

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 25 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860008

研究課題名(和文) 金属カルベノイド化学の新展開と合成化学的応用

研究課題名(英文) Development of carbenoid chemistry and synthetic applications

## 研究代表者

原田 慎吾 (Harada, Shingo)

千葉大学・薬学研究科(研究院)・助教

研究者番号：50722691

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、アミドC-N結合へのカルベノイド挿入反応の開発を検討した。新たに設計したロジウムビハルアミダート触媒存在下、分子内に環状アミド構造を有するジアゾ化合物を反応させたところ、目的のアミド結合への挿入反応が進行し、アザビシクロ環骨格を有する化合物を得ることができた。本反応成績体からアセチルコリン受容体拮抗剤であるAnatoxin-aの形式全合成に成功した。また関連反応の検討を行った所、求核剤の存在下、分子内にアルキンをも有するラクタムに対し金触媒を作用させると、連続環化反応が進行する事を見出した。

研究成果の概要(英文)：We developed a novel synthetic method for obtaining a wide variety of nitrogen-bridged bicyclic compounds with a catalytic process, Rh-catalyzed formal carbenoid insertion into an amide C-N bond. Using dirhodium tetrapivalamidate complex, various azabicycloalkane derivatives were obtained in good to excellent yield, successfully demonstrating the broad substrate scope of the developed process. A formal synthesis of anatoxin-a was accomplished by using rhodium-catalyzed formal amide insertion reaction. In addition, we successfully developed a diastereoselective synthetic method of functionalized quinolizidinone and indolizidinone derivatives from mixed N,O-acetals with a terminal alkyne unit and nucleophiles with two reactive sites using a gold (I)/Bronsted acid binary catalytic system.

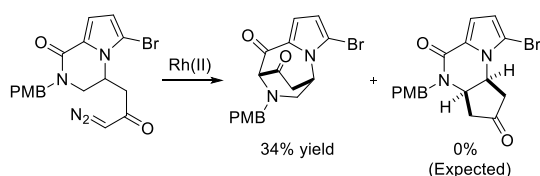
研究分野：有機合成化学

キーワード：アミド 金属カルベノイド 挿入反応 ロジウム 金 ヘテロ環

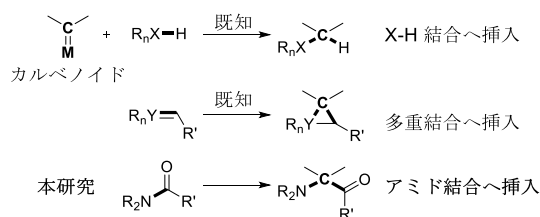
様式 C-19、F-19、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

金属カルベノイドの挿入反応は、不活性な結合の開裂と新たな二つの結合形成を一挙に実現する独特な分子変換法である。一般的な金属カルベノイドの化学では、C—H結合や炭素—炭素多重結合への挿入反応が知られており、様々な合成展開が既に達成されている。当研究グループは Agelastatin A の全合成研究において、C—H結合への挿入反応を試みた所、予期した C—H 挿入体は得られず、一方カルベノイドがアミド結合に挿入したと思われる特徴的な生成物が単離された。



このようなアミド結合に対する挿入反応は報告されていなかった。普遍的な官能基であるアミドから新規な分子変換法を確立できれば、様々な合成化学応用が期待できる。以上の背景のもと申請者は、本挿入反応に適したロジウム触媒の開発および窒素渡環型化合物の合成研究を展開するに至った。



2. 研究の目的

金属カルベノイドのアミド結合への挿入反応によって、構築可能なアザビシクロ環構造を明らかにする。その際、窒素上の置換基、環構造の員数、ジアゾカルボニル基の分岐位置など網羅的に検討し、合成可能なヘテロ環システムの多様化を目指す。また分子計算によるメカニズム解析を行い、極めて高い結合エネルギーを有するアミド結合へ選択的に挿入する原因を突き止める。さらに本反応を鍵工程とする生物活性天然物の全合成を行い、本方法論の有用性を示す。

3. 研究の方法

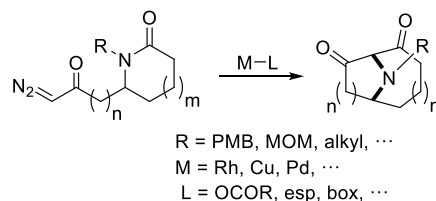
(1)

下記のような分子内にカルベン前駆体としてジアゾ基を有するラクタムをモデル基質と設定した。まずは反応収率の向上を目指し、反応条件、窒素上の置換基、触媒金属、及びその配位子に対し、網羅的かつ系統的に化学実験による検討を行う。

(2)

理論解析については、密度汎関数法を用いて、各中間体の再安定構造と遷移状態構造を求

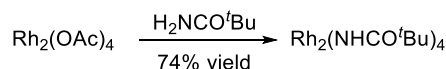
める (RB3LYP level with the LANL2DZ basis set for Rh, the 6-31G\* basis set for C, H, N, O)。



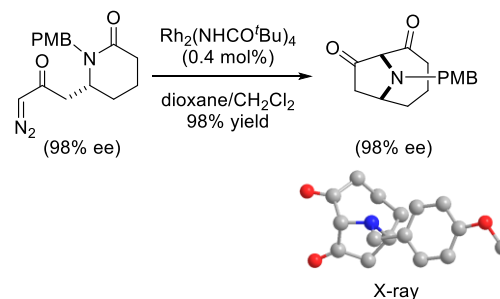
4. 研究成果

(1) ①

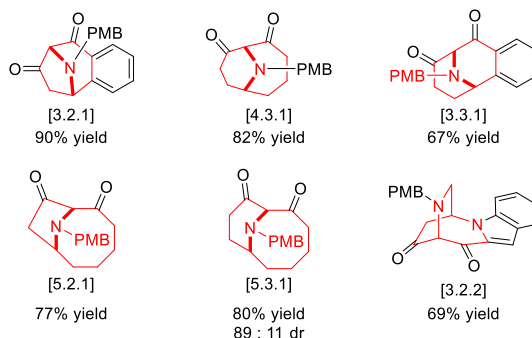
アミド結合に対するカルベノイド挿入反応の条件検討を行った所、ロジウム金属上の配位子が反応収率に大きく影響する事が明らかになった。電子豊富なりガンドが良好な結果を与えた為、新たにピバルアミダート配位子を有するロジウム触媒を設計した。この  $Rh_2(NHCO^tBu)_4$  錯体は市販の酢酸ロジウム (II) ダイマーとピバルアミドから一工程で容易に合成可能であった。



設計した触媒を用いて反応条件の最適化を検討した結果、高収率でアミド挿入反応が進行する条件を確立した。X線結晶構造解析により、アミドC—N結合にカルベノイド炭素が挿入していることを確認した。

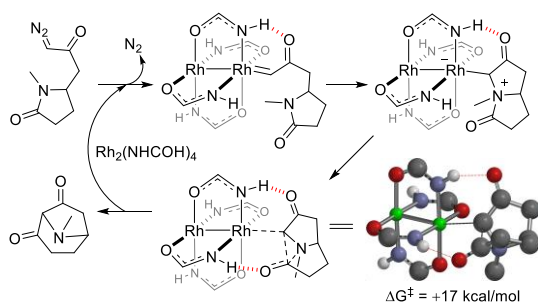


上記の最適条件下、基質一般性の検討を行った。その結果、様々なアザビシクロ [X. Y. Z.] 環システムが良好な収率で構築でき、広い基質適用範囲を示した。



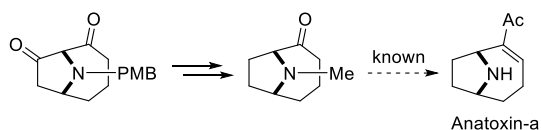
(1) ②

DFT 計算に基づく本反応の予想される反応機構は以下の通りである。ロジウム触媒とジアゾ基からロジウムカルベノイドが発生する。アミド窒素からカルベノイド炭素へ求核攻撃が進行し、ロジウム-イリド複合体を形成する。引き続き窒素→炭素アシル転移を起こし、渡環型生成物を与えると想定している。興味深いことに、リガンド上のアミドNHと基質のカルボニル基が近接しており、水素結合相互作用が働いていることが示唆された。



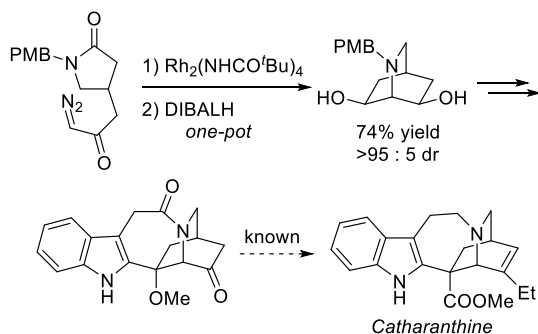
(1) ③

合成した窒素渡環型化合物から、アセチルコリン受容体拮抗剤: Anatoxin-a の形式全合成に成功した。



(1) ④

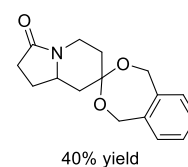
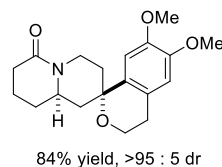
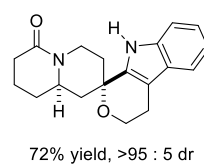
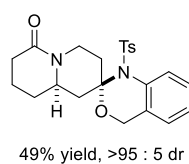
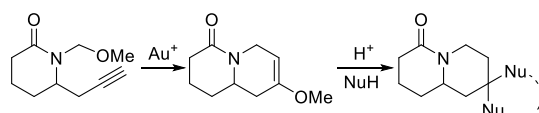
本挿入反応は下記のようなβ位に分岐鎖を有する基質においても問題なく進行する。本基質においては反応成績体のジケトン構造に由来する分解が容易に進行するため、one-pot で還元処理を行った所、アミノジオール誘導体を良好な収率、ジアステレオ選択性で得ることができた。本化合物から抗悪性腫瘍薬前駆体であるカタランチンの合成中間体へと誘導し、その形式全合成を達成した。



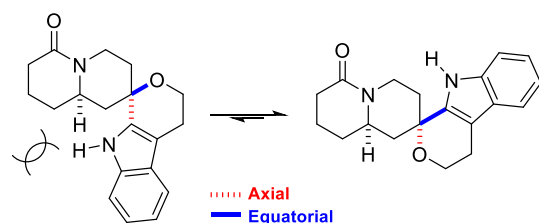
(2)

上記に記したアミド挿入過程は、反応性の低い第三級アミド窒素原子がカルベノイド炭素に求核攻撃することにより進行している

点に着目した。アミド窒素近傍に反応性の高い求電子種を発生させれば、同様の反応機構にて窒素イリドが発生し、引き続き生じた電荷を解消するように反応が進行すれば、第三級アミド窒素原子を求核種とする反応開発・展開が可能となる期待した。本作業仮説を検証中、予期せず下記のような新規反応を見出した。即ち求核剤の存在下、分子内にアルキンを有する環状アミドに対し、金触媒を作用させると連続環化反応が進行し、官能基化されたキノリジジン誘導体およびインドリジジン誘導体が得られる事を見出した。



本反応におけるジアステレオ選択性については、以下のように考察した。生成物のジアステレオ混合物を本反応条件にさらした所、ほぼ単一のジアステレオマーに収束した。このことから、本反応では熱力学的生成物を与えていることが推察できる。選択性発現機構については、キノリジジン骨格上のエクアトリアル方向により嵩高いアリアル基が存在する異性体が立体反発を避けることができるため、より安定に存在すると考えられる。



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 3 件)

- Masato Kono, Shingo Harada, Yasumasa Hamada, Tetsuhiro Nemoto, Formal amide insertion strategy for the synthesis of anatoxin-a using rhodium catalysis, *Tetrahedron*, 査読有, Vol. 72, No. 10, 2016, pp. 1395-1399,

DOI: 10.1016/j.tet.2016.01.035

- ② Shingo Harada, Masato Kono, Tomoyuki Nozaki, Yasuhiro Menjo, Tetsuhiro Nemoto, Yasumasa Hamada, General Approach to Nitrogen-Bridged Bicyclic Frameworks by Rh-Catalyzed Formal Carbenoid Insertion into an Amide C-N Bond, *The Journal of Organic Chemistry*, 査読有, Vol. 80, 2015, pp. 10317-10333, DOI: 10.1021/acs.joc.5b01954
- ③ Shingo Harada, Eisuke Moriguchi, Masato Kono, Yasumasa Hamada, Tetsuhiro Nemoto, Diastereoselective synthesis of quinolizidin-4-one and indolizidin-3-one derivatives with a spirocyclic motif via cascade cyclization using a gold(I)/Bronsted acid relay catalysis, *Tetrahedron Letters*, 査読有, Vol. 56, No. 45, 2015, pp. 6266-6268, DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.09.114

[学会発表] (計 14 件)

- ① ○加藤峻佑、原田慎吾、根本哲宏、銅カルベノイドを用いる窒素架橋縮環分子の効率合成、日本薬学会 第 136 年会、2016 年 3 月 29 日、パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)
- ② 村田峻一、原田慎吾、野崎智之、黒田悠介、山田健一、高須清誠、濱田康正、根本哲宏、アミド挿入反応による架橋型分子の構築とその非対称化を鍵工程とするカタランチンの不斉合成研究、日本薬学会 第 136 年会、2016 年 3 月 28 日、パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)
- ③ 原田慎吾、村田峻一、野崎智之、黒田悠介、山田健一、高須清誠、濱田康正、根本哲宏、キラルプレンステッド酸触媒による非対称化を利用したカタランチンの不斉合成研究、「有機分子触媒による未来型分子変換」第 6 回公開シンポジウム、2016 年 1 月 23 日、(一財)大阪科学技術センター 大ホール (大阪府・大阪市)
- ④ 中山弘貴、原田慎吾、濱田康正、根本哲宏、金カルベノイドを用いたフェノール類の脱芳香化によるアザスピロ環構築法の開発、第 45 回複素環化学討論会、2015 年 11 月 20 日、早稲田大学 18 号館国際会議場 (東京都・新宿区西早稲田)
- ⑤ 河野将人、原田慎吾、野崎智之、校條康宏、濱田康正、根本哲宏、アミド挿入反応による含窒素架橋型骨格の一般的構築法の開発、第 45 回複素環化学討論会、2015 年 11 月 20 日、早稲田大学 18 号館国際会議場 (東京都・新宿区西早稲田)
- ⑥ Shingo Harada, Masato Kono, Tomoyuki Nozaki, Yasuhiro Menjo, Yasumasa Hamada, Tetsuhiro Nemoto, General

Approach to Nitrogen-Bridged Bicyclic Frameworks by Rh-Catalyzed Formal Carbenoid Insertion into an Amide C-N Bond, The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-13)、2015 年 11 月 11 日、リーガロイヤルホテル京都 (京都府・京都市)

- ⑦ 森口英祐、原田慎吾、河野将人、根本哲宏、濱田康正、金錯体-Bronsted 酸リレー触媒系を用いた連続環化反応による立体選択的キノリジン誘導体の合成、第 59 回日本薬学会関東支部大会、2015 年 9 月 12 日、日本大学薬学部 8 号館 (千葉県・船橋市)
- ⑧ 原田慎吾、河野将人、野崎智之、根本哲宏、濱田康正、窒素イリド複合体の形成とアシル転移によるアミド挿入反応、第 13 回次世代を担う有機化学シンポジウム、2015 年 5 月 23 日、立命館大学びわこ・くさつキャンパス ローム記念館 4 階大会議室 (滋賀県・草津市)
- ⑨ 原田慎吾、森口英祐、河野将人、根本哲宏、濱田康正、金触媒を用いたアルキンのカルボアルコキシル化反応によるキノリジン誘導体の合成研究、日本薬学会 第 135 年会、2015 年 3 月 26 日、兵庫医療大学 M 棟 2 階 S 会場 (兵庫県・神戸市)
- ⑩ 河野将人、野崎智之、原田慎吾、根本哲宏、濱田康正、水素結合ネットワークで制御される金属含有イリドの選択的アシル転移によるアミド挿入反応、日本薬学会 第 135 年会、2015 年 3 月 26 日、兵庫医療大学 M 棟 2 階 S 会場 (兵庫県・神戸市)
- ⑪ 原田慎吾、河野将人、野崎智之、根本哲宏、濱田康正、ロジウム触媒を用いたアミド結合への挿入反応による含窒素架橋型分子の合成、第 106 回有機合成シンポジウム、2014 年 11 月 6 日、早稲田大学 18 号館国際会議場 (東京都・新宿区西早稲田)
- ⑫ 河野将人、野崎智之、原田慎吾、根本哲宏、濱田康正、Rh 触媒を用いるアミド結合への挿入反応を利用した含窒素架橋型分子の合成法開発、第 58 回日本薬学会関東支部大会、2014 年 10 月 4 日、昭和薬科大学講義棟 B 会場 (東京都・町田市)
- ⑬ 河野将人、野崎智之、原田慎吾、根本哲宏、濱田康正、ロジウムカルベノイドのアミド結合への挿入反応、第 61 回有機金属化学討論会、2014 年 9 月 24 日、九州大学医学部百年講堂 (福岡県・福岡市)
- ⑭ 野崎智之、河野将人、原田慎吾、根本哲宏、濱田康正、Rh 触媒を用いるアンモニウムイリドを経由した架橋型骨格構築法の開発、第 44 回複素環化学討論会、2014 年 9 月 11 日、札幌市民ホール (北海道・札幌市)

[その他]  
ホームページ等  
<http://www.p.chiba-u.jp/lab/yakka/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

原田 慎吾 (HARADA, Shingo)  
千葉大学・大学院薬学研究院・助教  
研究者番号：50722691