

論文の内容の要旨

論文題目 ヒドラゾンおよびアンモニアを窒素源として用いる 触媒的炭素-炭素結合生成反応の開発

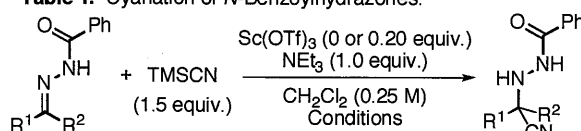
氏名 小西 英之

含窒素化合物は自然界に広く分布しており、その有する多彩な生理活性や機能に興味を持たれるため、これらの合成および機能性分子の創製は多くの研究者の興味を惹いている。そこで筆者は、求核剤による C=N 結合への付加反応に着目し、含窒素化合物のより効率的な合成法の開発を目指すと共に、新規触媒系の開発ならびに反応機構について研究を行った。

1. プレンステッド塩基およびルイス酸触媒を用いる *N*-アシルヒドラゾンのシアノ化反応の開発¹⁾

筆者は本学修士課程において、スルホキシドやホスフィンオキシドなどのルイス塩基がケイ素求核剤に配位することにより求核剤を活性化し、例えば *N*-アシルヒドラゾンとのアリル化反応が高収率、高立体選択的に進行することを報告した²⁾。この概念を他の反応へ適用しようと試みたところ、脂肪族アミン存在下でトリメチルシリルシアニド (TMSCN) を用いる *N*-アシルヒドラゾンのシアノ化反応が促進されることを見出した。本反応系は脂肪族アルデヒド由来のヒドラゾンに限定されたが、脂肪族アミンと同時にルイス酸であるスカンジウムトリフラート (Sc(OTf)₃) を添加することにより、低反応性の基質についても反応が進行することを見出した (Table 1)。NMR を用いる反応系の

Table 1. Cyanation of *N*-Benzoylhydrazones.



Entry	R ¹	R ²	Yield / %	
			Method A ^a	Method B ^a
1	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	H	97	—
2	PhCH ₂ CH ₂	H	77 (52) ^b	—
3	<i>i</i> -Pr	H	92	—
4	<i>c</i> -Hex	H	82	—
5	<i>t</i> -Bu	H	62	85 ^c
6	PhCH ₂ CH ₂	Me	60 ^d	—
7	-(CH ₂) ₅ -	H	94	—
8	Ph	H	2	86
9	4-MeOC ₆ H ₄	H	—	92 ^e
10	2-MeOC ₆ H ₄	H	—	87
11	4-ClC ₆ H ₄	H	—	60 ^e
12	Ph	Me	23 ^e	65 ^e
13	Ph	<i>n</i> -Bu	—	64
14	Ph	<i>i</i> -Pr	—	65

^a Method A: NEt₃ (1.0 equiv.), rt, 24 h.

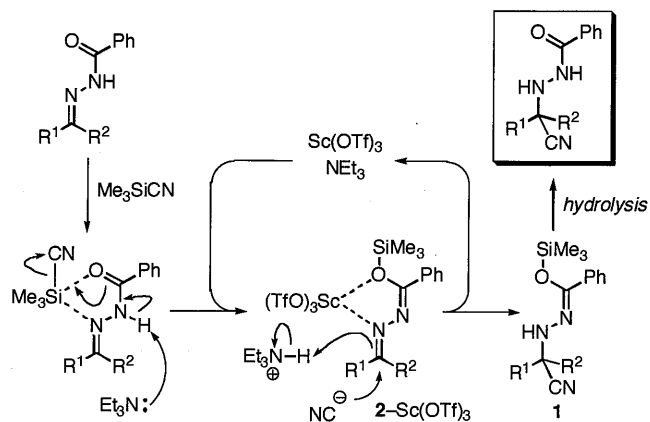
Method B: Sc(OTf)₃ (0.20 equiv.), NEt₃ (1.0 equiv.), -20 °C, 48 h.

^b 0.20 equiv. of NEt₃ was used. ^c Reaction was carried out at rt.

^d Reaction time was 48 h. ^e Yield was determined by ¹H NMR.

観測により、シアノ基が *N*-アシルヒドラゾンに付加した中間体 1 が観測されたことから、本反応の反応機構は Scheme 1 ように推定される。すなわち、脂肪族アミンはルイス塩基として TMSiCN に配位しているのではなく、ブレンステッド塩基として基質のアミド水素の引き抜きに関与し、TMSiCN 存在下で *O*-シリル体 2 の生成と同時にアンモニウムシアニドが生成する。生じたシアニドアニオンは基質に付加した後、反応終了時に加水分解することによって目的物を与えると考えられる。Sc(OTf)₃ は基質の C=N 部位に配位することで、シアニド付加段階の活性化エネルギーを低下させ、反応が促進されているものと考えられる。

Scheme 1. Assumed Mechanism of the Cyanation of *N*-Benzoylhydrazone.

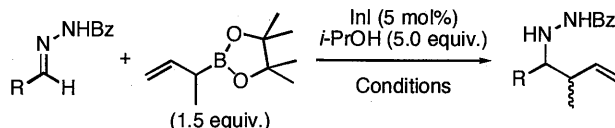


2. 低原子価インジウム触媒を用いるアリルボロネートの形式的 α -付加反応の開発

最近、触媒量の In を用いるケトンへのアリルボロネートの付加反応が当研究室により報告された³⁾。通常、アリルホウ素求核剤を用いるカルボニル化合物への付加反応は求核剤の γ 位が求核付加することが広く知られているが、筆者は α 位に置換基を有するアリルホウ素の *N*-アシルヒドラゾンへの求核付加が形式的に α 位で進行することを見出した。本反応の詳細を検討したところ、アルコール類を添加することにより反応性ならびにジアステレオ選択性が大きく変化することを見出した。本反応は広範な基質に対して適用可能であり、概ね高収率、高い位置ならびにジアステレオ選択性をもって目的の α -付加体が得られることを明らかにした。(Table 2)。

当研究室ではすでに亜鉛触媒存在下、アリルホウ素求核剤のイミノエステルへの付加反応において、形式的な α -付加反応が進行することを見出しているが、本反応はそれに続くアリルホウ素求核剤を用いて α -付加体を選択的に与える反応例であり、反応機構的にも興味深い。現在、より詳細な反応機構の解明に向けて検討を行っている。

Table 2. InI-Catalyzed Formal α -Addition of Allylboronate.



Entry	R	Solvent	Temp. / °C	Time / h	Yield / %	syn:anti
1 ^a	PhCH ₂ CH ₂	toluene	rt	48	82	5:95
2 ^a	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	toluene	rt	48	94	8:92
3 ^a	<i>c</i> -Hex	toluene	rt	24	91	7:93
4 ^{a,b}	<i>t</i> -Bu	CH ₂ Cl ₂	0	48	84	3:97
5 ^{a,c}	Ph	CH ₂ Cl ₂	0	24	96	6:94
6	4-MeOC ₆ H ₄	CH ₂ Cl ₂	0	24	98	9:91
7	4-ClC ₆ H ₄	CH ₂ Cl ₂	0	24	96	4:96
8	CH ₂ =CH	CH ₂ Cl ₂	0	36	85	9:91
9	PhC=C	CH ₂ Cl ₂	0	36	99	5:95
10	EtO ₂ C	CH ₂ Cl ₂	0	12	98	2:98

^a γ -Adduct was obtained (entry 1: 3%, entry 2: 4%, entry 3: 6%, entry 4: 4%, entry 5: 1%).

^b MeOH was used instead of *i*-PrOH.

^c 10 mol% of InI was used.

3. 白金触媒を用いる活性水素化合物のアミノメチル化反応の開発

アンモニアは安価で最小の分子量を有する含窒素化合物であり、これを用いる有機反応は高い原子効率が期待される。しかし、アンモニアの求核性の低さ、ならびに生成物の過剰反応な

どが合成化学上問題となり、その使用はごく限られていた。筆者はアンモニアを有機合成反応に積極的に用いることにより、これまで多段階を要する化学変換を短工程で行えるのではないかと考え、アンモニアとホルムアルデヒドの脱水縮合によって生じるホルムイミンへの活性水素化合物の付加反応の開発を行った。本反応は、カルボニル化合物の α 位にアミノメチル基を導入する古典的 Mannich 反応であるが、これまで適用できる基質が限定され、また多くの場合低収率であることが知られていた⁴⁾。

当初予想されたとおり、本反応では生成物の第一級アミン部位における過剰反応が問題となったが、ホルムイミンを選択的に活性化できるような金属触媒の検討を行ったところ、白金-ビスホスフィン錯体が目的のアミノメチル化反応を促進すると同時に、過剰反応を抑制することを見出した (Table 3)。さらに、本反応を詳細に調べたところ、求核剤とホルムアルデヒドによるヒドロキシメチル化反応、および系内で生成したモノアミノメチル化体がさらに別のホルムアルデヒドと縮合し、もう 1 分子の求核剤が付加する反応が併発しており、最終的には平衡状態に達することが判

Table 3. Metal Catalyst Screening in Aminomethylation of Active Hydrogen Compound.

Entry	Metal catalyst (mol%)	Time / h	Yield / %	Yield of dimer / %
1	—	19	23	n.d. ^b
2	LiClO ₄ (10)	2.5	29	n.d. ^b
3 ^c	[Rh(cod)Cl] ₂ (5) + AgOTf (10) + LiClO ₄ (10)	3.5	25	46
4 ^c	Ir(cod)(dppb)Cl (10) + AgOTf (10) + LiClO ₄ (10)	1.5	10	28
5 ^c	Pt(dppf)Cl ₂ (10) + AgOTf (10) + LiClO ₄ (10)	1	50	25
6 ^c	Pt(dppf)Cl ₂ (10) + AgOTf (10)	1	62	5
7 ^{cd}	Pt(dppf)Cl ₂ (5)	1.5	73	3

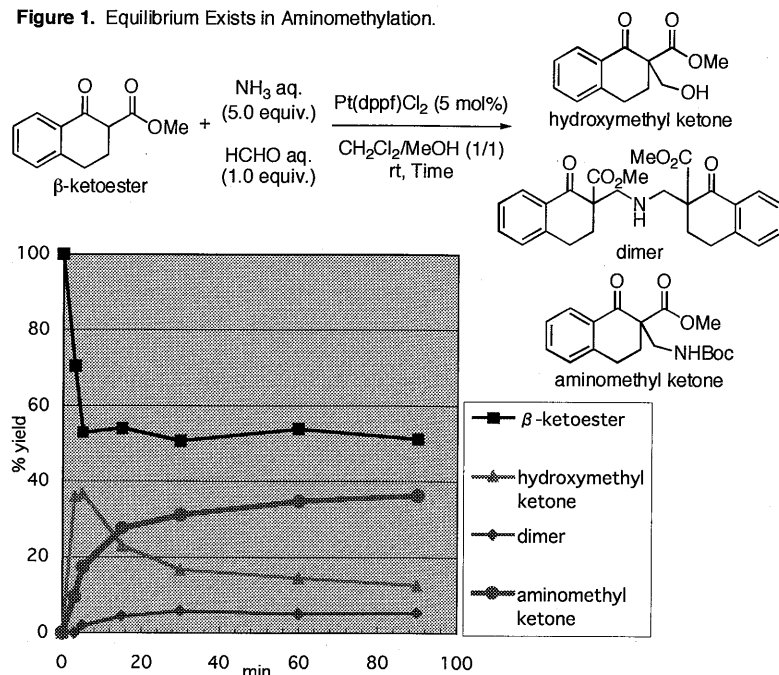
^a 7 N in MeOH solution was used.

^b Not determined. Dimeric compound was observed by TLC analysis.

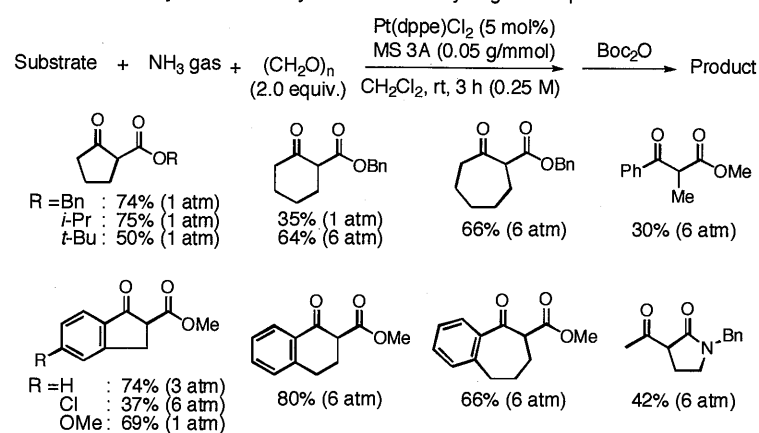
^c Yield was determined by HPLC (4-HOC₆H₄CO₂ⁿC₆H₁₃ was used as an internal standard).

^d CH₂Cl₂/MeOH (1/1) was used as a solvent. NH₃ in H₂O (25% w/w) was used as an ammonia source.

Figure 1. Equilibrium Exists in Aminomethylation.

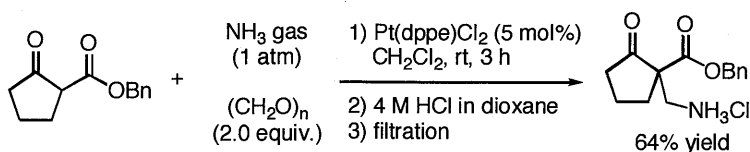


Scheme 2. Catalytic Aminomethylation of Active Hydrogen Compounds.



明した (Figure 1)。この平衡をモノアミノメチル化体に偏らせるようにさらなる条件検討を行ったところ、アンモニア源として気体状アンモニア、ホルム

Scheme 3. Isolation of the Product as an Ammonium Salt.



アルデヒド源としてパラホルムアルデヒドを脱水剤存在下で用いる条件が最適であることが判明した。また、アンモニア圧を上げることにより収率が向上することも見出した。この条件下において種々の活性水素化合物のアミノメチル化反応を行ったところ、中程度から高い収率で目的物が得られることがわかった (Scheme 2)。本反応は白金触媒を用いる Mannich 反応の初めての例であり、窒素原子上に置換基を持たないアミノメチル基を直接導入できる点が特徴である (Scheme 3)。現在、さらなる基質一般性の拡大を目指し検討を行っている。

<参考文献>

- 1) Konishi, H.; Ogawa, C.; Sugiura, M.; Kobayashi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1899.
- 2) (a) Kobayashi, S.; Ogawa, C.; Konishi, H.; Sugiura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6610.;
(b) Ogawa, C.; Konishi, H.; Sugiura, M.; Kobayashi, S. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 446.
- 3) Schneider, U.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5909.
- 4) Blicke, F. F. *Org React.* **1942**, *1*, 303.