

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月7日現在

機関番号：12701

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21550099

研究課題名（和文） 転位反応を基軸とした新規連続イソプレン鎖伸長反応

研究課題名（英文） Sequential Isoprene Unit Elongation Reaction Based on Rearrangement Reaction

研究代表者

本田 清（HONDA KIYOSHI）

横浜国立大学・環境情報研究院・准教授

研究者番号：60231578

研究成果の概要（和文）：還元的アミノ化法と[3,3]転位反応を組み合わせるタンデム型転位-還元反応を見出し、2種類の炭素鎖伸長反応を検討した。[3,3]転位で生じるイミニウム塩をボラン系還元剤で位置選択的に1,2-還元でき、一段階直接的5炭素伸長は立体障害が少ない基質であれば伸長可能であった。さらに二段階による5炭素伸長は立体障害を有する化合物に適用することができ、汎用な骨格に対してイソプレン骨格の伸長を達成することに成功した。

研究成果の概要（英文）：Methodology of [3,3]sigmatropic rearrangement via generation of the enammonium salt from quaternary ammonium salt, elimination and isomerization, followed by hydrolysis to give (*E*)-aldehyde in good yield, was found out. The present method can be carried out the tandem rearrangement/reduction to give the corresponding amine. Thus, treatment of quaternary ammonium salt with ^tBuOK or NEt₃ in the presence of pic-Borane resulted in aza-Claisen rearrangement, followed by reduction to give (*E*)-amino alkene in good yield. It should be noted that the present reaction proceeds via tandem elimination / [3,3]-rearrangement / reduction mechanism which involves an initial formation of ylide followed by the elimination to the enammonium salt and the [3,3] rearrangement of the resultant salt affords the iminium salt which gives the allylic amine by hydride reduction.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,900,000	1,170,000	5,070,000

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：選択的合成・反応

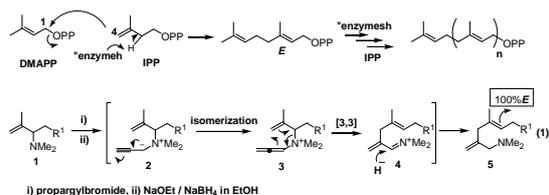
1. 研究開始当初の背景

テルペノイド、ステロイド、カロテノイドなどのイソプレノイドの生合成は動物や酵

母ではメバロン酸経路、多くの細菌や植物の葉緑体ではデオキシキシルロース経路により作られる。この自然界で起こる生合成にお

いて複数の酵素群が一連の異性化、脱プロトン化、カップリングに重要な役割を演じ、位置および立体選択性の発現に深く関わっている。イソプレノイドの単位要素であるイソプレヌユニットのホモロゲーションに焦点をあてた研究は、ドイツと米国の研究者により精力的に進められた。Faulkner はビニル縮合剤を用いてアセタール交換反応からクライゼン転位反応および還元反応によるホモロゲーションを報告した。(*Synthesis*, **1971**)しかし、この反応は酸性条件下で高温を必要とする。そのため、長鎖イソプレノイドではカチオン中間体を生じ、多種類の環化物を大量に副生する。Kocienski らは 2,3-ジヒドロフランのリチオ化、Ni(0)触媒と Grignard 試薬によるカップリング反応を用いた特定の 5 炭素に制限された伸長反応を報告した。(*JCS, Perkin Trans.1*, **1992**)

私はこれまでにペリ環状反応に着目し、窒素イリドの [2, 3] および [3, 3] 転位反応を研究している。各転位反応は 5 員環及び 6 員環の遷移状態を経由するため高度な立体制御が期待でき、炭素鎖伸長も可能である。式 1 で示したように、アミン **1** とプロパギルブロミドから誘導したアンモニウム塩に水素化ホウ素ナトリウム存在下、塩基を作用させると、窒素イリド **2** の異性化反応によりエンアンモニウム塩 **3** に誘導され、次に [3, 3] アザクライゼン転位反応でイミニウム塩 **4** が生成し、続くヒドリド還元反応によって、**3 炭素伸長した E 型アリルアミン **5**** が得られることを見いだした。(*Synlett*, **2003**)

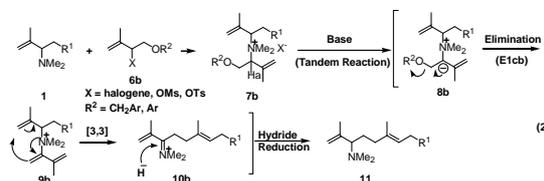


特筆すべきは、[3, 3] 転位反応で生成する二重結合は、安定な 6 員環いす型遷移状

態を経由するため高 E 選択的であり、アリルアミン **1** から炭素鎖を伸長したアリルアミン **5** が立体選択的に得られる点である。

2. 研究の目的

本研究はこのタンデム反応をさらに発展させ、窒素イリド **2** からアレンニウム塩 **3** への異性化反応の代わりに脱離反応によってエンアンモニウム塩を発生させ、さらにテルペン類構築のための主要炭素鎖のイソプレヌユニットを伸長させるものである。すなわち、式 2 で示したように、適切な脱離基(OR²)を有する四級化剤 **6** を用いることで、反応の展開を図る。すなわち、生じたエンアンモニウム塩 **9** の [3, 3] アザクライゼン転位反応から始まるアルキル化または還元連続反応により、イソプレヌ鎖を立体選択的に伸長する新しい方法を提供するものである。この一連の操作を繰り返すことより 1, 5-ポリエン構造を有するイソプレヌユニットを立体選択的に順次伸長可能である。



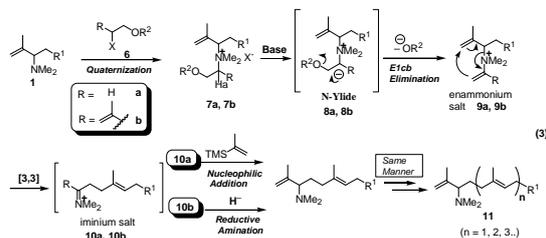
本研究は、転位反応を基本とし、アリルアミンからイソプレヌユニットを伸長したアリルアミンが得られるホモロゲーションに重点を置いているため、得られる生成物は、鎖状テルペンや天然有機化合物の重要中間体として有機合成分野で有用である。

本合成方法は自然界のイソプレノイドの合成酵素群によって行われているプロセスをタンデム反応により純化学的に行うことを特長とする。すなわち、[3, 3] アザクライゼン転位反応は原系のエンアンモニウム塩と生成系のイミニウム塩との平衡反応であるが、求核付加またはヒドリド還元反応を連続して行い、平衡を生成系に偏らせるこ

とにより効率よくアリルアミンを得ることができる。この生成したアリルアミンに四級化および本タンデム反応をスパイラルに順次繰り返せば、イソプレンユニットの立体選択的連続伸長が可能である。

3. 研究の方法

本研究は、タンデム型の [3, 3] 転位-ヒドリド還元反応 (*Synlett*, 2003) を基盤にし、イソプレンユニットを立体選択的に導入する新規合成法を創出するものである。すなわち、アリルアミンの四級化、続く塩基により脱プロトン化する方法で窒素イリド **8** を生成させ、分子内脱離と [3, 3] 転位、さらに求核付加または還元反応を連続的に達成し、1, 5-ポリエン構造を有するテルペノイド **11** ($n = 1$) を合成する。この一連の合成操作を繰り返すことより、アリルアミン **11** ($n = 2, 3, \dots$) が得られる。(式 3)



2 種類の四級化剤 **6a, 6b** を用いてイソプレンユニットを立体選択的に導入する新規合成法を確立する。複数の官能基で修飾された長鎖イソプレノイドを厳密に立体制御して得るには合成に多段階を要し、多大な労力を必要とする。本新規合成法の確立により、合成ステップの効率化が期待でき、特にテルペン化合物の合成分野において、重要な鍵中間体を純化学合成的に容易に供給できる点は化学産業界において魅力的である。

4. 研究成果

(1) 一段階 5 炭素伸長検討過去の検討において、アミンとハロゲン化合物の S_N2 反応では立体的に空いている側へ求核反応が進行し、

S_N2' 反応生成物 **4** が得られる傾向がある(表 1)。

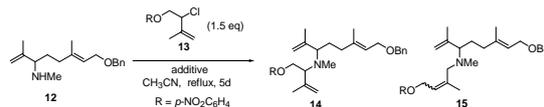
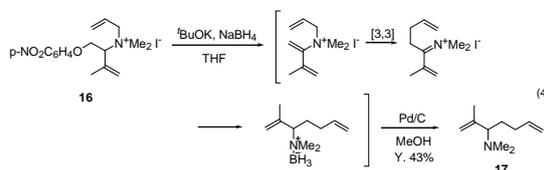


Table 1

entry	additive (1.5 eq)	yield of 14 (%)	yield of 15 (%)
1	none	N.D.	N.D.
2	K_2CO_3	N.D.	26
3	K_2CO_3 , $AgNO_3$	N.D.	34
4	K_2CO_3 , $AgOTf$	N.D.	37

そこで、位置選択に S_N2 反応が進行する光延反応を用いる検討を行った。まず、簡単な系として、アリルアミンに対するイソプレン骨格の伸長を検討した。光延反応で脱離基を有する 5 炭素を導入し、脱 Ns 化から四級化することで四級アンモニウム塩 **16** を合成した。続いて、化合物 **16** を還元剤存在下で塩基と反応させた(式 4)



連続的に脱離反応、[3,3]転位反応、還元反応が連続的に進行し、最後に N-B 結合開裂としてパラジウムカーボンで処理することでイソプレン骨格が伸長したアミン **17** を得た。

(2) 補助基を有したアミドの [3, 3] 転位反応検討

アミンを光延反応に用いるために Ns 化反応を行い、 Ns アミドにする必要があるため、脱 Ns 化反応から四級化まで 3 段階を要している。そこで、 Ns アミドから転位反応が進行すれば、反応数が減ることや扱い難い四級アンモニウム塩を経由しないなどの利点がある。そこで、 Ns アミド **19** を用いて様々な条件で検討を行った(表 2)。

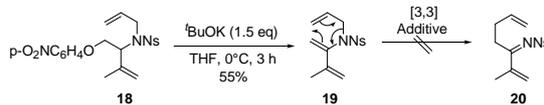


Table 2

Entry	Additive (eq)	Solvent	Conditions	Yield of 20 (%)
1	None	$o\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_4$	reflux, 17 h	N.D.
2	$BF_3 \cdot OEt_2$ (1.0)	THF	50°C , 20 h	N.D.
3	$AlCl_3$ (1.1)	THF	-20°C , 12 h	N.D.
4	$Al(O^iPr)_3$ (1.1)	toluene	reflux, 12 h	N.D.
5	$AlCl_3$ (1.1)	toluene	50°C , 1 h	N.D.

温度をあげても転位反応が進行しなかったことから、 Ns 基の立体障害により、遷移状態である六

員環を組みづらいのではないかと考えられる。そこで、単離精製を容易にするために分子量を大きくした原料を用いて補助基を変えて検討を行った(表 3)。

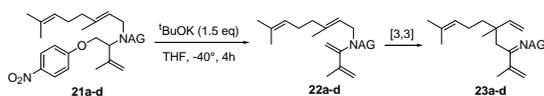


Table 3

entry	Auxiliary Group	yield of 22a-d (%)	yield of 23a-d (%)
1	Ns	89	N.D.
2	p-Ns	91	N.D.
3	Ts	84	N.D.
4	Ac	82	N.D.

しかし、脱離反応は進行するが、転位反応進行は確認できなかった。このことから、転位反応は四級アンモニウム塩を経由する必要があると考えられる。

(3) テルペン骨格への 5 炭素伸長の検討

アミン **17** は低沸点なため単離精製の段階で損失があると考えられる。そこで、テルペン骨格に対して、光延反応を用いて脱離基を有する 5 炭素の導入検討を行った(表 4)。

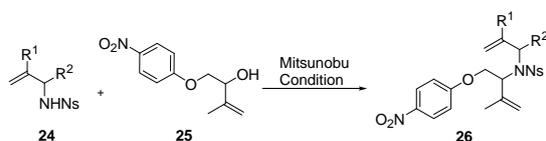


Table 4

Entry	R ¹	R ²	Yield (%)
			26
1	H	H	96
2	CH ₃	CH ₃	42 (dr = 1 : 2)
3	CH ₃		N.D.

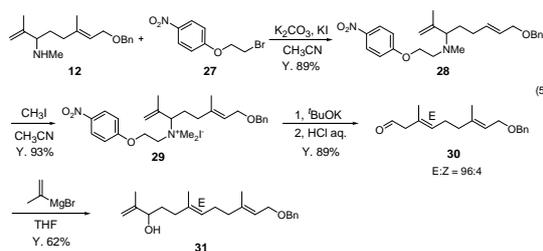
アリルアミンの場合は、高収率で反応が進行した(entry 1)。5 炭素プレニル骨格では、収率が低下し、ラセミ体の Ns アミド **24**、アリルアルコール **25** から光延反応生成物 **26** がジアステレオ比 1 : 2 で得られ(entry 2)、更に 5 炭素増やしたゲラニルアミンでは反応が進行しなかった(entry 3)。

ジアステレオ比に差が出たことから、R² 基と p-ニトロフェノキシ基の立体障害により反応が阻害されているため、わずかな立体の差が反応に影響したと考えられる。

(4) 二段階5炭素伸長検討

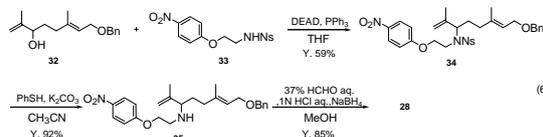
そこで嵩高い系を避けるために、一挙に 5 炭

素導入せずに 2 炭素を伸長した後に 3 炭素を求核付加させる検討を行った(式 5)。



アミン **12** に脱離基を有するハロゲン **27** の S_N2 反応により、脱離基を有するアミン **28** を高収率で得た。さらに四級化し、四級アンモニウム塩 **29** を合成し、塩基による脱離反応、続く[3,3]転位反応で 2 炭素伸長したアルデヒド **30** を得た。最後に、3 炭素の求核付加反応により、イソプレン骨格伸長されたアルコール **31** を得た。これにより、テルペン骨格に対して 5 炭素イソプレン骨格の伸長を E 選択的に達成した。

さらに連続伸長反応を行うために、アルコールに対して脱離基を有する Ns アミドの導入の検討を行った(式 6)。



光延反応ではアルコール体 **32** を基質に用いるため、アルコール体由来の副生成物が得られ、収率は中程度であるがその後の反応はうまく進行し、三級アミン **28** を合成することができたことから、アルコールを出発物質にしても 5 炭素イソプレン骨格を伸長でき、順次伸長可能である。

以上、まとめると、一段階による 5 炭素伸長法は S_N2 反応で立体障害が少ない基質であれば伸長可能である。また、光延反応のために必要な Ns 基等の補助基は取り除かなければ転位反応が進行せず、四級アンモニウム塩に変換する必要がある。二段階による 5 炭素伸長法は立体障害を避けることができ、テルペン骨格に対してイソプレン骨格の伸長を達成した。さらに、アルコール体からも光延反応を用いることでイソプレン

骨格を伸長できることから、イソプレン骨格を順次伸長可能な反応である。

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 1 件)

Kiyoshi Honda, Stereoselective Synthesis of Bicyclo[3.1.1]heptane Derivatives via Intramolecular Photocycloaddition Reaction, *Natural Product Communications*, 査読有、7 巻、2012、459-462、
<http://www.naturalproduct.us/>

[学会発表] (計 4 件)

- ① 本田清、佐藤剛、和田究人、小谷朋弘、星野雄二郎、井上誠一、[3,3]アザクライゼン転位反応を基盤としたイソプレン炭素反応、日本化学会第92春季年会、2012年3月25日、慶応義塾大学日吉・矢上キャンパス
- ② 本田清、佐藤剛、星野雄二郎、井上誠一、タンデム型[3,3]シグマトロピー転位反応を用いたイソプレン骨格伸長反応、第54回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、2010年10月23日、山梨大学甲府キャンパス
- ③ 本田清、高須典明、佐藤剛、星野雄二郎、井上誠一、タンデム型[3,3]シグマトロピー転位/求核付加反応を用いた炭素鎖伸長反応、日本化学会第90春季年会、2010年3月28日、近畿大学
- ④ 本田清、高須典明、佐藤剛、星野雄二郎、井上誠一、タンデム型[3,3]シグマトロピー転位/求核付加反応を用いた炭素鎖伸長反応、第53回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、2009年11月8日、奈良先端科学技術大学院大学

[その他]

ホームページ等

<http://www.osclab.ynu.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

本田 清 (HONDA KIYOSHI)

横浜国立大学・環境情報研究院・准教授

研究者番号：60231578