

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 4 月 20 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08205

研究課題名(和文)官能基化と骨格構築を同時実現する遷移金属触媒反応の開発

研究課題名(英文) Development of transition metal-catalysis enabling selective functionalization and carbon-skeleton construction

研究代表者

荒井 秀 (Arai, Shigeru)

千葉大学・大学院薬学研究院・准教授

研究者番号：20285224

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：医薬品の多くは複素環構造を有する。それらを簡便合成するためには関係性と官能基化を同時に行う新手法の開発が急務と考え、研究に着手した。ニッケルやコバルトなどの触媒を用いて、様々な新規複素環合成法の開発に成功した。ニッケル触媒では、アレンの反応性に着眼した位置・立体選択的環化付加反応を開発した。[2+2+2]、[4+2]、[2+2]環化反応の開発にそれぞれ成功し、従来の手法では合成し得ない複雑な炭素骨格を1工程で合成した。計算科学によって、反応機構や選択性発現を明らかにし、今後の研究展開に有用な知見を得た。コバルト触媒反応では、新規な炭素ラジカル発生法と芳香環への付加反応の開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、医薬品に頻繁に見られる複素環化合物を簡単かつ迅速に組み上げる新技術確立した。安価なニッケル触媒を用いて2環性構造を1工程で創ることに成功し、コバルト触媒系では、芳香族化合物を直接利用して環状分子を構築する新手法の開発に成功した。いずれの手法も、実用性が高く環境調和性にも優れている。本手法を用いて、医薬農薬や生命科学研究に用いられる生物活性分子の簡便供給に有用と考えられる。

研究成果の概要(英文)：Heterocycles are significant units for drug and their candidates, therefore their simple and efficient synthesis have been key issue in synthetic organic chemistry. One of the most powerful solutions is a new strategy that enables both regio- and stereoselective functionalization and quick construction of carbon skeleton through a single operation. The author focused on allene with transition metal catalysis that provides a new methodology for highly functionalized hetero- and carboxylic compounds. In the case of nickel catalysis, various methods such as [2+2+2], [4+2], [2+2] cycloadditions have been successfully developed. Origin of the higher selectivity observed in their reactions is the critical discrimination of allenyl C=C bonds during the transformation. On the other hand, cobalt catalysis revealed that examines are suitable substrates to give carbonyl radical species, and the electron deficient aromatic ring selectively react to form lactams under mild conditions.

研究分野：有機合成化学

キーワード：遷移金属触媒 アレン ニッケル コバルト 選択的化学合成 環化付加反応

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

合成化学は、医薬品・生命現象解明のための分子ツールを供給するための必須技術であり、精密な物質合成技術は生命科学研究の根幹である。筆者は、「炭素骨格の精密構築」と「諸官能基の精密導入」を同時に実現する手法を次世代の物質合成と位置づけ、それを実現する触媒反応の開発研究に着手した。本研究の狙いは、単一触媒によって自発的に複雑分子が組み上がる反応系の構築であり、ほとんど前例がないチャレンジングな課題である。同時に、工程数の削減・触媒の低減化・卑金属の利活用・環境調和性の実現など、現在合成化学が直面する諸課題も解決しうるものである。

2. 研究の目的

本研究の主眼は、「複雑分子をいかに単純・迅速・精密に創るか」である。その手法として触媒制御による骨格構築と官能基導入の同時実現を確立し、医薬・農薬・天然物などに広範に見られる複雑環状分子の網羅的合成を目指す。本研究の応用展開として、選択性発現の主要因や反応機構を計算科学によって解明し、得られる生成物を有用天然物合成に展開する。

3. 研究の方法

選択的化合物合成の新手法の開発するに当たり、多置換アレン (RC=C=CR) に着眼した。アレンは合成化学で汎用される有用分子であるが、置換様式の複雑化に伴い精密合成化学への展開が困難になる。等価性の高い2つの2重結合を正確に区別する基本コンセプトがほとんど確立されていないためである。筆者は、このような現状を改善し、有用分子合成におけるアレンの合成化学的有用性を確立すべく、アレンイン・ポスアレン・アレンアレナミドを利用した新規触媒的環化反応の検討を行った。

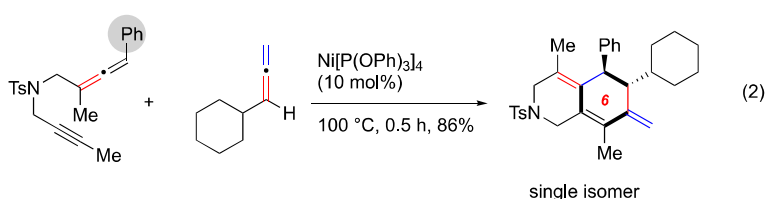
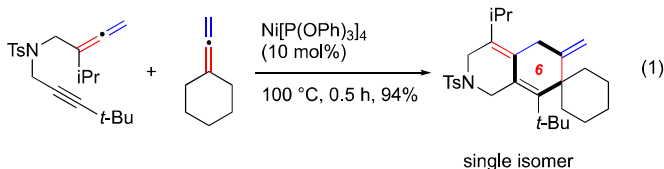
4. 研究成果

1) ニッケル触媒系:

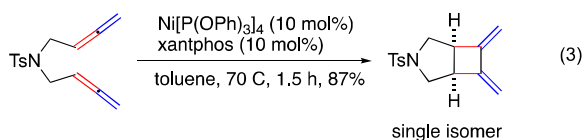
アレンインを用いる分子間反応では、6つの不飽和結合が厳密に区別され適切な3つの不飽和結合より6員環形成反応が進行し、単一イソキノリン誘導体を与える(式1)。本環化反応はアレン上の置換基効果似鋭敏であり、3置換アレンインを用いると共役トリエン型の環化付加体を単一成績体として与えた(式2)。いずれの反応も、アレン挿入時が位置選択性決定段階であり、DFT計算によって詳細を明らかにした。

ビスアレンを用いると内部2重結合が反応に関与し、対応する[2+2]環化付加体を単一成績体として与えた(式3)。メチレン炭素を排したアレンアレナミド基質では[2+2]-[4+2]連続環化反応が進行し、3環性骨格の立体選択的構築に成功した。非等価な4つの2重結合が明確に区別され、単一成績体に至る(式4)。アレンアミドの末端2重結合が最も反応性が高いことを見出した。いずれもニッケル触媒系による新知見である。

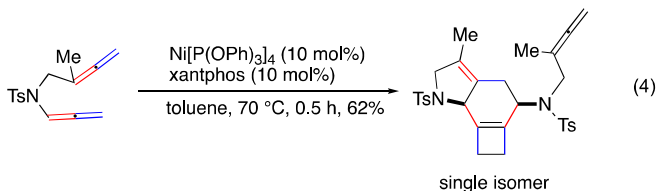
[2+2+2] cycloaddition



[2+2] cycloaddition



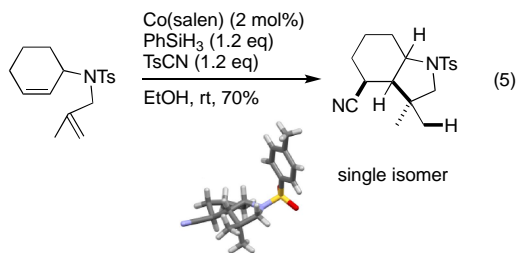
[2+2]-[4+2] cycloaddition



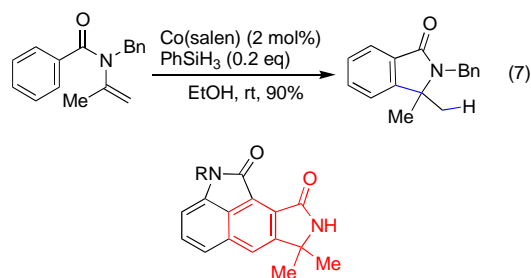
2) コバルト触媒系

コバルト触媒を用いるヒドロシアノ化環化では、オレフィン基質を利用して環化・連続環化反応に展開できることを見出した。同一分子内に複数のオレフィンがあっても、反応開始点は常に多置換オレフィンになることを見出した。反応は、安定カルボラジカル中間体が生成する機構で進行し、ヒドロシアノ化環化成績体を単一生成物として与えた(式5)。3連続立体中心も厳密に制御可能であった。シクロプロパン環を基質に組み込むと環開裂・再環化を経て、多官能性2環性化合物を単一成績体として与えた(式6)。この場合も立体中心は完全制御でき、4置換炭素も構築できる。エナミン基質では、芳香族CH結合の位置選択的切断を伴って、有用な含窒素複素環を1工程で与えることを見出した(式7)。複数の芳香環があっても、最も電子密度の低い芳香環のオルト位CH結合のみが反応に関与し、高い位置選択性で反応は進行する。

Hydrocyanative cyclization

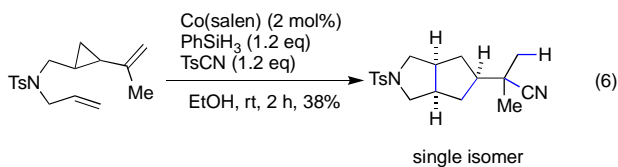


Hydroarylativ cyclization



R = Me: Cyclopiamide A
R = H: Cyclopiamide F

Hydrocyanative [3+2] cycloaddition



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10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 Hori, H.; Arai, S.; Nishida	4. 巻 17
2. 論文標題 Cobalt-catalyzed cyclization with the introduction of cyano, acyl and aminoalkyl groups	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Org. Biomol. Chem.	6. 最初と最後の頁 4783-4788
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9ob00637k	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 Arai, S.; Nakazawa, K.; Yang, X.-F.; Nishida, A.	4. 巻 75
2. 論文標題 1. Nickel-catalyzed regioselective hydrocyanation of terminal alkynes by assistance of a tosyl group	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 2482-2485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2019.03.019	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 Arai, S.; Matsumoto, K.; Nishida, A.	4. 巻 75
2. 論文標題 2. Cu-catalyzed regio- and stereoselective sulfonylation of multi-substituted allenes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 1145-1148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.12.031	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 Matsumoto, K.; Arai, S.; Nishida, A.	4. 巻 75
2. 論文標題 3. Formal Synthesis of (±)-Quebrachamine through regio- and stereoselective hydrocyanation of arylallene	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 2865-2870
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2018.04.044	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 荒井秀、天兒由佳、堀弘人、西田篤司	4. 巻 77
2. 論文標題 ニッケル触媒を用いる炭素 炭素多重結合へのヒドロシアノ化反応とその応用	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 有機合成化学協会誌	6. 最初と最後の頁 341-349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Arai, S.	4. 巻 67
2. 論文標題 Nickel-catalyzed Hydrocyanation of Allenes and Its Application	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 397-403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 荒井秀、中島誠也、西田篤司	4. 巻 76
2. 論文標題 ランドリン及び類縁体の全合成	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 有機合成化学協会誌	6. 最初と最後の頁 668-677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Hori Hiroto, Arai Shigeru, Nishida Atsushi	4. 巻 359
2. 論文標題 Olefin-Migrative Cleavage of Cyclopropane Rings through the Nickel-Catalyzed Hydrocyanation of Allenes and Alkenes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Adv. Syn. Catal.	6. 最初と最後の頁 1170 ~ 1176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.201601400	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 Amako Yuka, Arai Shigeru, Nishida Atsushi	4. 巻 15
2. 論文標題 2.Transfer of Axial Chirality Through the Nickel-catalyzed Hydrocyanation of Chiral Allenes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Org. Biomol. Chem	6. 最初と最後の頁 1612-1617
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C70B00047B	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 Arai Shigeru, Nakajima Masaya, Nishida Atsushi	4. 巻 78
2. 論文標題 Total Synthesis of Lundurine and Related Alkaloids	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Alkaloids: Chemistry and Biology	6. 最初と最後の頁 167 ~ 204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.alkal.2017.01.001	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6件 (うち招待講演 1件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 稲垣早紀
2. 発表標題 Ni触媒を用いたビニルアレンに分子内環化付加反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第139年会 (千葉)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigeru Arai
2. 発表標題 Synthesis of Nitrogen Heterocycles under Nickel Catalysis: Reaction Development and Its Application
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress, Japan (Kyoto) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 稲垣早紀
2. 発表標題 ビニルアレンを用いるニッケル触媒[4+2]環化付加反応
3. 学会等名 第75回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(千葉大シンポジウム)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荒井秀
2. 発表標題 含窒素環状化合物の設計・合成・応用
3. 学会等名 日本薬学会第138年会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荒井秀、天児由佳、井崎亜理紗、堀弘人、松本光希、稲垣早紀、西田篤司
2. 発表標題 アレンの特性を利用する複素環合成
3. 学会等名 第47回複素環化学討論会(高知)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shigeru Arai, Masaya Nakajima, Atsushi Nishida
2. 発表標題 Total Synthesis of Kopsia Alkaloids:
3. 学会等名 26th International Conference of Heterocyclic Chemistry(国際学会)
4. 発表年 2017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
--	---------------------------	-----------------------	----