

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23350041

研究課題名(和文) 含窒素複素環化合物の新合成手法の開拓

研究課題名(英文) Development of New Synthetic Methods for Nitrogen-containing Compounds

研究代表者

村上 正浩 (Murakami, Masahiro)

京都大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20174279

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,800,000円、(間接経費) 4,440,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、遷移金属が触媒として関与する素過程を含窒素化合物の合成化学に積極的に取り入れて新合成手法を開発した。例えば、不飽和炭化水素に窒素と酸素、炭素、硫黄などを一挙に付加させる手法の開発、反応性アザメタラサイクルの発生の開発とその応用、炭素-水素結合の活性化を鍵過程とする含窒素複素環合成法の開発を行った。これらの新反応によって、天然物や医薬品、機能性材料など、従来法では合成が困難であった有用な含窒素分子の効率的合成が可能になった。

研究成果の概要(英文)：In this project, we have embarked on the development of new synthetic methods for nitrogen-containing compounds by exploiting transition metal catalysis. For example, we have developed (1) methods to incorporate nitrogen and oxygen, carbon, sulfur into unsaturated molecules, (2) new methods to generate reactive metallacycles and their synthetic applications, (3) new methods to synthesize nitrogen heterocycles via cleavage of a carbon-hydrogen bond. These new methods offer efficient ways to nitrogen-containing compounds that are otherwise difficult to access.

研究分野：複合化学

科研費の分科・細目：合成化学

キーワード：有機合成 反応開発 遷移金属触媒 含窒素化合物

### 1. 研究開始当初の背景

我々の現代生活は高度の機能を備えた多様な有機化合物の基盤の上に成り立っている。中でも窒素を含んだ化合物は、医薬品や農薬、色素、有機電子材料など現代社会になくてはならない多くの有用物質の母核をなしており、現代の社会生活における重要性が急速に増大している。一方、その合成化学に目を転じると既存の合成手法の限界や不備が露呈する場合が増えている。従来の有機合成化学は、いわばC、H、Oの3つの元素を中心として発展してきたが、含窒素化合物の合成に対してこれは必ずしも有効ではない。含窒素化合物の合成に関する化学は最近の有機合成化学の急速な進展の外におかれてきた感があり、含窒素化合物の斬新な合成手法の開発が強く望まれている。

### 2. 研究の目的

本研究では、遷移金属が触媒として関与する素過程を含窒素化合物の合成化学に積極的に取り入れて、新合成手法を開拓することを目的とした。これにより、医薬品や高機能性材料など、次世代の有用有機化合物の合成に役立つ革新的な合成手法を提供することを目指した。

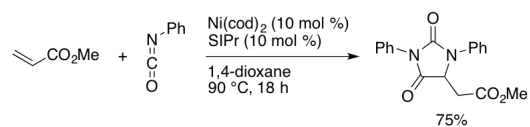
### 3. 研究の方法

本研究課題は「新しい窒素原子付加反応の開発」「反応性アザメタラサイクルの発生」「C-H結合活性化を経る合成法の開発」の3つの主計画からなる。まず、第1の計画では、遷移金属触媒を用いて不飽和炭化水素に窒素と酸素、炭素、硫黄を一挙に付加させる手法を開発する。遷移金属や配位子の徹底的なスクリーニングによってどれだけ実用的で高活性な触媒を得られるかが重要なポイントとなる。第2の計画では、これまでにない反応性アザメタラサイクルを発生させ、その不飽和有機化合物との反応性について検討する。これによってアザメタラサイクルの反応性プラットフォームとしての可能性を探り、多様性指向型の合成法として確立する。第3の計画では、C-H結合の活性化を鍵過程とする含窒素複素環合成法を開発する。さらに、上記の新反応を、天然物や医薬品、機能性材料など、従来法では合成が困難であった標的分子の合成に応用することで、それらの有用性を実証する。

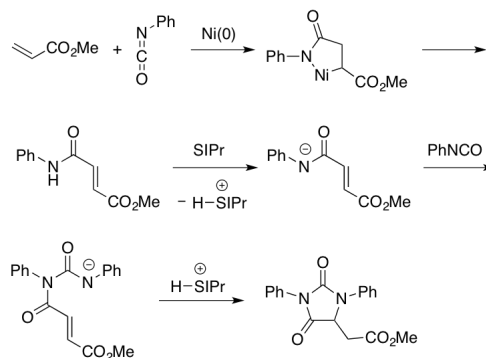
### 4. 研究成果

(1) ニッケル/NHC共触媒によるアクリル酸エステルとイソシアナートの付加環化反応

ニッケル(0)およびNHC触媒の存在下で、アクリル酸エステルとイソシアナートの1,4-ジオキサン溶液を加熱したところ、ヒダントインが生成した。

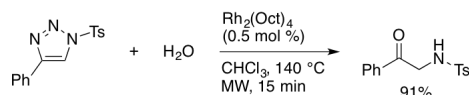


この反応では、まず、アクリル酸エステルとイソシアナートがニッケル上で酸化的環化反応を起こし、ニッケラサイクルが生成する。続いてβ水素脱離、還元的脱離を経てフル酸アミドとなる。続いてNHC触媒によってアミドが脱プロトン化された後、もう一分子のイソシアナートに付加する。生じたアミドのアニオンが、分子内の電子不足アルケンに共役付加した後、プロトン化されて、ヒダントインを与えたものと考えられる。

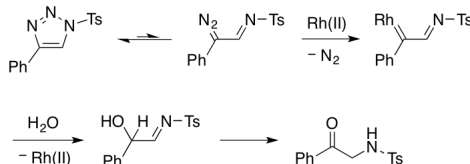


### (2) N-スルホニル-1,2,3-トリアゾールの脱窒素水和反応

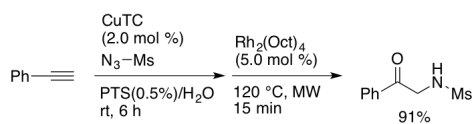
ロジウム(II)触媒の存在下で、N-スルホニル-1,2,3-トリアゾールを、10等量の水を含むクロロホルム溶液中で加熱したところ、α-アミノケトンが生成した。



この反応では、N-スルホニル-1,2,3-トリアゾールの環鎖互変異性によって生じるα-ジアゾイミンとロジウム錯体が反応して脱窒素し、ロジウムカルベン錯体が発生する。この求電子的なカルベン炭素に水が付加した後、プロトンの移動によってアミノケトンが生成したものと考えられる。

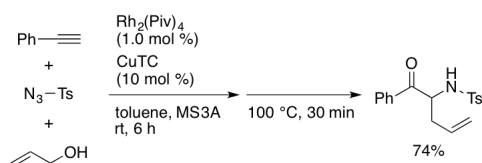


この反応を応用することで、末端アルキンからワンポットでα-アミノケトンを合成できた。即ち、末端アルキンとN-スルホニルアジドを銅触媒の存在下で反応させ、系中でN-スルホニル-1,2,3-トリアゾールを生成させた後、水とロジウム触媒を作用させることでα-アミノケトンが生成した。この分子変換は形式的にアルキンにアミノ基とヒドロキシ基を一挙に導入する反応である。

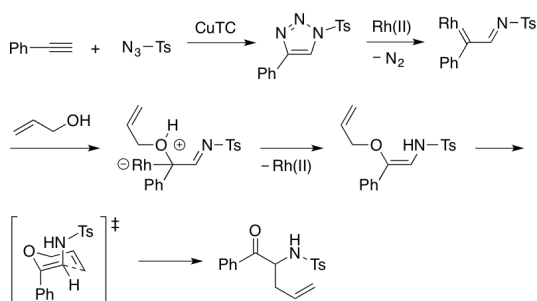


### (3) 末端アルキンへの炭素、窒素、酸素の導入反応

ロジウム(II)および銅(I)触媒の存在下で、末端アルキン、*N*-スルホニルアジド、アリルアルコールのトルエン溶液を室温で攪拌した後、100 °C で加熱したところ、*p*-アリル-*p*-アミノケトンが生成した。この分子変換は形式的にアルキンに炭素、窒素、酸素を一挙に導入する反応である。

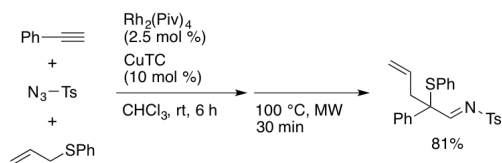


この反応では、アルキンとアジドの[2+3]付加環化反応によって生じた *N*-スルホニル-1,2,3-トリアゾールが、ロジウム触媒の作用によって脱窒素して、ロジウムカルベン中間体が生じる。カルベン炭素にアリルアルコールが付加してプロトンが移動し、アリルビニルエーテルが生じた後、クライゼン転位によってアミノケトンを与える。



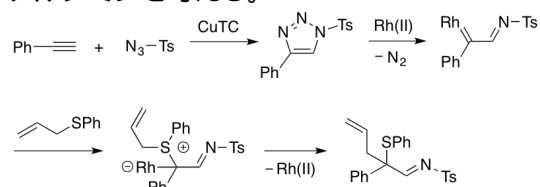
### (4) 末端アルキンへの炭素、窒素、硫黄の導入反応

ロジウム(II)および銅(I)触媒の存在下で、末端アルキン、*N*-スルホニルアジド、アリルスルフィドのクロロホルム溶液を室温で攪拌した後、100 °C で加熱したところ、*p*-アリル-*p*-フェニルチオアルジミンが生成した。この分子変換は形式的にアルキンに炭素、窒素、硫黄を一挙に導入する反応である。



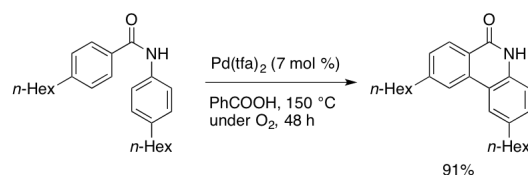
この反応では、アルキンとアジドの[2+3]付加環化反応によって生じた *N*-スルホニル-1,2,3-トリアゾールが、ロジウム触媒の作用によって脱窒素して、ロジウムカルベン中間体が生じる。カルベン炭素にアリルスルフィド

ドが付加して生じたイリドが[2,3]-シグマトロピー転位して *p*-アリル-*p*-フェニルチオアルジミンを与える。

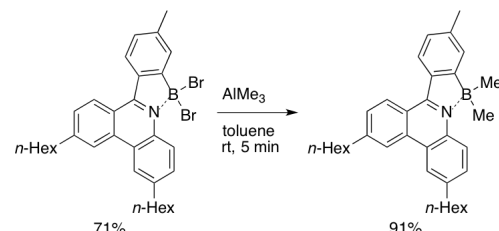
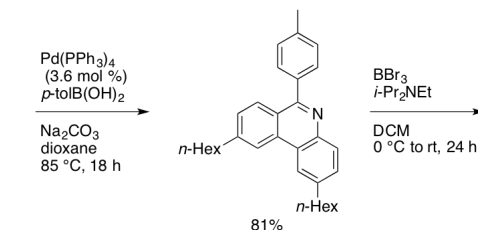
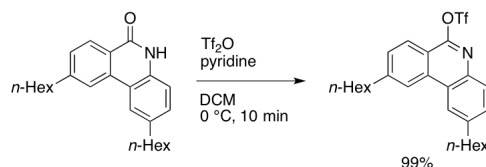


### (5) ベンズアニリドの触媒的環化によるフェナントリジノンの合成法開発

ベンズアニリドを、触媒量の酢酸パラジウムの存在下、酸素雰囲気のもと、安息香酸を溶媒として 120 °C で加熱攪拌したところ、脱水素環化反応が進行してフェナントリジノンが生成した。

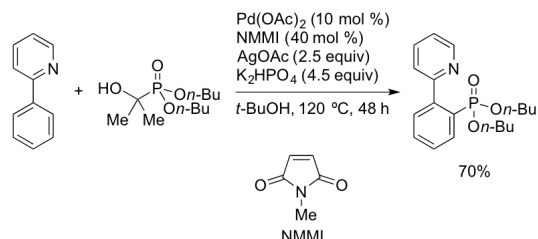


このフェナントリジノンに無水トリフルオロスルホン酸とピリジンとを作用させ、トリフラートとした。このトリフラートとエチニル(トリフェニル)ボラートをパラジウム触媒の存在下でトリルボロン酸と反応させ、ホウ素化することでフェナントリジンを含む  $\pi$  共役系のホウ素錯体が生成した。この化合物は、カラムクロマトグラフィーで単離できるほど安定であった。CV 測定を行ったところ、可逆的な還元波が観測され、その還元電位は-1.7V であった。このことからこれらの化合物は比較的高い電子受容性を有していることが明らかとなった。

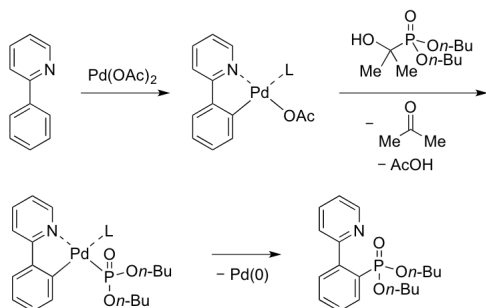


### (6) パラジウム触媒によるピリジンを配向基とする位置選択的 C-H ホスホン化反応

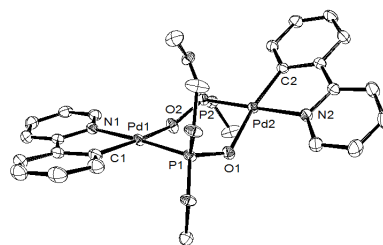
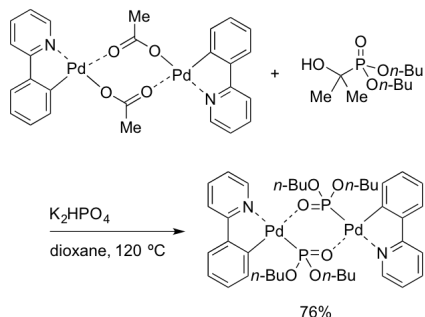
パラジウム触媒および *N*-メチルマレイミドの存在下で、2-フェニルピリジンと1-ヒドロキシ-1-メチルエチルリン酸ジブチル、酢酸銀(I)、リン酸水素ジカリウムを含む *t*-BuOH 溶液を 120 °C で加熱撹拌したところ、2-(2-ピリジル)フェニルリン酸ジブチルが生成した。



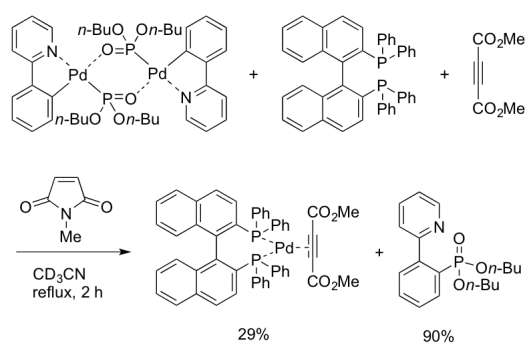
この反応はまず始めに2-フェニルピリジンのシクロパラデーションによってパラダサイクルが生成する。続いてリン酸エステルからアセトンが脱離してパラジウム上の酢酸アニオンと配位子交換し、パラジウムホスホン酸エステル錯体が生成する。ここから還元的脱離して生成物に至ったものと考えられる。



続いて2-フェニルピリジンと酢酸パラジウムから文献に従って合成したアザパラダサイクルと H-ホスホン酸エステルをリン酸カリウムとともに反応させたところ、酢酸アニオンとホスホン酸の交換反応が進行して、ホスホン酸配位子を持つアザパラダサイクルが生成した。X 線結晶構造解析の結果、この錯体はホスホン酸で橋掛けされた二量体構造であり、炭素配位子のトランス位に酸素が、窒素配位子のトランスにリンが配位子していることがわかった。



この錯体はアセトニトリル中で還流しても全く還元的脱離を起こさなかったが、電子不足アルケンおよびアルキンを追加すると速やかに還元的脱離した。例えば、アセチレンジカルボン酸エステルおよび BINAP を共存させて加熱すると、アリールホスホン酸とパラジウム 0 価錯体が生成した。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 18 件)

- Synthesis of  $\alpha$ -Amino Ketones from Terminal Alkynes via Rhodium-Catalyzed Denitrogenative Hydration of *N*-Sulfonyl-1,2,3-triazoles  
 Tomoya Miura, Tsuneaki Biyajima, Tetsuji Fujii, and Masahiro Murakami  
*J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 194-196 (査読有)  
 DOI: 10.1021/ja2104203
- Synthesis of Enaminones by Rhodium-Catalyzed Denitrogenative Rearrangement of 1-(*N*-Sulfonyl-1,2,3-triazole-4-yl)alkanols  
 Tomoya Miura, Yuuta Funakoshi, Masao Morimoto, Tsuneaki Biyajima, and Masahiro Murakami  
*J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 17440-17443 (査読有)  
 DOI: 10.1021/ja308285r
- Rhodium-Catalyzed Ring Opening of Benzocyclobutenols with Site-Selectivity Complementary to Thermal Ring Opening  
 Naoki Ishida, Shota Sawano, Yusuke Masuda, and Masahiro Murakami  
*J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*,

- 17502-17504 (査読有)  
DOI: 10.1021/ja309013a
4. Solar-Driven Incorporation of Carbon Dioxide into  $\alpha$ -Amino Ketones  
Naoki Ishida, Yasuhiro Shimamoto, and Masahiro Murakami  
*Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 11750-11752 (査読有)  
DOI: 10.1002/anie.201206166
5. One-Pot Procedure for the Introduction of Three Different Bonds onto Terminal Alkynes through *N*-Sulfonyl-1,2,3-Triazole Intermediates  
Tomoya Miura, Takamasa Tanaka, Tsuneaki Biyajima, Akira Yada, and Masahiro Murakami  
*Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, *52*, 3883-3886 (査読有)  
DOI: 10.1002/anie.201209603
6. Enantioselective Synthesis of *anti*-Homoallylic Alcohols from Terminal Alkynes and Aldehydes Based on Concomitant Use of Cationic Iridium Complex/Chiral Phosphoric Acid  
Tomoya Miura, Yui Nishida, Masao Morimoto, and Masahiro Murakami  
*J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 11497-11500 (査読有)  
DOI: 10.1021/ja405790t
7. Pyridine-Directed Palladium-Catalyzed Phosphonation of C(sp<sup>2</sup>)-H Bonds  
Changkun Li, Takaaki Yano, Naoki Ishida, and Masahiro Murakami  
*Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, *52*, 9801-9804 (査読有)  
DOI: 10.1002/anie.201305202
8. Stereoselective Synthesis of 2,3-Dihydropyrroles from Terminal Alkynes, Azides, and  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes via *N*-Sulfonyl-1,2,3-triazoles  
Tomoya Miura, Takamasa Tanaka, Kentaro Hiraga, Scott G. Stewart, and Masahiro Murakami  
*J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 13652-13655 (査読有)  
DOI: 10.1021/ja407166r
9. 1,5-Rhodium Shift in Rearrangement of *N*-Arenesulfonylazetid-3-ols into Benzosultams  
Naoki Ishida, Yasuhiro Shimamoto, Takaaki Yano, and Masahiro Murakami  
*J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 19103-19106 (査読有)  
DOI: 10.1021/ja410910s
10. Intramolecular Dearomatizing [3+2] Annulation of  $\alpha$ -Imino Carbenoids with Aryl Rings Furnishing 3,4-Fused Indole Skeletons  
Tomoya Miura, Yuuta Funakoshi, and Masahiro Murakami

*J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 2272-2275  
(査読有)  
DOI: 10.1021/ja412663a

〔学会発表〕(計 11 件)

1. Masahiro Murakami, Construction of Carbon Frameworks through Cleavage of Carbon-Carbon Single Bonds, 10<sup>th</sup> International Symposium on Organic Reaction (ISOR10), 2011.11.23, Keio University
2. Naoki Ishida, Formal  $\sigma$ -bond Metathesis between C-C Bonds and Organosilicons Catalyzed by Palladium, International Symposium on Olefin Metathesis and Related Chemistry (ISOM2013), 2013.7.16, Todaiji-temple Lecture Hall Nara
3. Masahiro Murakami, Multi-Functionalization of Terminal Alkynes, Catalysis and Fine Chemicals 2013 (C&FC 2013), 2013.12.3, Renmin University of China

〔図書〕(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)研究代表者

村上 正浩 (MURAKAMI, Masahiro)

京都大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：20174279