyclic compounds

研究代表者

山田 強 (Yamada, Tsuyoshi)

岐阜薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：70821479

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：一般にカルボニル基の保護基として使用されるアセタールを「ヒドリド転位促進基」として利用した分子内環化反応を開発した。アルキンと環状アセタールを同一分子内に保有する基質にルイス酸触媒を作用すると、アセタール水素がアルキンに転位した後、連続して分子内環化反応が効率良く進行し、フェナントレン誘導体が高収率で得られた。また、アルキニルケトンに適切な金触媒を作用させると、分子内環化と続く擬二量反応や[4+2]環化付加反応が効率良く進行することを見出し、連結多環化合物合成法として確立することに成功した。本法を利用することで、生物活性物質や有機EL素子の重要部分構造を簡便に合成することができる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

収率良く短工程で複雑な連結環を含む医薬品や機能性物質を合成するには、多段階合成工程の簡略化が不可欠である。我々は、カルボニル保護基として利用されるアセタールの「ヒドリド転位促進基」としての新しい活用方法を見出し、連続する転位・環化反応を用いた連結骨格構築法を開発した。また金触媒的に高活性環状中間体を効率良く発生させる方法を開発し、複素多環化合物合成に応用することに成功した。いずれの反応も、脱離基や活性化基を使用することなくルイス酸触媒の添加のみで目的の環化反応が進行することから、廃棄物を低減した方法論として有機合成分野のみならず持続可能な科学の発展に寄与する事ができた。

研究成果の概要(英文)：We have developed an intramolecular cyclization reaction utilizing acetal, which is generally used as a protecting group for carbonyl groups, as a "hydride rearrangement-promoting group". The Lewis acid-catalyzed intramolecular cyclization reaction of alkynyl acetals efficiently proceeded to synthesize phenanthrene derivatives in good to high yield. Furthermore, we have revealed that intramolecular cyclization of alkynyl ketones followed by pseudodimerization or [4+2] cycloaddition reactions carried out efficiently in the presence of appropriate gold(I) catalysts. Finally, we have succeeded in developing the molecular transformation reaction to synthesize linked polycyclic compounds. Various important substructures of biologically active substances and organic EL devices can be easily synthesized by using these methods.

研究分野：化学系薬学

キーワード：アセタール アルキン 転位反応 ルイス酸 金 分子内環化反応 複素多環式化合物 フェナントレン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

医薬品や生物活性天然物の多くは、様々な結合様式の連結環骨格で構成されている。これらを効率的に合成するためには、一挙に複数の環を構築する手法の開発が重要である。我々は、環状アセタール化合物(1)から水素原子が移動することを見出し、インデノン(4)合成法として報告している (Figure 1, *Org. Lett.* **2020**, 22, 1883.)。また、内部アルキンに対して endo 型環化が進行している点に着目し、末端アルキン(3a)を設計・合成して、1 価金触媒を作用したところ、exo 型環化が進行し、中間体(A)が生成するとともに、連続した二量化が進行してスピロ構造を含む複素連結環(4a)が生成することを発見した(Figure 2)。今回、これらの転位・分子内環化反応を基盤とした、縮合多環化化合物の合成法開発を目指した。

Figure 1 水素移動を介したインデノン誘導体合成

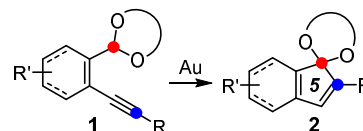
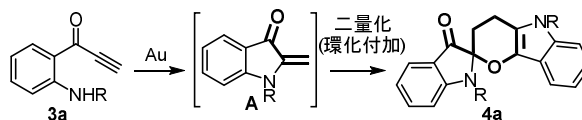


Figure 2 アルキニルケトンの擬二量化反応の発見



2. 研究の目的

ハロゲンなどの脱離基や酸化剤を使用しない転位・環化を基盤とする骨格構築は理想的な有機合成方法論の一つである。我々は、カルボニル基の保護基として利用されるアセタールの電子的性質に着目して、環状アセタールを「ヒドリド転位促進基」として利用した触媒的分子内環化反応開発研究を推進してきた。今回、環状アセタールとアルキンの分子内配置を変更したアルキニル環状アセタール化合物を合成し、分子内転位・環化反応を利用した様々な連結環化合物の効率的合成法の開発を目指した。

また、3 の金触媒的な環化反応で生成する A は反応性が高いため単離困難であるだけでなく、効率の良い合成法は存在しない。一方、我々が見出した方法論を使用すれば空气中安定な 3 を原料として A を効率良く発生させることができる。そこで、A を利用した多様な環構築方法論として開発する。

3. 研究の方法

(1) 分子内水素転位を利用した分子内環化反応開発：ピフェニルの両ベンゼン環オルト位に環状アセタールとアルキンを配置した化合物 5 を設計・合成し、様々なルイス酸触媒を添加して環化効率を調査した。反応条件を最適化した後、基質適用性を検討して基質一般性を拡充するとともに、詳細な反応メカニズム検討を遂行した。

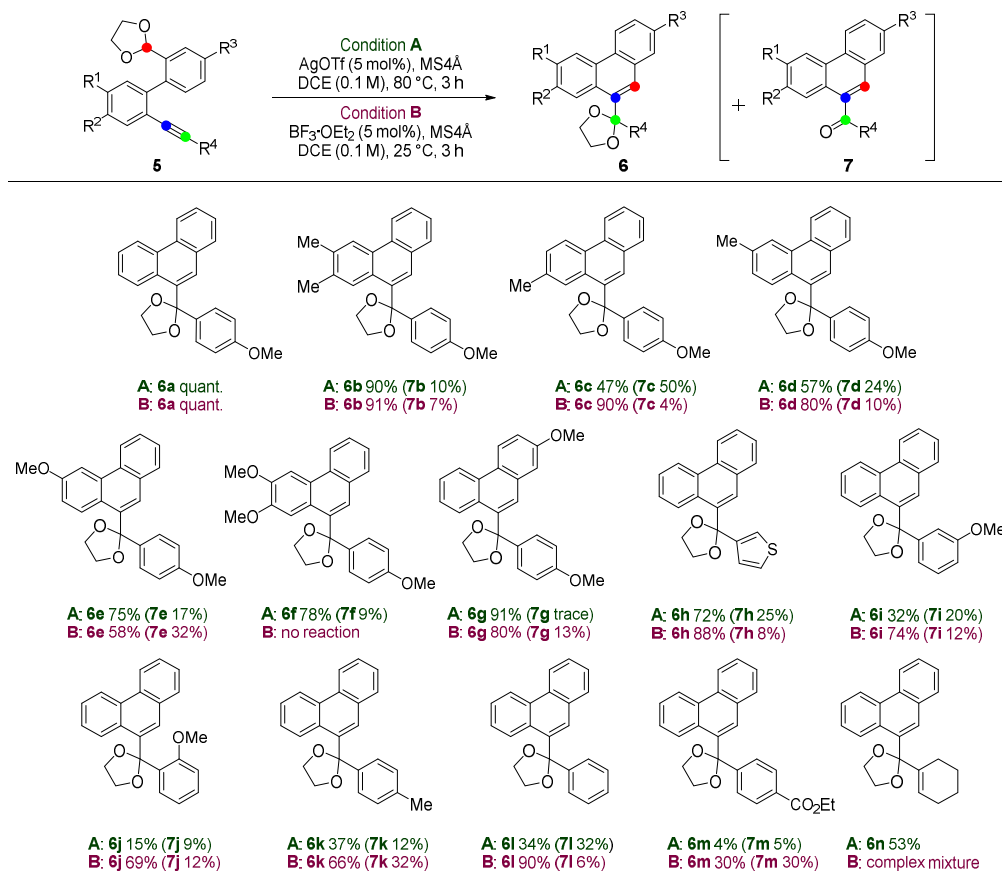
(2) 中間体 A の利用法開拓研究：様々な置換基を導入した 3 を合成し、金触媒を作用させて擬二量化の反応効率を調べると共に、外部添加オレフィンとの反応性を検討した。それぞれの研究成果の詳細を以下に記す。

4. 研究成果

(1) 分子内水素転位を利用した分子内環化反応開発：

合成した 5 に対して、様々なルイス酸触媒 (Au, Ag, Cu, BF₃ · Et₂O) を添加したところ、興味深いことに金触媒や銀触媒などのアルキンに親和性を示す π ルイス酸触媒だけでなく、σ ルイス酸性を示す BF₃ を使用した場合も効率良く環化が進行し、同一のフェナントレン誘導体が生成した。最も収率の高かったトリフルオロメタンスルホン酸銀(AgOTf)とフッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (BF₃ · Et₂O) を選択して、それぞれのルイス酸触媒による反応性の違いを評価するために、様々な基質を検討した(Table 1)。基質ピフェニル骨格の置換基やアルキン末端の置換基を様々変更して、AgOTf と BF₃ · Et₂O をそれぞれ添加した結果、どちらも効率良く環化が進行することが判明した。また、基質によっては一方の収率が大きく低下することも明らかになった(5f, 5j, 5l, 5m, 5n など)。つまり、基質によって触媒を使い分けることで多様な化合物に対応した汎用性ある分子内環化反応として有機合成への利用が期待される。

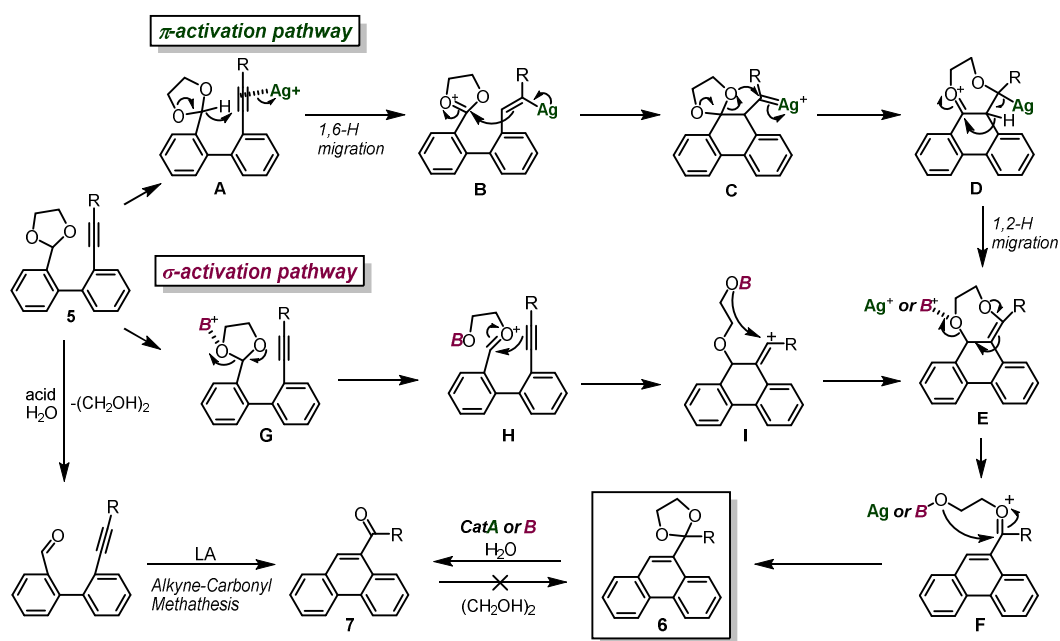
Table 1 ルイス酸触媒的フェナントレン誘導体合成 (基質適用性)



さらに、メカニズム解明実験や計算化学を駆使した推定反応機構のエネルギー計算結果から、本反応はπルイス酸とσルイス酸とで基質の活性化メカニズムが異なることが強く示唆された。推定反応メカニズムを Figure 3 に示す。すなわち、Ag 触媒を用いた場合にはアルキンが活性化されて水素転位を伴う環化が進行するが (π activation pathway)、BF₃ では環状アセタールが活性化されることでアルキンから求核的に環化が進行するのである (σ activation pathway)。

以上の実験化学および計算化学結果をまとめ、フェナントレン誘導体の効率的合成法として開発した (*Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2022**, *95*, 735.)

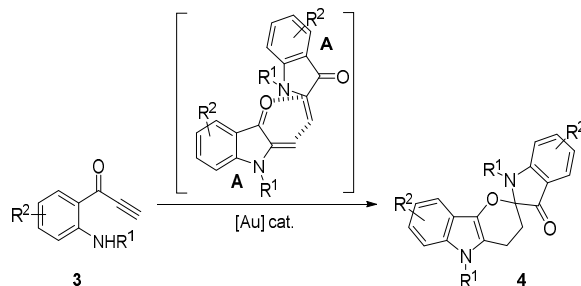
Figure 3 推定反応機構 (ルイス酸の性質によって異なる反応経路が存在する)



(2) 中間体 **A** の利用法開拓研究:

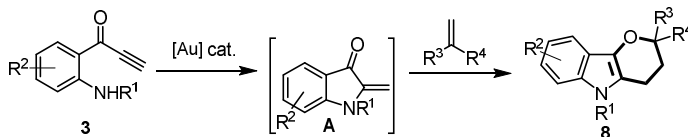
基質 **3** のアルキン末端に置換基を導入すると、6-endo 環化が進行することが知られているが (J. Helaja et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4044)、5-exo 環化が選択的に進行する例は報告されておらず、新規性が高い。我々は、様々な末端アルキン (**2a**) を合成して、1 価金触媒による擬二量化体合成における基質一般性を確認した。基質ベンゼン環に電子求引性基や電子供与性基どちらを置換した場合にも効率良く中間体 **A** が生成するとともに、そのまま連続した擬二量化反応が定量的に進行することが判明した (Figure 4)。合成される 5 環性連結化合物 **4** は分子内にスピロ構造を有するピラノインドール誘導体である。分子内のスピロインドリノン部位やピラノインドール部位は様々な生物活性物質の中心構造となるため、比較的単純な構造のアルキン **3** からワンポットで **4** を合成できる本反応は、様々な生物活性物質の誘導体合成法として今後の利用が期待される。さらに、*in situ* で発生する中間体 **A** とオレフィンとの [4+2] 環化付加反応への展開に挑戦した。詳細な条件検討の結果、**3** とオレフィンの混合溶液に金触媒を添加して撹拌すると、

Figure 4 中間体Aを利用した擬二量化反応の開発



目的の [4+2] 環化付加が効率良く進行して、様々な置換基を有するピラノインドール誘導体 (**8**) を合成することに成功した (Figure 5)。中間体 **A** の反応性を制御することで **A** とオレフィンとの反応を選択的に進行させることができる。

Figure 5 中間体Aを利用した[4+2]環化付加反応の開発



以上、(1)、(2) の 2 種類の触媒的分子内環化反応の開発と、その応用的利用を達成した。化学論量以上の廃棄物 (ハロゲン等の脱離基や塩基、酸化剤など) を生成するカップリング反応や分子内求核置換反応と比較して極めて原子効率の高い連結環骨格構築法として精密有機合成への利用が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tsuyoshi Yamada, Haruka Yamamoto, Kanon Kawai, Kwihwan Park, Norihiko Aono, Hironao Sajiki	4. 巻 12
2. 論文標題 Development of Silicon Carbide-Supported Palladium Catalysts and Their Application as Semihydrogenation Catalysts for Alkynes under Batch- and Continuous-Flow Conditions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Catalysts	6. 最初と最後の頁 1253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/catal12101253	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 Kwihwan Park, Shinichi Furusato, Chikara Furugen, Takashi Ikawa, Tsuyoshi Yamada, Hironao Sajiki	4. 巻 11
2. 論文標題 Highly Selective Synthesis of cis-2,2,4,4-Tetramethylcyclobutane-1,3-diol via Solvent-Free Hydrogenation and Isomerization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Asian J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 e202200263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.202200263	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 Yamada Tsuyoshi, Fujii Akiko, Park Kwihwan, Furugen Chikara, Takagi Akira, Ikawa Takashi, Sajiki Hironao	4. 巻 -
2. 論文標題 Catalytic Intramolecular Cyclization of Alkynyl Cyclic Acetals via Chemoselective Activation Leading to Phenanthrene Core	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 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20220036	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13件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 藤井明子・山田強・小林貴範・古堅力・高木晃・井川貴詞・佐治木弘尚
2. 発表標題 異なる活性化ルートで進行するフェナントレン誘導体合成
3. 学会等名 第131回触媒討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤井明子・山田 強・朴 貴煥・古堅 力・高木 晃・井川貴詞・佐治木弘尚
2. 発表標題 ルイス酸触媒によるフェナントレン環形成法の開発と反応機構の解明研究
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 藤井明子・山田 強・朴 貴煥・古堅 力・高木 晃・井川貴詞・佐治木弘尚
2. 発表標題 アセタールの転位を伴うルイス酸触媒的フェナントレン誘導体の合成
3. 学会等名 第1回東海地区創薬デザイン研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 古堅力、山田強、朴貴煥、兵藤友紀、井川貴詞、佐治木弘尚
2. 発表標題 エキソメチレンインドリノンの効率合成法と骨格変換
3. 学会等名 第121回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田強、藤井明子、朴貴煥、古堅力、高木晃、井川貴詞、佐治木弘尚
2. 発表標題 ルイス酸触媒を用いた連続水素移動 / 分子内環化法の開発
3. 学会等名 日本プロセス化学会2022サマーシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤井明子、山田強、朴貴煥、古堅力、佐治木弘尚
2. 発表標題 ルイス酸触媒的分子内環化反応によるフェナントレン誘導体の合成
3. 学会等名 第52回 中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tsuyoshi Yamada
2. 発表標題 Efficient synthesis of indenone derivatives via gold-catalyzed hydride shift of 2-alkynylaldehyde cyclic acetals
3. 学会等名 Pacifichem2021 ~2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies~ (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田強、朴貴煥、藤井明子、古堅力、高木晃、井川貴詞、佐治木弘尚
2. 発表標題 アルキニルアセタールを基質としたルイス酸触媒的分子内転位/環化反応の開発
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 古堅力、山田強、朴貴煥、姜静、清水英翔、伊藤直也、佐治木弘尚
2. 発表標題 フロー反応を用いたアミン類の長時間連続合成法の開発
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 山田 雄太郎、朴 貴煥、井川 貴詞、山田 強、佐治木 弘尚
2. 発表標題 重水再利用型連続フロー重水素標識法の開発
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 古堅力、山田強、伊藤直也、姜静、朴貴煥、清水英翔、佐治木弘尚
2. 発表標題 ニトリルからの第一級、二級、三級アミン選択的連続フロー合成法の開発
3. 学会等名 中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 姜 静、朴 貴煥、山田 強、佐治木 弘尚
2. 発表標題 アルコール類の活性炭担持型ルテニウム触媒的無溶媒酸化反応
3. 学会等名 第11回CSJ化学フェスタ2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tsuyoshi Yamada
2. 発表標題 Development of H-D exchange reaction under continuous-flow conditions
3. 学会等名 DEUNET Virtual meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

薬品化学研究室HP
<https://www.gifu-pu.ac.jp/lab/yakuhin/index.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
---------	---------