

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24655075

研究課題名(和文) 無保護のアミノアルカンを用いる含窒素化合物の直接的触媒的合成法の開発

研究課題名(英文) Development of catalytic direct addition reactions of unprotected aminoalkanes

研究代表者

山下 恭弘 (Yamashita, Yasuhiro)

東京大学・理学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：90334341

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：フルオレニリデン基の電子安定化能による窒素原子隣接位のアニオン安定化に着目し、グリシンエステル塩酸塩の  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物への1,4-付加反応において、塩基存在下フルオレニリデン基が触媒的に機能することを見出した。本検討により、フルオレニリデン基を触媒的に用いる無保護のアミノアルカン類の直接的触媒的付加反応の新たな可能性を見出すことができた。その一方で、フルオレニリデン基の異性体であるフルオレニル基で窒素上を保護されたイミンを基質として用いることによって、異なるイミン間での交差カップリング反応が触媒量の塩基存在下高収率・高立体選択的に進行することを見出した。

研究成果の概要(英文)：We tried to investigate the catalytic direct carbon-carbon bond forming reactions of aminoalkanes using a fluorenylidene moiety as a catalytic activator. In 1,4-addition reaction of a glycine ester to an  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compound, we confirmed that catalytic turnover of the fluorenylidene moiety to form a carbon-carbon bond occurred. This result revealed that catalytic activation of N-protected aminoalkanes was possible by using the fluorenylidene group. We also found that a N-fluorenylimine could work as a nucleophile in the presence of a base catalyst and that it reacted with another type of imine to accomplish a catalytic imine-imine cross coupling reaction.

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：アミノアルカン フルオレニリデン 触媒反応 含窒素化合物

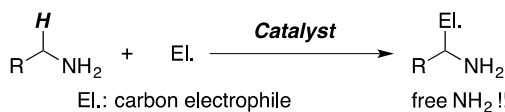
### 1. 研究開始当初の背景

含窒素化合物はしばしば生理活性を有するため、医薬品等にも多く用いられている重要な化合物である。この様な化合物を合成するに当たって、アミノアルカン(アルキルアミン)は最も基本的な反応原料であると言える。これまでに、アミノアルカンを用いる有機合成反応は種々報告がなされているが、その中でもアミノアルカンの窒素原子隣接位炭素原子上の水素原子を脱プロトン化してアニオンを生成させて反応を行う手法は、様々な炭素求電子剤を導入できることから含窒素化合物の分子骨格構築において非常に有用な手法である。しかし、アミノアルカンの窒素原子隣接位炭素の直接的活性化は、窒素原子上の水素原子の酸性度が炭素原子上のそれよりも高いことから非常に難しいとされている。これまでに、このような直接的活性化を行うためには、アミノ基が酸化されてニトロ基となっているニトロアルカンを用いる手法が主要に開発されてきた。しかしこの手法では、反応後にニトロ基を目的のアミノ基へと変換する際に還元剤を必要としまい、エネルギー的に非効率的であった。また、還元時の官能基共存性にも問題があることから、生理活性物質の全合成等で用いることのできるステップには制限があった。故にアミノアルカンを直接用いる新たな合成手法の開発が望まれていた。

### 2. 研究の目的

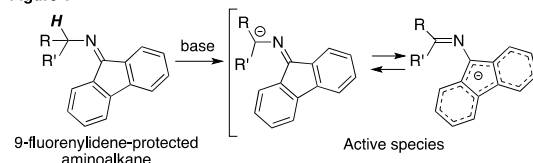
そこで筆者らは、無保護のアミノ基を有するアミノアルカンを直接基質として用いる、触媒的炭素-炭素結合生成反応を行うための新規合成手法の開発を目的とする研究を行った(Scheme 1)。これまでに、筆者ら

Scheme 1



はフルオレニリデン基を有するグリシンエステルやそのホスホン酸エステル類縁体、さらに電子求引性置換基を有さないエチルアミンやメチルアミン等の単純なアミノアルカンが、触媒量の塩基で効率的にアニオンを生成することを見いだしている。これらの基質では生成したアニオンがフルオレン環上の 14 電子系で安定化されるため、窒素隣接位炭素上の水素原子の酸性度が高くなっている(Figure 1)。よって、フルオレニリデン基を有するアミノアルカンは無保護のものよりもその反応性が大きく向上している。一方で、このフルオレニリデン基は外部アミノアルカンとの間でアミン交

Figure 1

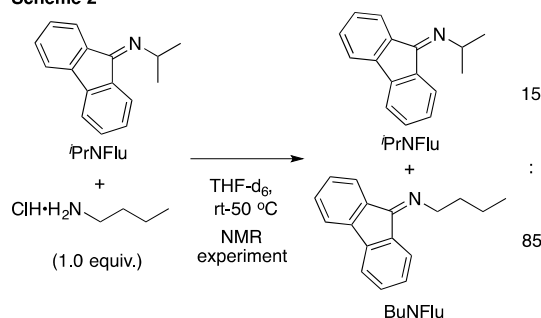


換を起こす可能性があり、このフルオレニリデン基を触媒として用いれば、無保護のアミノアルカンを触媒的に活性化できる可能性がある。そこで筆者らはこの概念に基づいて、フルオレニリデン基を活用する無保護の様々なアミノアルカンの触媒的炭素-炭素結合生成反応を実現すべく研究を開始した。この様な触媒反応はこれまで報告がなく、学術的にも極めて価値が高いと言える。

### 3. 研究の方法及び成果

まず、初期検討としてアミノアルカン間でのフルオレニリデン基の移動反応を確認する NMR 実験を行った。重ベンゼン中、イソプロピル基を有する 9-フルオレニリデンイミン(PrNFlu)に対してブチルアミンを反応させたところ、目的のイミン交換を経て生成するブチル基を有する 9-フルオレニリデンイミン(BuNFlu)を NMR にて確認することができた(原料と生成物比はほぼ 1:1)。この結果はフルオレニリデン基が分子間で移動できることを示唆している。さらに、重 THF 中で同様の反応をブチルアミンの塩酸塩を用いて行ったところ、同様にイミン交換反応が進行し、最終的に原料とイミン交換した生成物比が 15:85 位になることが明らかになった(Scheme 2)。ブチル基

Scheme 2

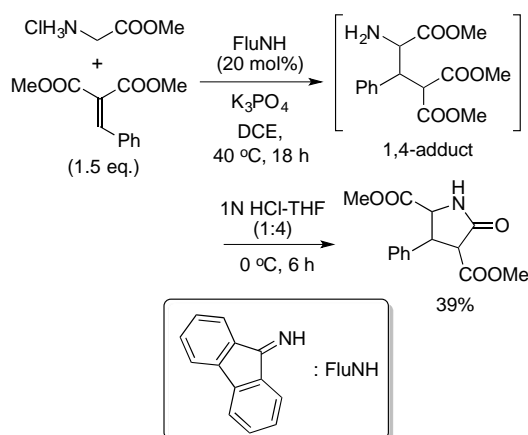


を有するアミノアルカンのフルオレニリデンイミンは、嵩高いイソプロピル基を有するアミノアルカンのイミンよりも熱力学的に安定であるため、ブチル基を有する生成物が主要に得られたと考えられる。通常アミノアルカンの窒素隣接位に反応によって新たに置換基が導入された場合、その生成物は原料よりも高くなることから、この結果はフルオレニリデン基が窒素隣接位の反応において触媒的に機能できる可能性があることを示唆している。

そこでこの結果を踏まえ、フルオレニリデンイミンを触媒量用いる炭素-炭素結合生成反応の検討を行った。まず、アミノア

ルカンとしてグリシンエステルの塩酸塩を選択し、各種求電子剤との反応の検討を行った。グリシンエステルは、エステル置換基の影響で窒素原子の炭素上の水素原子の酸性度が上昇しているため反応性が高く、本研究のモデル基質として最適であると考えた。まず求電子剤としてアルキルハライドを用いるアルキル化反応の検討を行ったが、N上に置換基を持たないフルオレニリデンイミン(FluNH)とグリシンエステルの塩酸塩からフルオレニリデングリシンエステルを系中調製する条件では、副反応のために目的の反応が進行しづらいことが明らかになった。次に、求電子剤として $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物である Chalcone を用いる 1,4-付加反応の検討を行った。しかし、種々検討を行ったが、フルオレニリデン基のイミノ炭素上の反応性の高さによる副反応が大きな問題となり、アルキル化反応の時と同様に目的の反応が進行しづらいことが明らかになった。そこで、 $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物の構造を種々検討した結果、ベンジリデンマロネート類を用

Scheme 3

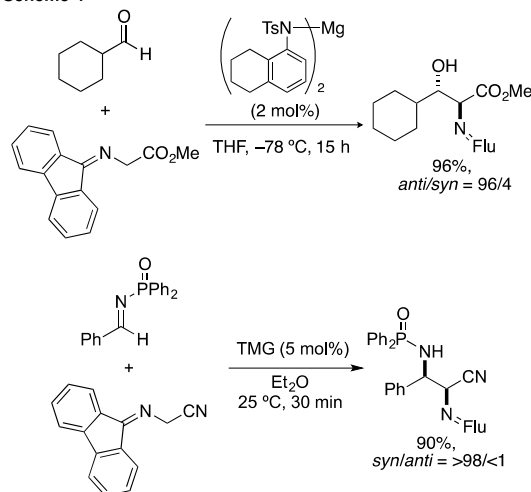


いた際に、フルオレニリデングリシンエステルを系中調製する条件で目的の 1,4-付加反応が進行することを確認した。そこで、フルオレニリデン基を触媒量へと低減化する検討を行ったところ、目的の反応が触媒的に進行することを確認することができた (Scheme 3)。また、残念ながらフルオレニリデン基の反応性の高さから副反応を押さえることが難しいことも同時に明らかになった。しかし、この結果はフルオレニリデン基の触媒としての使用に向けた大きな一歩であると考えている。

その一方で、このフルオレニリデン基の性質を活用するアミノアルカン類の反応において、適用可能な基質の種類の拡張検討を行った。これまでに、フルオレニリデン基で保護されたアミノアルカンのイミンへの触媒的付加反応について報告しているが、それ以外の求電子剤への反応の検討は行っていなかった。そこで、アルデヒドに対する反応の検討を行ったところ、フルオレニ

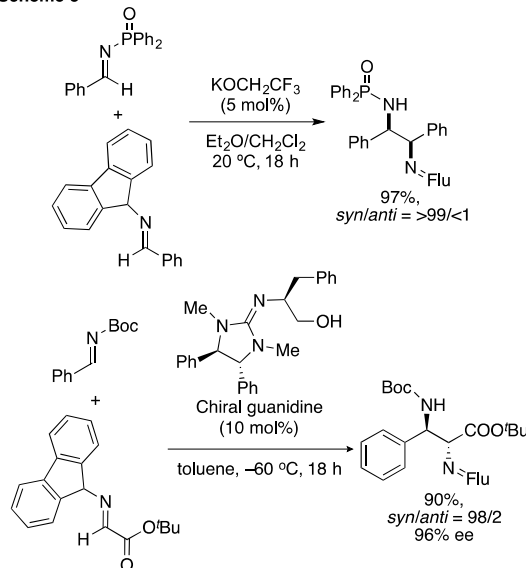
リデン基で保護されたグリシンエステルがアルデヒドに対して高立体選択的に反応することを見出した。また、アミノアルカンの構造についても検討を行い、 $\alpha$ -アミノアセトニトリルを用いた際に、イミンへの触媒的付加反応が同様に高い立体選択性をもって進行することを見出した。ニトリル化合物は、水和反応によってカルボン酸等に誘導できる他、還元操作によってアミンへと誘導できることから、有用な官能基であると言え、本反応の有用性は高い (Scheme 4)。

Scheme 4



また、本研究の遂行途中、フルオレニリデン基の還元体であるフルオレニル基を活用する新たな反応を見出した。イミン-イミンカップリング反応は、ジアミン化合物を二つのイミンから直接合成することのできる有用な反応である。この反応には、従来化学量論量の還元剤等の反応剤を用いることが必須であったが、フルオレニル基で窒素上を保護されたイミンを基質として用いた場合、フルオレニル環上の水素を脱プロトン化することによりイミンが求核剤として

Scheme 5



働き、異なるイミンとの間での交差カップリング反応が触媒量の塩基存在下高収率・高立体選択的に進行することを見出した。本反応は、触媒的交差型イミン-イミンカップリング反応の初の例である。さらに、用いる触媒を不斉触媒とすることによって、本カップリング反応が高エナンチオ選択的に進行することを明らかにした(Scheme 5)。

#### 4 . 主な発表論文等

##### [ 雑誌論文 ] ( 計 2 件 )

Catalytic Mannich-type Reactions of  $\alpha$ -Aminoacetonitrile Using Fluorenylidene as a Protecting and Activating Group; Yasuhiro Yamashita, Masatoshi Matsumoto, Yi-Jing Chen, Shu Kobayashi, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 7558-7563. ( 査読有 )

DOI: 10.1016/j.tet.2012.06.044

Direct-Type Aldol Reactions of Fluorenylidene-Protected/Activated Glycine Esters with Aldehydes for the Synthesis of  $\beta$ -Hydroxy- $\alpha$ -amino Acid Derivatives; Raphaël Rahmani, Masatoshi Matsumoto, Yasuhiro Yamashita, Shu Kobayashi, *Chem. Asian J.* **2012**, 7, 1191-1194. ( 査読有 )

DOI: 10.1002/asia.201200081

##### [ 学会発表 ] ( 計 3 件 )

松本正俊、原田真志、山下恭弘、小林修、「Development of catalytic imine-imine cross-coupling reactions」, 2014 年 3 月 27～30 日、名古屋大学 ( 愛知 )

松本正俊、山下恭弘、小林修、「触媒的イミン-イミン交差カップリング反応による  $\alpha$ ,  $\beta$ -ジアミノエステルの不斉合成」, 2013 年 3 月 22 日～25 日、立命館大学 ( 滋賀 )

原田真志、松本正俊、山下恭弘、小林修、「触媒的イミン-イミン交差カップリング反応による 1,2-ジアミン誘導体の効率的合成」, 2013 年 3 月 22 日～25 日、立命館大学 ( 滋賀 )

##### [ その他 ]

研究室ホームページ

[http://www.chem.s.u-tokyo.ac.jp/users/synorg/index\\_J.html](http://www.chem.s.u-tokyo.ac.jp/users/synorg/index_J.html)

#### 5 . 研究組織

研究代表者

山下 恭弘 ( YAMASHITA, Yasuhiro )

東京大学・大学院理学系研究科・准教授

研究者番号：90334341