

ルイス酸—ルイス塩基複合触媒を用いたケチミンの アリル化反応の開発

Allylation of Ketimines with Lewis Acid—Lewis Base Complexed Catalyst

笹本 直樹*・野上 勉**・長南 幸安**

Naoki SASAMOTO*, Tsutomu NOGAMI** and Yukiyasu CHOUNAN**

論文要旨

現在、含窒素化合物の効率的な合成法の確立は、有機合成化学の分野における重要な研究課題となっている。イミン類のルイス酸触媒反応は含窒素化合物の最も有効な合成法の一つであり、これまで、反応性の高いアルデヒド、ケトン、アルジミンを基質として、様々なルイス酸触媒を用いたアリル化反応が報告されているが、ケチミンについては報告例が非常に少ない。これはケチミンが他の基質に比べて立体的、電子的に反応性が乏しいためである。本研究では、基質をケチミンとし、テトラアリル錫によるルイス酸触媒を用いたアリル化反応を行った。さらに触媒量のルイス塩基を加え、ルイス酸—ルイス塩基複合触媒とすることで、収率が向上することを見出した。

キーワード：イミン，ケチミン，ルイス酸，ルイス塩基，アリル化，アリル錫

序論

生理活性物質や医薬品の中には窒素原子を含む化合物が多く見られ、窒素原子がそれらの薬理作用の発現に大きな役割を担っていると考えられている。そのため、含窒素化合物の効率的な合成法の確立は有機合成化学の分野における最も重要な研究課題の一つとなっている。

炭素—炭素結合生成反応において、アルデヒドが広範な有機化合物を与える合成中間体であることと同様、イミン類は含窒素化合物の合成における最も有効な窒素供給源の一つである。また、アルデヒドがルイス酸の存在下で活性化され、さまざまな求核試薬の付加を受けるのと同様に、イミンも求電子剤として作用する。

炭素—炭素結合生成反応における求核剤としては、低温においても反応性が高い有機リチウムやGrignard反応剤が多く用いられるが、それらの求核剤は非常に強塩基であり、空気や水に対して不安定であるため、保存や取り扱いが困難である。

一方、空気や水に対して比較的安定な有機錫化合物を求核剤として用いた場合は、反応性が低いことが問題であり、何らかの方法で反応系を活性化させることが必要となる。考えられる手段として、ルイス酸触媒の添加があり、過去に、ルイス酸触媒を用いた反応例として、希土類トリフラートや第IV属のジルコニウム、ハフニウムトリフラート¹⁾を用いたFriedel-Crafts アシル化、アルキル化反応等が報告されている²⁾。また、反応性の高いアルジミンを基質としたルイス酸触媒によるアリル化反応も報告されている³⁾。そこで我々は、ルイス酸触媒を用いて、電子的に、また立体的要因のため反応性が低く、反応例が非常に少ないケチミンを用いた、アリル化反応を検討することとした。

その結果、求核剤として大気中でも安定であるテトラアリル錫を用いてルイス酸触媒下でのアリル化反応を行い、ケチミンのアリル化反応を良い収率で達成することができたので以下報告する。

* 弘前大学教育学部自然科学科

Department of Natural Science, Faculty of Education, Hirosaki University

** 弘前大学大学院教育学研究科自然科学科

Department of Natural Science, Graduate School of Education, Hirosaki University

また、触媒量のルイス塩基を加え、ルイス酸-ルイス塩基複合触媒とすることにより、収率が向上したことも合わせて報告する。

結果と考察

基質として芳香族性のケトンとアミンから調製したケチミン⁴⁾を、求核剤としてテトラアルシル錫を用いて反応を行った。はじめに*N*-1-methylbenzylidenebenzylamineを用いて反応温度(表1)、ルイス酸(表2)、溶媒(表3)、アルシル錫の量(表4)についての最適条件を検討した。はじめ、ケトンのアルシル化反応で主に用いられたCH₂Cl₂を用いて反応を行った。それぞれの表で見られるように反応温度は50 °C (Bath temp.)、ルイス酸はHf(OTf)₄、溶媒としてはCH₂Cl₂、求核剤としてはテトラアルシル錫を1.1当量用いる条件が最適であることがわかった。この結果から、反応基質がケトンやアルジミンのときよりも高温でかつ、強い

ルイス酸性をもつHf(OTf)₄を用いなければ反応が進行しないことがわかった。その第1の原因は、反応基質がケトンからイミンに変わることにより、電気陰性度の高い酸素原子を持つC=O二重結合が、電気陰性度の低い窒素原子を持つC=N二重結合となるため、電子吸引能力の低下が起こり、結合している炭素原子の求電子性も低下するためである。第2の原因は、反応基質がケチミンとなり、求核攻撃を受ける炭素原子上にメチル基が存在することによるものである。そのため、アルジミンの水素原子と比較すると、立体的に嵩高くなり、求電子炭素の電子密度が増加し、炭素原子の求電子性が低下するために、求核攻撃を受けにくい状況になっている。つまり、反応基質であるケチミンの、求核置換反応が行われる炭素原子の求電子性の低下による反応性の低下を、高温条件、強いルイス酸の添加による活性化によって補う必要があると考えられる。

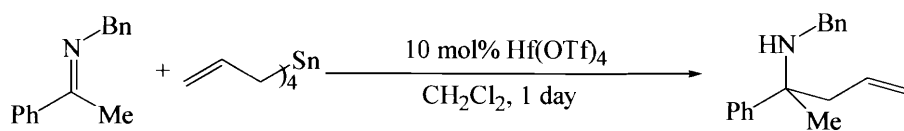


表1 Allylation of *N*-1-methylbenzylidenebenzylamine catalyzed by Hf(OTf)₄

Entry	Bath temp. (°C)	Yield (%)	Recovery (%)
1	r.t.	31	12
2	50	62	27

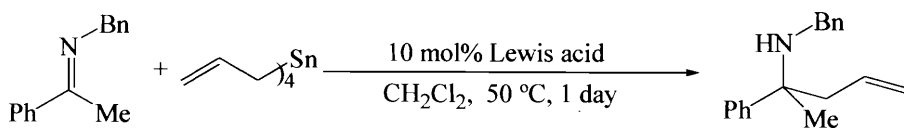
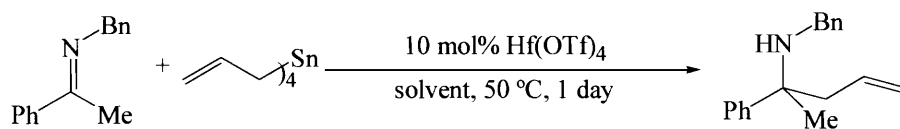
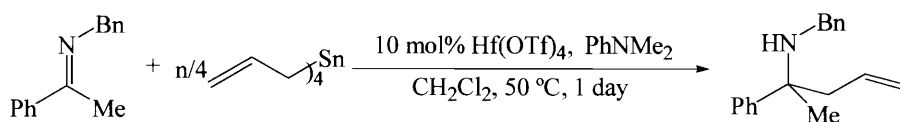


表2 Allylation of *N*-1-methylbenzylidenebenzylamine catalyzed by various Lewis acids

Entry	Lewis acid	Yield (%)	Recovery (%)
1	Cu(OTf) ₂	No reaction	-
2	Yb(OTf) ₃	No reaction	-
3	Y(OTf) ₃	No reaction	93
4	Zn(OTf) ₂	trace	58
5	Sc(OTf) ₃	10	58
6	Hf(OTf) ₄	62	27

表3 Allylation of *N*-1-methylbenzylidenebenzylamine catalyzed by Hf(OTf)₄ in various solvents

Entry	Solvent	Yield (%)	Recovery (%)
1	CH ₂ Cl ₂	62	27
2	CHCl ₃	No reaction	-
3	Diethyl ether	No reaction	-
4	THF	No reaction	-
5	1,4-Dioxane	No reaction	-
6	<i>n</i> -Hexane	No reaction	-
7	Toluene	19	13
8	CH ₃ CN	No reaction	-
9	DMF	No reaction	-
10	Pyridine	No reaction	-

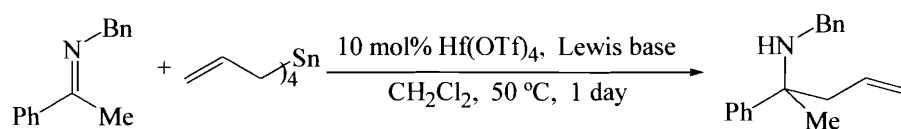
表4 Allylation of *N*-1-methylbenzylidenebenzylamine with various amount of tetraallyltin

Entry	n	Yield (%)	Recovery (%)
1	1.1	21	25
2	2.2	60	40
3	3.3	73	27
4	4.4	75	18

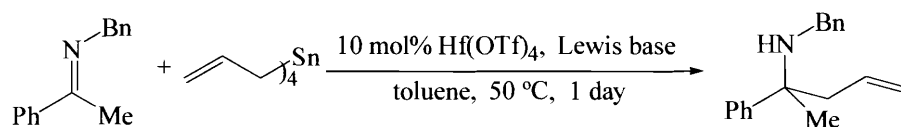
さらに、ケトンのアリル化反応において、触媒量のルイス塩基を加え、ルイス酸-ルイス塩基複合触媒とすることで収率が向上したという報告⁵⁾に基づき、本反応系にも導入を試みたところ、溶

媒がCH₂Cl₂の場合、10%ほどの収率の向上が見られるものがあつた(表5)。

溶媒をtolueneにした場合は50%以上の収率の向上が見られた(表6)。

表5 Allylation of *N*-1-methylbenzylidenebenzylamine catalyzed by Hf(OTf)₄ with various Lewis bases

Entry	Lewis base	Yield (%)	Recovery (%)
1	-	62	27
2	2,6-Lutidine	76	24
3	PhNMe ₂	75	18
4	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl pyridine	60	26
5	Dabco	52	14
6	2,2'-Dipyridyl	27	45
7	Et ₃ N	19	65
8	Pyridine	15	76
9	DBU	No reaction	-

表6 Allylation of *N*-1-methylbenzylidenebenzylamine catalyzed by Hf(OTf)₄ in toluene

Entry	Lewis base	Yield (%)	Recovery (%)
1	-	19	13
2	PhNMe ₂	73	13

ルイス塩基を加えることによる収率の向上について、考えられる反応機構としては2つ挙げられる。第一に、アミン上の孤立電子対がルイス酸の中心金属に配位し、そのためにトリフラートが脱離し、アニオンとなる。次にそのトリフラートアニオンが錫に配位し、錫上の電子密度が高くなり、求核性が向上するというものである。第2に、アミンが直接錫に配位し、錫上の電子密度が高くなり、求核性が向上するというものである。しかしながら、前者では窒素原子上の電子密度の高いEt₃Nなどが反応促進効果をもたないことを説明できない。また後者では、比較的立体障害のあるPhNMe₂が反応促進していることや、立体障害の非常に小さいPyridineで反応が促進されないことを説明できない。現時点では、反応機構は明らかで

はないが、添加するアミンの立体的な構造と塩基性度の両方に何らかの関係があるものと思われる。また、溶媒によって大きく反応促進効果が異なることも興味深い結果といえる。

まとめ

反応性の低いケチミンを反応基質とした、安定な有機錫化合物を求核剤として用いるアリル化反応を開発した。さらにルイス酸-ルイス塩基複合触媒系とすることで、合成上有用なホモアリルアミンの収率を向上させることができた。

実験の部

実験操作は十分に乾燥した器具を用い、窒素雰囲気下で行った。

試薬 ケチミンについては再結晶したものを、ルイス酸、ルイス塩基、テトラアリル錫は市販のものをそのまま使用した。

溶媒 反応溶媒として使用したDiethyl ether, THFおよび1,4-Dioxaneはナトリウム-ベンゾフェノンで乾燥させた後、蒸留したものを、また、 CH_2Cl_2 , Toluene, CH_3CN , DMF, *n*-Hexaneは水素化カルシウムにより乾燥させた後、蒸留したものを、また、PyridineはKOHにより乾燥させた後、蒸留したものを、また、 CHCl_3 は使用前に蒸留したものを、また、

カラムクロマトグラフに使用した*n*-Hexane, Ethyl acetateは市販のものをそのまま用いた。

実験操作

実験操作は、添加するルイス塩基の常温での形状の違いにより、2通り挙げる。

1) ルイス塩基が常温で液体の場合

代表して、 $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ と2,6-Lutidineを触媒として、基質を*N*-1-Methylbenzylidenebenzylamineとしたときのテトラアリル錫との反応について述べる。まず、なし型フラスコに*N*-1-Methylbenzylidenebenzylamineを78.4 mg(0.4 mmol)とり、それに無水 CH_2Cl_2 4.0 mlを加えよく混合した。次に5 mlのバイアルに窒素気流下で $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ 31.0 mg(0.04 mmol)入れた。そのバイアルになし型フラスコ内の混合液を入れ、さらに2,6-Lutidineを4.7 μ l(0.04 mmol)、テトラアリル錫を0.11 ml(0.44 mmol)順に加え、24時間、50 °Cで攪拌した。その後、別の容器に移し、飽和 NaHCO_3 水溶液を5 ml加えて攪拌し、加水分解した。 CH_2Cl_2 で3回抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し溶媒を留去した後、粗生成物の $^1\text{H-NMR}$ を測定し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1.*n*-Hexane 160 ml, 2.AcOEt 120 ml)により塩などを除いて、回収原料と生成物のみとし、 $^1\text{H-NMR}$ を測定し、回収原料と生成物の比を求め、全回収物の重さを考慮して回収率と収率を求めた。

2) ルイス塩基が常温で固体の場合

代表して、 $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ とDabcoを触媒として、基質を*N*-1-Methylbenzylidenebenzylamineとしたときのテトラアリル錫との反応について述べる。まず、なし型フラスコに*N*-1-Methylbenzylidenebenzylamineを78.4 mg(0.4 mmol)とり、それに無

水 CH_2Cl_2 2.0 mlを加えよく混合した。次に5 mlのバイアルに窒素気流下で $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ を31.0 mg(0.04 mmol)入れた。そのバイアルに混合液を入れ、別のなし型フラスコにDabcoを4.5 mg(0.04 mmol)入れ窒素置換した。それに無水 CH_2Cl_2 2.0 mlを加えよく混合した。さらにバイアルに混合液とテトラアリル錫を0.11 ml(0.44 mmol)順に加え、24時間、50 °Cで攪拌した。以下の後処理は同様に行った。

反応生成物のデータを以下に示す。

測定機器 各種NMRスペクトルはJEOL GSX, MSスペクトルはJEOL-HX110, 元素分析は柳本製CHNコーダー MT-6型, IRスペクトルはHITACHI モデル 260-10を用いて測定した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) 7.50(m, 2H) 7.28(m, 8H) 5.68(m, 1H) 3.55(d, $J=12.6$, 1H) 3.44(d, $J=12.5$, 1H) 2.53(d, $J=7.3$ Hz, 2H) 1.58(s, 1H) 1.52(s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 67.9 MHz) 146.66, 141.32, 134.28, 128.29, 128.15, 128.10, 126.7, 126.31, 118.10, 58.37, 47.41, 46.97, 25.63

MS(EI 13.5eV) m/z (obs.) 210.129 ($-\text{C}_3\text{H}_5$) (calcd.) 210.128 (obs.) 236.144 ($-\text{CH}_3$) (calcd.) 236.144

元素分析 (found) C : 86.13 H : 8.56 N : 5.60 (calcd.) C : 86.00 H : 8.43 N : 5.57

IR 3085.5 3062.4 3026.7 2844.4 1638.7 1601.1 1495.0 1157.4 1073.5 1029.1 997.3 915.3 735.0 700.2 (cm^{-1})

参考文献

- (1) Hachiya I., Moriwaki M., Kobayashi S. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 409-412 (General Procedure of $\text{Hf}(\text{OTf})_4$).
- (2) Hachiya I., Moriwaki M., Kobayashi S. *Bull. Chem.Soc. Jpn.*, **1995**, *68*, 2053-2060.
- (3) Belluci C., Cozzi P. G., Umami-Ronchi A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7289-7292.
- (4) Texier-Boullet F. *Synthesis* **1985**, 679 (General Procedure of Imines).
- (5) Master's Thesis Hamasaki R. **1998**.