

平成21年6月2日現在

研究種目：若手研究 (B)  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19750077  
 研究課題名 (和文) 炭素-ヘテロ元素結合の  $S_N2$  反応を鍵としたバイオマスの精密分子変換  
 研究課題名 (英文) Transformation of Biomass Based on  $S_N2$  Reaction of Carbon-Heteroatom Bond  
 研究代表者  
 畠山 琢次 (HATAKEYAMA TAKUJI)  
 京都大学・化学研究所・助教  
 研究者番号：90432319

## 研究成果の概要：

糖及びアミノ酸誘導体の直接的精密分子変換を目的とし、高活性マグネシウムエナミドを用いた、炭素-ヘテロ原子結合の  $S_N2$  置換反応の開発に着手した。エナミドの窒素上置換基、溶媒、温度、濃度など、種々の条件を検討した結果、2級のフッ化アルキル及び2級のアルキルトシラートに対する  $S_N2$  反応が効率的に進行することが明らかとなった。一方で、2級のアルキルアミン誘導体を用いた場合、置換反応は進行しなかった。そこで、アリアルグリニャール試薬を用いた鉄触媒クロスカップリング反応を検討した結果、炭素-窒素結合の切断に伴う炭素-炭素結合生成反応が進行することを見出した。また、その研究過程で、量論量のTMEDA存在下、アリアルグリニャール試薬がクロロアミンに対して求核置換反応を起こすことを見出した。これらの手法は、天然に豊富に存在するアミノ酸やアルカロイド類の簡便な分子骨格変換と芳香族アミン類の簡便な合成において有用性が期待できる。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,000,000	0	2,000,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	390,000	3,690,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：合成化学

キーワード：触媒・化学プロセス、バイオマス、有機化学、芳香族アミン

## 1. 研究開始当初の背景

現在の化学産業は石油を中心とする化石資源を基盤原料として成り立っているが、その将来的な枯渇は避けられない。よって、文明社会の持続的発展のためには、恒久的に供給可能な生物生産資源（バイオマス）の活用が重要となる。一方、有機合成化学の本質は入

手容易な小分子を出発原料として複雑な有用分子を合成することにあるが、天然に豊富な供給基盤を有するアミノ酸や糖類を出発物質として複雑な炭素骨格を構築する手法は限られている。

## 2. 研究の目的

本課題研究では、これまでに見出した、金属エナミドによる、2級の塩化アルキルの $S_N2$ 反応を応用し、炭素-ヘテロ元素結合の $S_N2$ 型求核置換反応を開発する。更に、開発した手を用いてバイオリニューアブルな炭素資源に頻出するアミノ基、水酸基の立体選択的な有機基への変換を実現し、有機合成化学原料の新たな供給基盤の創出を目指す。

## 3. 研究の方法

(1) 炭素-酸素結合の $S_N2$ 反応の開発に取り組む。上述した金属エナミドによる2級アルキルトシラートの $S_N2$ 反応を基礎に、糖及び酒石酸などの糖代謝物の水酸基を選択的にトシル化した誘導体を用いて $S_N2$ 反応の検討を行う。 $\beta$ 位に水酸基を有する塩化アルキルにおいて、水酸基をトリアルキルシリル基により保護することで炭素-塩素結合の $S_N2$ 反応が選択的に進行することを確認しており、これを基に、本手法のポリ水酸化化合物への適用を試みる。

(2) 炭素-窒素結合の $S_N2$ 反応の開発を目的とした金属エナミドの高活性化に取り組む。エナミド窒素上の置換基、金属上配位子、対アニオン、溶媒等の最適化を中心に行い、求核性の向上を目指す。一般に、求核性の向上には塩基性の向上も伴うことが多く、E2脱離の競合が懸念されるが、エナミド窒素上の適した場所に配位性部位を導入することでエナミド構造を有利にし、金属アミドとしての塩基性を抑えることを試みる。

## 4. 研究成果

(1) 糖及びアミノ酸誘導体の直接的精密分子変換を念頭に、金属エナミドの更なる反応性の向上を目指して、窒素上置換基、溶媒、温度、濃度、対イオンなどの最適化を行った。結果、窒素上置換基としてジメチルアミノエチル基、対アニオンとして臭化物イオンを有するマグネシウムエナミドが最も効率よく炭素-塩素結合の $S_N2$ 反応を起こすことが明らかとなった(図1, entry 1)。この際、リチウムエナミドは塩基性が高く、E2脱離が進行し、シクロヘプテンが主として得られ(entry 7)、亜鉛エナミドは求核性が低く、主として原料回収であった(entries 8 and 9)。

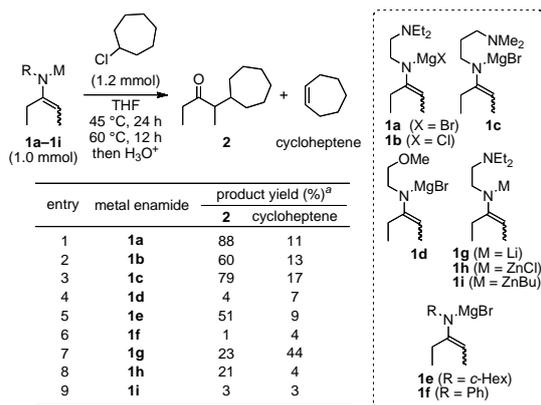


図1. 金属エナミドの金属および窒素上置換基の最適化

ここで見出した、高活性マグネシウムエナミドを用いる事で、フッ化アルキル及びアルキルトシラートの $S_N2$ 反応が可能となった(図2)。従来の金属エナミドとは異なり、非対称のケトン由来のイミンより調整した金属エナミドを用いた場合、置換基の少ない $\alpha$ 炭素側から選択的に反応が進行することが明らかとなった。塩化アルキルよりもフッ化アルキル、1級よりも2級のハロゲン化アルキルが高い位置選択性を与えたことから、本反応ではエナミド調整における脱プロトン反応においてではなく、置換反応において選択性が決定していると考えられる。

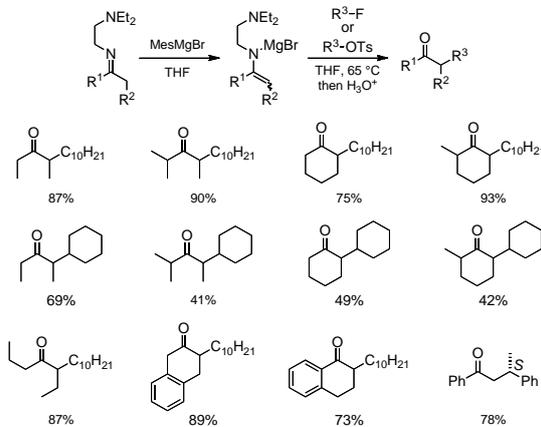


図2. マグネシウムエナミドによるアルキルフッ化物およびトシラートの $S_N2$ 反応

(2) 高活性マグネシウムエナミドを用いた、アルキルアミン誘導体の $S_N2$ 反応を検討したが、活性が十分ではなくほとんど反応が進行しなかった。そこで、アルキルアミン誘導体を求電子剤とした鉄触媒クロスカップリング反応を検討した結果、炭素-窒素結合の切断に伴う炭素-炭素結合生成反応が進行することを見出した(図3)。現在の所、満足はいく収率が得られていないが、今後の触媒、反応条件を精査により効率と選択性を向上させることで、天然に豊富に存在するアミノ酸やアルカロイド類の分子骨格変換手法と

なると期待できる。

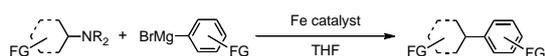


図3. アルキルアミンを求電子剤とするクロスカップリング反応

(3) 炭素-窒素結合の求核置換反応の開発研究の過程で、新たな炭素-窒素結合生成反応を見出した。即ち、量論量の  $N,N,N',N'$ -テトラメチルエチレンジアミ (TMEDA) 存在下、アリールグリニヤール試薬がクロロアミンに対して求核置換反応を起こすことが明らかとなった (図4)。TMEDA を添加しないと塩素上での求核置換反応が競合し、副生成物として塩化アリールが得られ、目的生成物は低収率に留まる (entries 1, 2)。

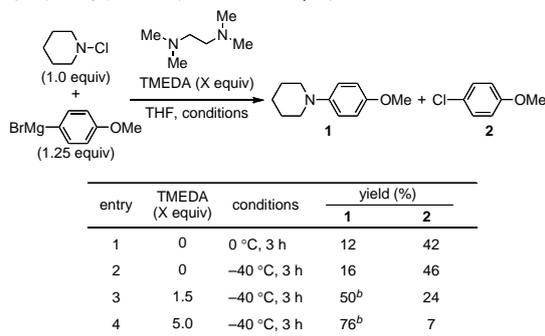


図4. 求核置換反応におけるTMEDAの添加効果

本手法を用いて、様々な芳香族アミンの合成を行った (図5)。窒素上での求核置換反応は-40 °Cという低温で速やかに進行する為、エステルやニトリル等の求電子性の官能基が共存可能である。また、パラジウムやニッケルなどの遷移金属触媒を用いるクロスカップリング反応では、sp<sup>2</sup>炭素-臭素の切断が起きるのに対し、本反応では全く損なわれる事なく目的の置換生成物のみが得られるなど優れた合成的特徴を有する。今後、遷移金属の残渣が問題となる医薬中間体の合成に高い有用性が期待できる。

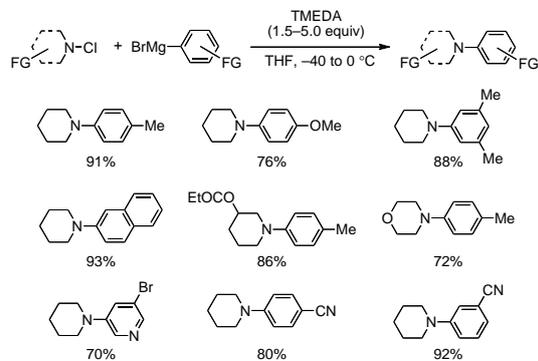


図5. グリニヤール試薬のN-クロロアミンに対する求核置換反応

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計4件)

(1) 畠山 琢次, 中村正治, 中村栄一, Diastereoselective Addition of Zincated Hydrazones to Alkenylboronates and Stereospecific Trapping of Boron/Zinc Bimetallic Intermediates by Carbon Electrophiles, *J. Am. Chem. Soc.*, *130*, 15688–15701, 2008, 査読有り

(2) 畠山 琢次, 伊藤慎庫, 山根宏明, 中村正治, 中村栄一, Regioselective alpha-Alkylation of Ketones with Alkyl Chlorides and Fluorides via Highly Nucleophilic Magnesium Enamides, *Tetrahedron*, *63*, 8440–8448, 2007, 査読有り

(3) 遠藤恒平, 畠山 琢次, 中村正治, 中村栄一, Indium-Catalyzed 2-Alkenylation of 1,3-Dicarbonyl Compounds with Unactivated Alkynes, *J. Am. Chem. Soc.*, *129*, 5264–5271, 2007, 査読有り

〔学会発表〕 (計1件)

(1) 吉本 祐也, Ghorai Sujit, 畠山 琢次, 中村 正治, N-クロロアミンの求核的アリール化による芳香族アミン類の合成法の開発, 日本化学会第89春季年会, 3G1-02, 船橋

〔図書〕 (計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計2件)

(1) 名称: 芳香族アミン化合物の製造方法  
 発明者: 畠山 琢次・中村正治・吉本祐也  
 権利者: 京都大学  
 種類: 特許  
 番号: 特願 2009-58274  
 出願年月日: 2009年3月11日  
 国内外の別: 国内

(2) 名称: 多環芳香族化合物  
 発明者: 畠山 琢次・中村正治・橋本土雄磨  
 権利者: 京都大学  
 種類: 特許  
 番号: 特願 2009-57421  
 出願年月日: 2009年3月11日  
 国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://es.kuicr.kyoto-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

畠山琢次 (HATAKEYAMA TAKUJI)

京都大学・化学研究所・助教

研究者番号：90432319