

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：34311

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790029

研究課題名(和文)有機金属の酸化による極性転換反応を基盤とした多結合一挙形成法の開発

研究課題名(英文) Tandem bond forming reactions based on oxidative umpolung of organometallic reagents

研究代表者

山本 康友 (YAMAMOTO, YASUTOMO)

同志社女子大学・薬学部・助教

研究者番号：10452278

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：有機金属の酸化による反応活性種の極性転換を基盤とした多結合一挙形成法の開発に取り組んだ。-アルケニルマグネシウムブロミドをイソシアナートへ付加させ、生じたマグネシウムアミドを超原子価ヨウ素反応剤で酸化すると、対応するプロモラクタムがワンポットで得られることを見出した。この酸化的ハロゲン化反応はアルデヒド、イミン、二酸化炭素、アゾジカルボキシレートにも適用可能であり、ハロゲン化された環状エーテル、環状アミン、ラクトン、ピラゾリジンを一挙で合成できた。

研究成果の概要(英文)：Oxidation of an anionic species to a radical or cationic species is an important umpolung methodology for changing the reactivity of anionic intermediates, and it is potentially useful in combination with anionic cascade reactions. An addition reaction of alkenylmagnesium bromide with p-toluenesulfonyl isocyanate and consecutive oxidative cyclization with iodobenzene diacetate afforded brominated lactams in one pot. This oxidative halocyclization was also applicable to a one-pot synthesis of cyclic ether, cyclic amine, lactone, pyrazolidine using an aldehyde, imine, carbon dioxide, and azodicarboxylate, respectively.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：酸化 極性転換 多成分反応 複素環

1. 研究開始当初の背景

申請者は不飽和カルボニル系へのアニオン種の付加反応を基盤とした多結合一挙形成反応の開発に取り組んできた。リチウムエステルエノラートの不飽和カルボニルへの不斉付加反応、付加後に生じる新たなエノラートの求電子剤による捕捉、を連続化させることで、2つの炭素-炭素結合、3つの不斉点の一挙構築が可能となる (*Org. Lett.* **2009**, *11*, 2007-2009)。アニオン種の求核付加反応を開始反応とし、結合形成の度に生じるアニオン種を連続的に反応させるタンデム型反応である。効率的な反応だが反応基質は求電子剤に限定される。

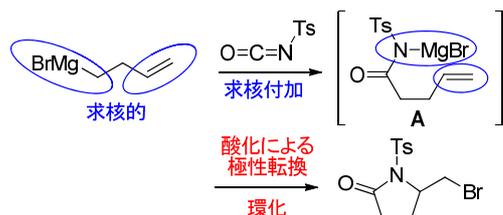
2. 研究の目的

(1) 有機金属の酸化による反応活性種の極性転換を基盤とした、多結合一挙形成法の開発を目的とする。有機金属に代表されるアニオン種は不飽和カルボニル等の電子不足な二重結合へ付加して炭素-炭素結合を形成出来るのに対し、アニオン種を酸化して生じるラジカル種やカチオン種は、ビニルエーテル等の電子豊富な二重結合と反応できる。アニオン種からラジカル・カチオン種への変換が自在に制御できれば、理論上全ての二重結合への付加反応が可能となる。有機金属の求核付加、酸化による極性転換、生じた求電子活性種の付加反応、をカスケード化できれば、多結合一挙構築反応への展開が期待できる。

(2) 申請者は、有機金属化合物の求核付加の後、新たに生じる有機金属を酸化すれば、求電子的な反応活性種が生じ、バリエーションに富んだ結合形成が出来ることを期待した。すなわち、金属に直結したアニオン種が酸化されれば求電子的なラジカルが生じ、電子豊富オレフィンと反応できる。また、金属に結合したハロゲン等が酸化されれば、例えば求電子的なカチオン種が生じ、これによって電子豊富オレフィンが活性化されつつ有機金属と結合形成反応を起こすと期待した。

3. 研究の方法

(1) 酸化反応による極性転換を組み込んだタンデム型結合形成反応を行う。反応活性種として ω -アルケニル Grignard 反応剤に着目した。これは求核的部位 (Grignard とオレフィン) を併せ持っている。Grignard の求核付加反応で生じるアニオン種 A は分子内オレフィンとは反応しないが、これを酸化して極性



転換させれば、オレフィンと反応しつつ環化が起こると期待した。はじめに ω -アルケニル Grignard のイソシアナートへの付加から始まるタンデム型環化反応を検討する。

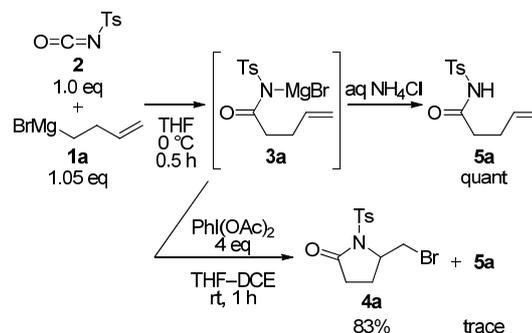
(2) アルケニル Grignard のアルデヒドへの付加 - タンデム酸化反応によるワンポット複素環合成を行う。

(3) Cl, Br, I を有する Grignard 反応剤をそれぞれ用いたワンポット八口環化反応を検討する。

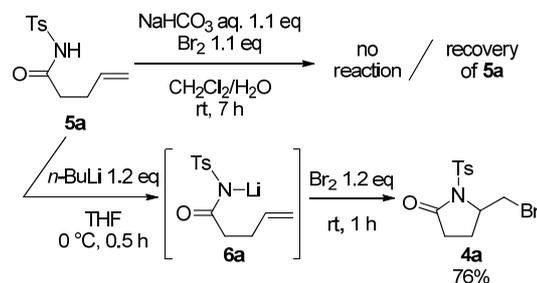
4. 研究成果

(1) ω -アルケニル Grignard のカルバモイル化 - 酸化的プロモラクタム化による含窒素複素環のワンポット合成 (*Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (32), 4313-4315.)

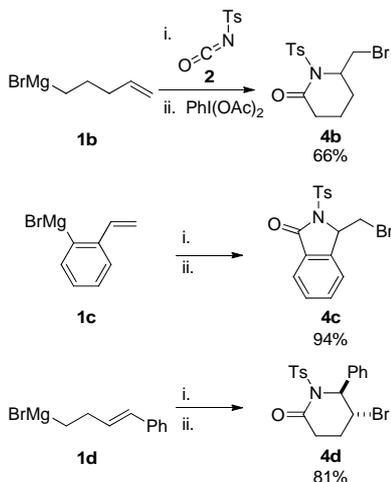
3-ブテニルマグネシウムブロミド **1a** をトシルイソシアナート **2** に付加させるとマグネシウムアミド **3a** が生じる。この段階ではオレフィンとは全く反応せず、塩化アンモニウムでクエンチするとアミド **5a** が定量的に得られる。ここで **3a** を PhI(OAc)₂ で酸化すると、プロモラクタム **4a** が 83% 収率で得られた。



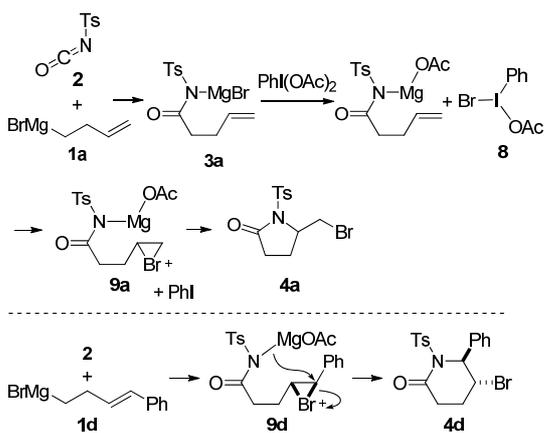
マグネシウムアミド中間体 **3a** に Br₂ や NBS を加えても同様のプロモラクタム化は進行した。一方、**3a** をプロトン化して得られるアミド **5a** を単離し、これに Br₂ や NBS を加えてもプロモラクタム **4a** は全く得られず **5a** が回収された。また **5a** をブチルリチウムで対応するリチウムアミド **6a** にした後で Br₂ を加えると環化体 **4a** が得られた。以上の結果から、環化反応の段階ではアミド側を金属アミドとして活性化することが重要だとわかった。



他のアルケニル Grignard 反応剤を試した。炭素鎖が一つ長い **1b**、スチレン誘導体 **1c** でも対応するプロモラクタム **4b**, **4c** が良好な収率で得られた。オレフィン末端にフェニル基を導入した **1d** を用いると、6-*endo* 環化体 **4d** が 81% 収率で得られた。



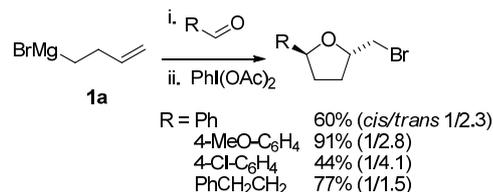
オレフィン末端にフェニル基を有する **1d** を用いた際に 6-*endo* 環化体得られ、フェニル基とプロモ基の相対配置が *trans* であったことから、反応はプロモニウムイオンを経由していると想定している。すなわち、イソシアナートへの付加で生じるマグネシウムアミド **3** の酸化により Br^+ 種としてプロモヨージナン **8** が生成し、これがオレフィンと反応してプロモニウムイオン **9a** が生じる、という経路である。**1d** の反応ではプロモニウム **9d** の部分正電荷の高いベンジル位で環化が進行し、フェニル基とプロモ基が *trans* の 6-*endo* 環化体得られたと考えられる。



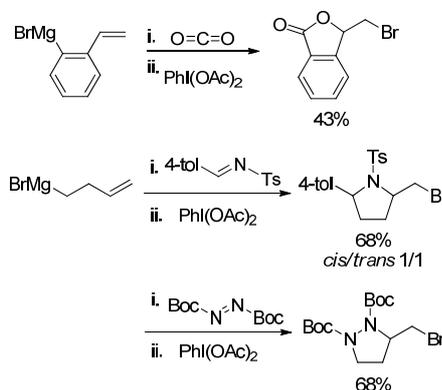
(2) ω -アルケニル Grignard の $\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{O}$ への付加 - 酸化の八口環化反応 (*New J. Chem.* **2013**, *37*, 3873-3876.)

イソシアナートへの付加反応から開始するタンデム環化反応では対応するラクタムが得られる。そこで他の $\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{O}$ への付加を開始反応として同様の酸化環化反応を

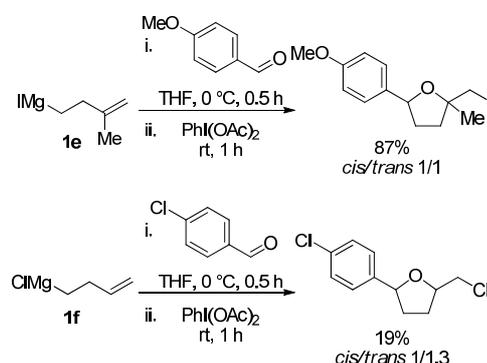
行えば、種々の複素環がワンポットで合成できると期待した。初めに 3-ブテニルマグネシウムプロミド **1a** のアルデヒドへの付加 - 酸化反応によるタンデム環化反応を検討したところ、芳香族、脂肪族アルデヒドいずれの場合も環化反応は進行し、2,5-二置換テトラヒドロフランがワンポットで得られた。



二酸化炭素、イミンを基質にするとラクトン、環状アミンがそれぞれ合成できた。またアゾカルボキシレートを経由すると、対応するプロモピラゾリジンが 68% 収率で得られた。



プロミド以外のハロゲンを有する Grignard 反応剤を用いてタンデム環化反応を検討した。アルケニルマグネシウムヨージド **1e** のアニスアルデヒドへの付加 - タンデム酸化反応では環化体 **4** が 87% 収率で得られた。クロロ Grignard の場合も同様の環化反応が進行した。



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 12 件)

Addition and *in situ* halo-cyclization of

ω -alkenyl Grignard reagents with aldehydes, ketone, carbon dioxide, and azodicarboxylate. Yasutomo Yamamoto, Misa Shimizu, Ai Ohara, Akari Miyawaki, and Kiyoshi Tomioka, *New J. Chem.* **2013**, 37, 3873-3876. 査読有
DOI: 10.1039/C3NJ00765K

One-pot synthesis of *N*-heterocycles by a tandem addition reaction of ω -alkenylmagnesium bromide with C=N double bond-oxidative bromolactamization. Yasutomo Yamamoto, Yuji Takahama, Misa Shimizu, Ai Ohara, Akari Miyawaki, and Kiyoshi Tomioka, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54 (32), 4313-4315. 査読有
DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.06.002

NMR studies on the structure of a lithium amide-chiral diether complex for an asymmetric reaction. Yasutomo Yamamoto, Hiroyuki Nasu, and Kiyoshi Tomioka, *Tetrahedron* **2013**, 69 (19), 3836-3840. 査読有
DOI: 10.1016/j.tet.2013.03.036

[学会発表](計 1 1 件)

山本 康友, NMR studies on the structure of a lithium amide-chiral diether complex for an asymmetric reaction, The 23rd French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, 2013 年 5 月, 長崎

山本 康友, One-pot Synthesis of *N*-Heterocycles by Tandem Carbamoylation-Oxidative Bromolactamization of ω -Alkenylmagnesiumbromide, 12th Ibn Sina International Conference on Pure and Applied Heterocyclic Chemistry, 2013 年 2 月, Luxol, Egypt

山本 康友, ω -アルケニル Grignard のカルバモイル化 - 酸化的プロモラクタム化による含窒素複素環のワンポット合成, 第 37 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2011 年 11 月, 徳島

山本 康友, One-pot synthesis of heterocycles by an addition of ω -alkenylmagnesium bromide to C=N, C=O and subsequent oxidation, 10th International Symposium on Organic Reactions [ISOR10], 2011 年 11 月, 慶應大学

山本 康友, One-pot Synthesis of *N*-Heterocycles by Tandem Carbamoylation-Oxidative Bromolactamization of ω -Alkenylmagnesiumbromide, The 22nd

French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, 2011 年 9 月, Rouen, France

山本 康友, One-pot Synthesis of *N*-Heterocycles by Tandem Carbamoylation-Oxidative Bromolactamization of ω -Alkenylmagnesiumbromide, The 2nd International Symposium on Process Chemistry, 2011 年 8 月, 京都国際会館

山本 康友, One-pot Synthesis of *N*-Heterocycles by Tandem Carbamoylation-Oxidative Bromolactamization of ω -Alkenylmagnesiumbromide, IUPAC International Symposia on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis [OMCOS 16], 2011 年 7 月, Shanghai

[図書](計 2 件)

山本 康友 (分担執筆), Elsevier, Comprehensive Chirality Volume 3, 2012 年, 626-654.

山本 康友 (分担執筆), Elsevier, Comprehensive Chirality Volume 4, 2012 年, 122-131.

[その他]

ホームページ等

http://research-db.dwc.doshisha.ac.jp/researcher/japanese/researchers.html/3247/3247_Researcher.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 康友 (YAMAMOTO YASUTOMO)

同志社女子大学・薬学部・助教

研究者番号: 10452278