

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K05861

研究課題名(和文)電子移動型反応による有機窒素活性種の新規発生法開発

研究課題名(英文) Development of Novel Electron-Transfer Reactions via Organonitrogen Active Species

研究代表者

岡本 和紘 (Okamoto, Kazuhiro)

京都大学・工学研究科・助教

研究者番号：30552658

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)：基礎的合成化学研究として重要な含窒素複素環合成において、これまで新たな前駆体として環状O-アシルオキシムを用いて遷移金属触媒との組合せによる新たな含窒素環状骨格の構築法を開発してきた。本研究では一電子移動を鍵過程とする研究として、まずは貴金属触媒の代替を念頭に、安価で電子移動能に優れた3d遷移金属触媒の利用を目指して研究に取り組んだ。アルケン部位を有するイソオキサゾロンに対してコバルト触媒を用いた分子変換反応に関する研究を行い、アザ二環式シクロプロパンが選択的に得られることを見出した。また、鉄触媒の存在下ではラジカルを鍵中間体とする種々の鎖状O-アシルオキシムの変換反応を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は電子移動型反応による有機窒素活性種の新規発生法開発という当初目的を十分に達成したと言える。電子移動型反応は効率に優れた反応であるため、様々な触媒反応の効率化に果たす役割は大きく、この成果が有機合成化学の発展を含む分子科学への貢献を将来的に果たすことが予想され、ひいては本邦の社会経済に対する将来的な貢献も期待される。

研究成果の概要(英文)：We have developed transition metal-catalyzed transformation of cyclic O-acyloximes as a novel type of precursors for organonitrogen active species. In this study, we have utilized 3d transition metal catalysts such as iron and cobalt for such transformations. As a result, we have developed cobalt- and iron-catalyzed several types of transformation reactions of O-acyloximes into various nitrogen-containing heterocyclic molecules.

研究分野：有機金属化学，有機合成化学

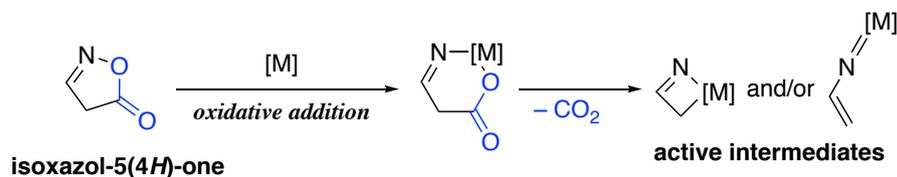
キーワード：有機活性種

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

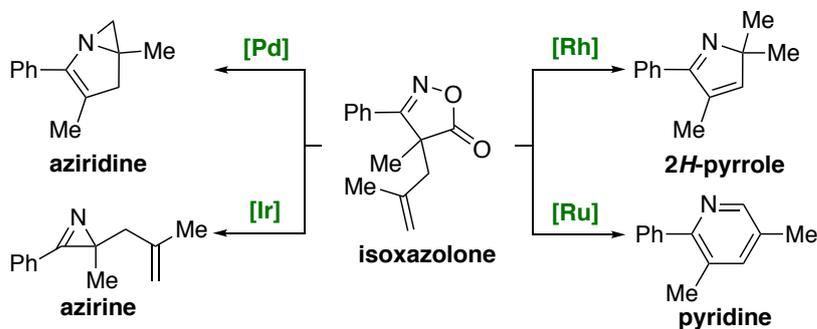
1. 研究開始当初の背景

含窒素複素環は様々な医薬品や農薬、天然物などに多く含まれる骨格であり、これらの骨格の効率的な合成法の開発は有機合成において非常に価値のあるものである。多くのアルカロイドや抗生物質に 2*H*-ピロール骨格や β-ラクタム骨格が含まれているほか、3-azabicyclo[3.1.0]hexane 骨格も生物活性を示す重要な骨格である。含窒素複素環を構築する手法として、オキシム及びその誘導体を前駆体として利用する手法が知られている。オキシム及びその誘導体の N-O 結合切断によって生じる金属イミドあるいはイミニルラジカルのような反応活性種を分子内や分子間の不飽和結合などで捕捉することによる含窒素環状化合物の触媒的合成研究が近年精力的に進められている。先駆的な研究例として、奈良阪ら、植村らにより、パラジウム触媒を用いたオキシムエステルの N-O 結合の酸化的付加と、続くオレフィン挿入、あるいは β 炭素脱離による種々の含窒素化合物の合成がそれぞれ報告されている。オキシムの N-O 結合の切断には第一遷移金属を用いることも可能であり、ニッケルを用いた場合には、N-O 結合切断と続くアレーン上の C-H 挿入が進行する例が報告されている。また、銅や鉄を用いた場合には、N-O 結合切断の後、ラジカル的環化が進行する。このように、様々な遷移金属を用いた N-O 結合切断の研究例が報告されている中で、第一遷移金属であるコバルトを用いた N-O 結合切断によるラジカルの発生を鍵とする反応は報告されていない。一方、我々は環状のオキシムエステルであるイソオキサゾール-5(4*H*)-オン (イソオキサゾロン) を基質とした種々の遷移金属触媒を用いる分子変換反応について研究を進めており、分子内にアルケン部位を有するイソオキサゾロンの場合に様々な含窒素複素環が得られることを報告している (Scheme 1)。これらの反応では、N-O 結合の低原子価遷移金属種への酸化的付加と続く脱炭酸によってニトロイドや関連する活性中間体が分子内アルケン部位との反応により異なる生成物を与えていると考えられている。

Scheme 1. Transition metal-catalyzed reactions of isoxazol-5(4*H*)-ones.



Previous work



Scheme 2. Cobalt-catalyzed reaction of isoxazol-5(4*H*)-ones.

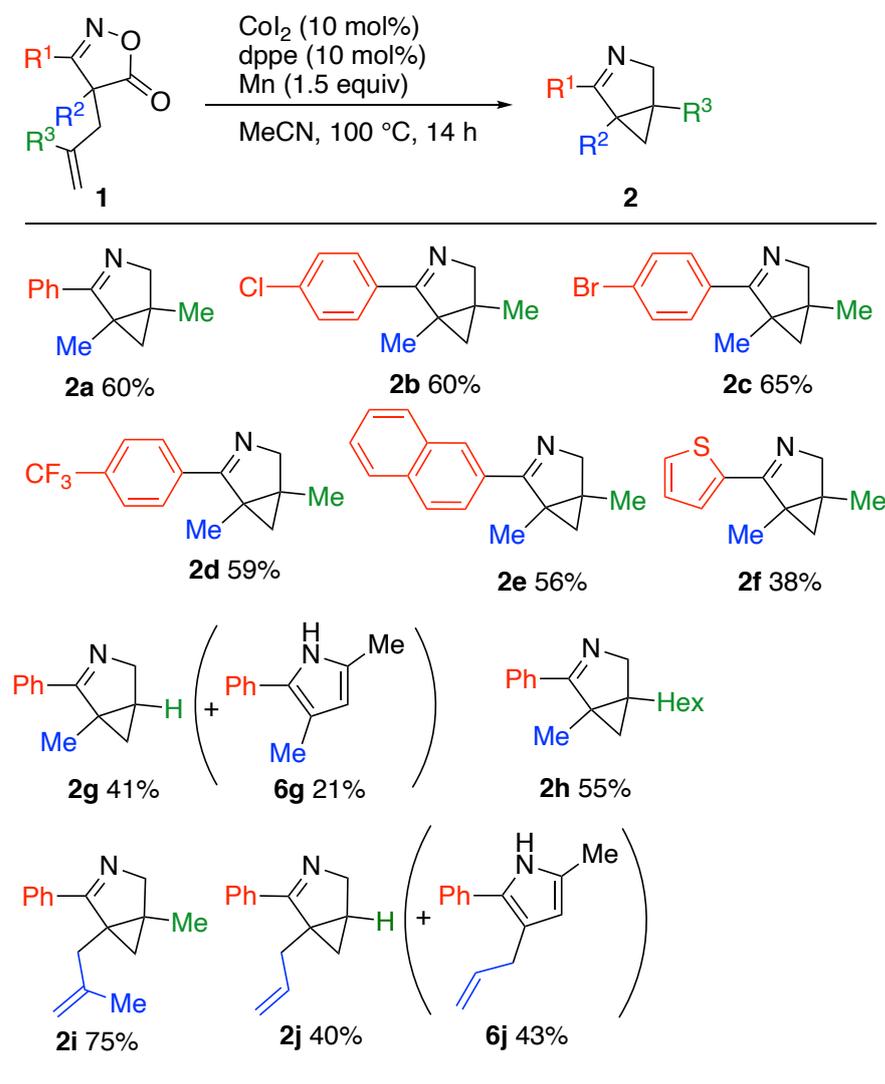


2. 研究の目的

このような知見を踏まえ本研究では、イソオキサゾロン分子の変換反応において今まで報告されてこなかった第一遷移金属を用いても同様に N-O 結合の切断を伴って反応が進行するのではないかと期待し検討を行った。その結果、鉄やニッケル、銅を用いた場合には選択的な変換反応を達成することができなかったが、コバルトを用いた場合に、これまで生成物として得られたことのなかったアザ二環式シクロプロパンが選択的に得られることを見出した (Scheme 2)。また、イソオキサゾロンの 4 位に二つのメタリル基を有するアキラルな基質及びキラルなホスフィン配位子を用いることでアジリジン及びアザ二環式シクロプロパンをエナンチオ選択的に得ることに成功した。

3. 研究の方法

Table 1. Substrate scope.



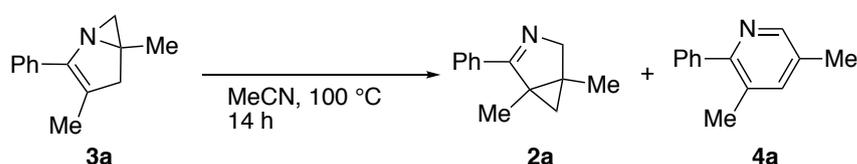
Yields after purification are shown.

コバルト触媒によるイソオキサゾロン分子の変換反応の条件検討の結果、分子内にアルケン部位を有するイソオキサゾロン **1a** に対して 10 mol% のヨウ化コバルト及び配位子として dppe (1,2-bis(diphenylphosphino)ethane), 1.5 等量の金属マンガン存在下、アセトニトリル溶媒中、100 °C で反応を行ったところ、アザ二環式シクロプロパン **2a** が 60% の収率で得られた (Table 1)。R¹ のパラ位がクロロ基やブロモ基、トリフルオロメチル基で置換されたアリール基や、ナフ

チル基, チェニル基でも反応は進行した (Table 3, **1b-f**). また, R^3 がヘキシル基の場合(**1h**)や二つのメタリル基質を有する基質(**1i**)でも反応が進行した. R^3 が水素であるアリル基の場合ではアザ二環式化合物(**2g,2j**)に加え, 1*H*-ピロール(**6g,6j**)も得られることがわかった.

アジリジン **3a** は反応中間体であり, **3a** の骨格転位によってアザ二環式シクロプロパン **2a** が得られていると考えられる.そこで, **3a** の骨格転位に関するヨウ化物塩の検討を行った (Table 2). ヨウ化コバルト触媒の場合では収率よく反応が進行し **2a** が得られたことから, **3a** が中間体であることが示された (entries 1 and 2). 他の金属ヨウ化物としてヨウ化亜鉛やヨウ化ナトリウム, ヨウ化リチウム, ヨウ化サマリウムを用いても反応は進行した (entries 3–6). しかし, 金属カチオンを含まないヨウ化テトラブチルアンモニウム塩の場合では, **2a** の収率は顕著に低下しており, また, 臭化亜鉛では **2a** は全く得られなかった (entries 7 and 8). これらの結果から, 骨格転位には金属ヨウ化物が関与していることがわかった.

Table 2. Effect of iodide for the formation of azabicyclic cyclopropane **2a**.

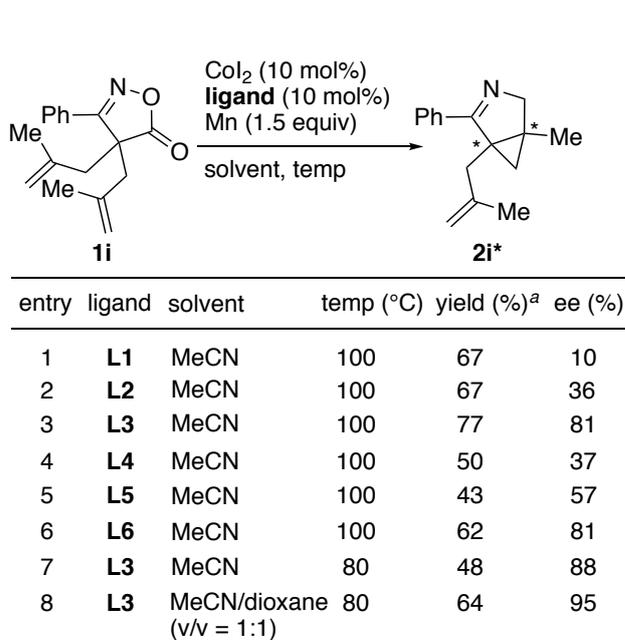
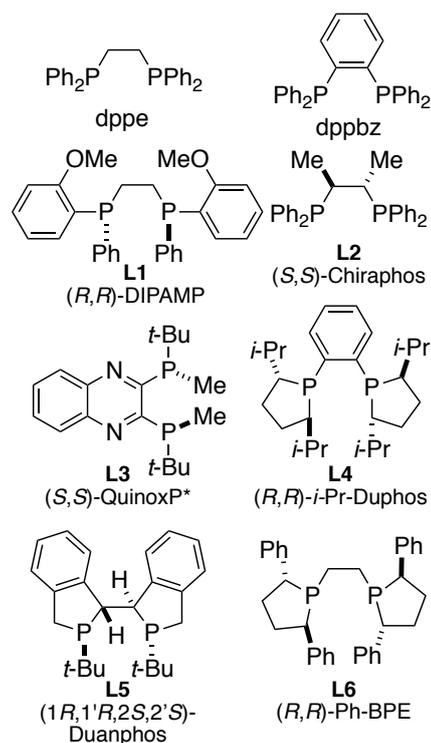
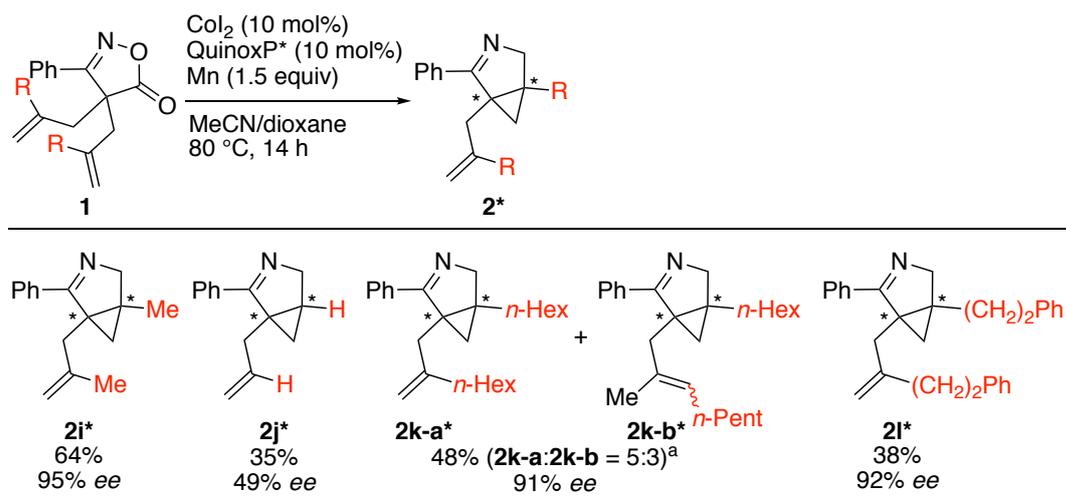


entry	condition	2a (%) ^a	4a (%) ^a
1	CoI ₂ (10 mol%), dppe (10 mol%), Mn (1.5 equiv)	68	8
2	CoI ₂ (10 mol%)	49	6
3	ZnI ₂ (10 mol%)	61	7
4	NaI (10 mol%)	64	3
5	LiI (10 mol%)	57	2
6	SmI ₂ (10 mol%)	72	10
7	Bu ₄ NI (10 mol%)	13	1
8	ZnBr ₂ (10 mol%)	0	12

^aNMR yields.

イソオキサゾロンの4位に二つの同じアルケン部位を有するアキラルな基質を用いることで, エナンチオ選択的な変換反応が可能となるかを検討した (Table 3). アキラルなイソオキサゾロン **1i** に対してキラルな二座ホスフィン配位子である(*R,R*)-DIPAMP (**L1**)を用いて反応させたところ, アザ二環式シクロプロパン **2i***を 10% *ee* で得ることができた (entry 1). 続いて様々なキラルホスフィン配位子を検討した結果, (*S,S*)-QuinoxP* (**L3**)及び(*R,R*)-Ph-BPE (**L6**)を用いた場合に 81% *ee* の良いエナンチオ選択性で生成物 **2i***が得られた (entries 2–6). また, 反応温度を 80 °C として反応させたところ, 収率の低下は見られたものの, *ee* は 88%まで向上した (entry 7). さらに, アセトニトリルに対してジオキサンを 1 対 1 の割合で混合した溶媒を用いることで, 95% *ee* まで選択性を向上させることができた (entry 8). したがって, エナンチオ選択的な変換反応において, アセトニトリル/ジオキサンの混合溶媒を最適な溶媒とした.

次に, 基質適用範囲の検討を行った (Table 4). 二つのアリル基を有する基質では生成物 **2j** の収率及び選択性の低い結果となった. R がヘキシル基やフェネチル基を有する基質の場合では, 生成物の収率は低かったものの, それぞれ 91% *ee*, 92% *ee* と高いエナンチオ選択性で生成物が得られたが(**2k*** and **2l***), 基質 **1k** にオレフィン部位が異性化した化合物が少し含まれていたためか, 構造異性体 **2k-b***の生成が確認された(**2k-a***, **2k-b***).

Table 3. Enantioselective transformation of achiral **1i**.^a isolated yield**Table 4.** Substrate scope.Isolated yields and % ee. ^a Constitutional isomers are observed.

4. 研究成果

本研究では、アルケン部位を有するイソオキサゾロンに対してコバルト触媒を用いた分子変換反応に関する研究を行い、アザ二環式シクロプロパンが選択的に得られることを見出した。本反応では 2 価コバルト前駆体として塩化コバルト及びヨウ化コバルトを用いることでアジリジン及びアザ二環式シクロプロパンをそれぞれ選択的に得ることができた。また、二つのメタリル基を有するアキラルなイソオキサゾロンに対して、コバルト触媒及びキラルなホスフィン配位子を用いて反応を行うことで、エナンチオ選択的に二環式アジリジンとアザ二環式シクロプロパンが得られることを見出した。本研究成果は電子移動型反応による有機窒素活性種の新規発生法開発という当初目的を達成しており、今後これらを活かした有機合成法のさらなる進展が見込まれる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Facile Construction of Tetrahydropyrrolizines by Iron-Catalyzed Double Cyclization of Alkene-Tethered Oxime Esters with 1,2-Disubstituted Alkenes	4. 巻 20
2. 論文標題 Takuya Shimbayashi, Daiki Nakamoto, Kazuhiro Okamoto, and Kouichi Ohe	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3044-3048
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b01073	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kazuhiro Okamoto, Tomohiro Oda, Gaku Matsushita, Takuya Shimbayashi, Kohei Sasakura, and Kouichi Ohe	4. 巻 97
2. 論文標題 Palladium-Catalyzed Selective Formation of Substituted Pyrroles from Alkene-tethered Cyclic Oxime Esters	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 218-231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-17-S(T)4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kohei Sasakura, Kazuhiro Okamoto, and Kouichi Ohe	4. 巻 37
2. 論文標題 Incorporation of Monatomic Cations onto an Ir-Ir Bond in a Dimeric Iridium(II) Complex Having a 1,3-Diene-1,4-diyl Backbone	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organometallics	6. 最初と最後の頁 2319-2324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.organomet.8b00299	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takuya Shimbayashi, Gaku Matsushita, Atsushi Nanya, Akira Eguchi, Kazuhiro Okamoto, and Kouichi Ohe	4. 巻 8
2. 論文標題 Divergent Catalytic Approach from Cyclic Oxime Esters to Nitrogen-Containing Heterocycles with Group 9 Metal Catalysts	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 7773-7780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.8b01646	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Naoki Sakata, Kohei Sasakura, Gaku Matsushita, Kazuhiro Okamoto and Kouichi Ohe	4. 巻 19
2. 論文標題 Copper-Catalyzed Regio- and Stereoselective Iodocyanation and Dicyanation of Alkynes with Cyanogen Iodide	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3422-3425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.7b01378	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Marvin Kischewitz, Kazuhiro Okamoto, Christian Mueck-Lichtenfeld, and Armido Studer	4. 巻 355
2. 論文標題 Radical-Polar-Crossover Reactions of Vinyl Boron-Ate Complexes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 936-938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.aal3803	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takuya Shimbayashi, Kazuhiro Okamoto, and Kouichi Ohe	4. 巻 23
2. 論文標題 Generation of Stable Ruthenium(IV)-Ketimido Complexes via Oxidative Addition of Oxime Esters to Ruthenium(II): Reactivity Studies Based on Electronic Properties of the Ru-N Bond	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 16892-16897
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201704102	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kazuhiro Okamoto, Atsushi Nanya, Akira Eguhi, and Kouichi Ohe	4. 巻 57
2. 論文標題 Asymmetric Synthesis of 2H-Azirines with Tetrasubstituted Stereocenters by Enantioselective Ring-Contraction of Isoxazoles	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 1039-1043
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201710920	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takuya Shimbayashi, Kazuhiro Okamoto, and Kouichi Ohe	4. 巻 13
2. 論文標題 Iron-Catalyzed Aminative Cyclization/Intermolecular Homolytic Aromatic Substitution Using Oxime Esters and Simple Arenes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemistry An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 395-399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.201701634	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 岡本 和紘・渡辺 飛路・船坂 怜司・笹倉 康平・末崎 雅大・大江 浩一
2. 発表標題 双性イオン型白金(II)錯体を用いた触媒的
3. 学会等名 第65回有機金属化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuhiro Okamoto
2. 発表標題 Transition Metal-Catalyzed Decarboxylative Reactions of Isoxazol-5(4H)-ones Affording Various Nitrogen-Containing Heterocycles
3. 学会等名 International Symposium on Pure & Applied Chemistry (ISPAC) 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松下岳, 新林卓也, 岡本和紘, 大江浩一
2. 発表標題 Synthesis of Azabicyclic Compounds via Cobalt-Catalyzed N-O Bond Cleavage of N,O-Heterocycles
3. 学会等名 第64回有機金属化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 新林卓也, 岡本和紘, 大江浩一
2. 発表標題 Iron-catalyzed Aminofunctionalization of Unsaturated Carbon-Carbon Bonds Tethered to Oxime Esters
3. 学会等名 第64回有機金属化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中本 大貴・岡本 和紘・大江 浩一
2. 発表標題 有機一電子酸化剤を用いた四級有機ボラートの炭素-炭素結合形成を伴う選択的リガンドカップリング反応
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 EGUCHI, Akira; SASAKI, Masumi; NANYA, Atsushi; OKAMOTO, Kazuhiro; OHE, Koichi
2. 発表標題 Construction of N-Heterocyclic Molecules via Transition Metal-Catalyzed N-O Bond Cleavage of Isoxazoles
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 SHIMBAYASHI, Takuya; OKAMOTO, Kazuhiro; OHE, Kouichi
2. 発表標題 Synthesis of Tetrahydropyrrolizine via Iron-Catalyzed Cycloaddition of Alkene-Tethered Oxime Esters with Michael Acceptors
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松下 岳・新林 卓也・岡本 和紘・大江 浩一
2. 発表標題 コバルト触媒によるN,0-複素環のN-O結合切断をきっかけとするアザ二環式化合物の合成
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡本 和紘・大月 直人・大江 浩一
2. 発表標題 ジシランを用いるアリル及びプロパルギルエーテルへの白金触媒によるシリレン挿入反応
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

大江研究室 http://www.ehcc.kyoto-u.ac.jp/eh31/home/index-j.html 物質エネルギー化学専攻 Facebook
--

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考