

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K14927

研究課題名(和文) 有機反応における非炭素カチオンへの隣接基関与の存在と一般性

研究課題名(英文) Generalization of neighboring group participation onto non-carbon cation

研究代表者

大和田 智彦 (Ohwada, Tomohiko)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・教授

研究者番号：20177025

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：有機化学反応において、反応中心の近傍にある置換基が一過的な結合を形成して、生成物の構造や立体化学を変更もしくは選択することがあり、隣接基関与と呼ばれている。過去50年にわたりそのような例が集積されてきたが、大部分は、反応中心が炭素カチオンの場合に限られ、他の原子のカチオン中心への隣接基の関与の有無は報告されることがなかった。本研究では炭素カチオン以外の窒素カチオンでも隣接基関与が起きうることを、また隣接基関与が複数の置換基によって協同的に起きることを示した。このような反応性の変更は物質創製として新たな変換反応としても活用できる。窒素-ヘテロ原子結合の存在が一般化できた。

研究成果の概要(英文)：Neighboring group participation is defined as the action of a substituent to stabilize a transition state or intermediate by forming a bond or partial bond to the reaction center. In addition to the primary interaction with the nearest neighboring group, secondary interactions involving another neighboring group(s) could also occur in principle. We revisited this issue by showing the influence of secondary interactions on the stability and reactivity of the putative iminylium cation intermediates, formed by N-O bond cleavage of 1-tetralone oxime systems. Direct observation of the peri-bromo-iminylium intermediate in solution supported the involvement of iminylium cations and the stabilizing effect of secondary interactions arising from a distal tandem substituent.

研究分野：有機化学

キーワード：隣接基関与 窒素カチオン 転位反応

1. 研究開始当初の背景

有機化学反応における隣接基相互作用、すなわち隣接基関与は普遍性の高い概念であると考えられてきた。ハロゲン原子が関与する最初の隣接基関与の例は、オレフィンへの Br_2 の求電子付加の際生成するハロニウムイオンである。電子の不足したプラスの電荷を持つ炭素原子(炭素カチオン)が、隣接する臭素と一時的な結合 ($\text{C}\cdots\text{Br}$ 結合) を形成し安定化する。ハロニウムイオンは約 75 年前に Roberts、Kimball らによって提唱され (*J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 947.)、その構造が 30 年後に Brown らによって X 線結晶構造解析によって確認された (*J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4504.)。この隣接基関与の現象は炭素以外のプラスの電荷を持つ原子、例えば窒素カチオンなどのカチオンにも存在すると考えられ、有機化学において隣接基関与の概念の普遍性の高さは疑いのないものとして受け入れられてきたが、意外なことに現在に至るまで炭素カチオン以外においてハロゲン原子の隣接基関与の存在や関与の明確な証拠は一切示されていなかった。

2. 研究の目的

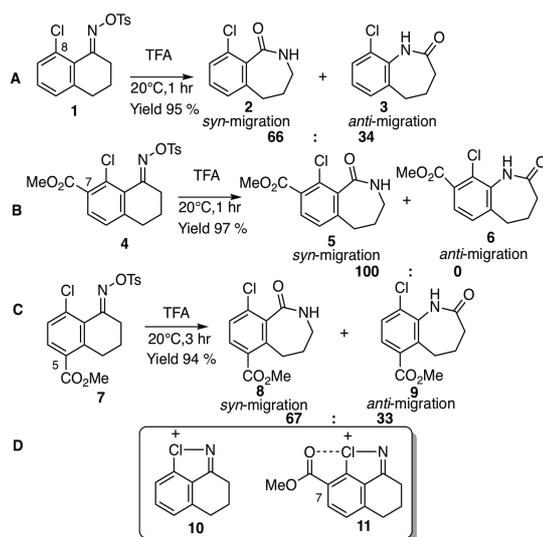
本研究では、ブレンステッド酸を用いるベックマン転位反応条件下でオキシムの新規な転位反応を発見し、ハロゲン原子が炭素原子以外の電子欠乏性の原子との間で結合を生成し新しい隣接基相互作用を起こすことを提案した。すなわち、近傍に位置するハロゲン原子と窒素カチオンの間に新しいハロゲン-窒素結合が存在する可能性を提唱した。窒素カチオンと隣接する原子および原子団との相互作用(新化学結合)の実証と一般性、期待される新転位反応の応用性のポテンシャルを調査するのが本研究の目的である。

3. 研究の方法

本研究では、テトラロンを基本構造として用い、ベンゼン環への置換基導入法の新たな合成法の開拓を同時に進め、隣接基関与を研究するための基質合成の方法論を確立する。合成した様々な基質について酸中での反応生成物の構造決定、反応速度の測定、中間体の NMR 観測、DFT 計算を用いるエネルギー・構造解析を行った。

4. 研究成果

本研究では、空間的に近傍にあるオキシム窒素原子 (sp^2 混成型) とハロゲン原子の一過的な結合形成が引き続く新しい結合転位反応を起こすことを発見した。この新しい転位反応(以下 *syn* 転位またはアルキル転位と呼ぶ)は、従来のオキシムの転位反応である、ベックマン転位反応(以下 *anti* 転位またはベンゼン転位と呼ぶ)と競合する。図 A に示す化合物 1 は、テトラロンオキシムの OTs 体であり、ペリ位にクロル基を持つ基質であるが、トリフルオロ酢酸の酸性溶液に加



えると、2 つの転位化合物 2 および 3 を与えた。3 は従来のベックマン転位生成物で *anti* 転位体であるのに対して、2 は新しい転位反応の生成物であり *syn* 転位生成物である。*syn* 転位と *anti* 転位の割合は 66:34 で *syn* 転位は優勢であるが、圧倒的な選択性ではない。この *syn* 転位は、D に示す 10 のように $\text{N}(\text{sp}^2)$ カチオンとペリ位クロロ原子との間の一過的な結合形成を中間体として起こり、この一過的な $\text{N}\cdots\text{Cl}$ 結合とアンチペリプラナーな結合が N 上に転位して(アルキル転位) *syn* 転位生成物 2 を与えたと提案した(発表論文 1)。これは、窒素カチオンに対するペリ位クロロ基の隣接基関与であると考えられる。テトラロンオキシムにおける隣接基関与で生じた 10 のようなオニウムカチオンは、別の並列するヘテロ原子の孤立電子対と相互作用することも可能であり、そのような隣接基の二次的な相互作用が立体選択性(転位の位置選択性)に影響を及ぼす可能性があることが想像できる。そのような現象を観測した例は私達の調べた限りでは報告されていない。今回テトラロン誘導体を用いて、並列した隣接基が窒素カチオンと相互作用して、反応経路にどのような影響を与えるか調査した。

結果的に 7 位の置換基の存在は骨格転位の位置選択性に大きな効果を及ぼすことが判明した。すなわち、図 B に示すようにペリ位にクロル基をもち、さらに隣の 7 位のエステル基を持つ 4 は *anti* 転位体 6 を生じることなく *syn* 転位生成物 5 のみを位置選択的に生じた(5:6=100:0)。この結果は、*syn* 転位と *anti* 転位が混在した 1 (図 A) の場合と対照的である。反応中心の N 原子からさらに遠隔の 7 位のエステル基が転位の位置選択性を変更したと言える。一方、基質 4 の 7 位のエステル基を 5 位に移動した基質 7 (図 C) は、*anti* 転位生成物 9 が混在した。*syn* 転位と *anti* 転位の生成比(8:9=67:33)は 7 位無置換体である 1 と同程度(2:3=66:34)であることから(図 C)、ペリ位クロル基に加えて 7 位のエステル基が転位の選択性に関与してい

る事がさらに支持された。すなわち、**11** (図 **D**) の様な3つのヘテロ原子間の相互作用が *syn*-転位中間体を安定化していると考えている。

一方、反応速度の加速も見られ、中間体構造の安定化とともに活性化エネルギーの低下が推定できる。7位置換基としてエステル基以外にもニトロ基でも高い *syn* 転位選択性が見られた。またペリ位の原子を塩素原子から臭素原子に変更しても完全な *syn* 転位選択性が観測され、連続する並列した置換基の隣接基関与の効果には一般性を有することが示唆される(発表文献2)。ペリ位が臭素原子の場合、7位にエステル基がある場合 **11** に類似した中間体が低温 NMR で観測でき、昇温すると転位先生物が見られることから、観測できた中間体が転位の中間体である事が判明した。さらに DFT 計算による反応座標解析や Atoms-in-molecule(AIM)理論による解析から、**11** (図 **D**) の様な3つのヘテロ原子間の相互作用が存在し、それらの結合は共有結合性はなく、むしろ静電引力であることを解明した。

本研究による、隣接基の連続的な相互作用(タンデム型配置)が可能であることを示した。さらに、一般性を追求する必要があると結論する。

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)

1. Stereochemical Evidence for Stabilization of a Nitrogen Cation by Neighboring Chlorine or Bromine

Tomohiko Ohwada, Norihiko Tani, Yuko Sakamaki, Yoji Kabasawa, Yuko Otani, Masatoshi Kawahata, Kentaro Yamaguchi
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., **2013**, 110, 4206-4211.

2. Revisiting Secondary Interactions in Neighboring Group Participation, Exemplified by Reactivity Changes of Iminylium Intermediates
Yingtang Ning, Tomoya Fukuda, Hirotaka Ikeda, Yuko Otani, Masatoshi Kawahata, Kentaro Yamaguchi, Tomohiko Ohwada
Organic & Biomolecular Chemistry, **2017**, 15, 1381 - 1392.

3. Base-Induced Transformation of 2-Acyl-3-alkyl-2*H*-azirines to Oxazoles: Involvement of Deprotonation-Initiated Pathways
Yingtang Ning, Yuko Otani, Tomohiko Ohwada
J. Org. Chem., **2017**, Article ASAP, DOI: 10.1021/acs.joc.7b00904, Publication Date (Web): May 23, 2017

[学会発表] (計 7件)

1) 日本薬学会第137年会(仙台国際センター・東北大学川内地区 仙台) 2017年3月27日一般口頭発表 27T-am07

塩基性条件下での2*H*-azirineのイソオキサゾールへの変換: 脱プロトン化経路の関与
○寧 桜唐, 尾谷 優子, 大和田 智彦 (東大院薬)

2) 第42回反応と合成の進歩シンポジウム(静岡市清水文化会館マリナート 静岡)

2016年11月8日 口頭発表 20-12
並列した隣接基の窒素カチオンへの関与
○大和田智彦, 寧桜唐, 福田朋也, 尾谷優子, 池田博隆, 川幡正俊, 山口健太郎(東大院薬, 徳島文理大香川薬)

3) 第27回基礎有機化学討論会(広島国際会議場 広島市・広島県) 2016年9月3日 口頭発表 3C12

3原子相互作用による窒素カチオンの安定化

○寧桜唐, 福田朋也, 尾谷優子, 池田博隆, 川幡正俊, 山口健太郎, 大和田智彦(東大院薬, 徳島文理大香川薬)

4) 日本薬学会第136年会, 横浜, 2016年3月28日 一般口頭発表 28U-am05S

sp²-窒素上での求核置換反応による複素環構築反応の研究

○寧 桜唐, 福田 朋也, 尾谷 優子, 川幡正俊, 山口 健太郎, 大和田智彦 (東大院薬, 徳島文理大香川薬)

5) 日本薬学会第136年会, 横浜, 2016年3月29日 一般口頭発表 29N-pm15S

ペリ位置換基—イミノカチオン結合形成における構造要求性の検討

○福田 朋也, 寧 桜唐, 尾谷 優子, 川幡正俊, 山口 健太郎, 大和田智彦 (東大院薬, 徳島文理香川薬)

6) 第46回 反応と合成の進歩シンポジウム(近畿大学・11月ホール 大阪) 2015年10月27日 ポスター発表 1P-27S

オキシム転位選択性の制御: オキシム窒素カチオンの安定化へのヘテロ原子の関与

○寧桜唐, 福田朋也, 尾谷優子, 川幡正俊, 山口健太郎, 大和田智彦 (東大院薬, 徳島文理大香川薬)

7) 第26回基礎有機化学討論会(愛媛大学・松山 愛媛県) 2015年9月24日 口頭発表 1C04

オキシム窒素上の新しい結合形成反応: 隣接基関与によるイミノカチオンの関与

○福田朋也・寧 桜唐・尾谷優子・大和田智彦

彦・川幡正俊・山口健太郎（東大院薬・徳島
文理大・香川大薬）

山口健太郎（YAMAGUCHI, Kentaro）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

（日本語）

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~yakka/>

（English）

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~yakka/english/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大和田智彦（OHWADA, Tomohiko）
東京大学・大学院薬学系研究科・教授
研究者番号：20177025

(2) 研究分担者

なし（ ）

研究者番号：

(3) 連携研究者

なし（ ）

研究者番号：

(4) 研究協力者

寧桜唐（NING, Yingtang）
福田朋也（FUKUDA, Tomoya）
尾谷優子（OTANI, Yuko）
池田博隆（IKEDA, Hirotaka）
川幡正俊（KAWAHATA, Masatoshi）