

平成 21 年 4 月 1 日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2008

課題番号：19790012

研究課題名（和文）硫黄 窒素結合の特性を活用する実用的合成反応の開発

研究課題名（英文）Development of practical organic reactions by utilizing characteristic feature of sulfur-nitrogen bond

研究代表者

松尾 淳一（MATSUO JUNICHI）

金沢大学・薬学系・准教授

研究者番号：50328580

研究成果の概要：ラクタム、3-アルキルインドール、および1,3-ジケトンなどを酸化剤 *N*-*tert*-butylbenzenesulfinimidoyl chloride (1) によって活性化し、中間体を単離することなくマロン酸エステルなど炭素求核剤を加えることによって、ラクタムの窒素原子の 位、インドール3位のアルキル基上およびカルボニル基の 位にワンポットで直接炭素-炭素結合を導入できることを明らかにした。つまり、著者らは様々な含窒素化合物を酸化剤1によって酸化し、通常調製困難な中間体を簡便に生成させ、これを単離することなく炭素求核剤と反応させて炭素-炭素結合を形成させる手法を開発した。この手法は、一般に官能基化が困難な位置へ直接炭素-炭素結合を導入できる点が特徴である。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,400,000	0	1,400,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,700,000	390,000	3,090,000

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：合成反応，酸化，炭素-炭素結合，ワンポット合成

1. 研究開始当初の背景

研究代表者は、Swern 酸化の反応中間体に着目して、硫黄 窒素結合を有する新しい酸化剤である *N*-*tert*-butylbenzenesulfinimidoyl chloride (1)を開発した。この酸化剤1によって、第一級アルコールはアルデヒドへ、第二級アルコールはケトンへと

対応するカルボニル化合物への酸化が効率的に進行することを明らかにしている。また、この酸化剤1によって、第二級アミン類のイミン類への酸化が低温下で速やかに進行することも明らかにしている。この酸化に関して、高い位置選択性が発現することを見出している。この反応を応用して、第一級アミン

類の酸化的脱アミノ化によるアルデヒドの合成法を開発している。すなわち、第一級アミンを対応するメタンスルホンアミドとし、酸化剤 1 によって酸化後、加水分解することによってアルデヒドを得ている。この場合、鎖状第一級アミンの酸化的脱アミノ化は効率的に進行しない。その際、鎖状第一級アミンの窒素を還元的アルキル化によってシクロヘキシル化し、酸化反応に付すことによって目的物を高収率で得ることができる。さらに、酸化剤 1 を用いることによって、カルボニル化合物の、 α -不飽和カルボニル化合物への脱水素化が極めて穏和な反応条件下で一段階かつ効率的に進行することを見出した。この反応は、近年天然物全合成および生理活性物質の合成研究に国内外で応用されている。

N-カルボアルコキシイミンは極めて求電子性が高く、弱い活性化によって様々な求核種と反応するため、不斉触媒による立体選択的 Mannich 型反応などに近年用いられている。しかし、適用される *N*-カルボアルコキシイミンはいずれも芳香族アルデヒド由来のものであり、一般性に欠けることが問題点として残されていた。特に、ケトン由来の *N*-カルボアルコキシケチミンは、エンカルバメートへの異性化が起りやすいことから、その合成自体が困難であることが知られている。そこで、著者らは酸化剤 1 を用いて *N*-Cbz アミン類の酸化を行い、対応するイミン類の合成検討を行った。

その結果、酸化剤 1 を用いて *N*-Cbz アミン類の酸化反応を行ったところ、78 で目的の酸化が進行し、対応するケチミンが効率的に生成した。また、本ケチミン合成法は、エンカルバメートの生成を極力抑えることのできる穏和な手法であることが明らかになった。

2. 研究の目的

これまで我々は、通常合成困難な *N*-Cbz ケチミン類を穏和な条件下で合成できることを見出した。また、より異性化しやすい *N*-Cbz イミンに対しては、反応系中で生成した *N*-Cbz イミンをすぐに捕捉することが有効であった。そこで著者らは、酸化剤 1 による *N*-Cbz アミン類の酸化によって生成する *N*-Cbz イミン類を炭素求核剤を用いて反応系中で捕捉することによって、ワンポット炭素-炭素結合形成が可能であると考えた。

脂肪族イミンは一部エナミンへの異性化が存在するため合成が一般に困難であり、これを用いる合成反応の報告例は少ない。特にイミンの窒素上に電子求引性基が置換した脂肪族イミン類の合成は困難を極めていた。それらの簡便かつ効率的合成法の開発は

Mannich 反応および hetero Diels-Alder 反応などの一般性を拡充するためにも必要不可欠である。研究代表者らは試薬 1 によるアミン類のイミン類への酸化が 78 で速やかに進行することを既に見出しており (*Chem. Lett.* 2001, 390)、この手法を不安定な脂肪族イミン類の合成へ応用し、引き続き反応系内で求核種と反応させるワンポット Mannich 反応を考えた。

3. 研究の方法

N-Cbz ベンジルアミンの試薬 1 による酸化は 78 で定量的に進行させ、引き続きマロン酸ジエチルとの付加反応が無触媒で進行するか確認し、Mannich 付加体を得ることを検討した。本研究では、*N*-Boc アミンや *N*-diphenylphosphoryl アミンの酸化、引き続き α -ケトエステルや 1,3-ジケトンなど炭素求核剤のワンポット付加反応を検討した。また、アルドイミンだけでなく、エナミンへ異性化し易い一般に合成困難なジアルキルケチミンに対する求核剤の反応を検討し、本手法の一般性および特徴を明らかにしつつ四級炭素を有する様々なアミン類の効率的合成法の確立を目指した。

6 員環ラクタムの酸化に引き続きマロン酸ジエチルとの反応によって、Mannich 付加体が得られるか検討した。本研究では、様々なラクタムの酸化的炭素-炭素結合形成反応を検討した。また、*N*-保護アミノ酸エステルを原料とするワンポット炭素-炭素結合形成も併せて検討した。この際、強力な electrophile であるイミンが生成するので、これに対するシリルエノラートの Mannich 付加や Hetero Diels-Alder 反応を検討した。またこれらの立体選択的反応を検討し、アミノ酸などの生理活性物質の合成研究を行った。

ベンジルマロン酸エチルの試薬 1 による脱水素化を検討した。また α -ベンゾイルシクロヘキサノンを同様に酸化し、マロン酸ジエチルのナトリウム塩を反応させ、ワンポット Michael 付加体が得られるか検討を行った。本研究では、酸化によって反応性の高い電子不足型エノンを生じさせ、炭素求核剤およびジエンを用いて one-pot Michael および Diels-Alder 反応を検討した。

4. 研究成果

環状化合物であるラクタムを酸化剤 *N*-*tert*-butylbenzenesulfinimidoyl chloride (1) によって活性化し、中間体として環状 *N*-アシルイミンを生成させ、マロン酸エステルなど炭素求核剤を加えることによって、ラクタムの窒素原子の 位に直接炭素

鎖を導入できることを明らかにした。さらに、*N*-Cbz 芳香族イミンに限らず、一般的に困難である *N*-Cbz 脂肪族イミンに対する Mannich 型反応も円滑に進行することを見出した。さらに、水酸基の保護である TBS 基やベンジル基は、酸化反応に引き続く本 Mannich 反応には影響を受けないことが明らかになった。また、*N*-Cbz アリルアミンの場合は、主生成物である 1,4-付加体とその異性体である 1,2-付加体の混合物が得られることが明らかになった。

マロン酸ジエチルの場合と同様に、メチル、エチル、アリル、ベンジルマロン酸ジエチルを炭素求核剤として用いた場合にも、酸化に続く炭素-炭素結合形成反応は速やかに進行し、第四級炭素を効率的に構築することができた。ただし、立体障害が大きくなるにつれて収率は低下する結果となった。また、マロン酸エステル類に限らず、 β -ケトエステルを用いた場合にも良好な収率で付加体を得られた。この場合、環状 β -ケトエステルは単一のジアステレオマーとして付加体を与えたが、アセト酢酸エチルを用いた場合、ジアステレオマー混合物として付加体を得られた。さらに、 β -ジケトン化合物であるアセチルアセトンを用いた場合にも、92% と高い収率で Mannich 付加体を得られた。

これまでに酸化剤 1 を用いることによって、*N*-Cbz アミン類やラクタムの窒素 位に直接炭素鎖を導入できる手法を開発した。次に、窒素 位以外での炭素鎖導入の可能性を検討した。環状化合物であるラクタムのカルボニル基の α 位に炭素鎖を導入する方法は報告されているが、ラクタムの窒素原子の α 位に炭素鎖を導入する方法はこれまでに報告されていない。そこで、ラクタムを酸化剤 1 と反応させて *N*-アシルイミンを系中で生成させ、引き続いて炭素求核剤を反応させることによって炭素-炭素結合形成反応が進行し、窒素原子の α 位に炭素鎖が導入された中間体を得られるのではないかと考えた。この際、*N*-アシルイミンは異性化しやすいことが報告されているが、低温下 (-78 °C) で酸化反応を行うことで異性化が最小限に抑えられることを期待した。つまり、3-アルキルインドールを酸化剤 1 によって酸化し、中間体を単離することなく求核剤と反応させることによって、3 位のアルキル基上に新たな炭素-炭素結合が穏和な条件下で形成できることを見出した。本手法は炭素求核剤としてマロン酸エステルなど活性メチレン化合物だけではなく、有機銅試薬なども用いることができる。また、3 位のアルキル基としては、ベンジル基やアリル基であることが必要であることがわかった。

つまり、様々な含窒素化合物を酸化剤 1 によって酸化し、通常調製困難な中間体を簡便

に生成させ、これを単離することなく炭素求核剤と反応させて炭素-炭素結合を形成させる手法を開発した。

さらに、1,3-ジケトンやケトンを酸化剤 1 を用いて酸化し、マロン酸アニオンを付加させることによって、カルボニル基の 位にワンポットで炭素-炭素結合を形成させる手法を開発した。

この研究によって、通常調製が困難な活性種を酸化という簡便な手法で調製できることを明らかにした。また、この手法によって生成した反応活性種は、これまでにない反応性を有することも見出した。本手法は、今後様々な用途に用いられる有用な合成手法になることが期待される。

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3件)

松尾淳一, (他2名, 1番目), One-pot oxidative carbon-carbon bond formation of 3-benzylic and 3-allylic indoles with carbon nucleophiles, *Tetrahedron* 誌, 64 巻, 5262-5267, 2008, 査読有

松尾淳一, (他2名, 1番目), One-pot carbon-carbon bond formation at the α -position of cyclic ketones: oxidative Michael addition with alkyl malonates, *Tetrahedron Letters* 誌, 48 巻, 3233-3236, 2007, 査読有

松尾淳一, (他2名, 1番目), One-pot oxidative Mannich-type reaction of lactams with alkyl malonates, *Tetrahedron Letters* 誌, 48 巻, 3155-3158, 2007, 査読有

[学会発表](計4件)

松尾淳一, 硫黄 窒素結合を活用する有機合成反応の開発とその応用, 日本薬学会第128年会, 2008.3.28, 横浜

松尾淳一, (他3名, 1番目), 穏和な酸化的活性化を経るワンポット合成反応の開発, 第33回反応と合成の進歩シンポジウム, 2007.11.5-6, 長崎

松尾淳一, (他2名, 1番目), 3-アルキルインドールの酸化的活性化による炭素-炭素結合形成, 平成19年度有機合成化学北陸セミナー, 2007.10.12-13, 金沢

松尾淳一, (他3名, 1番目), Oxidative One-pot Carbon-Carbon Bond Formation of *N*-Cbz Amines, Lactams, and Cyclic Ketones with 1,3-Dicarbonyl Compounds, *The 19th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry*, 2007.5.14, Toyama,

Japan

〔その他〕

ホームページアドレス

<http://www.p.kanazawa-u.ac.jp/~gousei/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松尾 淳一 (MATSUO JUNICHI)

金沢大学・薬学系・准教授

研究者番号：50328580

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし