

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 25 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2011～2014

課題番号：23685008

研究課題名(和文)多機能性銅触媒による主要生体構成元素間結合活性化法の開発

研究課題名(英文)Activation of chemical bonds between main-elements in body by multifunctional copper catalysts

研究代表者

中村 達(Nakamura, Itaru)

東北大学・理学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：00333899

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 22,300,000円

研究成果の概要(和文)：銅触媒の多機能性に基づく主要生体構成元素間結合の開裂を伴う新合成反応の開発を行った。特にO-プロパルギルオキシムを基質とする銅触媒による骨格転位反応とカスケード反応を開発した。これらの反応ではC-OあるいはN-O結合の開裂を伴う。また、これらのカスケード反応において、銅触媒はアルキン・アレンの活性化のみならず、酸性触媒あるいは一電子酸化還元系触媒として、連続的に機能することを明らかにした。これらの反応により、4員環ニトロソ、ピリジンオキシド、ジヒドロピリミジン、トリアジン、オキサゼピンなどの多様な新規ヘテロ環化合物が効率的に合成できるようになり、ケミカルスペースの拡大に貢献した。

研究成果の概要(英文)：In this investigation, we developed several synthetic reactions involving cleavage of sigma bonds between "main elements in body" by the use of multi-functional copper catalysts. In particular, we developed skeletal rearrangement and cascade reactions employing O-propargylic oximes as the substrate. These reaction involves cleavage of C-O and/or N-O bonds. Copper catalysts consecutively functioned not only pi-activation catalyst but also sigma acids and single-electron transfer catalysts. Moreover, our investigations realized efficient synthesis of new class of heterocyclic compounds, such as four-membered cyclic nitrones, pyridine-N-oxides, dihydropyrimidines, triazines, and oxazepines.

研究分野：反応有機化学

キーワード：結合活性化 銅触媒 ヘテロ環 転位反応 ドミノ反応 効率的合成 環境調和型分子変換

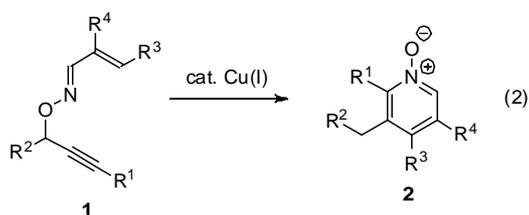
1. 研究開始当初の背景

有機化学反応は、化学結合の切断(活性化)と形成の2つの重要な素過程から成り立つ。遷移金属触媒がσ結合活性化に決定的な役割を果たすことが実証されてきた。不斉水素添加、クロスカップリング、オレフィンメタセシスに代表されるように遷移金属特有の反応性は有機合成に格段の進歩をもたらした。しかしながら、現代の有機合成は、他分野からの高度な要請、高機能化分子デバイスの創出を目指す材料科学や分子の複雑化が進む医薬品化学からのハイレベルな要求に対して、限りある資源から環境負荷軽減型合成手法として提供する、という使命を果たさなければならない。この使命に反応有機化学者が応えうる術はこれまでにない斬新な合成反応を希求することにあると考える。本申請者は炭素や窒素、酸素などの「主要生体構成元素」を結ぶσ結合に着目し、これらの結合の活性化を伴う原子効率的合成反応を開発することにより、最も主要な生体構成元素は水素(H)であるが、水素を含むσ結合開裂を伴う原子効率的反応は既に多くの研究が展開されている。これに比較して、炭素ヘテロ元素、ヘテロ元素間結合のσ結合切断を経る原子効率的反応は、高官能基化された有機分子を直截的に合成できるプロセスであるにもかかわらず研究例は限られている。σ結合切断原子効率的反応として金や白金などのπ酸性遷移金属触媒を用いた炭素-ヘテロ原子間結合の開裂を伴う環化異性化反応が近年報告されている。しかしながら、高酸化数の金・白金触媒は相対論効果に由来する高いπ酸性を有するが、高い酸化還元電位、低求核性、還元的脱離の速度論的不利さ、などにより素反応の適応範囲が狭い。さらには希少貴金属であり、実用性の観点からもその代替元素の発掘は喫緊の課題である。

	H	C	N	O	P	S	
H	H-H	H-C	H-N	H-O	H-P	H-S	H-Heteroatom
C	C-C	C-N	C-O	C-P	C-S		C-Heteroatom
N	N-N	N-O	N-P	N-S			
O	O-O	O-P	O-S				Heteroatom-Heteroatom
P	P-P	P-S					
S	S-S						

主要生体構成元素間結合

このような背景のもと本申請者は、O-プロパルギルオキシム化合物が銅触媒によってC-O結合の開裂を伴って、骨格転位をする興味深い基質であることを見出した。例えば、不飽和オキシム **1** の銅触媒反応により多置換ピリジン N-オキシド化合物 **2** が高収率で得られることを見出している。(式1、*J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7995)



2. 研究の目的

本申請者は「主要生体構成元素(C, N, O)間σ結合活性化」に対して「多機能性銅触媒」が効果的に作用することを提案する。多角的アプローチにより、生体構成主要構成元素(C, N, O)間σ結合切断を伴う新規合成反応を開発する。多置換ヘテロ環化合物を代表とする化合物を創製し、本方法論の有用性を立証する。

3. 研究の方法

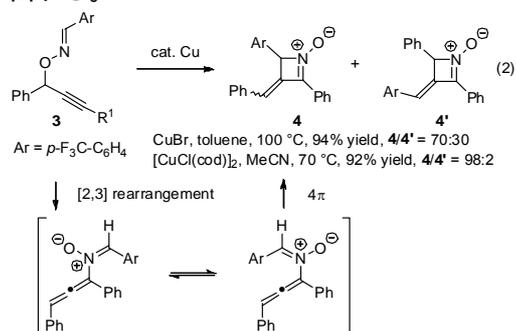
本研究は以下の3項目について研究を展開した。

- 銅触媒の酸性機能による O-プロパルギルオキシム及びその類縁体の骨格転位反応
- 銅触媒の多機能性に基づく O-プロパルギルオキシムのカスケード反応
- 銅触媒による末端アルキン活性化を起点とするカスケード反応

4. 研究成果

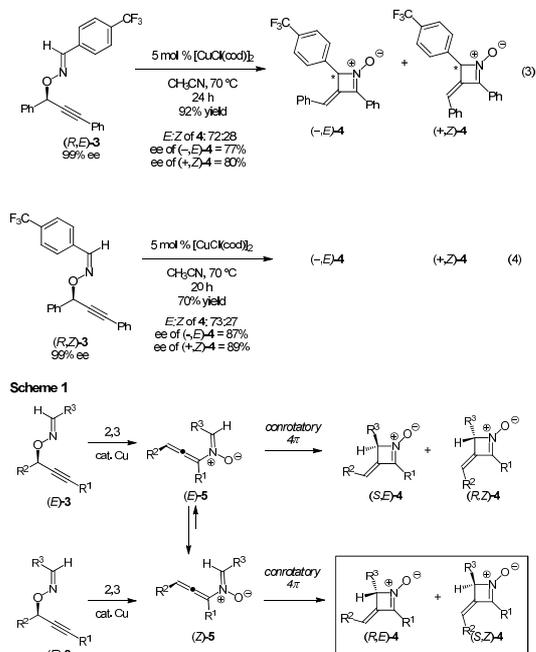
- 銅触媒の酸性機能による O-プロパルギルオキシム及びその類縁体の骨格転位反応
- a) C-O 結合の開裂を伴う4員環ニトロン構築反応

芳香族アルデヒド由来のオキシム **3** が銅触媒により C-O 結合の開裂を経て、4員環ニトロン **4** へ骨格転位することを見出した(式2)。特に[CuCl(cod)]<sub>2</sub> を触媒として用い 70℃アセトニトリル中で実施することにより、良好な位置選択性で生成物が得られる。本反応は銅触媒による[2,3]転位によって生じる N-アレニルニトロン中間体の4π電子環状反応を経由する。



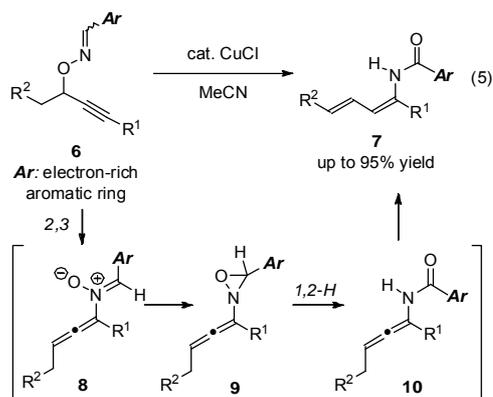
キラル基質を用いた骨格転位反応において不斉情報が生成物へ効率的に転写されることを明らかにした。特に基質のオキシム部位の立体化学に関わらず同一のエナンチオマーに変換された(式3及び4)。この結果は、2,3-転位によって生じる N-アレニルニトロン中間体が、ニトロン部位が熱力学的に安定な Z 体 (Z)-**5** へ異性化した後に、同旋的 4 電子環状反応が進行することを強く示唆して

いる (Scheme 1)。



### b) O-プロパルギルオキシムからアミドジエンへの銅触媒骨格転位反応

電子豊富な芳香族置換基を持つ O-プロパルギルオキシム **6** の銅触媒反応により、C-O、N-O、および 2 つの C-H 結合の開裂を伴ってアミドジエン誘導体 **7** が高収率で生成することを見出した (式 5)。この反応は N-アレニルニトロン中間体 **8** への 2,3-転位後、オキシム由来置換基からの電子供与によりニトロン C=N 結合が回転しオキサジリジン中間体 **9** を形成する。更にこの電子供与置換基が促進する 1,2-水素移動により N-アレニルアミド中間体 **10** が生じ、これより銅触媒によって生成物 **7** に異性化したと考えられる。

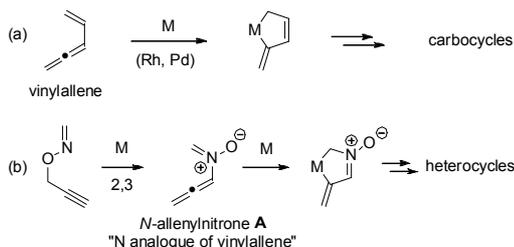


### c) ロジウム触媒を用いたタンデム型 2,3 転位 - ヘテロ環化反応によるアゼピン誘導体の合成

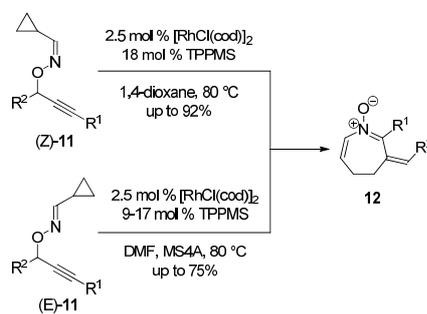
このアレニルニトロン中間体は、ビニルアレンの窒素類縁体とみなすことができる。ビニルアレンをメタラサイクル中間体の 4 炭素ユニットとして活用する方法論はこれまでに高度に官能基化された炭素環骨格の構築法として幅広く研究されている (Scheme 2a)。これに対し、その窒素類縁体である N-アレニルイミン類からのアザメタラサイクル形成

を経由するヘテロ環合成は現在まで報告例はなく、これはアレニルイミンの不安定性に起因すると考えられる。一方、我々はこの 2,3-転位とアザメタラサイクル形成の連続化によりヘテロ環を構築する新たな方法論を創成できると考えた (Scheme 2b)。この構想のもと、シクロプロパンカルバルデヒド由来の基質 **11** のロジウム触媒反応を検討した結果、アゼピンオキシド誘導体 **12** が効率的に得られることを見出した (Scheme 3)。

**Scheme 2**



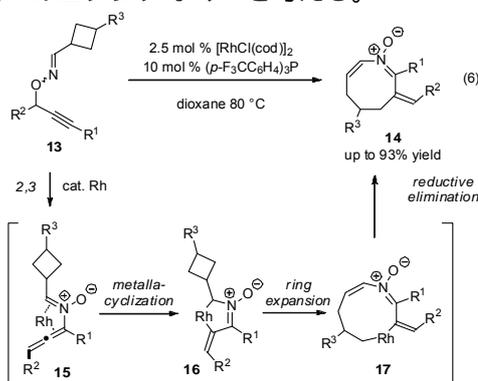
**Scheme 3**



$[\text{RhCl}(\text{cod})_2]$  (2.5 mol %) および水溶性リン配位子 TPPMS (18 mol%) の存在下、Z 体基質 (**Z**-11) を 80 で加熱撹拌した結果、アルキリデン基をもつアゼピンオキシド誘導体 **12** が良好な収率で得られた。アルキン末端の置換基はアリール基・アルキル基に適用可能である。一方、プロパルギル位の置換基効果は、アリール系置換基の場合その電子的性質に関わらず良好な収率で生成物を与えたのに対し、アルキルの場合反応性の低下が見られた。E 体基質 (**E**-11) の反応は、DMF 溶媒中、リン配位子の添加量を適切に調整することにより同一の生成物 **12** が良好な収率で得られる。

d) O-プロパルギルオキシムを活用した含窒素単環式 8 員環骨格の効率的構築法の開発  
含窒素単環式 8 員環骨格を持つアゾシン誘導体は生理活性物質の基本骨格として知られており、また合成中間体としても幅広く活用されている。しかしながら、鎖状基質からの 8 員環骨格の直接的構築は高いエンタルピー及びエントロピー障壁のため一般的に効率性が低い。我々は上述の N-アレニルニトロン中間体 **15** をビニルアレン窒素類縁体として活用する 2,3-転位 - 酸化的ヘテロ環化カスケード型ロジウム触媒反応を入手容易なシクロブタン環の有する基質 **13** に適応し、アゾシン誘導体 **14** の高効率の合成法を開発した (式 6)。本反応では基質のプロパル

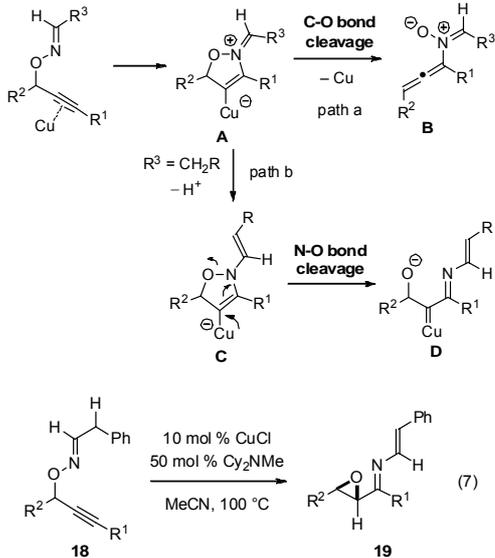
ギル位の不斉情報が生成物へと効率的に転写され、オキシム部位の立体化学に関わらず、同一のエナンチオマーを与える。



e) N-O 結合の開裂を伴うエポキシケチミンへの骨格転位

鍵過程である N-アレニルニトロンへの炭素-酸素結合の切断を伴う[2,3]転位は、安定なニトロン基が脱離基として作用するため円滑に進行したものと考えられる (Scheme 4, path a)。もし比較的酸性なプロトンがオキシム α 位に存在すれば、環化中間体 A よりプロトンが脱離しエナミンとなることにより炭素-酸素結合切断プロセスが阻害されると予測される。その結果として、金属中心からの電子供与を駆動力とする N-O 結合開裂 (C→D) が起こるものと期待できる (path b)。このような作業仮説の下、オキシム部位にベンジル基を持つ基質 18 の銅触媒反応を検討した結果、N-O 結合の開裂を経て、オキシラン環を持つ N-アルケニルイミン 19 が効率的に得られることを見出した (式 7)。

Scheme 4

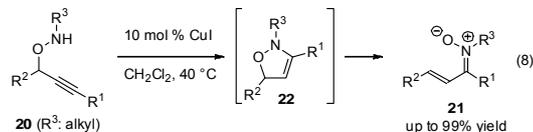


本反応では嵩高いアミンの添加が重要である。すなわち Cy<sub>2</sub>NMe を添加することにより反応は 30 分で終了し、良好な収率で生成物が得られる。一方、添加しない場合には反応時間が伸長し、中程度の収率での生成にとどまる。また、Et<sub>3</sub>N のような立体的に小さいアミンでは十分な加速効果は見られなかった。嵩高いアミン配位子として配位不飽和を維

持しつつ、N-O 結合開裂の過程で重要となる金属中心の電子逆供与に貢献しているものと考えられる。更に、プレステッド塩基としてプロトン移動過程を促進すると共に、系中の酸を捕捉し、酸に不安定な構造を持つ生成物の安定化に寄与したものとも考えられる。

f) 銅触媒による N-プロパルギルオキシミンの形式的 2,3-転位反応<sup>5</sup>

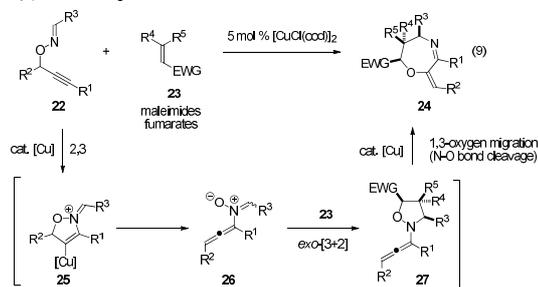
O-プロパルギルオキシムの類縁体である N-プロパルギルオキシミン 20 の反応性を検討した結果、形式的 2,3-転位反応が進行し α,β-不飽和ケトニトロン 21 が高収率で生成することを見出した (式 8)。反応機構解析により、本反応は銅触媒によるヒドロアミノ化反応と生じたイソキサゾリン中間体 22 の熱的開環を経由することを明らかにした。



銅触媒の多機能性に基づく O-プロパルギルオキシミンのカスケード反応

a) O-プロパルギルオキシミンと電子不足オレフィンとの 3 段階カスケード反応

O-プロパルギルオキシミン 22 と電子不足オレフィン 23 との銅触媒反応により、1,4-オキサゼピン 24 に効率的に変換されることを見出した (式 9)。電子不足オレフィンとしてマレイミド、フマル酸エステル、アクリル酸エステルが適応可能である。この反応では、銅触媒による 2,3-転位によって生じるアレニルニトロン中間体 26 と親双極子剤 23 の *exo*-[3+2]付加環化反応の後に酸素原子が窒素からアレン中央炭素へ 1,3-転位し、生成物 24 が与えられたと説明できる。2,3-転位が熱的に進行する Z 体のオキシムとマレイミドの反応が銅触媒非存在下では目的生成物 24 を与えなかったことから、N-O 結合開裂過程においても銅触媒が関与することが示唆された。

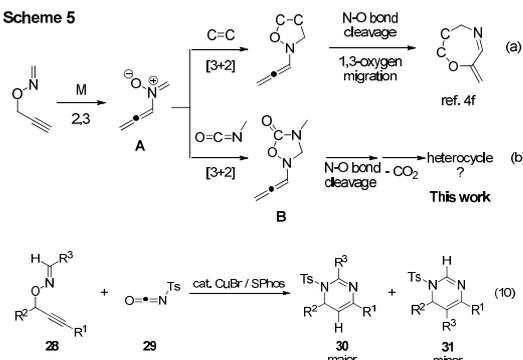


b) O-プロパルギルオキシミンとイソシアナートとの多段階カスケード反応

親双極子剤としてイソシアナートを用いた銅触媒カスケード反応において場合、N-O 結合開裂の後に脱炭酸が優先し、異なる分子骨格を与えると予測される (Scheme 5)。この仮説のもと、O-プロパルギルオキシミン 28 と

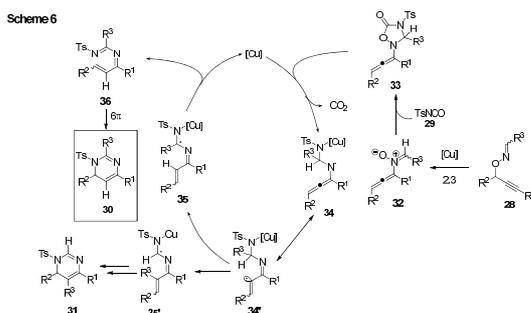
トシルイソシアナート **29** との銅触媒反応を検討した結果、オキシム水素の移動を伴う 1,6-ジヒドロピリミジン誘導体 **30** が良好な収率で得られることを見出した (式 10)。この反応ではオキシム置換基に電子豊富な芳香環を配した場合、水素転位体 **30** とともにアリール転位体 **31** が副生成物として得られた。この反応においても Z 体オキシムの熱反応では目的生成物 **30** が得られないことから、銅触媒が連続的に反応に関与していることが示唆された。

Scheme 5



推定反応機構を Scheme 6 に示す。N-アレニルニトロン中間体 **32** とイソシアナート **29** との [3+2] 付加環化反応により付加環化体 **33** が生じる。この N-O 結合が銅触媒からの 1 電子移動によりラジカル的に開裂し、引き続く脱炭酸によりエナミルラジカル中間体 **34** が形成される。これよりオキシム由来の水素原子の 1,4-移動と銅触媒の脱離により 1,3-ジアザトリエン **36** が生じ、6 電子環状反応によってジヒドロピリミジン **30** が生成したと考えられる。一方、オキシム置換基  $R^3$  が電子豊富な芳香環の場合、エナミルラジカル種 **34** からの 1,4-アリール移動が併発すると予測される。

Scheme 6

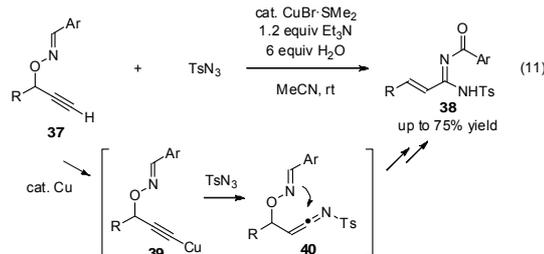


銅触媒による末端アルキン活性化を起点とするカスケード反応

a) 末端アルキンを持つ O-プロパルギルオキシムとスルホニルアジドとの銅触媒カスケード反応<sup>3</sup>

これまで O-プロパルギルオキシムに対するアルキン部位の活性化を触媒反応の起点としてきたが、末端アルキンを持つ O-プロパルギルオキシム **37** に対してアセチリド中間体形成によって活性化すれば異なるカスケード反応が進行すると期待される。特に Chang らの報告に従えば、スルホニルアジドとの銅触媒反応では、銅アセチリド **39** を経

由するケテンイミン中間体が **40** 先ず発生し、さらに近傍に位置するオキシム窒素の求核攻撃と比較的弱い N-O 結合の開裂を伴うカスケード反応が進行すると予測される。この作業仮説のもと、O-プロパルギルオキシム **37** とスルホニルアジドとの銅触媒反応により、 $\alpha,\beta$ -不飽和アミジン誘導体 **38** が効率的に生成することを見出した (式 11)。



## 5. 主な発表論文等

(雑誌論文) (計 16 件)

1. Itaru Nakamura, Shinya Gima, Yu Kudo, Masahiro Terada “Skeletal Rearrangement of O-Propargylic Formaldoximes by a Gold-Catalyzed Cyclization/Intermolecular Methylene Transfer Sequence” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015** Early View, 査読あり、DOI: 10.1002/anie.201501856
2. Dong Zhang, Itaru Nakamura, Masahiro Terada „Copper-Catalyzed Cascade Transformation of O-Propargylic Oximes with Sulfonyl Azides to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated N-Acylamidines” *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5184-5187. 査読あり、DOI: 10.1021/ol502541w.
3. Itaru Nakamura, Toshiki Onuma, Ryo Kanazawa, Yuki Nishigai, Masahiro Terada “Efficient Synthesis of N-Alkylated  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketonitrones via Cu-Catalyzed Rearrangement” *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4198-4200. 査読あり、DOI: 10.1021/ol501889g
4. Itaru Nakamura, Takeru Jo, Dong Zhang, and Masahiro Terada “N-Allenylnitron Acts as 2-Azadiene in the Cu-Catalyzed Cascade Reaction of O-Propargylic Oximes with Azodicarboxylates” *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 914-918. (Highlighted at Outside Front Cover) 査読あり、DOI: 10.1039/C4QO00156G
5. Itaru Nakamura, Yoshinori Sato, Keisuke Takeda and Masahiro Terada “Efficient Synthesis of Eight-Membered Nitrogen-Heterocycles from O-Propargylic Oximes via Rh-Catalyzed Cascade Reactions” *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10214-10219. (Highlighted at Frontspiece) 査読あり、DOI: 10.1002/chem.201403637
6. Itaru Nakamura, Yasuhiro Ishida, and Masahiro Terada „Cu-Catalyzed Skeletal

- Rearrangement of *O*-Propargylic Electron-Rich-Arylaldoximes into Amidodienes” *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2562-2565. 査読あり、DOI: 10.1021/ol5009608
7. Itaru Nakamura, Yu Kudo, Masahiro Terada, “Oxazepine Synthesis by Copper-Catalyzed Intermolecular Cascade Reactions between *O*-Propargylic Oximes and Dipolarophiles” *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7536-7539. 査読あり、DOI: 10.1002/anie.201302751
  8. 中村 達, “多置換ヘテロ環の構築を志向する  $\pi$  酸性遷移金属触媒反応の開発” 有機合成化学協会誌、**2012**, *70*(6), 581-592、査読あり、DOI:10.5059/yukigoseikyokaishi.70.581
  9. Itaru Nakamura, Masashi Okamoto, Yoshinori Sato, and Masahiro Terada, „Synthesis of Azepine Derivatives via Rh-Catalyzed Tandem 2,3- Rearrangement – Heterocyclization” *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10816-10819 [Very Important Paper, highlighted at the front cover, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10673] 査読あり、DOI: 10.1002/anie.201205285
  10. Itaru Nakamura, Yu Kudo, Toshiharu Araki, Dong Zhang, Eunsang Kwon, Masahiro Terada, “Cu-Catalyzed Skeletal Rearrangement of *O*-Propargylic Aryloximes into Four-Membered Cyclic Nitrones – Chirality Transfer and Mechanistic Insight” *Synthesis* **2012**, *44*, 1542-1550. 査読あり、DOI: 10.1055/s-0031-1290819
  11. Itaru Nakamura, Tomoki Iwata, Dong Zhang, and Masahiro Terada, “Copper-Catalyzed Skeletal Rearrangement of *O*-Propargylic Alkylaldoximes via N-O Bond Cleavage”, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 206-209. 査読あり、DOI: 10.1021/ol203001w
  12. Nakamura, I.; Araki, T.; Zhang, D.; Kudo, Y.; Kwon, E.; Terada, M. “Regioselective Transformation of *O*-Propargylic Arylaldoximes to Four-Membered Cyclic Nitrones by Copper-Catalyzed Skeletal Rearrangement” *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3616-3619. 査読あり、DOI:10.1021/ol2012583

〔学会発表〕(計 4 件)

1. Itaru Nakamura, “Catalytic Transformations of *O*-Propargylic Oximes” [Invited Lecture] the 8th Singapore International Chemistry Conference (SICC-8), 2014.12.15, Singapore (シンガポール)
2. 中村 達, 「*O*-プロパルギルオキシムの触媒的骨格転位反応」(招待講演) 第 49 回天然物化学談話会、2014 年 7 月 2 日、せとうち児島ホテル(岡山県倉敷市)
3. 中村 達, 「触媒的骨格転位を鍵とする新しいヘテロ環構築反応」(招待講演) 有機合成化学協会九州山口支部有機合成化学

講演会 - 合成有機化学のフロンティア - 2014 年 6 月 6 日、九州大学馬出キャンパス(福岡県福岡市)

4. Itaru Nakamura, “Catalytic Skeletal Rearrangement of *O*-Propargylic Oximes” [Invited Lecture] 2013 Transition metal catalysis, Singapore, August 27, 2013 NTU, Singapore (シンガポール)
5. Nakamura, I., “Heterocyclic Synthesis by Catalytic Skeletal Rearrangement of *O*-Propargylic Oximes [Invited Lecture]” 15th Asian Chemical Congress (15-ACC); in the technical session “Recent Trends in Heterocyclic Compounds” August 23, 2013, Singapore (シンガポール)
6. Nakamura, I., “Catalytic Skeletal Rearrangement of *O*-Propargylic Oximes” [Invited Lecture], 3rd International Symposium on Molecular Activation (ISMA-3), July 28, 2013, Steamboat Spring (アメリカ)
7. Itaru Nakamura, “Catalytic Skeletal Rearrangement of *O*-Propargylic Oximes” [Invited] 日本化学会第 93 春季年会 “Asian International Symposium – Organic Chemistry / Green Sustainable Chemistry” 2013 年 3 月 24 日、立命館大学びわこ・くさつキャンパス(滋賀県草津市)
8. 中村 達, 「生体構成主要元素間 結合切断を伴う新規 酸性遷移金属触媒反応」, 日本化学会第 92 春季年会第 25 回若い世代の特別講演会、2012 年 3 月 27 日、慶応義塾大学(神奈川県横浜市)
9. 中村 達, 「多置換ヘテロ環を構築する 酸性遷移金属触媒反応の開発」第 28 回有機合成化学セミナー、2011 年 9 月 1 日、滝の湯(山形県天童市)
10. 中村 達, 「酸性金属触媒による *O*-プロパルギルオキシムの骨格転位反応」第 43 回有機金属若手の会(依頼講演)、2011 年 7 月 13 日、シーサイドホテル舞子ビラ(兵庫県神戸市)

〔図書〕(計 1 件)

1. Itaru Nakamura, “Skeletal Rearrangement Reactions” In *Transition Metal-Mediated Aromatic Ring Construction*, Tanaka, K. Ed. Wiley **2013**, pp 743-772.

〔その他〕

ホームページ:

<http://www.orgreact.sakura.ne.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 達 (NAKAMURA, Itaru)

東北大学・大学院理学研究科・准教授

研究者番号: 00333899