

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 11 日現在

機関番号：34512
研究種目：若手研究（B）
研究期間：2011～2012
課題番号：23790032
研究課題名（和文） <i>N</i> -アルコキシエナミンを利用するケトンの $\alpha$ 位求核種導入反応の開発と不斉化への展開
研究課題名（英文） The development of nucleophilic addition to $\alpha$ -position of ketones by using <i>N</i> -alkoxyenamines and its application to asymmetric reactions
研究代表者 三好 哲也 (MIYOSHI TETSUYA) 神戸薬科大学・薬学部・助手 研究者番号 10549992

研究成果の概要（和文）：窒素—酸素結合のような連続するヘテロ原子を有する化合物は興味深い反応性を有している。窒素—酸素結合とそれに連結する二重結合を有する *N*-アルコキシエナミンを用いた極性転換反応を利用してケトンの  $\alpha$ -ヘテロアリール化反応、およびアルデヒドの  $\alpha$  アリール化反応とそれに続くアリル化反応の開発に成功した。また、*N*-アルコキシエナミドを基質に用いると極性転換反応ではなくレトロエン—付加反応が進行することを見出した。

研究成果の概要（英文）：The compounds bearing hetero atom-hetero atom bonds such as N-O bond has very interesting reactivity. We have developed the  $\alpha$ -heteroarylation of ketones and  $\alpha$ -arylation allylation reaction of aldehyde by using the Umpolung reaction of *N*-alkoxyenamines. Furthermore, the sequential retro-ene addition reaction of *N*-alkoxyenamides has been developed.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機化学・極性転換・窒素—酸素結合・エナミン

## 1. 研究開始当初の背景

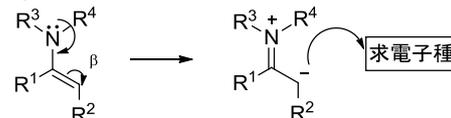
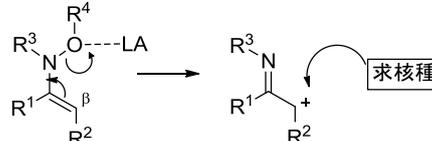
官能基がもつ通常の反応性を逆転させる極性転換反応は、合成化学における反応選択の幅を広げることができる。特に、カルボニル基は多くの化合物に含まれ、様々な反応の反応点となるためカルボニル基の極性転換反応は非常に有用である。しかしながら、カルボニル基の隣接する炭素（ $\alpha$  位）での極性転換反応はその報告例があまりなかった。

そこで、窒素—酸素結合とそれに連結する二重結合を有する *N*-アルコキシエナミンに着目し、*N*-アルコキシエナミンはルイス酸との反応により窒素—酸素結合が開裂し、 $\alpha$ -カルボニルカルボカチオン等価体となるため、カルボニル基の  $\alpha$  位に求核種を導入でき

ると考えた。

以上のような予想のもと、我々は、種々のケトンとイソキサゾリジンから調製した *N*-

一般的なエナミン

*N*-アルコキシエナミン

アルコキシエナミンとルイス酸性を有する求核剤である有機アルミニウム試薬を反応させてケトンの $\alpha$ 位へ求核的に置換基を導入することができることを見出していた。

## 2. 研究の目的

窒素—酸素結合や窒素—窒素結合のようなヘテロ原子同士の結合を有する化合物はきわめて興味深い反応性を示す。本研究では研究開始当初に見出していた *N*-アルコキシエナミンを利用するケトンの $\alpha$ 位極性転換反応をさらに発展させ極性転換反応の適用範囲を拡大することを目的とした。

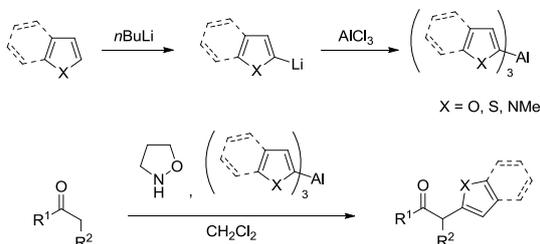
より具体的には、*N*-アルコキシエナミンの特異な反応性を利用して、カルボニル化合物の $\alpha$ 位に様々な官能基を導入することを目指した。通常のアシル基やベンゼン環のみではなく、多くの医薬品や様々な機能性化合物に含まれるその活性等に非常に重要な役割を發揮するヘテロ芳香環や炭素以外のヘテロ原子の導入を行う。また、基質としてケトンのみならずより反応性が高く反応制御の難しいアルデヒドを用いても検討を行う。

さらに種々の不斉リガンドや不斉補助基を利用した不斉反応への展開を試みるとともに、*N*-アルコキシエナミン類を利用した新規反応の探索を行う。

## 3. 研究の方法

### (1) ケトンの $\alpha$ 位ヘテロアリアル化反応の開発

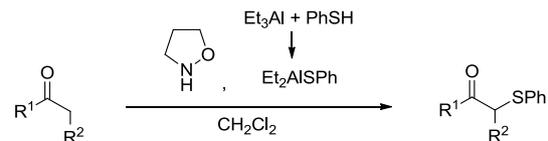
炭素以外のヘテロ原子を含む芳香環としてチオフェンやフラン、インドール類を選択し、ケトンの $\alpha$ 位への導入反応を検討した。導入するヘテロ芳香環に対してノルマルブチリチウムを用いてリチオ化したのちに、塩化アルミニウムを加えてリチウムとアルミニウムを交換させ、ヘテロアリアルアルミニウム試薬を調整した。続いて、調整したヘテロアリアルアルミニウム試薬をイソキサゾリジン存在下ケトンと反応させケトンの $\alpha$ 位にヘテロ芳香環を導入した。



### (2) ケトンの $\alpha$ 位ヘテロ原子導入反応の開発

トリエチルアルミニウムとチオフェノールから合成したジエチル(フェニルチオ)アルミニウム試薬を用いて $\alpha$ -スルフェニル化反応の検討を行った。また、ほかのチオール

の導入も試みた。

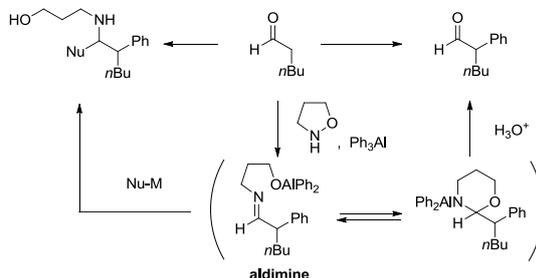


### (3) アルデヒドの $\alpha$ 位極性転換反応の開発

①アルデヒドの $\alpha$ -アリアル化反応  
エナミンを形成できる $\alpha$ 位に水素原子を有するアルデヒドを用いてケトン同様に *N*-アルコキシエナミンを経由して $\alpha$ 位にフェニル基をはじめとする種々のアリアル基の導入を検討した。アルデヒドはケトンと比較して非常に不安定であるため、試薬の当量数や反応温度、反応時間等について検討を行った。

### ②アルデヒドの $\alpha$ -アリアル化を利用した隣接する炭素への二種の求核種導入反応の開発

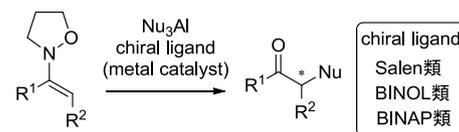
アルデヒドの $\alpha$ -アリアル化反応において中間体として $\alpha$ 位がアリアル化されたアルドイミンが生成していることがかんがえられた。そこで、このイミン中間体をさらなる求核種で捕捉し隣接する二つの炭素へそれぞれ求核種を導入することを計画した。①により得られた条件を用いてアリアル化を行った後、種々の有機金属試薬をさらに加え反応を検討した。



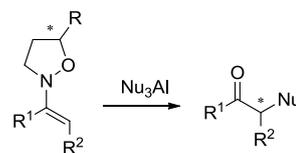
### (4) 不斉反応の検討

Salen、BINOL、BINAPのようなアルミニウムと配位しうる不斉リガンドを反応系中に加えて反応の検討を行った。得られた生成物をキラルカラムにより分析し生成物のエナン

#### (1) Using chiral ligand



#### (2) Using chiral isoxazolidine



チオ過剰率を測定した。また、置換基を導入したキラルなイソキサゾリジンを用いて極性転換反応を行い、不斉収率の測定を行った。

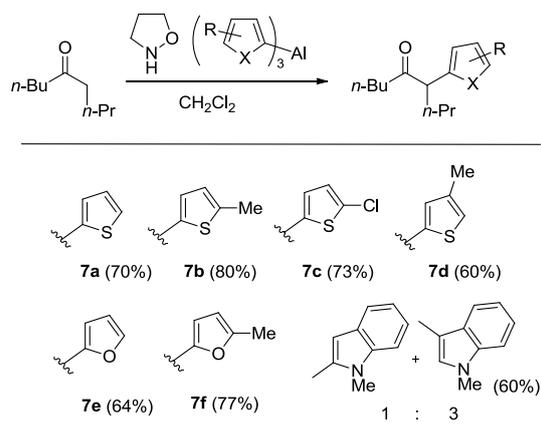
#### (5) *N*-アルコキシエナミドを基質に用いるレトロエン-付加反応の開発

様々な *N*-アルコキシエナミン類縁体の反応を検討していくうえで、窒素原子上に電子求引基であるアシル基を有する *N*-アルコキシエナミド類は単離可能な *N*-アルコキシエナミン類縁体であることがわかった。そこで、このものを基質にアルミニウム試薬との反応の検討を行った。アルミニウム試薬を調整したのち、50 °C で *N*-アルコキシエナミドを加えて反応を行った。さらに基質一般性の検討とともに反応機構を明らかにするため重水素化実験等を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) ケトンの $\alpha$ 位ヘテロアリール化反応の開発

種々の置換基を有するチオフェン、フラン、インドールを用いて反応を行った結果それぞれ比較的良好な収率で目的の反応が進行することが明らかとなった。また、置換基による効果はあまり見られず様々な置換基が導入できることを見出した。ヘテロ芳香環は多くの生物活性物質に含まれており、電子豊富なヘテロ環をカルボニル  $\alpha$  位に導入できる反応は非常に興味深い反応であるといえる。また、はっきりとした理由は定かではないが、インドールを用いた場合に 2 位および 3 位で反応した位置異性体が生成しておりこの位置選択性についても興味を持たれる。



#### (2) ケトンの $\alpha$ 位ヘテロ原子導入反応の開発

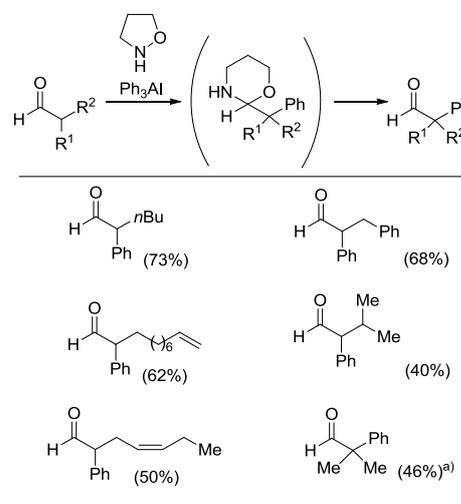
5-ノナンンにフェニルチオ基の導入を検討したところ反応が中程度の収率で進行したものの、基質一般性や再現性において満足い

く結果を得ることはできなかった。今後さらなる反応条件の検討を要すると考えられる。

#### (3) アルデヒドの $\alpha$ 位極性転換反応の開発

##### ① アルデヒドの $\alpha$ -アリール化反応

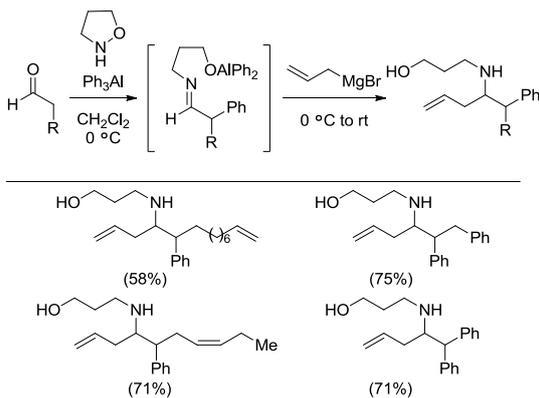
鎖状アルデヒドであるヘキサナールを基質に種々検討を行ったところ、アルデヒドでの極性転換反応は 0 °C で行ってもすぐに反応が進行し、30 分から 3 時間程度で反応が進行することが明らかとなった。また、粗生成物中では *N,O*-アセタールとして存在し、シリカゲルによる精製によってアルデヒドへと変換されていることも明らかとなった。さらにケトンを用いる反応では生成困難であった  $\alpha$  分岐タイプの基質においても低収率ながら反応が進行し 4 級炭素の構築も可能であることが分かった。



<sup>a)</sup> The reaction was carried out at rt.

##### ② アルデヒドの $\alpha$ -アリール化を利用した隣接する炭素への二種の求核種導入反応の開発

第二の求核種として様々な有機金属試薬を用いて反応を検討したところ、アリルマグネシウムブロミドを用いるアリル化が進行し目的とするアミノアルコールが得られることが明らかとなった。様々なアルデヒドを用いても反応は進行し、中程度から比較的良好な収率で目的のものが得られる反応を開発した。この反応は、連続する炭素に 2 種の求核種を導入できる興味深い反応である。また、アミノ基、ヒドロキシ基、アリール基およびアリル基などの様々な官能基が導入されるため、さらなる官能基変換が可能であり、生成したアミノアルコールは、医薬品化学や高分子化学などの分野における有用な合成中間体であると考えている。

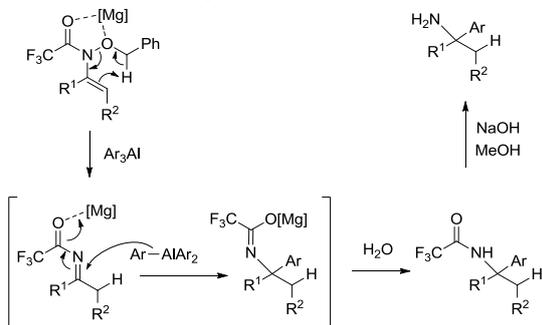


#### (4) 不斉反応の検討

種々のリガンドを試みたが不斉誘起は全く見られず反応性も低下してしまった。キラルなイソキサゾリジンを用いる方法では、満足いくものではないが若干の不斉誘起が見られたためさらに検討を行う必要がある。

#### (5) *N*-アルコキシエナミドを基質に用いるレトロエン-付加反応の開発

*N*-アルコキシエナミドはアルミニウム試薬との反応によりこれまで示してきた極性転換反応とは異なる反応が進行することを見出した。すなわち、*N*-アルコキシエナミドの酸素原子に隣接したメチレン水素が転位するレトロエン反応により *N*-アシルケトイミンを形成し、その後トリアリールアルミニウム試薬が求核付加して *tert*-アルキルアミドが得られる反応である。本反応の中間体である *N*-アシルケトイミンは容易に互変異性が進行し、直ちに安定なエナミドへと変換されることが知られている。このような互変異性化することができる *N*-アシルケトイミンへの求核付加反応はあまり例がなく、非常に有用な反応である。また、得られるアミドは水酸化ナトリウムを用いて加水分解すると効率よく *tert*-アルキルアミンへと導くことが可能である。



#### 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)

- (1) Tetsuya Miyoshi, Shohei Sato, Hiroya Tanaka, Chihiro Hasegawa, Masafumi Ueda, Okiko Miyata, One-pot method for  $\alpha$ -phenylation of ketones using isoxazolidine and triphenylaluminum, *Tetrahedron Letters*, 査読あり, Vol. 53, 2012, pp. 4188-4191  
DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.05.146

[学会発表] (計 10 件)

- (1) 三好 哲也, 津川 実可子, 松屋 翔太, 上田 昌史, 宮田 興子, 窒素-酸素結合の開裂を利用するレトロエン-付加反応の開発、日本薬学会第 133 年会、2013.03.30、横浜
- (2) 三好 哲也, 松屋翔太, 津川実可子, 上田昌史, 宮田興子, *N*-アルコキシエナミドを基質とするレトロエン-アリール化反応の開発、第 32 回有機合成若手セミナー、2012.11.22、神戸
- (3) 三好 哲也, 里章平, 長谷美陽, 山本文子, 上田昌史, 宮田興子, 極性転換反応を利用したアルデヒドの  $\alpha$ -アリール化と続くアリール化反応の開発、第 32 回有機合成若手セミナー、2012.11.22、神戸
- (4) 三好 哲也, 津川実可子, 松屋翔太, 上田昌史, 宮田興子, *N*-アシルイミンを経由する *N*-アルコキシエナミドのレトロエン-付加反応、第 62 回日本薬学会近畿支部総会・大会、2012.10.20、神戸
- (5) Tetsuya Miyoshi, Shohei Sato, Masafumi Ueda, Okiko Miyata, Nucleophilic  $\alpha$ -Arylation of Carbonyls and Its Application to Sequential Arylation Allylation Reaction, The twelfth international Kyoto conference on new aspects of organic chemistry (IKCOC-12), 2012.11.13、京都
- (6) 三好 哲也, 里章平, 長谷美陽, 山本文子, 上田昌史, 宮田興子, アルデヒドの  $\alpha$  位極性転換反応の開発と連続反応への応用、第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム、2012.11.06、東京
- (7) Tetsuya Miyoshi, Shohei Sato, Masafumi Ueda, Okiko Miyata, Polarity Inversion at  $\alpha$ -Position of Carbonyl Compounds via *N*-Alkoxyenamines, 第 6 回武田科学振興財団薬科学シンポジウム、2012.09.13、大阪
- (8) 三好 哲也, 里章平, 長谷美陽, 山本文子, 上田昌史, 宮田興子, 極性転換を利用したアルデヒドの  $\alpha$  位への求核的置換基導入反応、日本薬学会第 132 年会、2012.03.30、札幌
- (9) 三好 哲也, 松屋翔太, 長谷川千紘, 里章平, 上田昌史, 宮田興子, エナミンの極性転換反応を用いたケトンの  $\alpha$  位ヘテロ

アリール化反応の開発、第61回日本薬学会近畿支部総会・大会、2011.10.22、神戸

- (10) 三好哲也、里章平、田中敬也、上田昌史、宮田興子、イソキサゾリジンを利用したケトンの $\alpha$ 位アリール化反応の開発、第41回複素環化学討論会、2011.10.21、熊本

[その他]

ホームページ等

神戸薬科大学薬品化学研究室

<http://www.kobepharma-u.ac.jp/~medchem/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

三好 哲也 (MIYOSHI TETSUYA)

神戸薬科大学・薬学部・助手

研究者番号：10549992