

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26620022

研究課題名(和文) ニトロンをメタラサイクル中間体の反応素子とする触媒反応の開拓

研究課題名(英文) Catalytic reactions via metalacyclization with a nitron group

研究代表者

中村 達 (Nakamura, Itaru)

東北大学・理学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：00333899

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、医薬品創成の鍵となるヘテロ環の革新的構築法として、ニトロンを活用する新規遷移金属触媒反応を目指し検討を行った。その結果、N-アレニルニトロン中間体をビニルアレン類縁体として活用する2,3-転位 酸化ヘテロ環化カスケード型ロジウム触媒反応を入手容易なシクロブタン環を有する基質に適用し、アゾシン誘導体の効率合成法を開発した。また、ニトロン窒素とアルキニル基をアルキル鎖で連結した基質のロジウム触媒反応を検討した結果、含窒素ピシクロ骨格が効率的に構築できることを見出した。

研究成果の概要(英文)：Eight-membered nitrogenous heterocycles (azocines) can be found in numerous naturally occurring products, such as manzamine alkaloids, grandilodines, and otonecines, as well as biologically active compounds, such as XIAP antagonists. Moreover, azocine derivatives have been utilized as synthetic intermediates in providing various alkaloids, such as loline and FR-900482. We successfully developed the effective transformation of O-propargylic oximes that possess a cyclobutyl group at the oxime moiety, in the presence of a Rh-catalyst, into the corresponding azocine oxide in good to excellent yields. In the present reaction, the starting oxime undergoes a 2,3-rearrangement to form N-allenyl nitron intermediate, then the formation of azarhodacycle, followed by ring expansion of the strained cyclobutyl group.

研究分野：有機合成化学、有機金属化学

キーワード：ロジウム触媒 ヘテロ環化合物 カスケード反応 転位反応

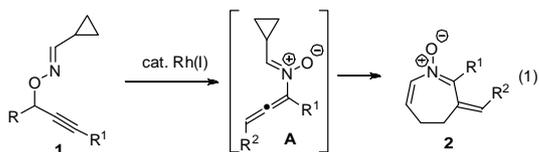
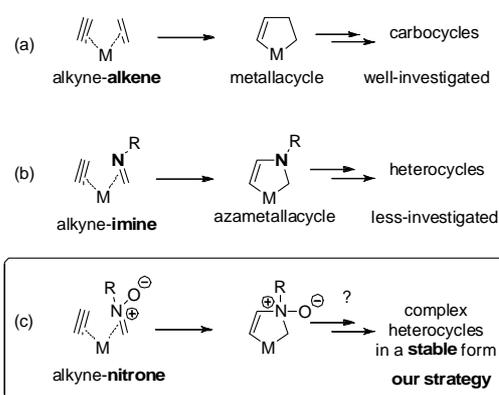
1. 研究開始当初の背景

新規医薬品創成は有機化学が最も貢献すべき命題の一つである。医薬品の60%以上がヘテロ環骨格を有することから、ヘテロ環構築法の開発は今日においても重要な課題である。特に既存の手法で合成されるヘテロ環化合物は既にリード化合物として限界に近づきつつある現状において、新規ヘテロ環を合成する斬新な方法論の創出は創薬のブレークスルーとなりうる。この観点において、本申請者は「アザメタラサイクルを形成する触媒的環構築反応」に着目する。

2つの炭素-炭素多重結合からのメタラサイクル中間体の形成を鍵とする触媒反応は、常套法では合成不能な多置換・中員環・複雑構造を持つ炭素環骨格を効率的に構築することが出来る(Scheme 1, type a)。この方法論を炭素-窒素二重結合であるイミンに拡イミンに拡張すれば同様の多彩なヘテロ環構築が達成できると容易に想像される(type b)。しかしながらその開発例は極めて限定的である。本申請者はこの方法論の開発を阻む要因として、イミンの高い加水分解性により基質を十分にデザインできない、予想生成物のエナミンも不安定であることから、仮に複雑骨格が構築されても安定に単離できない、と分析する。

この問題に解決法として本申請者はイミンと比べて格段に安定性が高い「ニトロン」の活用を提案する。本申請者は最近N-アレニルニトロン中間体 **A** を活用するロジウム触媒反応の開発を通して、アザメタラサイクル構築プロセスにおいて、ニトロンがその安定性にも関わらずアルケンと同等の効率性を有することを見出した (*Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10816、式1)。

Scheme 1



2. 研究の目的

ニトロンをアザメタラサイクル中間体の構

成成分として活用する触媒反応を設計し、多様な含窒素ヘテロ環の革新的構築法を開発する(type c)。

3. 研究の方法

本研究は以下の2項目に基づいて展開した。

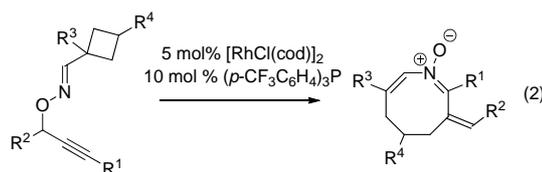
アザメタラサイクル構築と環拡大の連続反応の開発

炭素-炭素多重結合とニトロンを有する化合物の触媒的分子変換プロセスの探求

4. 研究成果

アザメタラサイクル構築と環拡大の連続反応の開発

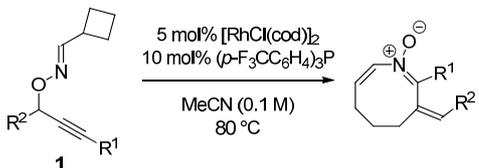
含窒素単環式8員環骨格を持つアゾシン誘導体は、生理活性物質の基本骨格として知られており、また合成中間体として幅広く利用されている。しかしながら鎖状基質からの8員環骨格の構築は高いエンタルピーおよびエントロピー障壁のため一般に効率性が低い。従来オレフィンメタセシス反応が8員環構築に利用されてきたが、高希釈条件が必須である。我々は、0-プロパルギルオキシムからの触媒的2,3-転位によって生じるN-アレニルニトロン中間体が、ビニルアレンの窒素類縁体としての反応性を示し、ロジウム触媒との酸化的環化反応の受けることを明らかにした。この方法論を入手容易なシクロブタン環に適用することにより、アゾシン誘導体が極めて高い効率性で合成できることを見出した(式2)。



本反応はN-アレニルニトロン中間体からの4電子環状反応が併発するが、配位子として電子不足型リン配位子($p\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4$)₃Pを用いることによりこの副反応を抑制することができる。また、溶媒としてアセトニトリルを用いることにより標準的な基質濃度(0.1 M)で反応は円滑に進行する。本反応条件は様々な基質に適応することが可能である。アルキン末端置換基として、アリール系置換基はその電子的性質に関わらず良好な収率で目的生成物が得られる。またアルキル基もアルキン末端置換基として適応可能であるが、末端アルキンの場合、基質の速やかな分解のため目的生成物は得られない。一方プロパルギル位の置換基としてアリール基はその電子製に関わらず良好な収率で目的生成物が得られるのに対し、アルキル置換基の場合反応性の低下が見られた(entries 1,7-10)。本反応はオキシム部位のE/Z立体異性体のいずれから同一の生成物が効率的に得られる。また、シクロブタン環上に置換基を有する基質

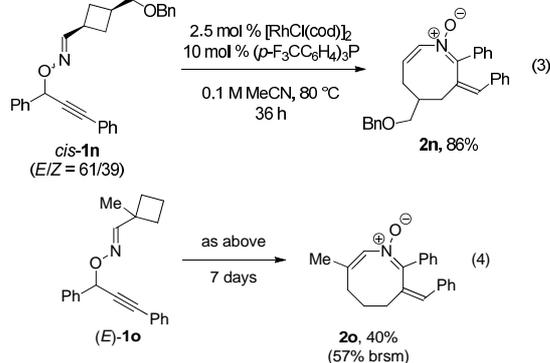
からも対応する多置換アゾシン誘導体が良好な収率で生成する(式3および式4)

Table 1



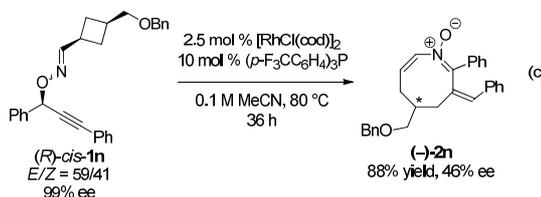
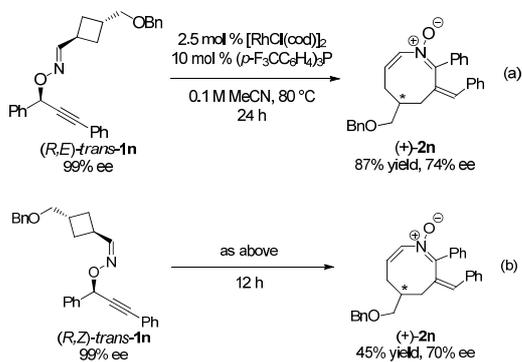
	R ¹	R ²	Yield / %
1	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Ph	91
2	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Ph	68
3	<i>p</i> -F ₃ CC ₆ H ₄	Ph	78
4	<i>n</i> Pr	Ph	71
5	Cy	Ph	73
6	H	Ph	decomp.
7	Ph	<i>p</i> -F ₃ CC ₆ H ₄	90
8	Ph	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	81
9	Ph	<i>n</i> Pr	48
10	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>n</i> Pr	53

Isolated yield.



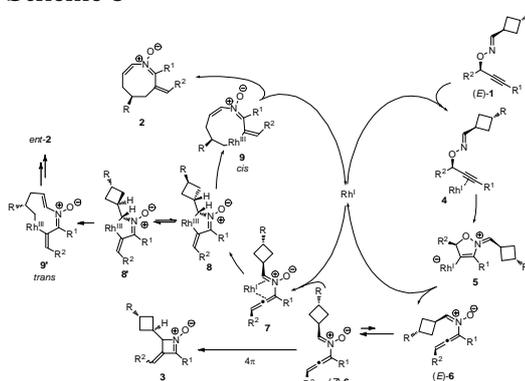
キラルな基質を用いた不斉転写実験を行った結果、オキシム部位の E/Z 両立体異性体は同一の立体異性体を与えた(Scheme 2a および 2b)。この結果は、いずれの異性体からも同一の中間体を経由することを強く示唆している。一方、シクロブタン環の meso-cis 体からの反応では meso-trans 体の生成物のエナンチオマーが得られた(Scheme 2c)。

Scheme 2

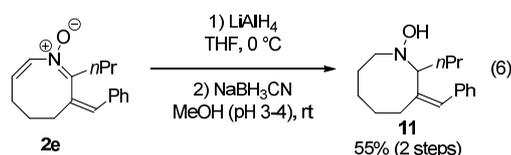
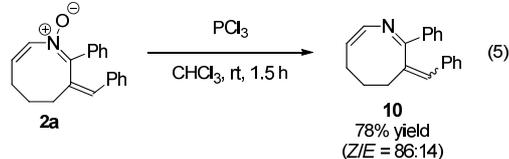


推定反応機構を Scheme 3 に示す。ロジウム触媒が酸としてアルキン部位を求電子的に活性化し、ニトロン窒素の求核攻撃を経て環化ビニルロジウム中間体を与える。これよりロジウム触媒の脱離と開環を経て、N-アレニル中間体が生じる。この際 E/Z いずれのオキシム化合物を出発物質として用いた場合においても熱力学的に安定な Z 体のニトロンに収束した後に、アレン置換基の反対側からのロジウム触媒の配位と酸化的環化を経てアラロダサイクル中間体が形成される。これよりシクロブタン環の開環と還元的脱離により生成物を与えられると考えられる。

Scheme 3



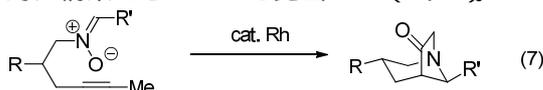
本反応の生成物に対し、三塩化リンを作用させることにより容易に脱酸素化することができる(式5)。一方、LiAlH₄ および NaBH₃CN を用いた連続的還元により N-ヒドロキシアゾサンへと変換することが可能であり、本反応生成物が多様な変換可能な合成中間体として利用できることを示唆している(式6)。



炭素 炭素多重結合とニトロンを有する化合物の触媒的分子変換プロセスの探求

ニトロンを有するアルキン化合物の触媒的

分子内反応はこれまでオルトアルキニルベンズアルデヒド由来のニトロン化合物を基質する 酸性金属触媒反応に限定されていた。このため、ニトロン連結位置（炭素 or 窒素）、連結部位（アルキル鎖 or ベンゼン環など）、金属触媒の選択により多様なヘテロ環骨格が網羅的に構築する方法論を開拓できるものと考えた。この構想のもと、今回我々はニトロン窒素とアルキニル基をアルキル鎖で連結した基質のロジウム触媒反応を検討した結果、含窒素ピシクロ骨格が効率的に構築できることを見出した（式7）。



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）

Itaru Nakamura, Masahiro Terada, “Copper-Catalyzed Skeletal Rearrangements of O-Propargylic Oximes via Cleavage of a Carbon-Oxygen Bond” *Chem. Record* **2015**, 152, 429. 査読有、DOI: 10.1002/tcr.201402088

Itaru Nakamura, Yoshinori Sato, Keisuke Takeda and Masahiro Terada, “Efficient Synthesis of Eight-Membered Nitrogen-Heterocycles from O-Propargylic Oximes via Rh-Catalyzed Cascade Reactions” *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 10214-10219. 査読有、DOI: 10.1002/chem.201403637

Itaru Nakamura, Masahiro Terada, “HETEROCYCLIC SYNTHESIS BY π -ACIDIC METAL CATALYZED REACTIONS VIA N-O BOND CLEAVAGE” *Heterocycles* **2014**, 89, 845-868. 査読有、DOI: 10.3987/REV-13-791

〔学会発表〕（計6件）

Itaru Nakamura, “Recent Progress in Heterocyclic Synthesis by π -Acidic Metal Catalysis” (Invited lecture)、International Conference on Nascent Developments in Chemical Sciences (NDCS-2015), 2015.10.16 Pilani (インド)

中村 達、*O*-プロパルギルオキシムの触媒的骨格転位反応（依頼講演）第116回触媒討論会 有機金属セッション、2015年9月18日、三重大学（津）

中村 達、「触媒的骨格転位による新規ヘテロ環構築法の開発」(依頼講演)平成27年度化学系学協会東北大会 有機化学コロキウム、2015年9月12日弘前大学(弘前)

Itaru Nakamura, “Catalytic Transformations of *O*-Propargylic Oximes” [Invited Lecture] the 8th Singapore International Chemistry

Conference (SICC-8), 2014.12.15, Singapore (シンガポール)

中村 達、「*O*-プロパルギルオキシムの触媒的骨格転位反応」(招待講演)第49回天然物化学談話会、2014年7月2日、せとうち児島ホテル(岡山県倉敷市)

中村 達、「触媒的骨格転位を鍵とする新しいヘテロ環構築反応」(招待講演)有機合成化学協会九州山口支部有機合成化学講演会 - 合成有機化学のフロンティア - 2014年6月6日、九州大学馬出キャンパス(福岡県福岡市)

〔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.orgreact.sakura.ne.jp/>

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