

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：15501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24750043

研究課題名(和文) エステルをアルキル源とするアミンの鉄触媒アルキル化法を利用するアザスピロ環合成

研究課題名(英文) Aza-spirocyclic synthesis using alkylation reaction of amines catalyzed by iron catalysts; alkylation reagents derived from esters

研究代表者

西形 孝司 (Nishikata, Takashi)

山口大学・理工学研究科・准教授

研究者番号：90584227

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではエステルをアルキル源とするアルキル化反応開発を行い、次の成果を得た。まず、ルテニウム触媒存在下ヒドロシランによりエステルを還元し、アミドの1級および3級アルキル化反応を開発した。また、アミドエステルを用いる分子内反応へと応用することでアザスピロ環を収率良く得ることができた。次に、銅触媒存在下アルファ-プロモエステルを3級アルキル基として用いることを見出し、スチレン誘導体の3級アルキル化することに成功した。一般に、遷移金属を用いるアルキル化は困難とされているが本研究により様々なアルキル化反応を開発することができた。

研究成果の概要(英文)：In this research, we established new type of alkylation reaction with esters as a alkylating reagents: 1) A ruthenium complex, , effectively catalyzes two types of N-alkylation of p-tosylamides by combination of esters ($R_1CO_2R_2$) as an alkyl source and hydrosilane as the reducing reagents. With primary- and secondary-alkyl esters reductive alkylation occurs to give $R_3N(CH_2R_2)Ts$. In contrast the reactions with tertiary-alkyl esters result in cleavage of the C-O bond giving rise to introduction of tertiary-alkyl group to form $R_3N(R_2)Ts$. These new N-alkylation reactions are useful for construction of natural product skeletons. 2) In the presence of copper complex, alpha-halocarbonyl compounds undergo tert-alkylation of styrene derivatives via radical reaction. A copper catalyst system can induce the alkylation of styrenes with tert-alkyl halides possessing a withdrawing group under very mild conditions. This reaction provides an efficient synthetic methodology for tertiary-alkylated styrenes.

研究分野：有機金属

キーワード：アルキル化 ラジカル反応 ルテニウム ヒドロシラン 銅

1. 研究開始当初の背景

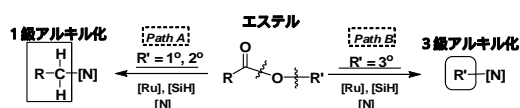
省資源、省エネルギーは現代社会に必須の課題であるが、多くの薬品を使用する有機合成化学においては、貴金属触媒を活用することでこれらの達成が図られている。また、もう一つの課題である希少金属使用量低減については、触媒設計において、超高効率触媒、回収・再利用プロセスの開発が重要である一方、鉄などの資源豊富な元素による代替反応設計が求められている。鉄触媒は、古くは酸化反応、近年ではクロスカップリング反応へと多様な結合生成が貴金属に代わり可能であることがわかってきた。還元反応においてもアルデヒド、ケトンやカルボン酸誘導体をはじめとした様々な系で鉄の有効性が明らかになりつつある。ところで、炭素-窒素結合形成反応は医薬品・電子材料合成に欠かせない重要な反応のひとつである。特に窒素のアルキル化反応は、有機化学の教科書に体系化されているように、ハロゲン化アルキルとの求核置換反応、ケトンやアルデヒドとの還元的アミノ化反応が殆どの合成場面で使われている。しかしながら、これらの反応には解決すべき問題が多い。例えば、ハロゲン化アルキルとアミンとの求核置換反応では、1級および2級アルキル基の導入の際にオーバーアルキル化が進行してしまい、窒素上にアルキル基を一つだけ導入したい場合には副生成物の生成が避けられない。また、3級アルキル基に関しては S_N1 反応、Curtius転移やRitter反応を経て導入できるものの反応条件が厳しい場合や、脱離反応が先行してしまう場合があり合成できる構造に制限が多い。一方、ケトンやアルデヒドの還元的アミノ化では、オーバーアルキル化を抑えることができるものの、還元剤として空気に不安定な $NaBH_3CN$ を用いる、もしくは安定な $BH_3 \cdot NH_3$ を還元剤とする場合には、基質と等量以上の金属ルイス酸を反応系に添加しなければならない。これに加え、上記の系では反応後に有毒なハロゲン化物、シアン化物や大量の金属残渣が生じてしまいプロセス面で問題がある。これに対し、最近では、Pdなどの貴金属遷移金属触媒によるイミンへの付加反応や、アミドの還元が報告されているものの資源制約の問題に直面している。これらの問題を解決する方法は、アルキル化剤としてハロゲン化物でなくエステルを用い、また、資源豊富な鉄を触媒とし、安全なヒドロシランを還元剤または活性化剤とする窒素のアルキル化反応を開発することである。

2. 研究の目的

これら問題の解決に向け、すでに申請者は未発表データではあるが、還元的アミノ化がエステルを用いて、ヒドロシラン存在下に鉄と同族の貴金属ルテニウムを触媒として進行することを見出している。(式1)ま

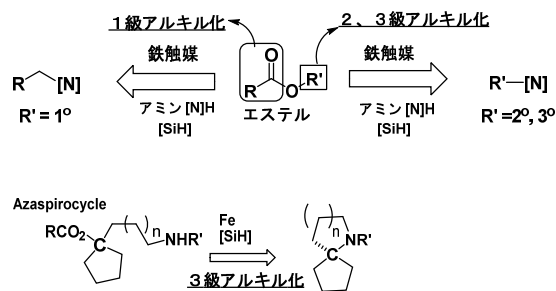
た、興味深いことにエステルの R' が1級、2級の場合には RCO_2 基の還元を伴うアミンの1級アルキル化(式1 Path A)が進行するのに対し、 R' が3級アルキル基の場合には、同じ触媒系でアミンの3級アルキル化(式1 Path B)が進行することを見出した。つまり、1級および3級アルキル源としてエステルを使用することは問題ないことを示している。この反応では、Ru触媒によりヒドロシラン($[SiH]$)を活性化し、生じたシリルカチオン($[Si^+]$)によりエステルのカルボニル基を活性化し反応を行う。1級アルキル化では還元的アミノ化が進行し、3級アルキル化では、シリルカチオンによって活性化されたエステルから3級カルボカチオン(R'^+)が生じアミンと S_N1 型反応が進行する。

式1



そこで本研究では、式1の反応を足掛かりとして、アミンに対して1, 2, 3級すべてのアルキル化を、有害な廃棄物を生じないエステルをアルキル源として実現する鉄触媒アルキル化反応の開発を目指す。(式2)また、本反応は分子内反応へも展開可能であることから、多くのアルカロイド骨格に見られる、構築が難しいアザスピロ環合成へ適用することで資源制約にとらわれない実用的な反応を確立する。

式2

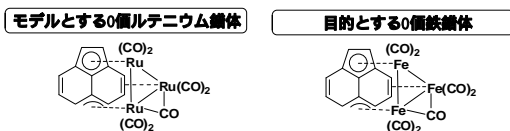


3. 研究の方法

上記背景を踏まえ、本研究は3年間に次に述べる鉄錯体合成、アミンのアルキル化及びその応用反応を展開する。

A) 鉄はルテニウムと同族であるためアルキル化反応で効果的であったアセナフチレンルテニウムカルボニル錯体の構造を参考にすることで、本反応に最適な触媒を合成する。(図1)

図 1

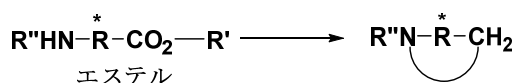


B) 上記鉄錯体を用いてエステルをアルキル源としたアミンの 1, 2, 3 級アルキル化を実現する。

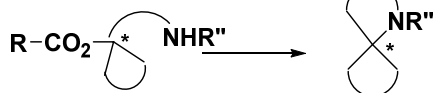
C) キラル環状アミン、アザスピロ環骨格を形成する環化反応を展開する。(式 3) これら環状化合物は、アルカロイド類の基本骨格であり、例えば *perfumine* や *fumarofine* (Chem. Lett., 2011, 40, 612.) の全合成への適用を試みる。

式 3

キラル環状アミン



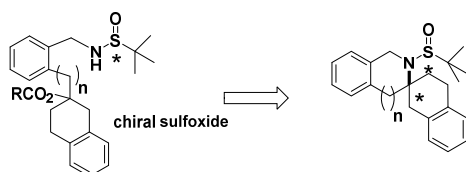
キラルスピロ環状アミン



D) ジアステレオ選択的スピロ環化

C) では光学活性な原料を用いての環化反応であるが、本研究は、不斉補助基を基質に導入することにより、ジアステレオ選択的アザスピロ環合成を試みる。(式 4)

式 4



4. 研究成果

本研究ではエステルを還元的な雰囲気中でアルキル源として用いることで窒素に対するアルキル化反応の開発、及びアザスピロ環合成を目指した。当初は、ルテニウム触媒とヒドロシランを用いてエステルを還元しながらアルキル化反応に適用することに成功し、鉄触媒反応へと応用する研究を行っていた。しかし、この研究過程で、エステルの 1 位に臭素を持つハロエステル類を鉄と同周期である銅を触媒として用いると、スチレン類のビニルの末端水素をアルキル化できることを見出した。研究の後半ではこれに関する研究成果を得た。以下に概説する。

(1) ルテニウムによる触媒によるエステルを一級アルキル源として利用する還元的アミド化反応：ルテニウム触媒存在下にエス

テルと二核シランとアミドを反応させると、効率的に還元的アルキル化を行えることを見出した。これにより、1 級アルキル基を窒素上に室温で導入することが実現した。さらに、エステルを三級アルキル源として利用するアミドの三級アルキル化反応とそれによるアザスピロ環合成を達成した。

ルテニウムクラスター触媒とシランの組み合わせは、三級アルキルエステルを三級アルキル源とすることを可能にした。さらに二核シランを用いる本系を分子内反応に展開することで、従来合成が困難なアザスピロ環を効率的にかつ温和な条件でアルカロイドの重要骨格を簡便に合成できることを見出した。これらの成果は ACIE 誌 2012 年に掲載された。

(2) ハロエステルをアルキル源とする銅 - 多座アミンによる効率的 3 級アルキル化反応開発。

これまで Mizoroki-Heck 反応を経由しての 3 級アルキル化、特にエステル、ケトンや、ニトロ基などの官能基をもつ 3 級アルキル基の末端アルケンへの導入は極めて難しく殆ど報告例がなかった。これは、3 級アルキル基のかさ高さや生じたシグマアルキル金属種の素早いベータ水素脱離が主な原因である。そこで、これらの問題を避けるために銅触媒によるラジカル反応を利用する反応開発を試みたところ、効率的にスチレン類の 3 級アルキル化に成功した。この成果は、J. Am. Chem. Soc. 誌 2013 年に掲載された。

(3) ハロエステルをアルキル源とする α -アルキルスチレン類への位置選択的 3 級アルキル化反応によるアルキル置換エキソメチレン合成法開発。

(2) では 1 位に置換基を有しないスチレン類との反応で内部オレフィンを得ることができた。一方、同様の反応を α -アルキルスチレン類と反応を行うと、対応する内部オレフィンではなく二重結合の形成位置の異なるエキソメチレン体が得られた。この成果は Org. Lett. 誌 2014 年に掲載された。

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)

〔雑誌論文〕(計 4 件)

- 1) Nishikata, T.; Ishikawa, S. Challenges in the Substitution of Terminal C-C Double Bonds with Tertiary Alkyl groups. *Synlett* **2015**, 716-724. 査読有
- 2) Nishikata, T.; Nakamura, K.; Itonaga, K.; Ishikawa, S. General and Facile Method for *exo*-Methylene Synthesis via Regioselective C-C Double-Bond Formation Using a Copper-Amine

Catalyst System. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5816-5819. 査読有

- 3) Nishikata, T.; Noda, Y.; Fujimoto, R.; Sakashita, T. An Efficient Generation of a Functionalized Tertiary-Alkyl Radical for Copper-catalyzed Tertiary-Alkylative Mizoroki-Heck type Reaction *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16372-16375. 査読有
- 4) Nishikata, T.; Nagashima, H. N-Alkylation of Tosylamides Using Esters as Primary and Tertiary-Alkyl Sources Mediated by Hydrosilanes Activated by a Ruthenium Catalyst, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5363-5366. 査読有

[学会発表](計 18 件)

- 1) NAKAMURA, Kimiaki; INOUE, Yuki; ISHIKAWA, Shingo; NISHIKATA, Takashi Copper catalyzed Z-selective alkylation of styrenes
日本化学会第 95 回春季年会, 2015 年 3 月 26 日, 日本大学(千葉県船橋市)、口頭発表
- 2) Noda, Yushi; ISHIKAWA, Shingo; FUJIMOTO, Ryo; WADA, Masaru; NISHIKATA, Takashi Copper catalyzed [2+1] and [3+2] cycloaddition reactions of 2-bromocarbonyl compounds and styrenes
日本化学会第 95 回春季年会, 2015 年 3 月 26 日, 日本大学(千葉県船橋市)、口頭発表
- 3) ITONAGA Kohei; Yamaguchi Norihiro; ISHIKAWA Shingo; NISHIKATA Takashi Judicious choice of amines enables switching reaction pathways of iminolactonization and olefination with haloamides catalyzed by a copper salt
日本化学会第 95 回春季年会, 2015 年 3 月 26 日, 日本大学(千葉県船橋市)、口頭発表
- 4) INOUE, Yuki; NAKAMURA, Kimiaki; ISHIKAWA, Shingo; NISHIKATA, Takashi The accurate synthesis of trisubstituted olefins by copper catalyzed Z-selective alkylation of styrenes
日本化学会第 95 回春季年会, 2015 年 3 月 26 日, 日本大学(千葉県船橋市)、ポスター発表
- 5) YAMAGUCHI, Norihiro; ITONAGA, Kouhei; ISHIKAWA, Shingo; NISHIKATA Takashi The amine effects in copper catalyzed switching reaction of iminolactonization and olefination
日本化学会第 95 回春季年会, 2015 年 3 月 26 日, 日本大学(千葉県船橋市)、ポスター発表
- 6) WADA, Masaru; NODA, Yushi; ISHIKAWA, Shingo; NISHIKATA, Takashi Copper catalyzed tertiary-alkylative coupling reaction via allylic C-C bond cleavage
日本化学会第 95 回春季年会, 2015 年 3 月 26

日, 日本大学(千葉県船橋市)、ポスター発表
7) 西形孝司、“銅 - 多座アミン触媒系が可能にする新しいアルキル化反応化学”、第 24 回グリーンケミストリーフォーラム(日本化学会) p.4-5、2014 年 11 月 14 日, 鳥取大学(鳥取県鳥取市)

8) 中村公昭、西形孝司、“A Highly Exo-Selective Double Bond Formation in Copper-catalyzed Mizoroki-Heck Type Olefination: The Effects of Substituted alpha-Halocarbonyl Compounds”、ICOMC-2014、ポスター発表、1P-153、2014 年 7 月 15 日, ロイトン札幌(北海道札幌市)

9) 野田祐史、西形孝司、“Copper-catalyzed Cyclopropanation of Styrenes with alpha-Halomalonate Esters”、ICOMC-2014、ポスター発表、1P-154、2014 年 7 月 15 日, ロイトン札幌(北海道札幌市)

10) 藤本亮、西形孝司、“Copper-catalyzed tertiary-Alkylations of Styrenes with Functionalized tertiary-Alkyl Halides”、ICOMC-2014、ポスター発表、1P-166、2014 年 7 月 15 日, ロイトン札幌(北海道札幌市)

11) 中村公昭、西形孝司、“A copper-amine complex catalyzed Mizoroki-Heck reaction of α -methylstyrene with tert-alkyl halide: Substituent effects of tert-alkyl halides”、第 94 回日本化学会春季年会、ポスター発表、1PC-149、2014 年 3 月 27 日, 名古屋大学(愛知県名古屋市)

12) 野田祐史、西形孝司、“The development of cyclopropanation using alpha-haloester in the presence of a copper catalyst”、第 94 回日本化学会春季年会、口頭発表、2B1-11、2014 年 3 月 27 日, 名古屋大学(愛知県名古屋市)

13) 藤本亮、西形孝司、“Copper-catalyzed introductions of tertiary alkyl groups having an electron withdrawing group to terminal olefins”、第 94 回日本化学会春季年会、ポスター発表、1PC-151、2014 年 3 月 27 日, 名古屋大学(愛知県名古屋市)

14) 糸永幸平、西形孝司、“A Highly Exo-Selective Double Bond Formation in Copper-catalyzed Mizoroki-Heck Type Olefination: The Effects of Substituted Styrenes”、第 94 回日本化学会春季年会、ポスター発表、1PC-151、2014 年 3 月 27 日, 名古屋大学(愛知県名古屋市)

15) 野田祐史、西形孝司、“ジアゾメタンを用いない銅触媒によるシクロプロパン化反応”、日本化学会中国四国支部大会、ポスター発表、1Q-11、2013 年 11 月 17 日, 広島大学(広島県東広島市)

16) 藤本亮、西形孝司、“銅触媒による Heck 反応を経由する 3 級アルキル化反応”、日本化学会中国四国支部大会、ポスター発表、1Q-11、2013 年 11 月 17 日, 広島大学(広島県東広島市)

17) 西形孝司、“銅 - アミン触媒によるスチレン類の溝呂木 - ヘック型反応を経由する

3級アルキル化反応”、日本化学会中国四国支部大会(若手特別講演)口頭発表、発表番号:2E-05(要旨集p.173)、2013年11月18日、広島大学(広島県東広島市)

18) 西形孝司、坂下友美、藤本亮、野田祐史、“銅触媒による3級アルキルハロゲン化物とスチレン類の溝呂木-ヘック型反応”、第59回有機金属化学討論会、学習院大学(東京都豊島区)、2013、9月13日、ポスター発表

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

西形 孝司 (Nishikata, Takashi)

山口大学・理工学研究科・准教授

研究者番号:90584227

(2)研究分担者

()

研究者番号:

(3)連携研究者

()

研究者番号: