

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H02731

研究課題名(和文) 触媒的骨格転位を基盤とする新合成手法の開拓

研究課題名(英文) Development of new synthetic methods based on catalytic skeletal rearrangement reactions

研究代表者

中村 達 (Nakamura, Itaru)

東北大学・理学研究科・准教授

研究者番号：00333899

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：カチオン性銅触媒による[1,3]-酸素転位反応を基盤とする多様な多置換アニリン化合物や三次元分子の効率的合成法を確立した。この酸素転位反応はナフタレンやインドール骨格上でオルト選択的に進行することから、ペリ位選択的C-H酸化化反応と相補的とみなせる。オルトアミノフェノールの相補的合成法となる[1,3]-窒素転位反応の触媒化に成功した。アルキンの触媒的活性化を起点とする骨格転位反応において、スルフィニルイミンをN-S/O-S結合連続切断反応による歪んだ3員環ヘテロ環の構築反応を開発した。さらにスルフェンアミドN-S結合が末端アルキンに挿入する金触媒反応を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

カチオン性銅触媒に対するN-O結合の酸化的付加に関して、窒素および酸素原子上の電子密度の増加により加速される新たな形式を明らかにしたことは学術的な進歩といえる。この素反応を利用した反応設計により、多様な官能基が置換された窒素および酸素が含まれる有機化合物の効率合成へと展開されることが期待できる。スルフィニルイミンの金触媒による骨格転位反応は新規含窒素および含硫黄ヘテロ環の網羅的構築を可能とする方法論を創出し複素環化学の進展に寄与した。多置換ヘテロ環化合物および多置換芳香族化合物は医薬品・材料分子などの重要骨格であり新たな機能創成を可能とする合成化学の社会的意義に貢献したものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We have established an efficient method for the synthesis of various polysubstituted aniline compounds and three-dimensional molecules based on the cationic copper-catalyzed [1,3]-oxygen rearrangement reaction. The oxygen rearrangement reaction proceeds ortho-selectively on naphthalene and indole moieties, and can be regarded as complementary to peri-selective C-H oxidation reactions. We have developed catalytic [1,3]-nitrogen rearrangement reaction, which is a complementary to [1,3]-oxygen rearrangement as a synthetic method for ortho-aminophenol derivatives. In the skeletal rearrangement reaction initiated by catalytic -activation of alkynes, we developed the construction of distorted three-membered heterocycles by consecutive N-S/O-S bond cleavage reactions of N-sulfonylimines. Furthermore, we developed a gold-catalyzed reaction in which a sulfenamide N-S bond is inserted into a terminal alkyne.

研究分野：有機合成化学、有機金属化学

キーワード：転位 銅触媒 金触媒 酸化的付加 アニリン ヘテロ環

1. 研究開始当初の背景

有機分子の構造多様性の拡大は新機能材料の創成や新規医薬品の創出に貢献する有機合成化学の最重要課題である。特に未解決な有機合成の課題として(1)多環式芳香族化合物やヘテロ環化合物の位置選択的官能基化(2)立体的に混雑した位置での結合構築(3)金属触媒を失活させる官能基が共存可能な分子骨格構築法の開発が挙げられる。この課題の解決法として本申請者は「触媒的骨格転位反応」が有力なアプローチであると考えている。すなわち、骨格転位反応とは分子骨格を形成する σ 結合の切断を伴う異性化反応である。特に、遷移金属触媒が温和な反応条件による高い官能基許容性のもと骨格転位反応を効率的に促進することが報告されている。したがって、その有機合成手法としての潜在的有用性を鑑みると、置換反応(カップリング)や炭素-水素またはヘテロ原子-水素結合の付加反応と比較して触媒的転位にはいまだ広大な研究領域が残されている。本申請者は適切な基質設計と触媒系の精密化により触媒的骨格転位反応を更に深化させることが可能であり、これにより迅速かつ低環境負荷型の精密有機合成手法を提供するという研究構想を得た。

2. 研究の目的

本申請者は、新たな触媒的骨格転位反応を基盤とすることにより有機合成の諸問題を解決し、新物質創生のための合成戦略を確立する。

3. 研究の方法

主に、以下のテーマについて研究を展開した。

- (1) 酸化反応の代替となる触媒的 [1,3]-酸素転位の開発
 - (2) アルキンの π 活性化を起点とする新規ヘテロ環構築法の開発
- 以下のその主要な研究成果を示す。

4. 研究成果

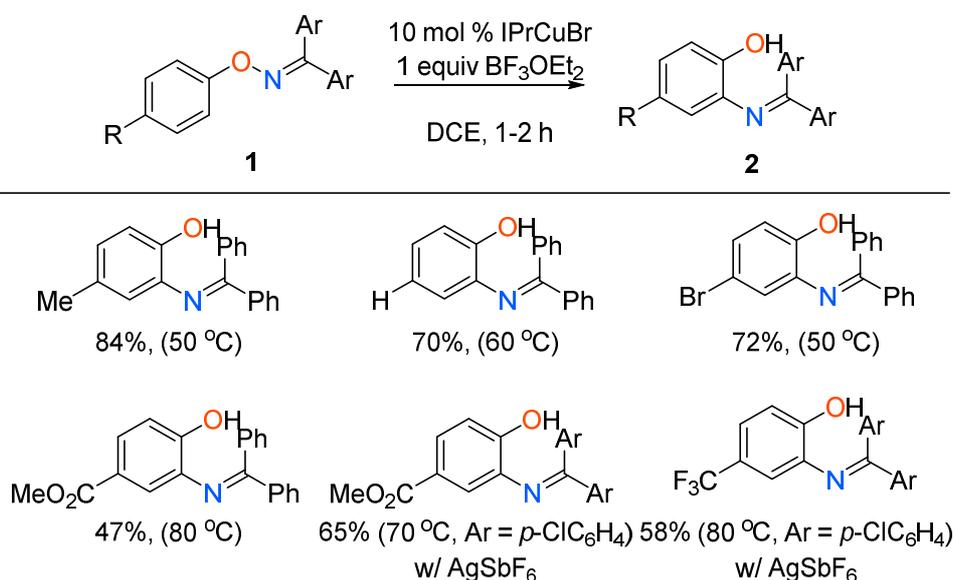
(1) 酸化反応の代替となる触媒的 [1,3]-酸素転位の開発

銅触媒による O-アリアルケトオキシムの[1,3]-窒素転位反応(*Chem. Sci.*, Accepted Article, DOI: 10.1039/D3SC00874F)

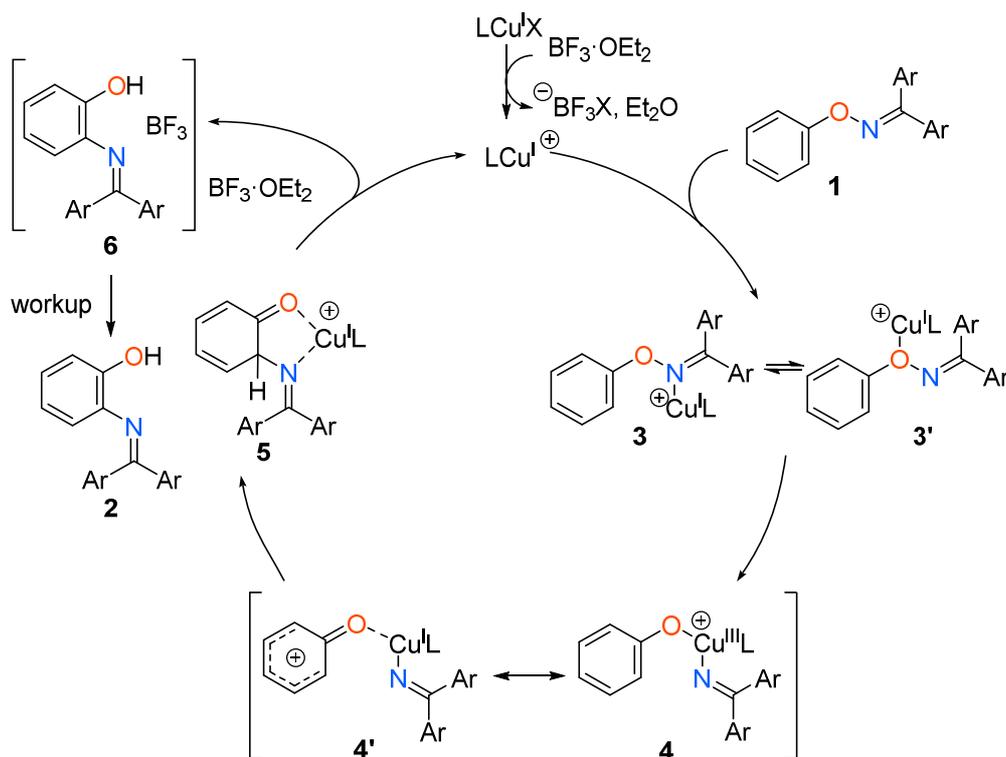
芳香環上の転位反応は予め基質の適切な位置に導入された置換基が望みの位置に分子内で転位するため多置換芳香族化合物を合成することのできる強力な手法である。我々の研究室では N-アルコキシアニリンに対し、NHC 配位子を有するカチオン性銅触媒を作用させることでアルコキシ基が[1,3]-転位し、オルトアミノフェノール誘導体が高収率で得られることを報告している。この反応は高い官能基許容性を示す一方、メタ位に置換基がある際に酸素が非対称な二つのオルト位に転位するため二つの位置異性体が得られる。この問題に対し、パラ位に置換基を有する O-アリアルアミンに対する[1,3]-窒素転位反応が、[1,3]-酸素転位反応で得られた異性体のうち一方のみを選択的に合成することができる相補的なアプローチになると考えた。この構想のもと今回私は O-アリアルケトオキシム **1** を基質に用いた[1,3]-窒素転位反応が、カチオン性 NHC 銅触媒により進行することを見出した(Scheme 1)。[1,3]-窒素転位反応に関する報告例は、過剰量のルイス酸や特殊な配位子を必要とされ官能基の制限もあったが、今回開発した手法は、入手容易な銅錯体による触媒反応であり、さまざまな置換基が適応可能である。特に、1 当量の $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

を添加剤として用いることにより、円滑に反応が進行する。反応速度論的解析を行い、基質上の電子供与性置換基により本反応が加速されることを見出した。また DFT 計算により本反応の律速段階は N-O 結合の銅触媒に対する酸化的付加であることが示唆されており、酸素原子と窒素原子両原子からの電子供与が基質の N-O 結合開裂を促進していると考えられる。本反応はカチオン性銅触媒が基質 **1** に配位した後に、基質の酸素原子と窒素原子両原子からの電子供与により促進される酸化的付加により 3 価銅中間体 **3** が生じる (Scheme 2)。極限構造 **3'** の寄与による窒素原子からの求核攻撃により C-N 結合がオルト位で選択的に形成される。BF₃·OEt₂ との交換によりカチオン性銅触媒が再生し、後処理によりアミノフェノール誘導体 **2** が得られる。

Scheme 1. Cu-catalyzed [1,3]-nitrogen rearrangement of *O*-arylketoimines **9**



Scheme 2. A proposed mechanism for Cu-catalyzed [1,3]-nitrogen rearrangement of *O*-arylketoimines **9**

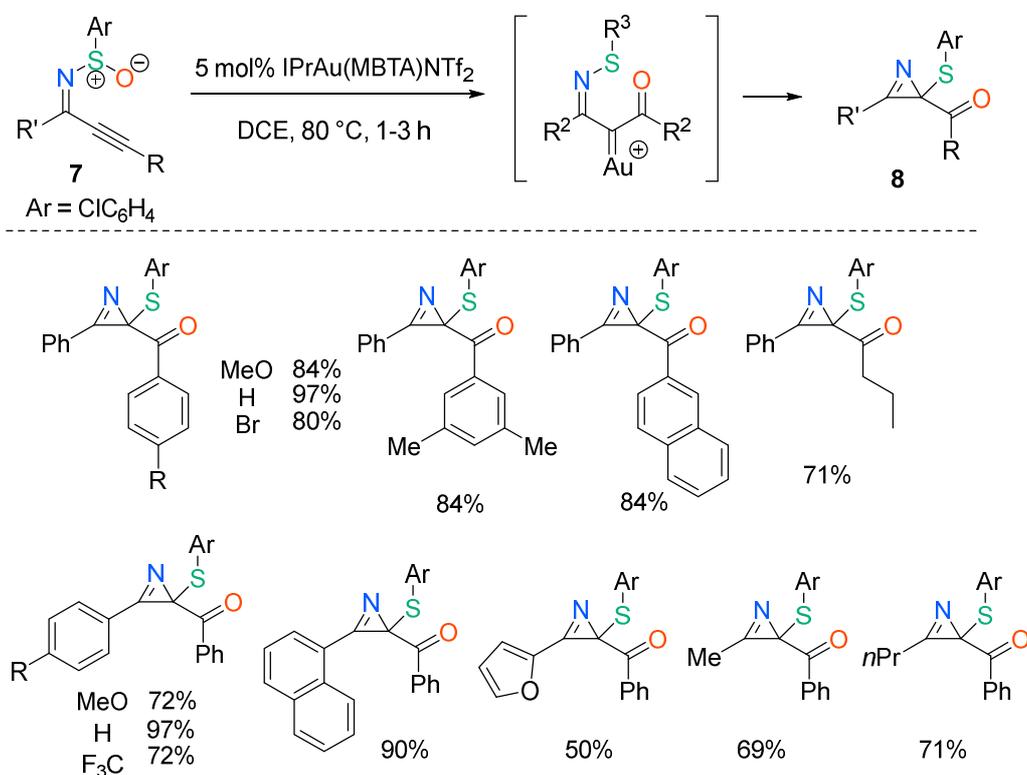


(2) アルキンの 活性化を起点とする新規ヘテロ環構築法の開発

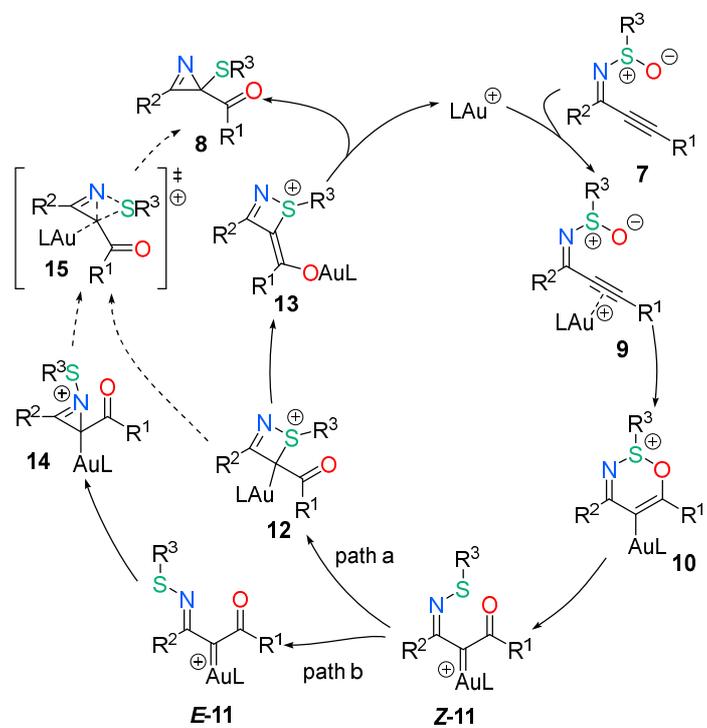
金触媒による O-S/N-S 結合二重挿入型骨格転位反応 (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, 60, 1417)

π -Lewis 酸性金属触媒による骨格転位反応は高度に官能基化されたヘテロ環の構築法として魅力的な手法である。中でも、オキシムを求核性官能基として用いることで多彩なヘテロ環状化合物が合成されているが、その高周期類縁体であるチオオキシムについてはこれまでに本手法に用いられていない。そこで、チオオキシムの前駆体としてスルフィニルイミンに着目し、 π -Lewis 酸性金属触媒による酸素移動反応により系中にチオオキシムを触媒的に発生させるのではないかと着想した。本研究において我々は、アルキニル *N*-スルフィニルイミン **7** に対して、カチオン性金触媒を作用させることで、酸素移動と N-S 結合挿入からなる二重挿入型の骨格転位反応が進行することを見出した(Scheme 3)。このカスケード反応により、スルフェニル基およびカルボニル基置換された 2*H*-アジリン化合物 **8** が効率的に得られた。本反応は環化ビニル金中間体 **10** を経由する分子内酸素移動によりチオオキシム中間体 **Z-11** が生じた後に硫黄原子による金カルベン炭素の求核攻撃、金 O-エノラート **13** への異性化と引き続く環縮小により生成物 **8** に至ったと考えられる(Scheme 4)。

Scheme 3. Consecutive O-S/N-S bond cleavage in Au-catalyzed skeletal rearrangement of Alkynyl *N*-Sulfinylimines **7**



Scheme 4. Proposed mechanism for Au-catalyzed rearrangement reactions of **7**



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tashiro Hiroki, Terada Masahiro, Nakamura Itaru	4. 巻 60
2. 論文標題 Consecutive O-S/N-S Bond Cleavage in Gold Catalyzed Rearrangement Reactions of Alkynyl N Sulfinylimines	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 12248 ~ 12252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202100207	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 Nakamura Itaru, Masukawa Kazuki, Ishida Yasuhiro, Terada Masahiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Cu-Catalyzed [1,3]-Alkoxy Rearrangement/Diels-Alder Cascade Reactions via in Situ Generation of Functionalized ortho-Quinol Imines	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 4127 ~ 4132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c00995	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 Nakamura Itaru, Nozawa Satoru, Ishida Yasuhiro, Muranushi Ichiro, Mayerweg Alexandra, Terada Masahiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Copper-catalyzed [1,3]-alkoxy rearrangement for the selective synthesis of polycyclic ortho-aminoarenol derivatives	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Chemistry Frontiers	6. 最初と最後の頁 6390 ~ 6394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1Q001189H	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 Nakamura Itaru, Tashiro Hiroki, Ishida Yasuhiro, Terada Masahiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Synthesis of meta-Substituted Anilines via Copper-Catalyzed [1,3]-Methoxy Rearrangement	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3794 ~ 3798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c01009	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 Nakamura Itaru, Hirayama Arinobu, Gima Shinya, Terada Masahiro	4. 巻 26
2. 論文標題 Exo Cyclization: Intermolecular Methylene Transfer Sequence in Au Catalyzed Reactions of O Homopropargylic Oximes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 15816 ~ 15820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202002764	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 Nakamura Itaru, Shiga Keigo, Suzuki Mao, Terada Masahiro	4. 巻 52
2. 論文標題 Efficient Synthesis of O-tert-Propargylic Oximes via Nicholas Reaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 3461 ~ 3465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0040-1707191	査読の有無 無
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8件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 中村 達
2. 発表標題 触媒的骨格転位を鍵とする新しい合成手法の開拓
3. 学会等名 大阪市立大学教育推進本部経費事業グローバル人材育成談話会セミナー (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村 達
2. 発表標題 触媒的骨格転位を鍵とする新しい合成手法の開拓
3. 学会等名 豊橋技術科学大学講演会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 H. Tashiro, M. Terada, I. Nakamura
2. 発表標題 Consecutive O-S/N-S bond cleavage in Au-catalyzed rearrangement reactions of alkynyl N-sulfinylimines
3. 学会等名 Sulfur Rush: Organosulfur Frontiers (#364) in Pacificchem 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 I. Nakamura, Y. Ishida, H. Tashiro, T. Jo, M. Terada
2. 発表標題 Synthesis of multi-substituted anilines via Cu-catalyzed [1,3]-alkoxy rearrangement
3. 学会等名 Base Metal-Catalyzed Reactions (#384) in Pacificchem 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Itaru Nakamura
2. 発表標題 Recent Progress on Catalytic Skeletal Rearrangement Reactions for Heterocyclic Synthesis
3. 学会等名 令和3年度化学系学協会東北大会有機化学コロキウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村達
2. 発表標題 触媒的骨格転位を鍵とする新しい合成手法の開拓
3. 学会等名 九州大学大学院総合理工学府 先端有機化学講義講演会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村達
2. 発表標題 触媒的骨格転位を鍵とする新しい合成手法の開拓
3. 学会等名 有機合成化学協会東海支部総合講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村達
2. 発表標題 触媒的骨格転位を鍵とする新しい合成手法の開拓
3. 学会等名 近畿化学協会ヘテロ原子部会2020年度第3回懇話会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東北大学大学院理学研究科化学専攻反応有機化学研究室 http://www.orgreact.sakura.ne.jp/index.html 東北大学大学院理学研究科化学専攻反応有機化学研究室ホームページ http://www.orgreact.sakura.ne.jp/
--

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------