

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月18日現在

機関番号：32682

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21750107

研究課題名（和文） β -アルキルピロール類の実用的な革新的1段階合成法の開発研究課題名（英文）Development of practical and innovative one-step synthesis of β -alkylpyrroles

研究代表者

土本 晃久 (TSUCHIMOTO TERUHISA)

明治大学・理工学部・准教授

研究者番号：80313716

研究成果の概要（和文）：インジウム触媒の存在下，カルボニル化合物とピロール類および各種求核剤（ヒドロシラン，シリルシアニド，芳香族複素環化合物，アリールアルケン）を反応させることで，ピロール環の β -位に様々な置換様式のアルキル基を持つ β -アルキルピロールの一段階合成の開発に成功した。

研究成果の概要（英文）：One-step synthesis of β -alkylpyrroles has been successfully developed by treating carbonyl compounds and pyrroles with nucleophiles (hydrosilanes, a silyl cyanide, heteroarenes and an vinylarene) in the presence of an indium catalyst.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：選択的合成・反応

1. 研究開始当初の背景

ピロール環の β -位にアルキル鎖を持つ β -アルキルピロールは，骨コラーゲンの架橋剤として重要なピロロリンや天然のポルフィリン原料であるポルフォビリノゲンなどの生理活性化合物のほか，導電性高分子や青色発行材料などの機能性電子材料においても見られる極めて重要な骨格である。 β -アルキルピロールの合成法としては，芳香族求電子置換反応を利用したピロール環へのアルキル基導入法が最も直接的であると期待できるが，通常，求電子剤が α -位で反応して生じる中間体の方が安定であるために， α -アルキル体が主生成物となり， β -アルキル体の選

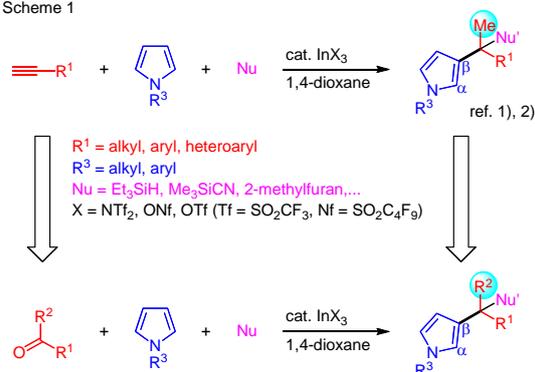
択的合成は極めて困難であるといえる。このピロール環本来の α -配向性を β -位主動にするには，窒素上への嵩高い置換基 [ex. Si(*i*-Pr)₃] の導入を足がかりに立体的に制御するか，あるいは α -位に電子求引基を予め導入しておいて電子的に制御するかの二通りがある。しかし，これらの方法では，置換基の着脱工程が強いられるために多段階合成を避けられない欠点がある。

一方我々は，本研究課題への着手に先立って，インジウム触媒存在下，アルキンとピロール類をトリエチルシランに代表される求核剤の共存下で反応させることで，本来は求電子剤に対して α -配向性を示すピロール類

を1段階で位置選択的にβ-アルキル化できる革新的手法を見つけ報告し (Scheme 1, 上式)。しかし、この反応では、アルキル基供給源としてのアルキンが、主に末端アルキンに限られるために、ピロール環上に導入できるアルキル基の一つがメチル基に制限されるといった改善点が残されていた。

そこで本研究課題では、アルキンの代わりにカルボニル化合物が利用できれば、アルキンの反応では導入が困難なアルキル基をピロール環上に導入できるほか、カルボニル化合物はアルキンよりも一般に安価であるので、カルボニル化合物の反応が、アルキンの反応よりも格段に実用的なβ-アルキルピロールの合成法になるものと期待した (Scheme 1, 下式)。

Scheme 1



1) Tsuchimoto, Wagatsuma, Aoki, Shimotori, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2129.
 2) Tsuchimoto, Ainoya, Aoki, Wagatsuma, Shirakawa, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2437.

2. 研究の目的

本研究課題では、求電子剤に対してα-配向性を示すピロール類のβ-位に多様なアルキル基を位置選択的に1段階で導入するための実用的な新しい手法を開発することを研究の目的とした。この目的を実現するために、ルイス酸触媒を用いる、カルボニル化合物とピロール類および各種求核剤の新規3成分反応を活用することとした (Scheme 1, 下式参照)。

3. 研究の方法

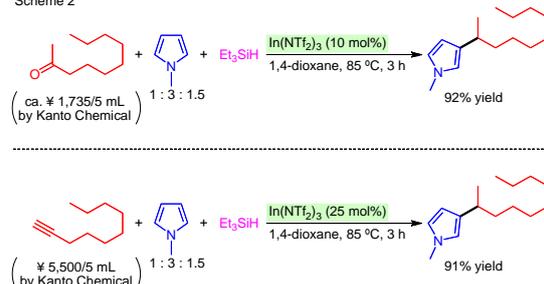
2-デカノンとN-メチルピロールおよびトリエチルシランを反応させることによるN-メチル-3-(2-デシル)ピロールの合成 (一般的操作手順): 容量 20 mL のシュレンク反応管に白色粉末のインジウムトリフルリルアミド [In(NTf₂)₃, Tf = SO₂CF₃] (28.7 mg, 30.0 μmol) を量り取り、オイルバス中 150 °C で 2 時間減圧乾燥をおこなった。シュレンク反応管をオイルバスから取り出し、室温まで温度を下げた後、反応管内をアルゴン置換した。アルゴン雰囲気下において、溶媒としての 1,4-ジオキサン (0.5 mL) を加えて室温で 5 分かしくはんした。この後、2-デカノン (46.9 mg,

0.300 mmol), N-メチルピロール (73.0 mg, 0.900 mmol) およびトリエチルシラン (52.3 mg, 0.450 mmol) を加えてオイルバスにより 85 °C で 3 時間加熱攪拌をおこなった。反応の終了をガスクロマトグラフィーで確認した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (0.3 mL) を加え、続いて有機層を酢酸エチル (5 mL×3) で抽出し、あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄した。適量の硫酸ナトリウムを加えて脱水した後、硫酸ナトリウムを濾過により除去し、ロータリーエバポレーターにより減圧下において低沸点溶媒を留去した。さらに、生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 60/1) により精製して取り出したところ、単離収率は 92% (61.1 mg) であった。生成物の構造は ¹H NMR および ¹³C NMR を用いて決定し、目的の N-メチル-3-(2-デシル)ピロールが生成していることを確認した。なお、他の基質の組み合わせの反応についても同様の手順で反応をおこなった。

4. 研究成果

まず、10 mol% のインジウムトリフルリルアミド存在下、2-デカノンと N-メチルピロールおよびトリエチルシランを 1,4-ジオキサン中 85 °C で 3 時間反応させたところ、期待通りに N-メチルピロールのβ-位が 2-デシル化された生成物が単一の位置異性体として収率 92% で得られた (Scheme 2, 上式)。ここでの生成物は、対応するアルキンを用いる反応でも同程度の収率で合成することができるが (Scheme 2, 下式), 上段の反応では、1-デシンよりも安価な 2-デカノンがアルキル基供給源として利用できる利点があるほか、うれしい誤算として、触媒量の低減も実現することができた。

Scheme 2

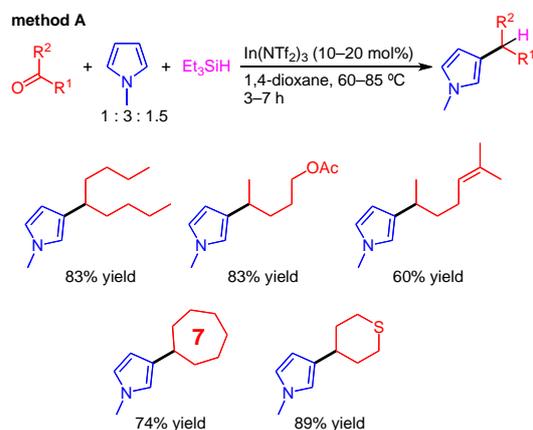


上記の反応条件を基本条件とし、まずは、第2級アルキル基の供給源となるカルボニル化合物、すなわちケトンの適用範囲について調べた結果を示す (Scheme 3)。

ここで、カルボニル化合物・ピロール類・ヒドロシランの3成分を同時に加えて反応させる手順を method A とするが、この方法を利用すれば、先ほど示した 2-デカノンに加

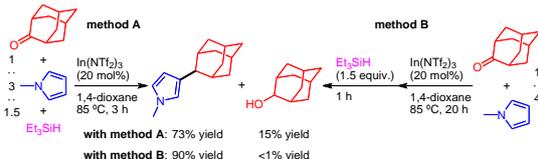
えて、5-ノナノンや、アセトキシ基・アルケニル部位を持つケトン、さらには環状のケトンを用いることで、何れの場合も *N*-メチルピロールを完全な位置選択性で β -アルキル化することができた。特に、環状のアルキル基は、アルキンの反応では、対応するアルキンが入手容易でないことから、導入が困難な骨格であるといえる。

Scheme 3



一方、Scheme 3 の各反応で有効であった method A を使って、カルボニル化合物に 2-アダマンタノンを用いると、目的の生成物に加えて 2-アダマンタノンが還元された 2-アダマンタノールが混生した (Scheme 4, 左式)。ここでの結果は、2-アダマンタノンと *N*-メチルピロールを予めインジウム触媒存在下で反応させた後にトリエチルシランを加える method B に反応手順を変更することで解決することができた (Scheme 4, 右式)。

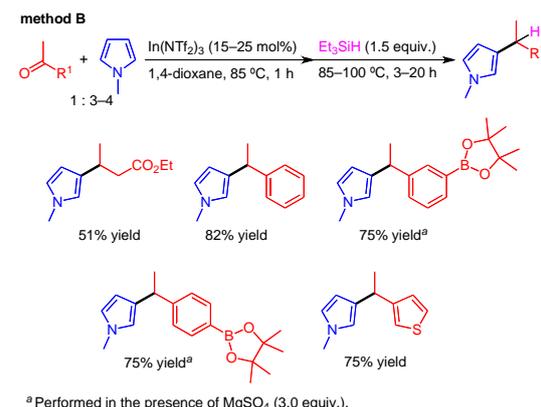
Scheme 4



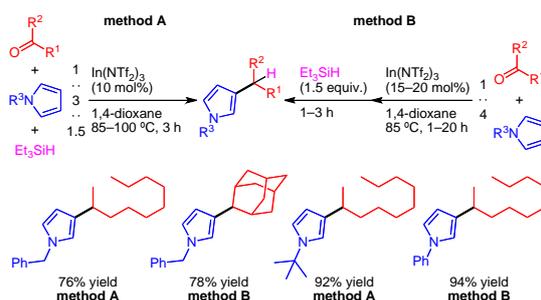
反応手順 method B は、エステル官能基を有するケトンやボリル基を有するアリールケトン、さらには3-アセチルチオフェンの様なヘテロアリールケトンの反応にも有効であり、何れの場合も β -アルキル体のみが収率良く得られた (Scheme 5)。なお、ボリル基含有の基質の場合には、炭素-ホウ素結合の加水分解を防ぐために、脱水剤としての硫酸マグネシウム共存下での反応が有効である。

これまででは、*N*-メチルピロールに対するケトンの適用範囲を示してきたが、本反応では、method A と method B を使い分けることで、*N*-メチルピロール以外のピロール類、すなわち、*N*-ベンジル-, *N*-*t*-ブチル-, *N*-フェニルピロールも高収率且つ完全な位置選択性で β -

Scheme 5



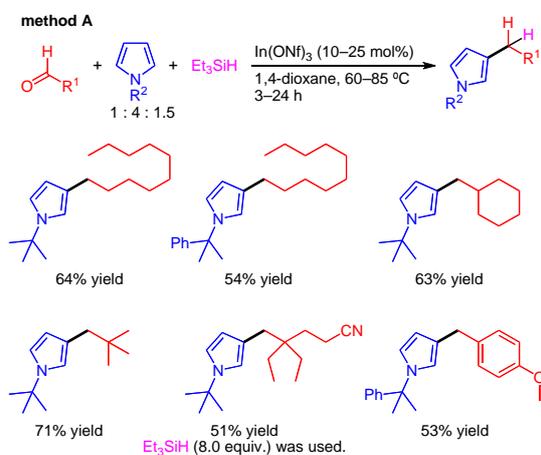
Scheme 6



アルキル化することができる (Scheme 6)。

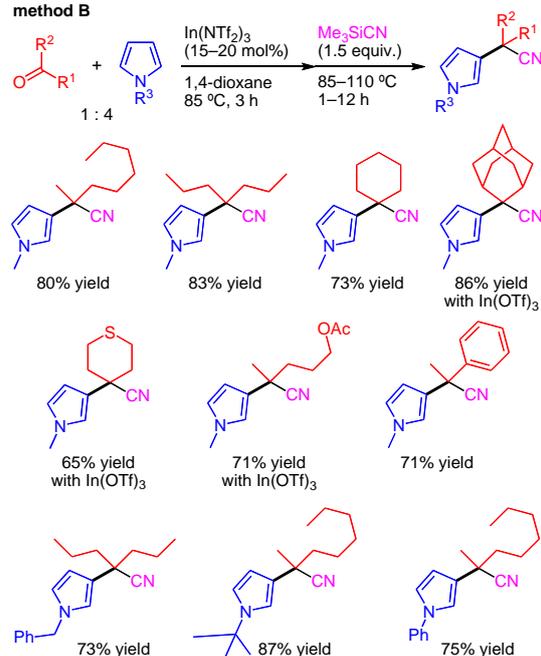
アルキル基供給源としてケトンの代わりにアルデヒドを選択すれば、アルキンの反応での不可能が可能となり、第 1 級アルキル基を持つ β -アルキルピロールも合成することができる (Scheme 7)。具体的には、1-デシル基のような直鎖状のアルキル基に加えて、 α -位が枝分かれしたアルキル基のほか、ベンジルタイプのアリール基を *N*-*t*-ブチルピロールや *N*-キミルピロールの β -位に位置選択的に導入することに成功した。なお、アルデヒドを基質に用いる場合には、インジウムノナフラート [$\text{In}(\text{ONf})_3$, $\text{Nf} = \text{SO}_2\text{C}_4\text{F}_9$] が触媒として有効であった。

Scheme 7



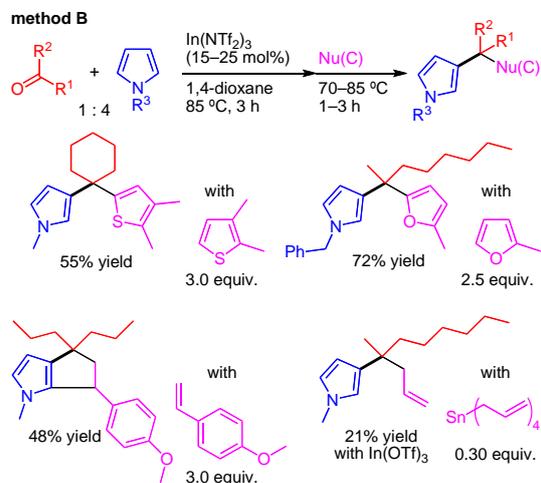
本反応は、ヒドリド求核剤であるトリエチルシランの代わりに、炭素求核剤を用いることで、ケトンをアルキル基供給源とする反応によって、第3級アルキル基を持つβ-アルキルピロールの合成へと展開することもできる (Scheme 8)。まずは、シアノトリメチルシランを炭素求核剤とする反応の結果を示すが、ここでも、様々なケトンとピロール誘導体の組み合わせの反応が実現可能であり、何れの場合も、完全なβ-選択性で対応するシアノ基含有のβ-アルキルピロールが良好な収率で得られた。

Scheme 8
method B



本手法は、炭素求核剤に関しても柔軟性に富んだ反応であると言える (Scheme 9)。具体的には、先ほど示したシアノトリメチルシラン以外に、2,3-ジメチルチオフェンや 2-メチ

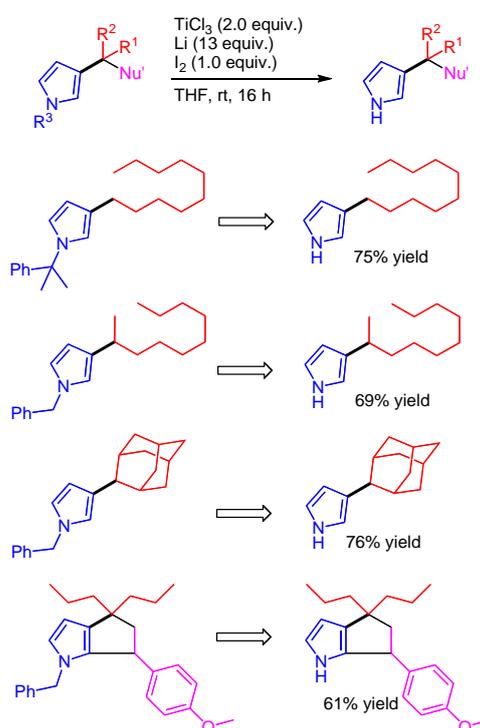
Scheme 9
method B



ルフラン、4-ビニルアニソール、テトラアリスズズの利用が可能であり、多様な炭素骨格を生成物に導入することができる。なお、4-ビニルアニソールの反応では、三つの炭素-炭素結合形成反応が連続的に進行し、2環性の化合物が一挙に得られた。

これまでに合成したβ-アルキルピロールの窒素上のクミル基やベンジル基は、低原子価チタンを用いる反応条件下、容易に除去可能であり、これにより、間接的ではあるが、アルキル基として分類できる、第1級・第2級・第3級の全てのタイプのアルキル基を持つピロールのβ-アルキル体の合成も実現することができた (Scheme 10)。

Scheme 10

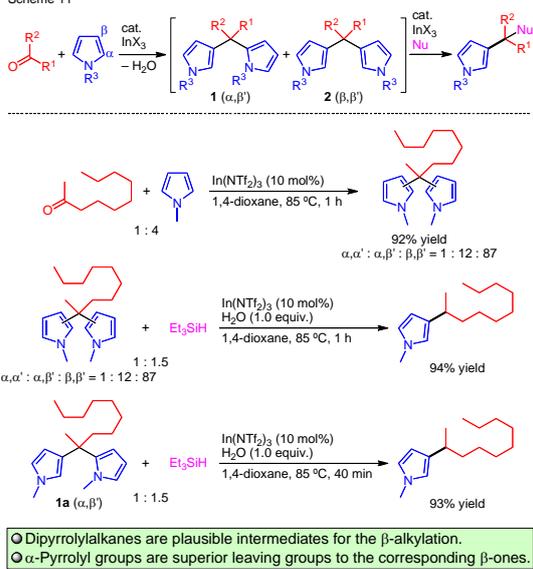


これまでの結果を総合すると、本研究は、第1級・第2級、そして第3級アルキル基を持つ、N-置換およびN-無置換のβ-アルキルピロール、といった6種類全てのタイプの骨格を提供できる画期的な方法論であるといえる。

考えられる反応機構を示す。本反応は、カルボニル化合物とピロール類が反応してジピロリルアルカンを与える過程と、そのジピロリルアルカンが求核剤と反応して目的生成物に至る過程の、二つの過程を経て進行しているものと考えられる (Scheme 11)。そこで、反応機構の裏付けのために、以下の様な実験をおこなった。まず、求核剤非共存下で、2-デカノンとN-メチルピロールを還元的アルキル化反応と同条件下で反応させたところ、予想通りにビス(N-メチルピロリル)デカンが、主にα,β'-体とβ,β'-体の位置異性体の

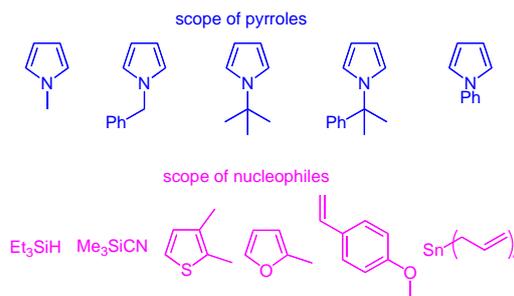
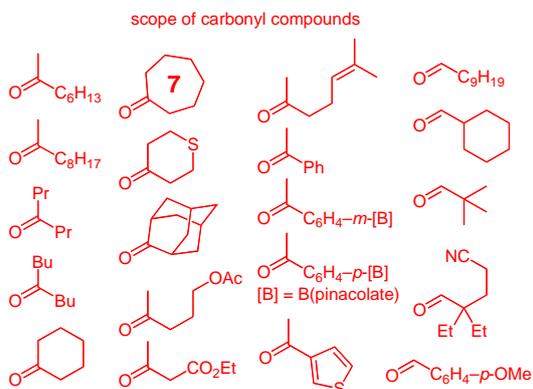
混合物として高収率で得られた。引き続き、ビス(*N*-メチルピロリル)デカンの異性体混合物と、この異性体混合物から分取した α,β -体 **1a** を、還元的アルキル化反応と同条件下でトリエチルシランと反応させたところ、何れの場合も目的の β -アルキル体だけが高収率で得られた。以上の結果は、本反応が、ジピロリルアルカンの生成を経て進行すること、また、 α,β -体 **1a** においては、 α -ピロリル基の方が β -ピロリル基よりも脱離性に優れていることを示している。この α -ピロリル基の優れた脱離能は、本反応における完全な β -選択性を理解する上で極めて重要な結果であると言える。

Scheme 11



以上まとめると、今回、本申請課題の研究を通して、多様なカルボニル化合物・ピロール類・求核剤の組み合わせが可能で、触媒的かつ一段階で進行する、完全な β -選択性での β -アルキルピロールの革新的合成法の開発を実現することができた。以下には、実際に反応に利用することができた各化合物の具体的な構造式を改めて記す (Scheme 12)。

Scheme 12: Summary



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) “Exclusive synthesis of β -alkylpyrroles under indium catalysis: carbonyl compounds as sources of alkyl groups” Tsuchimoto, T.; Igarashi, M.; Aoki, K. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8975–8979.
- (2) “Selective synthesis of β -alkylpyrroles” Tsuchimoto, T. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4064–4075.
- (3) “Development of new catalytic reactions based on activation of hydrocarbon functional groups by Lewis acids” Tsuchimoto, T. J. *Synth. Org. Chem., Jpn.* **2011**, *69*, 889–903.

[学会発表] (計 4 件)

- (1) “One-Step Synthesis of β -Alkylpyrroles Under Indium Catalysis” Kazuki Aoki, Teruhisa Tsuchimoto, Taku Ainoya, Jun Shimotori, and Eiji Shirakawa *OMCOS-15 Abstracts*, P-261 [Glasgow (Glasgow Royal Concert Hall), 2009 年 7 月]
- (2) “Selective Synthesis of β -Alkylpyrroles Under Indium Catalysis” 青木一樹・土本晃久・五十嵐基浩, 第 56 回有機金属化学討論会講演予稿集, P2C-25, p. 144 [京都 (同志社大学), 2009 年 9 月]
- (3) “インジウム触媒反応を利用した β -ピロリル基を有するテトラアールメタンの簡便合成” 土本晃久・小倉貴弘, 日本化学会第 91 春季年会講演予稿集 IV, 4C8-10, p. 1422 [横浜 (神奈川大学), 2011 年 3 月]
- (4) “インジウム触媒による β -アルキルピロールの選択的合成: アルキル基供給源としてのカルボニル化合物の利用” 土本晃久・五十嵐基浩・青木一樹・小倉貴弘, 第 28 回有機合成化学セミナー講演要旨集, P-44, p. 106 [山形 (滝の湯), 2011 年 8 月 31 日~9 月 2 日]

〔産業財産権〕

○出願状況（計 1 件）

名称： β 位がアルキル化されたピロール類
の製造方法

発明者：土本晃久

権利者：学校法人明治大学

種類：特許

番号：特願 2010-052219

出願年月日：平成 22 年 3 月 9 日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

研究室ホームページ URL:

<http://www.isc.meiji.ac.jp/~tsuchi/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

土本 晃久 (TSUCHIMOTO TERUHISA)

明治大学・理工学部・准教授

研究者番号：80313716