

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：32689

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05485

研究課題名(和文) 触媒的不斉デヒドロDiels-Alder反応による縮合多環式複素芳香環の構築

研究課題名(英文) Catalytic Asymmetric Dehydro-Diels-Alder Reaction for the Construction of Fused Polycyclic Heteroaromatics

研究代表者

柴田 高範 (Shibata, Takanori)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：80265735

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ケイ素架橋のテトラインを加熱したところ、2種類の脱水素Diels-Alder反応が連続的に進行し、含ケイ素七環式化合物が得られた。本反応では、最初1,3-ジエン部分とアルキン部分の分子内環化により、ベンザイン中間体が生成し、さらにアリールアルキン部分との分子内環化により、縮合多環式化合物が得られる。一方、硫黄架橋1,8-ジエンに対しニッケル触媒を作用すると、C-S結合の開裂を起点として、2つのアルキンの連続的分子内挿入が進行し、チオピラン環を含む四環式化合物が得られた。本反応は、配向基を用いない室温でのC-S結合の開裂を起点する数少ない反応例である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

環境負荷の小さい合成変換反応の開発は、有機化学者に課せられた使命と言える。今回報告者は、原子効率が100%である新規な形式の連続反応により、縮合多環式化合物の効率合成を達成した。ケイ素架橋テトラインの反応で、2種の連続的脱水素Diels-Alder反応により含ケイ素七環式化合物を合成し、さらのこの環化体が高い1,3-ジエン活性を有することを見いだした。一方、硫黄架橋の1,8-ジエンの反応では、Ni触媒を用いることにより室温でC-S結合の開裂、さらに連続的なアルキン挿入により含硫黄四環式化合物を合成し、さらのこの環化体がトルエン類の選択的空気酸化において、光触媒として機能することを見いだした。

研究成果の概要(英文)：There are several patterns of dehydro-Diels-Alder (DDA) reaction. For example, the tetrahydro-Diels-Alder (TDDA) reaction of a 1,3-enyne and alkyne gives a substituted benzene ring with perfect atom-economy. We merged two types of DDA reactions and realized the facile preparation of dibenzosilole-fused polycyclic compounds. Moreover, the benzene ring in the obtained silicon-containing cycloadduct showed high reactivity as a 1,3-diene moiety. On the other hand, we developed a Ni-catalyzed transformation initiated by non-activated C-S bond cleavage at ambient temperature along with carbathiolation to alkynes. An intramolecular reaction of diarylthioether-tethered 1,8-diene gave sulfur-containing tetracyclic compounds. It is notable that an intermolecular reaction can also be achieved: self- and cross-coupling proceeded in complete regioselective manner. We further demonstrated the photo-catalytic activity of the obtained tetracyclic compounds in the benzylic oxidation.

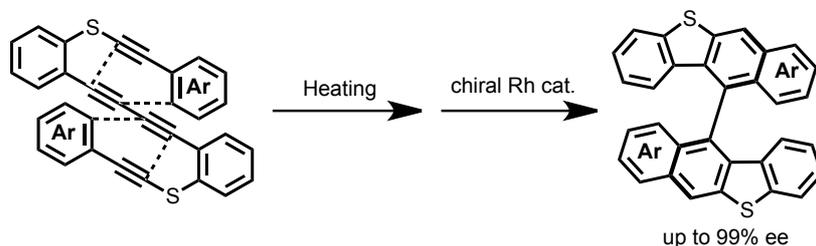
研究分野：合成有機化学

キーワード：脱水素型Diels-Alder反応 縮合多環式化合物 ヘテロ原子 炭素-硫黄結合開裂 光触媒

## 1. 研究開始当初の背景

1,3-ジエンとアルケンの[4+2]付加環化反応が Diels-Alder 反応であるのに対し、1つ以上のアルキンを含む反応をデヒドロ（脱水素）Diels-Alder 反応と言われる。デヒドロ Diels-Alder 反応には、1,3-エンインとアルケン、1,3-ジエンとアルキンなどの組み合わせが考えられるが、中でも芳香環の一部をエン部分として用いるアリールアルキンとアルキンとの反応では、極め不安定な環状アレン中間体を経て、1,5-水素移動によりナフタレン骨格を与えることが知られている。この環化を分子内反応へ展開することにより、ワンポットで縮合多環式化合物の合成が可能である。この合成変換は、形式的にベンゼン環上の C-H 結合を C-C 結合へ変換して増環することを意味し、原子効率 100%を達成できる。従来多くのアリールアルキンとアルキンとの反応が知られているが、全て熱反応、あるいは光反応であり、金属錯体を用いた触媒反応は、金属触媒を用いた例のみであった<sup>1</sup>。例えば、Hoye らが 1,3-ジエンとアルキンとのヘキサデヒドロ Diels-Alder 反応により生じるベンザインを鍵中間体として、連続反応による多環式化合物合成を報告して以降<sup>2</sup>、数多くの魅力的な合成変換を発表しているが、金属触媒反応の例はない。

一方報告者は、硫黄原子と連続反応を活用することにより、初めてのエナンチオ選択的テトラデヒドロ Diels-Alder 反応を開発した。すなわち、1,3-ジエン部位を有するオルトフェニレンチオ部により架橋されたテトラインを加熱したところ、分子内テトラデヒドロ Diels-Alder 反応が進行し、引き続きキラルロジウム触媒によるテトラデヒドロ Diels-Alder 反応を行うことで、軸不斉を有する含硫黄多環式骨格として、ビス（ジベンゾチオフェン）誘導体を高収率かつ高鏡像体過剰率で得た。



## 2. 研究の目的

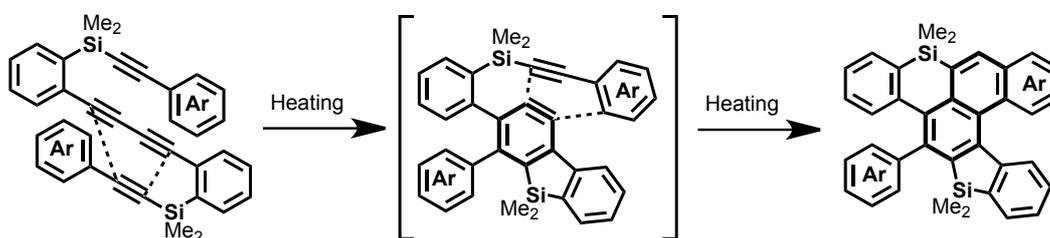
本研究では、ケイ素や硫黄に代表されるヘテロ原子置換のアリールアルキンを基質として用いて、遷移金属触媒による不斉デヒドロ Diels-Alder 反応の達成を目指す。本合成変換により、軸不斉、面不斉を有する化合物の不斉合成が可能であり、原子効率の高い新規なキラル縮合多環式複素芳香環の構築法となり得る。そして、基質に含まれるヘテロ原子、さらに連続反応を駆使することにより、複数のヘテロール部分をもつ縮合多環式複素芳香環化合物の合成を目的とする。これらの環化体は、クロスカップリングなど従来法では合成に多段階を要する、あるいは置換基の導入が困難な化合物群であることから、合成的な新たなアプローチを提供することが期待される。

## 3. 研究の方法

- 1) 上記の反応では、硫黄架橋のテトラインの分子内反応と検討した。そこで、硫黄に代え、ケイ素架橋の化合物について、熱反応を検討した。硫黄架橋の場合と同様に、テトラデヒドロ Diels-Alder が進行することを予想した。
- 2) デヒドロ Diels-Alder 反応の展開として、両末端にアリール基を有する硫黄架橋 1,8-ジエンの反応を検討した。アリール基の芳香環の一部をエン部位として分子内デヒドロ Diels-Alder 反応が進行すれば、含硫黄七員環化合物であるトリベンゾチエピン誘導体得られると想定した。

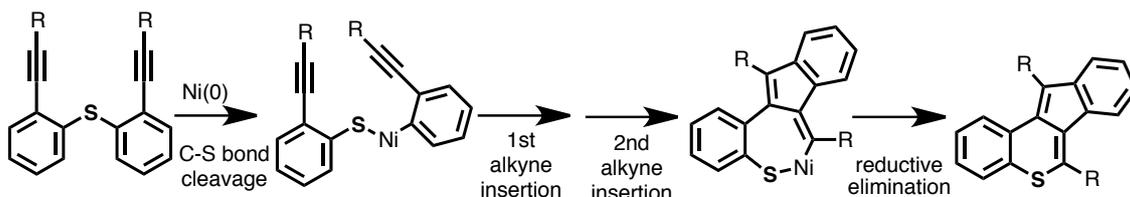
## 4. 研究成果

- 1) ケイ素原子に替えたテトラインを加熱したところ、硫黄原子の場合とは異なり、まず 1,3-ジエン部分とアルキン部分のヘキサデヒドロ Diels-Alder 反応が進行した。さらに系中で生成したベンザインと、未反応のアリールアルキン部分でテトラデヒドロ Diels-Alder 反応が進行し、ケイ素を含んだ新規な縮合多環式化合物が得られた。

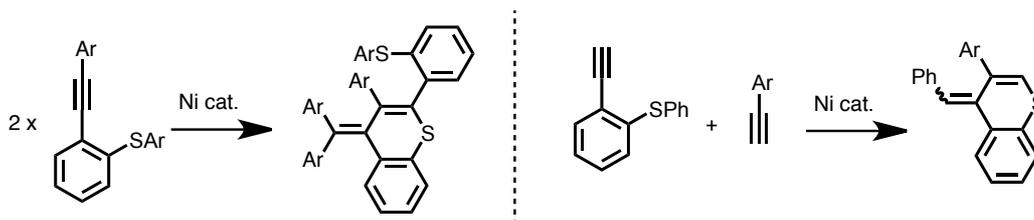


DFT 計算により、ケイ素架橋テトラインの反応機構を解析した。その結果、まずジラジカル中間体を経由する機構で遷移状態のエネルギー計算を行ったところ、テトラデヒドロ Diels-Alder が有利となり、実験結果と異なった。そこで次に、協奏的な反応機構で計算を行ったところ、ヘキサデヒドロ Diels-Alder の遷移状態エネルギーが大きく低下した。この結果より、ジラジカル経由で進行することが報告されている従来の炭素ケイ素架橋テトラインと異なり、ケイ素架橋テトラインでは、協奏的な機構で進行することが示唆され、架橋部の構造が反応機構に大きな影響を与えることが明らかになった。

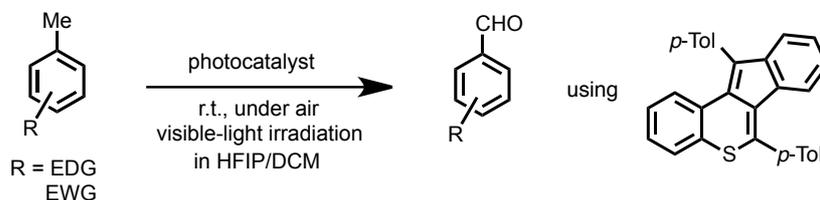
- 2) ジアリールスルフィド架橋の 1,8-ジインをモデル基質として、種々の金属触媒を検討した。その結果、いずれの反応条件においても、想定したトリベンズチエピン誘導体は全く得られなかった。一方、0 価 Ni 触媒を用いた場合に、室温で原料が完全に消失し、チオピラン環を含む四環式化合物が得られた。反応機構として、まず  $sp^2$  C-S 結合が Ni(0) 錯体へ酸化的付加し、引き続き 2 つのアルキンに対し、カルボメタレーションが連続的に進行し、最後に還元的脱離により四環式化合物を与える、と考えた。



本反応は、報告例が少ない活性化基を用いない C-S 結合開裂を伴う室温での触媒反応である。本反応では架橋部のヘテロ原子の選択が重要であり、同じカルコゲン元素であるセレン架橋ジインでも同条件下で反応が高収率で進行したが、硫黄の酸化体であるスルホキシド、ケイ素架橋の基質では全く反応が進行しなかった。基質検討を行ったところ、ジイン末端 (R) に種々のアリール基の導入が可能であった。そして、本合成変換は、分子間での自己二量化に加え、分子間クロスカップリングも可能であった。



次に、上記の分子内反応で得られたチオピラン環を含む四環式化合物の光基礎物性を測定した結果、光触媒としての機能性が期待された。そこで、トルエン誘導体の空気酸化をモデル反応として、種々条件検討を行った。その結果、ブルーLED 照射のみで選択的酸化が室温で進行し、芳香族アルデヒドが得られた。本反応では、溶媒として酸性度の高いアルコールである 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロパノール (HFIP) を共溶媒として用いることが重要であり、電子供与基のみならず、反応性が乏しい電子求引基を有するトルエン誘導体の酸化も触媒的に進行した。



#### 引用文献

1. W. Li, L. Zhou, J. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1558.
2. T. R. Hoye, B. Baire, D. Niu, P. H. Willoughby, B. P. Woods, *Nature* **2012**, *490*, 208
3. T. Shibata, A. Sekine, A. Mitake, K. S. Kanyiva, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15862.

## 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 Akihito Mitake, Rikako Nagai, Ayato Sekine, Hideaki Takano, Natsuhiko Sugimura, Kyalo Stephen Kanyiva, and Takanori Shibata	4. 巻 10
2. 論文標題 Consecutive HDDA and TDDA reactions of silicon-tethered tetraynes for the synthesis of dibenzosilole-fused polycyclic compounds and their unique reactivity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 6715-6720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9SC00960D	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 Takanori Shibata, Ayato Sekine, Mika Akino, Mamoru Ito	4. 巻 57
2. 論文標題 Ni-catalyzed non-activated C-S bond cleavage at ambient temperature for the synthesis of sulfur-containing polycyclic compounds	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 9048-9051
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1CC03226G	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 Takanori Shibata, Rikako Nagai, Sari Okazaki, Shun Nishibe, Mamoru Ito	4. 巻 95
2. 論文標題 Synthesis of NHC Ligands Containing a Sulfoxide Moiety and Their Use in Cross-Coupling via a Au(I)/(III) Catalytic Cycle	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 700-706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20220013	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 Takanori Shibata, *Mika Akino, Ayato Sekine and Mamoru Ito	4. 巻 95
2. 論文標題 Metal-Free Aerobic C-H Oxidation of Methylarenes to Aromatic Aldehydes by Sulfur-Containing Tetracyclic Compounds as Visible-Light Photocatalysts	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 768-770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20220014	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 Kojima Masafumi, Sasaki Mio, Ito Mamoru, Shibata Takanori	4. 巻 364
2. 論文標題 Tail To Tail Stereoselective Dimerization of Acrylate Derivatives via Iridium Catalyzed Vinyllic sp <sup>2</sup> C-H Activation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 1666-1670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202200047	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18件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 永井理香子、三竹覚人、関根彩人、カニヴァステイヴィンキャロ、柴田高範
2. 発表標題 メタルフリーな連続的分子内デヒドロDiels-Alder反応を利用した含ケイ素縮合多環式化合物の合成
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永井理香子、三竹覚人、関根彩人、高野秀明、カニヴァステイヴィンキャロ、柴田高範
2. 発表標題 連続的分子内脱水素型デヒドロディールズアルダー反応によるケイ素を含む多環式化合物の簡便合成
3. 学会等名 第80回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋野美佳、関根彩人、柴田高範
2. 発表標題 ニッケル触媒を用いたC-S 結合活性化を利用したジアリールチオエーテル部分を有するアルキン類の反応
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会 (2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takanori Shibata
2. 発表標題 Consecutive Dehydro-Diels-Alder Reactions of Sulfur- or Silicon-Tethered Tetrynes Containing a 1,3-Diyne Moiety: TDDA vs HDDA Reaction
3. 学会等名 International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC) Yangon 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 関根 彩人, 三竹 覚人, カニヴァ ステイヴイン キャロ, 柴田 高範
2. 発表標題 熱およびキラルロジウム触媒を用いた連続的分子内dehydro-Diels-Alder 反応による軸不斉ビス(ジベンゾチオフェン)誘導体のエナンチオ選択的合成
3. 学会等名 Symposium on Molecular Chirality 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ayato Sekine, Akihito Mitake, Rikako Nagai, Kyalo Stephen Kanyiva, Takanori Shibata
2. 発表標題 CONSECUTIVE INTRAMOLECULAR DEHYDRO-DIELS-ALDER REACTIONS OF HETEROATOM-TETHERED TETRAYNES FOR THE SYNTHESIS OF HETEROLE-CONTAINING POLYCYCLIC COMPOUNDS
3. 学会等名 European Symposium on Organic Chemistry 2019 (ESOC 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Rikako Nagai, Ayato Sekine, Akihito Mitake, Kyalo Stephen Kanyiva, Takanori Shibata
2. 発表標題 Synthesis of Silicon-Containing Fused Polycyclic Compounds by Consecutive Intramolecular Dehydro-Diels-Alder Reactions of Silicon-Tethered Tetrynes
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (ISHC27) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 関根 彩人・秋野 美佳・カニヴァ ステイヴィン キャロ・柴田 高範
2. 発表標題 ニッケル触媒を用いたC(sp <sup>2</sup> )-S 結合開裂を起点とするアルキンの 連続挿入による含硫黄多環式化合物の合成
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会 (2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mika Akino, Ayato Sekine, Takanori Shibata
2. 発表標題 Nickel-Catalyzed C-S Bond Cleavage for the Synthesis of Sulfur-Containing Polycyclic Compounds and their Use as a Photocatalysts
3. 学会等名 第67回有機金属化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋野 美佳・関根 彩人・伊藤 守・柴田 高範
2. 発表標題 ニッケル触媒を用いた不活性 C-S 結合の開裂を起点としたジアリールチオエーテル架橋部分を有するアルキン類の分子内・分子間反応及び生成物の有機光触媒への応用
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 岩城貴大・柴田高範・伊藤守
2. 発表標題 Ir触媒を用いた環化異性化による9-アルキリデンチオキサテンの合成
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 小島雅史、小野田早穂子、伊藤守、柴田高範
2. 発表標題 カチオン性イリジウム触媒を用いたC-Hアルキル化による電子不足アルケンの分子間カップリング
3. 学会等名 第119回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masafumi Kojima, Mio Sasaki, Sahoko Onoda, Mamoru Ito, Takanori Shibata
2. 発表標題 Enantioselective Intermolecular Coupling to Electron-deficient Alkenes Triggered by Cationic Chiral Iridium Catalyzed C-H Activation
3. 学会等名 モレキュラーキラリティ2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小島 雅史・佐々木 美桜・杉村 夏彦・伊藤 守・柴田 高範
2. 発表標題 イリジウム触媒によるビニル位sp <sup>2</sup> C-H結合活性化を起点とするアクリル酸エステル類のセルフカップリング
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 秋野 美佳・関根 彩人・伊藤 守・柴田 高範
2. 発表標題 硫黄四環式化合物を有機光触媒として用いたトルエン誘導体の酸化
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩城 貴大・伊藤 守・柴田 高範
2. 発表標題 Ir触媒を用いた6-exo-dig選択的環化による9-アルキリデンチオキサテン類の合成
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mika Akino, Ayato Sekine, Takanori Shibata
2. 発表標題 Synthesis of sulfur-containing compounds initiated by nickel-catalyzed C-S bond cleavage and their use as a photocatalyst
3. 学会等名 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takahiro Iwaki, Takanori Shibata
2. 発表標題 Ir-catalyzed synthesis of thioxanthene derivatives by C-H functionalization
3. 学会等名 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem) (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

早稲田大学柴田高範研究室  
<http://www.chem.waseda.ac.jp/shibata/>

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
---------	---------