

平成22年4月30日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2009

課題番号：20613010

研究課題名（和文）ユビキタス金属触媒を用いる新規な複素環合成法の開発

研究課題名（英文）New synthetic methodology of heterocycles based on ubiquitous metal catalysts

研究代表者

高木 謙 (TAKAKI KEN)

広島大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：80116615

研究成果の概要（和文）：ユビキタス金属である鉄やビスマスは $\pi$ 酸と $\sigma$ 酸の両方の特性を合わせ持つボーダーライン触媒として働くことを見出した。この機能を活用して、3-アルキニルエステルの分子内カルボ-オキシカルボニル化反応、2-プロピニルアミンと1,3-ジケトン为原料とするピロール環合成、アルケニル-*N,O*-アセタールの環化反応、1,6-エンインのアルキニルシクロプロパン化反応、アルキンの分子内ヒドロアリール化反応等に成功し、様々な複素環化合物の新規で効率的な合成法を開発した。

研究成果の概要（英文）：Ubiquitous metals like iron and bismuth have been found to act as very reactive borderline catalysts due to their  $\pi$ - and  $\sigma$ -acidities. Based on these characteristics, intramolecular carbo-oxycarbonylation of 3-alkynyl esters, pyrrole synthesis from 2-propynylamines and 1,3-diketones, cyclization of alkenyl *N,O*-acetals, alkynylcyclopropanation of 1,6-enynes, and intramolecular hydroarylation of alkynes have been succeeded very effectively under mild conditions, which provide new synthetic methods for many useful heterocycles.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：元素戦略

キーワード：ユビキタス金属、触媒、複素環

## 1. 研究開始当初の背景

複素環の代表的化合物であるピロリジンやピペリジンは医薬、農薬などの基本骨格として高い需要があり、様々な合成法が知られている。その中では廃棄物を生じないアミノア

ルキン、アルケンの触媒的分子内環化反応（ヒドロアミノ化反応）が最も有望視され、これを実現する様々な金属触媒が開発されている。これらの触媒を分類すると、アミンを活性化する触媒として、アミド活性種を経

る Li, Ca, La, イミド中間体を経る Ti, Zr, Th, アミンへの酸化的付加をする Rh, Ir などがあり、逆にオレフィンを活性化する触媒として Pt, Au, Hg などが報告されている。しかし、いずれの金属触媒反応においても、酸素や湿気の完全除去、高温反応、副反応の併発、官能基多様性の欠如等の大きな欠点がある。

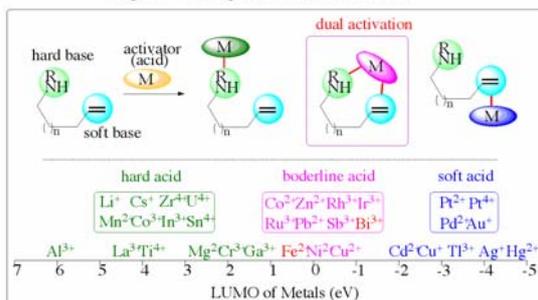
## 2. 研究の目的

本研究の目的は複素環合成に最も有効であると期待されている分子内環化反応を画期的に改善できる触媒を発見することである。すなわち、従来法で使用されている希少で高価な貴金属や毒性の高い金属に代えて、安全・安価で豊富に存在するユビキタス金属触媒を開発する。さらに言えば、単なる代替触媒の開発にとどまるのではなく、その作用機構を検討することにより、従来とは異なる新しい反応活性化の概念を発見すること、及びそれを形式の異なる反応にも適用して、その有効性を実証することも、研究目的に含まれている。

## 3. 研究の方法

上述の目的を達成するために、Dual activation のコンセプトを着想した (Fig 1)。すなわち、表 1 に示す従来の金属触媒はハードな金属の  $\sigma$ -酸性を利用してアミン部位を活性化するか、あるいはソフトな金属の  $\pi$ -酸性によるオレフィン部位の活性化によってヒドロアミノ化反応を行っている。もしハードとソフトの中間にあるボーダーライン金属を使用すれば、両者の活性化を同時に行い (Dual activation)、効率的に反応が進行すると考えた。ボーダーライン金属の中でも、報告例は殆どないが、安全・安価なユビキタス金属である鉄とビスマス触媒を選び、様々な反応を検討した。

Fig 1. Concept of Dual Activation



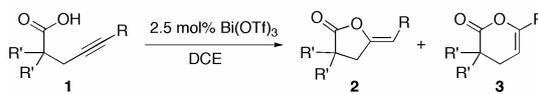
## 4. 研究成果

### (1) ビスマス触媒による 3-アルキニルカルボン酸およびエステル分子内環化反応

3-アルキニルカルボン酸は  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  触媒により容易に分子内環化してピラノン誘導体 **3** を主生成物として与える (Table 1)。なお、

末端アルキンの基質 ( $\text{R}=\text{H}$ ) の場合には、フラノン **2** のみが選択的に生成する。

Table 1. Bismuth-catalyzed hydro-oxy-carbonylation of alkynylcarboxylic acids



Entry	Alkynyl carboxylic acid <b>1</b>		Temp. $^{\circ}\text{C}$	Time /h	Total yield /%	Ratio (2/3)
	R	R'				
1	Ph	Ph	<b>1e</b>	80	3.0	95 (28 / 72)
2	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>1f</b>	rt	1.5	54 (0 / 100)
3	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>1g</b>	80	3.0	73 (0 / 100)
4	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>1h</b>	80	0.5	83 (0 / 100)
5	Ph	Me	<b>1i</b>	80	0.5	92 <sup>b</sup> (12 / 88)
6	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>1j</b>	rt	0.5	100 <sup>b</sup> (0 / 100)
7	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>1k</b>	rt	8.0	93 <sup>b</sup> (0 / 100)
8	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>1l</b>	80	0.5	98 <sup>b</sup> (6 / 94)
9	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>1m</b>	80	1.5	99 <sup>b</sup> (24 / 76)

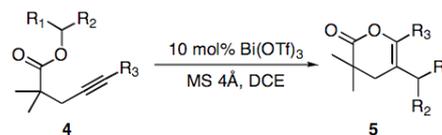
<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR.

Table 2. Optimization of conditions in carbo-oxy-carbonylation of alkynyl ester **4a** in the presence of various catalysts and MS 4A<sup>a</sup>

Entry	Catalyst (mol%)	MS 4A (mg)	Time (h)	Yield of <b>5a</b> (%) <sup>d</sup>	Conv. of <b>4a</b> (%) <sup>d</sup>
1	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (2.5)	100	6	69	100
2	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (10.0)	100	3	62 (60)	100
3	none	none	10	n.r.	—
4	none	100	10	n.r.	—
5	$\text{Fe}(\text{OTf})_2$ (10.0)	100	7	50	100
6	$\text{Fe}(\text{OTf})_3$ (10.0)	100	7	55	100
7	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (10.0)	100	7	51	100
8	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (10.0)	100	7	45	100
9	$\text{Ni}(\text{OTf})_2$ (10.0)	100	7	40	98
10	$\text{PdCl}_2$ (10.0)	100	24	20	21
11	$\text{PtCl}_2$ (10.0)	100	24	24	25
12	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (10.0)	100	7	trace	100
13	TfOH	100	7	trace	100

<sup>a</sup> **4a** (50 mg, 0.16 mmol) was used at room temperature in DCE (0.1 M). <sup>d</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR, with mesitylene as an internal standard. Value in parenthesis indicates isolated yield.

Table 3. Bismuth-catalyzed carbo-oxy-carbonylation of various alkynyl esters **4**<sup>a</sup>



Entry	Alkynyl esters <b>4</b>			Temp. ( $^{\circ}\text{C}$ )	Time (h)	Yield <b>5</b> (%) <sup>d</sup>
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>			
1	<b>4a</b>	Ph	Me	Ph	rt	3 60
2	<b>4a</b>	Ph	Me	Ph	0	44 81
3	<b>4b</b>	Ph	Et	Ph	rt	5 45
4	<b>4c</b>	4-ClPh	Me	Ph	rt	7 70
5	<b>4d</b>	4-MePh	Me	Ph	-15	19 67
6	<b>4e</b>	4-MeOPh	Me	Ph	rt	1 37
7	<b>4f</b>	Ph	Ph	Ph	rt	7 87
8	<b>4g</b>	4-ClPh	4-ClPh	Ph	rt	3 92
9	<b>4h</b>	4-MePh	4-MePh	Ph	0	2 69
10	<b>4i</b>	4-MeOPh	4-MeOPh	Ph	0	2 34
11	<b>4j</b>	Ph	2-naphthyl	Ph	rt	1 58
12	<b>4k</b>	Ph	cyclopropyl	Ph	0	7 45
13	<b>4l</b>	Ph	C≡C <sup>t</sup> Bu	Ph	rt	2 78
14	<b>4m</b>	Ph	4-BrPh	Ph	rt	2 83
15	<b>4n</b>	Ph	Ph	4-MeOPh	rt	1 93
16	<b>4o</b>	Ph	Ph	4-MePh	rt	2 95
17	<b>4p</b>	Ph	Ph	3-MePh	rt	1 98

<sup>a</sup> Conditions: **4** (0.16 mmol), MS 4 A (100 mg),  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  (10 mol%), DCE (0.1 M). <sup>d</sup> Isolated yield. <sup>e</sup> Carried out in  $\text{MeNO}_2$  solvent.

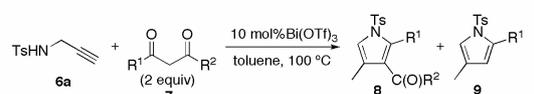
この分子内環化反応をカルボン酸からエステルに拡張するために、様々な金属触媒を探索した (Table 2)。驚くことに、エステル **4a** のカルボキシル基の環化のみでなく、アルキル基も同時に移動した生成物 **5a** が得られた。この新反応はボーダーライン触媒 (Bi, Fe,

Cu, Ni) では進行するが、プロトン酸や Sc, Pd, Pt は殆ど活性を示さない。代表的反応例を Table 3 に示す。

### (2) ビスマス触媒による 2-プロピニルアミンと 1,3-ジケトンまたはβ-ケトエステルからのピロール環の新規合成

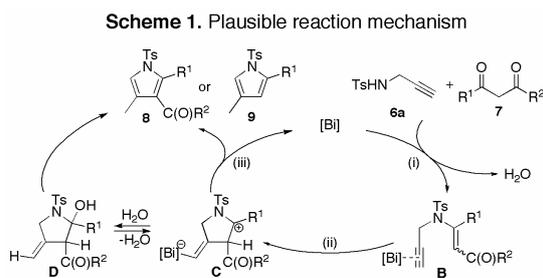
様々な置換基を有するピロール環を容易に入手可能な原料より直接合成するルートの開発が求められている。そこでプロピニルアミンと 1,3-ジカルボニル化合物との縮合、環化反応を one-pot で連続的に実施できる触媒を探索した。その結果、ビスマス触媒が非常に高い活性を示すことを見出した (Table 4)。この反応の機構は Scheme 1 のように考えられるが、鍵は Bi 触媒による 3-アザ-1,5-エンイン B の環化反応である。

**Table 4.** Direct synthesis of pyrroles **8** and **9** from the reaction of propargyl amine **6a** and various diketones and β-keto esters **7**



Entry	Ketone <b>7</b>		Time /h	Total yield ( <b>8/9</b> ) /% <sup>a</sup>
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>		
1	<b>3a</b>	Me	9	74 (36/64)
2	<b>3b</b>	Ph	6	64 (42/58)
3	<b>3c</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6	57 (45/55)
4	<b>3d</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	8	67 (54/46)
5	<b>3e</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6	58 (81/19)
6	<b>3f</b>	Me	6	55 (100/0)
7	<b>3g</b>	Ph	12	41 (100/0)
8	<b>3h</b>	Ph	10	55 (100/0)
9	<b>3i</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6	34 (100/0)
10	<b>3j</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	12	54 (100/0)
11	<b>3k</b>	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	12	36 (100/0)

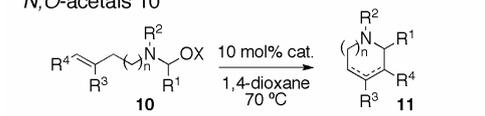
<sup>a</sup> Isolated yield.



### (3) 鉄触媒によるアルケニル-N,O-アセタールの環化反応

含窒素複素環の有用な合成法の一つに、イミニウムカチオンを鍵中間体として発生させ、これに内部オレフィンを反応させる方法が知られている。しかし、いずれも当量以上のルイス酸が必要であり、触媒反応は無い。本研究では、ボーダーライン触媒の dual activation を利用し、触媒反応を達成した (Table 5)。

**Table 5.** Bismuth-catalyzed cyclization of N,O-acetals **10**

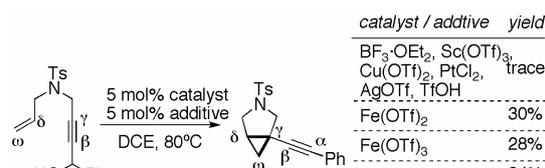


Entry	Substrate	Time /h	Product	Yield /% <sup>a</sup>
1 <sup>b</sup>	<b>10a</b>	2	<b>11a</b>	94
2 <sup>b</sup>	<b>10b</b>	1	<b>11b</b>	94
3 <sup>b</sup>	<b>10c</b>	1	<b>11c</b>	97
4 <sup>c</sup>	<b>10d</b>	6	<b>11d</b>	84
5 <sup>b</sup>	<b>10e</b>	15	<b>11e</b>	90
6 <sup>c</sup>	<b>10f</b>	20	<b>11f</b>	84
7 <sup>b</sup>	<b>10g</b>	3	<b>11g</b>	79

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> 25 °C. <sup>c</sup> 70 °C.

### (4) ビスマス触媒によるオレフィンの分子内アルキニルシクロプロパン化反応

4-アザ-8-ヒドロキシ-1,6-エンイン **12a** はビスマスや鉄触媒の存在下で 1-アルキニル-3-アザビシクロ[3,1,0]ヘキサン **13a** に変換されることを見出した。



catalyst / additive	yield
BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> , Sc(OTf) <sub>3</sub> , Cu(OTf) <sub>3</sub> , PtCl <sub>2</sub> , AgOTf, TiOH	trace
Fe(OTf) <sub>2</sub>	30%
Fe(OTf) <sub>3</sub>	28%
Bi(OTf) <sub>3</sub>	34%
Bi(OTf) <sub>3</sub> / bipy	42%
Bi(OTf) <sub>3</sub> / dppe	40%

この反応は形式的にはプロパルギルアルコール部位 (C $\alpha$ -C $\gamma$ ) がアルキニルカルベン等価体になり、オレフィンに付加したと見なせる全く新しい反応である。鉄やビスマス触媒による特異的反応であり、それ以外の金属触媒では殆ど進行しない。反応例を Table 6 に示す。反応の適用範囲は広く、アルキン末端に様々な芳香族環、複素環、オレフィンを導入できる。また反応は立体選択的で、E-オレフィンからはシクロプロパン環のアルキニル基とオレフィン置換基がシス、Z-オレフィンからはトランス体のみが生成する。

**Table 6.** Scope of the Bi-catalyzed dehydrative alkynylcyclopropanation of azaenynol **12**.

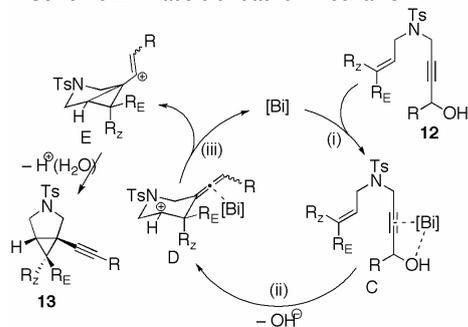
entry	substrate	time [h]	product	yield [%] <sup>[a]</sup>
1		1		80
2		5		77
3		3		70
4		7		62
5		2		23
6		4		48
7		12		54
8		1 week		33
9		24		75
10		1		80

[a] Isolated yield.

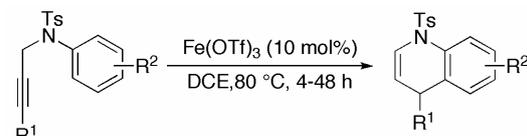
この反応の機構は Scheme 2 のように考えられる。まず dual activation によってプロパルギルアルコールからアレニルカチオンの生成と引き続きオレフィンの攻撃により中間体 **D** が生成する。さらにアレンの分子内攻撃と脱プロトン化によって生成物 **13** が得られる。

#### (5) 鉄触媒によるアルキンの分子内ヒドロアリール化反応

**Scheme 2.** Plausible reaction mechanism



この反応は通常アルキンが電子受容体、アリール基が電子供与体となる。従ってアルキンには電子吸引性置換基、アリール環には電子供与性置換基の場合しか反応が起こらないとされている。ところが、本研究で



R<sup>2</sup> = H; R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = H (90%), 4-Br (81%), 2-Br (67%), 4-F (76%), 4-CO<sub>2</sub>Me (79%), 4-NO<sub>2</sub> (71%), 3,5-F<sub>2</sub> (76%), 4-Me (10%), 4-MeO (19%), 2-MeO (13%)

R<sup>2</sup> = H; R<sup>1</sup> = 4-CF<sub>3</sub>Ph (tr), 4-MeO<sub>2</sub>CPh (tr), 2-MeO<sub>2</sub>CPh (tr), 4-MePh (83%), 4-MeOPh (75%), 2,3,4-(MeO)<sub>3</sub>Ph (77%)

鉄触媒を使用したところ全く逆の現象が観察された。すなわち、アルキン置換基(R<sup>1</sup>)においては、電子吸引性基ではトレース量、供与性基では 75%以上となった。アリール環置換基(R<sup>2</sup>)に関しては、電子供与性基では 19%以下に対して吸引性基では 67%以上となった。この HOMO-LUMO の逆転現象は不明な点があるが、ヒドロアリール化反応において電子不足のアリール環を利用する初めての例である。

#### (6) まとめ

以上の結果は、様々な複素環合成において、ボーダーライン触媒の dual activation の概念は非常に有効であり、ヘテロ元素部位と炭素-炭素多重結合の分子内環化反応をきわめて効率的に達成できることを証明した。また、ボーダーライン触媒の中でも、鉄やビスマスのような安全・安価なユビキタス金属が、希少な貴金属や毒性の強い金属を代替できるだけでなく、独特な性質に基づく新反応が実現できることを明らかにした。これらの点において研究目的は十分に達成できたと思われる。

#### 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 7 件)

- ① Cationic Iron-Catalyzed Intramolecular Alkyne-hydroarylation with Electron-deficient Arenes. K. Komeyama, R. Igawa, K. Takaki, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1748-1750. 査読有
- ② Intramolecular Alkynylcyclopropanation of Olefins Catalyzed by Bi(OTf)<sub>3</sub>: Stereoselective Synthesis of 1-Alkynyl-3-azabicyclo[3,1,0]hexanes. K. Komeyama, N. Saigo, M. Miyagi, K.

- Takaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9875-9878. 査読有
- ③ Catalytic Cyclization of Alkenyl *N,O*-Acetals by Fe(OAc)<sub>3</sub>. K. Komeyama, R. Igawa, T. Morimoto, K. Takaki, *Chemistry Letters* **2009**, *38* (7), 724-725. 査読有
- ④ Direct Approach to Multi-substituted Pyrroles from 2-Propynylamine and 1,3-Diketones or β-Keto Esters Using Bi(OTf)<sub>3</sub> Catalyst. K. Komeyama, M. Miyagi, K. Takaki, *Chemistry Letters* **2009**, *38* (3), 224-225. 査読有
- ⑤ Bismuth-catalyzed Intramolecular Carbo-oxycarbonylation of 3-Alkynyl Esters. K. Komeyama, K. Takahashi, K. Takaki, *Organic Letters* **2008**, *10* (22), 5119-5122. 査読有
- ⑥ Bismuth-catalyzed Intramolecular Hydro-oxycarbonylation of Alkynes. K. Komeyama, K. Takahashi, K. Takaki, *Chemistry Letters* **2008**, *37* (6), 602-603. 査読有
- ⑦ Bismuth-catalyzed Cyclization of Amino-1,6-enynes. K. Komeyama, M. Miyagi, K. Takaki, *Heteroatom Chemistry* **2008**, *19* (6), 644-648. 査読有

[学会発表] (計 11 件)

- ① 高木 謙、ビスマス触媒を用いたタンデム型エン/ヒドロアミノ化反応、日本化学会第90回春季年会、2010年3月26日、近畿大学・東大阪
- ② 高木 謙、カチオン性鉄触媒による分子内ヒドロアリール化反応、日本化学会第90回春季年会、2010年3月27日、近畿大学・東大阪
- ③ 高木 謙、Intramolecular Hydroarylation of Alkynes with Electron-deficient Arenes by Iron Catalyst, 2009年9月11日、IKOCK-11、京都

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

高木 謙 (TAKAKI KEN)  
広島大学・大学院工学研究科・教授  
研究者番号：80116615

### (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：