

令和 3 年 5 月 19 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K15563

研究課題名(和文) ケイ素中間体の「(脱)保護」を経るアジリンとエノラートからの無保護アジリジン合成

研究課題名(英文) Synthesis of Unprotected Aziridines from Azirine and Enolates via 'Protection and Deprotection' of Silyl Intermediates

研究代表者

鈴木 至 (Suzuki, Itaru)

大阪大学・環境安全研究管理センター・助教

研究者番号：70779777

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ケテンシリルアセタールとアジリンをルイス酸触媒存在下で反応させることで効率よく無保護アジリジン合成できることがわかった。本手法により、1段階で有機合成中間体として有用なアジリジンを得ることが可能となった。得られたアジリジンは簡便な操作で -アミノ酸へと誘導が可能で、立体化学も制御することに成功した。また、反応条件やケイ素求核種によっては様々な無保護含窒素ヘテロ環化合物を合成することにも成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有機合成化学において重要な中間体のアジリジンは、一般的には窒素上が保護された状態で合成され、1段階で無保護アジリジンを得る手法は限定的な手法に限られていた。本手法のようにアジリンを出発原料に用いて無保護アジリジンを得る手法は近年注目されている方法であり、特に炭素求核種の導入は最も重要な反応である。本手法は有機合成上きわめて重要な求核種であるエノラートを触媒によって温和の条件でアジリンに作用できることを見出した点で、この分野に重要な進歩をもたらせた。

研究成果の概要(英文)：We figured out that ketene silyl acetals were reacted with azirines in the presence of a catalytic amount of Lewis acids to give N-unprotected aziridines. This method provides facile access to the aziridines in one step. The aziridines were readily transformed into -amino acids. We also succeeded in obtaining N-unprotected heterocycles depending on the reaction conditions or silyl enolates.

研究分野：有機金属化学

キーワード：無保護アジリジン合成 ルイス酸 ケイ素 アジリン

1. 研究開始当初の背景

含窒素ヘテロ 3 員環であるアジリジンは、光学活性な γ -アミノ酸類の原料として重要な化合物である。これまでその合成法の多くは窒素上が保護された状態で得られるため、脱保護の過程が不可避であった。近年、脱保護の過程を必要としない新たな合成法として、アジリジンより不飽和度の大きなアジリンへの求核付加による反応が注目されている。アジリンはイミン部位と環歪みを持つため、炭素窒素結合に対して求核試薬が作用できる。この反応は 50 年ほど前に見出されていたが、反応後に生成するアジリジンからオーバーリアクションが起こりやすく、実用的な方法として利用されてこなかった。最近、適切な触媒と求核種を選定することで効率よく無保護アジリジンが合成できることが報告された。しかし、その求核種は窒素やリンといったヘテロ求核種がほとんどであり、炭素求核種を用いた例は少ない。また、炭素求核種として有用なエノラートを用いて無保護アジリジンを得る手法は報告されておらず、その開発が課題となっていた。

2. 研究の目的

本研究は炭素求核種としてケテンシリルアセタールを用い、アジリンとの反応がルイス酸触媒によって促進されるかを明らかにする。一般的に、イミンとエノラートとの触媒的マンニッヒ反応では、イミンと生成物のアミンの触媒への強い配位を抑制する目的で窒素上に保護基が導入されるが、アジリンは保護基を付与できない。その場合、適切にアジリンをルイス酸によって活性化しつつ反応後に生成するアジリジンも配位しない触媒の選定が重要となる。また、これまで報告されている金属エノラートとアジリンとの量論反応では、反応後に生成する窒素金属結合の高い求核性によって分子内環化が進行しやすくなっている。その解決法として、安定で取り扱い容易なケイ素エノラートを用いることで、ケイ素の置換基によって更なる環化が抑制されて、無保護アジリジンのみが得られるのではないかと考え、検証を行う。

3. 研究の方法

(1) 適切な反応条件の設定

アルミニウムやホウ素といった一般的なルイス酸触媒はルイス酸性が強く基質を活性化させる一方で、反応後に基質と強く相互作用するため触媒活性を示さない。そこで、中程度のルイス酸性を有するインジウムを中心として触媒のスクリーニングを行う。また、ケテンシリルアセタールのケイ素上を変化させて、反応に与える影響について調べる。アジリンの置換基を様々に導入して反応に与える影響について考察する。

(2) ケイ素による「保護」の検証

これまでの報告でエノラートをアジリンと反応させると無保護アジリジンではなくさらに分子内環化が進行して反応の制御が困難になることがわかっている。そこで、適切な立体障害をもつケイ素求核種を用いて、反応後の生成物があたかも「保護」されているというコンセプトが正しいのか検証する。

4. 研究成果

3-フェニルアジリンとジメチルケテンメチルトリメチルシリルアセタールとの反応をジクロロメタン溶媒中、 -78°C 、ヨウ化インジウム触媒存在下で行ったところ、目的の無保護アジリジンが収率よく得られた。なお、同条件下でヨウ化インジウムなしでは反応は全くしないことを別途確認している。この時、シリルケテンアセタールを滴下することで収率が向上することが判明した。また、温度を -60°C に上げるだけでも収率が大きく低下したことから、温度に敏感な反応であることもわかった。ルイス酸触媒として、Al、B、Zn、Fe やランタノイド系の様々な金属塩を検討したところ、ヨウ化インジウムやスカンジウムトリフラートでのみ生成物を与えた。比較のため、臭化インジウムとヨウ化インジウムを当量のアジリンと重ジクロロメタン溶媒中で混合し、 $^1\text{H NMR}$ を測定した。ヨウ化インジウムを用いた場合、混合直後の NMR でアジリンの速やかな消失を確認した一方で、臭化インジウムでは 6 時間後に消失を確認した。これより、ヨウ化インジウムはアジリンと親和性が高いことが予想される。また、室温下でアジリンを滴下すると速やかに反応が進行して、シリルケテンアセタールが 2 回反応して得られる無保護ピロリドンが中程度の収率で得られた。なお、シリルケテンアセタールのケイ素上の置換基はトリメチルシリル基でのみ適応可能であったことから、当初コンセプトとして想定していたケイ素置換基による保護については検証できなかった。

また、2,3-ジフェニルアジリンを用いて反応を行うと、室温下で速やかに反応が進行して無保護アジリジンが定量的に得られた。この場合、無保護ピロリドンは全く得られなかった。また、先ほどとは異なり、ヨウ化インジウム以外のインジウム塩や、3 フッ化ホウ素などで反応が進行した。単離して得られた生成物にケテンシリルアセタールと臭化インジウムを加えて反応を行ったが、加温しても無保護ピロリドンは得られなかった。さらに、3-フェニルアジリンを用いた

際には適用不可であった、末端モノ置換のシリルケテンアセタールも反応を起こした。最後に、得られた生成物の無保護アジリジンは Pd/C 触媒で水素添加を起こして開環させ、塩酸で加水分解することで対応する α -アミノ酸を中程度の収率で与えた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Suzuki Itaru, Yagi Kensuke, Miyamoto Shinji, Shibata Ikuya	4. 巻 10
2. 論文標題 Direct use of 1,3-dienes for the allylation of ketones via catalytic hydroindation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 6030 ~ 6034
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0RA00853B	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Itaru, Sakamoto Yuki, Seo Yuta, Ninomaru Yoriko, Tokuda Kodai, Shibata Ikuya	4. 巻 85
2. 論文標題 Synthesis of 5-Membered Sulfur Heterocycles via Tin-Catalyzed Annulation of Mercapto Ketones with Activated Alkenes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 2759 ~ 2769
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b03055	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Itaru, Shimazu Jun-ya, Tsunoi Shinji, Shibata Ikuya	4. 巻 2019
2. 論文標題 Diastereoselective Synthesis of Spiro[2.3]hexanes from Methylene-cyclopropane and Cyanoalkenes Catalyzed by a Tin-Ate Complex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 3658 ~ 3661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201900518	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 小倉一樹・鈴木至・芝田育也
2. 発表標題 エノラートの分子内オキサマイケル付加を鍵とするメチレンシクロプロパンとアルケンを用いた含酸素スピロ環合成
3. 学会等名 第39回有機合成若手セミナー「明日の有機合成を担う人のために」
4. 発表年 2019年 ~ 2020年

1. 発表者名 竹中雄哉・鈴木至・芝田育也
2. 発表標題 ヨウ化インジウム触媒を用いた2H-アジリンへの ケテンシリルアセタール付加による含窒素複素環
3. 学会等名 第39回有機合成若手セミナー「明日の有機合成を担う人のために」
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 小倉一樹・鈴木至・芝田育也
2. 発表標題 エノラート酸素の分子内マイケル付加を経由するメチレンシクロプロパンとアルケンの触媒的含酸素スピロ環合成
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 竹中雄哉・鈴木至・芝田育也
2. 発表標題 ヨウ化インジウム触媒を用いた2H-アジリンへのケテンシリルアセタール付加による含窒素複素環合成
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 坂本有紀・鈴木至・芝田育也
2. 発表標題 スズアルコキシド触媒による -メルカプトケトンと活性アルケンを用いた多様な含硫黄複素環合成
3. 学会等名 第66回有機金属化学討論会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 八木健介・鈴木至・芝田育也
2. 発表標題 インジウムヒドライド触媒による1,3-ブタジエンを直接用いた ケトンのアリル化反応
3. 学会等名 第66回有機金属化学討論会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Itaru Suzuki, Kazuki Ogura, Jun-ya Shimazu and Ikuya Shibata
2. 発表標題 Tin Ate Complex Catalyzed Synthesis of Spiro Compounds from Methylene-cyclopropanes and Activated Alkenes
3. 学会等名 ICCCO-GTL-16 (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 坂本有紀・鈴木 至・芝田育也
2. 発表標題 スズアルコキシド触媒によるメルカプトケトンと活性アルケン の付加-環化反応
3. 学会等名 日本化学会 第99春季年会 (2019)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 八木健介・鈴木 至・芝田育也
2. 発表標題 ヒドロインジウム化を鍵とする共役ジエンとケトンの触媒的還元カップリング
3. 学会等名 日本化学会 第99春季年会 (2019)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 小倉一樹・鈴木 至・芝田育也
2. 発表標題 エノラートの分子内オキサマイケル付加を鍵とするメチレンシクロプロパンとベンゾイルシアノアルケンを用いた触媒的オキサスピロ環合成
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会 (2020)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 竹中雄哉・鈴木 至・芝田育也
2. 発表標題 ヨウ化インジウム触媒による2H-アジリンへのケイ素エノラートの付加を経る無保護含ヘテロ環合成
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会 (2020)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 濱田悠也・鈴木 至・芝田育也
2. 発表標題 スズおよびインジウムヒドリド触媒を用いたアレノエートとカルボニル類の還元的カップリング
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ2020
4. 発表年 2020年～2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

ホームページ等 http://www.chem.eng.osaka-u.ac.jp/shibataken/
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------