

# 博士論文概要

## 論文題目

Gold(I)-Catalyzed Construction of  
Nitrogen-Containing Medium-Sized Ring  
and Azaspirocyclic Systems

金(I)触媒による含窒素中員環ならびに  
アザスピロ環の構築

申請者

Mamoru	ITO
伊藤	守

化学・生命化学専攻 反応有機化学研究

2018年11月

有機化合物は構成する原子と結合様式により様々な構造が存在し、その構造の違いに由来した機能・性質を示すことが知られている。特に、窒素原子を含むヘテロ環化合物は様々な生物活性物質や機能性材料の部分構造に含まれており、重要な構造の一つである。例えば、一つの窒素原子を含む七員環に2つのベンゼン環が縮環したジベンザゼピン骨格は、カルバマゼピンに代表される三環系抗うつ薬の部分構造であり、さらに高い電界発光特性を示す化合物の部分構造にも含まれている。また、八員環に2つの窒素原子を有するジアゾシン骨格も、抗菌作用を示す化合物やヒト免疫不全ウイルス1型のインテグラーゼ阻害剤の部分構造に含まれている。一方特異なスピロ構造を持つ化合物であるアザスピロシクロヘキサジエノン類は、天然物であるクリニンの合成中間体として用いられ、また抗てんかん薬として用いられているガバペンチンのラクタム体であるガバペンチンラクタムも生物活性を示すことが知られている。

金触媒は、アルキンに配位することで炭素-炭素三重結合の求電子性を高め、温和な反応条件下で様々な求核剤と反応し、新たな結合を形成することができる。特に、エンイン部位を有する化合物に金触媒を作用させ、分子内反応により新たな環を形成する環化異性化反応は、複雑な環構造を温和かつ高い原子効率で構築できるため、現在でも精力的に研究されている。例えば、エン部位として芳香環を用いるヒドロアリアル型の環化異性化反応は、**6-endo-dig**型環化に関して多くの報告例があり、六員環の有力な構築法である。一方、中員環である七及び八員環の構築の報告例は、エン部分として求核性の高いインドールを求核剤として用いていた。また、金触媒によるアルキンの別の形式の反応として、金カルベノイド種を経由する反応が知られている。金カルベノイド中間体は、一般的な金属カルベノイド種と同様に、シクロプロパン化や炭素-水素結合への挿入反応、さらに **Büchner** 反応を起こすことが知られている。

そこで申請者は博士後期課程の研究において、金触媒を用いた環化異性化反応によるジベンザゼピンおよびジベンゾジアゾシン骨格などの含窒素中員環構築と、イナミド由来の金カルベノイド種を用いたフェノール類の脱芳香化を伴うスピロ環化反応の開発を行った。ジベンザゼピン骨格の構築は、インドールよりも求核性が低いアニリンのオルト位を求核部位として使い、2-アルキニルジフェニルアミン誘導体の **7-endo-dig** 選択的な環化異性化反応により検討を行った。ジベンゾジアゾシン骨格の構築は、2-アルキニルジフェニルアミン誘導体のアルキニル部位をプロパルギルアミンに替えた基質を用いた **8-exo-dig** 選択的な環化異性化反応により検討した。また、イナミドに金触媒と酸化剤である *N*-オキシド類を作用させることで得られる金カルベノイド種により、フェノール類の脱芳香化を伴う分子内 *ipso*-Friedel-Crafts 型反応を進行させ、アザスピロシクロヘキサジエノン類の合成を検討した。

本論文は、五章より構成されている。各章の概要を以下に述べる。

第一章は序論であり、本研究の背景及び目的について述べる。これまで金触媒による環化異性化反応の中員環合成では、求核性の高いインドール骨格を含む基質以外ほとんど報告例がなかった。そこで本研究では、ジアリールアミン誘導体を基本骨格とした環化異性化反応による中員環合成を検討した。また、フェノール類の脱芳香化を伴うスピロ環化反応としては、超原子価ヨウ素を用いた手法、ラジカル環化を用いた方法、及び *ipso*-Friedel-Crafts 型反応が既に知られている。*ipso*-Friedel-Crafts 型反応を用いた手法では、ジアゾ化合物由来の金属カルベノイド種を用いた方法が報告されていたが、原料のジアゾ化合物の毒性、取扱いの困難さが問題だった。そこで、取扱いが容易なイナミドと *N*-オキシド類を用いた金カルベノイド種の生成を利用する新たなスピロ環化反応の開発を行った。

第二章では金(I)触媒を用いた含窒素中員環の構築について述べる。まず第一節では、*7-endo-dig* 選択的環化異性化反応によるジベンザゼピン骨格構築の検討について述べる。高い平面性による反応加速効果を期待し、カルバゾール骨格を有する 2-アルキニルジフェニルアミン誘導体を用いて条件検討を行ったところ、トリフェニルホスフィン金(I)クロリドと銀塩から系中で調製したカチオン性金(I)触媒存在下で反応は速やかに進行した。本反応では、所望の *7-endo-dig* 環化体であるジベンザゼピン誘導体を選択的に得ることができ、*6-exo-dig* 環化体の生成は確認できなかった。また、配位子と対アニオンの適切な選択により、種々のアリールアルキンを基質として高収率で七員環生成物の合成を達成している。一方、カルバゾール上の置換基を検討したところ、フッ素のような電子求引性基を導入すると反応が進行しないことから、本反応はカルバゾール上の電子状態に大きく依存することがわかった。次にカルバゾールと同様に平面性を有するインドール骨格を含む基質を検討したところ、目的の 7 位ではなく 2 位が反応した生成物が得られた。そこで、反応性を低減させるため、2 位を  $sp^2$  から  $sp^3$  炭素に替えたインドリン骨格を持つ基質を検討した。その結果、カチオン性金(I)触媒に触媒量のピリジンを添加することで、インドリン誘導体の場合も高収率で *7-endo-dig* 環化体を得られた。引き続き酸化反応を行うことで、インドール骨格を含むジベンザゼピン誘導体の合成にも成功し、アルキン上の置換基に関して広い適用範囲が確認された。最後に、非環状構造の 2-アルキニルジフェニル-*N*-メチルアミン誘導体の検討を行ったところ、高い反応温度を必要とするものの高収率で目的の環化体を得ることができた。次に第二節では、*8-exo-dig* 選択的環化異性化反応によるジベンゾジアゾシン骨格構築の検討について述べる。2-プロパルギルアミノトリフェニルアミン誘導体を用いて反応条件を検討したところ、トリフェニルホスフィンを配位子として有するカチオン性金(I)触媒存在下、室温で円滑に環化異性化反応が進行し、所望のジベンゾジアゾシン誘導体が高収率で得られた。また本反応において、基質のヘテロ原子をそれぞれ酸素原子に置き換えた基質を合成し、同様の条件で反応させると目的の環化反応が進行せず、*6-endo-dig* 環化が進行し

た生成物やアルキンが水和された生成物が得られた。この結果より、2-プロパルギルアミノトリフェニルアミンの構造が 8-*exo-dig* 選択的な反応において重要であることが示された。次にアルキン末端に置換基を有する内部アルキンを基質として検討したところ、配位子として *N*-ヘテロ環状カルベン(NHC)配位子である 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene (IPr)を用い反応温度を 80 °C にすることで環化が進行した。さらに、アルキン上に電子求引性基を導入すると、収率が向上する傾向が見られた。

第三章ではイナミド由来の金カルベノイド種を用いたフェノール類の脱芳香化を伴うスピロ環化反応の開発について述べる。基質として *p*-メトキシベンジルアミン由来のイナミドを設計し、金(I)触媒と *N*-オキシドを用いたスピロ環化反応を検討した。種々の条件を検討した結果、IPr を配位子としてもつ金触媒、酸化剤としてキノリン *N*-オキシド、添加剤として触媒量のキノリンを用いることにより、1,2-ジクロロエタンと水の混合溶媒中で反応が進行し、所望のアザスピロ環化体が高収率で得られた。溶媒として水を加えないと反応性が著しく低下し、所望のスピロ環化体とアルキンの過剰酸化により生じるジケトンの収率がいずれも減少した。ホスフィン配位子に替え NHC 配位子である IPr を用い、さらに添加剤としてキノリンを用いることでジケトンの生成を抑制することができた。特筆すべき事項として、通常の変移金属触媒を用いた反応とは異なり、本反応は不活性ガス雰囲気は必須ではなく、空気下で反応を行っても、収率は僅かに低下するが高収率で反応が進行する。アルキン上の置換基を検討したところ、電子求引性基の場合、中程度から高い収率で生成物が得られたが、電子供与性基の場合、低収率もしくはほとんど反応が進行しなかった。フェノール上の置換基を検討した結果、ベンゼン環が縮環したナフトール誘導体を用いても反応が進行した。次に、得られたアザスピロシクロヘキサジエノンのガバペンチンラクタム誘導体への変換を検討した。まず窒素原子上のトシル基の脱保護を試みたところ、脱保護に続く炭素-炭素結合の開裂を伴う再芳香化によりジアリールアセテートが得られた。そこで、再芳香化を防ぐために、接触水素化によりシクロヘキサジエノンのアルケン部位を還元した後に脱保護を行うと、ケトンの還元を伴いガバペンチンラクタム誘導体を得ることに成功した。最後にアミドの  $\alpha$  位のアルキル化を検討したところ、高収率でアルキル化体を得られた。

第四章は総括であり、本研究から得られた結果をまとめる。

第五章は実験項であり、実験方法ならびに本研究で合成した新規化合物の物性を記載する。

## 早稲田大学 博士（理学） 学位申請 研究業績書

氏名 伊藤 守 印

(2018年11月 現在)

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
論文	<p>“Synthesis of Indolo[1,2-<i>a</i>]indole Derivatives by Cationic Au(I)-catalyzed Exo-selective Cycloisomerization and Their Photophysical Properties”  <i>Heterocycles</i> DOI : 10.3987/COM-18-S(F)88.            Madhurima Hazra, Daisuke Inoue, <u>Mamoru Ito</u>, Kyalo Stephen Kanyiva, Takanori Shibata</p> <p>○ “8-<i>exo-dig</i>-Selective Cycloisomerization for the Synthesis of Dibenzo[<i>b,e</i>][1,4]diazocines Using Cationic Au<sup>I</sup> Catalysts”  <i>Eur. J. Org. Chem.</i> <b>2018</b>, 4740-4747.  <u>Mamoru Ito</u>, Daisuke Inoue, Asahi Takaki, Kyalo Stephen Kanyiva, Takanori Shibata</p> <p>○ “Catalytic Dearomative Spirocyclization via Gold Carbene Species Derived from Ynamides: Efficient Synthesis of 2-Azaspiro[4.5]decan-3-ones”  <i>Chem. Eur. J.</i> <b>2018</b>, 24, 3721-3724.  <u>Mamoru Ito</u>, Ryosuke Kawasaki, Kyalo Stephen Kanyiva and Takanori Shibata</p> <p>○ “Cationic Au(I)-Catalyzed Cycloisomerization of <i>N</i>-(2-Alkynylphenyl)indolines for the Construction of Indolobenzazepine Skeleton”  <i>Heterocycles</i> <b>2017</b>, 94, 2229-2246.  <u>Mamoru Ito</u>, Daisuke Inoue, Ryosuke Kawasaki, Kyalo Stephen Kanyiva and Takanori Shibata</p> <p>○ “Construction of a Polycyclic Conjugated System Containing a Dibenzazepine Moiety by Cationic Au(I)-Catalyzed Cycloisomerization”  <i>Eur. J. Org. Chem.</i> <b>2016</b>, 5234-5237.  <u>Mamoru Ito</u>, Ryosuke Kawasaki, Kyalo Stephen Kanyiva, Takanori Shibata</p> <p>“Enantioselective sp<sup>3</sup> C-H alkylation of <math>\gamma</math>-butyrolactam by a chiral Ir(I) catalyst for the synthesis of 4-substituted <math>\gamma</math>-amino acids”  <i>Chem. Commun.</i> <b>2015</b>, 51, 16660-16663.            Yu-ki Tahara, Masamichi Michino, <u>Mamoru Ito</u>, Kyalo Stephen Kanyiva, Takanori Shibata</p> <p>“Total Synthesis of <i>cis</i>-Clavicipitic Acid from Asparagine via Ir-Catalyzed C-H bond Activation as a Key Step”  <i>Chem. Eur. J.</i> <b>2015</b>, 21, 11340-11343.            Yu-ki Tahara, <u>Mamoru Ito</u>, Kyalo Stephen Kanyiva, Takanori Shibata</p>
総説	<p>“Strategies for the Total Synthesis of Clavicipitic Acid”  <i>Chem. Eur. J.</i> <b>2016</b>, 22, 5468-5477.  <u>Mamoru Ito</u>, Yu-ki Tahara, Takanori Shibata</p>

## 早稲田大学 博士（理学） 学位申請 研究業績書

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
講演	<p>“Gold(I)-Catalyzed 8-<i>exo-dig</i> Selective Cycloisomerization for the Synthesis of Dibenzodiazocine Derivatives” XXVIII International Conference on Organometallic Chemistry, Florence (Italy), July 2018, P246. Asahi Takaki, Daisuke Inoue, <u>Mamoru Ito</u>, Kyalo Stephen Kanyiva, Takanori Shibata</p> <p>「カチオン性金触媒による環化異性化反応を用いた含窒素中員環合成」 第 113 回有機合成シンポジウム, 名古屋大学 (愛知), 2018 年 6 月, A-16. <u>伊藤守</u>, 川崎涼介, 井上大輔, 高木朝日, Kyalo Stephen Kanyiva, 柴田高範</p> <p>「金(I)触媒を用いた 8-<i>exo-dig</i> 選択的環化異性化によるジベンゾジアゾシン誘導体の合成」 日本化学会第 98 春季年会, 日本大学 (千葉), 2018 年 3 月, 2H2-16. 高木朝日, 井上大輔, <u>伊藤 守</u>, カニヴァ ステイヴィン キャロ, 柴田高範</p> <p>「イナミドから調製される <math>\alpha</math>-オキソ金カルベノイド種を用いたフェノール類の脱芳香化を伴う触媒的スピロ環化反応」 日本化学会第 98 春季年会, 日本大学 (千葉), 2018 年 3 月, 2H2-15. <u>伊藤 守</u>, 川崎涼介, カニヴァ ステイヴィン キャロ, 柴田高範</p> <p>“Construction of Dibenzazepine Skeleton via Au(I)-Catalyzed Cycloisomerization on 7-Position of Indoline” 26th ISHC Congress, Regensburg (Germany), September 2017, TUE-P56 Daisuke Inoue, <u>Mamoru Ito</u>, Ryosuke Kawasaki, Kyalo Stephen Kanyiva, Takanori Shibata</p> <p>「カチオン性金触媒による環化異性化反応を用いたジベンゾアゼピン誘導体の合成」 第 73 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 学習院大学 (東京), 2017 年 5 月, A04. <u>伊藤守</u>, 川崎涼介, Kyalo Stephen Kanyiva, 柴田高範</p> <p>「金(I)触媒を用いた環化異性化によるインドリン骨格を有するジベンゾアゼピン誘導体の合成」 日本化学会第 97 春季年会, 慶應義塾大学 (神奈川), 2017 年 3 月, 1E2-09. 井上大輔, <u>伊藤 守</u>, カニヴァ ステイヴィン キャロ, 柴田高範</p> <p>“Efficient Synthesis of Dibenzazepine Derivatives by Cationic Au(I)-Catalyzed Cycloisomerization” Catalysis and Fine Chemicals, Taipei (Taiwan), November 2016, YO-04. <u>Mamoru Ito</u>, Ryosuke Kawasaki, Kyalo Stephen Kanyiva, Takanori Shibata</p> <p>「金触媒による環化異性化反応をジベンゾアゼピン誘導体の合成」 第 63 回有機金属化学討論会, 早稲田大学, (東京), 2016 年 9 月, O2-16. <u>伊藤 守</u>, 川崎 涼介, カニヴァ ステイヴィン キャロ, 柴田 高範</p>

## 早稲田大学 博士（理学） 学位申請 研究業績書

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
講演	<p>“Efficient synthesis of 4-substituted tryptophan derivatives via Ir-catalyzed C-H bond activation: Total synthesis of cis-clavicipitic acid”  Pacifichem, Honolulu, December 2015, Organic 2546.  <u>Mamoru Ito</u>, Yuki Tahara, Takanori Shibata</p> <p>“Enantioselective synthesis of <math>\gamma</math>-amino acids via <math>sp^3</math> C-H Bond activation using by Ir(I)-catalyst”  Pacifichem, Honolulu, December 2015, Organic 1355.  Masamichi Michino, <u>Mamoru Ito</u>, Yuki Tahara, Takanori Shibata</p> <p>「Ir 触媒による <math>sp^3</math> C-H 結合活性化を用いた <math>\gamma</math>-ラクタムと <math>\gamma</math>-アミノ酸の不斉合成」  第 45 回 複素環化学討論会, 早稲田大学（東京）, 2015 年 11 月, 1P-22.  道野 仁理, <u>伊藤 守</u>, 田原 優樹, Kyalo Stephen Kanyiva, 柴田 高範</p> <p>「イリジウム触媒による炭素－水素結合活性化を鍵反応とした cis-クラビシピチン酸の全合成」  第 45 回 複素環化学討論会, 早稲田大学（東京）, 2015 年 11 月, 2P-12.  <u>伊藤 守</u>, 田原 優樹, カニヴァ キャロ ステイヴィン, 柴田 高範</p> <p>「遷移金属触媒を用いる C-H 結合活性化反応および[2+2+2]付加環化反応を利用した新規アミノ酸誘導体の合成」  第 108 回 有機合成シンポジウム, 早稲田大学（東京）, 2015 年 11 月, O-01.  田原優樹, <u>伊藤守</u>, 大日方 秀平, 道野仁理, Kyalo Stephen Kanyiva, 柴田高範</p> <p>“Enantioselective Synthesis of <math>\gamma</math>-Amino Acid Derivatives via Iridium Catalyzed Activation of <math>sp^3</math> C-H Bond”  250th American Chemical Society National Meeting &amp; Exposition, Boston, MA, August 2015, ORGN112.  Yuki Tahara, Masamichi Michino, <u>Mamoru Ito</u>, Takanori Shibata</p> <p>「イリジウム触媒を用いる炭素－水素結合活性化を起点としたクラビシピチン酸の全合成」  日本化学会第 95 春季年会, 日本大学（千葉）, 2015 年 3 月, 2G3-11.  <u>伊藤 守</u>, 田原優樹, 柴田高範</p> <p>「イリジウム触媒を用いるエナンチオ選択的 C-H 結合活性化を利用した <math>\gamma</math>-アミノ酸類の不斉合成」  日本化学会第 95 春季年会, 日本大学（千葉）, 2015 年 3 月, 2E5-12.  道野仁理, <u>伊藤 守</u>, 田原優樹, 柴田高範</p> <p>“Enantioselective Synthesis of <math>\gamma</math>-Amino Acid Derivatives via Ir(I)-Catalyzed <math>sp^3</math> C-H Bond Activation”  XXVI International Conference on Organometallic Chemistry, Sapporo (Japan), July 2014, 3P105.  <u>Mamoru Ito</u>, Shun Yuzawa, Yu-ki Tahara, Takanori Shibata</p>