

令和元年6月4日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K15422

研究課題名(和文)アレンを基軸とする新規環構築法の開発

研究課題名(英文)New Entries to Ring Construction Based on Allene Chemistry

研究代表者

安田 茂雄 (Yasuda, Shigeo)

金沢大学・薬学系・助教

研究者番号：40647038

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：初期計画に沿って、(1) アレン-アルキン-アルキンを用いる環構築反応の天然物合成への応用、及び(2) アレン-アルケンの分子内環化反応の分子間反応への拡張を試みた。

(1)の研究では天然物合成を達成することはできなかったものの、標的天然物の主骨格となる5/5/5員環骨格を低収率ながら合成することができた。(2)の研究では目的の分子間[2+2+2]環化付加反応の開発に成功した。さらに不斉触媒を利用することにより、不斉環化反応への拡張にも成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、アレン-アルキン-アルキンの環化反応により、多様な5/5/6員環及び5/5/5員環骨格の合成法の確立を目指す。本手法は、「小員環の構築」と「小員環の環歪みの解消」という相反する二つのプロセスを巧みに組み合わせ、複雑な多環性骨格の効率的な構築を行う点が学術的に意義深い。一般に分子内[2+2+2]環化付加反応では、用いる3つのパイ成分の組み合わせを変えることで様々な多環性骨格を構築することができる。本手法ではそれらを変更することなく、用いるロジウム(I)触媒及び基質中のアレン上の置換基を適宜変更することにより、全く異なる3種類の多環性骨格の選択的合成を目的とすることに社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：In line with the initial plan, (1) application of ring-closing reaction to natural product synthesis using allene-alkyne-alkyne, and (2) extension of intramolecular cyclization of allene-alkene to intermolecular reaction were attempted. Although the natural product synthesis could not be achieved in the study of (1), it was possible to synthesize a 5/5/5-membered ring skeleton as a main skeleton of the target natural product. In the study of (2), we succeeded in developing the target intermolecular [2 + 2 + 2] cycloaddition reaction. Furthermore, we have succeeded in extending to asymmetric cyclization reaction by using an asymmetric catalyst.

研究分野：有機合成化学

キーワード：アレン C-H活性化 アルキン アルケン 環化反応 ロジウム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アレンは独自の構造とそれに由来する特異な反応性を有するため、アルキンやアルケンとは異なる反応を可能にする有用な合成素子である。研究代表者が所属する研究室ではアレンを用いる新規反応、特にロジウム(I)触媒を用いる新規環化反応の開発に精力的に取り組んできた。その結果、アレンを多重結合成分として利用する分子内環化付加反応によって、従来構築が困難とされていた中員環の構築や様々な不活性結合の活性化を可能にした。

2. 研究の目的

今回研究代表者は、アレンの新たな特異的有用性を見出すべく、(1) アレン-アルキン-アルキンの[2+2+2]環化付加反応と骨格転位反応による新規三環性骨格構築法の開発とその天然物合成への応用、及び(2) アレン-アルケン-アルキンの分子内環化反応による、様々な多環性骨格の選択的合成法の開発を主目的として本研究を遂行した。

上記(1)の研究では、主にアレン-アルキン-アルキン基質の置換基や側鎖長に加えてそれら基質と反応させる求核剤の適用範囲に関して検討する。

上記(2)の研究では、様々な基質の分子内環化反応による広範な多環性骨格の選択的合成を試みるだけでなく、それを分子間[2+2+2]環化付加反応へ拡張することも目指す。さらに、不斉触媒を用いる不斉環化反応への応用も検討した。

3. 研究の方法

(1) まず、アレン-アルキン-アルキンの両アルキン末端及びアレン上の置換基を変更した様々な基質の合成と、それらを用いる環化異性化反応の検討を行った。まず、ロジウム触媒を中心とした各種遷移金属触媒を用いて反応条件の最適化を行った。その後、アレン-アルキン-アルキンのアレン上の置換基やアルキン末端の置換基を種々変化させ、それらの反応を行い、置換基効果を調べた。さらに、側鎖がアミド窒素や酸素、単純な炭素鎖である基質を用い、反応性を検討した。

次にアレン-アルキン-アルキン基質と各種求核剤の反応の検討を行った。

加えて、アレン-アルキン-アルキンの環化異性化反応の反応機構を調べるために、アルキンに¹³Cを導入した基質を合成してその反応を検討した。

(2) アレン-アルケン-アルキンを基質とする不斉分子内[2+2+2]環化付加反応を検討した。

4. 研究成果

上記「3. 研究の方法」に沿って、(1) アレン-アルキン-アルキンを用いる新規三環性構築法の開発及び(2) アレン-アルケン-アルキンを用いる多環性骨格構築法の開発を試みた。以下に示すように、計画した反応の開発に加えて、関連領域における新規環構築反応の開発にも成功した(下記(3))。

(1) アレン-アルキン-アルキンを用いる新規三環性構築法の開発：ロジウム触媒をアレン-アルキン-アルキンと処理することにより、5/5/6 員環化合物が一挙に得られることを見出した。さらに、反応機構解明のための検討実験により、当初推定した反応機構が誤りであることを突き止め、新たに正しい反応機構を提唱することもできた。

(2) アレン-アルケン-アルキンを用いる多環性骨格構築法の開発：ロジウム触媒をアレン-アルケン-アルキンと処理することにより、分子内[2+2+2]環化付加反応あるいは環化異性化反応が進行することを見出した。本法においては、用いるロジウム触媒及びアレン上の置換基が反応性・化学選択性に大きく影響を与えることが明らかとなり、それらを適宜選択することによって、3種類の多環性骨格を作り分けることができた。そのうちの1つについては当初、分子内[2+2+2]環化付加反応が起こって生成した4/6/6員環骨格と推定し、研究計画書にもそのように記載した。しかし、当該年度の研究によってその構造推定が誤りであり、正しくは環化異性化反応によって生成した5/5/6員環骨格であることを明らかにすることができた。

(3) 新規C-H活性化を利用したベンジルアレン-内部アルキンの環化異性化反応：ロジウム触媒をベンジルアレン-内部アルキンと処理したところ、ベンゼン環上のC-H結合の活性化を伴った環化異性化反応が進行し、6員環と7員環とベンゼン環が縮環した三環性化合物が一挙に得られることを見出した(本結果はJ. Org. Chem. に投稿し、受理された)。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

1)

Shigeo Yasuda, Takuya Ishii, Shunsuke Takemoto, Hiroki Haruki, Hirohisa Ohmiya
Synergistic N-Heterocyclic Carbene/Palladium-Catalyzed Reactions of Aldehyde Acyl Anions with
either Diarylmethyl or Allylic Carbonates
Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 2938–2942.
DOI: 10.1002/anie.201712811

2)

Yasuaki Kawaguchi, Shigeo Yasuda, Chisato Mukai
Mechanistic Investigation of Rh^I-Catalyzed Cycloisomerization of Benzylallene-Internal Alkynes
via C–H Activation
J. Org. Chem. 2017, 82, 7666–7674.
DOI: 10.1021/acs.joc.7b01048

〔学会発表〕(計8件)

藪下絢矢、竹田光孝、安田茂雄、大宮寛久
協働型パラジウム/銅触媒によるアルデヒドとハロゲン化アリーのクロスカップリング
日本薬学会第138年会
2018年3月、石川

石井卓也、竹本俊佑、春木大輝、安田茂雄、大宮寛久
協働型カルベン/パラジウム触媒系によるアルデヒドの C(sp²)-H ベンジル化およびアリル
化
日本化学会第98春季年会
2018年3月、千葉

竹田光孝、藪下絢矢、安田茂雄、大宮寛久
アルデヒドを α -アルコキシアルキルアニオン等価体として用いた協働型パラジウム/銅触
媒 Csp²-Csp³ クロスカップリング
日本化学会第98春季年会
2018年3月、千葉

石井卓也、春木大輝、安田茂雄、大宮寛久
シナジー型カルベン/パラジウム触媒系によるアルデヒドの C-H ベンジル化およびアリル
化
日本薬学会北陸支部 第129回例会
2017年11月、石川

河口康晃、安田茂雄、藪下絢矢、向智里
アレン-アルキン-アルキンの[2+2+2]環化付加反応と付加体の骨格転位反応
第43回反応と合成の進歩シンポジウム-ライフサイエンスを志向した理論、反応および合
成-
2017年11月、富山

安田茂雄、Mohammed K. Abd-El Gaber、飯田英介、向智里
Enantioselective Total Synthesis of (+)-Sieboldine A
第47回 複素環化学討論会
2017年10月、高知

Yasuaki Kawaguchi, Shigeo Yasuda, Chisato Mukai
Construction of hexahydrophenanthrenes by rhodium(I)-catalyzed cycloisomerization of
benzylallene-substituted internal alkynes
26th International Society of Heterocyclic Congress (国際学会)
2017年9月
Regensburg, Germany

Shigeo Yasuda, Haruna Yokosawa, Chisato Mukai
Construction of azabicyclo[6.4.0]dodecatrienes based on rhodium(I)-catalyzed intramolecular
[6+2] cycloaddition between azetizine, allene, and alkynes
26th International Society of Heterocyclic Congress (国際学会)
2017年9月
Regensburg, Germany

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：