

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 16 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23550114

研究課題名(和文)有機分子アリル化剤の開発を基軸とする革新的不斉有機分子触媒反応の開拓

研究課題名(英文)Development of Organoallylation Reagent and Asymmetric Organocatalysis

研究代表者

椴山 儀恵(Momiyama, Norie)

東北大学・理学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：80447127

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：近年、環境調和性の高い分子変換プロセスの確立が求められている。不斉有機触媒反応は、光学活性物質を効率的に供給するひとつの方法論として広く認識されるようになってきたが、その適用可能反応はいまだに限定されている。本研究では、金属アリル化剤の代替となり得る有機分子アリル化剤の設計・開発を基盤として不斉転位反応の開発を試みた。

その結果、これまでに報告例のないホモアリルアミンの1,3-アルキル移動反応およびN-クロチルホモアリルアルドイミンの1,3-転位反応を見出した。本研究で見出した2つの転位反応は、オレフィン末端に2つの置換基を有するホモアリルアミンの簡便な合成反応として、その有用性が期待される。

研究成果の概要(英文)：The development of environmentally benign transformation is one of the most important subjects in organic synthesis. Although asymmetric organocatalysis has been recognized as one of them to serve optically active compounds efficiently, there has been still limited in the applicability and generality. In the present study, we developed asymmetric rearrangement reaction based on the design of organoallylation reagents. We found that Brønsted acid promoted 1,3-rearrangement reaction of homoallyl amines or homoallylic imines to serve optically active 4,4-substituted homoallyl amines in excellent chirality transfer ratio. To the best of our knowledge, this is the first example of the asymmetric 1,3-rearrangement for homoallyl amines synthesis.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：合成化学

キーワード：転位反応 不斉合成 アリル化 ホモアリルアミン

## 1. 研究開始当初の背景

光学活性物質の効率的供給は、創薬化学、天然物化学、高分子化学、構造有機化学、触媒化学、精密有機合成化学に渡る、科学全体の発展のために必要不可欠な基幹課題のひとつである。この課題に挑むため、工業化も視野に入れた環境調和性の高い分子変換プロセスの確立が強く求められている。有機分子触媒による触媒的不斉合成は、近年、そのひとつの方法論として広く認識されてきた。

これまでに、国内外を問わず多くの研究者が不斉有機分子触媒分野に参画し、様々な成功例が報告されているものの、その研究対象は、有機分子触媒の特質上、エノラート型反応、エナミン型反応、Friedel-Crafts 型反応に集中しているのが現状である。一方、光学活性ホモアリル化合物は、標的有機化合物の合成中間体として、無限の多様性・有用性を有するにも関わらず、その合成手法は、依然として金属アリル化剤を用いる求電子剤とのアリル化反応が主流である。そこで、本研究では、金属アリル化剤を用いず有機分子のみを用いて、さらに、金属アリル化剤では永遠の課題である位置特異的かつ立体選択的なホモアリル化合物の合成プロセスを実現することを目指し研究を行った。

## 2. 研究の目的

### 目的(1)

有機分子アリル化剤の設計：

位置特異的アリル化反応の開発

金属アリル化剤を用いる従来法は、金属触媒と光学活性配位子の開拓と反応剤の改良により高い不斉収率を実現してきたが、依然として、いくつかの課題が残されている。①求核付加部位の制御 ( $\alpha$  対  $\gamma$  付加)：いくつかの金属アリル化剤は選択的に  $\gamma$  付加することが知られているが、多くの場合その制御が難しい。②ジアステレオ選択性の獲得：求核付加部位の制御が困難であるため、オレフィン部位に置換基を有しないアリル化反応

の検討が主流であり、ジアステレオ選択的な反応の成功例が極めて少ない。③オレフィン末端への置換基導入：金属アリル化剤の合成上の問題および求核付加部位制御の問題から、ホモアリル化合物のオレフィン末端に置換基を有するホモアリル化合物の合成が極めて困難である。④求電子剤の適用範囲：適用可能な求電子剤に限られ、合成可能なホモアリル化合物が限定される。

そこで本研究では、オレフィン末端への置換基導入を念頭に、申請者が独自に研究を展開している転位前後の求核性の違いを利用したアザ・コープ転位の可逆性の制御法をもとに、種々の置換形式を有するホモアリルアミノ化合物の合成反応の開発を行った。

### 目的(2)

有機分子アリル化剤による不斉反応の開発

目的(1)で得られた知見をもとに、光学的に純粋な反応基質を用いた不斉転位反応ならびに光学活性ビナフトールから誘導したキラルジチオリン酸を触媒として用いる触媒的不斉反応について検討を行った。

## 3. 研究の方法

### (1)位置特異的アリル化反応の開発

市販で容易に入手可能なエステルを用い、既の開発した合成経路にもとづき反応基質を合成した。合成した反応基質を用い、ブレンステッド酸触媒存在下で初期検討を行い、ブレンステッド酸触媒および反応条件の最適化を行った。種々の置換基を有する反応基質を合成し、最適化された反応条件下で基質の適用範囲について検証した。

### (2)不斉反応の検討

研究方法(1)で得られた実験結果をもとに、2位にテトラヒドロナフタレン骨格を有する反応基質を合成し、得られたラセミ体をキラル OD カラムにより光学分割し、不斉転写反応に用いた。

触媒的不斉反応の検討では、本反応の想定するアゾメチンイリド型の鍵反応中間体に対しジチオリン酸の高い酸性度と求核性が有効に作用すると考え、不斉触媒として光学活性ピナフトールから誘導したジチオリン酸を用いた。また、βアミノ酸への変換を考慮し、反応基質として2位にアリール基を有するN-ホモアリルイミンを用いた。検討は、①反応条件の検討による収率・エナンチオ選択性の検討、②触媒のピナフチル骨格3, 3'位の置換基検討、反応基質のアリール基の検討の順に行った。

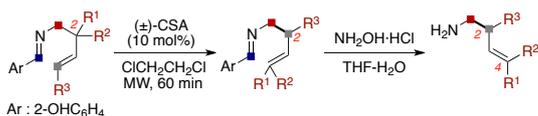
#### 4. 研究成果

##### (1)有機分子アリル化剤の設計：

###### 位置特異的アリル化反応の開発

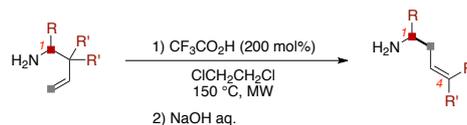
##### 1, 4, 4-置換ホモアリルアミン合成反応

α位にアリール基、β位にジアルキル基を有するホモアリルアミンを出発反応基質として用い、トリフルオロ酢酸存在下、1, 2-ジクロロエタン溶媒中、マイクロ波照射下100~150°Cで反応を行うという極めて簡便な反応操作により、1-モノアリーール-4, 4-ジアルキルホモアリルアミンが高収率で得られることを見出した。



##### 2, 4, 4-置換ホモアリルアミン合成反応

β位にジアルキル基を有するクロチルホモアリルアミンと芳香族アルデヒドから調製したアルドイミンを、触媒量のカンファスルホン酸存在下、1, 2-ジクロロエタン溶媒中、マイクロ波照射下100~150°Cで反応を行うと、1, 3-転位反応が円滑に進行することを見出した。得られた1, 3-転位反応生成物に対しヒドロキシル塩酸塩を作用させ加水分解すると、様々な2-モノメチル-4, 4-ジアルキルホモアリルアミンが高収率で得られた。

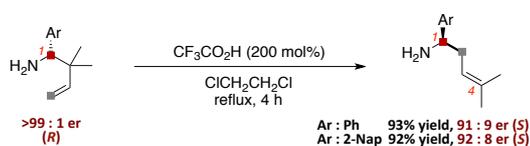


どちらの反応も円滑に進行し、高い基質一般性を示した。ホモアリル基の2位の置換基として、メチル基に代表される鎖状アルキル基、シクロプロピル基以外の環状アルキル基、フェニル基に代表される種々のアリール基が適応可能であることがわかった。

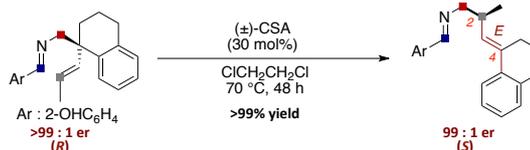
##### (2)光学活性な有機分子アリル化剤を用いる不斉転写反応の検討

光学的に純粋な反応基質を用いて不斉転写反応を行った。いずれの反応においても良好な不斉転写率で反応が進行した。

ホモアリルアミンの1, 3-アルキル移動反応では、1位のアルキル基の種類に関係なく80~90%不斉転写率でキラルなホモアリルアミンが得られた。



イミンの1, 3-転位反応では、オレフィン部位がE体の反応基質の場合、ほぼ完全な不斉転写率で反応が進行し、絶対配置S、E体の生成物を与えた。Z体の反応基質の場合、反応はE体に比べて極めて遅く5日間の反応を必要とした。低収率ではあったが、良好な不斉転写率で転位生成物が得られ絶対配置R、E体の生成物を与えた。



##### (3)触媒的不斉反応の開発

触媒的不斉反応の検討では、光学活性ピナフトールから誘導したキラルジチオリン酸触媒存在下、反応基質として2位にジフェニ

ル基を有するホモアリルアミンとサリチルアルデヒドから誘導したアルドイミンを用いて反応を行った。その結果、20%程度ではあるが不斉誘導がみられた。

#### (4) 反応機構の検証

反応機構の検証に向けて、交差実験を行った。

##### 1,3-アルキル移動反応の検証

検討には、反応基質の反応性を考慮して基質となるホモアリルアミンを選択し、交差実験に用いた。その結果、正常転位体と交差転位体の両方が得られたが、転位後の正常転位体のみを用いた交差実験では交差生成物は得られず、検討に用いた正常転位体のみが回収された。

以上の結果をもとに、可能な反応経路を提案し、その鍵中間体を別途合成して検証実験を行った。その結果、提案した反応経路を示唆する実験結果が得られた。

##### イミンの1,3-転位反応の検証

検討には、イミンの反応性を考慮しホモアリル基の2位の置換基を精査した上でイミンを選択して用いた。予想に反して正常転位体と交差転位体の両方が得られた。そこで、転位後の正常転位体のみを用いて交差実験を行った。その結果、反応は正常転位体と交差転位体の両方を与えた。

以上の実験結果から、本反応は、結合開裂と結合生成が協奏的に進行したと考えられるが、反応完了後に結合開裂と再結合を繰り返しても極端な不斉転写率の低下を伴わない極めて特異な反応であることが分かった。

#### 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)

[学会発表] (計6件)

①武井麗、榎山儀恵、寺田眞浩 ブレンステ

ッド酸による1位および2位に置換基を有するホモアリルハロアルキルイミンの3,3-転位反応 日本化学会第94春季年会 名古屋大学東山キャンパス 2014年3月27日～31日

②榎山儀恵 ブレンステッド酸の設計と反応開発 日本化学会第94春季年会 名古屋大学東山キャンパス 2014年3月27日～31日

③金井千裕、榎山儀恵、寺田眞浩 1,2,2-置換アミノブテンの1,3-アルキル移動反応 日本化学会第93春季年会 立命館大学びわこ草津キャンパス 2013年3月22日

④金井千裕、榎山儀恵、寺田眞浩 1,3-アルキル移動反応による1,4-置換ホモアリルアミン合成反応の開発 第29回有機合成化学セミナー グランシップ(静岡) 2012年9月5日～7日

⑤佐野明日香、榎山儀恵、寺田眞浩 ブレンステッド酸による[1,3]転位反応を利用した2,4-置換ホモアリルアミン合成 日本化学会第92春季年会 慶応大学矢上キャンパス 2012年3月25日

⑥佐野明日香、榎山儀恵、寺田眞浩 ブレンステッド酸による[1,3]転位反応を利用した2,4-置換ホモアリルアミン合成 平成23年度化学系学協会東北大会優秀ポスター賞 2011年9月17日～18日

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

榎山 儀恵 (MOMIYAMA NORIE)

東北大学・大学院理学研究科・助教

研究者番号：80447127