

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 7 日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06981

研究課題名(和文) 軸不斉アレンを経る連続的不斉転写による高度置換環状化合物の合成

研究課題名(英文) Synthesis of highly functionalized cyclic compounds by a cascade chiral transfer of axially chiral allenes

研究代表者

吉田 昌裕 (Masahiro, Yoshida)

徳島文理大学・薬学部・教授

研究者番号：10344681

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)：軸不斉アレンを経る連続的不斉転写プロセスの確立を目指し、高度置換環状化合物の合成を試みた。その結果、様々な光学活性なプロパルギルエーテルを用いた不斉異性化反応について検討し、その一般性について明らかにすることができた。また不斉異性化により生成する光学活性アレンを用い、パラジウム触媒存在下におけるアリールボロン酸との連続的環化-カップリング反応による光学活性置換ベンゾフランの合成法の開発に成功した。また三置換アレナミドの簡便合成法の開発に成功し、本化合物を用いた連続的環化-カップリング反応により置換ジヒドロイソキノロンが生成することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プロパルギル化合物からアレンへの不斉転写は以前より精力的な研究が行われており、最近研究代表者によって塩基存在下におけるプロトン移動を伴う異性化が見出された。本研究では軸不斉アレンを経る連続的不斉転写プロセスとして、高度置換環状化合物の合成に成功した。本研究における一連の反応は「中心不斉 軸不斉 中心不斉」のな不斉転写を伴って進行しており、高度に官能基化された光学活性環状化合物を高い光学純度で生成する。このような連続的な不斉転写を伴う反応についてはこれまでほとんど報告されておらず、独創性が高い反応である。また本研究は反応機構的にも興味深く、有機合成化学の推進に寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：In order to establish the cascade chiral transfer process via the formation of axial chirality allenes, synthesis of highly substituted cyclic molecules was examined. As a result, scope and limitation of asymmetric isomerization of optically active propargyl ethers has been clarified. In addition, it has been made clear that the resulting optically active allenes can be transformed to the optically active substituted benzofurans by the palladium-catalyzed cascade cyclization-coupling reaction with aryl boronic acids. Facile synthesis of tri-substituted allenamides has also been developed, and it was found that the resulting allenamides can be transformed to the substituted dihydroisoquinolines by the palladium-catalyzed cascade cyclization-coupling reaction.

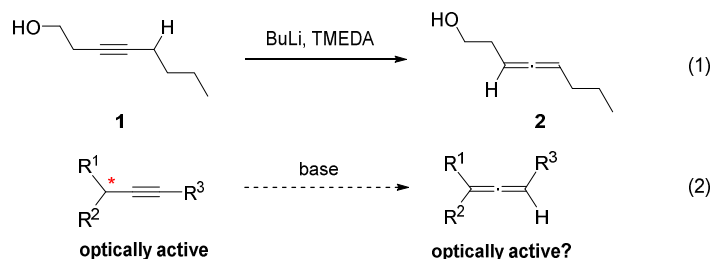
研究分野：有機合成化学

キーワード：アレン 不斉転写 軸不斉 ベンゾフラン 連続反応

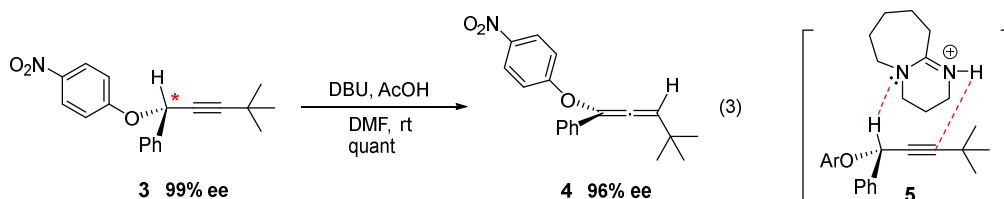
様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

連続した二つの炭素-炭素二重結合をもつアレンは軸不斉を有しており、様々な生理活性分子の基本骨格に含まれている。またその特異な反応性からアレンを合成素子として用いた分子変換反応も報告されており、これまでに様々なアレンの合成法が開発されてきた。その中で、アルキンの異性化反応はアレンを簡便に合成できる有用な方法の一つある。例えば香月らは、ホモプロパルギルアルコール **1** に対し BuLi を作用させると、プロトン移動を伴う異性化が進行し、アレン **2** が生成することを報告している (*Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4599) (式 1)。本異性化反応では、プロパルギル位に中心不斉を有する光学活性なプロパルギル化合物を用いた場合、生成するアレンに不斉が転写される可能性がある (式 2)。しかしながらこのような不斉異性化に関する検討はこれまで報告されていなかった。

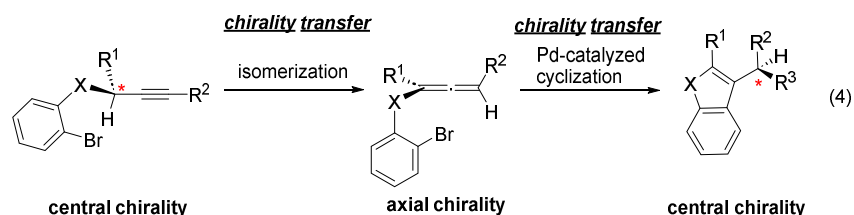


最近研究代表者は、光学活性なプロパルギルエーテル **3** を用いた不斉異性化反応に初めて成功した (式 3)。本反応では **3** に対し DBU を作用させると不斉異性化が進行し、1,3-プロトン移動が *syn* の立体化学で進行した光学活性アレン **4** が定量的かつ高選択的に生成する。本反応は酢酸共存下、アミジン塩基を用いた場合に高い不斉転写率を発現する。不斉転写機構として、アミジニウムイオンが活性種として脱プロトン化-プロトン化が *syn* の立体化学で進行する 5 の遷移状態を経て進行していると考えている。



2. 研究の目的

軸不斉アレンを経る連続的不斉転写プロセスを確立し、高度置換環状化合物の合成を行う (式 4)。即ち中心不斉を有する光学活性なアリール置換プロパルギル化合物に対し不斉異性化を行い、軸不斉アレンへと変換する。続いてアリール基上に導入したプロモ基を足掛かりとして、パラジウム触媒を用いた軸不斉アレンの分子内環化反応を行い、中心不斉を有する様々な環状化合物へと変換する。



3. 研究の方法

連続的不斉転写プロセスを確立するにあたり、研究代表者が見出した光学活性プロパルギルエーテルの不斉異性化反応の一般性を明らかにするため、様々な置換様式をもつプロパルギルエーテルに対し不斉異性化反応の検討を試みる。得られた光学活性アレンに対しパラジウム触媒を作用させることで続いて得られた光学活性アレンを用い、「軸不斉-中心不斉」への不斉転写を伴った分子内環化反応を試みる。即ち分子内に *o*-プロモフェニル基を導入した光学活性プロパルギルエーテルに対し不斉異性化を行った後、得られた光学活性アレンに対しパラジウム触媒存在下に有機金属試薬を作用させ、立体選択的な分子内環化-カップリングにより光学活性な環化体が生成するか検討する。更に本反応の展開として、窒素原子が導入されたプロパルギルアミンを基質に用いたアレンへの異性化反応と、分子内環化-カップリング反応についても検討を行う。

4. 研究成果

1) プロパルギルエーテルを用いた不斉異性化反応の一般性についての検討

はじめに光学活性なプロパルギルエーテルを用いた不斉異性化反応の一般性についての検討を行った。即ち様々な置換基が導入された基質を用いた検討結果を Table 1 に示す。反応基質としてベンゼン環上にメチル基やフルオロ基などが導入された光学活性な基質に対し、DMF 溶媒中 DBU を作用させて不斉異性化を試みたところ、予期した反応は進行し相当する置換アレンを高い光学純度で得ることが出来た。一方、ベンゼン環上のオルト位にプロモ基を有する基質を用いた場合には、生成するアレンの光学純度の低下が見られた。検討の結果、DBU と当量の酢酸を添加することにより光学純度の低下が抑制できることが明らかとなった。ニトロフェニル基上にプロモ基が導入された基質においても、本条件下にて高い光学純度で置換アレンが生成することが分かった。一方、反応基質としてベンゼン環をフラン環に変えたものやアルキン末端にシリル基やアルキル基をもつプロパルギルエーテルにおいては基質の分解がみられ、異性化反応は進行しなかった。

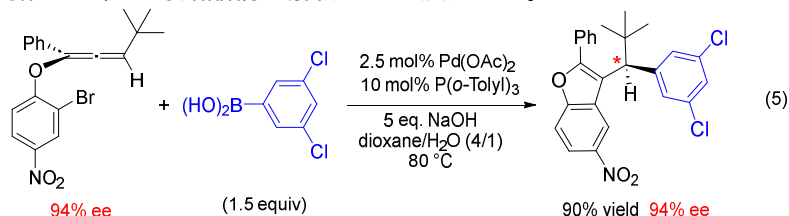
Table 1

substrate ¹⁾	product	yield	ee	substrate ¹⁾	product	yield	ee
		61%	93%			43%	94%
		92%	92%			95%	74%
		99%	99%			84% ²⁾	87% ²⁾
		71%	87%			94% ²⁾	94% ²⁾
			93% ee				95% ee

1) Reactions were carried out in the presence of DBU (10 equiv) in DMF at rt for 3-24 h.
2) AcOH (10equiv) was added.

2) パラジウム触媒を用いた光学活性アレンとアリールボロン酸の連続的環化-カップリング反応の開発

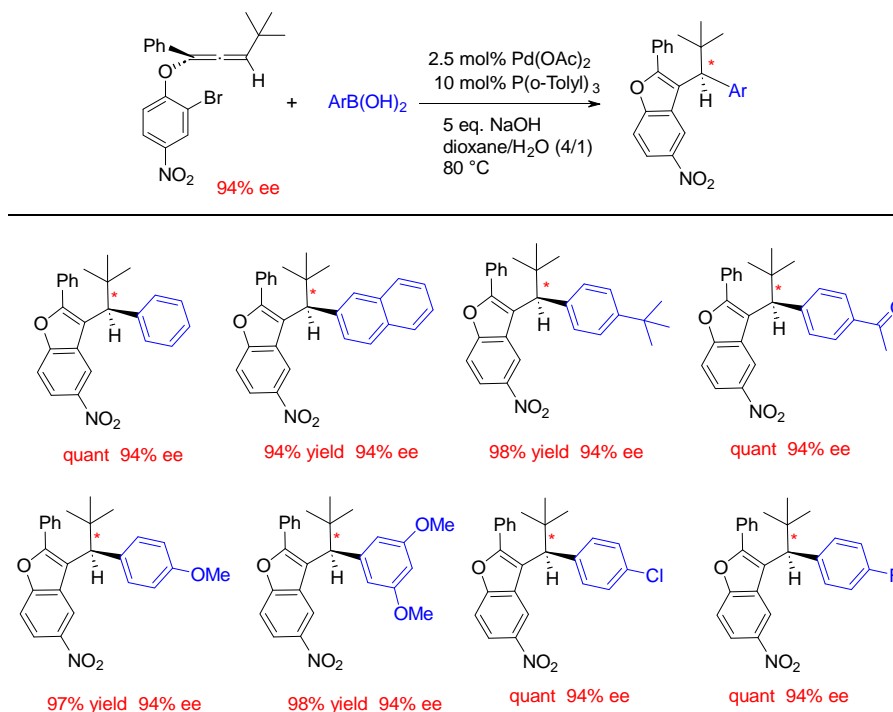
続いて得られた光学活性アレンを用い、パラジウム触媒を用いた環化反応の検討を行った。即ちベンゼン環上に *o*-プロモ基を有する光学純度 94% のアレンに対し、パラジウム触媒存在下様々な有機金属試薬を作用させて反応を試みた。検討の結果、アリールボロン酸を作用させると予期した連続的な環化-カップリング反応が進行し、アリール置換されたベンゾフラン誘導体を与えることが分かった (式 5)。興味深いことに得られた環化体の光学純度は 94% であり、軸不斉から中心不斉への不斉転写が、高い選択性で進行していることが明らかとなった。尚、得られた環化体の絶対配置は、X 線結晶構造解析により決定した。



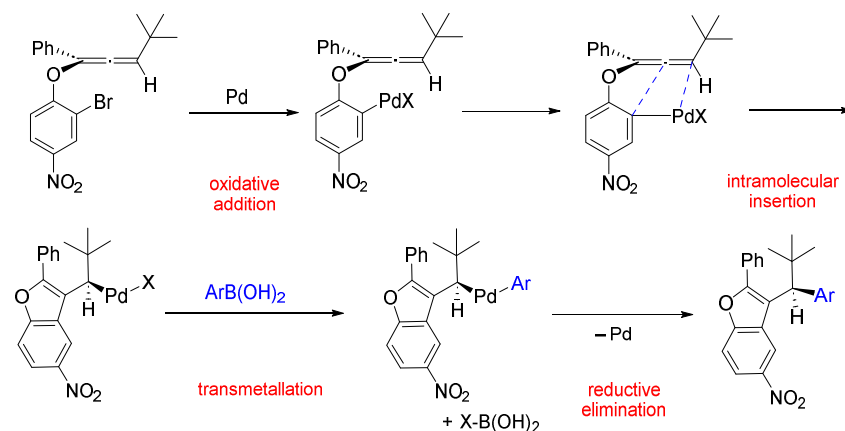
様々なアリールボロン酸を用いた連続的環化反応の検討結果を Table 2 に示す。本反応は様々な置換基が導入されたアリールボロン酸に適用可能であり、いずれも基質の光学純度が全く損なわれることなく、相当するベンゾフラン誘導体を与えることが明らかとなった。

予想される本環化反応の機構を Scheme 1 に示す。はじめにアレンのプロモアリール部に対しパラジウムが酸化的付加し、アリールパラジウム中間体が生成後、アレンの二重結合に対し立体選択的に分子内挿入が進行することで光学活性なアルキルパラジウム中間体が生成する。その後不斉を保持したままアリールボロン酸とのトランスメタリゼーション、続く還元脱離が進行することで中心不斉を有するベンゾフラン誘導体が光学純度を損なうことなく生成したものと考えられる。

Table 2

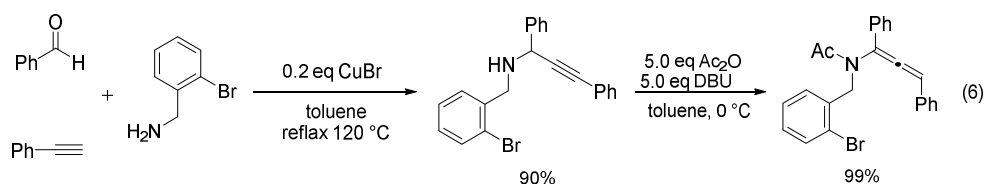


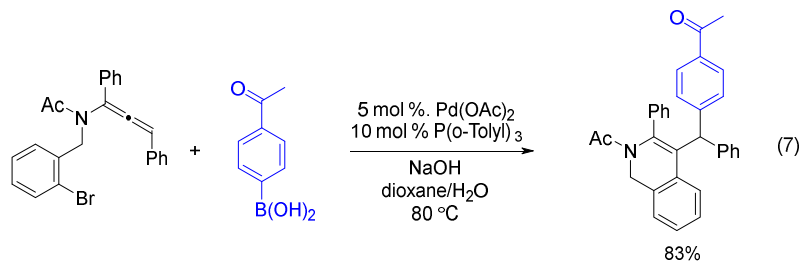
Scheme 1



3) 三置換アレナミドの簡便合成法の開発とパラジウム触媒を用いた連続的環化-カップリング反応

続いて連続的環化-カップリング反応の展開として、窒素原子が導入されたプロパルギルアミンを基質に用いたアレンへの異性化反応と、分子内環化-カップリング反応の開発を試みた。検討の結果、*o*-プロモベンジルアミンとベンズアルデヒド、フェニルアセチレンの銅触媒存在下における三成分連結反応により1段階で合成されるプロパルギルアミンに対し、無水酢酸存在下においてDBUを作用させると、*N*-アセチル化された置換アレナミドが生成することを見出した(式6)。本反応は様々な三置換アレナミドを簡便に生成する新規合成法である。続いて得られたアレナミドに対し、連続的環化-カップリング反応の検討を行った。即ちパラジウム触媒存在下においてアリールボロン酸を作用させたところ、連続的な分子内環化-カップリング反応が進行し、アリール置換されたジヒドロキノリン誘導体が見出された(式7)。今後光学活性なプロパルギルアミンを用いた不斉異性化、続く連続的環化反応について検討を行う予定である。





以上のように今回研究代表者は、軸不斉アレンを経る連続的不斉転写プロセスの確立を目指し、高度置換環状化合物の合成を試みた。その結果、様々な光学活性なプロパルギルエーテルを用いた不斉異性化反応について検討し、その一般性について明らかにすることができた。また不斉異性化により生成する光学活性アレンを用い、パラジウム触媒存在下におけるアリールボロン酸との連続的環化-カップリング反応による光学活性置換ベンゾフランの合成法の開発に成功した。今回見出した一連の反応は、中心不斉から軸不斉、そして再び中心不斉へと、二度の不斉転写が高いエナンチオ特異性で進行しており、反応機構的にも大変興味深い。また三置換アレナミドの簡便合成法の開発に成功し、本化合物を用いた連続的環化-カップリング反応により置換ジヒドロイソキノロンが生成することを見出した。

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 Matsumoto Kenji, Nakano Rina, Yamada Ken ichi, Hirokane Tsukasa, Yoshida Masahiro	4. 巻 365
2. 論文標題 Catalytic and Aerobic Oxidative C-H Annulation Reaction of Saturated Cyclic Amines for Synthesis of Dipyrroloquinolines	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 323 ~ 329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202201332	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 Hirokane Tsukasa, Kariya Touya, Takata Misa, Matsumoto Kenji, Yoshida Masahiro	4. 巻 87
2. 論文標題 Gold-Catalyzed Nucleophilic Ring-Opening Reaction of 2-Alkynylazetidines with Alcohols	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 12455 ~ 12459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.2c01325	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 Kenji, Shindo Mitsuru, Yoshida Masahiro	4. 巻 79
2. 論文標題 Development of Aerobic Oxidative Transformations of Aromatic C-H Bonds Using a Heterogeneous Metal Catalyst	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 755 ~ 765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaiishi.79.755	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 Hirokane Tsukasa, Watanabe Shino, Matsumoto Kenji, Yoshida Masahiro	4. 巻 61
2. 論文標題 A facile synthesis of trisubstituted allenamides by DBU-promoted isomerization of propargylamides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 152146 ~ 152146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2020.152146	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 Yoshida Masahiro, Mori Shunya, Matsumoto Kenji, Hirokane Tsukasa	4. 巻 101
2. 論文標題 Synthesis of Dihydrobenzo[1,4]oxazines by Palladium-Catalyzed Cyclization of N-Substituted 2-Aminophenols with Propargylic Carbonates	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 435 ~ 435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-19-S(F)40	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8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 苅谷 冬也、由良木 裕仁、林 真史、廣兼 司、吉田 昌裕
2. 発表標題 金触媒を用いたアルキニルアゼチジンの連続的開環 - 環化反応による置換ピロリジンの合成
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 柿原 強志、平林 拓也、湊 信也、松本 健司、吉田 昌裕
2. 発表標題 アリアルプロパルギルエーテルの不斉異性化反応による光学活性アレンの合成と光学活性ベンゾフラン誘導体合成への展開
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 仲里 楓、廣兼 司、吉田 昌裕
2. 発表標題 アルキニルシクロプロパンとアニリンの金触媒存在下における連続的開環 - 環化反応
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 井上 悠揮、廣兼 司、吉田 昌裕
2. 発表標題 金触媒を用いたアルキニルシクロプロパンとフェノールの連続的開環 - 環化反応の開発
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 苅谷冬也、高田美沙、廣兼 司、松本健司、吉田昌裕
2. 発表標題 金触媒を用いたアルキニルアゼチジンの開環反応
3. 学会等名 苅谷冬也、高田美沙、廣兼 司、松本健司、吉田昌裕
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉田昌裕、大久保沙耶、森俊也、廣兼司、松本健司
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いた炭酸プロパルギルエステルとトシル置換2-アミノベンジルアミンの連続的環化反応
3. 学会等名 第60回日本薬学会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大久保沙耶、森俊也、廣兼司、松本健司、吉田昌裕
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いた炭酸プロパルギルエステルの連続的環化反応による1,4-ベンゾジアゼピン骨格の構築
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高田美沙、苅谷冬也、松本健司、吉田昌裕
2. 発表標題 金触媒を用いたプロパルギルアゼチジンの開環反応による α,β -不飽和ケトンの合成
3. 学会等名 第59回日本薬学会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 臨床医薬品化学研究会	4. 発行年 2021年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 264
3. 書名 現場で役に立つ！ 臨床医薬品化学	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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