

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08232

研究課題名(和文)後周期典型金属元素活性種を活用した含窒素有機化合物合成法の開発

研究課題名(英文) Application of the late main group metal active species for the synthesis of nitrogen-containing organic compounds

研究代表者

瀧本 真徳 (Takimoto, Masanori)

国立研究開発法人理化学研究所・開拓研究本部・専任研究員

研究者番号：50312377

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：窒素有機化合物は生物活性物質や生体機能分子として広く存在し、医薬品などの合成中間体としても不可欠な存在である。本研究では、窒素官能基を持つ新たな有機亜鉛種とそれを利用した含窒素有機化合物の開発を試みた。その結果、NHC銅塩を触媒として用いることで、含窒素不飽和化合物であるアレナミドに対しジアルキル亜鉛試薬が位置選択的に付加しビニル亜鉛種を生成することを見出した。さらにこのカルボ亜鉛化において、触媒量のパラホルムアルデヒドを加えると反応が加速されることを見出した。生成したビニル亜鉛種はパラジウム触媒を用いるクロスカップリング反応など種々の炭素-炭素形成反応に用いることが可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

分子内に窒素原子を有する有機化合物(含窒素有機化合物)は、生物活性天然物やアミノ酸をはじめとする生体機能分子の多くを構成する重要な化合物群である。また、医薬品や機能性有機材料などとしても重要であり、含窒素有機化合物の効率的合成法の開発は有機合成化学的に重要な研究課題の一つである。本研究では含窒素有機化合物の一つであるエナミドを、銅触媒による位置選択的カルボ亜鉛化と、生成したビニル亜鉛種と各種求電子試薬との連続的炭素-炭素結合形成反応によって合成可能とした。これは、特に、従来の方法では合成困難な、多置換エナミドの有用な合成法になり得る。

研究成果の概要(英文)：Nitrogen containing organic compounds are frequently found in biologically active compounds and are also important as synthetic intermediates for functional materials such as pharmaceuticals. In this study, development of novel organozinc species containing a nitrogen functional group and utilization of such species for the synthesis of nitrogen containing organic compounds have been examined. Accordingly, it was found that an NHC-copper salt could catalyze carbocation of allenamides with dialkylzinc reagents in regioselective manner to form vinylzinc species. Furthermore, the addition of a catalytic amount of paraformaldehyde could greatly accelerated the present carbocation process. The generated vinylzinc species could be used for various carbon-carbon formation reactions such as palladium-catalyzed cross-coupling reactions.

研究分野：有機合成化学、有機金属化学

キーワード：有機亜鉛 アレナミド 含窒素有機化合物 銅触媒 N-ヘテロサイクリックカルベン 炭素-炭素結合形成 二官能基化

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

分子内に窒素原子を有する有機化合物(含窒素有機化合物)は、生物活性天然物やアミノ酸など生体機能分子に広く見られる重要な化合物群である。また、医薬品や機能性有機材料などとしても重要であり、含窒素有機化合物の効率的合成法の開発は、有機合成化学において重要な研究課題の一つである。

含窒素有機化合物の重要な合成戦略の一つとして、原料と窒素官能基を持つ有機反応剤(窒素供与剤)との間で炭素-炭素結合形成を行なう方法がある。代表的な反応としては、イミン類を求電子的窒素供与剤とする Mannich 型反応やイミノエン反応、シアン化物イオンを求核的窒素供与剤とする Strecker 型反応、ニトロアルカンを窒素供与剤とする Henry 型反応などがあり、また、近年では窒素官能基を持つ有機ホウ素試薬を窒素供与剤として用いた鈴木-宮浦反応など、クロスカップリング反応などが広く利用されている。このような炭素-炭素結合を経て含窒素有機物を効率的に合成する手法を開発するには、より高度に官能基化された窒素供与剤の利用や、十分な反応性を持つ窒素供与剤の簡便な生成法が課題となっていた。

2. 研究の目的

本研究では、窒素官能基を持つ有機亜鉛試薬、有機アルミニウム試剤(後周期典型金属元素活性種)に着目し、それらの活性種の新たな生成方法を開発することを目的とした。特に、本研究では、後周期典型金属元素活性種の発生方法として、窒素官能基を持つ基質のカルボメタル化反応や C-H メタル化反応を利用することを試み、炭素-亜鉛結合などを持つ窒素供与体の生成法を開発を目指した。さらに、それら反応活性種を用いた連続的炭素-炭素結合形成反応や、それら反応活性種の官能基化などを試み、含窒素有機化合物を効率的に合成する手法の開発を進めることとした。

3. 研究の方法

我々は、最近、アルキル化剤としてジアルキル亜鉛などの有機亜鉛試薬を用い、[(IPr)CuCl]のような銅塩を触媒として用いると、イナミドやアレナミド(電子求引性置換基を持つ窒素原子がアルキンまたはアレンの C-C 多重結合に結合した化合物)のアルキル化-カルボキシル化反応が円滑に進行することを報告している¹⁾⁻³⁾。本カルボキシル化反応では、銅触媒存在下に、炭素-炭素多重結合部位で位置選択的にカルボ亜鉛化反応が進行し、生成したビニル亜鉛種が弱い求電子剤である二酸化炭素とも反応していることが示唆されている。そこで、本研究ではこのアレナミドのカルボ亜鉛化反応に特に焦点をあて、その過程をさらに詳しく検討すると共に、様々な求核剤との炭素-炭素結合反応と組み併せることで、従来の方法では合成困難な多置換エナミドの合成法を開発した。

4. 研究成果

(1) アレナミドのカルボ亜鉛化反応と連続的炭素-炭素形成反応

アレンの sp² 炭素に、電子吸引基を持つ窒素原子が結合したアレナミドは、各種遷移金属触媒反応を利用した含窒素有機物合成において、近年魅力的な基質と見なされている。このアレナミドに対し、カルボ亜鉛化反応が進行するならば、エナミド構造を持つ新規なビニル亜鉛種の調製法になり、さらに炭素求電子剤との炭素-炭素結合形成反応を連続的に

行なうことで、他の手法では合成困難な多置換エナミドの有用な合成法になり得ると期待された。そこで、まず、アレナミド **1a** のカルボ亜鉛化反応を検討した。Me₂Zn をアルキル化剤として用いた場合において、5 mol % の[(IPr)CuCl]触媒存在下にメチル亜鉛化反応が位置選択的に進行し、ビニル亜鉛種 **2a-Me** を経て、後処理による加水分解により **3a-Me** が高収率で得られることを見いだした(図1)。同様の反応はジアルキル亜鉛試薬として Et₂Zn を用いても良好に進行した。

続いて、本法によって生成したビニルアルミ種 **2a-R** を各種の炭素求電子材と連続的に反応させることを試みた(表1)。まず、求電子材として臭化アリルを用いて反応を行ったところ、二段階目の炭素-炭素結合形成は新

図1. 銅触媒によるカルボ亜鉛化反応

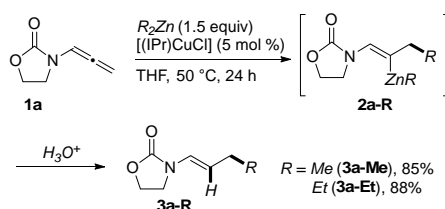
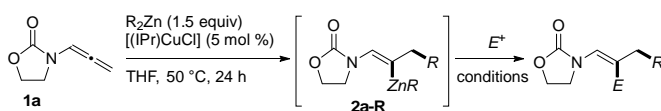


図1. アレナミド **1a** の二官能基化反応



run	R ₂ Zn	E ⁺ (and catalysts)	conditions	product (yield, %)	yield (%)
1	Me ₂ Zn	(4 equiv)	rt, 24 h	3a-Me (R = Me)	75
2	Et ₂ Zn		rt, 24 h	3a-Et (R = Et)	90
3	Et ₂ Zn	PhI (4 equiv) PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5 mol %)	50 °C, 2 h	3ab-Et	82
4	Et ₂ Zn	PhCOCl (4 equiv) PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5 mol %)	rt, 3 h	3ac-Me (R = Me)	68
5	Et ₂ Zn		rt, 24 h	3ac-Et (R = Me)	87

たに触媒を加えずとも進行し、目的とするアリル化 **3aa-Me**、**3aa-Et** が 75% および 90% の収率で得られ、アレナミドの二官能基化に成功した (表 1, runs 1 and 2)。また、ヨウ化ベンゼンを用いるアリル化反応は、パラジウム触媒を添加することで、50 °C にて速やかに進行し、**3ab-Et** が 82% の収率で得られた (表 1, run 3)。さらに、塩化ベンゾイルを用いるアシル化反応においても、パラジウム触媒存在下に室温にて速やかに反応が完結し、目的とする **3ac-Me**、**3ac-Et** が 68% 及び 87% の収率で得られた (表 1, runs 4 and 5)。

(2) アレナミドのカルボ亜鉛化におけるパラホルムアルデヒドの添加効果

上記の研究途上、アレナミド **1b** と Et_2Zn のカルボ亜鉛化反応において、 $[(\text{IPr})\text{CuCl}]$ 触媒を用いた反応条件では 50 °C にて 24 時間反応を行なった場合、エチル化体 **3b-Et** は 57% の収率でしか得られず、34% の **1b** が回収されることを見出した (表 2, run 1)。さらに銅触媒量を 10 mol% に増やし、反応時間を 48 時間に延長しても反応の完結は見られなかった (表 2, run 2)。一方、アレナミド **1b** は、以前報告したアルキル化 - カルボキシル化

表2. パラホルムアルデヒドの添加効果

run	$[(\text{IPr})\text{CuCl}]$ (mol%)	additive	temp.	time (h)	yield (%)	recovery of 1b (%)
1	5	-	50 °C	24	57	34
2	10	-	50 °C	48	77	18
3	5	-	rt	24	39	55
4	5	(HCHO) _n (15 mol%)	rt	24	83	12
5	5	(HCHO) _n (15 mol%)	50 °C	24	63	31
6	$[(\text{IPr})\text{Cu}^{\text{O}}\text{tBu}]$ (5 mol%)	-	rt	24	38	50

反応では Et_2Zn をアルキル化剤として用いた場合、良好な収率で目的物を与えていた²⁾。このことから、反応系内に二酸化炭素のようなカルボニル基を持つ化合物が存在すると、カルボ亜鉛化反応が加速されるのではないかと推測した。そこで、15 mol% のパラホルムアルデヒドを系内に共存させカルボ亜鉛化反応を試みたところ、反応は室温にて速やかに進行し、24 時間の反応時間にて目的とするエチル化体 **3b-Et** が 83% の収率で得られた (表 2, run 3)。一方、パラホルムアルデヒド存在下に 50 °C で反応を行なったところ、**3b-Et** の収率は 63% に低下した (表 2, run 4)。

本系では Et_2Zn とホルムアルデヒドの反応でアルコキシドが生成し反応に影響を与えているのではないかと考え、 $[(\text{IPr})\text{CuCl}]$ の代わりに $[(\text{IPr})\text{CuOtBu}]$ を触媒として用いる反応も試みたが、反応の進行は遅く、**3b-Et** の収率は 38% に留まった (表 2, run 5)。

表3. 様々なアレナミドのone-pot二官能基化

run	allenamide	R_2Zn	E^+ (and catalysts)	conditions	product	yield, %
1		Et_2Zn		rt, 20 h		82
2		Et_2Zn	PhI (4 equiv) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mol %)	50 °C, 2 h		86
3		Et_2Zn	PhCOCl (4 equiv) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mol %)	rt, 3 h		86
4		Me_2Zn		rt, 18 h		82
5		Me_2Zn	PhI (4 equiv) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mol %)	50 °C, 2.5 h		79
6		Me_2Zn	PhCOCl (4 equiv) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mol %)	rt, 2 h		80
7		Et_2Zn		rt, 17 h		83
8		Et_2Zn	PhI (4 equiv) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mol %)	50 °C, 2 h		94
9		Et_2Zn	PhCOCl (4 equiv) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mol %)	rt, 2 h		95

(3) 各種アレナミドの二官能基化反応

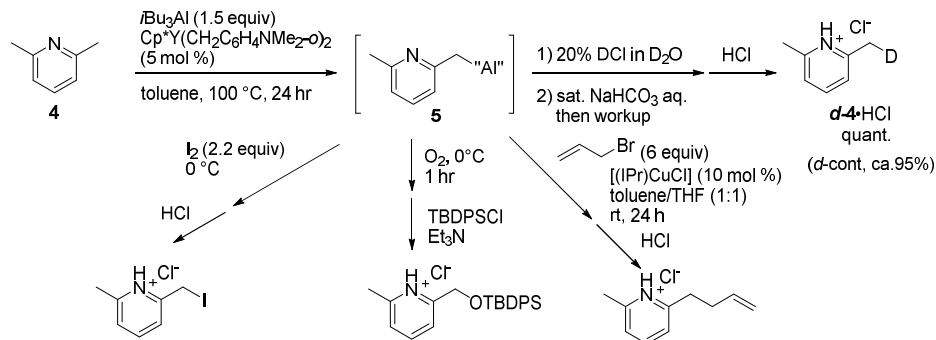
以上の様に、パラホルムアルデヒドを反応系内に共存させることで、従来の反応条件では十分な反応性を示さなかった基質においてもカルボ亜鉛化反応が円滑に進行することがわかったので、この手法を用いて生成させたビニル亜鉛種と各種炭素求電子剤との one-pot 二官能基化反応を試みた (表 3)。その結果、**1b-d** のようなアレナミドとジアルキル亜鉛試薬のカルボ亜鉛化反応とアリル化やフェニル化、ベンゾイル化などの one-pot 炭素 - 炭素結合形成反応を連続的に行なうことが出来た。これの反応において、反応系に共存させたパラホルムアルデヒドは、二段階目の炭素 - 炭素結合形成反応には影響を与えず、いずれの場合も高い収率で目的物である二官能

基化体を得ることが可能であった。

(4) 2,6-二置換ピリジン類の C-H アルミ化反応

本研究において、我々は、ハーフサンドイッチ型イットリウム錯体 $Cp^*Y(CH_2C_6H_4NMe_2-o)_2$ を触媒として、2,6-ジメチルアニリン **4** と iBu_3Al とをトルエン中加熱条件下で反応させると、速やかに **4** のベンジル位の C(cp3)-H 結合において C-H アルミ化反応が進行し、**5** のようなアルミニウム種が生成した (図 2)。**5** は重水で処理することで、重水素化された化合物 **d-4** が高い重水素化率で得られた。またアルミニウム種 **5** はヨウ素や酸素と反応させることで、ヨウ素や酸素官能基の導入が可能であった。さらに、銅触媒存在下に臭化アリルと反応させることで、アリル化体を得ることも可能であった。

図2. イットリウム触媒によるC-Hアルミ化反応



< 引用文献 >

1. Takimoto, M.; Gholap, S. S.; Hou, Z. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 15218.
2. Gholap, S. S.; Takimoto, M.; Hou, Z. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8547.
3. Takimoto, M.; Gholap, S. S.; Hou, Z. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8363.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 M. Takimoto, S. S. Gholap, Z. Hou	4. 巻 25
2. 論文標題 Alkylative Carboxylation of Ynamides and Allenamides with Functionalized Alkylzinc Halides and Carbon Dioxide by a Copper Catalyst	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Che. Eur. J.	6. 最初と最後の頁 8363-8370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201901153	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 L. Zhang, Z. Li, M. Takimoto, Z. Hou	4. 巻 19
2. 論文標題 Carboxylation Reactions with Carbon Dioxide Using N Heterocyclic Carbene Copper Catalysts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem. Rec.	6. 最初と最後の頁 1-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tcr.201900060	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 瀧本 真徳、Sandeep Suryabhan Gholap、侯 召民
2. 発表標題 銅触媒による官能基化アルキル亜鉛試薬と二酸化炭素を用いたイナミドおよびアレナミドの アルキル化 - カルボキシル化反応
3. 学会等名 第7回JACI/GSCシンポジウム
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

理化学研究所 侯有機金属化学研究室
<http://www2.riken.jp/lab-www/organometallic/index.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
--	---------------------------	-----------------------	----