

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 20 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460010

研究課題名(和文) エナミンおよびアザ-エナミンのエン型反応を活用する新規な含窒素化合物構築法の開拓

研究課題名(英文) Development of novel synthetic methods of nitrogen-containing compounds based on ene-type reactions of enamines and aza-enamines

研究代表者

杉浦 正晴 (Sugiura, Masaharu)

熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・准教授

研究者番号：00376592

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：エナミンがN-スルホニルイミンもしくはN-スルホニルイソシアナートなどの親電子剤と速やかにエン型反応することを見出した。エン型反応に続きシアノ水素化ホウ素ナトリウムによる還元反応を行うことで、N-スルホニル-1,3-ジアミンや β -アミノアミドを高い立体選択性で得ることができた。一連の反応は、エナミン、親電子剤、トリクロロシランによるドミノ反応とは、立体化学が異なることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Enamines undergo ene-type reactions with N-sulfonylimines or a N-sulfonylisocyanate as electrophiles. Subsequent reduction with sodium cyanoborohydride affords N-sulfonyl-1,3-diamines or β -aminoamides stereoselectively. Overall stereochemistry differs from that of domino reaction between enamines, electrophiles, and trichlorosilane.

研究分野：有機合成化学

キーワード：エン型反応 エナミン 含窒素化合物 立体選択的合成法

1. 研究開始当初の背景

エナミンは、反応性の高いエノラート等価体として広く有機合成に利用されている化合物である。しかし、エナミンのアミン部分は、反応後に除去されてしまうことが一般的である。これに対し筆者は、エナミンとアルデヒド（もしくはイミン）とトリクロロシランから、エナミンのアミン部分を取り込む形で、アミノアルコールやジアミンを合成する方法を見出した。さらに、この過程で、ある種のイミンとエナミンが速やかにエン型反応することを見出した。

2. 研究の目的

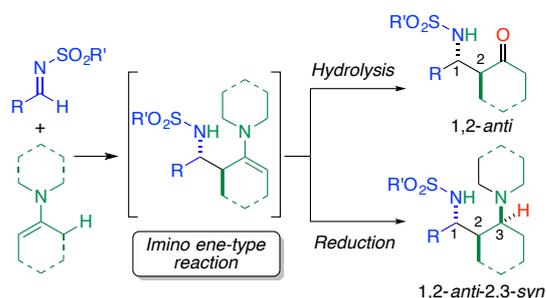
本研究では、上記の発見を踏まえて、(1) エナミンとイミンとのエン型反応を利用する1,3-ジアミンの立体選択的合成法の開発、(2) エナミンと他の親電子剤とのエン型反応への展開、(3) アザ-エナミンへの拡張による1,2-ジアミンやアミノ酸合成への展開を目指す。エナミン化学の拡張の観点からも意義深い。

3. 研究の方法

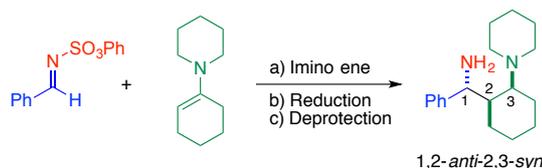
まず、エナミンとイミン、あるいはそれらの類縁体がエン型反応を起こすための要件を解明するとともに、その反応を活用して、様々な含窒素化合物の合成法へと展開する。

4. 研究成果

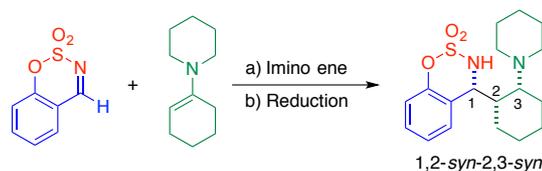
(1) エナミンとN-スルホニルイミンを、酢酸存在下、 -78°C で混合したところ、イミノエン型反応が高いanti選択性で進行することが分かった。得られたエナミン生成物は酸加水分解することで立体選択性を損なうことなく β -アミノケトンへと変換できた。一方、酢酸を追加後、 -45°C でシアノ水素化ホウ素ナトリウムを作用させたところ、1,2-anti-2,3-syn配置の1,3-ジアミンを高い立体選択性でワンポット合成できることを明らかにした。



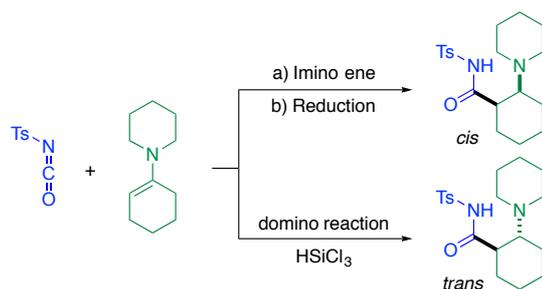
(2) 脱保護可能な窒素上置換基を持つイミンの探索を行った結果、フェノキシスルホニル基を持つイミンが利用可能であることが分かった。すなわち、エン型反応/還元は良好な収率およびジアステレオ選択性で1,3-ジアミンを与え、続くLAH還元によりフェノキシスルホニル基を脱保護した後、トシル化したところ、1で合成したものと同一立体配置の1,3-ジアミンを低収率ながら得ることができた。



(3) 環状イミンを用いてエナミンとのエン型反応を行ったところ、非鎖状イミンとは異なる立体選択性で進行することを見出した。すなわち、環状イミンとエナミンとのエン型反応生成物を、酢酸存在下、シアノ水素化ホウ素ナトリウムで還元したところ、3つのジアステレオマーの混合物が得られた。主ジアステレオマーについてX線結晶構造解析を行ったところ、1,2-syn-2,3-syn配置であったことから、エン型反応がsyn選択的に進行していることが分かった。



(4) N-スルホニルイミンに代わり、N-トシルイソシアナートが速やかにエナミンとのエン型反応をすることが分かった。この生成物に、ワンポットで酢酸およびシアノ水素化ホウ素ナトリウムを作用させたところ、良好な収率および高いcis選択性で β -アミノ酸誘導体を合成できた。一方、N-トシルイソシアナートとトリクロロシランにエナミンを作用させると、ドミノ反応が進行して、中程度の収率ではあるが、trans体の β -アミノ酸誘導体のみを合成できることを見出した。また、後者の反応にあえて水を添加したところ立体選択性が低下することが分かった。トリクロロシランと水から新しいヒドリド種が生成しているものと考えている。



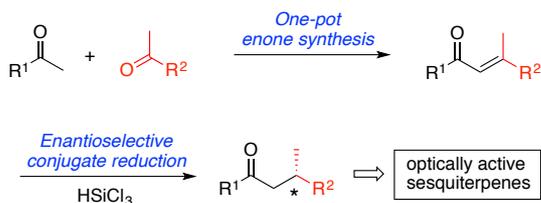
(5) 4と同様に、アゾジカルボン酸誘導体とトリクロロシランに対してエナミンを作用させると、1,2-ジアミン誘導体が立体選択的に合成できることが分かった。現在、エン型反応との比較を行い立体化学の解明を進めている。

(6) アザ-エナミンとして1-(tert-ブチル)-2-メチリデンヒドラジンを用いてN-トシルイミンとの反応を試みたところ、エン型反応生成物が良好な収率で得られることを見出し

た。また、アルキリデンヒドラジンとの反応では、まだ低収率ではあるものの良好なジアステレオ選択性でエン型反応生成物が得られることが分かった。



(7) 単純ケトン間のアルドール縮合による β, β -二置換エノンの合成法と不斉Lewis塩基触媒とトリクロロシランによる $\beta, \beta, \beta', \beta'$ -四置換ジエノンの位置選択的な不斉共役還元反応を開発した。これにより、 α -ターメロン等のセスキテルペン類の短工程合成を達成した。



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3件)

(1) Sugiura, M.; Ashikari, Y.; Nakajima, M.; One-Pot Synthesis of β, β -Disubstituted α, β -Unsaturated Carbonyl Compounds. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8830–8835. 査読有
DOI: 10.1021/acs.joc.5b01217

(2) Ito, M.; Kotani, S.; Nakajima, M.; Sugiura, M.; Imino Ene-type Reaction of Enamines with *N*-Sulfonylimines and Application to Diastereoselective Synthesis of 1,3-Diamines. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4082–4085. 査読有
DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.05.123

(3) Kashiwagi, T.; Kotani, S.; Nakajima, M.; Sugiura, M.; Diastereoselective Synthesis of 1,3-Diamines by a Domino Reaction of Imines, Enamines, and Trichlorosilane. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1924–1926. 査読有
DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.01.152

[学会発表] (計15件) [招待講演1件]

(1) 杉浦正晴「有機分子触媒によるケイ素試薬とホウ素試薬の活性化(招待講演)」京都大学化学研究所・化学関連分野の深化・連携を基軸とする先端・学際研究拠点 平成28年度共同利用・共同研究課題(震災枠)、2016年12月15日、京都(京都大学宇治キャンパス)

(2) 芦刈康彦、小谷俊介、中島誠、杉浦正晴「1E-08: Lewis塩基触媒によるジエノンの位置選択的な不斉共役還元反応: α -ターメロンと関連化合物の短工程合成」第33回日本薬学会九州支部大会、2016年12月3日、鹿児島(鹿児島大学郡元キャンパス)

(3) 杉浦正晴、芦刈康彦、小谷俊介、中島誠「20-01: Lewis塩基触媒によるジエノンの不斉共役還元反応に基づく α -ターメロンと関連化合物の短工程合成」第42回反応と合成の進歩シンポジウム、2016年11月8日、静岡(静岡市清水文化会館マリナート)

(4) 菊本弘樹、東田蓉平、呉英先、小谷俊介、杉浦正晴、中島 誠「0C-4-013: アルデヒドの不斉アリル化反応を触媒する光学活性ジニトロンの構造最適化」第53回化学関連支部合同九州大会、2016年7月2日、福岡(北九州国際会議場)

(5) 芦刈康彦、小谷俊介、中島 誠、杉浦正晴「290-pm04S: Lewis塩基触媒を用いる位置選択的な不斉共役還元反応: α -ターメロンの短工程不斉合成」日本薬学会第136回年会2016年3月26日~2016年3月29日 神奈川県横浜市(パンフィコ横浜)

(6) Yasuhiko Ashikari, Makoto Nakajima, Masaharu Sugiura「2P-24: One-pot synthesis of β, β -disubstituted α, β -unsaturated carbonyl compounds using sequential Ti-aldol addition to ketones and elimination」The 3rd International Symposium on Process Chemistry (ISPC2015) 2015年7月13日~2015年7月15日 京都府京都市(国立京都国際会館)

(7) 芦刈康彦、中島 誠、杉浦正晴「2-04: チタンアルドラーの脱離反応に基づく β, β -二置換 α, β -不飽和カルボニル化合物のワンポット合成」第13回次世代を担う有機化学シンポジウム 2015年5月22日~2015年5月23日 滋賀県草津市(立命館大学びわこ・くさつ(BKC)キャンパス)

(8) 伊東真意、柏木 健、小谷俊介、中島 誠、杉浦正晴「P-15: エナミンを用いたジアステレオ選択的イミノエン型反応とジアミン合成への展開」第24回万有福岡シンポジウム、2014年6月7日、福岡(九州大学医学部百年講堂)

(9) 芦刈康彦、中島 誠、杉浦正晴「0C-1-111: β, β -二置換 α, β -不飽和カルボニル化合物のワンポット合成」第51回化学関連支部合同九州大会、2014年6月28日、福岡(北九州国際会議場)

(10) 杉浦正晴、柏木 健、伊東真意、小谷俊介、中島 誠「1P-48: エナミンのドミノ反応

もしくはイミノエン型反応による1,3-ジアミンの立体選択的合成」日本プロセス化学会2014サマーシンポジウム、2014年7月31日～2014年8月1日、千葉（タワーホール船堀）

(11) 伊東真意、柏木 健、小谷俊介、中島 誠、杉浦正晴「2P-65: 環状アミン由来エナミンのエン型反応による含窒素化合物の合成」第44複素環化学討論会、2014年9月10日～2014年9月12日、北海道（札幌市民ホール）

(12) 杉浦正晴、芦刈康彦、中島 誠「P-01: β , β -二置換- α , β -エノンのワンポット合成」第31回有機合成化学セミナー、2014年9月17日～2014年9月19日、福岡（休暇村志賀島）

(13) 芦刈康彦、中島 誠、杉浦正晴「2P-49: アルドール反応とそれに続く脱離反応による β , β -二置換- α , β -エノンのワンポット合成」第40回反応と合成の進歩シンポジウム、2014年11月10日～2014年11月11日、宮城（東北大学川内萩ホール）

(14) 芦刈康彦、中島 誠、杉浦正晴「2-C-10: 連続的なアルドール反応/脱離反応による β , β -二置換- α , β -不飽和カルボニル化合物のワンポット合成」第31回日本薬学会九州支部大会、2014年12月6日～2014年12月7日、福岡（第一薬科大学）

(15) 芦刈康彦、中島 誠、杉浦正晴「28C-am10S: ケトンのアルドール反応を利用する β , β -二置換- α , β -不飽和カルボニル化合物のワンポット合成」日本薬学会第135年会、2015年3月26日～2015年3月28日、兵庫（神戸学院大学）

[その他]

ホームページ等

<http://www.pharm.kumamoto-u.ac.jp/Labs/yakka/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉浦 正晴 (SUGIURA MASAHARU)

熊本大学・大学院生命科学研究部（薬）・
准教授

研究者番号：00376592

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし