

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年5月31日現在

機関番号：82401
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2011～2012
課題番号：23750116
研究課題名（和文） 新規鉄触媒設計に基づくアジドを用いるナイトレン移動反応に関する研究
研究課題名（英文） Study towards nitrene transfer reaction using azide based on design of new iron catalyst
研究代表者 江上 寛通 (EGAMI HIROMICHI) 独立行政法人理化学研究所・袖岡有機合成化学研究室・客員研究員 研究者番号：50553848

## 研究成果の概要（和文）：

当初の計画通り、作業仮説に基づいた新規配位子の合成法を確立することに成功し、種々の金属錯体の合成を行った。現在までにアジドを用いるナイトレン移動反応を触媒する錯体を見出すことはできなかったものの、錯体のスクリーニングの中で、酸素酸化反応に有効な触媒を見出すことができた。また一方で、ナイトレン移動反応ではないものの、オレフィン類の酸化的な窒素官能基導入法の開発にも成功した。

## 研究成果の概要（英文）：

A synthetic method for a new series of ligands, which were designed based on a working hypothesis, has been established as originally planned, and some metal complexes were prepared. Although an efficient catalyst for a nitrene transfer reaction using azide as a nitrene source could not be found at this moment, it was found that some complexes worked as catalysts for aerobic oxidation during this study. On the other hand, a new method for oxidative introduction of an amine functionality into olefins was established.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

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：二核錯体、触媒、鉄、銅、酸化反応、酸化的官能基化反応

## 1. 研究開始当初の背景

窒素官能基は、多くの天然有機化合物や薬剤などの生理活性物質に含まれるのみならず、機能性分子中においてもしばしば重要な役割を担っている。そのため有機分子骨格中に窒素官能基を直截的かつ効率的に導入する方法論の開発が求められている。そのような背景のもと、単純な C-H 結合やオレフィン

を直截的に官能基化できる、ナイトレン移動反応が注目を浴びている。そのため、これまでに多くのナイトレン移動反応の検討がなされてきたが、そのほとんどが活性種であるナイトレノイドを発生させるために、TsN=IPh 等のイミノフェニルヨージナンを用いるか、アミド化合物とヨードソベンゼン誘導体を用いる必要があった。近年では特に

環境調和性の向上が重要な課題となっており、その観点から用いるナイトレンソースは原子効率が高いアジドが理想的である。一方、限りある希少な金属を用いるのではなく、地球上に豊富に存在する金属を用いる触媒反応の開発はその重要度を増し、中でも特に鉄を触媒に用いる反応開発研究が活発に行われている。しかしながら、アジドをナイトレン前駆体を用いる鉄触媒反応の報告例は現在でも極めて少ない。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、環境調和性の高いアジドを用いるナイトレン移動反応のための新しい鉄錯体を設計・合成し、その触媒能の評価を行うことで、新規触媒設計のための知見を得ることである。同時に、新たに合成された触媒を用いて他の酸化反応への検討を行うことで、種々の酸化的官能基化反応へと展開する。

## 3. 研究の方法

一般的にアジドからナイトレノイドを発生させることは容易ではない。その主な原因として、アジド自体の低い反応性に加え、アジドの末端窒素と内部窒素の金属錯体への配位平衡が考えられる。すなわち、アジドを用いるための新規触媒を設計するうえで、この二つの問題を考慮する必要がある。

そこでまず、架橋配位子としてヘテロ原子を持つ鉄二核錯体に着目した。ヘテロ原子で架橋された二核錯体はその酸化還元電位が単核錯体に比べて低くなることが知られている。すなわち、中心金属からアジドへの電子移動が速やかになり、ナイトレノイドを生成しやすくなることが期待される。また、二核錯体にすることで、アジドの末端側の窒素原子が触媒に配位した場合においても、内部窒素の近傍にもう一つの鉄イオンが存在することになり、望みの内部窒素で配位した錯体を形成しやすくなることが期待される。更に、架橋ヘテロ原子とアジドとの静電相互作用による遷移状態の安定化も期待できるのではないかと考えた (図 1)。

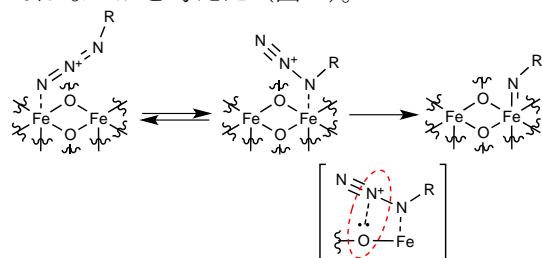


図 1. 作業仮説

そこでこの作業仮説に基づき、以下のような基本骨格を有する新規配位子を設計・合成

し、このものを用いてナイトレン移動反応の検討を行うこととした。

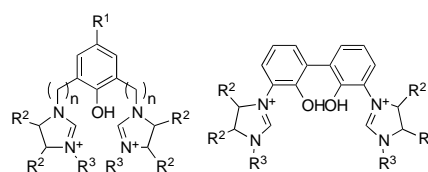


図 2. 配位子の基本骨格

## 4. 研究成果

### (1) 新規配位子の合成

はじめに新規配位子の合成法を確立した。主な合成戦略として、それぞれの配位子 (図 2) を架橋配位子部位、NHC 部位、R<sup>3</sup> 部位に分けて考え、モジュラー型合成法を適用することとした。具体例を図 3 に示す。

まず、R<sup>3</sup> 部位としてフェノール性水酸基に保護基を導入した臭化アリールを用い、Hartwig-Buchwald カップリングによりジアミンの選択的モノアリール化を行い、化合物 3 を得た。このものを架橋配位子部位との Hartwig-Buchwald カップリングによりテトラアミン化合物 5 を合成した。この 5 をオルト蟻酸メチルと NH<sub>4</sub>BF<sub>4</sub> 存在下で処理することにより、NHC 骨格を構築し、さらに LiBF<sub>4</sub> を添加することで MOM 基を一挙に除去することに成功した。

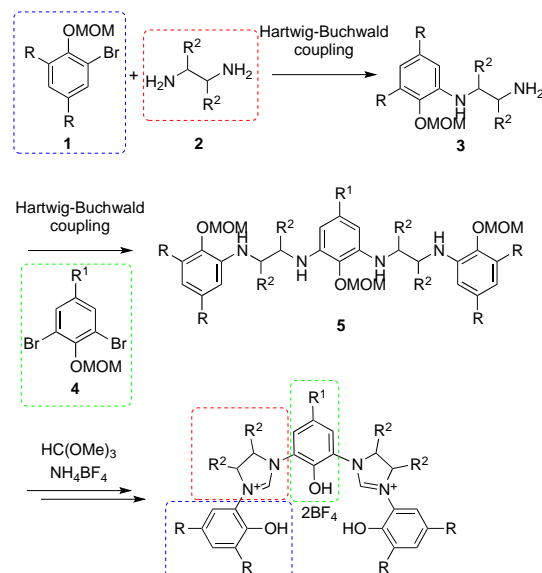


図 3. 配位子合成

また、各ユニットの連結部位にメチレンを有する場合は、Hartwig-Buchwald カップリングのかわりに還元的アミノ化を用いることで、効率的に対応する配位子を合成することに成功した。

### (2) ナイトレン移動反応の検討

合成した配位子を用いて、鉄錯体合成法を

検討した。その結果、THF 中、塩基存在下、2 価の鉄塩を添加することで鉄錯体が形成されることを見出した。現在、新規鉄錯体を結晶として単離することには成功していないものの、ESI-MS からその錯形成を確認している。このものを用いて種々ナイトレン移動反応の検討を行ったものの、残念ながら現在までにアジドをナイトレンソースとして用いることができる触媒を見出すことはできていない。今後も触媒構造や反応条件の検討を継続するとともに、他の酸化的官能基化反応への適応も視野に入れ、本概念に基づく研究を推進する予定である。

### (3) 二核錯体を用いた酸化反応

金属二核錯体の酸化還元電位に着目した場合、金属-金属相互作用がある錯体にも興味を持たれた。そこでいくつかの金属二核錯体を合成したところ、銅二核錯体が分子状酸素を酸化剤とした酸素原子移動型の酸化反応を触媒することを見出した。今後、様々な基質に適応し、本触媒の有用性を示すとともに、新たな触媒設計に関する知見を得る予定である。

### (4) オレフィン類の酸化的アミノ化反応

一方、オレフィン類のトリフルオロメチル化反応の検討過程で、アリルアミンから酸化的にアジリジン合成する方法論を確立することができた (図4)。更には1ポットでアジリジンの開環を伴う3成分連結型の酸化的官能基化反応の開発にも成功している。

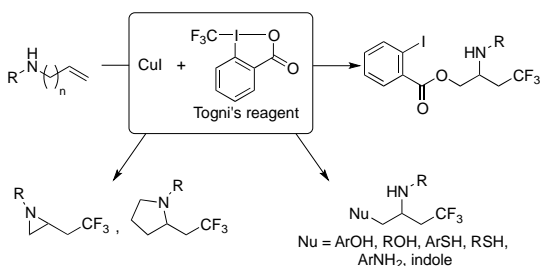


図4. オレフィン類の酸化的窒素官能基化法の開発

$\beta$ -トリフルオロメチルアミン誘導体は生理活性物質の有用な合成中間体であるにも関わらず、これまで画一的な合成手法しかなかったことから、本手法はナイトレン移動反応ではないものの有力な窒素官能基導入法になるものと期待している。

## 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6件)

- ① Hiromichi Egami, Shintaro Kawamura, Ayako Miyazaki, Mikiko Sodeoka, "Trifluoromethylation Reactions Directed towards  $\beta$ -Trifluoromethyl Amine Synthesis" *Angew. Chem. Int. Ed. in press.* (査読有)
- ② Hiromichi Egami, Ryo Shimizu, Mikiko Sodeoka, "Concise synthesis of oxindole derivatives bearing a 3-trifluoroethyl group: Copper-catalyzed trifluoromethylation of acryloanilides" *J. Fluorine Chem. in press.* (査読有)
- ③ Hiromichi Egami, Ryo Shimizu, Shintaro Kawamura, Mikiko Sodeoka, "Alkene Trifluoromethylation Coupled with C-C Bond Formation: Construction of Trifluoromethylated Carbocycles and Heterocycles" *Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52*, 4000-4003. (査読有)
- ④ Ayako Miyazaki, Ryo Shimizu, Hiromichi Egami, Mikiko Sodeoka, "Rapid Trifluoromethylation of Indole Derivatives" *Heterocycles 2012, 86*, 979-983. (査読有)
- ⑤ Hiromichi Egami, Ryo Shimizu, Mikiko Sodeoka, "Oxytrifluoromethylation of multiple bonds using copper catalyst under mild conditions" *Tetrahedron Lett. 2012, 53*, 5503-5506. (査読有)
- ⑥ Ryo Shimizu, Hiromichi Egami, Yoshitaka Hamashima, Mikiko Sodeoka, "Copper-Catalyzed Trifluoromethylation of Allylsilanes" *Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51*, 4577-4580. (査読有)

[学会発表] (計5件)

- ① 宮崎亜矢子、清水怜、江上寛通、袖岡幹子、インドール誘導体の触媒的トリフルオロメチル化反応、日本化学会第93春季年会、(滋賀、2013年3月22-25日)
- ② 江上寛通、清水怜、河村伸太郎、袖岡幹子、炭素-炭素結合形成を伴うオレフィン類のトリフルオロメチル化反応、日本化学会第93春季年会、(滋賀、2013年3月22-25日)
- ③ 薄井嘉彦、江上寛通、清水怜、千原貞次、袖岡幹子、トリフルオロメチル基を有するアリルアルコール類の  $S_N2'$  型アルキル化反応に関する研究、日本化学会第93春季年会、(滋賀、2013年3月22-25日)
- ④ 清水怜、江上寛通、濱島義隆、袖岡幹子、オレフィン類の求電子的トリフルオロ

- メチル化反応の開発、日本化学会第 93 春季年会、(滋賀、2013 年 3 月 22-25 日)
- ⑤ 清水怜、江上寛通、濱島義隆、袖岡幹子、アリルシランのトリフルオロメチル化反応、第 102 回有機合成シンポジウム、(東京、2012 年 11 月 8-9 日)

[その他]

ホームページ等

<http://soc.riken.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

江上 寛通 (EGAMI HIROMICHI)

独立行政法人理化学研究所・袖岡有機合成化学研究室・客員研究員

研究者番号：50553848

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし