

令和 3 年 6 月 2 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K05102

研究課題名(和文) 1,3-双極子とカルベンの融合によるハイブリッド活性種創生に基づく革新的分子変換

研究課題名(英文) Development of Innovative Molecular Transformations Based on Establishment of Hybrid-species between 1,3-Dipoles and Carbenes

研究代表者

宇梶 裕 (UKAJI, YUTAKA)

金沢大学・物質化学系・教授

研究者番号：80193853

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、1,3-双極子とカルベンという異なる化学種の融合によりハイブリッド高機能活性種を自在に発生させる分子技術を確立し、その活性種を活用する分子変換法を開拓することを目的とした。1,3-双極子として、ニトロソ、アゾメチンイミンなどを中心に、カルベン型化学種として硫黄イリド、ジアゾ化合物、イソシアニドなどを選び、様々な組み合わせにより融合の実現を目指して検討を行った。その結果、付加、挿入などカルベンとのシナジーを取り込んだ1,4-双極子型双極性活性種などの発生を実現でき、1,3-双極子からの発展的脱却の足場を築くことができた。また、特徴ある複素環の効率的合成法開発を行うことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、1,3-双極子とカルベンという異なる化学種の融合によりハイブリッド高機能活性種を自在に発生させる分子技術を確立し、その活性種を活用する革新的分子変換法を開拓することを目的とし、各種ハイブリッド活性種の発生を実現でき、特徴ある複素環合成等に展開できた。得られた新規複素環化合物は従来にない骨格であるものもあり、新規生理活性発現等新機能発現が十分期待できること、また環式非環式問わず各種有用化合物の合成中間体としても非常に有用であることから、将来的には新規構造の医薬品や機能性材料の設計、これらの製造プロセスの開発などの分野への発展展開を通して、持続可能な社会構築への貢献が期待できる。

研究成果の概要(英文)：1,3-Dipoles are useful chemical species which produce 5-membered heterocycles via concerted [3+2] cycloaddition. On the other hands, carbenes have unique reactivities such as addition and insertion reactions. In the present project, hybridization of 1,3-dipoles and carbenes was planned to generate designable novel efficient dipolar species. Nitrones and azomethine imines for example are selected as 1,3-dipoles and carbene-type species such as sulfur ylides and diazo-compounds were tried to be hybridized. Several novel reactions were developed as follows: A unique and efficient formation of 3,6-dihydro-2H-1,2-oxazines starting from α , β -unsaturated nitrones with dimethylsulfoxonium methylide has been achieved. In addition, unexpected rearrangement of hydride was developed in the reaction of nitrones derived from glyoxylic acid with sulfoxonium ylide. Metal free insertion-type transformation of diazo methane with C, N-cyclic-N-acyl azomethine imines was achieved.

研究分野：有機合成化学

キーワード：1,3-双極子 ニトロソ アゾメチンイミン 硫黄イリド ジアゾ化合物 カルベン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

環境に配慮し、自然と調和した持続的発展型社会のためには、従来の限界を打破する革新的「ものづくり」の確立が急務である。医薬、農薬、電子材料等の高付加価値高機能性物質の生産は少資源日本が世界に誇れる数少ない産業分野であり、今後もこの地位を保ち続けるには、他の追随を許さない独創性が必要である。複素環化合物はこれらの高機能性物質に多く含まれる骨格であり、機能発現に本質的な役割を果たしているばかりでなく、環式および非環式を問わず各種有用化合物の重要な合成中間体であり、機能発現の鍵となる骨格構築に必須の役割を果たしている。即ち、新規機能性材料の迅速な開発に対して化合物供給の基盤となる有機合成化学には、既知の複素環化合物の効率的合成だけではなく、新規骨格の複素環化合物の設計とこれらを選択的効率的かつ環境調和性を兼ね備えて合成する反応の開発が強く求められていた。

2. 研究の目的

本研究では、1,3-双極子とカルベンという異なる化学種の融合によりハイブリッド高機能活性種を自在に発生させる分子技術を確立し、その活性種を活用する分子変換法を開拓することを目的とした。この両者を意図して同時に活用しようという試みは従来行われていない点で、学術的にオリジナルなものである。

窒素、酸素等ヘテロ元素を含む3原子化学種である1,3-双極子(一般式 $X=Y^+-Z^- \leftrightarrow X^+-Y-Z^-$)は、その[3+2]付加環化は有用で信頼性の高い複素5員環合成法であり、高い原子効率のために医薬品等の機能性物質合成に一般的に適用される反応である一方、それ以外の反応への適用は限定的であった。これまでに金属協働キラルシステムの設計により、世界初のニトリルオキシドの不斉[3+2]付加環化を始め、1,3-双極子に関する開発を精力的に行ってきた。一方、1,1-双極子とみなすことができるカルベン型化学種は、付加および挿入などの特徴的な反応性を示し、これらの反応は工業的にも利用されている。従来、1,3-双極子とカルベンは全く異なる化学種として分類され、独自の反応体系を形成していた。本研究において、1,3-双極子とカルベンの融合により未知の領域を拓くことを目指し、両者の融合により、カルベンの付加や挿入などの特徴的な反応性を活かした1,n-双極子などのハイブリッド型活性種の創生を通して、複素環化合物などにおいて、新手法の開発を目指した。

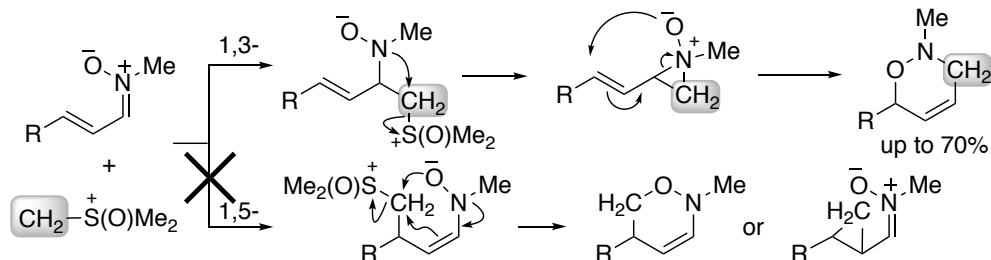
3. 研究の方法

1,3-双極子としては、ニトロン、アゾメチンイミンなどを中心に、カルベン型化学種として硫黄イリド、ジアゾ化合物、イソシアニドなどを選び、融合を目指した。具体的には、1) 1,3-双極子と硫黄イリドとの融合、2) 1,3-双極子とジアゾ化合物との融合、3) 1,3-双極子とイソシアニドとの融合を中心に検討を行った。

4. 研究成果

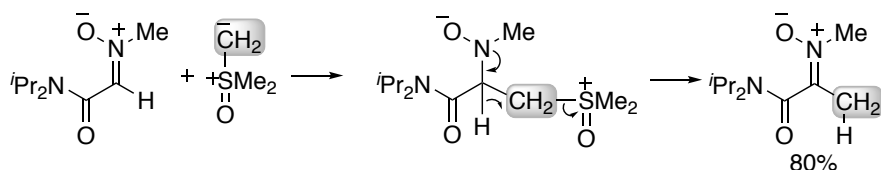
1) 1,3-双極子と硫黄イリドとの融合

α,β -不飽和ニトロンと硫黄イリドの反応により、当初予想せぬ3,6-ジヒドロ-2H-1,2-オキサジン誘導体の合成法を開発することができた。硫黄イリドは、 β 炭素に求核付加した後、ジメチルスルホキシドが脱離する際に、[5+1]付加環化反応が進行して5,6-ジヒドロ-2H-1,2-オキサジンが得られるか、 α,β 位でシクロプロパンを形成する可能性があった。しかし実際には、硫黄イリドがニトロン炭素に求核付加してアジリジニウム塩を形成した後、酸素原子の求核的 β 炭素攻撃による炭素-窒素結合切断を伴う環拡大反応が進行し、3,6-ジヒドロ-2H-1,2-オキサジンが生成したと考えられる。スルホキシニウムイリドの中でもメチレンスルホキシニウムイリドは、溶液として保存することができる程度の安定性があり、1,3-双極子に対する反応性がスルホニウムイリドと異なることをも確認した。生成物の構造は得られた化合物のひとつのX線結晶構造解析により決定でき、また重水素化硫黄イリドを用いることにより、メチレンの挿入位置も特定できた。本反応では中間体としてアジリジニウム塩の生成が鍵と考えられる。また、形式的にはあるが、1,3-双極子であるニトロンの炭素-窒素結合に硫黄イリド由来のメチレンが挿入したことになり、大変興味深い反応である。3,6-ジヒドロ-2H-1,2-オキサジンは、ジエンとニトロソ化合物とのヘテ



ロ Diels-Alder によって合成することができるが、本手法は合成中間体として重要な 3,6-ジヒドロ-2*H*-1,2-オキサジンの合成法として、有用な手法となる。

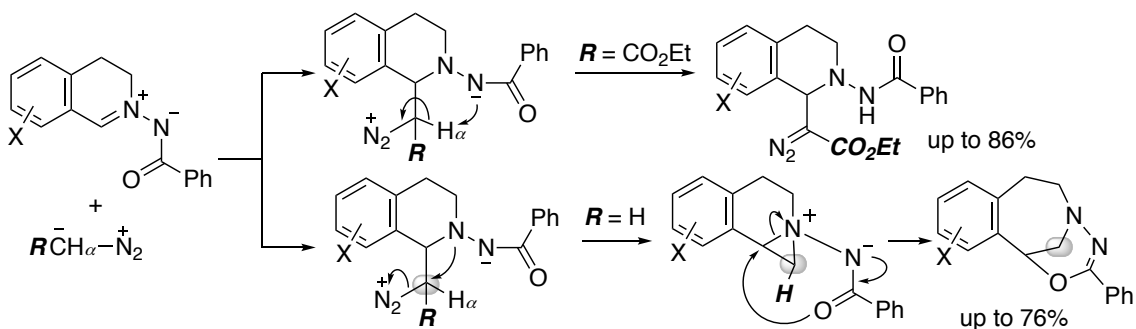
次に、基質としてグリオキシル酸アミド由来の活性ニトロンを用いることにより、中間体として生成するアジリジニウム塩の単離が可能ではないかと期待し、メチレン型硫黄イリドとの反応を行なった。この場合、一炭素増炭したピルビン酸アミド型ニトロンが予期せず得られた。この反応では、ニトロン炭素に求核付加し、ヒドリド転位が起こって増炭反応が進行したと考えられる。アミド部位をジソプロピルアミドとすると、*E*-選択的に生成物を得ることができた。メチレン型硫黄イリド以外の硫黄イリドでも同様のヒドリド転位反応が進行することを明らかにし、本反応は一般性があることを確認した。得られた生成物は再びニトロンであることから、求 1,3-双極子剤との反応を試みたところ、反応が進行し、4級炭素を有するアミノ酸誘導体を得ることができた。一方、アミド部位の必然性を確認するために、アミド部位をエステルやケトンに置換えたニトロンを用いて反応を試みたところ、同様に増炭素したニトロンが生成することも確認でき、少なくともカルボニル部位がニトロンの隣にあれば、この転位型増炭反応が一般的に進行することを明らかにすることができた。この反応では、通常合成が困難なケトン由来のニトロンをアルデヒド由来のニトロンから調製できる特徴を有している。



2) 1,3-双極子とジアゾ化合物との融合

1,4-双極子型活性種の発生を目指して、1,3-双極子としてイソキノリン骨格を有する *N'*-アシル-*C,N*-環状アゾメチンイリドを用い、窒素イリドであるジアゾ酢酸エチルとの反応を試みた。その結果、(α -ジアゾ)酢酸部位が α 位に置換されたイソキノリン誘導体が予期せず得られた。この反応では、ジアゾ酢酸エチルが付加したのち、ジアゾ基の α 位の酸性度が高いために、窒素アニオンによる分子内脱プロトン化が進行したものと考えられる。そこで、同じ *N'*-アシル-*C,N*-環状アゾメチンイリドにジアゾメタンを作用させたところ、環拡大反応が進行し、ベンズアゼピン環が得られることを明らかにした。この反応は、イミン炭素にメチレンが付加したのち窒素が脱離して、アジリジニウム塩が生成し、アシル酸素による開環が進行したものと考えられる。置換基の異なる *N'*-アシル-*C,N*-環状アゾメチンイリドにおいても、ジアゾ酢酸エチルとジアゾメタンを使い分けによる異なる複素環の生成が実現されることを確認することができた。

後者の反応においても、形式的にはあるが、1,3-双極子であるアゾメチンイミンの炭素-窒素結合に硫黄イリド由来のメチレンが挿入したことになり、1,3-双極子とカルベン型反応剤との融合が実現できたものと考えられる。



3) 1,3-双極子とイソシアニドとの融合他

すでに、アシル *C*- (ジアシル) アゾメチンイリドとイソシアニドとの反応では、[5+1]付加環化反応は進行せず、イソシアニドの置換基の種類により、[3+1+1]付加環化反応および[3+1]付加環化反応が進行することを見出している。1,3-双極子の適応範囲を広げることを目的に、*C*- (モノアシル)アゾメチンイリドとイソシアニドとの反応を試みた。すなわち、*C*- (モノアシル)アジリジンの熱開環により *C*- (モノアシル)アゾメチンイリドを発生させてイソシアニドとの反応を試みたが、残念ながら目的の生成物は得られていない。ルイス酸の添加など反応の活性化が必要と考えられる。

一方、カルベン型反応剤として一酸化炭素との融合も試みた。上述のイソキノリン骨格を有する *N'*-アシル-*C,N*-環状アゾメチンイリドと一酸化炭素との反応をパラジウム触媒存在下、検討を行った。しかし再現性良く一酸化炭素導入型の生成物を得ることはできていない。加圧条件下、反応を行うなどの、求核性の低い一酸化炭素の活性化が必要と考えられる。

以上、本研究において、1,3-双極子とカルベンとの融合を目的に、様々な 1,3-双極子とカルベン型反応剤との組合せを検討し、付加、挿入などカルベンとのシナジーを取り込んだ双極性活性種の発生を実現でき、1,3-双極子からの発展的脱却の足場を築くことができた。

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 T. Soeta, N. Ohashi, T. Kobayashi, Y. Sakata, T. Suga, Y. Ukaji	4. 巻 83
2. 論文標題 Synthesis of Sterically Fixed Phytochrome Chromophore Derivatives Bearing a 15E-fixed or 15E-anti-fixed CD-Ring Component.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 10743 - 10748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.8b01252	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 T. Soeta, A. Matsumoto, Y. Ukaji	4. 巻 83
2. 論文標題 Development of a Synthetic Method for Multifunctionalized Pyrroles Using Isocyanide Dichloride as a Key Intermediate	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 4831 - 4834
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.8b00185	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 T. Soeta, S. Matsuzaki, Y. Ukaji	4. 巻 97
2. 論文標題 Phosphinic Acid-Promoted Addition of Isocyanides to 1-Methoxyisochroman Derivatives.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 355 - 364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(T)23	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 R. Takahashi, N. H. T. Phan, T. Suga, T. Soeta, Y. Ukaji	4. 巻 98
2. 論文標題 Synthesis of Optically Active α -Lactams by Palladium Catalyzed Asymmetric Dicarboxylation Reaction of N-Arylsulfonyl Homoallylic Amines	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 1044-1054
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-19-14112	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 M. Hasegawa, T. Suga, T. Soeta, Y. Ukaji	4. 巻 J. Org. Chem.
2. 論文標題 Synthesis of 3,6-Dihydro-2H-1,2-oxazines via Dimethylsulfoxonium Methylide Addition to , - Unsaturated Nitrones.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 11258 - 11264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c01349	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17件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 畑中雄一・水野 想・石坂智洋・添田貴宏・宇梶 裕
2. 発表標題 ピリジン環を有する NHC 触媒の開発と触媒的不斉反応への展開
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 T. Suga, Y. Ukaji
2. 発表標題 Nickel-Catalyzed Reductive Cross Coupling between Benzyl Alcohols and Aryl Halides Assisted by Titanium Co-Reductant
3. 学会等名 the 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-14) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 S. Shimazu, T. Suga, Y. Ukaji
2. 発表標題 Low-Valent Titanium-Mediated Radical Conjugate Addition Using Benzyl Alcohols as Benzyl Radical Sources
3. 学会等名 the 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-14) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 菅 拓也・宇梶 裕
2. 発表標題 低原子価チタン錯体によるC - O 結合ホモリシスを利用したアルコールとハロゲン化物のクロスカップリング反応
3. 学会等名 有機合成化学北陸セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 畑中雄一・石坂智洋・添田貴宏・宇梶 裕
2. 発表標題 ビリジン環を有するNHC 触媒の開発と触媒的不斉反応への展開
3. 学会等名 有機合成化学北陸セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤 優・菅 拓也・添田貴宏・宇梶 裕
2. 発表標題 1,2,4-トリアゾリン-3,5-ジオンの不斉ヘテロDiels-Alder反応の開発
3. 学会等名 有機合成化学北陸セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 嶋津翔真・菅 拓也・宇梶 裕
2. 発表標題 低原子価チタンによるC - OH結合切断を用いたアルコールと電子不足アルケンの還元的カップリング反応の開発
3. 学会等名 有機合成化学北陸セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宇梶 裕
2. 発表標題 1,3-双極子を活用する複素環合成の新展開
3. 学会等名 有機合成2月セミナー「有機合成のニュートレンド2019」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Y.Ukaji
2. 発表標題 Asymmetric Synthesis of Heterocycles Utilizing Tartaric Acid Derivatives
3. 学会等名 Kazan Federal University-Kanazawa University Joint Symposium on Chemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 R. Takahashi, N. H. T. Phan, T. Suga, T. Soeta, Y. Ukaji
2. 発表標題 Synthesis of Optically Active α -Lactams by Asymmetric Dicarbonylation Using Chiral Bioxazoline Ligand
3. 学会等名 シンポジウム「モレキュラー・キラリティー2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Y. Ukaji
2. 発表標題 Synthesis of Sterically Locked Phytochrome Chromophores Based on Oxidative Functionalization
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 高橋良輔・吉川 涼・菅 拓也・添田貴宏・宇梶 裕
2. 発表標題 ジアゾ化合物を用いるC,N-環状アゾメチンイミンの分子変換
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 告野熙政・佐藤 優・菅 拓也・添田貴宏・宇梶 裕
2. 発表標題 ジアゾ化合物を用いるC,N-環状アゾメチンイミンの分子変換
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 T. Sakurai, T. Yano, T. Suga, T. Soeta, Y. Ukaji
2. 発表標題 New molecular transformation by the reaction of 1,3-dipoles with carbene-type reagents
3. 学会等名 Kick off-off for opening for Alumni Association & Japan-Russia Joint Symposium 2020: Inter-University Exchange Project (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高田 琉星・嶋津 翔真・坂田 瑞希・菅 拓也・宇梶 裕
2. 発表標題 低原子価チタンによるC-OH結合ホモリシスを利用したラジカル-イオン型連続反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白川 樹里・関澤 遼・添田 貴宏・宇梶 裕
2. 発表標題 15E-anti立体固定型フィトクロム発色団の効率的合成
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 櫻井 崇敦・矢野 亮・菅 拓也・添田 貴宏・宇梶 裕
2. 発表標題 ニトロソと硫黄イリドによる新規分子変換反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

http://chem.s.kanazawa-u.ac.jp/org/research.html

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