

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 25 日現在

機関番号：12608

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2011

課題番号：22655014

研究課題名（和文） ハロアセチレンへの効率的な求核付加反応の開発と利用

研究課題名（英文） Efficient Nucleophilic Addition to Haloacetylenes and Its Application

研究代表者

占部 弘和 (URABE HIROKAZU)

東京工業大学・大学院生命理工学研究科・教授

研究者番号：10176745

研究成果の概要（和文）：イミダゾリン、イミダゾール、*N*-アリル-、*N*-アリール-、または *N*-プロピル-スルホンアミドを DMF 中で 1-ハロ-1-アルキンと加熱すると、それらの 1-ハロ-1-アルキンへの求核付加が高い立体選択性で進行し、*cis*-2-ヘテロ基置換-1-ハロ-1-アルケンが収率良く得られた。スルホンアミド付加体は、Pd 触媒によりピロール、インドール、およびベンゾチアジン 1,1-ジオキシドの合成に利用できた。同様に、アミンやアルコールを 1-ハロ-1-アルキンと反応させると、求核付加中間体からビニルカルベンが発生し、スルフィン酸ナトリウム共存下でこれを取り込み、2-ヘテロ基置換-1-スルホニル-1-アルケンが得られた。

研究成果の概要（英文）：When imidazolines, imidazoles, *N*-allyl-, *N*-aryl-, or *N*-propyl-sulfonamides were heated with 1-halo-1-alkynes in DMF, *cis*-2-hetero group-substituted-1-halo-1-alkenes were produced with high regio- and stereoselectivities. On treatment with Pd catalysts, the sulfonamide adducts were led to pyrroles, indoles, and benzothiazine 1,1-dioxides. Similarly, when amines or alcohols were heated with 1-halo-1-alkynes in DMF, their nucleophilic addition to 1-halo-1-alkynes resulted in the generation of vinyl carbene intermediates, which were intercepted with sodium sulfinate to give 2-hetero group-substituted-1-sulfonyl-1-alkenes.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,600,000	0	1,600,000
2011 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	420,000	3,420,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

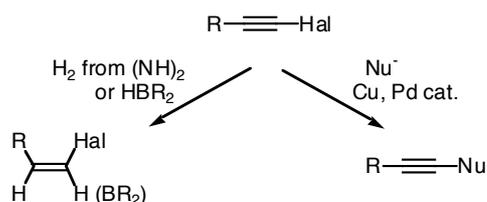
キーワード：インドール、求核付加反応、スルホンアミド、テトラヒドロフラン、パラジウム、ハロアルキン、ピロール、ヘテロ環化合物

1. 研究開始当初の背景

ハロアセチレンは容易に入手可能な化合物であるにもかかわらず、その利用はハロアルカンやハロオレフィンに比べて遥かに限

られている。例えば、ハロオレフィンへの変換（図 1、左下矢印）やハライド部位での求核試薬とのカップリング（同、右下矢印）などである。

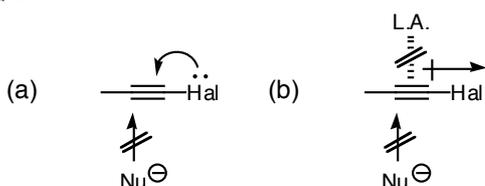
図 1



一方でハロゲンの電子吸引効果を利用した求核付加反応は、ハロアセチレンの利用法として可能性があるにもかかわらず、未だ有機化学的に確立された反応形式になっていない。これは、ハロゲン原子の弱い誘起効果（電子吸引）と弱い共鳴効果（電子供与）がいずれも支配的でないため、アセチレンへの、

- (a) 求核試薬 (Nu⁻) の付加が本質的に進行しにくい (図 2(a))、
- (b) また、Lewis 酸 (L. A.) によるアセチレン結合の活性化も受けにくいいため、したがってその支援下での求核付加も行いにくい (図 2(b))、

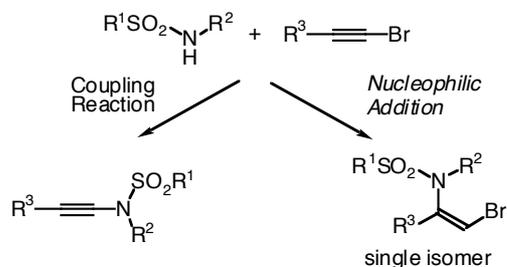
図 2



ことによると考えられる。また、逆にこれらの考察を前提として、現在までこうした反応形式の利用が積極的に検討されて来なかったとも言える。

しかし、筆者らは、図 3 の左下矢印に示すカップリング反応 [Urabe, H. *et al.* *JACS* (2008)] を検討する過程で、偶然にもある種の求核試薬 (スルホンアミド) がハロアセチレンに位置かつ立体選択的に付加することを見出した (同、右下矢印)。

図 3



また、我々のこの研究と時を同じくして、海外の幾つかの研究グループから同様なハロアセチレンへの求核付加反応が報告され

つつあり (Jiang, H. *et al.* *Chem. Commun.* (2010); Dou, J. *et al.* *JOC* (2011) など)、この分野の今後の急速な展開が予見された。

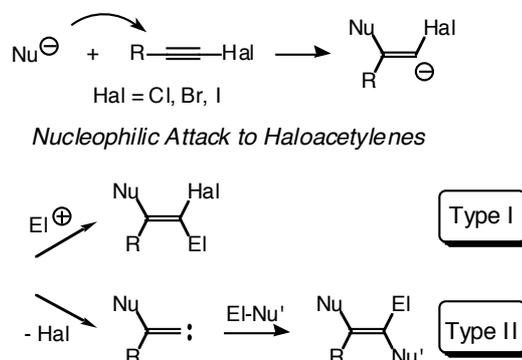
2. 研究の目的

本研究では、上述の状況に鑑みて、図 2 (a)、(b) の常識を覆すべく、ハロアセチレンへの求核付加反応について図 3 で示した初見的知見を活用しつつ、これらに対応する下記 (aa)、(bb) の新しい見地から検討を加える。

- (aa) ハロアセチレンに対して、効率的に付加反応を行う求核試薬の種類と諸反応条件等々を詳細に検討する。
- (bb) 従来の Lewis 酸 (L. A.) による活性化に代えて、アセチレン結合と相互作用し易い遷移金属触媒を L. A. 等価体として利用し、求核付加を促進する。

具体的には、図 4 に示す通りハロアセチレンに種々の求核試薬を作用させ、付加体の入手 (Type I) と、さらにカルベン反応を経た新規な付加体の入手 (Type II) の 2 つの反応に基づく、ハロアセチレンの斬新かつ多様な利用法を確立する。また、これらの分子内反応による環状化合物合成法も併せて検討し、医薬中間体・アルカロイド合成などにも応用する。

図 4



3. 研究の方法

以下の項目 (1) ~ (5) について順次検討する。

- (1) 遷移金属触媒支援下でハロアセチレンへの求核付加反応を効率的に行う求核剤や反応条件の確立 (Type I)
- (2) ハロアセチレンへの求核付加反応を効率的に行う求核剤や反応条件の確立 (Type I)
- (3) ハロアセチレンへの求核付加反応後に生じる、ビニルカルベン中間体の合成的利用 (Type II)
- (4) 得られた知見を利用した医薬、有機材料等の簡便合成への展開をはかる (Type I &

II)

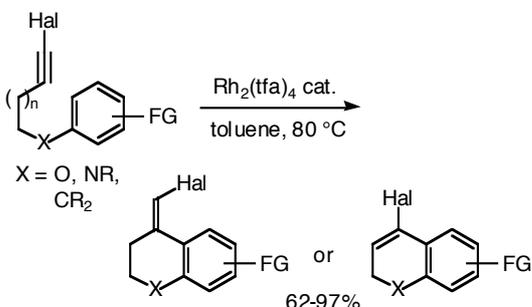
(5) 検討の過程で得られた、さらに新しい知見を評価し、その展開をはかる (Type I & II)

4. 研究成果

(1) Rh 触媒による芳香環の求核付加反応 (Type I、図 5)

従来のプロトン酸またはルイス酸触媒ではハロアセチレンへの芳香環の求核付加反応は進行しない。しかし、これがRh触媒で促進されることを見出し、たとえば(3-ハロプロパルジル)アリアルエーテル類(ハロ = Cl or Br)は、ハロベンゾジヒドロピラン類を収率良く与えた。同様に、種々のハロジヒドロナフタレンやハロジヒドロキノリン類も収率良く得られ、これらのハロゲン部位を利用した炭素鎖伸長反応も実現でき、その合成的有用性を実証出来た。(学会発表8, 9)

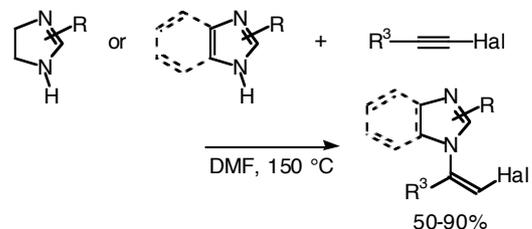
図 5



(2) イミダゾリンあるいはイミダゾール類の付加 (Type I、図 6)

窒素求核試薬であるイミダゾリン、イミダゾール、あるいはベンゾイミダゾールは 1-ブロモ-1-アルキンとともに加熱するだけで効率良く付加し、求核試薬とプロモ基が *cis* になった種々の 1-ブロモ-2-イミダゾリル-1-アルケン等が選択的に収率良く得られた。このような立体化学の定まったプロモアルケニルイミダゾール類は、医薬中間体等として合成的に有用である。(論文 2、学会発表 7)

図 6

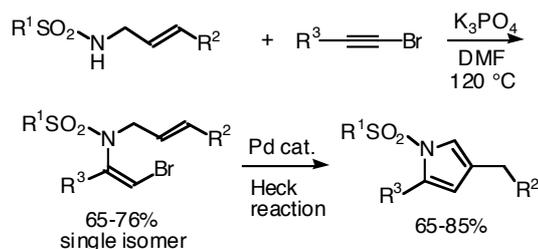


(3) *N*-アリルスルホンアミド類の付加とそのピロール合成への応用 (Type I、図 7)

種々の *N*-アリルスルホンアミドと 1-ハロ-1-アルキン DMF 中 K_3PO_4 共存下で加熱する

だけで、前者の后者への求核付加反応が収率良く進行し *cis*-2-[アリル(スルホニル)アミノ]-1-ハロ-1-アルケンが位置かつ立体選択的に得られた。得られた付加体に Pd 触媒を作用させると、ビニルブロミドとオレフィン間での分子内 Heck 反応が進行し、芳香化ののち、*N*-スルホニルピロールが収率良く得られた。この反応はワンポットで連続して行うこともでき、この一連の反応はピロール類の簡便な合成法を提供する。(論文 3、学会発表 4)

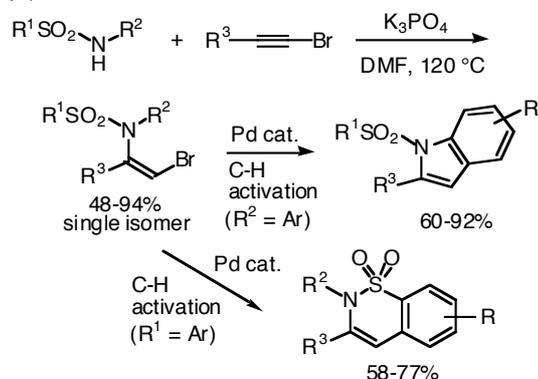
図 7



(4) スルホンアミド類の付加によるインドールおよびベンゾチアジン 1,1-ジオキシドの合成 (Type I、図 8)

N-アリアル-あるいは *N*-プロピルスルホンアミドと種々の 1-ハロ-1-アルキン DMF 中 K_3PO_4 共存下で加熱するだけで、前者の后者への求核付加反応が収率良く進行し、*cis*-2-[アリアル(スルホニル)アミノ]-1-ハロ-1-アルケンあるいは *cis*-2-[プロピル(スルホニル)アミノ]-1-ハロ-1-アルケンが位置かつ立体選択的に得られた。付加体に Pd 触媒を作用させると、今度は C-H 結合活性化を経てビニルブロミドと芳香環の間で環化し、*N*-スルホニルインドール、インドール、ベンゾチアジン 1,1-ジオキシド類が収率良く得られた。この反応はワンポットで連続して行うこともでき、この一連の反応は上記の含窒素ヘテロ環化合物の簡便な合成法を提供する。(論文 1、学会発表 1-3)

図 8

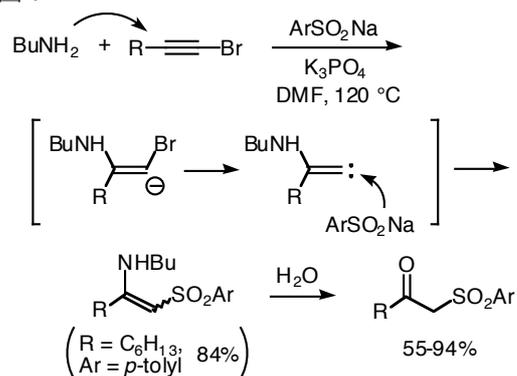


(5) ハロアセチレンの求核付加によるピニ

ルカルベンが発生と利用 (Type II、図 9)

アミンをスルフィン酸塩共存下で 1-ブromo-1-アルキンとともに加熱すると、アセチレンへアミンの求核付加が進行した後に中間に生成したカルベンがスルフィン酸塩でトラップされ、1-スルホニル-2-アミノ-1-アルケン(スルホニルエナミン)が得られた。この生成物を加水分解することにより、種々の 1-スルホニル-2-アルカノンが収率良く得られた。(学会発表 4)

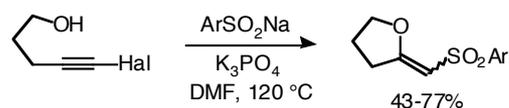
図 9



(6) ハロアセチレンへの環化スルホニル化反応 (Type II、図10)

1-ハロ-1-アルキンに対する(分子間の)アルコール付加は、これまで述べてきた反応条件を含めて種々検討してもほとんど進行しない。しかし、分子内アルコール付加、すなわち5-ハロ-4-ペンチン-1-オール誘導体を(2)~(4)の反応条件で処理すると水酸基のハロアセチレンへの付加が進行し、cis-2-(ハロメチレン)テトラヒドロフラン誘導体が位置かつ立体選択的に得られた。さらに、この反応を(5)のスルフィン酸塩共存下でおこなうと、ハライドがスルホニル基で置換されたcis-2-(スルホニルメチレン)テトラヒドロフラン誘導体が一挙に収率良く得られた。また同様な分子内アミン付加では、環状β-スルホニルエナミンが得られ、官能性含窒素複素環化合物の合成中間体として有用である。(学会発表4-6)

図 10

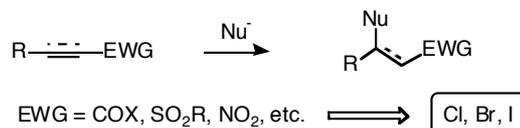


以上要するに、図 11 に示す通り EWG とし非常に弱い電子吸引効果しか持たないハロゲンを置換したアセチレンに対して、ある種の求核試薬の付加が立体選択的にかつ収率良く進行した。ここで得られた付加体は新規なヘテロ環化合物合成に応用できた。また、

求核付加に引き続いてビニルカルベンを発生し、スルフィン酸の取り込みを経て、スルホニルオレフィンへ一挙に導くことも出来た。

図 11

Halogen as an EWG in Nucleophilic Addition



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 3 件)

- ① Masahito Yamagishi, Ken Nishigai, Azusa Ishii, Takeshi Hata, and Hirokazu Urabe, "Facile Preparation of Indoles and 1,2-Benzothiazine 1,1-Dioxides via Nucleophilic Addition of Sulfonamides to Bromoacetylenes Followed by Pd-Catalyzed Cyclization," *Angew. Chem. Int. Ed.*, in press. DOI : 10.1002/anie.201201024 査読有り
- ② Masahito Yamagishi, † Jun Okazaki, † Ken Nishigai, Takeshi Hata, and Hirokazu Urabe, "Additive-free Nucleophilic Addition of Imidazolines and Imidazoles to Haloacetylenes," *Org. Lett.*, **14**, 34-37 (2012). † Equal contribution 査読有り
- ③ Masahito Yamagishi, Ken Nishigai, Takeshi Hata, and Hirokazu Urabe, "Nucleophilic Addition of Sulfonamides to Bromoacetylenes: Facile Preparation of Pyrroles," *Org. Lett.*, **13**, 4873-4875 (2011). 査読有り

[学会発表] (計 9 件)

- ① 山岸優仁・石井 梓・秦 猛志・占部弘和、"ハロアセチレンへの求核付加と C-H 活性化環化による簡便なインドールの合成"、日本化学会第 92 春季年会、2012 年 3 月 26 日、慶応大学日吉キャンパス、口頭発表：2K8-03、講演予稿集 IV p. 1404.
- ② 西海 憲・山岸優仁・秦 猛志・占部弘和、"ハロアセチレンへの求核付加と C-H 活性化環化による簡便な 1,2-ベンゾチアジン 1,1-ジオキシドの合成"、日本化学会第 92 春季年会、2012 年 3 月 26 日、慶

応大学日吉キャンパス、口頭発表：2K8-02、講演予稿集 IV p.1404.

- ③ 山岸優仁・石井 梓・秦 猛志・占部弘和、
“ハロアセチレンへの求核付加と C-H 活性化環化による簡便なジヒドロイソキノリンの合成”、日本化学会第 92 春季年会、2012 年 3 月 26 日、慶応大学日吉キャンパス、口頭発表：2K8-01、講演予稿集 IV p.1404.
- ④ 山岸優仁・西海 憲・岡崎 純・秦 猛志・占部弘和、
“1-ハロ-1-アルキンへの求核付加反応とその利用”、第 99 回有機合成シンポジウム、2011 年 6 月 16 日、慶應義塾大学薬学部マルチメディア講堂、口頭発表：2-6、講演要旨集 pp. 131-134.
- ⑤ 山岸優仁・岡崎 純・秦 猛志・占部弘和、
“5-ハロ-4-アルキン-1-オールの求核的環化反応及び求核的環化スルホニル化反応”、日本化学会第 91 春季年会、2011 年 3 月 26 日、神奈川大学横浜キャンパス、口頭発表：1C3-51、講演予稿集 IV p. 1275.
- ⑥ 山岸優仁・岡崎 純・秦 猛志・占部弘和、
“ハロアセチレンへの求核付加反応を基軸とする環状アミンの合成”、日本化学会第 91 春季年会、2011 年 3 月 26 日、神奈川大学横浜キャンパス、口頭発表：1C3-50、講演予稿集 IV p. 1275.
- ⑦ 山岸優仁・西海 憲・岡崎 純・秦 猛志・占部弘和、
“ハロアセチレンへのイミダゾール・イミダゾリンの立体選択的求核付加反応”、日本化学会第 91 春季年会、2011 年 3 月 26 日、神奈川大学横浜キャンパス、口頭発表：1C3-49、講演予稿集 IV p. 1274.
- ⑧ 妹尾麻慧・千田浩介・秦 猛志・占部弘和、
“Rh 触媒によるハロアセチレンと芳香環の分子内環化反応とその利用”、日本化学会第 91 春季年会、2011 年 3 月 26 日、神奈川大学横浜キャンパス、口頭発表：1C8-11.
- ⑨ 妹尾麻慧・千田浩介・村瀬裕彦・秦 猛志・占部弘和、
“ロジウム触媒によるハロアセチレンと含窒素官能基置換芳香環の分子内環化反応 (Rh-Catalyzed Intramolecular Cyclization of Haloacetylene and Nitrogen Group-Substituted Aromatic Ring)”、第 57 回有機金属化学討論会、2010 年 9 月 16 日、中央大学、ポスター発表:P1A-09、予稿集 p. 56.

[図書] (計 1 件)

- ① 占部弘和、秦猛志、“第 4 章 芳香族化合物 - 医薬品化学への展開”、生命理工系のための大学院基礎講座 - 有機化学、湯浅英哉・編、東京工業大学出版会・工学図書、pp.

67-90 (2011).

[その他]

ホームページ：

<http://www.urabe-lab.bio.titech.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

占部 弘和 (URABE HIROKAZU)

東京工業大学・大学院生命理工学研究科・教授

研究者番号：10176745

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：