

機関番号：14301

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21750040

研究課題名 (和文)

脱カルボニルを鍵反応とするカルボヘテロアトム化反応を用いた複素環合成法

研究課題名 (英文)

Synthesis of Heterocyclic Compounds via Decarbonylative Cycloadditions

研究代表者

倉橋 拓也 (KURAHASHI TAKUYA)

京都大学・工学研究科・助教

研究者番号：50432365

研究成果の概要 (和文)：炭素-ヘテロ原子結合のように、不活性なため反応に用いることが困難であった結合、あるいは官能基の活性化法を新たに開発して、これを触媒反応における素反応として組み込むことで複素環新規合成法の開発を検討した。検討の結果、入手容易なカルボニル化合物の遷移金属触媒への酸化的付加と脱カルボニルを鍵反応に用いる事により、炭素-ヘテロ原子結合の酸化的付加体等価体が反応系中で調製できる事に着目し、これを不飽和化合物のカルボヘテロアトム化反応に用いる事により、複素環化合物群の新規合成法の開発に成功した。

研究成果の概要 (英文)：The transition metal-catalyzed insertion reaction of an unsaturated carbon-carbon bond into a carbon-hetero atom bond of a heterocyclic compound is a useful transformation to prepare a more complicated heterocyclic compounds in a single step. However, there is no precedent for such a potentially valuable methodology. We postulated that oxidative addition of cyclic carbonyl compounds to nickel(0) and subsequent decarbonylation are facile and might allow insertion of alkynes. Thus, we developed the decarbonylative addition of anhydrides to alkynes using nickel(0) catalyst to form heterocyclic compounds, which displays a wide range of biological activities.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：起訴化学・有機化学

キーワード：複素環 触媒反応 遷移金属 ニッケル

1. 研究開始当初の背景

複素環化合物は、有機機能性材料や医薬品などの多岐にわたる有用物質に含まれる主要骨格である。その理由は複素環構造の多様性に由来するとも言える。したがって、複素環合成法の継続した開発は現代社会を物質

面から支えるためにも必要不可欠である。環構造を一挙に構築でき、さらに位置および立体の各選択性に関して高いレベルでの制御が可能な遷移金属触媒を用いた複素環合成法の開発は、長年にわたって多くの化学者の関心を集める重要な研究領域となってきた。

ところが、構造・置換様式など複素環が有する潜在的多様性に比べれば、従前の方法では合成できる複素環化合物は未だ限られている。この様な状況に鑑み、既存の反応形式の範疇にない環化付加反応の開発に取り組んだ。

2. 研究の目的

遷移金属触媒を用いた環化付加反応は、複数の結合が一挙にできる点、位置、立体の各選択性に関して高いレベルでの制御ができる点において極めて強力な合成手法である。様々な形式の環化付加反応が次々に開発されており、従来法では合成が不可能であった環状化合物の精密合成にも応用されている。一方、ヘテロ原子を含む複素環化合物の遷移金属触媒を用いた環化付加反応は反応形式も限られており、その重要性に比べれば十分に研究されてきたとは言えない。そこで、炭素-ヘテロ原子結合のように、今までの合成手法では不活性なため、反応に直接用いることが困難であった結合、あるいは官能基の新しい活性化法を開発し、それを鍵反応として触媒反応に組み込むことで新しい複素環合成法の確立とその発展を検討した。

3. 研究の方法

ニッケルを触媒として用いることにより、五員環酸無水物のニッケル金属錯体への酸化的付加および脱カルボニルにより五員環ヘテロニッケラサイクルが生成することに着目した。具体的には合成入手容易な環状カルボニル化合物をニッケル触媒存在下でアルキンと反応させることにより、目的する脱カルボニルを伴った環化付加反応を検討した。

4. 研究成果

検討の結果、脱カルボニルにより五員環ヘテロニッケラサイクルを調製する鍵反応を触媒反応に組み込むことで、炭素-炭素不飽和化合物との反応により、六員環複素環化合物が単工程で得られることを見出した。これは、複素環化合物のカルボニル基を一酸化炭素分子として脱離させ、かわりに炭素-炭素結合に置き換えて、新たに複素環を合成する分子置換型環化付加反応であり、従来の有機合成にはない新しい反応形式による複素環合成法である。開発した反応を用いれば、無水フタル酸とアルキンを反応させることによりベンゾ縮環複素環化合物であるイソクマリンが得られることを明らかにした。なお、従来法による[2+2+2]環化付加反応を用いた合成法では、ベンザインと二酸化炭素、アルキンを組み合わせて用いる必要があり、反

応制御が困難であるため未だ達成されていない。

また、アミド基の炭素-窒素結合が、カルボニル基を手がかりにしたニッケルへの酸化的付加により切断できることを見出し、この反応過程を分子置換型環化付加反応に組み込むことに成功した。例えば、フタルイミドとアルキンをを用いた場合、カルボニル基をアルキンで置換する形式の環化付加反応により、イソキノロンが得られることを明らかにした。本反応は、これまでに前例のない炭素-窒素結合の切断および炭素-炭素不飽和結合の挿入による、カルボアミノ化を鍵とする反応である。複素環新規合成法としてみならず、遷移金属触媒による不活性結合の新しい活性化法としての応用が期待できる。さらに、脱カルボニルを用いた分子置換型環化付加反応では、反応条件を選択することにより、脱離させるカルボニル基の数と、炭素-炭素結合が置換・挿入する位置を制御できる事を明らかにした。例えば、無水チオフタル酸とアルキンの脱カルボニルを利用した分子置換型環化付加反応では、反応条件を選択することにより一種類の原料複素環化合物から三種類の異なった構造を有する複素環が選択的に合成できることがわかった。

脱カルボニルを利用した分子置換型環化付加反応には、アルキンのみならずジエンやアレンなど様々な炭素-炭素不飽和化合物を用いることができ、立体・位置選択的複素環合成に応用が可能である。例えば、アレンを用いた無水フタル酸との反応では、光学活性リン配位子を用いることにより分子置換型不斉環化付加が進行することを見出した。さらに、炭素-炭素不飽和化合物として、メチレンシクロプロパンを用いた場合には、脱カルボニル環化付加反応において C1 合成素子として利用できることを新たに見出した。遷移金属触媒反応において、メチレンシクロプロパンは様々な分子骨格を構築するための有用な合成素子として多用されてきた。しかし、そのほとんどがメチレンシクロプロパンを C3 合成素子として利用する反応であり、本研究のように C1 合成素子として利用した前例はない。本研究では、メチレンシクロプロパンを C1 合成素子、すなわち二置換カルベン等価体として利用できる事を示した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

[1] Horie, H.; Kurahashi, T.; Matsubara, S.
“Nickel-catalyzed intermolecular codimerization of acrylates and alkynes”

Chem. Commun.

査読有り

47 巻 2011 年 2658–2661

[2] Ochi, Y.; Kurahashi, T.; Matsubara, S.
“Decarbonylative Cycloaddition of Phthalic
Anhydrides with Allenes”

Org. Lett.

査読有り

13 巻 2011 年 1374–1376

[3] Inami, T.; Kurahashi, T.; Matsubara, S.
“Nickel-Catalyzed Cycloadditions of
Thiophthalic Anhydrides with Alkynes”

Org. Lett.

査読有り

13 巻 2011 年 1912–1915

[4] Maizuru, N.; Inami, T.; Kurahashi, T.;
Matsubara, S.

“Nickel-Catalyzed Cycloaddition of Anthranilic
Acid Derivatives to Alkynes”

Org. Lett.

査読有り

13 巻 2011 年 1206–1208

[5] Maizuru, N.; Inami, T.; Kurahashi, T.;
Matsubara, S.

“Nickel-catalyzed Cycloadditions of
Benzoxazinones with Alkynes: Synthesis of
Quinolines and Quinolones”

Chem. Lett.

査読有り

40 巻 2011 年 375–377

[6] Fujiwara, K.; Kurahashi, T.; Matsubara, S.
“Nickel-catalyzed Decarbonylative Cycloaddition
of Phthalic Anhydrides with 1,3-Dienes”

Chem. Lett.

査読有り

40 巻 2011 年 322–325

[7] Ozawa, T.; Horie, H.; Kurahashi, T.;
Matsubara, S.

“Nickel-catalyzed [2+2+1] cycloaddition of
alkynes, acrylates and isocyanates”

Chem. Commun.

査読有り

40 巻 2011 年 8055–8057

[8] Horie, H.; Kurahashi, T.; Matsubara, S.
“Selective synthesis of trienes and dienes via
nickel-catalyzed intermolecular Cotrimerization
of Acrylates and Alkynes”

Chem. Commun.

査読有り

40 巻 2011 年 7229–7230

[9] Fujiwara, K.; Kurahashi, T.; Matsubara, S.
“Decarbonylative cycloaddition of phthalimides
with 1,3-dienes”

Org. Lett.

査読有り

12 巻 2010 年 4548–4550

[10] Yoshino, Y.; Kurahashi, T.; Matsubara, S.
“Nickel-catalyzed [4+2] cycloaddition of
alkynes to carbonylsalicylamides via elimination
of isocyanates”

Chem. Lett.

査読有り

39 巻 2010 年 896–897

[11] Ooguri, A.; Nakai, K.; Kurahashi, T.;
Matsubara, S.

“Nickel-catalyzed cycloaddition of salicylic acid
ketals to alkynes via elimination of ketones”

J. Am. Chem. Soc.

査読有り

131 巻 2009 年 13194–13195

[12] Yoshino, Y.; Kurahashi, T.; Matsubara, S.
“Nickel-catalyzed decarboxylative
carboamination of alkynes with isatoic
anhydrides”

J. Am. Chem. Soc.

査読有り

131 巻 2009 年 7494–7495

[学会発表] (計 18 件)

[1] 井波輔、倉橋拓也、松原誠二郎
“メチレンシクロプロパンを C1 合成素子とし
て用いたニッケル触媒による無水チオフタル
酸との環化付加反応”

日本化学会第 91 春季年会

2011 年 3 月 26 日

神奈川大学横浜キャンパス

[2] 吉田有次、倉橋拓也、松原誠二郎
“ニッケル触媒を利用した *o*-ハロアニリンと
アルキンの環化付加反応による
インドール環合成”

日本化学会第 91 春季年会

2011 年 3 月 26 日

神奈川大学横浜キャンパス

[3] 吉田裕志、倉橋拓也、松原誠二郎
“オキシムとアルキンの炭素–水素結合の活
性化を伴った環化付加反応によるイソキノ
リン環合成”

日本化学会第 91 春季年会

2011 年 3 月 26 日

神奈川大学横浜キャンパス

[4] 芝隆宏、倉橋拓也、松原誠二郎
“無水フタル酸とアルキンの脱カルボニルを伴った位置選択的環化付加反応によるイソクマリン環合成”

日本化学会第 91 春季年会

2011 年 3 月 26 日

神奈川大学横浜キャンパス

[5] 若林亮太、倉橋拓也、松原誠二郎
“コバルトポルフィリン触媒を用いたジエンとイミンの[4+2]型環化付加反応”

日本化学会第 91 春季年会

2011 年 3 月 26 日

神奈川大学横浜キャンパス

[6] 小澤卓也、倉橋拓也、松原誠二郎
“マンガンポルフィリン触媒を用いたエンインの環化異性化反応”

日本化学会第 91 春季年会

2011 年 3 月 26 日

神奈川大学横浜キャンパス

[7] 中井健一郎、倉橋拓也、松原誠二郎
“二つの炭素-炭素結合の活性化を伴うタンデム反応によるクマリン環合成”

日本化学会第 91 春季年会

2011 年 3 月 26 日

神奈川大学横浜キャンパス

[8] 藤原恭平、倉橋拓也、松原誠二郎
“鉄ポルフィリン触媒を用いたジエンとアルデヒドの[4+2]型環化付加反応”

日本化学会第 91 春季年会

2011 年 3 月 26 日

神奈川大学横浜キャンパス

[9] 堀江宏彰、倉橋拓也、松原誠二郎
“ニッケル触媒によるジエンとアルキンの環化付加反応を用いたビシクロ環合成”

日本化学会第 91 春季年会

2011 年 3 月 26 日

神奈川大学横浜キャンパス

[10] 倉橋拓也、松原誠二郎
“Nickel-Catalyzed Cycloadditions of Benzoxazinones with Alkynes: Divergent Synthesis of Quinolines, Quinolones and Indoles”

第 57 回有機金属化学討論会

2010 年 9 月 18 日

中央大学多摩キャンパス

[11] 倉橋拓也

“分子置換型環化付加反応による複素環新規合成法の開発”

日本化学会第 90 春季年会

2010 年 3 月 26 日

近畿大学本部キャンパス

[12] 井波輔、倉橋拓也、松原誠二郎
“無水チオフタル酸とアルキンの環化付加反応によるチオイソクマリン・チオクロモン・ベンゾチオフェンの選択的合成”

日本化学会第 90 春季年会

2010 年 3 月 26 日

近畿大学本部キャンパス

[13] 酒向沙織、倉橋拓也、松原誠二郎
“ニッケル触媒を用いたエノンとアレンの[4+2]環化付加反応”

日本化学会第 90 春季年会

2010 年 3 月 26 日

近畿大学本部キャンパス

[14] 小澤卓也、倉橋拓也、松原誠二郎
“ニッケル触媒を用いたヘテロジエンとアルキンの環化付加反応による複素環合成”

日本化学会第 90 春季年会

2010 年 3 月 26 日

近畿大学本部キャンパス

[15] 中井健一郎、倉橋拓也、松原誠二郎
“脱ニトリルを伴った[4+2]環化付加反応と炭素-水素結合活性化によるアルキン付加反応を利用したビニル基置換クロモンの合成”

日本化学会第 90 春季年会

2010 年 3 月 26 日

近畿大学本部キャンパス

[16] 藤原恭平、倉橋拓也、松原誠二郎
“ニッケル触媒による脱カルボニルを伴ったフタルイミドと 1,3-ジエンの環化付加反応”

日本化学会第 90 春季年会

2010 年 3 月 26 日

近畿大学本部キャンパス

[17] 丸洋輔、倉橋拓也、松原誠二郎
“脱カルボニルを伴った無水フタル酸と 1,2-ジエンの位置・立体選択的環化付加反応”

日本化学会第 90 春季年会

2010 年 3 月 26 日

近畿大学本部キャンパス

[18] 倉橋拓也、松原誠二郎
“Nickel-Catalyzed Intermolecular Codimerization of Acrylamides and Alkynes”

第 56 回有機金属化学討論会

2009年9月9日

同志社大学今出川キャンパス

6. 研究組織

(1)研究代表者

倉橋 拓也 (KURAHASHI TAKUYA)

京都大学・工学研究科・助教

研究者番号：50432365