

平成 22 年 6 月 1 日現在

研究種目：若手研究 (A)  
 研究期間：2006～2008  
 課題番号：18685011  
 研究課題名 (和文) 炭素—ヘテロ原子結合の触媒的付加反応による多置換複素環化合物合成法の開発  
 研究課題名 (英文) Development of synthetic methods of multisubstituted heterocyclic compounds by catalytic addition of carbon-heteroatom bonds  
 研究代表者  
 中村 達 (NAKAMURA ITARU)  
 東北大学・大学院理学研究科・准教授  
 研究者番号：00333899

研究成果の概要：金や白金などのルイス酸触媒によりインドール、ベンゾフラン、ベンズチオフェンなどの多置換ヘテロ環を効率的に合成する手法を開発した。特に、炭素官能基のみならず、硫黄やケイ素などのヘテロ原子官能基が転位基として作用することを明らかにした。この研究過程において、O-プロパルギルオキシム化合物が銅触媒により極めて有用性の高い多置換ペーテラクタム化合物へと骨格転位する新規反応を見出した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	12,800,000	3,840,000	16,640,000
2007年度	5,300,000	1,590,000	6,890,000
2008年度	5,300,000	1,590,000	6,890,000
年度			
年度			
総計	23,400,000	7,020,000	30,420,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎科学・有機化学

キーワード：反応有機化学

## 1. 研究開始当初の背景

遷移金属触媒反応は近年の精力的な研究により有機合成において不可欠な合成手法としての地位を獲得した。これまでの触媒反応はいわば置換型反応であるクロスカップリング反応が主流である。しかしながら、これらの反応は脱離基であるハロゲンに由来する副生成物の形成は免れない。これに対し、私が注目する触媒的付加反応は原理的に副生成物が生じない「アトムエコノミー」な反応プロセスであり、持続可能な社会を支える「グリーンケミストリー」の観

点からより理想的な触媒反応であるといえる。

有機金属化合物 (H-M, R<sub>3</sub>C-M, M-M') やプロ求核体 (アルコール O-H, アミン N-H, 活性メチン化合物 C-H) を付加反応剤として使用する触媒的付加反応は近年活発に研究され、成熟した有機合成手法となったといえる。私は触媒的付加反応の新たな展開として、炭素炭素多重結合への炭素—ヘテロ原子の触媒的付加反応に着目した。この反応プロセスは、炭素—炭素結合と炭素—ヘテロ原子結合を同時にかつ原子経済的に構築することが可能であることから、新しい有機合成手法となりう

ると考えられる。しかしながら、このような炭素-ヘテロ原子の触媒的付加プロセスの報告例はほとんどない。

私は、アセタールのC-O結合がルイス酸性遷移金属触媒により活性化されることに着目し、パラジウムや白金触媒によりアルキン三重結合にC-O結合付加、いわばカルボアルコキシ化反応が進行し、多置換インデン化合物 (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4328-4331にて報告) やベンゾフラン化合物 (*J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, ASAPにて報告) が高収率で得られることを明らかにした。また、プロセス探求の過程において、アセトアニリドC-N結合が白金触媒により活性化され、C-N結合付加 (いわばカルボアミノ化反応) により3-アシルインドール化合物が得られることを見出した (*J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10546-10547にて報告)。これらの結果は、従来不活性とみなされていた炭素-ヘテロ原子結合が、触媒種の選択や反応基質のデザインにより活性化され、炭素炭素多重結合に付加することを示唆している。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、炭素-ヘテロ結合付加反応の汎用性を拡大し、有機合成手法として確立することである。触媒的に活性化される炭素-ヘテロ原子の探索と分子内反応による多置換複素環の構築を研究の基軸とする。特に、生理活性を有する多置換ヘテロ環化合物を実際に合成することにより、炭素-ヘテロ結合付加反応が有機合成手法として有効であることを明らかにする。

## 3. 研究の方法

以下の4つの方向性の下、研究を展開した。

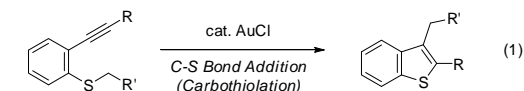
- (1) 炭素-ヘテロ原子触媒的付加反応に活性を示すヘテロ原子 (X) の探求。
- (2) 新規転位基 (CR<sub>3</sub>) の開拓。
- (3) 付加反応のメカニズムの解明。
- (4) 連結部の拡張と分子間反応への挑戦。

## 4. 研究成果

### (1) 新規転位基の開拓

炭素-ヘテロ原子触媒的付加反応に活性を示すヘテロ原子 (X) を探求した。その結果、炭素-硫黄結合の付加反応によりベンゾチオフェン骨格が構築できることを明らかにした (式1、*Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4473にて報告)。すなわち、触媒量の塩化金の存在下、硫黄原子上に転位基を持つオルトアルキニルフェニルスルフィドが25°Cで炭素-硫黄結合の付加を伴って環化し、対応する2,3-2置換ベンゾチオフェンが高収率で生成する。転位基として $\alpha$ -アルコキシアルキル基、アリル基、*p*-メトキシフェニル基が適応可能である。これまでに触媒的にベンゾチオフェン骨格を合成した研究例はないことから、新しいベンゾチオフェン合成法として期待できる。多置換ベンゾフランはラロキシフェン (骨粗鬆症治療剤) に代表される生理活性物質やジベンゾチオフェン **2** の構造を持つフォトクロミック素子として知られていることからこれらの有用化合物の合成への応用が期待できる。

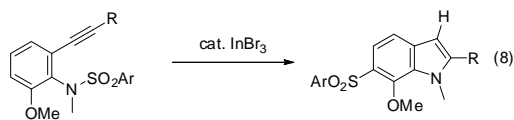
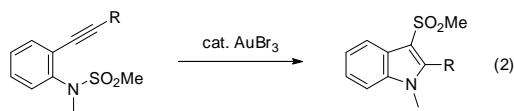
さらに、白金触媒により、炭素-セレン結合の付加を経由する多置換ベンゾセレンフェン構築反応を開発した。ベンゾセレンフェンは有機半導体材料の基本骨格として近年注目を集めている分子群であり、これらの効率的合成プロトコルとして本手法が有効であると考えられる。



(2) 転位基の開拓  
ヘテロ原子上に種々のヘテロ原子系転位基を有する基質の触媒的環化反応がヘテロ原子-ヘテロ原子結合付加を伴って進行することを明らかにした。窒素上にスルホニル基を有するオルトアルキニルアニリンの環化反応が金触媒の存在下窒素-硫黄結合の付加 (アミノスルホニル化) を経て進行し対応する3-スルホニルインドールを良好な収率で合成されることを明らかにした (式2 *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2284にて公表)。

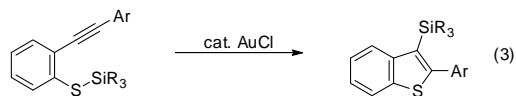
### (2) 転位基の開拓

3-スルホニルインドールはL-737, 126などの重要な生理活性物質の基本骨格であるが、従来スルホニル基をインドール骨格に直接導入することは困難であるとされていた。今回開発した手法はこれらの化合物の簡便合成法として期待できる。またこのアミノスルホニル化反応を6位にメトキシ基が導入された基質に対し、インジウム触媒を用いて反応を行うと前例のない [1, 7] スルホニル転位を伴って進行し対応する6-スルホニルインドールが良好な選択性で生成することを明らかにした (式8)。



また、オルト位にシリルチオ基を有するアルキニルベンゼンの反応が金触媒により進行し対応する3-シリルベンゾチオフェンが高収率で生成することを明らかにした (式3、*Org. Lett.* **2007**, *9*, 4091にて公表)。交差

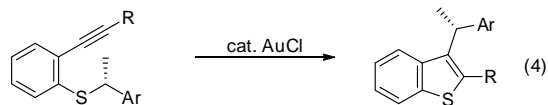
実験の結果このチオシリル化反応は活性中間体からの分子間でのシリル基の転位により進行することを明らかにした。これはカルボチオ化反応と対照的な結果である。



カルボアミノ化による多置換インドール構築反応において、エステル基およびカルバモイル基が転位基として作用することを明らかにした。

### (3) 付加反応のメカニズムの検証

炭素官能基の転位機構の解明のために、カルボチオ化反応における不斉転写を検討した。すなわち、硫黄上に $\alpha$ フェネチル基を有するオルトアルキニルフェニルスルフィドの金触媒反応を検討した結果、高効率的に不斉転写されることを明らかにした。X線結晶構造解析により転写において立体化学が保持するが判明した。更に重水素による標識化実験により、本反応はイオン対中間体を経由する直接的1, 3アルキル転位を経由することを明らかにした。これまでに、遊離炭素転位基の不斉情報が保存されるという報告例はなく、反応機構解析により新たな素反応情報を得ることに成功した(式4)。

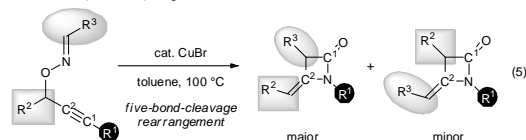


### (4) 連結部の拡張と分子間反応への挑戦。

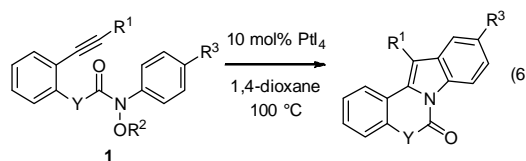
炭素-ヘテロ結合付加反応の汎用性の拡張の観点から、より反応性が低いと予測される反応点がアルキル鎖で連結された基質の反応を検討した。その結果、本研究の過程で開発した白金オレフィン触媒系が高い触媒活性を示し、多置換テトラヒドロフラン誘導体を高収率で生成する反応を開発した。生成物のオレフィン部位の幾何異性は基質のエステル部位の電子性により制御できること可能である。すなわち、強電子吸引性の2,2,2-trichloroethyl基の場合トランス付加体が主生成物として得られるのに対し、フェニルエステルの反応ではシス付加体が優先的に得られる。さらに白金触媒による炭素-酸素結合付加反応(カルボアルコキシ化反応)において、オレフィン部位の立体化学がオレフィン配位子によって制御可能であることを見出した。

(5) 多置換ヘテロ環合成法の新展開: *o*-プロパルギルオキシムの触媒的骨格転位反応  
触媒的骨格転位反応は複雑な分子骨格を一工程で効率的に構築するプロセスとして興

味深い。本研究者は、*o*-プロパルギルオキシムが銅触媒的作用により多置換ベータラクタムへの骨格転位することを見出した。詳細な反応解析の結果、本反応は触媒的環化異性化反応としては最多となる5本のシグマ結合の開裂を経て進行することが明らかになった(式5)。



この研究の過程において、窒素上にアルコキシ基を有するオルトアルキニルウレア基質が4価ヨウ化白金の作用により、窒素-酸素結合の開裂と芳香族C-H挿入を経て多置換4環式ヘテロ環化合物を高収率で生成することを見出した(式6)。



ベンゾトリアゾールがパラジウム触媒反応においてオルトヨードアニリンの等価体として作用し、アルキンとの脱窒素[3+2]型反応により、多置換インドールを収率よく生成することを見出した。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計18件)

- ① Itaru Nakamura, Takuma Sato, Yoshinori Yamamoto, "Gold-Catalyzed Intramolecular Carbothiolation of Alkynes. Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzothiophenes from  $\alpha$ -Alkoxyalkyl (*ortho*-Alkynyl)phenyl Sulfides" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4473-4475. (査読あり)
- ② Nirmal K. Pahadi, Draxel H. Camacho, Itaru Nakamura, and Yoshinori Yamamoto "Palladium-Catalyzed Dimerization of Conjugated Diynes: Synthesis of (*E*)-1,2-Divinyl-diethynylethenes Having Donor and Acceptor Chromophores at the Terminus of Alkyne" *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (3), 1152-1155. (査読あり)
- ③ Itaru Nakamura, Tetsuya Nemoto, Yoshinori Yamamoto, and Armin de Meijere, "Thermally Induced and Silver Salt-Catalyzed [2+2] Cycloadditions of Imines to (Alkoxy)methylene)cyclopropanes" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5176-5179. (査読あり)
- ④ Itaru Nakamura, Uichiro Yamagishi, Dschun Song, Sayaka Konta, Yoshinori

- Yamamoto "Gold- and Indium-Catalyzed Synthesis of 3- and 6-Sulfonylindoles from ortho-Alkynyl-N-Sulfonylanilines. Consecutive C-N and C-S Bond Formation through Intramolecular Aminomethylation" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2284-2287 (査読あり)
- ⑤ Itaru Nakamura, Takuma Sato, Masahiro Terada, and Yoshinori Yamamoto, "Gold-catalyzed cyclization of (ortho-alkynylphenylthio)silanes; intramolecular capture of the vinyl-Au intermediate by the silicon electrophile" *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4081-4083. (査読あり)
- ⑥ Kalum K. A. D. S. Kathriarachchi, Amal I. Siriwardana, Itaru Nakamura, Yoshinori Yamamoto "Synthesis of 1,2,3,4-Tetrasubstituted Pyrroles Derivatives via the Palladium-Catalyzed Reaction of 1,3-Diketones with Methyleneaziridines" *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2267-2270 (査読あり)
- ⑦ Itaru Nakamura, Yuya Mizushima, Uichiro Yamagishi, Yoshinori Yamamoto, "Synthesis of 2,3-disubstituted benzofurans and indoles by  $\pi$ -Lewis acidic transition metal-catalyzed cyclization of ortho-alkynylphenyl *O,O*- and *N,O*-acetals" *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8670-8676. (査読あり)
- ⑧ Itaru Nakamura, Ryoko Nagata, Tetsuya Nemoto, Masahiro Terada, Yoshinori Yamamoto, Thomas Späth, and Armin de Meijere "Thermally Induced [2+2] Cycloadditions of (Benzyloxymethylene)cyclopropane to Alkylidenemalononitriles" *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4479-4482. (査読あり)
- ⑨ Itaru Nakamura, Ching Siew Chan, Toshiharu Araki, Masahiro Terada, and Yoshinori Yamamoto "Synthesis of Multisubstituted 2-(Dihydrofuran-2(3H)-ylidene)acetates via Intramolecular Carboalkoxylation by Platinum-Olefin Catalyst System" *Org. Lett.* **2008**, *10*, 309-312. (査読あり)
- ⑩ Itaru Nakamura, Takuma Sato, Masahiro Terada, and Yoshinori Yamamoto "Chirality Transfer in Gold-Catalyzed Carbothiolation of ortho-Alkynylphenyl 1-Arylethyl Sulfides" *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2649-2651. (査読あり)
- ⑪ Itaru Nakamura, Uichiro Yamagishi, Dschun Song, Sayaka Konta, and Yoshinori Yamamoto "Synthesis of 3- and 6-Sulfonylindoles from ortho-Alkynyl-N-sulfonylanilines by the Use of Lewis Acidic Transition Metal Catalysts" *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 285-295. (査読あり)
- ⑫ Itaru Nakamura, Toshiharu Araki, Masahiro Terada, "Five-Bond Cleavage in Copper-Catalyzed Skeletal Rearrangement of *O*-Propargyl Arylaldoximes to  $\beta$ -Lactam" *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2804-2805. (査読あり)
- ⑬ Itaru Nakamura, Ching Siew Chan, Toshiharu Araki, Masahiro Terada, and Yoshinori Yamamoto "Stereochemistry Control by Ester Group or Olefin Ligand in Platinum-Catalyzed Carboalkoxylation of 6-(1-Alkoxyethoxy)hex-2-ynoates" *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1089-1100 (査読あり)
- ⑭ Itaru Nakamura, Yusuke Sato, Sayaka Konta, and Masahiro Terada "Platinum-Catalyzed Consecutive C-N bond Formation-[1,3] Shift of Carbamoyl and Ester Groups" *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 2075-2077. (査読あり)
- ⑮ Itaru Nakamura, Yusuke Sato, and Masahiro Terada, "Platinum-Catalyzed Dehydroalkoxylation-Cyclization Cascade via N-O Bond Cleavage" *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4198-4199 (査読あり)
- ⑯ Takuma Sato, Itaru Nakamura, and Masahiro Terada, "Pt-Catalyzed Multi-Substituted Benzo[*b*]selenophene" *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5509. (査読あり)
- ⑰ Ching Siew Chan, Toshiharu Araki, Itaru Nakamura, and Masahiro Terada "Gold-catalyzed consecutive [1,2] alkyl migration-oxygen transfer reaction of 2-alkynyl-1-tetralones" *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 216-218. (査読あり)
- ⑱ Itaru Nakamura, Tetsuya Nemoto, Naozumi Shiraiwa, and Masahiro Terada "Palladium-Catalyzed Indolization of *N*-Aroylbenzotriazoles with Disubstituted Alkynes" *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1055-1058. (査読あり)
- [学会発表] (計 1 1 件)
- ① 中村達・水島祐也・嶋田朋嘉・山岸宇一郎・佐藤太久真・ソンジュン・今田さやか・寺田眞浩・山本嘉則「炭素-ヘテロ原子結合の触媒的付加反応による多置換複素芳香環化合物の合成」第 5 3 回有機金属化学討論会、大阪、**2006**. 9. 8-9
- ② Nakamura, I.; Mizushima, Y.; Yamagishi, U.; Sato, T.; Song, D.; Konta, S.; Terada, M.; Yamamoto, Y. "Synthesis of Multi-substituted Heteroarenes via Catalytic

Carbon-Heteroatom Bond Addition” The Tenth International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-10), Kyoto, 2006.11.13-17

- ③ 中村達・水島祐也・Ching Siew Chan・新木利治・寺田眞浩・山本嘉則、「白金—オレフィン触媒系による分子内カルボアルコキシ化反応」第100回触媒討論会、札幌、2007.9.17-20
- ④ 中村 達・新木利治・寺田眞浩「5つの結合の開裂を伴う触媒的骨格転位反応」第95回有機合成シンポジウム、東京、2009、6.10-11.
- ⑤ Itaru Nakamura, Toshiharu Araki, Masahiro Terada “Five-Bond Cleavage in Copper-Catalyzed Skeletal Rearrangement of *O*-Propargyl Arylaldoximes to  $\beta$ -Lactams” 15<sup>th</sup> IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 15), Glasgow, Switzerland, 2009, 7.26-30.
- ⑤ 中村 達「N-O結合の開裂を経由する新規 $\pi$ 酸性遷移金属触媒反応」京都大学グローバルCOE有機若手ワークショップ（招待講演）、京都、2009、9.7-8.
- ⑦ 中村 達「 $\pi$ 酸性遷移金属触媒による多置換ヘテロ環構築反応の開発」有機金属若手研究者の会（依頼講演）、京都、2009、9.8
- ⑧ 中村達・新木利治・寺田眞浩「銅触媒による5つの結合の開裂を伴う新規骨格転位反応」第56回有機金属化学討論会、京都、2009、9.9-11.
- ⑨ 中村 達「N-O結合の開裂を経由する新規 $\pi$ 酸性遷移金属触媒反応」平成21年度化学系学協会東北大会（依頼講演）郡山、2009.9.19-21.
- ⑩ 中村 達・佐藤悠介・寺田眞浩「白金触媒によるN-O結合の開裂を伴う脱アルコール環化反応」第39回複素環化学討論会、柏、2009、10.14-16.
- ⑪ 中村 達「金属触媒を用いた新規医薬（中間体）の合成技術」矢野経済研究所“東北テクノアーチ 特許技術ご紹介セミナー第1弾「医療・ライフサイエンスの未来」」（招待講演）東京、2009.12.2

〔産業財産権〕

○出願状況（計1件）

名称：新規 $\beta$ -ラクタム合成法  
発明者：中村達、寺田眞浩、新木利治  
権利者：東北大学  
種類：出願  
番号：特願 2009-191400

出願年月日：平成21年8月4日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ

<http://www.orgreact.sakura.ne.jp/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中村 達 (NAKAMURA ITARU)

東北大学・大学院理学研究科・准教授

研究者番号：00333899