

令和元年9月12日現在

機関番号：32508

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05772

研究課題名(和文) 共役イミンへの多段階反応を基軸とする新規合成反応の開発

研究課題名(英文) Exploration into New Synthetic Reactions Based on the Multi-Step Reactions with Conjugated Imines

研究代表者

清水 真 (Shimizu, Makoto)

放送大学・三重学習センター・特任教授

研究者番号：30162712

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：イミンの潜在能力をフルに活用し、 α 位に電子求引基を有するイミン誘導体の極性転換共役付加反応を含む異常付加を探索した。また、オキシムあるいはヒドラゾン誘導体の窒素原子上での置換反応を基盤としたタンデム反応等の各種多段階反応の探索と、グリシントイプ1トランスポーターの効率的合成へ展開した。すなわち、 α 位に電子求引基を有するオキシムおよびヒドラゾン誘導体に対し、窒素原子上での S_N2 型の求核置換反応を活用して窒素原子に二つの異なる置換基を導入し、イミニウム塩に変換した後に第三の求核剤と反応させ、一挙に三種類の置換基の導入が可能であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は共役イミンへの極性転換反応であるN-アルキル化反応を基盤とし、それに引き続くタンデム求電子付加およびイミニウム塩への酸化を経るタンデム求核付加反応は、いずれも新規かつ高効率の反応集積化の手法であり、発展性も十分に兼ね備えている。これらの反応の有する四級 α -アミノ酸誘導体合成の高いポテンシャルと、各種生理活性化合物を始めとするファインケミカルズ合成への応用性を考慮すると、本研究は効率的含窒素分子構築の分野の推進に大いに貢献できた。また、今まで曖昧な点が多く、論文等で殆ど記載されていなかったイミノ基のE,Z-立体化学と反応性との関係を明らかにすることができたことも、学術的に有意義である。

研究成果の概要(英文)：We explored into new synthetic reactions using full potentiality of α -iminoesters their oxime and hydrazone analogues. An umpolung reaction to α -hydrazoneoesters was investigated, and it was found that α -N,N-dialkylaminoamides could be directly synthesized in high yields via a concomitant rearrangement of dialkylamino groups. Its asymmetric version was successfully carried out using α -hydrazoneoesters possessing a chiral auxiliary at their hydrazone moieties. As an application, a short-step synthesis of an inhibitor of glycine type-1-transporter was accomplished via further functional group transformations in good overall yield. α -N-Acyloxyimino esters served as highly efficient substrates for the electrophilic N,N,C-trialkylation reaction that could introduce various patterns of nucleophiles at the imino nitrogen and carbon atoms to synthesize N,N-dialkylated and N,N,C-trialkylated α -amino esters in moderate to high yields.

研究分野：化学

キーワード：極性転換反応 α -イミノエステル α -イミノチオエステル α -ヒドラゾノエステル α -N,N-ジアルキルアミノアミド N,N,C-トリアルキル化反応 タンデム求核付加反応

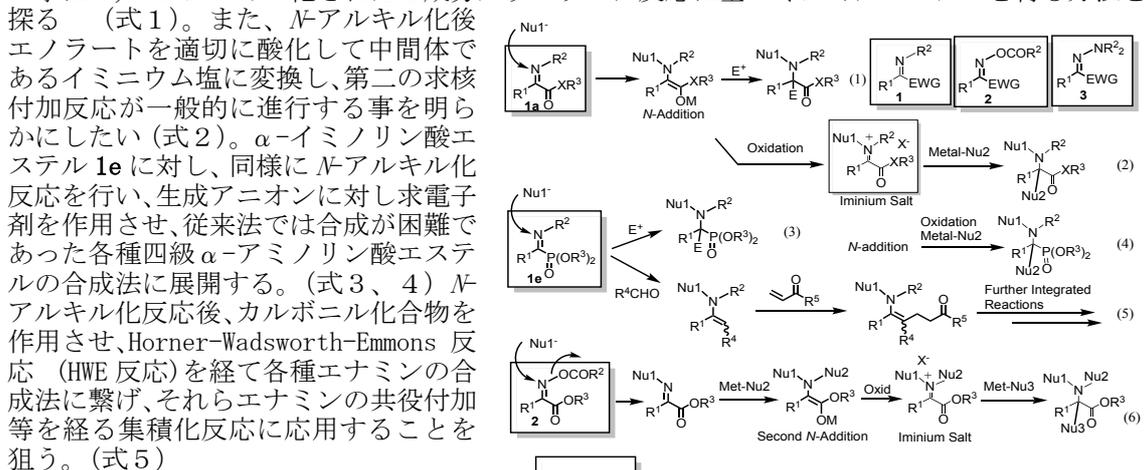
様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

イミノ化合物を用いる反応は含窒素機能性分子などの構築には欠くことのできないものであるが、現在に至るまでイミノ基の持つ可能性を十分に活用しているとは必ずしも言えない。対応するカルボニル化合物とは異なり、イミンは窒素原子上に置換基を有する事ができる。従ってその置換基の性質により反応性を制御することが可能である。さらにイミノ基 α 位に電子求引基を導入すると、イミノ基への付加反応の位置選択性が変化する場合がある。対応するカルボニル基への求核剤の付加の場合は付加の位置選択性は 99% 以上の例で炭素原子に限られるが、 α -イミノエステルイミノ基への付加反応の場合、イミノ窒素とイミノ炭素の 2 つの可能性がある。しかしながらイミノ基周辺の電子分布はイミノ窒素に電子が偏っており、殆どの場合炭素原子への攻撃で反応は進行する。例えば、Barbas, Jørgensen, Roland, Wipf, Harwood らは最近、 α -イミノエステルへの有機金属反応剤のイミノ炭素での不斉付加による α -アミノエステルのキラル合成を報告している。一方、余り知られていないが反応条件によっては、イミノ窒素への攻撃もまれに進行する。Kagan らは 1970 年に Grignard 反応剤の付加の際、この形式の極性転換反応が進行する事を見つけた。約 18 年後に山本嘉則ら、さらに Zn 等種々の有機金属反応剤でも *N*-ベンジル化反応が進行する事を見出している。私共もアルキルアルミニウム反応剤が効率よく α -イミノエステルのイミノ窒素に対し付加し、*N*-アルキル化生成物を与える反応を見出している。

2. 研究の目的

本研究では、基質を広く拡張し、 α 位に電子求引基を有するイミンおよびそのオキシムあるいはヒドラゾン誘導体への極性転換共役付加反応を基盤とした集積化タンデム反応等の各種ワンポット多段階反応の探索とファインケミカルズの効率的合成への展開を狙う。まず、 α -イミノ(チオ)エステル誘導体 **1a** への異常付加反応で生じたエノラートに対し各種求電子剤を付加させ、一挙に *N, C*-ジアルキル化された 3 成分カップリング反応に基づくアミノエステルを得る方法を



探る (式 1)。また、*N*-アルキル化後エノラートを適切に酸化して中間体であるイミニウム塩に変換し、第二の求核付加反応が一般的に進行する事を明らかにしたい (式 2)。 α -イミノリン酸エステル **1e** に対し、同様に *N*-アルキル化反応を行い、生成アニオンに対し求電子剤を作用させ、従来法では合成が困難であった各種四級 α -アミノリン酸エステルの合成法に展開する。(式 3、4) *N*-アルキル化反応後、カルボニル化合物を作用させ、Horner-Wadsworth-Emmons 反応 (HWE 反応) を経て各種エナミンの合成法に繋げ、それらエナミンの共役付加等を経る集積化反応に応用することを狙う。(式 5)

N-アシロキシイミノエステル誘導体 **2** は、反応条件次第では窒素原子上で S_N2 型の求核置換反応を起こす事が古くから知られているので、この反応性を活用し、窒素原子上に二つの異なる置換基を導入する。次に、生成したエノラートを酸化し、イミニウム塩に変換した後に第三の求核剤と反応させ、一挙に三種類の異なる置換基の導入が可能なる事を明らかにする。(式 6) これらの反応を α -*N, N*-ジアルキルヒドラゾノエステル **3a** に拡張し、分子内アミド化による α -イミノアミドを経る Nu1 と Nu2 の導入を図り、さらに不斉プロトン化を経るキラル α -アミノアミド合成およびグリシンタイプ 1 トランスポーターの全合成に展開を図る。(式 7)

3. 研究の方法

(1) 各種 α 位にエステル、チオエステル、ニトリル、アミド、ケトン、リン酸エステルなど電子求引部位を有する各種イミンに対して有機金属試薬を作用させることにより *C*-アルキル化体の生成を抑制し、*N*-アルキル化された中間体の α -メタロアミン生成の選択性を向上させる条件を見出した。

(2) 見いだした中間の α -メタロアミン生成の最適条件下、アルデヒド、イミン、カルボン酸クロリド等の求電子剤を作用させ、3 成分カップリング反応を検討した。

(3) リン酸エステル誘導体 **1e** の場合は中間の α -メタロアミンにアルデヒドを作用させ、一挙に HWE 反応を経るエナミンの選択的合成を検討する。さらに生成したエナミンに対し、各種求電子剤、次に求核剤を作用させ反応の集積化を狙った。

(4) α -アシロキシイミノエステル **2** に対して有機金属試薬を作用させることにより、窒素原子上で S_N2 反応を起こし、選択的に *N*-モノアルキル化反応が進行する条件を、各種 *N*-アシロキシ誘導体および各種有機金属試薬を用いて検討する。この条件下、第二の求核剤を作用させ、異なる二つの置換基を導入できる *N, N*-ジアルキル化の可能性を探った。

(5) 中間体の *N,N*-ジアルキル化されたエノラートに対して各種求電子剤を作用させ三種類の置換基を導入した四級 α -アミノエステル、さらに酸化剤の作用によりイミニウム塩を発生させ、第三の求核剤の付加による *N,N,C*-トリアルキル化生成物を収率良く合成できる反応条件を検討した。

(6) α -*N,N*-ジ置換ヒドラゾノエステルに対して有機金属試薬を作用させることにより、*N*-アルキル化/アミド化反応を検討し、最も効率の良い反応条件を見出した。得られた α -イミノアミドに対し二つ目の有機金属試薬を作用させることにより、*N,N*-ジアルキル化を経てエノラートを調整し、不斉補助基を活用した不斉プロトン化を検討した。

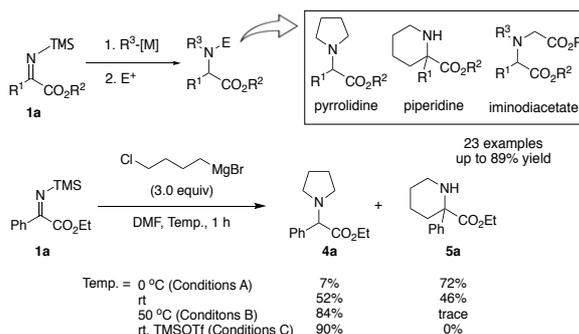
(7) これらの反応とオレフィンメタテシスを組み合わせ、グリシンタイプ-1-トランスポーターの全合成に応用した。

4. 研究成果

顕著な成果が得られた以下の4項目について述べる。

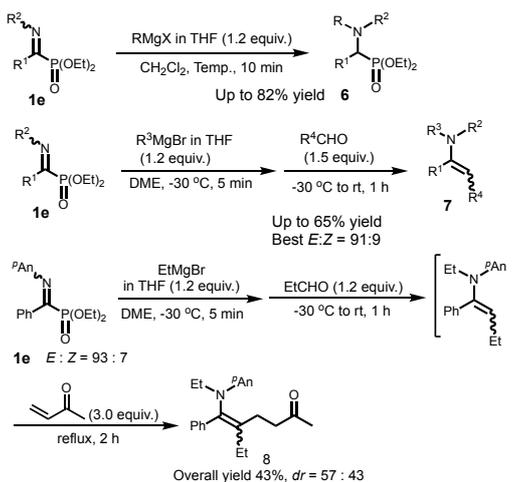
(1) *N*-トリメチルシリル- α -イミノエステルを用いる極性転換反応

出発物として *N*-シリル- α -イミノエステル **1a** を用いることで望みの N 上への付加が円滑に進行することを見出した。また、種々の有機金属反応剤や基質への適用範囲も広く、窒素上に様々な置換基を導入することができた。さらに、極性転換反応に続く求電子付加反応により *N,N*-ジアルキル化が進行することも見出し、この性質を利用して、極性転換反応に続く分子内環化反応にも成功した。この分子内環化反応は、反応温度および TMSOTf の添加により位置選択性を制御することができた。



(2) α -イミノリン酸エステルを用いる極性転換反応

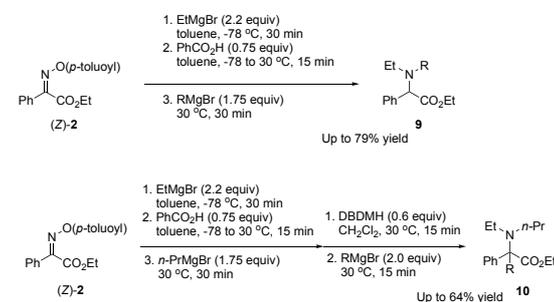
α -イミノリン酸エステル **1e** に対し Grignard 試薬を作用させることによりイミノ窒素原子上で付加反応が進行し、*N*-アルキル化された α -アミノリン酸エステル **6** が良好な収率で得られることを見出した。また、反応の中間体であるホスホナートアニオンに対し、アルデヒドを作用させることでエナミン **7** が得られることを見出し、さらにエナミン **7** を活用した連続的な炭素-炭素結合形成反応を達成した。



(3) α -アシロキシイミノエステルを用いる

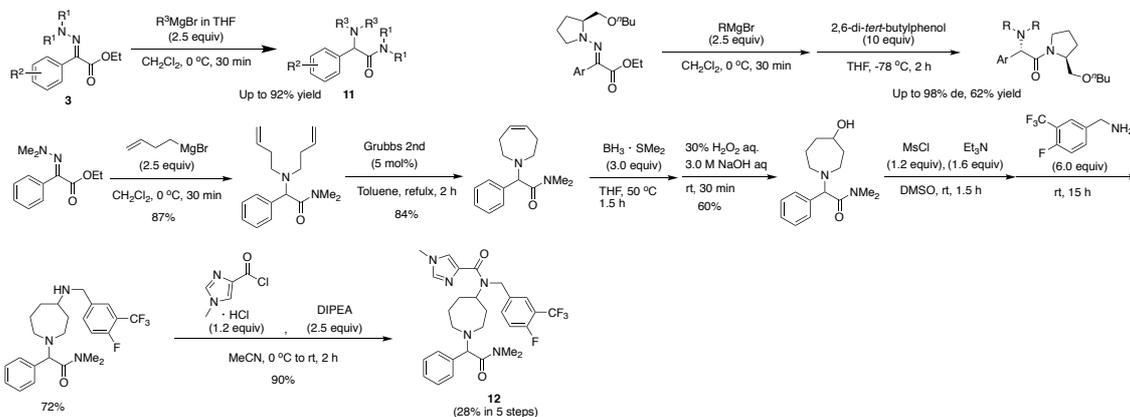
極性転換反応

α -アシロキシイミノエステル **2** に対して、求核剤として様々な Grignard 反応剤を連続的に作用させることで、窒素原子上へ異なる置換基を導入することができ、それぞれ対応する α -アミノエステル **9** が得られることを見出した。また、 α -アシロキシイミノエステル **2** に対して、*N,N*-ジアルキル化進行後に酸化を行った後、もう一分子の Grignard 反応剤で求核付加反応を行うことで、全て異なる置換形式を持った *N,N,C*-トリアルキル化体 **10** が得られることを見出した。



(4) α -*N,N*-ジ置換ヒドラゾノエステルを用いる極性転換反応

α -ヒドラゾノエステルに対する極性転換反応において、*N*-アルキル化に続く分子内アミド化反応が進行し、アトムエコノミーに α -アミノアミドの合成に成功した。更に、不斉プロトン化を活用し高ジアステレオ選択的に α -アミノアミドの合成に成功した。次に応用として、 α -ヒドラゾノエステルに対する極性転換反応を用いたグリシンタイプ 1 トランスポーター **12** の全合成を検討した。反応はいずれの段階も高収率で進行し、高収率で目的化合物 **12** を得ることができた。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 14 件)

- ① Tandem *N,N*-Dialkylation Reaction of *N*-Trimethylsilyl α -Iminoesters Utilizing an Umpolung Reaction and Characteristics of the Silyl Substituent: Synthesis of Pyrrolidine, Piperidine, and Iminodiacetate, I. Mizota, Y. Tadano, Y. Nakamura, T. Haramiishi, M. Hotta, M. Shimizu, *Org. Lett.*, **21**, 2663–2667 (2019). [査読有]
- ② Synthesis of α -Carbolines Using Palladium-Catalyzed Intramolecular Amination of 3-(2-Chlorophenyl)-2-Aminopyridines, I. Hachiya, S. Shimada, M. Fukutomi, R. Miura, M. Shimizu, *Chemistry Select*, **4**, 469–472 (2019). [査読有]
- ③ Efficient One-pot Syntheses of 3-Amino-2-pyrones and 3-Amino-5,6-dihydro-2-pyridones from β,γ -Alkenyl α -Iminoesters: Application to the Synthesis of Tricyclic Pyranoindole, K. Nakahama, M. Suzuki, M. Ozako, I. Mizota, M. Shimizu, *Asian J. Org. Chem*, **7**, (5), 910-913 (2018). [査読有]
- ④ Umpolung Reaction of α -Imino Thioesters and the Subsequent C-C Bond Formation with the Unexpected Alkylthio Rearrangement, I. Mizota, C. Ueda, Y. Tesong, Y. Tsujimoto, M. Shimizu, *Org. Lett.*, **20**, (8), 2291-2296 (2018) [査読有]
- ⑤ Development of a Kilogram-scale Synthesis of a Novel Anti-HCV Agent, CH4930808, T. Haneishi, Y. Kato, H. Fukuda, T. Shimamura, T. Tanokura, A. Hiraide, K. Koyama, M. Fudesaka, K. Maeda, N. Nakata, M. Nagase, T. Yabuzaki, H. Takao, M. Kigawa, H. Shimizu, M. Shimizu, *Organic Process Research & Development*, **22**, (2), 236-240 (2018). [査読有]
- ⑥ Synthesis of 2-Aminopyridinium Salts from 2-Iminopyridines as a Starting Material, I. Hachiya, M. Fukutomi, N. Kugisaki, S. Shimada, M. Shimizu *Heterocycles*, **94**, 2215-2221 (2017). [査読有]
- ⑦ Synthesis of 1,2-Diamino Acid Derivatives Utilizing Diastereoselective Tandem *N*-Alkylation/Homoand Cross-Addition Reaction of α -Aldimino Thioesters, I. Mizota, Y. Nakajima, A. Higashino, M. Shimizu, *Arab J Sci Eng.*, **42**, (10), 4249 – 4261 (2017). [査読有]
- ⑧ Synthesis of δ -Lactone and Amino Acid Frameworks Utilizing the Umpoled Reactivity of β,γ -Alkenyl α -Iminoester, M. Kawanishi, I. Mizota, K. Aratake, H. Tanaka, K. Nakahama, M. Shimizu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, (4), 395 – 403 (2017). [査読有]
- ⑨ Synthesis of Multi-Substituted 1,4-Benzoxazine Using an Umpolung Reaction with 2-Oxo-1,4-benzoxazine-3-carboxylates, T. Tanaka, I. Mizota, K. Umezue, A. Ito, M. Shimizu, *Heterocycles*, **95**, (1), 830-843 (2016). [査読有]
- ⑩ Titanium tetraiodide induced cyclization of cyanoketones into 3-aryl-1-iodoisoquinoline, K. Yashiro, K. Sakata, I. Hachiya, M. Shimizu, *Heterocycles*, **92**, (11), 2032-2046 (2016). [査読有]
- ⑪ Titanium tetraiodide-mediated diastereoselective iodo-aldol and Mannich reactions of γ -alkoxy- α,β -alkynyl ketone derivatives, K. Yashiro, S. Ito, S. Kayaki, K. Sakata, I. Mizota, I. Hachiya, M. Shimizu, *Tetrahedron*, **72**, (35), 6875-6885 (2016). [査読有]
- ⑫ Exploration into a New Dicarboxylic Acid Derived from Ricinoleic Acid for the Aluminum Electrolytic Capacitors of High Performance, I. Mizota, S. Umeshima, S. Matsunaga, R. Isomura, K. Nakahama, M. Shimizu, Y. Yokomori, T. Umemura, N. Kuroki, J. Kiyosawa, H. Tanaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **89**, (11) 1368 – 1374 (2016). [査読有]
- ⑬ Umpolung Reactions of α -Imino Esters: Useful Methods for the Preparation of α -Amino Acid Frameworks, I. Mizota, M. Shimizu, *Chem. Rec.*, **16**, (2), 688-702 (2016). [査読有]
- ⑭ Formal Total Synthesis of Artocarpin, I. Mizota, K. Taniguchi, M. Shimizu, *Heterocycles*, **93**, (1), 310-322 (2016). [査読有]

[学会発表] (計 21 件)

- ① 日本化学会第 99 春季年会, 甲南大学, 神戸市, (2019 年 3 月 16 日-19 日), γ -ヒドロゾノ β -ケトエステルに対する極性転換反応を用いたテトラミン酸誘導体の合成, 前田実紀, 溝田 功, 清水 真, 八谷 巖
- ② 日本化学会第 99 春季年会, 甲南大学, 神戸市, (2019 年 3 月 16 日-19 日), Synthesis of Oxindoles Using Umpolung Amination/Cyclization Reactions of 1*H*-Indazole-3-carboxylates, 森

- 万佑子, 溝田 功, 清水 真, 八谷 巖
- ③ 日本化学会第 99 春季年会, 甲南大学, 神戸市, (2019 年 3 月 16 日-19 日), **Integrated Synthesis of Nitrogen Containing Compounds Utilizing Umpolung Reaction of β,γ -Alkenyl α -Iminoesters**, 溝田 功, 清水 真, 八谷 巖
- ④ 日本化学会第 99 春季年会, 甲南大学, 神戸市, (2019 年 3 月 16 日-19 日), **Umpolung Reaction of *N*-Silyl- α -Imino Ester**, 孕石智大, 保村祐樹, 溝田 功, 清水 真, 八谷 巖
- ⑤ 日本化学会第 99 春季年会, 甲南大学, 神戸市, (2019 年 3 月 16 日-19 日), ***N*-スルフィニル- α -イミノアミドに対する極性転換反応を活用するジアステレオ選択的 α -アミノアミド合成**, 堀田美幸, 中里紘也, 溝田 功, 清水 真, 八谷 巖
- ⑥ 日本化学会第 98 春季年会, 日本大学, 船橋市, (2018 年 3 月 20 日-23 日), **α -ヒドラゾノエステルの極性転換反応: α -アミノアミド合成と生理活性化合物の全合成**, 水谷駿介, 溝田 功, 清水 真
- ⑦ 日本化学会第 98 春季年会, 日本大学, 船橋市, (2018 年 3 月 20 日-23 日), ***N*-シリル α -イミノアミドの極性転換反応の開発**, 孕石智大, 山本大貴, 溝田 功, 清水 真
- ⑧ 日本化学会第 98 春季年会, 日本大学, 船橋市, (2018 年 3 月 20 日-23 日), **Diastereoselective Synthesis of α -Amino Amide Using the Umpolung Reaction of α -Hydrazono Ester**, 森 万佑子, 溝田 功, 清水 真
- ⑨ 第 48 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 岐阜大学, 岐阜市, (2017 年 11 月 11 日-12 日), ***N*-シリル- α -イミノエステルに対する各種求核剤を用いた極性転換反応に関する研究**, 中村祐介, 溝田 功, 清水 真
- ⑩ IUPAC 13th International Conference on Novel Materials and Their Synthesis, Nanjing, China, (2017 年 10 月 15 日-19 日), **Intriguing Properties of α -Imino Carbonyl Compounds**, Makoto Shimizu
- ⑪ 日本化学会第 97 春季年会, 慶応大学, 横浜市, (2017 年 3 月 16 日-19 日), **α -イミノチオエステルに対する極性転換反応を活用した *N, C, C*-トリアルキル化反応**, 辻本雄介, 山口 翼, 溝田 功, 清水 真
- ⑫ 日本化学会第 97 春季年会, 慶応大学, 横浜市, (2017 年 3 月 16 日-19 日), ***N*-シリル- α -イミノエステルの極性転換反応に続く分子内環化反応**, 只野佑理恵, 孕石智大, 溝田 功, 清水 真
- ⑬ 日本化学会第 97 春季年会, 慶応大学, 横浜市, (2017 年 3 月 16 日-19 日), **α -ヒドラゾノエステルの極性転換反応: α -アミノアミド合成と応用**, 水越七海, 水谷 駿, 溝田 功, 清水 真
- ⑭ 日本化学会第 97 春季年会, 慶応大学, 横浜市, (2017 年 3 月 16 日-19 日), ***N*-置換 α -ヒドラゾノエステルに対する極性転換反応を活用した分子内アミド化反応**, 溝田 功, 岩見みづほ, 清水 真
- ⑮ 日本化学会第 97 春季年会, 慶応大学, 横浜市, (2017 年 3 月 16 日-19 日), **1*H*-インダゾール-3-カルボキシラート誘導体に対する極性転換反応を活用したオキシインドール合成**, 田中孝典, 森 万佑子, 溝田 功, 清水 真
- ⑯ 日本化学会第 97 春季年会, 慶応大学, 横浜市, (2017 年 3 月 16 日-19 日), **Highly Efficient Sequential *N, N, C*-Trialkylation of α -*N*-Acyloxyimino Ester**, 溝田 功, 川西麻未, 清水 真
- ⑰ 日本化学会第 97 春季年会, 慶応大学, 横浜市, (2017 年 3 月 16 日-19 日), **ジアステレオ選択的 α -アミノアミド合成: α -ヒドラゾノエステルの *N*-アルキル化と分子内アミド化**, 水越七海, 溝田 功, 清水 真
- ⑱ 日本化学会第 97 春季年会, 慶応大学, 横浜市, (2017 年 3 月 16 日-19 日), **Umpolung Reaction of *N*-Silyl- α -Imino Ester**, 只野佑理恵, 溝田 功, 清水 真
- ⑲ 日本化学会第 97 春季年会, 慶応大学, 横浜市, (2017 年 3 月 16 日-19 日), ***N*-ホスフィノイル- α -イミノエステルに対する極性転換反応**, 内水章太, 溝田 功, 清水 真
- ⑳ 第 47 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 豊橋技術科学大学, 豊橋市, (2016 年 11 月 5 日-6 日), ***N*-ホスフィノイルイミノエステルに対する極性転換反応**, 内水章太, 溝田 功, 清水 真
- ㉑ 第 47 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 豊橋技術科学大学, 豊橋市, (2016 年 11 月 5 日-6 日), ***N*-シリル- α -イミノエステルの極性転換反応に関する研究**, 只野佑理恵, 溝田 功, 清水 真

[その他]

ホームページ等

<http://www.fine.chem.mie-u.ac.jp/>

6. 研究組織

- (1) 研究分担者
なし
- (2) 研究協力者
なし