

イソシアニドの挿入数制御に基づく含窒素環状化合物の多様性志向型合成法の開発

Development of divergent synthetic method for *N*-heterocyclic compounds based on control of insertion number of isocyanides

京都大学大学院人間・環境学研究科人間・環境学専攻 助教 新林 卓也

Department of Human and Environmental Studies, Kyoto University, Takuya Shimbayashi

要旨

遷移金属錯体触媒を用いたイソシアニドの挿入を伴う含窒素化合物合成においては、挿入分子数は容易に変化しうるため、これを適切に制御することができれば、多種類の生成物と同じ出発物質から選択的に合成可能な多様性志向型の合成法を開発できると期待される。本研究では、ロジウム触媒及びビスピナコラートジボロン存在下、 α,β -不飽和ケトンとイソシアニドの縮合反応が進行し、イソシアニドの挿入数の異なる二種類のピロール生成物を選択的に合成可能な触媒系を開発した。反応の選択性は、イソシアニドの当量(濃度)と反応温度によって制御され、当量が少なく、反応温度が高い条件では一分子のイソシアニドが挿入されたピロールの生成が有利になり、当量が多く、反応温度が低い条件では二分子のイソシアニドが挿入されたピロールの生成が有利になった。一分子目のイソシアニドが挿入して生成する、共通の中間体への二分子目のイソシアニドの挿入を当量と温度で制御することが選択性発現の鍵であると考えられる。

1.緒言

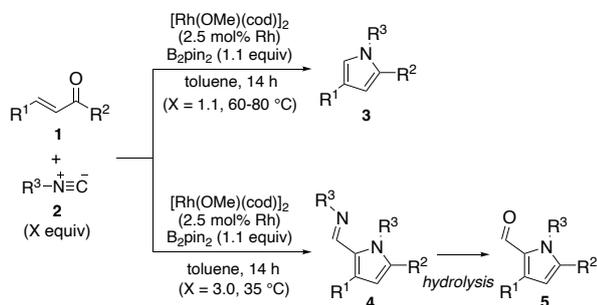
遷移金属錯体化学において、イソシアニドは一酸化炭素と類似の性質を示し、金属中心への強い配位性を示すとともに、金属配位子結合への挿入反応を引き起こすことがよく知られている。有機金属錯体の金属-炭素結合へのイソシアニドの1,1-挿入反応は一酸化炭素と比べて連続的に進行しやすく、多重挿入が進行した錯体を比較的容易に与える[1]。このような単挿入、もしくは多重挿入錯体を鍵中間体とする含窒素化合物合成法開発が進められてきているが、多くの場合、イソシアニド分子の挿入数は、その反応に特異的な数(概ね1~3)であり、挿入反応分子数を反応条件によって制御し、生成物選択性を切り替えるような合成反応例は限定的であった[2]。同一の出発物質から選択性を切り替えて複数種類の生成物を合成する、多様性指向型合成(Divergent Synthesis)は、数多くの化合物への短工程合成を容易にする合成概念として近年注目されている[3]。イソシアニドの挿入分子数を制御

して多種類の含窒素化合物の選択的合成を可能にできれば合成手法として魅力的である。

ピロール類は多くの天然物、医薬品、農薬などに含まれる重要な構造モチーフであり、効率的な合成法開発が古くから進められてきた。イソシアニドを用いたピロール合成法も数多く開発されており、遷移金属触媒の存在下/非存在下での反応がそれぞれ知られている[4]。特に遷移金属錯体触媒の存在下、イソシアニドの挿入分子数の異なったピロール合成反応がそれぞれ報告されているが、挿入分子数を制御することで複数種類のピロール合成を選択的に達成した例はこれまで報告されていなかった。今回、ビスピナコラートジボロン(B_2pin_2)存在下、ロジウム触媒による α,β -不飽和ケトンとイソシアニドの縮合によりピロールが生成することを見出した。本反応において B_2pin_2 は不飽和ケトンの活性化剤であると同時に脱酸素剤として作用する。興味深いことに、反応温度とイソシアニドの当量を制御することにより、イソシアニドの挿入分子

数の異なる二種類のピロール生成物が選択的に得られることを明らかにした。

Scheme 1. This work.

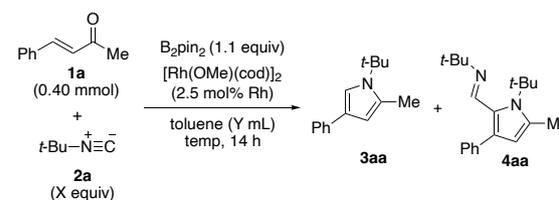


2. 結果と考察

ベンザルアセトン (**1a**) と *t*-BuNC (**2a**) を [Rh(OMe)(cod)]₂ (2.5 mol% Rh) および B₂pin₂ 存在下、トルエン中 100 °C に加熱したところ、少量のピロール **4aa** の生成を伴って、ピロール **3aa** が主生成物として得られた (Table 1, entry 1). 温度を 80 °C に低下させると **3aa** の収率は少し向上し、60 °C でも同等の収率となった (entries 2,3). 60 °C の条件で溶媒量を増加させることにより、ピロール **4aa** の生成を抑えてピロール **3aa** を選択的に生成し、**3aa** を 86% の収率で単離することに成功した (entry 4). ピロール **4aa** の生成は、**1a** と二分子の **2a** が反応する三分子縮合反応であるため、溶媒量を増加させて濃度を低下させることにより、**4aa** の生成を抑制し **3aa** の選択性を向上できたと考えられる. 対照実験により、ロジウム触媒、B₂pin₂ いずれも反応の進行に不可欠であることがわかった (entries 5,6). さらに温度を 35 °C に低下させたとところ、**4aa** の生成する割合が増加した (entry 7). 35 °C の条件で、**2a** の当量を増加させることにより、ピロール **4aa** の選択性が改善された (entries 8,9). ここで、溶媒量を 1.0 mL に減らして濃度を増加させることによる選択性の改善を試みたが、同定できない副生成物の割合が増加し **4aa** の収率はむしろ低下した (entry 10). 溶媒はトルエンでも収率良く **4aa** が得られたが、シクロヘキサンに変更するとより

高い収率で **4aa** が生成し、加水分解の後、アルデヒド **5aa** として 80% の収率で単離することができた (entry 11). 溶解性の観点ではトルエンの方が優れており、基質適用範囲の調査では、両者を検討しどちらかを用いることとした.

Table 1. Optimization of reaction conditions.^a



entry	temp (°C)	X	Y	3aa (%)	4aa (%)
1	100	1.1	2.0	76	6
2	80	1.1	2.0	86	5
3	60	1.1	2.0	84	7
4	60	1.1	5.0	95 (86) ^b	2
5 ^c	60	1.1	5.0	0	0
6 ^d	60	1.1	5.0	0	0
7	35	1.1	2.0	65	22
8	35	2.0	2.0	31	55
9	35	3.0	2.0	10	78
10	35	3.0	1.0	7	39
11 ^e	35	3.0	2.0	1	85 (80) ^f

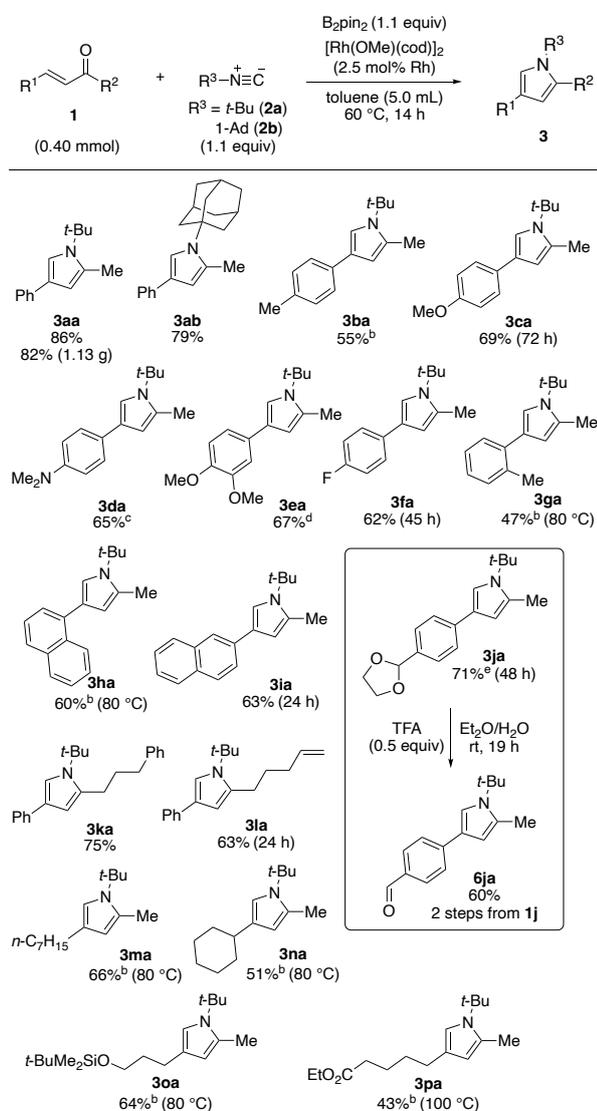
^a Reaction conditions: **1a** (0.40 mmol), **2a** (0.44-1.20 mmol), [Rh(OMe)(cod)]₂ (0.0050 mmol), B₂pin₂ (0.44 mmol), toluene (2.0 mL), 80 °C, 14 h. Yields of **3aa** and **4aa** were determined by ¹H NMR.

^b Isolated yield. ^c Without [Rh(OMe)(cod)]₂. ^d Without B₂pin₂. ^e cyclohexane. ^f Isolated yield of **5aa** after hydrolysis of the crude mixture.

ピロール **3** 合成の基質適用範囲を調査した (Scheme 2). **3aa** はグラムスケールでも合成可能であった. 第三級イソシアニドとして 1-AdNC(**2b**)も適用可能であった(**3ab**). 電子供与性置換基を導入したベンザルアセトン類は適用可能であった(**3ba-3ea**). ハロゲンとしてフルオロ基は許容されたが、その他は適用できなかった (**3fa**). 立体的に嵩高いアール基の場合は、反応

温度を 80 °C とすることで目的生成物が得られた(3ga,3ha). 2-ナフチル基も適用可能であった(3ia). *p*-位にアセタール部位を有するベンザルアセトンの場合, 良好な収率でピロール 3ja が得られた. 続く加水分解により, ホルミル基を有する 6ja に誘導可能であった. R²として, 一級アルキル基が適用可能であり, アルケニル部位を有するピロール合成も可能であった(3ka,3la). R¹は, 一級, 二級アルキル基が適用可能であり, シロキシ基やエトキシカルボニル基を有するアルキル基も適用可能であった(3ma-3pa).

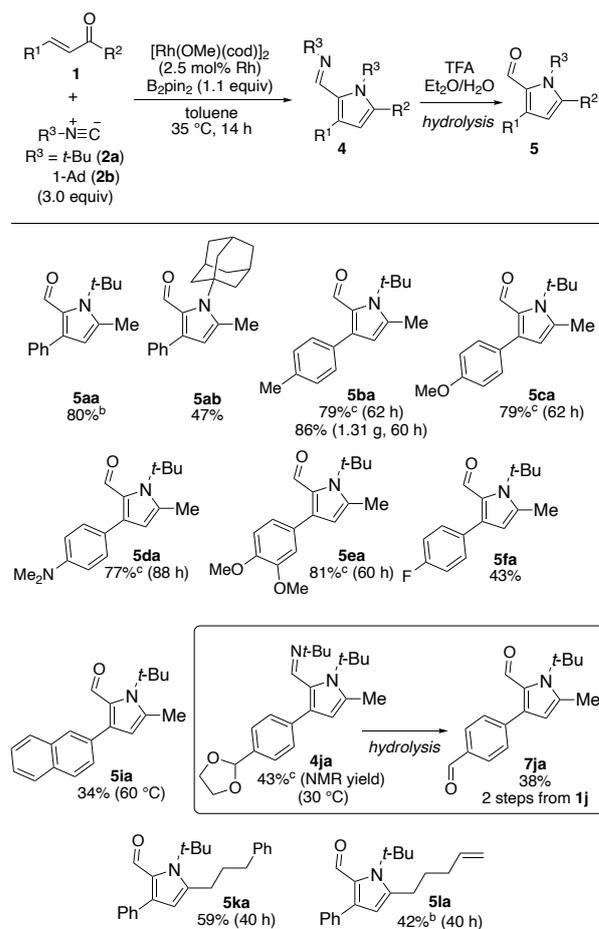
Scheme 2. Substrate scope for synthesis of 3.^a



^a Standard conditions: 1 (0.40 mmol), 2 (0.44 mmol), [Rh(OMe)(cod)₂] (0.0050 mmol), B₂pin₂ (0.44 mmol), toluene (5.0 mL), 60 °C, 14 h. ^b Toluene (2.0 mL). ^c Toluene (2.2 mL). ^d Toluene (3.0 mL). ^e B₂pin₂ (0.40 mmol).

続いて, イソシアニドの二重挿入が進行したピロール合成の適用範囲を調べた(Scheme 3). 反応終了時に, 加水分解を施すことにより, アルデヒド 5 として単離した. ピロール 3 合成と同様に, 1-AdNC も適用可能であった(5ab). 電子供与性置換基を有する場合, 収率良く反応が進行した(5ba-5ea). 5ba はグラムスケールで合成可能であった. フルオロ基や 2-ナフチル基も適用可能であった(5fa,5ia). アセタール部位を有するピロール 4ja も合成可能であり, 加水分解を経て二つのホルミル基を有するピロール 7ja が得られた. R²は一級アルキル基が適用可能であった(5ka, 5la). R¹がアルキル基の場合には, 低収率にとどまり, 適用困難であった.

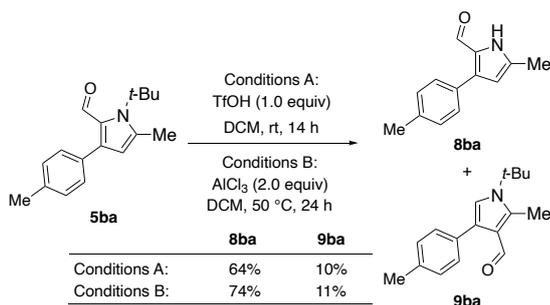
Scheme 3. Substrate scope for synthesis of 5.^a



^a Standard conditions: 1 (0.40 mmol), 1-tBuNC (1.2 mmol), [Rh(OMe)(cod)₂] (0.0050 mmol), B₂pin₂ (0.44 mmol), toluene (2.0 mL), 35 °C, 14 h. ^b Cyclohexane (2.0 mL) instead of toluene. ^c B₂pin₂ (0.40 mmol).

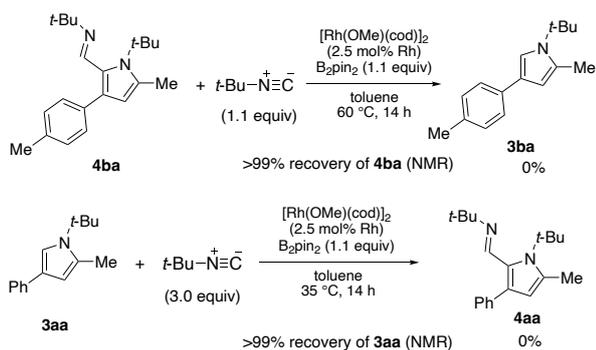
ホルミルピロール **5ba** に TfOH もしくは AlCl_3 を作用させることにより、retro-Friedel-Crafts 型反応が進行し、脱 *t*-Bu 生成物 **8ba** を良好な収率で得ることができた (Scheme 4)。この時、ホルミル基が転位した生成物 **9ba** が少量副生した。ピロール **3** を同条件に付しても脱 *t*-Bu 生成物は全く生じなかったため、本反応はホルミルピロールに特異的である。

Scheme 4. Substrate scope for synthesis of **5**.^a



反応機構の調査に関する実験を行った。単離した **4ba** を **3ba** 生成の触媒反応条件に付しても反応は全く進行せず、**3aa** を **4aa** 生成の触媒反応条件に付しても反応は全く進行しなかった (Scheme 5)。相互変換は起こらなかったことから、触媒反応中で、一方はもう一方の中間体ではないことが示唆される。

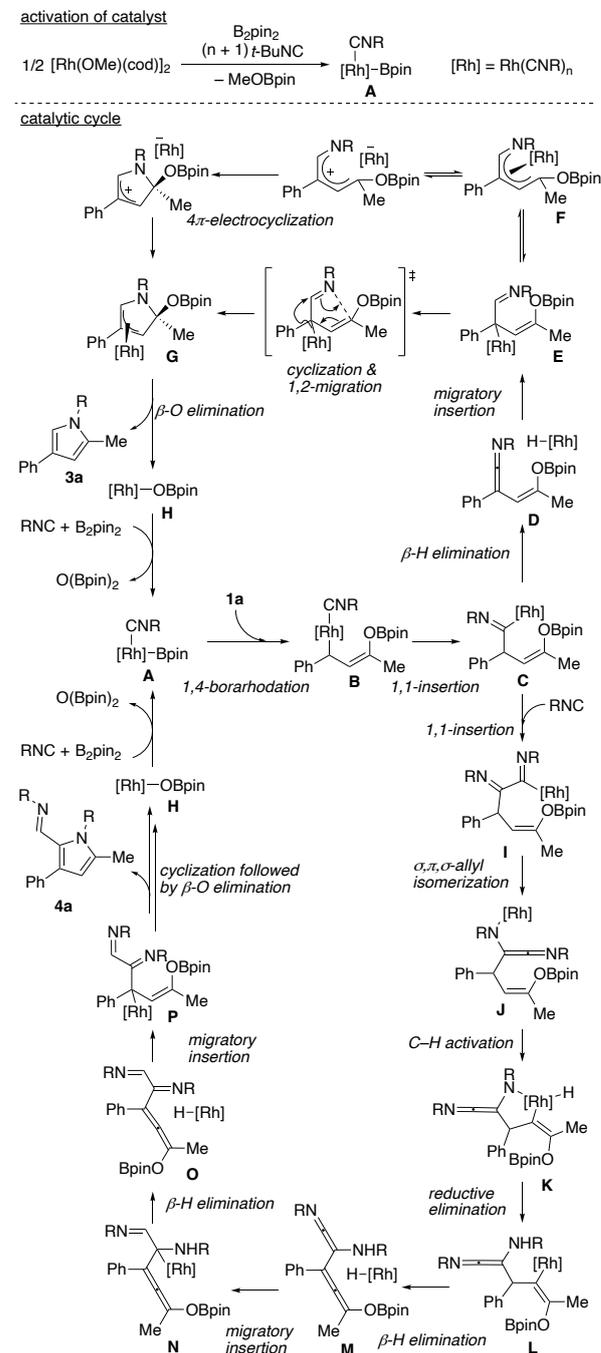
Scheme 5. Test for interconversion between **3** and **4**.



推定反応機構を Scheme 6 に示す。触媒活性種としては、 B_2pin_2 と $[\text{Rh}(\text{OMe})(\text{cod})]_2$ が反応して生じるボリルロジウム錯体 **A** が考えられる。錯体 **A** と α,β -不飽和ケトン **1a** が反応し、1,4-ボリルロジウム化によって中間体 **B** が生成する。続く

て、イソシアニドが Rh-C 結合に挿入することにより、イミドイルロジウム錯体 **C** が生成する。

Scheme 6. Plausible mechanism.



この錯体 **C** を共通の中間体として、ピロール **3a** 及び **4a** が別の反応経路によって生成すると考えられる。ピロール **3** を与える反応経路では、錯体 **C** からの β -ヒドリド脱離によって、ロジウムヒドリド種およびケテンイミン中間体 **D** が生成す

る。ロジウムヒドリド種への再挿入により、中間体 **E** が生成する。中間体 **E** は η^5 -アザペンタジエニル錯体 **F** と平衡状態にあると考えられる。この錯体から、一時的な金属中心の乖離を経る 4π -電子環状反応もしくは、金属が配位した状態での環化反応が進行し、5員環構造が構築された、 π -アリルロジウム中間体 **G** が生成する。 σ -アリル中間体に異性化した後、 β -酸素脱離によってピロール **3a** が生成し、Rh-OBpin 錯体 **H** が生成する。錯体 **H** と B_2pin_2 が反応することで、触媒活性種であるポリルロジウム錯体 **A** が再生し、触媒サイクルが完結する。

ピロール **4a** を与える反応経路では、錯体 **C** に対して、さらに一分子のイソシアニドがロジウムに配位し、続いて炭素-ロジウム結合に挿入を起こすことにより、中間体 **I** が生成する。中間体 **I** からアザ- π -アリル部位の σ - π - σ -アリルの配位形式の変化によって、ケテンイミン構造を有するアミド錯体 **J** へと異性化する。ここから、形式的な1,4-ロジウムシフトが進行する。すなわち、アミド錯体 **J** の分子内のビニル C-H 結合のロジウムへの酸化的付加によって、五員環ロダサイクル中間体 **K** が生成する。続く N-H 結合の還元的脱離により、アルケニルロジウム錯体 **L** が生成する。錯体 **L** は β -水素脱離によってアレン中間体 **M** とロジウムヒドリド錯体へと変換される。ロジウムヒドリド錯体は、中間体 **M** のケテンイミン部位の C=C 結合に付加することで中間体 **N** を与え、窒素原子上の水素を引き抜く β -水素脱離によって中間体 **O** が生成する。中間体 **O** のアレン部位の C=C 結合にロジウムヒドリドが付加することで中間体 **P** を与える。中間体 **P** からは、ピロール **3** 生成と同様に、環化反応が進行し、五員環構造が構築され、最後に β -酸素脱離が起こることでピロール **4a** が生成する。

ピロール **3a** と **4a** の生成の選択性は中間体 **C** から β -水素脱離が進行するか、それとももう一

分子のイソシアニドの挿入が起こるかの反応速度の差によって決定されると考えられる。ピロール **4a** 生成反応は、3分子縮合反応であり、ピロール **3a** 生成と比較すると反応エントロピーは小さいと考えられるので、温度が低く、かつイソシアニドの濃度が高い条件で、有利に進行したと考えられる。逆に、ピロール **3a** 生成反応は、イソシアニドの濃度を低くすることで、二分子目の挿入を不利にし、さらに温度を高くすることで、速やかに中間体 **C** からの β -水素脱離を進行させることにより有利に進行したと考えられる。

3. 結言

イソシアニド反応剤の当量(濃度)及び反応温度を制御することで、二種類のピロール生成物の選択性を切り替え可能な興味深い反応系を見出した。本触媒系のような、複数種類の生成物の選択性を制御した多様性志向型合成法は容易に、多様な複雑分子群を構築可能であるため今後も追求されるべき課題と言えよう。

謝辞

本研究を援助していただいた公益財団法人京都技術科学センターに感謝申し上げます。

参考文献

- [1] V. P. Boyarskiy, N. A. Bokach, K. V. Luzyanin and V. Y. Kukushkin, *Chem. Rev.* **115**, 2698 (2015).
- [2] X.-P. Xu and S.-J. Ji, *et al. Org. Lett.* **23**, 7342 (2021).
- [3] M. D. Burke and S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**, 46 (2004).
- [4] M. T. Nazeri and A. Shaabani, *New J. Chem.* **45**, 21967 (2021).

研究成果発表

- 1) 新林卓也, 石毛太陽, 藤田健一, 第69回有機金属化学討論会(2023)(発表予定).
- 2) 査読有学術誌に投稿準備中.