

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K18840

研究課題名(和文) アミド挿入反応の新展開とカルベノイドの金属特性の解明

研究課題名(英文) Novel Development of an Amide Insertion Reaction and an Elucidation of metallic Property of Carbenoid Species

研究代表者

原田 慎吾 (Harada, Shingo)

千葉大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号：50722691

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：安価な金属触媒を用いるアミド挿入反応の開発に向けて、申請者は銅触媒を網羅的に検討し、Cu(tfacac)₂触媒が有効であることを明らかにした。申請者は金属カルベノイドと金属ナイトレノイドの反応性の相違について検討を行った。アミド基に対する反応をモデルとして検討した結果、カルベノイドはアミド挿入反応を起こすのに対し、ナイトレノイドはC-H結合挿入反応を起こすことを明らかにした。金属カルベノイドと芳香環の分子内反応をモデルとして、検討を行った。汎用されるロジウムカルベノイドを用いた場合、C-H挿入反応が進行するのに対し、銀カルベノイドを作用させると化学選択的に脱芳香化反応が進行することを見出した。

研究成果の概要(英文)：An amide insertion reaction for the synthesis of nitrogen-bridged polycyclic frameworks was developed using a sustainable copper catalyst as an advantageous alternative to precious rhodium catalysts. The remarkable feature of this methodology is the amount of catalyst loading (0.05 mol%).

We examined the reactivity difference using the corresponding Rh nitrenoid and Rh carbenoid precursors. Computational analysis suggests that the origin of the discrepancy is the electrophilicity of the coordinating atoms to the Rh complex.

We developed asymmetric dearomatization of phenols using Ag carbenoids. The Ag catalyst promoted intramolecular dearomatization of phenols, whereas a Rh or Cu catalyst caused C-H insertion and a Buchner reaction. Studies indicated Ag carbenoids have a carbocation-like character, making their behavior and properties unique. We achieved a Ag carbenoid-mediated chemo- and highly enantioselective phenol dearomatization for the first time.

研究分野：化学系薬学

キーワード：金属カルベノイド 銀 ロジウム 銅 アミド ナイトレン 環化 キラル

1. 研究開始当初の背景

以前申請者は、ジアゾ化合物から発生させたロジウムカルベノイドを分子内ラクタムと反応させ、窒素渡環型化合物を合成する手法を開発した。本反応の特徴は、様々な渡環システムの構築が可能である点である。金属カルベノイドの挿入反応は、結合開裂を伴いながら炭素原子が結合間に割り込む特徴的な分子変換法である。近年でも C-H 結合や炭素=炭素多重結合への挿入反応は、安定結合の官能基化法として盛んに研究されている。上記で述べた反応は、カルベノイドのアミド結合への挿入反応と見なすことができるが、これまでに強固なアミド結合に対する挿入反応の報告例はなかった。今回、申請者は本反応の一般性を拡張し、高効率化することができれば、安定な結合の直截的官能基化法として汎用性のある手法を提供できると期待した。また生物活性物質合成へ応用することで、本反応の有用性を実証すると共に創薬化学展開ができると考えた。本反応の詳細な反応機構およびアミド選択的挿入が起きる原因は明らかになっていなかった。また本反応は高価なロジウム触媒を要する点に、改善の余地を残す。予備検討として安全・安価な金属中心を持つ触媒を検討し、鉄触媒や銅触媒でも目的の反応が進行する条件を見出した。また使用する金属種に応じて、カルベノイドの反応性が異なるという結果も得られていた。

2. 研究の目的

(1) カルベノイドが極めて安定なアミド結合に選択的に挿入する原因の解明

触媒の中心金属、配位子および基質構造を系統的かつ網羅的に調査し、本挿入反応の化学選択性発現機構の解明に取り組む。量子化学計算による解析も合わせて行う。反応メカニズムを理解した上で、合理的に配位子を設計し、レアメタルを用いないカルベノイド反応へと展開する。

(2) カルベノイドの金属特性を解明・応用
カルベノイドは配位している金属種によって反応性が異なるが、その体系的理解は不十分である。フェノールに対する反応においては、使用する金属触媒に応じて、異なる骨格を有する化合物が生成するが、現在のカルベノイド化学では、その原因を説明できない。申請者は触媒金属の代替を検討するとともに、カルベノイドの金属特性を解明していく。

(3) 銅カルベノイドのアミド挿入反応を鍵工程としたカタランチンの不斉全合成研究
カタランチンは抗ガン薬ピンプラスチンの合成前駆体であるが、その供給は植物による生合成に頼っている。しかしその効率は悪く、乾燥重量換算で 0.0003% に過ぎない。人工合成の検討も行われてきたが、未だ触媒の不斉全合成は報告されていない。今回、銅触媒を用いるアミド挿入を鍵工程としてイソキヌクリジン骨格を合成し(本工程は Rh 触媒を用いると、進行することを確認済) 続く選

元により対称ジオールへと変換する。次に申請者が開発した不斉アシル化による非対称化を経て、カタランチンの不斉全合成を行う。

3. 研究の方法

(1)

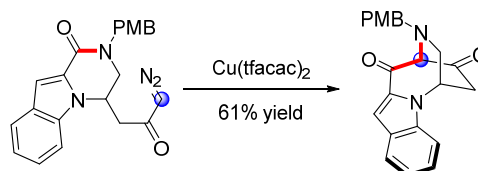
分子内にカルベン前駆体としてジアゾ基を有する環状アミド(ラクタム)をモデル基質として検討を行う。まずは反応収率の向上を目指し、反応条件、窒素上の置換基、触媒金属、及びその配位子に対し、網羅的かつ系統的に化学実験による検討を行う。

(2)

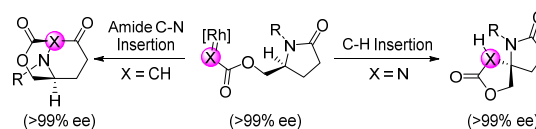
反応機構解析および化学選択性発現機構解析については、密度汎関数法に基づく理論解析による計算科学的手法を用いて検討を進める。

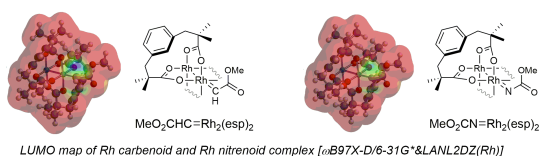
4. 研究成果

安価な金属触媒を用いるアミド挿入反応の開発に向けて、銅触媒を網羅的に検討し、Cu(tfacac)₂ 触媒が有効であることを明らかにした。さらに触媒量の低減を検討した所、0.05 mol % の触媒量でも反応を完結させることができた。これは報告されている銅カルベノイドの挿入反応の中で最も少ない触媒量である。本反応により窒素渡環システムを一挙に構築することができたので、アミド挿入反応を鍵工程とする天然アルカロイドの全合成を検討した。五環式構造を有するモノテルペノイドインドールアルカロイド、ペロシミンの既知中間体へと誘導することに成功し、その形式全合成を達成した。

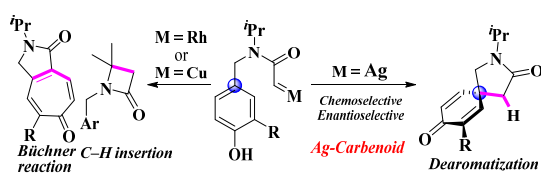


金属カルベノイドと金属ナイトレノイドは類似した反応性を持つことが知られている。しかしながら、それらの類似性・相違性の発現理由を明らかにした報告はなかった。申請者はアミド基に対する反応をモデルとして検討した結果、カルベノイドはアミド挿入反応を起こすのに対し、ナイトレノイドは C-H 結合挿入反応を起こすことがわかった。反応機構の解析に向けて DFT 計算を行った所、金属種に配位している原子の求電子性が選択性の発現に大きく寄与していることが示唆された。

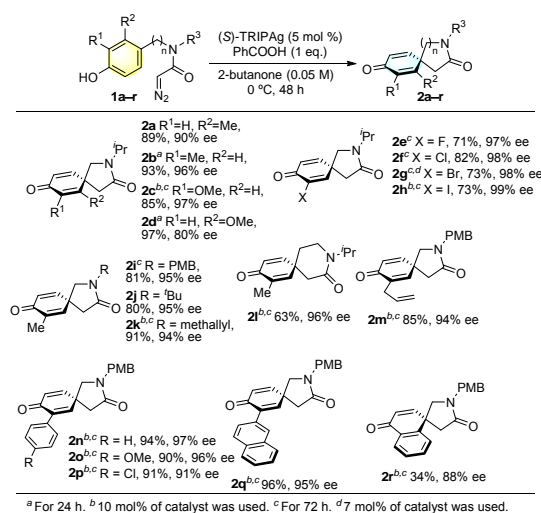




金属カルベノイドと芳香環の分子内反応をモデルとして、検討を行った。汎用されるロジウムカルベノイドを用いた場合、プフナー環拡大反応やC-H挿入反応が進行するのに対し、銀カルベノイドを作用させると化学選択的に脱芳香族化反応が進行することを見出した。密度汎関数法に基づく理論計算を行ったところ、銀カルベノイド種の高い求電子性が特異な選択性の発現に関わっていることが示唆された。



最適化した反応条件を用いて、様々な置換パターンを有するジアゾアセトアミドの不斉脱芳香族化反応を検討した。フェノール性水酸基のメタ位 (R^2)だけでなくオルト位 (R^1)に置換基を有する基質でも高いエナンチオ選択性がみられた (**2a-b**)。置換基効果としては、メトキシ基などの電子供与基を有する基質は反応が円滑に進行し、高収率で対応するスピロラクタムを与えた (**2c-d**)。



一方、電子求引基であるハロゲンを有する基質については反応性の低下が観測されたものの、良好な収率で目的物を与えた (**2e-h**)。アミドの置換基を検討したところ、脱保護容易な PMB 基を有する基質を用いた場合でも所望の反応が化学選択的に進行し、対応するスピロラクタムを良好な収率で得られた (**2i**)。より嵩高い tert-ブチル基でも良好な結果を

与えた (**2j**)。1炭素伸長した基質を用いることで6員環ラクタムの構築も可能だった (**2l**)。カルベノイド種と反応し得る末端オレフィンも適応可能であり、シクロプロパン化反応を起こすことなく所望の脱芳香族化反応のみが化学選択的に進行した (**2k, 2m**)。ナフトール誘導体を用いた場合、収率に改善の余地はあるものの、対応するスピロラクタムが合成可能だった (**2r**)。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計7件)

Harada Shingo, Kwok Irene Mei-Yi, Nakayama Hiroki, Kanda Ayaka, Nemoto Tetsuhiro, Merging Bronsted Acid and Hydrogen-Bonding Catalysis: Metal-Free Dearomatization of Phenols via ipso-Friedel-Crafts Alkylation to Produce Functionalized Spirolactams, 査読有り, Advanced Synthesis & Catalysis, 360 巻, 2018, 801-807
DOI:10.1002/adsc.201701287

Kajihara Ryota, Harada Shingo, Ueda Jun, Nemoto Tetsuhiro, Synthesis of functionalized iodoalkenes using a multicomponent reaction triggered by electrophilic iodination of alkenyldiazoacetates, 査読有り, Tetrahedron Letters, 59 巻, 2018, 1906-1908
DOI: 10.1016/j.tetlet.2018.03.063

Nakayama Hiroki, Harada Shingo, Kanda Ayaka, Kwok Irene Mei-Yi, Nemoto Tetsuhiro, Binary additive effect of benzoic acid in ipso-Friedel-Crafts-type dearomatization of phenols using a chiral silver phosphate, 査読有り, Tetrahedron, 74 巻, 2018, 2435-2439
DOI: 10.1016/j.tet.2018.03.060

Harada Shingo, Kajihara Ryota, Muramoto Risa, Jutabha Promsuk, Anzai Naohiko, Nemoto Tetsuhiro, Catalytic asymmetric synthesis of *o*-methyl-*p*-boronophenylalanine, 査読有り, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 28 巻, 2018, 1915-1918
DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.03.075

Nakayama Hiroki, Harada Shingo, Kono Masato, Nemoto Tetsuhiro, Chemoselective Asymmetric Intramolecular Dearomatization of Phenols with *o*-Diazoacetamides Catalyzed by Silver Phosphate, 査読有

り、Journal of the American Chemical Society、139 巻、2017、10188-10191
DOI:10.1021/jacs.7b04813

Masato Kono, Harada Shingo, Nemoto Tetsuhiro、Rhodium-Catalyzed Stereospecific C - H Amination for the Construction of Spiroaminal Cores: Reactivity Difference between Nitrenoid and Carbenoid Species against Amide Functionality、査読有り、Chemistry - A European Journal、23 巻、2017、7428-7432
DOI:10.1002/chem.201701464

Harada Shingo, Kato Ryosuke, Nemoto Tetsuhiro、Construction of functionalized azapolycyclic architectures via formal amide insertion at a low catalyst loading of copper trifluoroacetylacetonate、査読有り、Advanced Synthesis & Catalysis、358 巻、2016、3123-3129
DOI:10.1002/adsc.201600603

[学会発表](計 28 件)

原田 慎吾、酒井 ちがや、根本 哲宏、金カルベノイド種を用いた化学選択的 C-H 官能基化を経由するナフトフラン骨格の一挙構築法の開発、日本薬学会 第 138 年会、2018 年

神田 彩香、中山 弘貴、原田 慎吾、根本 哲宏、銀カルベノイドの特性を生かしたインドール類の化学選択的な不斉脱芳香化反応の開発、日本薬学会 第 138 年会、2018 年

植田 潤、中山 弘貴、原田 慎吾、根本 哲宏、銀触媒を用いた位置選択的ヒドロアミノ化反応による α -アミノ酸等価体の合成、日本薬学会 第 138 年会、2018 年

谷川 晃季、酒井 ちがや、原田 慎吾、根本 哲宏、銀カルベノイドによるエナンチオ選択的分子間 O-H 挿入反応の開発、日本薬学会 第 138 年会、2018 年

河野 将人、原田 慎吾、根本 哲宏、N-イリド中間体を経由する Rh ナイトレノイドのアミド挿入反応、日本薬学会 第 138 年会、2018 年

Shingo Harada, Hiroki Nakayama, Masato Kono, Jun Ueda, Ayaka Kanda, Koki Tanikawa, Tetsuhiro Nemoto、Development of Chemoselective Reactions utilizing Specific

Properties of Metal Carbenoid Species、日本化学会第 98 春季年会、2018 年

加藤 峻佑、原田 慎吾、根本 哲宏、天然物 Alstofoline の全合成研究、第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム、2017 年

梶原 凌太、植田 潤、原田 慎吾、根本 哲宏、求電子的ヨウ素化反応を引き金とした多成分連結反応による Z 選択的三置換ヨードアルケン合成法の開発、第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム、2017 年

河野 将人、原田 慎吾、根本 哲宏、Rh ナイトレノイドのアミド挿入反応、第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム、2017 年

原田 慎吾、中山 弘貴、河野 将人、根本 哲宏、カルベノイドの金属特性を活用した化学選択的スピロ環化反応の開発、第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム、2017 年

中山 弘貴、原田 慎吾、河野 将人、根本 哲宏、リン酸銀触媒を用いたジアゾセトアミドを有するフェノール類の不斉脱芳香族化反応、第 47 回複素環化学討論会、2017 年

原田 慎吾、分子構造の対称性を活用した縮環型インドールアルカロイドの合成研究、第 2 回分子性触媒 若手セミナー ~ 有機分子触媒の動向と将来展望 ~、2017 年

植田 潤、中山 弘貴、原田 慎吾、根本 哲宏、Ag カルベノイドを用いた位置選択的ヒドロアミノ化反応の開発、第 61 回日本薬学会関東支部大会、2017 年

梶原 凌太、植田 潤、原田 慎吾、根本 哲宏、求電子的ヨウ素化反応を引き金とした多成分連結反応による Z 選択的三置換ヨードアルケン合成法の開発、第 20 回ヨウ素学会シンポジウム、2017 年

河野 将人、原田 慎吾、根本 哲宏、Rh ナイトレノイドを用いるスピロアミナル骨格構築と Rh カルベノイドとの反応性の比較、第 15 回次世代を担う有機化学シンポジウム、2017 年

原田 慎吾、加藤 峻佑、根本 哲宏、

アミド挿入反応を鍵とする Alstfolinine B の全合成研究、日本薬学会 第 137 年会、2017 年

河野 将人、原田 慎吾、根本 哲宏、C-H アミノ化反応によるジアザスピロ骨格の構築、日本薬学会 第 137 年会、2017 年

中山 弘貴、原田 慎吾、根本 哲宏、銀触媒による化学およびエナンチオ選択的なフェノール類のスピロ環化反応の開発、日本薬学会 第 137 年会、2017 年

原田 慎吾、金属カルベノイドのアミド挿入反応の開発と応用、2nd Joint Workshop on Chirality in Chiba University (WCCU) and Soft Molecule Activation (SMA)、2016 年

中山 弘貴、原田 慎吾、根本 哲宏、銀カルベノイドの特性を活かしたフェノール類の不斉スピロ環化反応の開発、第 110 回有機合成シンポジウム、2016 年

⑳ 加藤 峻佑、原田 慎吾、根本 哲宏、銅カルベノイド種を用いたアミド挿入反応による多官能性ヘテロ環化合物の合成、第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム、2016 年

㉑ 村田 峻一、原田 慎吾、野崎 智之、黒田 悠介、山田 健一、高須 清誠、濱田 康正、根本 哲宏、ロジウムカルベノイドのアミド挿入反応によるイソキヌクリジン環の構築とその非対称化を利用したイボガアルカロイドの不斉全合成研究、第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム、2016 年

㉒ 原田 慎吾、中山 弘貴、根本 哲宏、銀カルベノイド種を用いたフェノール類の不斉脱芳香化反応、第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム、2016 年

㉓ 郭 美怡、原田 慎吾、中山 弘貴、根本 哲宏、プレンステッド酸触媒とチオ尿素助触媒を用いるスピロラクタムの合成法開発、第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム、2016 年

㉔ 加藤 峻佑、原田 慎吾、根本 哲宏、銅カルベノイドを用いる天然物 Alstfolinine B の合成研究、第 21 回天然薬物の開発と応用シンポジウム、2016 年

㉕ Shingo Harada, Ryosuke Kato, Tetsuhiro Nemoto、Construction of

Functionalized Azapolycyclic Architectures via Formal Amide Insertion at a Low Catalyst Loading of Cu(tfacac)₂、The 11th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia、2016 年

㉖ Masato Kono, Shingo Harada, Tomoyuki Nozaki, Yasuhiro Menjo, Yasumasa Hamada, Tetsuhiro Nemoto、Formal Carbenoid Insertion into an Amide C-N Bond for the Construction of Nitrogen-Bridged Bicyclic Frameworks、The 6th Junior International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia、2016 年

㉗ 原田 慎吾、加藤 峻佑、根本 哲宏、銅触媒を用いたアミド挿入反応によるアザピシクロ環系の構築、第 109 回有機合成シンポジウム、2016 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ URL:
<http://www.p.chiba-u.jp/lab/yakka/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

原田 慎吾 (HARADA, Shingo)

千葉大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号：50722691

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

根本 哲宏 (NEMOTO Tetsuhiro)

千葉大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：80361450

(4) 研究協力者

なし