

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19028

研究課題名(和文)独自のビニルカチオン発生法を基盤とするお椀型高度 共役系分子の創製

研究課題名(英文) Synthesis of Novel Bowl-Shaped Highly pi-Conjugated Molecules Based on the Original Vinylcation Formation

研究代表者

大野 浩章 (Ohno, Hiroaki)

京都大学・薬学研究科・教授

研究者番号：30322192

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：独自のビニルカチオン発生法を駆使したお椀型 共役分子の合成法の開発を目的として、縮環フェナントレンおよびコラヌレン型分子の合成に関する検討を実施した。その結果、ナフタレンテザーを有するアレニンに対して金触媒を作用させると、基質構造と反応条件によって、目的のシクロペンタフェナントレン誘導体に加え、ジベンゾフルオレン誘導体が生成することを見出した。さらに、得られたシクロペンタフェナントレンをベンゾフルオランテンに変換することにも成功した。さらに、ピロール環をテザーとするアレニンをを用いた予備的検討においては、アシル基を有するインドール誘導体が中程度の収率で得られることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

お椀型 共役系分子は、特異な構造に由来する物理化学的性質により、次世代型有機材料として注目されている。その合成においては、曲がった 共役系を構築する必要があるため、sp³炭素を有する基質を利用して炭素骨格を構築し、その後芳香化するのが一般的である。本研究において我々は、最初の環化中間体において一時的に発生するsp³炭素を活用することで、容易に曲がった 共役系を構築できることを示した。さらに、本方法論が独自のお椀型 共役系分子の構築や、コラヌレン型分子の創製に有用である可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：To develop a new synthetic method of bowl-shaped pi-conjugated molecules based on our original vinyl cation formation, we investigated the synthesis of fused phenanthrene and corannulene-type molecules. We found that treatment of allenynes bearing a naphthalene tether with a gold catalyst efficiently produced the desired cyclopentaphenanthrene derivatives. Depending on the substrate structure and reaction conditions, dibenzofluorene derivatives were also obtained. The resulting cyclopentaphenanthrene derivatives were converted to benzofluoranthene derivatives in several steps. Furthermore, in a preliminary investigation using a pyrrole-tethered allenyne, we found that an indole derivative having an acyl group was obtained in moderate yields.

研究分野：有機化学

キーワード：金触媒 ビニルカチオン お椀型分子 共役系 連続反応 フェナントレン ジベンゾフルオレン
ベンゾフルオランテン

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。

1. 研究開始当初の背景

フラーレンに代表されるお椀型 π 共役系分子は、特異な構造に由来する物理化学的性質により、次世代型有機材料として注目されている。その合成においては、曲がった π 共役系構造を構築する必要があるため、 sp^3 炭素を有する基質を利用して炭素骨格を構築し、その後に芳香化するのが一般的である。本研究においては、ビニルカチオンを反応活性種として、最初の環化段階で一時的に発生する sp^3 炭素を活用して、直接的に π 共役系を構築することを考えた。

ビニルカチオン種は通常、アルキンに強い酸を作用させるか、ビニル基上の置換基を脱離させることにより発生させる。一方、炭素求電子剤がアルキンに作用してビニルカチオンを発生させる反応は、複数の炭素-炭素結合を生成するための手法として高い潜在能力を有するが、お椀型 π 共役系分子の構築への適用はこれまで検討されていなかった。

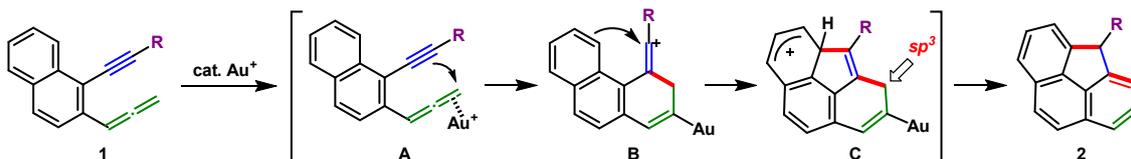
2. 研究の目的

本研究は、金触媒により活性化されたアレンを炭素求電子剤とするビニルカチオン発生法を駆使して、新しいお椀型 π 共役分子の合成法を開発することを目的とする。すでに成功しているアセナフテン合成法と縮環インドリン合成法を基盤として、縮環フェナントレン、コラヌレン型分子の合成法を開発し、お椀型 π 共役系分子創製のための基盤構築を目指す。

3. 研究の方法

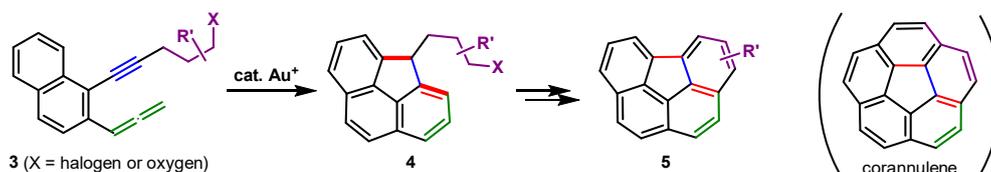
(1) 縮環フェナントレン類の合成検討

ナフタレンテザーを有するアレンイン型環化前駆体 **1** に対して金触媒を作用させることにより、縮環フェナントレン **2** を得る反応を検討した。我々は、金触媒により活性化されたアレン **A** に対するアルキンの求核攻撃によりビニルカチオン中間体 **B** を発生させ、続くナフタレンの求核攻撃と芳香化により縮環フェナントレン **2** が生成することを想定した。ここで、お椀型構造の形成に伴う高いエネルギー障壁が問題となるが、一時的に発生する中間体 **C** の環内の sp^3 炭素の存在が、環構築における活性化エネルギーを下げることを期待した。



(2) 高度縮環型 π 共役系分子の合成検討

アルキン末端に脱離基部分 (X) を有するアレンインを基質として本反応を行い、対応する縮環フェナントレンを得る。さらに、パラジウム触媒や強酸を用いた反応により環化反応を行い、五環性骨格を有するベンゾフルオランテン **3** の合成を行う。時間が許せば、置換基 R を足掛かりとしてコラヌレンの合成を目指す。



4. 研究成果

(1) 縮環フェナントレン類の合成検討

ナフタレンテザーを有するアレンイン型環化前駆体を各種合成し、金触媒連続環化反応の検討を行った (Table 1)。反応条件を検討した結果、アルキン末端に三級アルキル基を有するアレンイン **1a** に対して、BrettPhosAuNTf₂ (cat. A) を 1,2-ジクロロエタン (1,2-DCE) 中で作用させると、目的の **2a** が 58% の収率で得られた。アルキン末端のアルキル基としては、一級アルキル基を有する **1b** を用いた際には収率が低下したものの、置換基の立体障害が大きい **1c** や **1d** を用いた場合には、目的の反応が進行しやすい傾向が確認された。

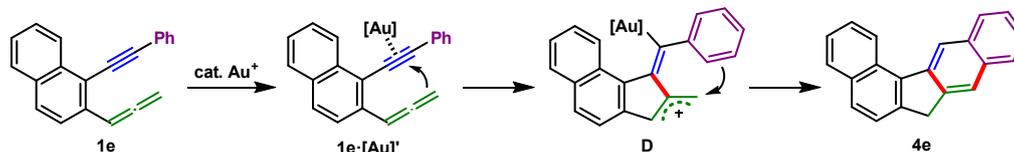
引き続き、アルキン末端にフェニル基を有するアレンイン (**1e-i**) を用いて金触媒反応を行ったところ、目的のシクロペンタフェナントレン **2** に加えて、ジベンゾフルオレン誘導体 **4** が生成することを見出した。さらなる条件検討の結果、シクロペンタフェナントレン誘導体とジベンゾフルオレン誘導体を優先的に得られる反応条件を確立した。すなわち、触媒として Me₄tBuXPhosAuCl/AgSbF₆ (cat. B) を用いた際にはシクロペンタフェナントレン **2** が優先的に得られ、BisPhePhosAuCl/AgNTf₂ (cat. C) を用いた際にはジベンゾフルオレン誘導体 **4** がより多く生成した。

Table 1. Reaction scope

a	R = <i>t</i> -Bu	cat. A	58%
b	R = <i>n</i> -Bu	cat. A	9%
c	R = <i>i</i> -Pr	cat. A	45%
d	R = CH(Me)CH ₂ CH ₂ OH	cat. A	<39%
<hr/>			
e	R = Ph	cat. B	50%
		cat. C	0%
f	R = C ₆ H ₄ (4-Me)	cat. B	37%
		cat. C	<5%
g	R = C ₆ H ₄ (4-Cl)	cat. B	29%
		cat. C	<5%
h	R = C ₆ H ₄ (2-Me)	cat. B	78%
		cat. C	25%
i	R = C ₆ H ₄ (2-Cl)	cat. B	38%
		cat. C	0%

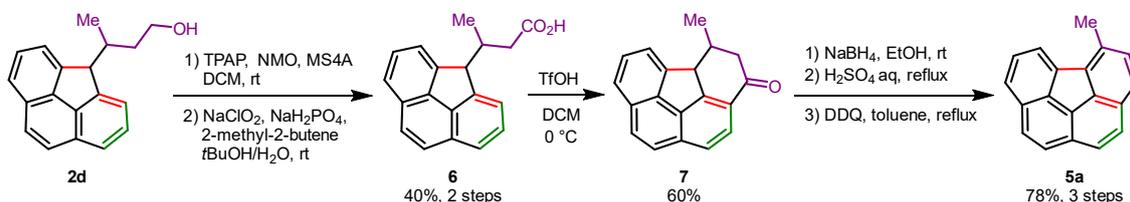
^[a] **cat. A:** BrettPhosAuNTf₂; **cat. B:** Me₄*t*BuXPhosAuCl/AgSbF₆; **cat. C:** BisPhePhosAuCl/AgNTf₂ [b] Using silylated substrate and CSA treatment after completion.

ジベンゾフルオレン誘導体 **4e** の生成は次のように説明できる。活性化されたアルキン **1e**・[Au]⁺ に対するアレンからの求核攻撃によりアリルカチオン **D** が生成し、引き続きフェニル基からのアリルカチオンに対する求核的環化反応が進行することにより、連続環化反応が進行したものと考えられる。このように、末端にフェニル基を有するアレンインを用いた場合には、アルキンとアレンのどちらが活性化されて第一の環化が進行するかが重要な鍵を握ると考えられる。一方で、溶媒として hexafluoroisopropanol (HFIP) を用いた際に **3** の生成が増加したことから (data not shown)、**D** のプロトデオーレシオンが **3** への反応を加速する可能性や、第一段階の環化反応が可逆的である可能性が示唆された。反応の選択性を説明するためには、より詳細な検討が必要である。



(2) 高度縮環型 π 共役系分子の合成検討

引き続き、得られたシクロペンタフェナントレン **2d** を用いて、ベンゾフルオランテン **3d** の合成を検討した。一級水酸基の酸化と分子内 Friedel-Crafts 反応により、五環性ケトン **6** を得た。引き続き、ケトンの還元、脱水、および DDQ 酸化により、目的のベンゾフルオランテン **3d** を得ることに成功した。得られた **3d** のメチル基は、その後の官能基化と環化に利用できる可能性があるため、本化合物はコラヌレンの合成中間体となることが期待できる。



その他の関連研究として、ピロール環をテザーとするアレンインの合成と、ビニルカチオン種を経由する新規インドールの合成研究に着手した。これまでの予備的検討において、ビニルカチオン種を経由するインドール形成反応が進行することを確認し、アシル基を有するインドール誘導体が中程度の収率で得られることを見出している。現時点では収率の再現性に問題があるものの、本反応はベンゼン環を構築するインドール合成法として高い新規性と潜在的有用性を有していると考えている。

<引用文献>

Tsuno, H.; Shen, J.; Komatsu, H.; Arichi, N.; Inuki, S.; Ohno, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202307532.

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 Greiner Luca C., Arichi Norihito, Inuki Shinsuke, Ohno Hiroaki	4. 巻 62
2. 論文標題 Gold(I) Catalyzed Benzylic C(sp ³)-H Functionalizations: Divergent Synthesis of Indole[a] and [b] Fused Polycycles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 e202213653
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/anie.202213653	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 Tsuji Atsuhito, Masuya Takahiro, Arichi Norihito, Inuki Shinsuke, Murai Masatoshi, Miyoshi Hideto, Ohno Hiroaki	4. 巻 14
2. 論文標題 Discovery of Bis-sulfonamides as Novel Inhibitors of Mitochondrial NADH-Quinone Oxidoreductase (Complex I)	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ACS Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 211 ~ 216
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acsmchemlett.2c00504	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 Greiner Luca C., Arichi Norihito, Inuki Shinsuke, Ohno Hiroaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Alkoxy migration onto Imino Gold Carbenes for Constructing Propellane Type Indolines	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 e202300232
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ajoc.202300232	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 Tsunoh Hitomi, Shen Jingfeng, Komatsu Hiroki, Arichi Norihito, Inuki Shinsuke, Ohno Hiroaki	4. 巻 62
2. 論文標題 Gold(I) Catalyzed Bis Cyclization of Allenynes for the Synthesis of Strained and Planar Polycyclic Compounds	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 e202307532
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/anie.202307532	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 Hashimoto Naoki, Taguchi Junichi, Arichi Norihito, Inuki Shinsuke, Ohno Hiroaki	4. 巻 88
2. 論文標題 Gold(I)-Catalyzed Cascade Cyclization of Alkynyl Indoles for the Stereoselective Construction of the Quaternary Carbon Center of Akuammiline Alkaloids	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 17306 ~ 17321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.3c02142	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7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 橋本直季、有地法人、井貫晋輔、大野浩章
2. 発表標題 アクアミリンアルカロイドの多様性指向型合成に向けた金触媒環化反応の開発と合成展開
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 津野仁美、沈靖豊、小松紘樹、有地法人、井貫晋輔、大野浩章
2. 発表標題 金触媒を用いたアレンインの連続環化反応による多環式芳香族化合物の構築
3. 学会等名 第72回 日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津野仁美、小松紘樹、有地法人、井貫晋輔、大野浩章
2. 発表標題 金触媒を用いたアレンインの連続環化反応による多環式骨格の構築
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 辻諄人、榎谷貴洋、有地法人、井貫晋輔、村井正俊、三芳秀人、大野浩章
2. 発表標題 ビスルホンアミド構造を持つミトコンドリアNADH-キノン酸化還元酵素（複合体-I）新規阻害剤の同定
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 長谷川大輝、有地法人、井貫晋輔、大野浩章
2. 発表標題 金触媒を用いたアジドアルキンの連続環化反応による八員環縮環インドールの構築
3. 学会等名 第73回 日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 笠置拓実、田口淳一、奥村怜司、大原礼子、橋本直季、大石真也、有地法人、井貫晋輔、大野浩章
2. 発表標題 金触媒連続環化反応を基盤としたAspidophylline Aの全合成研究
3. 学会等名 第49回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長谷川大輝、有地法人、井貫晋輔、大野浩章
2. 発表標題 金触媒を用いたアジドアルキンの連続環化反応による八員環縮環インドールの構築
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〕

研究室ホームページ
<http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp//seizo/>

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			
ドイツ	ハイデルベルク大学			