

令和元年6月21日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05694

研究課題名(和文) 末端アルキンのワンポット多官能基化反応の開発

研究課題名(英文) Development of One-pot Multifunctionalization of Terminal Alkynes

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：トリアゾールは、末端アルキンとアジドとの1,3-双極子付加環化反応により簡便に合成することができる。我々は、トリアゾールを 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、アルキンとの環化反応を2009年に報告した。この報告は、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、著しい数の追従研究を誘起することになった。今回、我々は、トリアゾールを α -イミノカルベン種の前駆体とする反応が、末端アルキンを出発原料としてトリアゾールを単離することなくワンポットで行うことができることを見出し、いくつかの新反応を報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

出発物質として用いる有機化合物が入手容易であることは、有用な反応に不可欠な要件である。しかし有機合成反応の開発研究においては、反応形式の斬新さのみを追求するあまりに、これらの要件が必ずしも満たされないことが多い。本研究では、入手容易な末端アルキンを出発物質として用いて、一つのフラスコに順次あるいは同時に複数の反応基質、反応剤、触媒を作用させ、 α -イミノロジウムカルベン種を鍵中間体として利用するワンポット多官能基化反応の開発を行った。これらの反応は、一回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ため、溶媒、時間、エネルギーなどの大幅な節約につながる環境調和を志向した手法である。

研究成果の概要(英文)：Triazoles are readily prepared by 1,3-dipolar cycloaddition reaction of terminal alkyne and azide. Triazoles have been actively used as a linking site for joining two molecules, especially in the field of biochemistry. On the other hand, few studies tried to use triazoles as a reagent from the viewpoint of organic chemistry. We have discovered that triazoles can be used as a precursor for α -imino carbene species, and reported the cyclization reaction with alkyne in 2009. This report presented the usefulness of triazoles as reagents in the field of organic chemistry and then induced a remarkable number of subsequent studies. Here, we found many of the new reactions developed by using triazoles as a precursor for α -imino carbene species, which can be conducted in one pot from the terminal alkyne as a starting material.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成化学 有機金属化学 トリアゾール カルベン錯体 ロジウム ニッケル 不斉合成

1. 研究開始当初の背景

ジアゾ化合物は遷移金属錯体と反応して反応性の高い金属カルベン種を生成するため、様々な有機合成反応に用いられている。しかし、これまで主に用いられているジアゾ化合物は、カルボニル化合物にアジド化合物を作用させて合成される α -ジアゾエステルや α -ジアゾケトンに限られていた。米国の Fokin ら (*JACS*, **2008**, *130*, 14972) と我々 (*CC*, **2009**, 1470) は、それぞれ独立してトリアゾールの環鎖互変異性により系中で生じる α -ジアゾイミンが、新たな金属カルベン種の前駆体 (α -イミノ金属カルベン種) として利用できることを明らかにした右上図。これらの報告は、トリアゾールの反応基質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、申請者は反応の集積化による高効率合成を目指し、末端アルキンを出発物質としてワンポットで分子変換することにこだわって新しい反応を開発してきている。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手し、これを順次繰り返すことで多段階の合成が進められてきた。これに対し我々は、末端アルキンに対して一つのフラスコ中で、同時あるいは順次複数の反応基質、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を計画した。

2. 研究の目的

出発物質として用いる有機化合物が入手容易であることは、有用な反応に不可欠な要件である。一方で、エネルギー問題や環境破壊がますます深刻さを増す中で、アトムエコノミー (原子効率) とステップエコノミー (短工程化) に優れた反応を開発することが有機合成化学者に強く求められている。しかし新しい有機合成反応の開発研究においては、反応形式の斬新さのみを追求するあまりに、これらの要件が必ずしも満たされないことが多い。本研究では、入手容易な有機化合物である末端アルキンを出発物質として用いて、一つのフラスコに順次あるいは同時に複数の反応基質、反応剤、触媒を作用させ、末端アルキンから系中で生じる「 α -イミノロジウムカルベン種」を鍵中間体として利用する高効率なワンポット多官能基反応の開発を目指す。

3. 研究の方法

- (1) 各種求核剤との反応による含窒素複素環化合物の直截的合成手法の開発: (a) 求核剤として芳香族化合物である 2-シロキシフランを用いたところ、開環反応が進行して立体選択的に不飽和イミンが得られることを見いだした。また反応条件を適切に選択することで、ジヒドロピリジンも選択的に得られることを明らかにした。そこで本研究では、反応機構の詳細を明らかにするとともに、基質一般性について検討した。また、2-シロキシフラン以外にも、求核剤として、アリルボラート及びアリルアルコールとの反応を検討した。(b) 我々は上記の研究過程で、ベンゼン環のパラ位にビニル基が置換したトリアゾールを用いて反応を検討していたところ、予期に反しトリアゾールのみで反応して、光学的に純粋なシクロプロパン架橋パラシクロファンイミンが得られることを見いだした。この化合物は、 C_3 対称性を持ち、[6]シクロパラフェニレンの類似構造体である。そこで本研究ではこの類似性をより顕著にするために、まずイミンを加水分解して得られるアルデヒドを脱カルボニル化反応によって、炭素と水素だけの化合物の合成を検討した。また、ベンゼン環を、チオフェンにかえて、様々な空孔を持つパラシクロファンの合成を検討した。
- (2) 電子的摂動を加えた「 α -ジアゾイミン」の創製と反応: これまで利用されている「 α -ジアゾイミン」は、 α 位にシンプルなアリール基が置換したものが殆どである。ここに電子的摂動を加えると生成物の多様性が増すだけでなく、生成するカルベン炭素上の反応性が変化するため新しい反応を創出できる可能性が高まる。我々は、カルベン炭素に隣接する置換基 (R^1) に電子求引性基が置換したトリアゾールを合成し、分子間および分子内反応について、従来のトリアゾールとの反応性を比較しつつ検討した。
- (3) 末端アルキンをハウ素エノラート等価体とするワンポット交差アルドール反応の開発: 我々は、トリアゾールに 9-BBN を作用させたのち系中を NMR にて観測したところ、予期したとおりハウ素エナミドが *E* 体選択的 ($E/Z = 98:2$) に生成していることを見いだした。さらに、ここにベンズアルデヒドを加えたところ、アルドール反応が進行して *syn* 選択的に β -ヒドロキシイミン ($syn/anti = 98:2$) が得られた。ついで、この β -ヒドロキシイミンを単離することなくヒドリド還元条件に付すと、 β -ヒドロキシアミンに変換されることを見いだした。そこで本研究では、末端アルキンやアルデヒドなどの基質一般性を検討するとともに、末端アルキンから直截的に β -ヒドロキシアルデヒドを合成するワンポット反応の開発を検討した。さらに、9-BBN ではなく HBpin を用いて、同様の反応を検討した。

4 . 研究成果

これらの研究成果は、以下の論文にて報告した。

- (1) (a) 2-シロキシフランとの反応 : *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 6284 ; アリルポラートとの反応 : *Chem. Lett.*, **2016**, *45*, 1003 ; アリルアルコールとの反応 : *Helv. Chim. Acta*, **2017**, *100*, e1600320 ; (b) *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2017**, *56*, 3334.
- (2) 分子間反応 : *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 16645 ; 分子内反応 : *Chem. Lett.*, **2019**, *48*, 510.
- (3) 9-BBN を用いた反応 : *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2016**, *55*, 8732 ; HBpin を用いた反応 : *Chem. Lett.*, *in press*.

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 14 件)

1. Generation of Boron Aza-Enolates by a Nickel-Catalyzed Reaction of Triazoles with Pinacolborane and Their Addition to Aldehydes,
T. Miura,* S. Miyakawa, T. Nakamuro, M. Murakami,*
Chem. Lett., *in press*. DOI: 10.1246/cl.190290
2. Cyclization Reaction of 4-Acyl-1,2,3-triazoles Possessing Phenyl Rings through Generation of Electron-Deficient Carbenoids,
Q. Zhao, T. Miura,* M. Murakami,*
Chem. Lett., **2019**, *48*, 510-512. DOI: 10.1246/cl.190074
3. Photoinduced 1,2-Hydro(cyanomethylation) of Alkenes with a Cyanomethylphosphonium Ylide,
T. Miura,* D. Moriyama, Y. Funakoshi, M. Murakami,*
Synlett, **2019**, *30*, 511-514. DOI: 10.1055/s-0037-1612230
4. Synthesis of γ -Boryl-Substituted Homoallylic Alcohols with Anti Stereochemistry Based on a Double-Bond Transposition Protocol,
T. Miura,* J. Nakahashi, T. Sasatsu, M. Murakami,*
Angew. Chem., Int. Ed., **2019**, *58*, 1138-1142. DOI: 10.1002/anie.201811205
5. Synthesis of Elongated Esters from Alkenes,
T. Miura,* Y. Funakoshi, J. Nakahashi, D. Moriyama, M. Murakami,*
Angew. Chem., Int. Ed., **2018**, *57*, 15455-15459. DOI: 10.1002/anie.201809115
6. Light/Copper Relay for Aerobic Fragmentation of Lignin Model Compounds,
W. Zhou, J. Nakahashi, T. Miura,* M. Murakami,*
Asian J. Org. Chem., **2018**, *7*, 2431-2434. DOI: 10.1002/ajoc.201800520
7. Enantioselective Denitrogenative Annulation of 1*H*-Tetrazoles with Styrenes Catalyzed by Rhodium,
T. Nakamuro, K. Hagiwara, T. Miura,* M. Murakami,*
Angew. Chem., Int. Ed., **2018**, *57*, 5497-5500. DOI: 10.1002/anie.201801283
8. Photo-Catalyzed Ortho-Alkylation of Pyridine *N*-Oxides through Alkene Cleavage,
W. Zhou, T. Miura,* M. Murakami,*
Angew. Chem., Int. Ed., **2018**, *57*, 5139-5142. DOI: 10.1002/anie.201801305
9. Selective Functionalization of Aromatic C(sp²)-H Bonds in the Presence of Benzylic C(sp³)-H Bonds by Electron-Deficient Carbenoid Generated from 4-Acyl-1-sulfonyl-1,2,3-triazoles,
T. Miura,* Q. Zhao, M. Murakami,*
Angew. Chem. Int. Ed., **2017**, *56*, 16645-16649. DOI: 10.1002/anie.201709384
10. Enantioselective Synthesis of *anti*-1,2-Oxaborinan-3-enes from Aldehydes and 1,1-Di(boryl)alk-3-enes Using Ruthenium and Chiral Phosphoric Acid Catalysts,
T. Miura,* J. Nakahashi, W. Zhou, Y. Shiratori, S. G. Stewart, M. Murakami,*

11. Enantioselective Synthesis of (*E*)- δ -Boryl-Substituted *anti*-Homoallylic Alcohols Using Palladium and a Chiral Phosphoric Acid,
T. Miura,* J. Nakahashi, M. Murakami,*
Angew. Chem., Int. Ed., **2017**, *56*, 6989-6993. DOI: 10.1002/anie.201702611
12. Synthesis of Enantiopure C_3 -Symmetric Triangular Molecules,
T. Miura,* T. Nakamuro, S. G. Stewart, Y. Nagata, M. Murakami,*
Angew. Chem., Int. Ed., **2017**, *56*, 3334-3338. DOI: 10.1002/anie.201612585
13. Synthesis of 2-Substituted 2-Amino Ketones by Rhodium-Catalyzed Reaction of *N*-Sulfonyl-1,2,3-triazoles with 2-Alkenols,
T. Miura,* T. Tanaka, Q. Zhao, S. G. Stewart, M. Murakami,*
Helv. Chim. Acta, **2017**, *100*, e1600320. DOI: 10.1002/hlca.201600320
14. Synthesis of Penta-2,4-dien-1-imines and 1,2-Dihydropyridines by Rhodium-Catalyzed Reaction of *N*-Sulfonyl-1,2,3-triazoles with 2-(Siloxy)furans,
Y. Funakoshi, T. Miura,* M. Murakami,*
Org. Lett., **2016**, *18*, 6284-6287. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b03143
15. Asymmetric Synthesis of Cyclopropylmethanamines by Rhodium-Catalyzed Cyclopropanation of Pinacol Allylboronate with *N*-Sulfonyl-1,2,3-triazoles,
T. Miura,* T. Nakamuro, H. Nikishima, M. Murakami,*
Chem. Lett., **2016**, *45*, 1003-1005. DOI: 10.1246/cl.160465
16. A *syn*-selective Aza-aldol Reaction of Boron Aza-enolates Derived from *N*-Sulfonyl-1,2,3-triazoles and 9-BBN-H,
T. Miura,* T. Nakamuro, S. Miyakawa, M. Murakami,*
Angew. Chem., Int. Ed., **2016**, *55*, 8732-8735. DOI: 10.1002/anie.201603270

[学会発表](計 25 件)

1. 日本化学会第 99 春季年会 (2019), 兵庫県, 日本, March 16-19, 2019
光によるリンイリドからのシアノメチルラジカル種の発生とアルケンへの付加反応,
○森山大輔, 船越雄太, 三浦智也, 村上正浩 口頭
2. 日本化学会第 99 春季年会 (2019), 兵庫県, 日本, March 16-19, 2019
パラジウムおよびキラルリン酸触媒を用いる 1,1-ジ(ボリル)-1-アルケンによるアルデヒド
のエンアンチ選択的アリルホウ素化反応,
○奥直樹, 三浦智也, 村上正浩 口頭
3. 第 65 回有機金属化学討論会, 京都, 日本, September 19-21, 2018
可視光レドックス触媒を用いたリンイリドからの(アルコキシカルボニル)メチルラジカル
の生成とアルケンへの付加反応の開発,
○三浦智也, 船越雄太, 中橋惇貴, 森山大輔, 村上正浩 口頭
4. JGP Chem & ChemEn International Workshop: Sustainability-Oriented Organic Synthesis, Kyoto,
Japan, September 3-4, 2018
Synthesis of γ -Boryl-Substituted *anti*-Homoallylic Alcohols from Terminal Alkynes, Aldehydes, and
Diborons,
○J. Nakahashi, T. Sasatsu, T. Miura, M. Murakami ポスター
5. 日本化学会第 98 春季年会 (2018), 千葉県, 日本, March 20-23, 2018
Ortho-Alkylation of Pyridine N-Oxide by Photo-Catalyzed Alkene Cleavage,
○W. Zhou, T. Miura, M. Murakami 口頭
6. 日本化学会第 98 春季年会 (2018), 千葉県, 日本, March 20-23, 2018
Rhodium-Catalyzed Intramolecular C-H Functionalization of Acceptor/ acceptor Carbenoids
Generated from 4-Acyl-1-sulfonyl-1,2,3-triazoles,
○Q. Zhao, T. Miura, M. Murakami 口頭
7. 日本化学会第 98 春季年会 (2018), 千葉県, 日本, March 20-23, 2018

- ルテニウムおよびキラルリン酸触媒を用いた 1,1-ジボリルアルカ-3-エンとアルデヒドによる anti-1,2-オキサボリナン-3-エンのエナンチオ選択的合成,
○中橋惇貴, 白鳥陽太, 三浦智也, 村上正浩 口頭
8. 日本化学会第 98 春季年会 (2018), 千葉県, 日本, March 20-23, 2018
1,1-ジボリル-アルカ-3-エンからニッケル触媒を用いた二重結合の移動による(Z)-アリルホウ酸エステルの生成とそのアリル化反応,
○白鳥陽太, 中橋惇貴, 三浦智也, 村上正浩 口頭
9. 日本化学会第 98 春季年会 (2018), 千葉県, 日本, March 20-23, 2018
NH-テトラゾールとスチレンによる 3,5-ジアリール-2-ピラゾリンの不斉合成,
○中室貴幸, 萩原康平, 三浦智也, 村上正浩 口頭
10. The 12th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia(ICCEOCA-12), 西安, 中国, November 2-5, 2017
In Situ Generation of Allylboron Reagents from 1,1-Di(boryl)alk-3-enes and Their Reactions with Aldehydes,
○T. Miura ポスター
11. 第 7 回複素環化学討論会 高知県, 日本, October 26-28, 2017
トリアゾールをカルベン前駆体として利用した触媒反応,
○三浦智也, 船越雄太, 中室貴幸, 宮川 翔, 藤本佳寿, 村上正浩 口頭
12. 第 64 回有機金属化学討論会, 宮城県, 日本, September 7-9, 2017
ロジウム触媒を用いるビニルアリール基置換トリアゾールの不斉環化オリゴマー化反応,
○中室貴幸, 石原優実, 長田裕也, 三浦智也, 村上正浩 口頭
13. 第 64 回有機金属化学討論会, 宮城県, 日本, September 7-9, 2017
1,1-ジボリルアルカ-3-エンから二重結合の移動によるアリルホウ酸エステルの生成とその反応,
○中橋惇貴, 三浦智也, 村上正浩 ポスター
14. the 19th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 19), Jeju, Korea, June 25-29, 2017
Rhodium-Catalyzed Functionalization of Aromatic C-H Bonds with 4-Acyl-1-mesy1,2,3-triazoles,
○Q. Zhou, T. Miura, M. Murakami, ポスター
15. the 19th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 19), Jeju, Korea, June 25-29, 2017
Enantioselective Synthesis of (*E*)- δ -Boryl-Substituted anti-Homoallylic Alcohols by Relay Work of Palladium and Chiral Phosphoric Acid upon 1,1-Di(boryl)alk-3-enes and Aldehydes,
○J. Nakahashi, T. Miura, M. Murakami, ポスター
16. Nordic / Kyoto OMCOS2017, Kyoto, Japan, June 23-24, 2017
Rhodium-Catalyzed Functionalization of Aromatic C-H Bonds with 4-Acyl-1-mesy1,2,3-triazoles,
○Q. Zhou, T. Miura, M. Murakami, ポスター
17. Nordic / Kyoto OMCOS2017, Kyoto, Japan, June 23-24, 2017
Enantioselective Synthesis of (*E*)- δ -Boryl-Substituted anti-Homoallylic Alcohols by Relay Work of Palladium and Chiral Phosphoric Acid upon 1,1-Di(boryl)alk-3-enes and Aldehydes,
○J. Nakahashi, T. Miura, M. Murakami, ポスター
18. 日本化学会第 97 春季年会 (2017), 神奈川県, 日本, March 16-19, 2017
ホウ素アザエノラートのアザアルドール縮合を経るアリルアミンの立体選択的合成,
○宮川翔, 中室貴幸, 三浦智也, 村上正浩 口頭
19. 日本化学会第 97 春季年会 (2017), 神奈川県, 日本, March 16-19, 2017
ニトリルイミンとニトリルとの 1,3-双極子付加環化反応による 1,2,4-トリアゾールの合成,
○萩原康平, 中室貴幸, 三浦智也, 村上正浩 口頭
20. 日本化学会第 97 春季年会 (2017), 神奈川県, 日本, March 16-19, 2017
パラジウムおよび(*R*)-TRIP 触媒を用いた 4,4-ジボリルブテンによるアルデヒドのジアステレオおよびエナンチオ選択的アリル化反応,

○中橋惇貴, 三浦智也, 村上正浩 口頭

21. 日本化学会第 97 春季年会 (2017), 神奈川県, 日本, March 16-19, 2017
Rhodium-Catalyzed Functionalization of Aromatic C-H Bonds with 4-Acyl-1-mesyl-1,2,3-triazoles,
○Q. Zhao, T. Miura, M. Murakami 口頭
22. 日本化学会第 97 春季年会 (2017), 神奈川県, 日本, March 16-19, 2017
Enantioselective Synthesis of C3-Symmetric [3]Cycloparaphenylenecyclopropanes,
○T. Nakamuro, S. G. Stewart, T. Miura, M. Murakami 口頭
23. 21st International Conference on Organic Synthesis, Mumbai, India, December 11-16, 2016
Straightforward Construction of 3,4-Fused Indole Skeletons from 5-Aryl-1-alkynes through
Intramolecular [3+2] Annulation of α -Imino Carbenoids with Aryl Rings,
○Y. Funakoshi, T. Miura, M. Murakami, ポスター
24. 第 63 回有機金属化学討論会, 東京都, 日本, September 14-16, 2016
脂肪族末端アルケンのロジウム触媒脱水素ホウ素化反応,
○三浦智也, 森本将央, 村上正浩, ポスター
25. the 12th International Symposium on Organic Reactions (ISOR-12), Kyoto, Japan, April 22-24,
2016
Palladium-Catalyzed Stereoselective Synthesis of Chloro-Substituted Homoallylic Alcohols,
○J. Nakahashi, T. Miura, M. Murakami ポスター

〔図書〕(計 1 件)

1. *Rhodium Catalysis in Organic Synthesis* (Ed: K. Tanaka),
T. Miura, M. Murakami,
Wiley-VCH, Weinheim, **2019**, pp. 449–470.

〔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: <http://www.sbchem.kyoto-u.ac.jp/murakami-lab/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者: なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 船越雄太,
中室貴幸,
趙強,
宮川翔

ローマ字氏名: Yuuta Funakoshi,
Takayuki Nakamuro,
Qiang Zhao,
Sho Miyakawa

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。