

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 27 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790009

研究課題名(和文)多重結合成分を利用した新規双環性化合物構築法の開発

研究課題名(英文)New method for the construction of bicyclic products by using multiple bonds

研究代表者

稲垣 冬彦 (Inagaki, Fuyuhiko)

金沢大学・薬学系・准教授

研究者番号：80506816

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：1,これまでに簡便に合成可能であることを見出している中員環(8,9員環)トリエンの環上エキソジメチレンと種々の電子求引性基を有する三重結合成分とのDiels-Alder反応が進行することを見出し、ビシクロ[6.4.0]、[7.4.0]誘導体が収率よく得られることを明らかにした。

2,アルケン-アレニルシクロプロパンをロジウム触媒と処理したところ、これまでにない反応形式で環化が進行し、ビシクロ[4.3.0]誘導体が高ジアステレオ選択的に得られた。

3,アレン-アレニルシクロプロパンを用いた新規[5+2-2]型環化付加反応を見出した。

研究成果の概要(英文)：We found that 1) Diels-Alder reaction of dienophile and exo-dimethylene derived from the cycloisomerization of bisallene provided the bicyclo[[m.4.0] derivatives (m=6,7), 2) Rh(I)-catalyzed cycloisomerization of alkene-substituted allenylcyclopropanes gave bicyclo[4.3.0]nonadienes stereoselectively, and 3) Rh(I)-catalyzed intramolecular [5+2-2] cycloadditions of allene-allenylcyclopropane formed the bicyclo[5.3.0] derivatives.

研究分野：医歯薬学

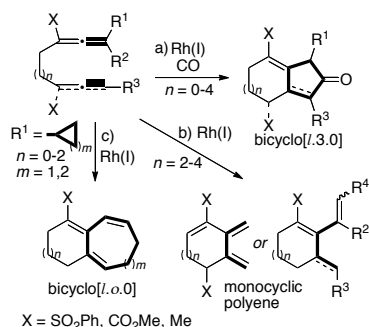
科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：アレン ロジウム 環化反応

1. 研究開始当初の背景

申請者は、これまでにアレンを反応成分とした1価のロジウム触媒による新規環化付加並びに環化異性化反応を開発してきた。以下にその成果の一部を列挙する。

(1) アルキン、アルケン、一酸化炭素の形式的な[2+2+1]型環化付加反応として知られるPauson-Khand型反応(PKTR)を分子内で行う際、一酸化炭素雰囲気下、ロジウム(D)錯体を触媒とし、基質のアルキンやアルケンの代替成分としてアレンを適用すると、既存の方法では構築困難な7員環や8員環を含むビシクロ[L.3.0]骨格($L=3-6$)の構築が可能となることを見出した。(Tetrahedron. Lett. 2004, J. Org. Chem. 2005, Org. Lett. 2006, Angew. Chem. Int. Ed. 2009).



(2) 上記基質を用いて窒素雰囲気下で反応を行うと、環化異性化反応が進行し、最大九員環までの中員環ポリエン化合物が良好な収率で得られた(Tetrahedron. Lett. 2004, J. Org. Chem. 2005, Chem. Eur. J. 2010).

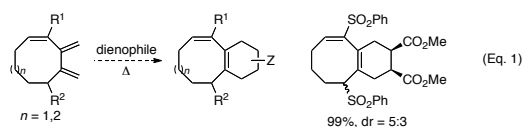
(3) 末端にシクロプロピル基($m=1$)を有するアレンと、アルキンを同一分子に内蔵する基質をロジウム(D)触媒存在下に反応させると、形式的な[5+2]型付加環化反応が進行し、ビシクロ[L.o.0]骨格($L=5,6, \sigma=4,5$)の構築が可能であった(Angew. Chem. Int. Ed. 2010). また、より不活性なシクロブタン($m=2$)を用いた[6+2]型環化付加反応が進行することも見出した(Chem. Eur. J. 2011).

2. 研究の目的

以上の成果から、1-(2)の成績体の特異部位を利用した新規双環性化合物の構築、1-(3)の三重結合以外の多重結合成分とアレニルシクロプロパンとの環化反応への応用展開が可能なのではないかと考えた。以下に立案した3つのテーマと、立案に至った予備的研究の結果を示す。

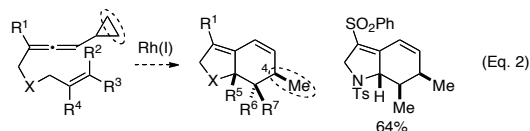
(1) 環上エキソジメチレンを活用したDiels-Alder反応によるビシクロ[m.4.0]骨格($m=6,7$)の構築

1-(2)で得られた、単環性化合物のエキソジメチレン部位はDiels-Alder反応の有用なジエンと考えられる。マレイン酸ジメチルとの反応により、ビシクロ[6.4.0]誘導体が高収率で得られることを確認した(式1)。



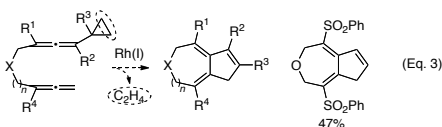
(2) アルケン-アレニルシクロプロパンを用いた高ジアステレオ選択的環化反応

1-(3)の結果をもとに、アルキンを二重結合に置き換えたアルケン-アレニルシクロプロパンと1価のロジウム触媒との環化反応における予備的検討では、予測していた[5+2]環化反応は全く進行せず、代わりに連続するジメチル基を有するビシクロ[4.3.0]誘導体が高ジアステレオ選択的に生成した(式2)。



(3) アレン-アレニルシクロプロパンを用いた[5+2]型環化付加反応

2-(2)と並行し、1-(3)のアルキンをアレンに変換した基質を用いた環化反応の予備的検討を行ったところ、二炭素減炭と環化を伴った[5+2]型の環化付加反応が進行し、ビシクロ[5.3.0]誘導体が生成することを見出した(式3)。



3. 研究の方法

立案したテーマのそれぞれの予備的検討の結果を元に、各条件の最適化、置換基効果、基質一般性の調査を共通して行う。また2-(1)のテーマでは、炭素-炭素多重結合を用いたDiels-Alder反応だけでなく、ヘテロ原子を含んだ多重結合とのヘテロDiels-Alder反応による種々のビシクロ[6.4.0]、ビシクロ[7.4.0]誘導体の合成を目指す。ジエン前駆体である鎖状ビスアレン化合物からのワンポット反応も検討する。2-(2)のテーマでは、反応の機構並びにジアステレオ選択性の発現機構を探るべく、重水素化合物を用いた反応を試みる。2-(3)のテーマでは、機構解明を目的とした重水素化合物を用いた検討に加え、反応系中で脱離した二炭素成分の検出を行い、その解析から脱離過程を明らかにする。

4. 研究成果

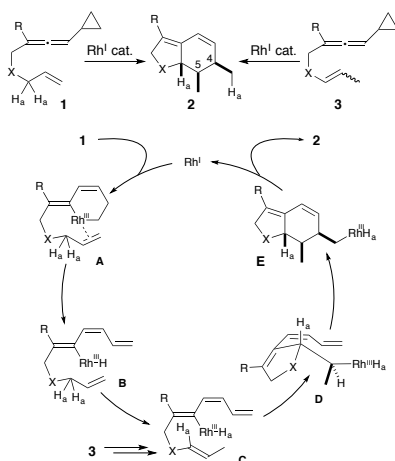
(1) 環上エキソジメチレンを活用したDiels-Alder反応によるビシクロ[m.4.0]骨格($m=6,7$)の構築

中員環を含む多環式骨格の効率的構築法の開発は今なお重要な課題である。これまでに簡便に合成可能であることを見出している中員環(8,9員環)トリエンの環上エキソジメチレンがDiels-Alder反応のジエン体として機能することを実証すべく検討を行った。

その結果, 種々の電子求引性基を有する三重結合成分との加熱による環化が可能であることを見出し, ビシクロ [6.4.0], [7.4.0] 誘導体を収率よく得られることを明らかにした. 更に, Lewis 酸共存下では, ジアゾやアルデヒド, ケトンなどのヘテロ原子を含む多重結合成分を求ジエン体としたヘテロ Diels-Alder 反応が進行し, ヘテロビシクロ [m.4.0] 誘導体 (m=6, 7) の合成が可能であることも見出した.

(2) アルケン-アレニルシクロプロパンを用いた高ジアステレオ選択的環化反応

基質 **1** の X や R に様々な置換基を導入し, その適用限界を見出すに至った. また本反応では, アリル基の内部二重結合への異性化を伴って環化が進行していると想定し, 対応するビニル誘導体 **3** を同様の条件に付したところ, 予期した様に **2** が高立体選択的に生成した. 尚, E 体, Z 体いずれの **3** からも **2** が得られたことから, 本反応は高立体選択的ではあるが, 立体特異的でないことが明らかとなった. 重水素化した数種の基質を用いて反応機構の解明を試みた. その結果, 以下の反応機構を推定するに至った. 即ち, 先ず **1** のアレニルシクロプロパン部のロジウムへの酸化的付加が進行してローダシクロヘキセニリデン中間体 **A** となった後, β 水素脱離による 6 員環開裂 (**B**), 末端二重結合の Rh-H 結合への挿入とそれに続く β 水素脱離により **C** が生成する (アリル位の C_{sp^3} -H 活性化). 生成した中間体 **C** から二重結合の Rh-C 結合への二度の挿入 (**C**→**D**→**E**) と還元的脱離により, 対応するビシクロ体 **2** が生成する. 尚, **3** を用いた場合には, E 体, Z 体いずれからも中間体 **C** を経由して反応が進行していることも見出した.



(3) アレン-アレニルシクロプロパンを用いた [5+2-2] 型環化付加反応

条件の最適化及び基質の適用限界を見出すに至った. その結果, 基質側鎖の置換基によって反応性は大きく変化することを見出した.

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 11 件)

- ① [2+2+1] Cyclization of allenes S. Kitagaki, F. Inagaki, C. Mukai, Chem. Soc. Rev. 43, 2956-2978 (2014) 査読有
DOI: 10.1039/C3CS60382B
- ② Rh(I)-Catalyzed Intramolecular Carbonylative [2+2+1] Cycloaddition Reaction: Preparation of Bicyclo[5.4.0]decadienones with Substituted Cyclopentenone Frameworks C. Mukai, Y. Takahashi, K. Ogawa, Y. Hayashi, F. Inagaki, Chem. Pharm. Bull. 62(1), 84-87 (2014) 査読有
DOI: 10.1248/cpb.c13-00711
- ③ Characterization and Functionality of Imidazolium Ionic Liquids Modified Magnetic Nanoparticles Y. Li, N. Tang, F. Inagaki, C. Mukai, K. Hayakawa, Journal of Chemistry, 2013, Article ID 861021 (2013) 査読有
DOI: 10.1155/2013/861021
- ④ Rhodium(I)-Catalyzed Cycloisomerization of Alkene-Substituted Allenylcyclopropanes: Stereoselective Formation of Bicyclo[4.3.0]nonadienes K. Sugikubo, F. Omachi, Y. Miyanaga, F. Inagaki, C. Matsumoto, C. Mukai, Angew. Chem. Int. Ed. 52(43), 11369-11372 (2013) 査読有
DOI: 10.1002/anie.201305958
- ⑤ Progress in Carbonylative [2+2+1] Cycloaddition: Utilization of a Nitrile Group as the π Component T. Iwata, F. Inagaki, C. Mukai, Angew. Chem. Int. Ed. 52(42), 11138-11142 (2013) 査読有
DOI: 10.1002/anie.201305729
- ⑥ Cyclopropanes in Nicholas reaction: formation of spiroketals with a five-membered and a seven- of eight-membered ring C. Mukai, T. Kojima, T. Kawamura, F. Inagaki, Tetrahedron, 69 (36), 7659-7669 (2013) 査読有
DOI: 10.1016/j.tet.2013.05.056
- ⑦ Histidine Augments the Suppression of Hepatic Glucose Production by Central Insuline Action K. Kimura, Y. Nakamura, Y. Inada, M. Matsumoto, Y. Kido, S. Asahara, T. Matsuda, H. Watanabe, A. Maeda, F. Inagaki, C. Mukai, K. Takeda, S. Akira, T. Ota, H. Nakabayashi, S. Kaneko, M. Kasuga, H. Inoue, Diabetes,

- 62 (7), 2266-2277 (2013) 査読有
DOI: 10.2337/db12-1701
- ⑧ Total Synthesis of (±)-Fawcettimine, (±)-Fawcettidine, (±)-Lycoflexine, and (±)-Lycoposerramine-Q N. Itoh, T. Iwata, H. Sugihara, F. Inagaki, C. Mukai, *Chem. Eur. J.* 19, 8665-8672 (2013) 査読有
DOI: 10.1002/chem.201300364
- ⑨ Syntheses of 6-8-5 tricyclic ring systems by carbonylative [2+2+1] cycloaddition of bis(allene)s M. T. S. Shafawati, F. Inagaki, T. Kawamura, C. Mukai, *Tetrahedron* 69 (5), 1509-1515 (2013) 査読有
DOI: 10.1016/j.tet.2012.12.014
- ⑩ $C_{sp^3}-C_{sp^3}$ and $C_{sp^3}-H$ Bond Activation of 1,1-Disubstituted Cyclopentane C. Mukai, Y. Ohta, Y. Oura, Y. Kawaguchi, F. Inagaki, *J. Am. Chem. Soc.* 134, 19580-19583 (2012) 査読有
DOI: 10.1021/ja309830p
- ⑪ First Total Synthesis of (+)-Indicanone Y. Hayashi, K. Ogawa, F. Inagaki, C. Mukai, *Org. Biomol. Chem.* 10, 4747-4751 (2012) 査読有
DOI: 10.1039/C2OB25500F

[学会発表] (計 14 件)

- ① 稲垣冬彦, 松本千明, 岡田泰彦, 丸山直哉, 向 智里, Z 型配位子を有するカチオン性金錯体の開発, 日本薬学会第 134 年会, 3 月 27-30 日, 熊本 (2014)
- ② 杉窪克哉, 大町蒔子, 宮永雄紀, 稲垣冬彦, 松本千明, 向 智里, ロジウム触媒を用いたアレニルシクロプロパン-アルケンの立体選択的環化付加反応の反応機構の解明, 日本薬学会北陸支部第 125 回例会, 11 月 17 日, 金沢 (2013)
- ③ T. Iwata, F. Inagaki, C. Mukai, A New Progress in Carbonylative [2+2+1] Cycloaddition: First Utilization of Nitrile Group as π -component, 10th International Symposium on Carbanion Chemistry, 9 月 23-26 日, 京都 (2013)
- ④ 稲垣冬彦, アレンを用いたロジウム(I)触媒新規環化反応の開発, 日本薬学会北海道支部 第 1 回薬学の有機化学を考える会, 7 月 20 日, 北海道 (2013)
- ⑤ C. Mukai, Y. Ohta, Y. Oura, Y. Kawaguchi, F. Inagaki, $C_{sp^3}-C_{sp^3}$ and $C_{sp^3}-H$ bond activation of 1,1-disubstituted cyclopentane, 14th Tetrahedron Symposium, June 25-28, Wien, Austria (2013)
- ⑥ N. Itoh, Y. Hayashi, T. Iwata, H. Sugihara, F. Inagaki, C. Mukai, Total syntheses of (±)-fawcettimine, (±)-fawcettidine, (±)-lycoflexine and (±)-lycoposerramine-Q, 14th Tetrahedron Symposium, June 25-28, Wien, Austria (2013)
- ⑦ 向 智里, 太田有羽, 大浦裕貴, 河口康晃, 稲垣冬彦, $C_{sp^3}-C_{sp^3}$ 活性化法の開発, 日本薬学会第 133 年会, 3 月 27-30 日, 横浜 (2013)
- ⑧ 向 智里, 小嶋崇弘, 川村行正, 稲垣冬彦, 連続的分子内 Nicholas 型反応による新規スピロアセタール骨格構築法の開発, 日本薬学会第 133 年会, 3 月 27-30 日, 横浜 (2013)
- ⑨ 向 智里, 小嶋崇弘, 川村行正, 稲垣冬彦, アルキン-コバルト錯体及びシクロプロパンを活用した新規スピロ環構築法の開発, 日本薬学会北陸支部第 124 回例会, 11 月 18 日, 富山 (2012)
- ⑩ S. Soraya, F. Inagaki, T. Kawamura, C. Mukai, Rh(I)-Catalyzed Carbonylative [2+2+1] Cycloaddition of Bis(allene)s Toward The Synthesis of 5-8-6 Ring System, 日本薬学会北陸支部第 124 回例会, 11 月 18 日, 富山 (2012)
- ⑪ 稲垣冬彦, 小林春美, 向 智里, アレン-ニトロンの位置選択的分子内 [3+2] 環化付加反応, 日本薬学会北陸支部第 124 回例会, 11 月 18 日, 富山 (2012)
- ⑫ Y. Oura, Y. Ohta, Y. Kawaguchi, F. Inagaki, C. Mukai, Rh(I)-Catalyzed [7+2] Cycloaddition via C-C Bond Activation of Cyclopentane, The Twelfth International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, 11 月 12-16 日, 京都 (2012)
- ⑬ 向 智里, 杉窪克哉, 宮永雄紀, 大町蒔子, 松本千明, 稲垣冬彦, ロジウム(I)触媒を用いたエン-アレニルシクロプロパンの高立体選択的新規環化反応, 第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム-ライフサイエンスを志向した理論、反応および合成-, 11 月 5, 6 日, 東京 (2012)
- ⑭ 向 智里, 岩田 隆, 中野高幹, 稲垣冬彦, ニトリルを反応成分とする Pauson-Khand 反応の開発, 第 42 回複素環化学討論会, 10 月 11-13 日, 京都 (2012)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

稲垣 冬彦 (INAGAKI, Fuyuhiko)

金沢大学・薬学系・准教授

研究者番号: 80506816