

## 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 4月 10日現在

機関番号：34512

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22790028

研究課題名（和文） 高反応性中間体ボリルエナミン類の特徴を活用する  
新規ドミノ反応の開発研究課題名（英文） Development of novel domino reaction utilizing feature of highly  
reactive imtermediate 'borylenamine'

研究代表者

上田 昌史 (UEDA MASAFUMI)

神戸薬科大学・薬学部・講師

研究者番号： 00340935

研究成果の概要（和文）：

アルキンに共役したオキシムエーテルへのトリエチルボランをラジカル開始剤とした炭素ラジカル付加反応を検討した結果、位置選択的に  $\beta$ -付加体が得られた。次に、有機銅試薬を用いたアルキニルオキシムエーテルへの求核付加反応を行ったところ、ラジカル反応とは付加する位置が逆転し  $\alpha$ 位にアルキル基が導入された付加体が得られた。さらに、位置選択性の逆転現象を解明するために、計算化学を用いて、遷移状態や活性化エネルギーなどを検討した。

研究成果の概要（英文）：

Reagent dependent regioselective additions to dual activated alkyne have been developed. The reaction with alkyl radical afforded  $\beta$ -addition product, while the reaction with organocuprate gave  $\alpha$ -adduct with both high regio- and stereoselectivities. These reactions were applied to domino and one-pot reaction, providing tetrasubstituted and functionalized alkenes. Computational studies have been demonstrated to rationalize the selectivity.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

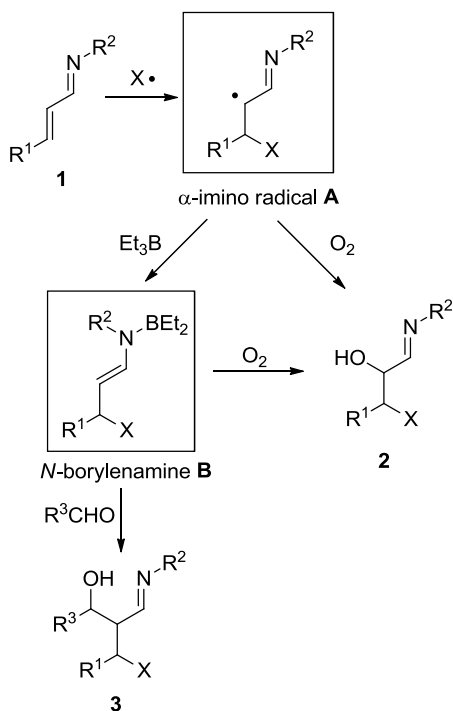
キーワード：合成化学・ラジカル反応・共役イミン

## 1. 研究開始当初の背景

近年、地球環境に配慮したグリーンケミストリーへの注目度がますます高くなっており、有機合成化学の分野でも環境に調和した新しい試薬や触媒の開発、溶媒の再検討などが求められるようになってきている。例えば、一度の操作で数種類の反応を一挙に行い、複数の結合を構築できるドミノ反応などの方法論はこれからの有機合成化学の発展には

必要不可欠である。つまり、これらの反応は有機溶媒の使用量の削減や精製過程の省略化を実現でき、地球環境に配慮したグリーンケミストリーに適した反応であると言える。著者は、新しい化学の開発と展開を目的とし、数年前より「ドミノ反応」と「ラジカル反応」をキーワードとして、共役イミン類に着目した研究を行っている。例えば、アルデヒド存在下でラジカル付加反応を行う新規ドミノ

型ラジカル付加—アルドール反応の開発に成功している。本反応は、ラジカル中間体 **A** のトリエチルボランによる捕捉で生成するボリルエナミン **B** がイオン反応に利用できることを示している。また、ラジカル中間体 **A** やボリルエナミン **B** を酸素分子で捕捉するドミノ型ラジカル付加—ヒドロキシル化反応の開発にも成功している。これまで、エノンなどの共役カルボニル化合物のラジカル付加反応に関する研究は比較的多く研究されているが、共役イミンのラジカル反応については、報告例がなく申請者らの研究が初めての例である。



## 2. 研究の目的

これまでの著者の研究で注目すべき点は、反応中間体としてのボリルエナミン **B** が生成することである。ほとんど知られていなかったボリルエナミンは、求核剤として性質のみでなく、窒素—ホウ素の結合エネルギーが弱いいため、ラジカルとしての性質を有しており、非常に興味深い反応活性種である。そこで、本研究ではボリルエナミンの高い反応性と種々の反応に対する潜在能力を探ることを目的として、アルキンに共役したオキシムエーテル **4** を基質として用いた、ボリルアミノアレンを経由する新規ドミノ型ラジカル反応の開発に着手した。

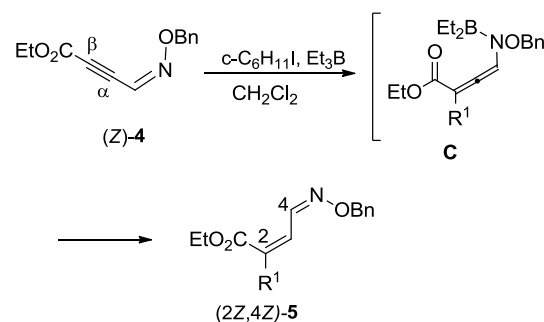
## 3. 研究の方法

まず、共役オキシムエーテル **4** の反応性およびラジカル付加反応の位置選択性を確かめるために、トリエチルボランを用いたラジカ

ル付加反応を検討した。次に、有機金属試薬による付加反応を検討し、計算科学を用いた、反応機構解析を行った。最後に、求電子試薬としてアルデヒド存在下でドミノ型ラジカル付加—アルドール反応を検討した。

## 4. 研究成果

一般に、アルキン類への共役付加反応において、生成するアルケンの幾何異性を制御することは困難である。しかも、共役イミンの場合は、炭素—窒素二重結合の幾何異性体も存在するため、それらを如何に立体選択的に構築するかが重要な課題となる。そこで、立体効果を期待してまず比較的高いシクロヘキシルラジカルによるアルキニルオキシ

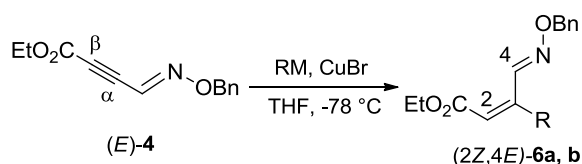


entry	additive	T (°C)	yield (%)	ratio	
				(2Z,4E) : (2E,4E)	(2Z,4Z) : (2E,4Z)
1	none	rt	93	1 : 1	2 : 2
2	MeOH	-80	85	0 : 0	10 : 1

ムエーテル **5** への付加反応を検討した。ヨウ化シクロヘキシルとトリエチルボランを用いて室温で反応を行ったところ、期待どおり位置選択的に反応は進行し、 $\beta$ -付加体 **6a** が 93% の収率で得られたが、当初、懸念したように、本反応の立体選択性は低く、2つの二重結合に関する 4 種の幾何異性体が生成した (entry 1)。そこで、中間体として生成する *N*-ボリルアミノアレン **C** を低温条件下でプロトン化すれば、立体選択性が改善できるものと考え、プロトン源としてメタノール存在下、 $-80\text{ }^\circ\text{C}$  でラジカル付加反応を検討した。その結果、イミン部分およびアルケン部分の幾何異性を制御することに成功し、(2Z,4Z)-**5** が高立体選択的および高収率で得られた (entry 2)。

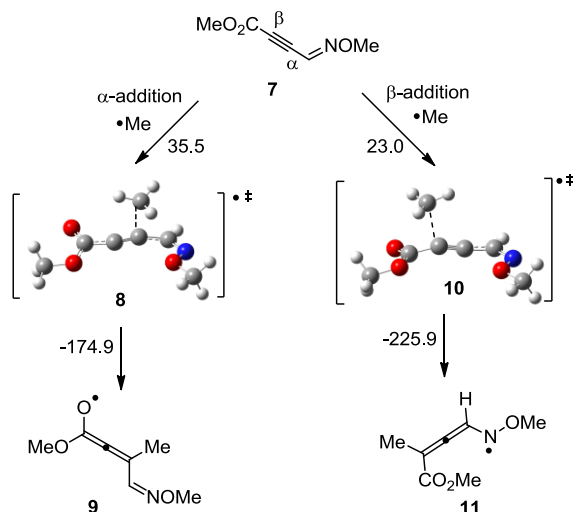
本反応は、アルコールなどのプロトン源存在下でも、試薬の分解等の副反応は起こらず、効率的に目的の反応のみが進行するラジカル反応の特徴を活用した反応である。

次に、共役オキシムエーテルの更なる有用性の開拓を目指して、有機金属試薬を用いる求核付加反応を検討した。

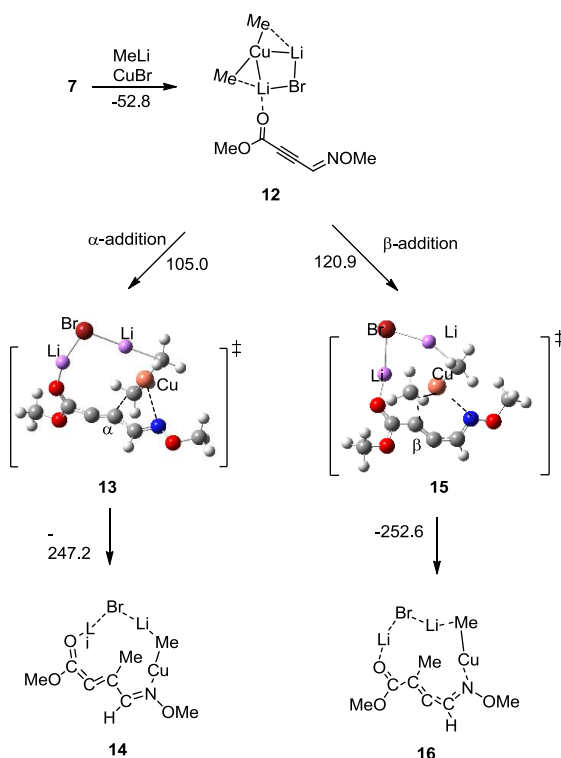


entry	RM	product	yield (%)	ratio (2Z,4E : 2E,4E)
1	EtLi	6a: R=Et	75	>10 : 1
2	MeLi	6b: R=Me	46	>10 : 1
3	EtMgBr	6a: R=Et	60	1 : 1

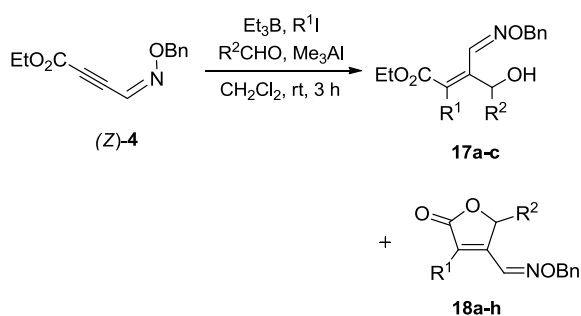
エチルリチウムおよび臭化銅によるアルキニルオキシムエーテル **4** へのエチル化反応を行ったところ、興味深いことにラジカル反応とは位置選択性が完全に逆転し、エチル基が  $\alpha$  位に付加した付加体 **6** が位置および立体選択的に生成した (entry 1)。また、メチルリチウムを用いたメチル化反応も立体選択的に進行したが、Grignard 試薬を用いた場合には、立体選択性は低下した (entries 2,3)。次に、ラジカル反応とイオン反応の位置選択性の逆転現象を解明するために、モデル化合物 **7** を用いた DFT 計算による反応解析を行った。



その結果、メチルラジカルの **7** への付加反応は、発熱反応であることが明らかとなった。また、 $\beta$  位に付加するための活性化エネルギーは  $23.0 \text{ kJmol}^{-1}$  であるのに対し、 $\alpha$  位に付加する活性化エネルギーは  $35.5 \text{ kJmol}^{-1}$  であり、速度論的に  $\beta$  位への付加が有利であった。また、 $\beta$  付加によって生成するラジカル中間体 **11** は、 $\alpha$  付加体 **9** よりも安定であり、熱力学的にも  $\beta$  位への付加が有利であった。一方、ジメチル銅リチウムのオキシムエーテル **7** への付加反応は、ジメチル銅リチウムと臭化リチウムから生成した錯体が **12** のカルボニル基に配位することより進行することがわかった。 $\alpha$  位に付加する遷移状態 **13** の活性化エネルギーは、 $\beta$  位に付加する遷移状態



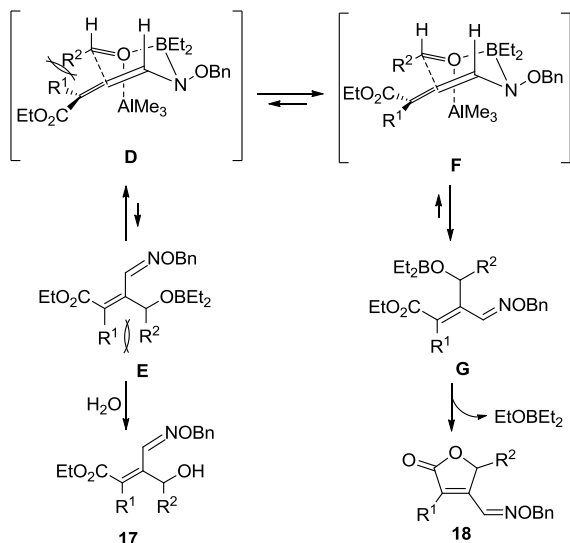
態 **15** のそれよりも  $15.9 \text{ kJmol}^{-1}$  低い。また、 $\alpha$  付加体 **14** と  $\beta$  付加体 **17** を比較すると  $\alpha$  付加体 **14** がより安定であった。したがって、ジメチル銅リチウムとの反応では、速度論的にも熱力学的にも  $\alpha$  位への付加が優先する結果が得られた。以上のように、活性化エネルギーの差や中間体の安定性の差の要因については、現在のところ不明であるが、計算結果と実験結果が良い一致を示した。



entry <sup>a)</sup>	R <sup>1</sup> I	R <sup>2</sup> CHO	product (yield (%))	
			17a-c	18a-h
1 <sup>a)</sup>	-	PhCHO	17a (36)	18a (21)
2 <sup>a)</sup>	-	Me <sub>2</sub> CHCHO	17b (28)	18b (55)
3 <sup>a)</sup>	-	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CHO	17c (31)	18c (49)
4 <sup>b)</sup>	<i>i</i> -PrI	PhCHO	nd	18d (77)
5 <sup>b)</sup>	<i>t</i> -Bul	PhCHO	nd	18e (93)
6 <sup>b)</sup>	<i>i</i> -PrI	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CHO	nd	18f (63)
7 <sup>b)</sup>	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> I	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CHO	nd	18g (68)
8 <sup>b)</sup>	<i>t</i> -Bul	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CHO	nd	18h (68)

a) Reactions were carried out with Et<sub>3</sub>B (2.5 equiv), aldehyde (1.2 equiv) and Me<sub>3</sub>Al (1.2 equiv). b) Reactions were carried out with Et<sub>3</sub>B (2.5 equiv), RI (20 equiv), aldehyde (1.2 equiv) and Me<sub>3</sub>Al (1.2 equiv).

次に、アルキニルオキシムエーテル **4** のドミノ型ラジカル付加-アルドール型反応を検討した。トリメチルアルミニウム存在下で、ベンズアルデヒドとトリエチルボランを用いてドミノ型反応を行ったところ、期待どおりエチルラジカルが付加に続いてアルドール型反応が進行し四置換オレフィン **17a** と、さらにラクトン化まで進行したブテノリド **18a** が得られたが、その選択性は低かった (entry 1)。また、脂肪族アルデヒドを用いたドミノ型反応では、選択性が若干向上しブテノリドが優先して生成した (entries 2, 3)。興味あることに、2級ラジカルとしてイソプロピルラジカルを用いてベンズアルデヒドとのドミノ型反応を行うと、ブテノリド **18d** のみが77%の収率で得られた (entry 4)。また、さらにかさ高い3級の *tert*-ブチルラジカルとの反応でも、高収率でブテノリド **18e** が得られた (entry 5)。このことから、ラジカル由来のアルキル基のかさ高さが、アルドール反応の立体選択性の発現に大きく関与していることが示唆された。さらに、脂肪族アルデヒドを用いて、2級および3級のアルキルラジカルによるドミノ型反応を行った場合でも、目的のブテノリド **18f-h** を収率良く得ることに成功した (entries 6-8)。本反応の立体選択性については、以下のように説明できる。



*N*-ボリルアミノアレンとアルデヒドとのアルドール型反応の6員環遷移状態において、ラジカル由来の置換基 R<sup>1</sup> と同じ面から、アルデヒドが反応する遷移状態 **D** およびエステル側から反応する遷移状態 **F** の2種類が考えられる。R<sup>1</sup> およびアルデヒドの置換基 R<sup>2</sup> が比較的にかさ高いアルキル基である場合、それらの立体反発により遷移状態 **D** より遷移状態 **F** のほうが有利であると考えられる。そのため、R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> がアンチの関係になるようにアルドール型反応が進行し、最後にラクトン化まで進行したブテノリド **18** が優先して

生成したと考えられる。

## 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9件) すべて査読あり

- ① Jithunsa, M.; Ueda, M.; Miyata, O. "Copper(II)Chloride-Mediated Cyclization Reaction of *N*-Alkoxy-*ortho*-alkynylbenzamides." *Org. Lett.*, **13**(3), 518-521 (2011).
- ② Ueda, M.; Kondoh, E.; Ito, Y.; Shono, H.; Kakiuchi, M.; Ichii, Y.; Kimura, T.; Miyoshi, T.; Naito, T.; Miyata, O. "Benzyl Radical Addition Reaction through the Homolytic Cleavage of a Benzylic C-H Bond." *Org. Biomol. Chem.*, **9**(7), 2062-2064 (2011).
- ③ Ueda, M.; Ikeda, Y.; Sato, A.; Ito, Y.; Kakiuchi, M.; Shono, H.; Miyoshi, T.; Naito, T.; Miyata, O. "Silver-Catalyzed Synthesis of Disubstituted Isoxazoles by Cyclization of Alkynyl Oxime Ethers" *Tetrahedron*, **67**(25), 4612-4615 (2011).
- ④ Ueda, M.; Sugita, S.; Aoi, N.; Sato, A.; Ikeda, Y.; Miyoshi, T.; Naito, T.; Miyata, O. "Palladium-catalyzed Cross Coupling Reaction of *N*-Alkoxyimidoyl Bromides and Its Application to One-pot Synthesis of *N*-Arylamines." *Chem. Pharm. Bull.*, **59**(9), 1206-1208 (2011).
- ⑤ Ueda, M.; Matsubara, H.; Yoshida, K.; Sato, A.; Naito, T.; Miyata, O. "Regiodivergent Addition of Carbon Unit to Dual-Activated Alkynes for Stereoselective Construction of Tetrasubstituted Alkenes." *Chem. Eur. J.*, **17**(6), 1789-1792 (2011).
- ⑥ Ueda, M.; Sato, A.; Ikeda, Y.; Naito, T.; Miyata, O. "Direct Synthesis of Trisubstituted Isoxazoles through Gold-Catalyzed Domino Reaction of Alkynyl Oxime Ethers." *Org. Lett.*, **12**(11), 2594-2597 (2010).
- ⑦ Ueda, M.; Miyabe, H.; Torii, M.; Kimura, T.; Miyata, O.; Naito, T. "Indium(I)-Mediated Radical Carbon-Carbon Bond-Forming Reaction in Aqueous Media." *Synlett*, (9), 1341-1344 (2010).
- ⑧ Ueda, M.; Iwasada, E.; Miyabe, H.; Miyata, O.; Naito, T. "Synthesis of Fluorinated Imines by Addition of Fluoroalkyl Radicals to Conjugated Imines." *Synthesis*, (12), 1999-2004 (2010).
- ⑨ Ueda, M.; Kawai, H.; Hayashi, M.; Naito, T.; Miyata, O. "Efficient Entry into 2-Substituted Tetrahydroquinoline Systems through Alkylative Ring Expansion: Stereoselective Formal Synthesis of (±)-Martinellie Acid."

[学会発表] (計 21 件)

- ① Ueda M., Sato A., Miyoshi T., Naito T., Miyata O. "Synthesis of Highly Substituted Isoxazoles through Transition Metal-Catalyzed Cyclization of Alkynyl Oxime Ethers" The 18th International Conference on Organic Synthesis (2010.8.3, Bergen).
  - ② 上田 昌史, 佐藤 あおい, 三好 哲也, 内藤 猛章, 宮田 興子 「アルキニルオキシムエーテル類の遷移金属触媒を用いた閉環反応の開発: 多置換イソキサゾール合成」第 40 回複素環化学討論会 (2010. 10. 15 仙台).
  - ③ Jithunsa M., Ueda M., Miyata O. "Transition Metal-mediated Cyclization of N-Alkoxy-o-alkynylbenzamides for Chlorinated Heterocycles" The 6th International Symposium on Integrated Synthesis (2010.10.24 神戸).
  - ④ 上田 昌史, 近藤 瑛子, 三好 哲也, 内藤 猛章, 宮田 興子 「ベンジル位の C-H 結合開裂反応による炭素ラジカルの生成と電子不足オレフィンへの付加反応」, 第 60 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (2010. 10. 30 枚方).
  - ⑤ Masafumi Ueda, Yuta Ito, and Okiko Miyata "Synthesis of Benzofuro[2,3-*b*]pyrroles through a Radical Addition/[3,3]-Sigmatropic Rearrangement/Cyclization/Lactamization Cascade" 5th Pacific Symposium on Radical Chemistry (2011. 9. 25 和歌山)
  - ⑥ 上田 昌史, 伊藤 勇太, 一井 裕妃, 垣内 麻衣子, 庄 野裕子, 三好 哲也, 宮田 興子 「ラジカル付加反応と [3, 3]-シグマトロピー転位が連動する新規ドミノ型反応の開発」第61回日本薬学会近畿支部総会・大会 (2011. 10. 22 神戸).
  - ⑦ 上田 昌史, Manita Jithunsa, 佐藤 あおい, 三好 哲也, 宮田 興子 「アルキニル N-アルコキシイミン類およびアミド類の遷移金属による閉環反応の開発」第 37 回反応と合成の進歩シンポジウム (2011. 11. 7 徳島).
- 他 14 件

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

上田 昌史 (UEDA MASAFUMI)  
神戸薬科大学・薬学部・講師  
研究者番号: 00340935