

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2011～2013

課題番号：23685019

研究課題名(和文)アザメタラサイクルの創製を基盤とする含窒素ヘテロ環化合物の合成

研究課題名(英文)Synthesis of N-Containing Heterocycles Based on the Invention of Azametallacycles

研究代表者

三浦 智也(Miura, Tomoya)

京都大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：10378804

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 22,100,000円、(間接経費) 6,630,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、トリアゾールの環鎖互変異性により系中で生じる「 α -ジアゾイミン」を α -イミノカルベン種の前駆体として利用できることを見出し、アルキンとの反応を2009年に報告した。この報告は、米国のFokin、Gevorgyanらの報告とともに、トリアゾールの反応剤としての有用性を合成化学分野に提示し、その後指数級数的といえる追従研究を誘起するに至っている。本研究では、我々は特に末端アルキンを出発物質として用い、同時にあるいは順次複数の基質、反応剤、触媒を作用させ、一気に望みの化合物(含窒素ヘテロ環化合物)に到る、高効率なワンポット反応の開発に成功した。

研究成果の概要(英文)：1-Sulfonyl-1,2,3-triazoles, which can be easily prepared from terminal alkynes by the copper-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition reaction with N-sulfonyl azides, have recently received much attention as precursors of carbenoid species. Their ring-chain tautomerization forms α -diazo imines, which react with transition-metal complexes to generate the corresponding α -imino metal carbenes. We have developed various types of new transformations starting from terminal alkynes via α -imino metal carbenes. These methods provide a highly step-economical route to complex molecules (N-containing heterocycles) in one pot.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：選択的合成 環境調和型反応 含窒素ヘテロ環化合物 ロジウム 触媒反応

1. 研究開始当初の背景

含窒素化合物は、医薬・農薬を始めとする生理活性物質や近年注目を集めつつある機能性材料などに広く見られる有用物質である。それゆえ含窒素化合物を効率よく最小限の環境負荷で構築する分子変換反応の開発は、有機合成化学における重要な研究課題となっている。しかし、我が国の有機合成化学は主に炭素-炭素結合形成反応を対象として世界のトップに躍進したためか、炭素-窒素結合形成反応など含窒素化合物の合成に関する基礎研究はその範疇からはずれていた感が否めない。例えば、2010年のノーベル賞に輝いた「パラジウム触媒を用いたクロスカップリング反応」でも炭素-炭素結合形成反応は熊田、玉尾、根岸、鈴木、檜山など日本人によって開発されたが、炭素-窒素結合形成反応は Buchwald (米国) や Hartwig (米国) らに開発を許す結果となった。このような背景のもと、我が国発の従来法とは全く異なる含窒素化合物の新しい合成手法の開発が急務の研究課題であると考えられる。そこで本研究では、遷移金属触媒を活用して新しい反応活性種の創製を基盤とした合成手法の開発を目指す。

2. 研究の目的

ジアゾ化合物は、生成エネルギーの大きい窒素分子を脱離し易いため活性が高く、遷移金属触媒を用いる様々な合成反応に用いられている。しかし、一般的に不安定で、爆発性があるものも多い。最近、申請者は、取り扱いが容易で安定なトリアゾール類に着目し、遷移金属触媒を用いて窒素分子を脱離させることができれば、ジアゾ化合物のように様々な合成反応に使える有用な合成手法になると考え、精力的に研究を行っている。例えば、ニッケル触媒の存在下、トリアゾールにアルキンを作用させると、窒素分子の脱離が進行してアザニッケラサイクルあるいは*-イミノニッケルカルベン*中間体を与え、ついでアルキンの挿入反応により、対応するピロール誘導体が生成することを見出している。そこでこれらの研究を発展させて、新しい含窒素化合物の合成手法の開発を目指す。

3. 研究の方法

トリアゾールを経由する末端アルキンの多官能基化反応の開発 (アリルアルコールとの反応)

CuTC 錯体と $Rh_2(OCOtBu)_4$ 錯体の存在下でフェニルエチンにトシルアジドとアリルアルコールを作用させ、室温で6時間攪拌した後に、さらに100度で30分加熱攪拌すると2-アリル-2-トシルアミノ-1-フェニルエタノンが収率74%で得られた。さらに様々な末端アルキンをを用い、アリルアルコールとの反応を試みたところ、アリール基だけではなくアルキル基が置換した末端アルキンでも対応

する *-アリル-* *-アミノケトン* が得られた。本反応は銅触媒による末端アルキンとトシルアジドとの[3+2]付加環化反応により1-スルホニル-1,2,3-トリアゾールが生成し、ついでトリアゾールの環鎖互変異性により生じた *-ジアゾイミン* とロジウム錯体が反応し、*-イミノロジウムカルベン* 中間体を与える。これにアリルアルコールが付加し、さらにクライゼン転位反応が進行することで *-アリル-* *-アミノケトン* が生成したものと考えられる。

トリアゾールを経由する(-) *-Conhydrine* の全合成研究

上記に次いで、我々は光学活性二級アリルアルコールを用いると、アリルアルコールからの不斉転写が起こり、光学活性 *-アリル-* *-アミノケトン* が生成することを見いだした。そこで、この反応を利用して(-)- α -Conhydrine (毒人参から単離される植物アルカロイド) の不斉全合成を試み、1-ブチンから9工程でその合成を達成した。

トリアゾールを起点とする Semi-Pinacol 型転位反応の開発

銅触媒の存在下でブタ-3-イン-2-オールとトシルアジドから容易に合成可能な1-(1-トシル-1,2,3-トリアゾリル-4-イル)エタノールに $Rh_2(OCOC_7H_{15})_4$ 錯体を加え、マイクロ波照射下で140度に加熱すると、(Z)-4-(トシルアミノ)ブタ-3-エン-2-オンが収率94%で得られた。本反応は、*-イミノロジウムカルベン* 中間体への1,2-ヒドリド転位を経由して進行しているものと考えられる。次に、1位に4-トリアゾリル基が置換した環状アルコールを用いたところ、*-イミノロジウムカルベン* 中間体への1,2-アルキル転位が進行し、1炭素鎖増炭されたエナミン誘導体が得られた。

トリアゾールを経由する末端アルキンの多官能基化反応の開発 (アリルフェニルスルフィドやクロトンアルデヒドとの反応)

CuTC 錯体と $Rh_2(OCOtBu)_4$ 錯体の存在下でフェニルエチンにトシルアジドとアリルフェニルスルフィドを作用させ、室温で6時間攪拌した後に、さらに120度で30分間マイクロ波照射すると4-フェニル-4-フェニルスルファニル-5-(*N*-トシルイミノ)ペンタ-1-エンが収率81%で得られた。なお、単離過程でイミノ基が一部、加水分解されてしまうため、 $LiAlH_4$ を直接反応系に作用させ、アミンとして単離した。これにより炭素-硫黄、炭素-窒素、炭素-炭素結合と異なる3つの結合を一挙に末端アルキンへ導入することが可能となった。

次に、アリルフェニルスルフィドにかえてクロトンアルデヒドを作用させ、室温で6時間攪拌した後に、さらに120度で1時間加熱攪拌すると、今度は *trans*-2,3-ジヒドロピロールが収率68%で得られた。本反応は、トリアゾールから生じた *-イミノロジウムカルベン* にクロトンアルデヒドが付加し、4-オキサ

ゾリン中間体が系中で生成する。ついで、*N,O*-アミナル部位の開環及び環の巻き直しが起こり、*trans*-2,3-ジヒドロピロールに至ったものと考えられる。

分子内[3+2]環化付加反応を利用した3,4-縮環インドールの合成

CuTC 錯体と Rh₂(OCO*t*Bu)₄ 錯体の存在下で5-フェニル-1-ペンチンにトシルアジドを作用させ、室温で 12 時間攪拌した後に、さらに 80 度で 3 時間加熱攪拌すると、3,4-縮環-3a,7a-ジヒドロインドールが収率 78% で得られた。また、光学活性な Rh₂(*S*-TCPTTL)₄ 錯体を用いたところ、81% ee の光学純度で目的化合物が生成した。

4. 研究成果

2001 年に Sharpless によってクリックケミストリーの概念が提唱されて以来、末端アルキンとアジド化合物から簡便に合成可能なトリアゾールに関する研究が盛んに行われている。一方で、トリアゾールを有機合成化学の観点から反応剤として用いようとする研究は極めて稀であった。筆者は、トリアゾールの環鎖互変異性により系中で生じる「*-ジアゾイミン*」を *-イミノカルベン* 種の前駆体として利用できること発見し、アルキンとの反応を 2009 年に報告した。この報告は、米国の Fokin、Gevorgyan らの報告とともに、トリアゾールの反応剤としての有用性を合成化学分野に提示し、その後指数級数的といえる追従研究を誘起するに至っている。その熾烈な競争の中で、筆者は特に末端アルキンを出発物質として用い、ワンポットで多官能基化することにこだわって新反応を開発した。従来、一つの分子変換を行う毎に後処理と単離精製の操作を行って生成物を入力し、これを順次繰り返すことで多段階の合成を進めてきた。これに対し筆者は、末端アルキンに対して一つのフラスコ中で、同時にあるいは順次複数の基質、反応剤、触媒を作用させ、一気に望みの化合物に到る、高効率なワンポット反応の開発に成功している。これらの反応は、ステップエコノミー(短行程化)に優れているだけでなく、アトムエコノミー(原子効率)にも資するところが大きい。すなわち有機合成で最も大量に排する不要物である有機溶媒は、反応媒体としてのみならず、後処理の抽出操作や、クロマトグラフによる精製過程で大量に使用して不要となるが、ワンポットで複数の分子変換を連続して行うことにより一度の後処理と単離精製の操作で目的物を得ることができる。同時に、時間とエネルギーの大幅な節約にもつながり、環境調和を志向した新しい手法であるといえる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 16 件)

1. Direct Production of Enaminones from Terminal Alkynes via

Rhodium-Catalyzed Reaction of Formamides with *N*-Sulfonyl-1,2,3-triazoles, Tomoya Miura, Yuuta Funakoshi, Takamasa Tanaka, Masahiro Murakami, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2760-2763.

2. Construction of Homoallylic Alcohols from Terminal Alkynes and Aldehydes with Installation of *syn*-Stereochemistry, Tomoya Miura, Yui Nishida, Masahiro Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6223-6226
3. Intramolecular Dearomatizing [3+2] Annulation of α -Imino Carbenoids with Aryl Rings Furnishing 3,4-Fused Indole Skeletons, Tomoya Miura, Yuuta Funakoshi, Masahiro Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2272-2275.
4. Doyle-Kirmse Reaction Using Triazoles Leading to One-pot Multi-functionalization of Terminal Alkynes, Tomoya Miura, Takamasa Tanaka, Akira Yada, Masahiro Murakami, *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 1308-1310.
5. Stereoselective Synthesis of 2,3-Dihydropyrroles from Terminal Alkynes, Azides, and α,β -Unsaturated Aldehydes via *N*-Sulfonyl-1,2,3-triazoles, Tomoya Miura, Takamasa Tanaka, Kentaro Hiraga, Scott G. Stewart, Masahiro Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13652-13655.
6. Enantioselective Synthesis of anti-Homoallylic Alcohols from Terminal Alkynes and Aldehydes Based on Concomitant Use of Cationic Iridium Complex/Chiral Phosphoric Acid, Tomoya Miura, Yui Nishida, Masao Morimoto, Masahiro Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11497-11500.
7. Regiocontrolled Synthesis of Polysubstituted Pyrroles Starting from Terminal Alkynes, Sulfonyl Azides, and Allenes, Tomoya Miura, Kentaro Hiraga, Tsuneaki Biyajima, Takayuki Nakamuro, Masahiro Murakami, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3298-3101.
8. Nickel-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition Reaction of Isocyanates with 1,3-Dienes, Masao Morimoto, Yui Nishida, Tomoya Miura, Masahiro Murakami, *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 550-552.
9. One-Pot Procedure for the Introduction of Three Different Bonds onto Terminal Alkynes through *N*-Sulfonyl-1,2,3-triazole Intermediates, Tomoya Miura, Takamasa

- Tanaka, Tsuneaki Biyajima, Akira Yada, Masahiro Murakami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3883-3886.
10. Synthesis of Enaminones by Rhodium-Catalyzed Denitrogenative Rearrangement of 1-(*N*-Sulfonyl-1,2,3-triazole-4-yl)alkanols, Tomoya Miura, Yuuta Funakoshi, Masao Morimoto, Tsuneaki Biyajima, Masahiro Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17440-17443.
 11. Copper-Catalyzed Amination of Silyl Ketene Acetals with *N*-Chloroamines, Tomoya Miura, Masao Morimoto, Masahiro Murakami, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5214-5217.
 12. Synthesis of (1*H*)-Isochromen-1-imines by Nickel-Catalyzed Reaction of 2-Iodobenzamides with Alkynes, Tomoya Miura, Kentaro Hiraga, Takeharu Toyoshima, Motoshi Yamauchi, Masahiro Murakami, *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 798-800.
 13. Synthesis of α -Amino Ketones from Terminal Alkynes via Rhodium-Catalyzed Denitrogenative Hydration of *N*-Sulfonyl-1,2,3-triazoles, Tomoya Miura, Tsuneaki Biyajima, Tetsuji Fujii, Masahiro Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 194-196.
 14. Rhodium-Catalyzed Reaction of 1-Alkenylboronates with Aldehydes Leading to Allylation Products, Hiroshi Shimizu, Tomohiro Igarashi, Tomoya Miura, Masahiro Murakami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11465-11469.
 15. Selective 1:2 Coupling of Aldehydes and Allenes with Control of Regiochemistry, Takeharu Toyoshima, Tomoya Miura, Masahiro Murakami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10436-10439.
 16. Nickel-Catalyzed Synthesis of 1,3,5-Trisubstituted Hydantoins from Acrylates and Isocyanates, Tomoya Miura, Yusuke Mikano, Masahiro Murakami, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3560-3563.

〔学会発表〕(計 35 件の中から 9 件)

1. One-pot Multi-functionalization of Terminal Alkynes through Triazole Intermediates, Tomoya Miura, Takamasa, Tanaka, Yuuta Funakoshi, Kentaro Hiraga, Tsuneaki Biyajima, Masahiro Murakami, 第 60 回有機金属化学討論会, 学習院大学, 2013.9.12-14 (口頭発表)
2. Highly Diastereo- and Enantioselective Synthesis of anti-Homoallylic Alcohols Based on Relay Work of Cationic Iridium Complex/Chiral Phosphoric Acids, Tomoya Miura, Yui Nishida, Masao Morimoto,

- Masahiro Murakami, 10th International Symposium on Carbanion Chemistry (ISCC-10), 京都, 2013.9.23-26(口頭発表)
3. Stereoselective Synthesis of 2,3-Dihydropyrroles from Terminal Alkynes, Azides, and α,β -Unsaturated Aldehydes via *N*-Sulfonyl-1,2,3-triazoles, Tomoya Miura, Takamasa Tanaka, Kentaro Hiraga, Scott G. Stewart, Masahiro Murakami, The Eighth International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-8), 奈良, 2013.11.29-12.1. (ポスター発表)
 4. 末端アルキンを起点とする高効率分子変換反応の開発 Tomoya Miura, 第 94 春季年会, 名古屋, 2014.3.27-30. (口頭発表)
 5. ロジウム及びニッケル触媒を用いた新しい分子変換反応, Tomoya Miura, 第 29 回有機合成化学セミナー, 静岡, 2012.9.5-7 (口頭発表)
 6. Nickel-Catalyzed Enantioselective Annulation of Benzotriazine Derivatives with allenes, Tomoya Miura, Motoshi Yamauchi, Masao Morimoto, Akira Kosaka, Masahiro Murakami, The 16th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Toward Organic Synthesis (OMCOS-16), Shanghai, China, 2011.7.24-28 (ポスター発表)
 7. Controlling Regiochemistry in Rhodium-Catalyzed Coupling Reaction of Aldehydes with Allenes, Tomoya Miura, Takeharu Toyoshima, Masahiro Murakami, 第 58 回有機金属化学討論会, 名古屋大学, 2011.9.7-9 (ポスター発表)
 8. Selective 1:2 Coupling of Aldehydes and Allenes with Control of Regiochemistry, Tomoya Miura, Takeharu Toyoshima, Masahiro Murakami, The Seventh International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-7), Kobe, Japan, 2011.10.9-11 (ポスター発表)
 9. 窒素分子の脱離を起点とするトリアゾール類の新しい分子変換反応 Tomoya Miura, 日本化学会第 92 春季年会 (2011), 慶應義塾大学, 2012.3.25-28 (口頭発表)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)
取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等
<http://www.sbchem.kyoto-u.ac.jp/murakami-lab/index.html>

6. 研究組織
(1)研究代表者

三浦 智也 (MIURA TOMOYA)
京都大学工学研究科・准教授
研究者番号：10378804