

ニトレン前駆体を利用した新複素環合成法の開発

京都大学大学院工学研究科

大江 浩一

1. はじめに

カルベン ($R_2C:$) やニトレン ($RN:$) は原子価結合欠損型有機高活性種であり、これらを経由する有機合成反応やそれぞれの金属錯体に関する研究は古くから行われている (Figure 1) ¹⁾. 我々は、遷移金属錯体の作用によりアルキンがカルベン前駆体となりうることを利用した触媒的有機合成に関する研究を行ってきた ²⁾. カルベンと同様に、遷移金属触媒によるニトレン錯体発生法の開発も重要な課題であり、それに基づく触媒的なニトレン移動反応は、有機分子へ効率的、直截的に窒素原子を導入する方法として有用である. アジド化合物 ($R-N_3$) や *N*-スルホニルイミノヨージナン ($RSO_2N=IR'$) は古くからよく知られたニトレン前駆体であり、様々なニトレン移動反応に用いられている ^{3,4)}. しかし、それらの高い反応性から取扱いに注意を要する場合が多く、より安定な前駆体を利用するニトレン移動反応の開発が望まれる. 本講演では、我々が開発した新しいニトレン前駆体を用いる含窒素化合物の触媒的合成法について解説する.

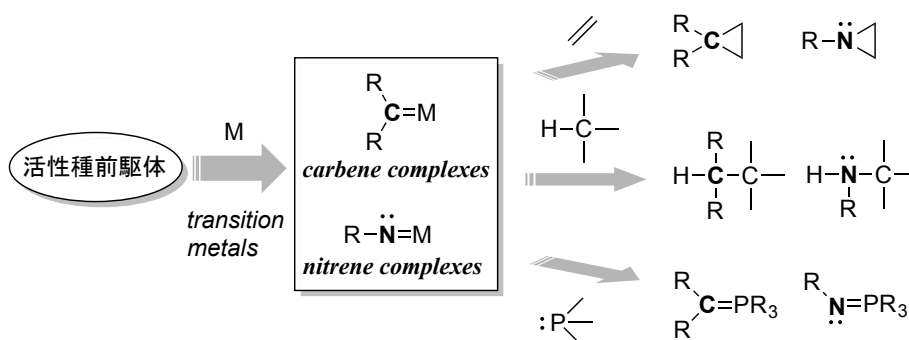
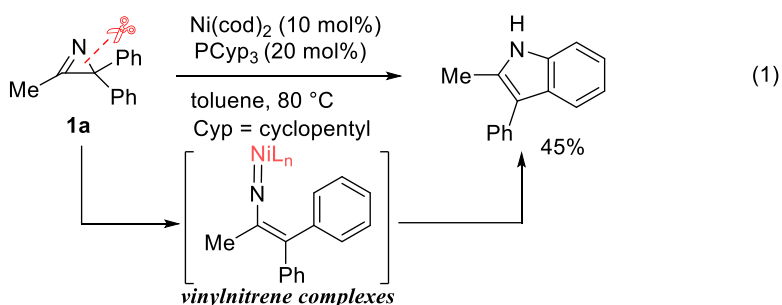


Figure 1. Generation and application of carbene and nitrene species

2. 新しいニトレン前駆体の設計: 温故知新

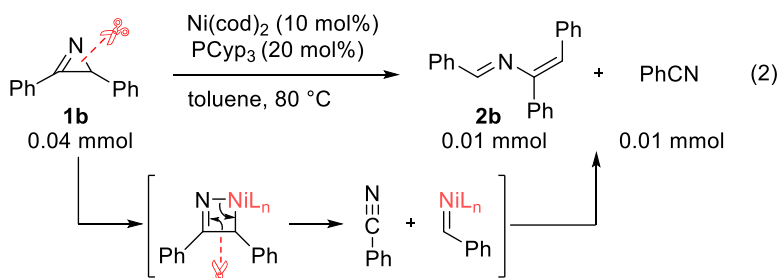
2*H*-アジリンは、古くからビニルニトレンの発生に利用されてきた ⁵⁾. 我々は、まず 2*H*-アジリン **1a** と低原子価ニッケル錯体との反応を検討した (式 1). 反応は中程度の収率でインドールを与えた. しかし、式 2 に示すように、**1b** を同様に反応させたところ、2-アザジエン **2b** とベンズニトリルがそれぞれ等モルずつ得られた. このことは、二分子の 2*H*-アジリンが関与した C-C 結合の切断を伴う反応が進行



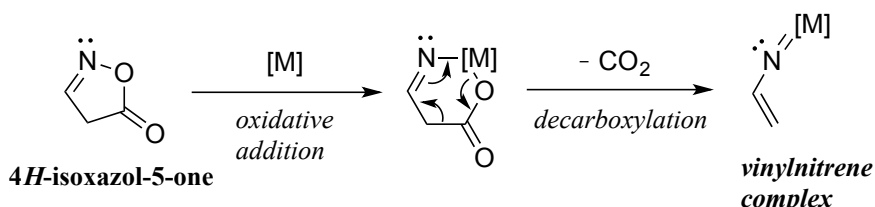
したことを示している。したがって、2*H*-アジリンからビニルニトレン中間体を選択的に発生させることには種々の制限があることがわかる⁶⁾。

これらの知見を基に、我々は新しいニトレン前駆

体として環状オキシムエステルのイソオキサゾロンに着目した (Scheme 1)。このイソオキサゾロンは β -ケトエステルを原料として、短段階で合成可能なおえ、熱的に安定な化合物である。我々は、イソオキサゾロンの N-O 結合が低原子価金属に酸化的付加⁷⁾し、続く脱炭酸によりビニルニトレン錯体が発生する作業仮説をたて、これを経由するニトレン移動反応の開発を目指して研究を行った。



Scheme 1. 4*H*-Isoxazol-5-ones as a new vinylnitrene precursor



3. イソオキサゾロンをビニルニトレン前駆体とする分子内反応

3-1. アジリジン合成

まず、分子内反応を検討した。4位にメタリル基を有するイソオキサゾロン **3a** を Pd₂(dba)₃ と PPh₃ の存在下、1,4-ジオキサン中 80 °C で 12 時間加熱攪拌したところ、収率 84% で縮環アジリジン **4a** が得られた (Table 1, entry 1)⁸⁾。種々の配位子を検討した結果、トリアリールホスフィンの中でも電子不足の P(4-CF₃C₆H₄)₃ が最も高収率で **4a** を与えることを見出した (entry 2)。トリアルキルホスフィンや二座ホスフィンでは反応の進行が極端に遅くなる (entries 3 and 4)。

Table 1. Palladium-catalyzed decarboxylative intramolecular aziridination of 4*H*-isoxazol-5-one **3a**

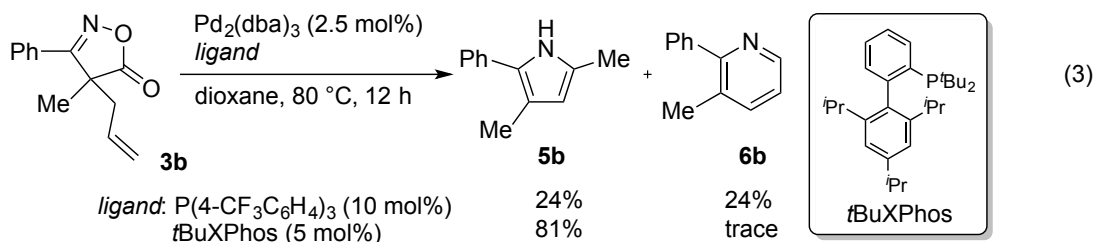
entry	ligand	conv. (%) ^a	yield (%) ^a
1	PPh ₃	98	84
2	P(4-CF ₃ C ₆ H ₄) ₃	100	95 (87) ^b
3	PCy ₃	3	0
4	dppb (5 mol%)	11	0

^a Determined by ¹H NMR. ^b Isolated yield.

Cy = cyclohexyl. dppb = 1,4-diphenylphosphinobutane.

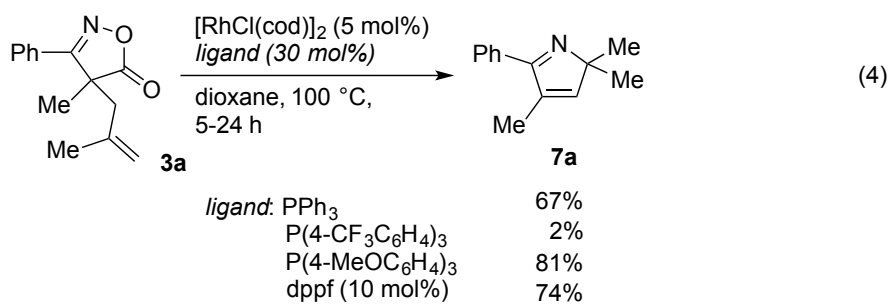
3-2. 1*H*-ピロール合成

3a のメタリル基をアリル基に変更したイソオキサゾロン **3b** を、前述のアジリジンが生成する条件で反応させたところ、アジリジンは全く得られず、代わりにピロール **5b** とピリジン **6b** の混合物が得られた (式 3)。一方、配位子として嵩高い *t*BuXPhos を用いることにより、ピロールが高収率、高選択的に得られることが明らかとなった。



3-3. 2*H*-ピロール合成

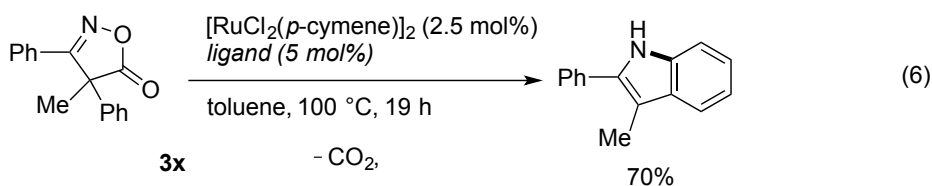
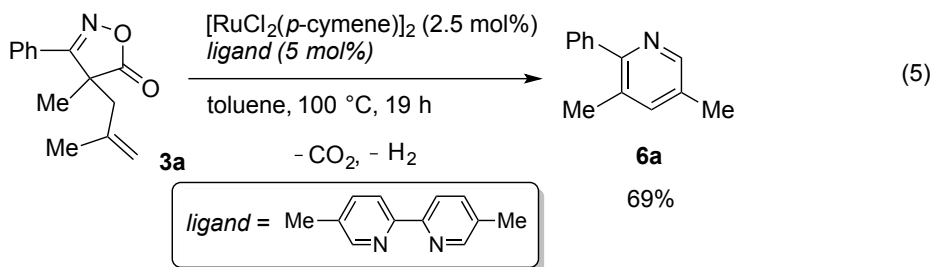
用いる触媒をパラジウムからロジウムに変更して，**3a** の反応を検討したところ，アジリジンではなく 2*H*-ピロール **7a** が選択的に得られることがわかった (式4)．ロジウムの場合にも配位子の選択は重要で，パラジウムの場合と異なり，電子豊富なホスフィンの方が電子不足のものより収率良く生成物を与えた．また，アジリジン **4a** が同反応条件下で **7a** に変換されないことを確認しており，**7a** が **4a** と異なる経路で生成すると考えている．



cod = cyclooctadiene, dppf = 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene

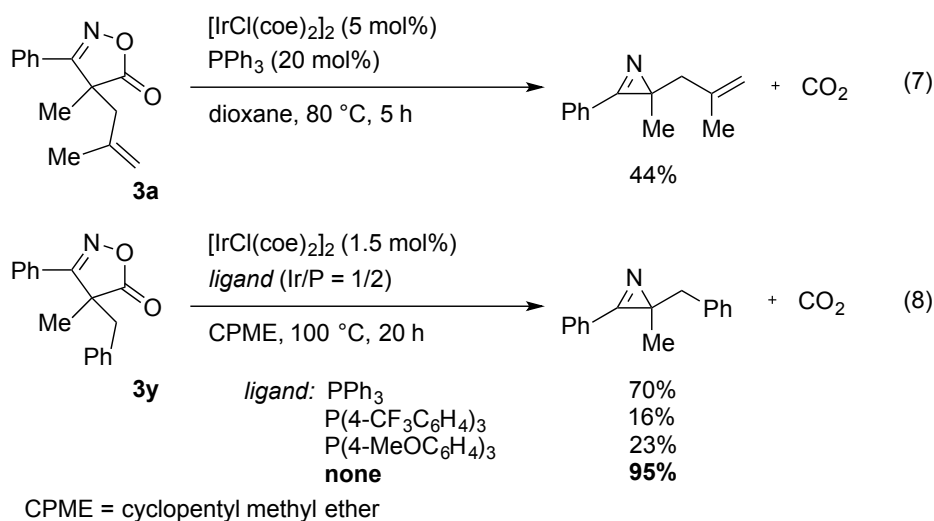
3-4. ピリジン合成

3-1.や3-2.で紹介したパラジウム触媒によるピリジンの選択的合成には至らなかったが，新たに触媒を検討し， $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ と 2,2'-ビピリジル配位子の組み合わせにより，**3a** からピリジン **6a** が選択的に得られることを見出した (式5)⁹⁾．この反応は，脱炭酸，脱水素型の反応である．また，分子内に反応するアルケン部分のない基質 **3x** を同様の条件下反応させると，脱炭酸を伴ってインドールが選択的に得られた (式6)．式1で示したように，ビニルニトレン中間体が Ph 基上の C-H 結合に挿入してインドールを与えたと考えられる．



3-5. 2H-アジリン合成

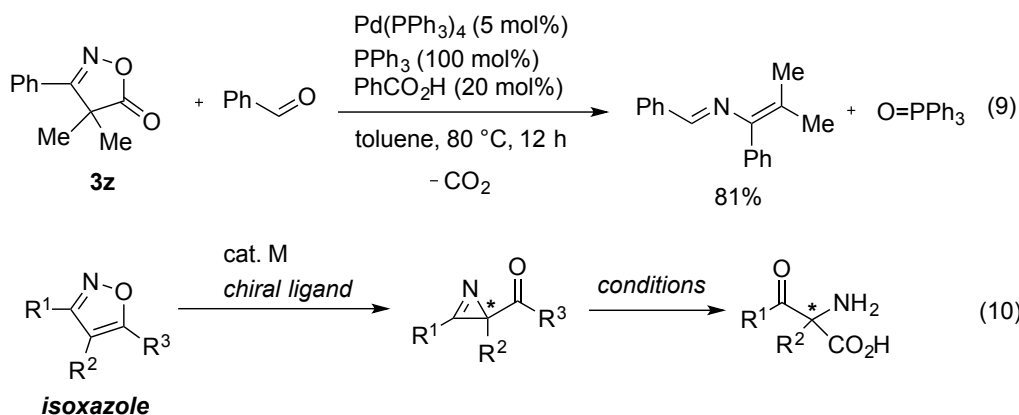
先に紹介したように 2H-アジリンは反応制御において扱いにくいビニルニトレン前駆体である。48 kcal mol⁻¹ もの大きな環歪みエネルギーを有することがその主な原因と考えられる。我々は、触媒精査の過程で、驚くべきことにロジウムと同族のイリジウム触媒を用いると反応条件下で不安定と考えられた 2H-アジリンが生成することを見出した (式 7)¹⁰。この反応では、配位子の存在は、むしろ生成物の収率を低下させたことから、[IrCl(coe)₂]₂ (coe = cyclooctene) だけを用いて、シクロペンチルメチルエーテル溶媒中 100 °C で反応を実施するのが最適であることがわかった。3a のように分子内にアルケンやアルキンがあってもそれらは反応せずに残り、官能基許容性は高い (式 8)。



4. アザ-Wittig 反応および新規ビニルニトレン前駆体を用いる不斉合成

これまで主に分子内反応に焦点を当ててビニルニトレンの化学を解説してきたが、ニトレン錯体の発生を鍵とする触媒的縮合反応も見出している (式 9)¹¹。式 9 は、式 2 で解説した反応とは異なり、アザイリドを経由する分子間アザ-Wittig 型反応である。

また、ごく最近我々は、ビニルニトレン前駆体としてイソオキサゾールが使えることを見出した (式 10)。キラル触媒を適用すれば、不斉 [1, 3] 転位によりキラルな 2H-アジリンが得られ、種々の α-アミノ酸誘導体合成に利用できることを明らかにしており、合わせて紹介したい。



おわりに

本研究では、イソオキサゾロンやイソオキサゾールが安定かつ取り扱い容易なビニルニトレン前駆体となることを明らかにした。使用する遷移金属触媒を使い分けることでアジリジン、1*H*、2*H*ピロール、ピリジン、2*H*アジリンが選択的に得られることを見出した。世の中にはまだまだ手つかずの活性種がある。新しい活性種前駆体を利用した触媒的有機合成の今後の発展を楽しみにしている。

参考文献

- 1) Carbene: Ye, T.; McKervey, M. A. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091. Nitrene: Collet, F.; Lescot, C.; Dauban, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1926.
- 2) (a) Murai, M.; Kitabata, S.; Okamoto, K.; Ohe, K. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7622. (b) Murata, T.; Murai, M.; Ikeda, Y.; Miki, K.; Ohe, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2296. (c) Ohe, K.; Miki, K. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2009**, *67*, 1161. (d) Miki, K.; Uemura, S.; Ohe, K. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1068.
- 3) Kwart, H.; Khan, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1951.
- 4) Mansuy, D.; Mahy, J.-P.; Dureault, A.; Bedi, G.; Battioni, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1161.
- 5) (a) Alper, H.; Wollowitz, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3541. (b) Hayashi, K.; Isomura, K.; Taniguchi, H. *Chem. Lett.* **1975**, *4*, 1011. (c) Isomura, K.; Uto, K.; Taniguchi, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 664. (d) Izumi, T.; Alper, H. *Organometallics* **1982**, *1*, 322. (e) Chiba, S.; Hattori, G.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 52.
- 6) Okamoto, K.; Mashida, A.; Watanabe, M.; Ohe, K. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3554.
- 7) Shimbayashi, T.; Okamoto, K.; Ohe, K. *Organometallics* **2016**, *35*, 2026 and references therein.
- 8) Okamoto, K.; Oda, T.; Kohigashi, S.; Ohe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11470.
- 9) Okamoto, K.; Sasakura, K.; Shimbayashi, T.; Ohe, K. *Chem. Lett.* **2016**, *45*, 988.
- 10) Okamoto, K.; Shimbayashi, T.; Yoshida, M.; Nanya, A.; Ohe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7199.
- 11) (a) Okamoto, K.; Shimbayashi, T.; Tamura, E.; Ohe, K. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1490. (b) Shimbayashi, T.; Okamoto, K.; Ohe, K. *Synlett* **2014**, *25*, 1916.