

機関番号：15401
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2009～2010
 課題番号：21750104
 研究課題名（和文） ボーダーライン金属錯体の触媒機能の開拓と精密有機合成への応用

研究課題名（英文） Development of Catalytic Behavior of Borderline Metal complexes and Its Applications for Organic Synthesis

研究代表者

米山 公啓 (KIMIHITO KOMEYAMA)
 広島大学・大学院工学研究院・助教
 研究者番号：80432681

研究成果の概要（和文）：

本研究では、ボーダーライン遷移金属触媒（Fe, Bi）の触媒性能活用したアレン類およびアルキン類の環化異性化反応の開発を行った。その結果、アレニルアミンの分子内ヒドロミノ化反応やアルケニルアレン類の分子内ヒドロアミノ化反応において、カチオン性鉄やビスマス触媒が極めて高い触媒活性を示し、既存の方法では合成が困難であった環状アミン類や多置換縮環芳香族化合物の単工程での合成経路の開発に成功した。また、上記したヒドロアミノ化反応においては、反応系内にアルコール類や活性オレフィン類を共存させることでタンデム反応が進行し、複雑な含窒素環状化合物の合成にも成功した。

研究成果の概要（英文）：

Borderline metal-catalyzed cycloisomerization of amino-allenes were investigated. In the reaction, we found that bismuth(III) triflate were more effective catalyst to proceed the reaction than other transition metal catalysts. The bismuth-catalyzed hydroamination can be applied to tandem ene-hydroamination of amino-allenes and amino-olefins with activated olefins and benzyl alcohols to provide multi-substituted *N*-heterocycles in good yields. In addition, we developed a cationic iron-catalyzed intramolecular hydroarylation of alkynes. In this reaction, the cationic iron catalyst promoted the addition of electron deficient arenes possessing strong electron-withdrawing group to alkynes, efficiently. This reactivity was very unique in comparison with other traditional catalysts for the similar hydroamination.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：(1) 鉄触媒 (2) ビスマス触媒 (3) ヒドロアミノ化反応 (4) ヒドロアリール化反応 (5) タンデム反応 (6) 複素環状化合物 (7) 芳香族縮環化合物

1. 研究開始当初の背景

炭素-炭素多重結合の分子内ヒドロヘテロ原子化反応は、最も原子効率良く、複素環骨

格を形成できる物質変換反応である。これらには、前周期遷移金属(Hardな金属)又は貴金属(Softな金属)を錯体触媒に用いた手法が知られているが、前者は高いヘテロ原子親和力を有するため反応基質や条件に汎用性が無く、後者は殆どが希少で一部は有毒なものも存在する。それ故、汎用で安全・安価な金属触媒による分子内ヒドロヘテロ原子化反応の開発が待望されている。

一方、最近我々はHSAB則で定義されるボーダーライン金属錯体 $M(OTf)_n$, $M = Fe, Bi, Cu, Zn$ 等が分子内ヒドロヘテロ原子化反応において、極めて高い触媒活性を発見し、環状アミンやラクトンやエーテル類が効率的に合成できることを見出した。この触媒機能は他に報告例が無く、特に鉄種は我々人類が最も容易に入手できる無害な遷移金属種であり、この発見が複素環形成法に新たな金属触媒を導入することにも繋がった。しかし、ボーダーライン金属種の触媒機能は萌芽的知見であるため、更なる触媒機能の開発研究を検討する必要がある。

2. 研究の目的

本研究では、ボーダーライン遷移金属錯体触媒を用いた(1)アルケンやアルキン類以外の炭素-炭素多重結合の環化異性化反応の開発と、(2)ヘテロ原子に替わる求核剤の探索を中心に研究を行った。加えて、上記2つの反応の反応機構を解明することで、新たな物質変換反応の開発を行うことを目的として研究を行った。

3. 研究の方法

(1) [ビスマス触媒を用いたアミノアレン類の分子内ヒドロアミノ化反応とそれを応用したタンデム反応の開発]

①アミノアレンの分子内ヒドロアミノ化反応
本反応は窒素雰囲気下で行った。シュレンク管にビスマストリフラート $[Bi(OTf)_3, Tf = SO_2CF_3]$ (12 μ mol, 5 mol%)とアミノアレン **1** (0.22 mmol) の1,2-ジクロロエタン溶液 (2.2 mL)を加えた。室温で記載した時間中攪拌を行い、その後反応溶液をショートシリカゲルカラムに通し、粗生成物を得た。さらに、生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、ヒドロアミノ化体を得た。得られた生成物の構造は 1H -NMRや ^{13}C -NMR、質量分析機器を用いて決定した。

②アミノアレン類のタンデム反応

本反応は窒素雰囲気下で行った。シュレンク管にビスマストリフラート $Bi(OTf)_3$ (12 μ mol, 5 mol%) 加え、アミノアレン**1** (0.22 mmol)と求電子剤(0.44 mmol)のニトロメタン溶液 (2.2 mL)を $10^\circ C$ 下で滴下した。その後、同じ温度で記載した時間中攪拌を行い、反応溶液をショートシリカゲルカラムに通し、粗

生成物を得た。さらに、生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、タンデム反応化物を得た。得られた生成物の構造は 1H -NMRや ^{13}C -NMR、質量分析機器を用いて決定した。また、上記では構造化決定できなかった化合物については単結晶結晶構造解析により同定を行った。

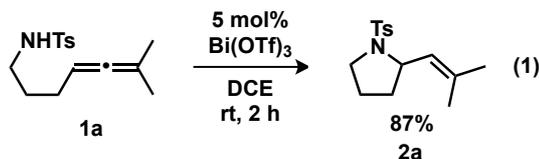
(2) [鉄触媒を用いた分子内ヒドロアリアル化反応]

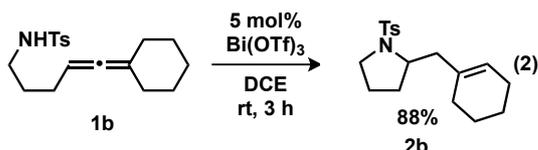
シュレンク管に鉄(III)トリフラート $Fe(OTf)_3$ (15 μ mol, 10 mol%)とアルキニルアレン (0.15 mmol)を加え脱気し、窒素を加え反応シュレンク内を窒素ガスで満たした。その中に1,2-ジクロロエタンを加え、 $80^\circ C$ で所定の時間反応を行った。その後、反応溶液をショートシリカゲルカラムに通し、粗生成物を得た。さらに、生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、ヒドロアリアル化体を得た。得られた生成物の構造は 1H -NMRや ^{13}C -NMR、質量分析機器を用いて決定した。

4. 研究成果

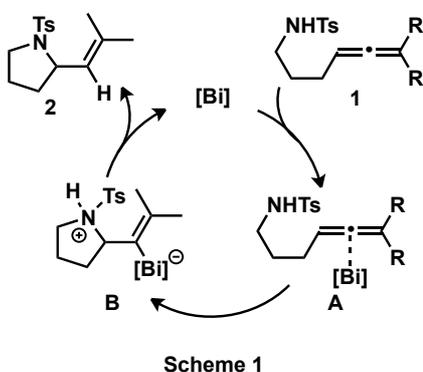
(1) [ビスマス触媒を用いたアミノアレン類の分子内ヒドロアミノ化反応とそれを応用したタンデム反応の開発]

①アミノアレンの分子内ヒドロアミノ化反応：ボーダーライン金属触媒のオレフィン以外の環化アミノ化反応における最適な反応条件を見積もるため、アミノアレン類 **1a** のヒドロアミノ化反応を検討した(式1)。その結果、ビスマス触媒が他の金属触媒の反応活性を凌駕することがわかり、対応するヒドロアミノ化体 **2a** が高選択的に生成することがわかった。また、溶媒や反応温度が及ぼす影響を調査した結果、1,2-ジクロロエタンニトロメタン等の非配位性溶媒が最適であることがわかり、室温や $-10^\circ C$ での反応が最も効果的であることがわかった。また、本反応に使用できるアミノ基の保護基としては、トシル基やカーバメイト系の保護基が適応可能であることがわかり、その他のベンジル系の保護基では反応が全く進行しなかった。さらに、本反応はアレン骨格が異なる **1b** を使用した場合にも同様なヒドロアミノ化反応が効率的に進行し、対応するヒドロアミノ化物が高収率で形成することを明らかにした(式2)。ただし、後者の反応では、生成物の熱力学的な安定性によりオレフィン部位の異性化反応が連続的に進行した **2b** が選択的に形成した。



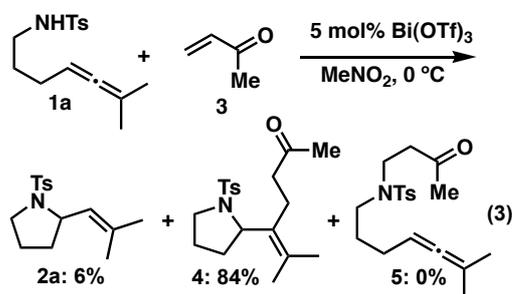


次に、上記反応の反応機構の解明を行った。 -78°C で $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ と $\mathbf{1a}$ との反応をNMRで追跡した結果、反応系中でビスマス-アレン中間体 \mathbf{A} の形成を示すスペクトルが得られたことから、下記のスキーム1に示す反応機構が妥当であると考えている。つまり、まずビスマス種がアミノアレン化合物のアレン中心炭素に配位し、アレン錯体 \mathbf{A} を形成する。次に、この中間体 \mathbf{A} が、アミノ基の攻撃を受け、双性イオン中間体 \mathbf{B} を形成する。その後、分子内でのプロトン化が生じ、ヒドロアミノ化体 $\mathbf{2}$ とビスマス触媒 $[\text{Bi}]$ が再生されるメカニズムで反応が進行したと考えられる。



ここで、反応系中に発生している中間体 \mathbf{B} に着目し、もし中間体 \mathbf{B} が分子内のプロトンでは無く、他の求電子剤と反応するのであれば、形式的なタンデム反応が進行すると予想した。この仮説を実証するため、次の項目に示すタンデム反応の開発研究に従事した。

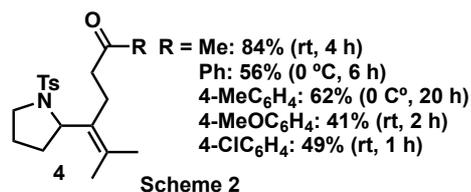
②アミノアレン類のタンデム反応：



上記の仮説に基づき、高い求電子性を有する活性オレフィンが存在下で上記と同様のヒドロアミノ化反応を検討した(式3)。その結果、上記の仮説により想定したタンデム反応が進行し、対応する多置換ピロリジン体 $\mathbf{4}$ が高選択的に形成することがわかった。興

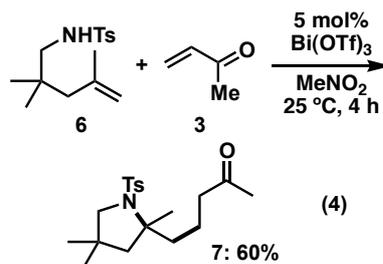
味深いことに、本反応は溶媒の種類が生成物選択性に強く影響する。つまり、ニトロメタン溶媒では、式3に示した生成物分布になるが、1,2-ジクロロエタンやアセトニトリル溶媒では、ヒドロアミノ化体 $\mathbf{2a}$ やアザ-マイケル付加体 $\mathbf{5}$ が多く生成する。また、テトラヒドロフランやジエチルエーテル、1,4-ジオキサン溶媒では、付加体 $\mathbf{5}$ の生成のみ進行することがわかった。

また、様々な活性オレフィンの適応範囲を調査した結果、下記のスキーム2に示すように、多様な活性オレフィン類が本反応に適応可能であることがわかった。

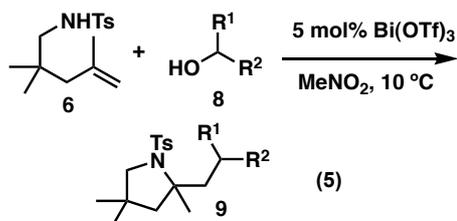


③アミノオレフィン類のタンデム反応：

②での結果に基づき、次にアミノオレフィン類のタンデム反応(式4)に本検討を拡張させた。



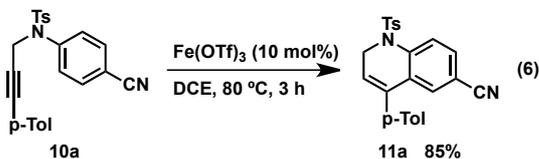
さらに、本アミノオレフィン類のタンデム反応では、活性オレフィン類以外にベンジルアルコール類 $\mathbf{8}$ も求電子剤として使用することができた(式5)。つまり、 $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ 触媒存在下、アミノオレフィン類とベンジルアルコール類をニトロメタン溶媒中 10°C で反応させると、タンデム反応が効率的に進行し、化合物 $\mathbf{9}$ が選択的に形成することがわかった。本反応では、様々なアルコール類を求電子剤として使用可能であり、対応する環化付加体にまで効率的に誘導できた。



$R^1=R^2=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$: 51%, 6 h
 $R^1=R^2=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$: 45%, 5 h
 $R^1=R^2=9\text{-}(9H\text{-xanthenyl})$: 44%, 5 h
 $R^1,R^2=4\text{-MeObenzyl,H}$ 51%, 3 h
 $R^1,R^2=2,3,4\text{-(MeO)}_3\text{benzyl,H}$ 45%, 7 h
 $R^1,R^2=4\text{-MeObenzyl,Me}$: 45% [64:36], 6 h
 $R^1,R^2=4\text{-MeObenzyl,cyclopropyl}$: 86% [62:38], 3 h
 $R^1,R^2=4\text{-MeObenzyl,1-octyl}$: 44% [54:46], 5 h

(2) [鉄触媒を用いた分子内ヒドロアリール化反応]

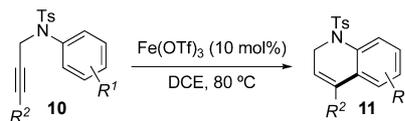
一般に、電子不足な芳香族化合物を用いたヒドロアリール化反応は進行しにくいことが知られている。しかし、我々は上記反応がカチオン性鉄触媒をしようすることにより、効率的に進行することを見出した。つまり、下式6に示した分子内ヒドロアリール化反応は、ヒドロアリール化反応に高い触媒活性を示す塩化白金(II)や塩化ガリウム(III)を使用しても殆ど反応が進行しない。一方、鉄(III)トリフラート触媒を使用するとわずか3時間で反応が完結することがわかった。



①基質適応性の調査

次に、鉄(III)トリフラート触媒がどのような基質適応性を有しているのかを調査するため、アリールプロパルギルアミン類のヒドロアミノ化反応における官能基の影響について調査した(表1)。その結果、この種の反応に使用できないとされていた電子不足な芳香族化合物のヒドロアリール化反応が効率的に進行し、多様なジヒドロキノリンを生成することがわかった。興味深いことに、本反応では、従来法で反応性の高い電子豊富な芳香族化合物では反応性は極端に低下することもわかった。

Table 1

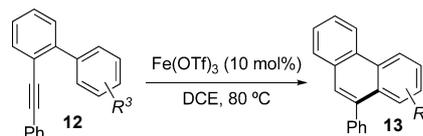


Entry	Substrate		10	Time/h	Product 11	Yield/% ^b
	R ¹	R ²				
1	H	Ph	10b	8	11b	90
2	4-Br	Ph	10c	5	11c	81
3	2-Br	4-tol	10d	22	11d	67
4	4-F	Ph	10e	4	11e	76
5	4-CO ₂ Me	Ph	10f	20	11f	79
6	4-NO ₂	4-tol	10g	10	11g	71
7	3,5-F ₂	Ph	10h	12	11h	76
8 ^c	4-Me	Ph	10i	14	11i	10
9 ^c	4-Me	Ph	10j	24	11j	57
10 ^c	4-MeO	Ph	10k	48	11k	19
11 ^c	2-MeO	Ph	10l	48	11l	13
12 ^c	2- ⁱ Pr	Ph	10m	48	11m	46

^a Conditions: substrate (0.15 mmol), Fe(OTf)₃ (15 μmol), DCE (0.5 mL). ^b Isolated yield. ^c 20 mol% Fe(OTf)₃.

さらに、本反応はアルキニルビアリールのヒドロアリール化反応にも適応可能であることがわかった(表2)。

Table 2



Entry	Substrate		12	Time/h	Product 13	Yield/% ^a
	R ³					
1	4-CN		12a	12	13a	87
2	4-CO ₂ Me		12b	2	13b	85
3	4-NO ₂		12c	6	13c	79
4	4-CF ₃		12d	7	13d	95
5	3,5-F ₂		12e	2	13e	91
6	H		12f	1	13f	86
7 ^b	4-MeO		12g	3	13g	68

^a Isolated yield. ^b 9-Benzylidene-2-methoxyfluorene was obtained in 11% yield.

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 2 件)

(1) Tandem ene-reaction/hydroamination of amino-olefin and -allene compounds catalyzed by Bi(OTf)₃, Kimihiko Komeyama, Yusuke Kouya, Yuki Ohama, and Ken Takaki, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5031-5033. 査読有

(2) Cationic iron-catalyzed intramolecular alkyne-hydroarylation with electron-deficient arenes Kimihiko Komeyama, Ryoishi Igawa, and Ken Takaki, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1748-1750. 査読有

[学会発表] (計 5 件)

(1) カチオン性鉄触媒による分子内ヒドロアリール化反応 (講演番号: 2F1-05)、米山公

啓・若宮与二・高木謙、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）

(2) 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（講演番号：1F3-37）、米山公啓・神谷祐介・高木謙、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）。

(3) ボーダーライン金属触媒による炭素－炭素多重結合の官能基化（講演番号：2F1-35）米山公啓、日本化学会第90回春季年会 第24回若い世代の特別講演会（2010年3月27日、近畿大学・東大阪）。

(4) Intramolecular Hydroarylation of Alkynes with Electron-deficient Arenes by Iron Catalyst, Kimihiro Komeyama・Ryoichi Igawa・Tomoji Wakamiya・Ken Takaki, The 11th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry（2009年11月10日、京都：Rihga Royal Hotel Kyoto）。

(5) Cationic Iron -catalyzed Intramolecular Hydroarylation of Alkynes with Electron-deficient Aromatics（講演番号：P2B-04）、米山公啓・井川亮一・高木謙、第56回有機金属化学討論会（2009年9月10日、同志社大学）。

ホームページ等

<http://home.hiroshima-u.ac.jp/kkome>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

米山 公啓 (KOMEYAMA KIMIHIRO)

広島大学・大学院工学研究院・助教

研究者番号：80432681

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし