

令和元年6月17日現在

機関番号：24403

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K17882

研究課題名(和文) 金属との錯形成を鍵とするオキシムエステルから 酸素化イミンへの高効率分子変換

研究課題名(英文) Highly Efficient Transformation of Oxime Esters into alpha-Oxygenated Imines by Metal Complexation

研究代表者

小玉 晋太郎 (Kodama, Shintaro)

大阪府立大学・工学(系)研究科(研究院)・非常勤研究員

研究者番号：30612189

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：2-アセチルピリジンオキシム酢酸エステルと二核イリジウム錯体 $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]$ ($\text{Cp}^* = 5\text{-C}_5\text{Me}_5$) を反応させることにより、 α -アセトキシイミンがイリジウムに配位した単核錯体が、室温で選択的に生成することを明らかにした。また、オキシムのカルボン酸エステルだけではなく、炭酸エステルやスルホン酸エステルでも対応する α -酸素化イミン錯体が生成した。本反応では、オキシムエステルのイミノ基窒素がイリジウムに配位することで N-オキシエナミンへの異性化が促進され、それに続く転位反応により α -酸素化イミン錯体が生成したものと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

オキシムエステルのイミン-エナミン異性化を促進するためには、過剰量のメチル化試薬を使用する手法や高温条件が従来必要であった。本研究では、この異性化を「金属との錯形成」という新手法にて達成し、従来法よりも穏和な条件下でオキシムエステルから α -酸素化イミンへと変換することに成功した。本研究成果は、「オキシムエステルの金属錯体上での新規な反応挙動の解明」による錯体化学への学術的貢献のみならず、「有用物質の省エネルギーな合成法の開拓」という合成化学的立場から人類社会の持続的な発展に寄与するものとする。

研究成果の概要(英文)：The reaction of 2-acetylpyridine oxime acetate with $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]$ ($\text{Cp}^* = 5\text{-C}_5\text{Me}_5$) at room temperature afforded the α -acetoxy imine complex selectively. In addition, similar reactions with oxime carbonate and oxime sulfonate proceeded smoothly to give the corresponding α -oxygenated imine complexes. In the present reaction, coordination of the imino nitrogen of oxime esters to iridium is considered to promote tautomerization between oxime esters and N-oxyenamines, leading to the subsequent rearrangement to provide the α -oxygenated imine complexes.

研究分野：金属錯体化学、有機合成化学、有機金属化学

キーワード：イリジウム錯体 オキシムエステル イミン エナミン 配向基 酸素官能基

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

オキシムエステルのイミン構造が *N*-オキシエナミン構造へと異性化すると、理論上、速やかに分子内転位が起きて α -酸素化イミンが生成することが知られている¹⁾。なお、 α -酸素化イミンは酸により α -酸素化ケトンに誘導できる。 α -酸素化ケトンは、薬理活性を示す天然物の部分構造によく見られるだけでなく、ヘテロ環化合物の合成中間体として重要な化合物である。したがって、オキシムエステルから α -酸素化イミンへの変換反応は、有機合成に積極的に活用されるべき反応と考えられる。ところが、オキシムエステルの異性化を促進させるためには、メチル化を経由する多段階反応²⁾や高温条件³⁾などが通常必要であり、合成化学の観点から非効率的なものに限定されているため、実際の活用例は数少ない。

その一方で、筆者は、オキシムエステル系光酸発生剤の開発に携わり、その後、金属錯体と光酸発生剤を融合する研究を進めていた。その過程で配位子型オキシムエステル系光酸発生剤の開発に成功し、これを契機として金属との錯形成によるオキシムエステル配位子の反応挙動に関する基礎研究に着手した。

上述の研究を進める過程で、筆者は、オキシムエステルの異性化の鍵がイミノ基の α 水素の引き抜きであることに着目した。すなわち、従来法ではイミノ基窒素のメチル化²⁾によってイミノ基窒素の電子密度が減少し、 α 水素が引き抜かれやすくなることが異性化の駆動力となっていると考えられるが、メチル化ではなく、適切な金属元素をオキシムエステルのイミノ基窒素に作用させることによって同様の異性化促進効果があるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究では、従来法よりも高効率なオキシムエステルから α -酸素化イミンへの変換プロセスを実現するべく、オキシムエステルと金属の錯形成が α -酸素化イミン生成に有効であることを実証することを目的とした。

3. 研究の方法

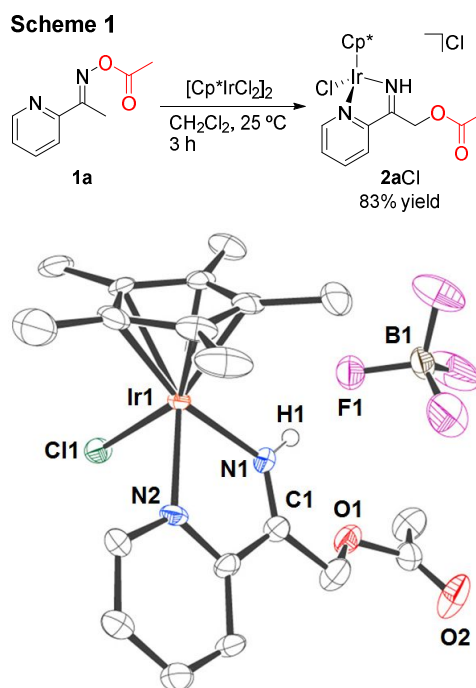
オキシムエステルのイミノ基窒素に金属元素を選択的に作用させるために、適切な配向基を有するオキシムエステルを合成し、これと金属錯体との反応を行った。再結晶操作により生成物を単離し、各種スペクトル測定 (^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR, IR) および元素分析で生成物を同定するとともに、単結晶 X 線構造解析を行い、その立体構造を確認した。以上の方法によって、金属錯体上における α -酸素化イミンの生成に対して有効な条件を探索した。

4. 研究成果

塩化メチレン中、2-アセチルピリジンオキシム酢酸エステル (**1a**) と二核イリジウム錯体 $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ ($\text{Cp}^* = \eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5$) とを 25°C で 3 h 反応させたところ、**1a** ではなく α -アセトキシイミンがイリジウムに配位した錯体 **2aCl** が 83% の収率で生成した (Scheme 1)。錯体 **2a** の詳細な構造は、**2aCl** のカウンターアニオン交換で得た **2aBF₄** の単結晶 X 線構造解析により決定した (Figure 1)。錯体 **2aBF₄** は三脚ピアノ椅子型構造をとっており、Cl1-N1 (1.264(9) Å)、Ir1-N1 (2.078(6) Å)、および Ir1-N2 (2.118(6) Å) 間の結合距離は、類似の Ir(III) ジイミン錯体のものと同様の値であった⁴⁾。また、N1...F1 間の距離は 2.929(7) Å であり、**2aBF₄** のイミノ基水素と近傍の BF_4^- アニオンが水素結合を形成していることを確認した。なお、イリジウム錯体上でオキシムエステルから α -酸素化イミンへの分子変換を観測した例はこれまでに知られておらず、興味深い結果と考える。

続いて、**1a** と同様の分子骨格を有する各種オキシムエステルを用いた反応を検討した (Table 1)。炭酸エステル **1b** およびスルホン酸エステル **1c**, **1d** を用いた反応でも、対応する α -酸素化イミン錯体がそれぞれ選択的に生成した。一方、**1a** のピリジン環窒素の隣接位にプロモ基を導入したオキシム酢酸エステル **1e** を基質とした場合、反応は全く進行せず、未反応の **1e** が回収された。これは、プロモ基の立体障害によりオキシムエステルのピリジン窒素の Ir(III) への配位が阻害されたためと考えられる。

本転位反応では、Ir(III) 錯体上でのオキシムエステルから *N*-オキシエナミンへの異性化が鍵段階と考えられる (Scheme 2)。その場合、オキシムエステル **1** が Ir(III) に配位した中間体 A (オキシムエステル錯体) のイミノ基の α 水素は、 D_2O 存在下で重水素化されると期待される。しかし、本反応では α -酸素化イミン錯体への転位反応が室温で速やかに進行するため、中間体 A および中間体 B (*N*-オキシエナミン錯体) を ^1H NMR により解析することが困難であった。



そこで、中間体 A の代わりに、2-アセチルピリジンオキシムメチルエーテル (3) が配位した Ir(III) 錯体 4Cl をモデル化合物として選択し、この錯体上でイミン-エナミン異性化が起きるかどうかを確認するための重水素化実験を行った (Scheme 3)。重塩化メチレンに 4Cl を溶解させ、D₂O を加えて ¹H NMR を測定したところ、25 °C で 2 日経過した時点でもスペクトルの変化は見られなかった。一方、トリエチルアミン (4Cl に対して 0.4 当量) 存在下で同様の重水素化実験を行うと、反応開始後 1 h でメチル基のシグナル (δ 2.88) が消失した。また、3 のみをういた場合、過剰量のトリエチルアミン存在下でも、3 の重水素化は進行しなかった。この結果は、Ir(III) にオキシムエーテル 3 のイミノ基窒素が配位することで α 水素の酸性度が高まることを示しており、オキシムエステル 1 の場合は、N-オキシエナミンへの異性化が促進され、それに続く転位反応により α-酸化イミン錯体が生成したものと推測される。

本転位反応の機構をさらに解明する目的で、2 種類のオキシムカルボン酸エステル 1f, 1g の 1:1 混合物と [Cp*IrCl₂]₂ を用いたクロスオーバー実験を行った。反応混合物を ESI-MS で解析したところ、2fCl および 2gCl だけでなく、クロスオーバー生成物である 2f'Cl および 2aCl が生成していることが判明した (Scheme 4)。この結果は、オキシムカルボン酸エステルの転位反応が、分子内転位 ([3,3]-シグマトロピー転位)¹⁾ ではなく、カルボン酸イオンの解離と再結合を経る分子間反応であることを示唆するものである。また、オキシムスルホン酸エステル 1c, 1h を用いて、同様のクロスオーバー実験を行ったが、ESI-MS および ¹H NMR による解析では、クロスオーバー生成物が生成しているかどうかの確認はできなかった。α-スルホニルオキシイミン錯体の生成機構の解明に関しては、今後更なる検討が必要である。

本転位反応の推定反応機構を Scheme 5 に示す。まず、中間体 A の α-イミノ炭素上で脱プロトン化が起き、N-オキシエナミン錯体 B を与える。次に、酢酸イオンが脱離してイリジウム-ナイトレノイド錯体 C⁵⁾ が生成する。その後、C のエキソメチレン炭素への酢酸イオンの求核攻撃とイミノ基窒素のプロトン化によって、α-アセトキシイミン錯体 2aCl が生成するものと考えられる。

Scheme 4

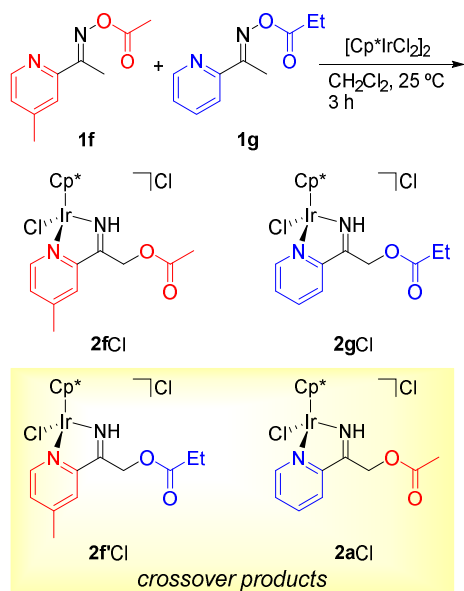
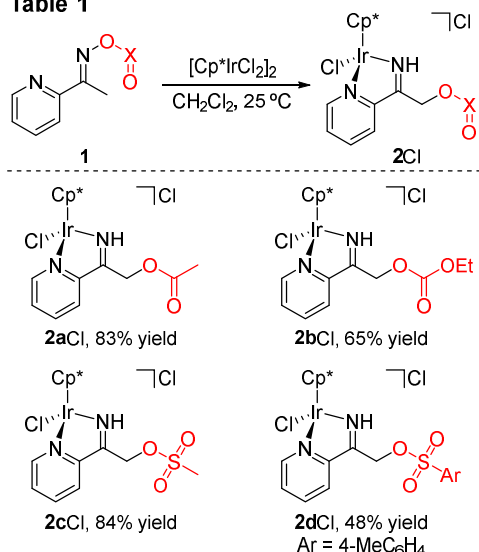
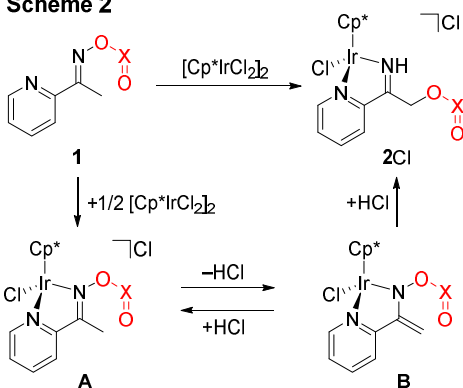


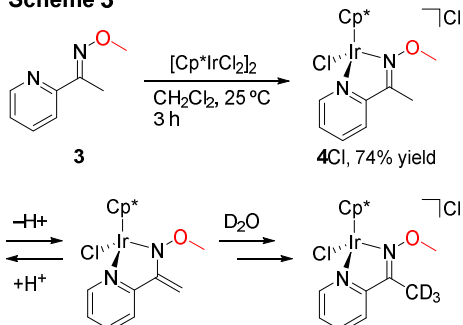
Table 1



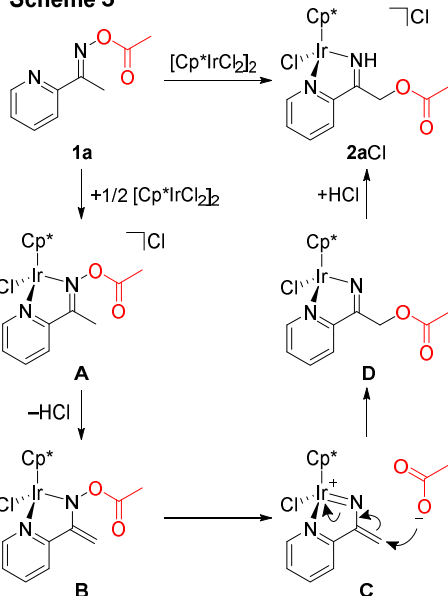
Scheme 2



Scheme 3

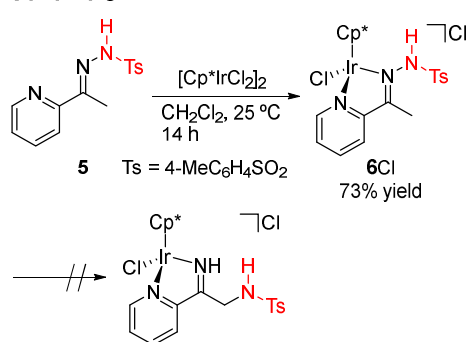


Scheme 5



さらに、イリジウムと同族のロジウムおよびコバルトの二核錯体 ($[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ および $[\text{Cp}^*\text{CoI}_2]_2$) を用いて、**1a** を基質とした反応を検討した。しかし、 $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ を用いた反応と同様の条件下では、 α -酸素化イミン錯体は生成しなかった。反応条件を検討した結果、 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ と **1a** の反応を 1,2-ジクロロエタン中、70 °C で加熱して行うことにより、対応する α -アセトキシイミン錯体が生成することを ^1H NMR 測定により確認した。その他、8 族金属のルテニウムを用いた反応も種々検討したが、 α -酸素化イミン錯体は得られなかった。また、オキシムエステルの転位反応に有効であった $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ と、ピリジル基をもつヒドラゾン誘導体 **5** との反応を検討したところ、原料のヒドラゾンが配位した単核イリジウム錯体 **6Cl** が生成した (Scheme 6)。本転位反応に適用可能な金属やイミノ基室素上のヘテロ原子官能基の種類を拡張するためには、更なる検討が必要である。

Scheme 6



原料のヒドラゾンが配位した単核イリジウム錯体 **6Cl** が生成した (Scheme 6)。本転位反応に適用可能な金属やイミノ基室素上のヘテロ原子官能基の種類を拡張するためには、更なる検討が必要である。

続いて、本転位反応の触媒化を目指し、触媒量の $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ を用いた、**1a** から α -酸素化イミンへの分子変換を検討した。しかし、種々条件を検討したものの、 α -酸素化イミン錯体とともに未反応の **1a** が残存する結果となった。これは、 α -酸素化イミン配位子がイリジウムから解離せず、触媒反応が停止してしまうためと考えられる。そこで、イリジウムからの α -酸素化イミンの解離が有利になることを期待し、キレート環サイズを大きくした配向基をもつオキシムエステルなどで反応を検討したが、原料のオキシムエステルが回収される結果となった。

本転位反応の触媒化には至っていないが、Ir(III) を反応場とすることにより、オキシムエステルから α -酸素化イミンへの分子変換が、室温で選択的に進行することを実験的に明らかにすることに成功した。したがって、本成果は従来法よりも省エネルギーなプロセスでオキシムエステルから α -酸素化イミンを合成するための新たな知見を示したものと考えられる。さらに、医薬品化学や工業化学といった分野で、 N^2N キレート配位子をもつ $\text{Cp}^*\text{Ir(III)}$ 錯体が重要な役割を果たしていることから⁶⁾、今回得られた新規 $\text{Cp}^*\text{Ir(III)}$ 錯体の機能性についても興味を持たれる。今後、これらの錯体を用いた応用研究を進めていく予定である。

< 引用文献 >

- Tabolin, A. A.; Ioffe, S. L. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5426–5476.
 House, H. O.; Richey, F. A. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1430–1439.
 Portela-Cubillo, F.; Surgenor, B. A.; Aitken, R. A.; Walton, J. C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8124–8127.
 Watanabe, M.; Kashiwame, Y.; Kuwata, S.; Ikariya, T. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 758–759.
 Kim, H.; Shin, K.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5904–5907.
 (a) Suzuki, T. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1825–1845. (b) Noffke, A. L.; Habtemariam, A.; Pizarro, A. M.; Sadler, P. J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5219–5246. (c) Wang, W.-H.; Himeda, Y.; Muckerman, J. T.; Manbeck, G. F.; Fujita, E. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 12936–12973.

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 7 件)

- Yukihiro Takahashi, Shintaro Kodama, and Youichi Ishii “Visible-Light-Sensitive Sulfonium Photoacid Generators Bearing a Ferrocenyl Chromophore” *Organometallics* **2018**, *37*, 1649–1651. [査読有]
 DOI: 10.1021/acs.organomet.8b00203
 Yuta Inoue, Shintaro Kodama, Nobuto Taya, Hirohiko Sato, Katsuyoshi Oh-ishi, and Youichi Ishii “Reductive Formation of a Vanadium(IV/V) Oxide Cluster Complex $[\text{V}_8\text{O}_{19}(4,4\text{'-Bubpy})_3]$ Having a C_3 -Symmetric Propeller-Shaped Nonionic V_8O_{19} Core” *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 7491–7494. [査読有]
 DOI: 10.1021/acs.inorgchem.8b00651
 Yuki Yamamoto, Fumiya Sato, Shintaro Kodama, Akihiro Nomoto, and Akiya Ogawa “Reaction of Arylhydrazines with Diaryl Ditellurides in the Air: Insight into Bimolecular Homolytic Substitution on Tellurium via Aryl–Te Bond Cleavage” *Heteroatom Chem.* **2018**, *29*, e21471. [査読有]
 DOI: 10.1002/hc.21471
 Hiroyuki Takahashi, Shintaro Kodama, and Youichi Ishii “Direct Transformation of 2-Acetylpyridine Oxime Esters into α -Oxygenated Imines in an Ir(III) Complex” *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 12032–12035. [査読有]
 DOI: 10.1039/C7DT02528A
Shintaro Kodama, Tomokazu Saeki, Kei Mihara, Shinya Higashimae, Shin-ichi Kawaguchi, Motohiro Sonoda, Akihiro Nomoto, and Akiya Ogawa “A Benzoyl Peroxide/Diphenyl Diselenide

Binary System for Functionalization of Alkynes Leading to Alkenyl and Alkynyl Selenides” *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 12477–12484. [査読有]

DOI: 10.1021/acs.joc.7b02276

Daiki Kobayashi, Shintaro Kodama, and Youichi Ishii “An Oxidovanadium(IV) Complex Having a Perrhenato Ligand: An Efficient Catalyst for Aerobic Oxidation Reactions of Benzylic and Propargylic Alcohols” *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 3306–3310. [査読有]

DOI: 10.1016/j.tetlet.2017.07.034

Shintaro Kodama, Nobuto Taya, Yuta Inoue, and Youichi Ishii “Synthesis and Interconversion of V_4 , V_7 , and V_8 Oxide Clusters: Unexpected Formation of Neutral Heptanuclear Oxido(alkoxido)vanadium(V) Clusters $[V_7O_{17}(OR)(4,4'\text{-}t\text{-Bubpy})_3]$ (R = Et, MeOC_2H_4)” *Inorg. Chem.* **2016**, 55, 6712–6718. [査読有]

DOI: 10.1021/acs.inorgchem.6b00963

〔学会発表〕(計3件)

Shintaro Kodama, Yuta Inoue, Nobuto Taya, Hirohiko Sato, Katsuyoshi Oh-ishi, and Youichi Ishii, Synthesis and Interconversion of Nonionic Vanadium Oxide Clusters Capped with 4,4'-Di-tert-butyl-2,2'-bipyridine, International Congress on Pure & Applied Chemistry Langkawi (ICPAC Langkawi) 2018, 2018年11月

Shintaro Kodama, Yuta Inoue, Nobuto Taya, Hirohiko Sato, Katsuyoshi Oh-ishi, and Youichi Ishii, Interconversion of Nonionic Vanadium Oxide Cluster Complexes Involving Redox Reactions of Vanadium, 43rd International Conference on Coordination Chemistry (ICCC2018), 2018年8月

Aki Tsukimura, Shintaro Kodama, and Youichi Ishii, Development of Ligand Type Photoacid Generators with the Ability of Changing Its Photosensitive Wavelength by Complex Formation with Metals, 27th International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC 2016), 2016年7月

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.chem.chuo-u.ac.jp/~orgmet/top.htm>

<http://www2.chem.osakafu-u.ac.jp/ohka/ohka8/index.html>