

# 超高压条件を用いたケチミンのアリル化反応の開発—その1

## Development of Allylation Reaction of Ketimines under High Pressure Condition — Part 1

宮古 雄大\*・牧野 裕\*・富永 拓生\*・長南 幸安\*

Yudai MIYAKO\*・Hiroshi MAKINO\*・Takuo TOMINAGA\*・Yukiyasu CHOUNAN\*

### 要 旨

電子的・立体的要因から反応性が低いケチミンを活性化し、有効な含窒素化合物の合成基質として用いる手法の開発は重要である。またケチミンを反応基質として用いる求核付加反応では、光学活性第四級炭素の構築も可能となり、非常に有用な反応であると考えられる。ケチミンを用いたストレッカー型反応は、常圧下ではほとんど進行しなかったが、高压条件を用いることによって高収率で進行した。今まで、電子的・立体的に非常に嵩高く、反応性に乏しいといわれていたケチミンだが、高压条件下で反応を行うことにより、ルイス酸等の触媒を用いなくとも容易に反応が進行するという本研究から見出すことができた。

**Key Words** : 超高压条件・ケチミン・アリル化反応・四級炭素構築・14族元素

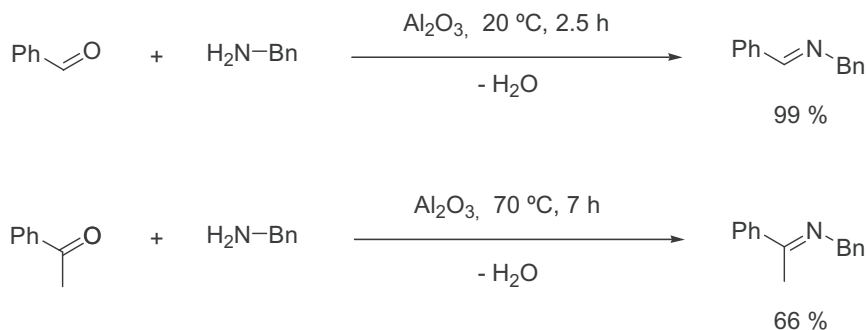
### 序 論

イミン類は、生体内においてアミノ酸合成等の代謝反応に関与していることが知られており、さらには、眼の中にある光に感応する化学単位である Rhodopsin もイミンの一種として知られている。イミン類は炭素—窒素二重結合を有する化合物で、アミンとアルデヒド、またはケトンとの縮合反応により合成できる。得られたイミンは、それぞれアルジミン、ケチミンと呼ばれ

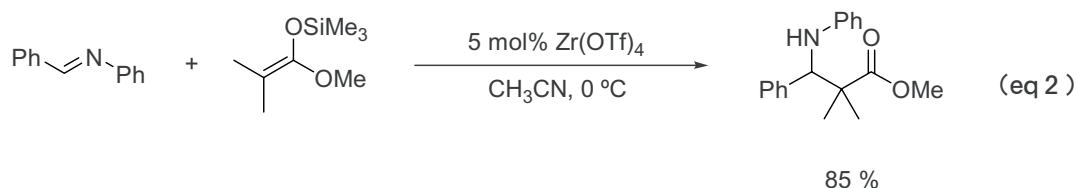
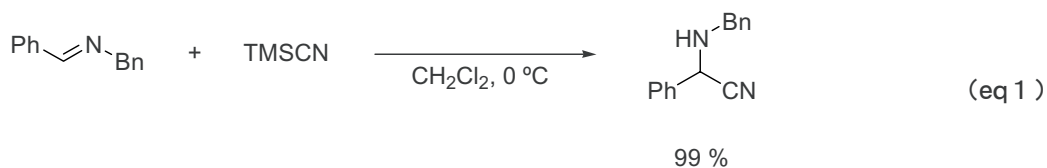
る。第一級アミンとの縮合反応によるイミン生成において、ケトンはアルデヒドよりも高い反応温度と、長い反応時間を要する (Scheme 1)。

また、イミン類はカルボニル化合物の窒素アナログであり、カルボニル化合物と同様に付加反応を受けやすい。そのため、イミンを用いたストレッカー型反応 (eq 1) や、Mannich 型反応 (eq 2) などが盛んに研究されている。

Scheme 1



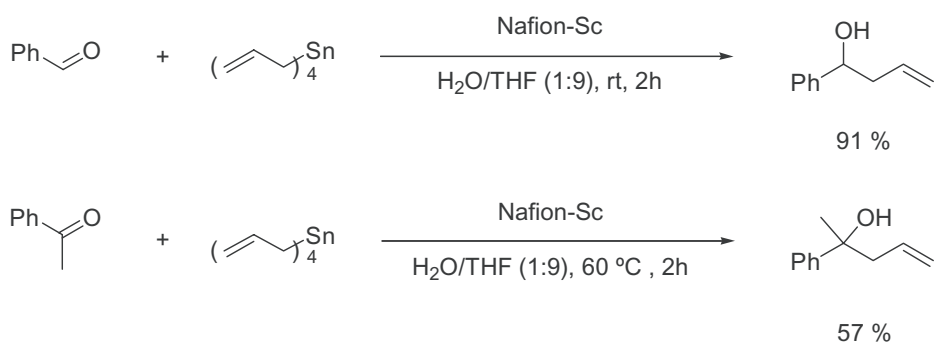
\* 弘前大学教育学部理科教育講座  
Department of Natural Science, Faculty of Education, Hirosaki University



求核反応に対するカルボニル化合物の反応性を直接比較できる例として、Kobayashiらによって報告され

たポリマー担持スカンジウム触媒によるアリル化反応を以下に示した (Scheme 2)。

Scheme 2



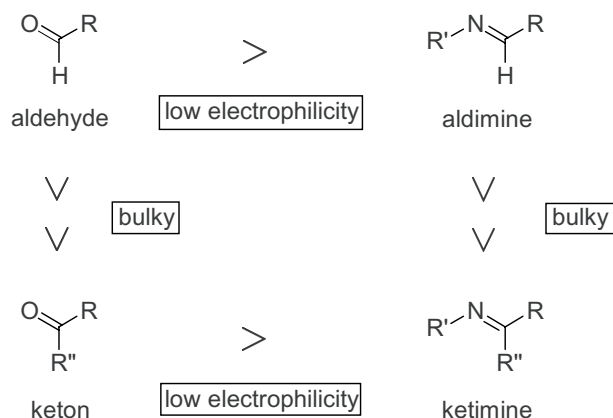
反応基質をそれぞれベンズアルデヒド、アセトフェノンとし、Tetraallyltin を求核剤として用いた場合、アルデヒドでは室温、高収率で反応が進行するが、ケトンの場合は、60°Cの加熱を必要とし、収率はアルデヒドよりも低い。この例から、ケトンの反応性がアルデヒドと比較して非常に低いことは明らかである。この反応性の差は、アルデヒド、ケトンから誘導されたアルジミンとケチミンの場合にも同様に当てはまると考えられる。

ケトンとアルデヒドの差は、求電子炭素を取り巻く立体的・電子的環境の2つの違いによるものである。立体的環境として、ケトンの求電子炭素原子にはアルキル基が置換しているために、水素原子が置換して

いるアルデヒドの求電子炭素に比べ周囲が高高くなっており、その嵩高さが求核攻撃を阻害している。また電子的環境として、置換しているアルキル基による誘起効果のために、求電子炭素原子上の電子密度の上昇が起こり、求電子性が低下すると考えられる。また、イミン類とカルボニル化合物との比較では、酸素原子と窒素原子の電気陰性度の差が大きく、電気陰性度の低い窒素原子に結合した求電子炭素を持つイミン類は、求核攻撃に対して不活性となる。

以上からアルデヒド、アルジミン、ケトン、ケチミンの相対的な反応性を、不等号を用いて以下に示した (Scheme 3)。囲み内はその原因を示す。

Scheme 3



以上述べたような理由のため、これまで求核反応に用いられた基質はアルジミンが圧倒的に多く、ケチミンを用いた例はほとんどない。そのため、電子的・立体的要因から反応性が低いケチミンを活性化し、有効な含窒素化合物の合成基質として用いる手法の開発は重要である。またケチミンを反応基質として用いる求核付加反応では、光学活性第四級炭素の構築も可能となり、非常に有用な反応であると考えられる。

2000年6月、ヒトゲノム・プロジェクトは、ヒトの全遺伝子の塩基配列解読を完了した。これからは、ポストゲノムの時代と言われ、ゲノムの解読によって得られた塩基配列の解明や、ゲノム創薬、オーダーメイド医療がその柱となっている。しかし、人体に影響を及ぼすのは遺伝子そのものではなく、遺伝子によって作られたタンパク質の作用によるものである。2002年のノーベル化学賞は、タンパク質等、生体高分子の同定、構造解析のための手法を開発した者が受賞した。このことから分かる通り、タンパク質の構造解析は、ポストゲノムの中でも最も重要な位置をしめている。さらに、これらの技術を応用し、非天然型人工タンパク質を合成することは、特定の分子を捕まえて分解する機能、細胞を制御する機能など、特別な機能を持った様々なタンパク質を合成することができるということである。

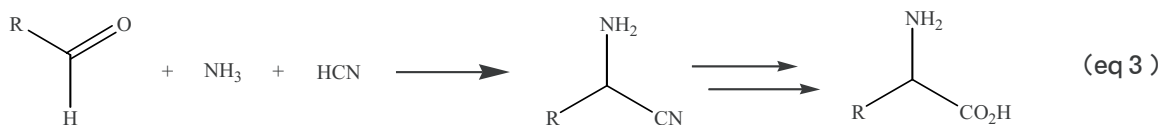
タンパク質は、アミノ酸が多重結合したもので、分子量数万という高分子である。しかし、天然型のアミノ酸は20種類しか存在せず、非天然型アミノ酸から非天然型人工タンパク質を合成すれば、天然型のアミノ酸から合成するよりも様々な機能を持ったタンパク質

を合成することが可能となる。以上のように、アミノ酸は生体内情報伝達やタンパク質の構成成分として重要であるばかりでなく、研究試薬、医療原料等、様々な分野に応用が期待されている。そのため、アミノ酸は、実験室スケールから工業的な製造に対応した多くの合成方法が開発されている。

アミノ酸合成の最初の例は、1850年に発表されたA. ストレッカーによるDL-アラニンの合成であり、もっとも代表的なアミノ酸合成として、そのコンセプトは現在に至る歴史のなかで連綿と受け継がれている。

ストレッカー合成とは、アルデヒドにアンモニアとシアン化水素を作用させ、生じた $\alpha$ -アミノニトリル中間体を加水分解によってアミノ酸に導く一連の合成方法である。

当初は猛毒で取り扱いにくいシアン化水素が用いられていたが、アミノ酸が科学や産業のなかで大きな役割を占める時代の到来によって、塩化アンモニウムとシアン化アルカリを用いるZelinsky-Standikoffの変法やシアン化アルカリと炭酸アンモニウムを作用させてヒダントインに導く方法などの改良が加えられ、安全で効率の良いプロセスとして、トン単位の工業的製造に用いられている。



これまでのストレッカー合成は、天然型・非天然型アミノ酸を問わず、アルデヒド由来のイミン（アルミジン）に対するシアノ基あるいはその等価体の求核付加に焦点が絞られてきた。一方、アルデヒドのかわりにケトンを基質に選ぶことによって、4級炭素を持ち、 $\alpha$ -位に二つの置換基をもつ $\alpha$ -置換アミノ酸を合成できる。しかしながら、ケトン由来のイミン（ケチミン）は立体的に嵩高く反応性に乏しいため、これまでストレッカー型反応に利用されたという報告例は少ない。

今回、我々は反応性の低いケチミンを基質に用いて、超高压条件を用いたアリル化反応を検討したので報告する。

### 基質合成

ベンゾフェノンとアニリンの反応は、ベンゼン中、Reflux させることによりスムーズに進行し、33%という収率で生成物を得られた。この基質は非常に結晶性がよく、ヘキサンによる再結晶によって粒状の黄色い結晶を簡単に生成することができた。



### 実験結果

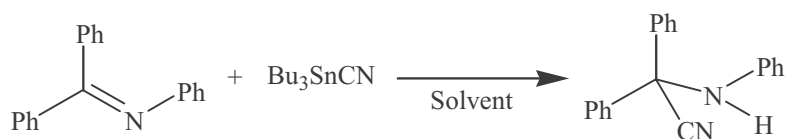
基質にはベンゾフェノンとアニリンから合成した *N*-1-フェニルベンジリデンアニリンを、求核剤としてトリブチルチンシアニド、トリメチルシリルシアニドをそれぞれ用いた。反応条件としては

1. 高压・室温・1日
2. 高压・室温・2日
3. 常圧・50°C・2日

この三条件で行った。常圧時の反応温度は、当初30°Cで試みたが、全く進行しなかったため50°Cとした。また、アルジミンの時と同様に、高压時の圧力は全て1.0 GPaとした。

まず、求核剤としてトリブチルチンシアニドを用いた反応について結果を示す。

表より、常圧2日では進行しなかった反応が、高压条件を用いることでルイス酸触媒を用いなくとも進行するということが分かった (Table 1)。高压は1日、2日の両反応で進行した。1日より2日の方が、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ では trace から42%、 $\text{CH}_3\text{CN}$ では46%から89%と収率の向上がみられた。また溶媒としては $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で trace、42%だったものが $\text{CH}_3\text{CN}$ では46%、89%となった。結果として、溶媒にアセトニトリルを用い、高压2日で行った反応 (Entry 4) においては、89%という高収率で進行した。

Table 1. Strecker-type reaction with  $\text{Bu}_3\text{SnCN}$ 

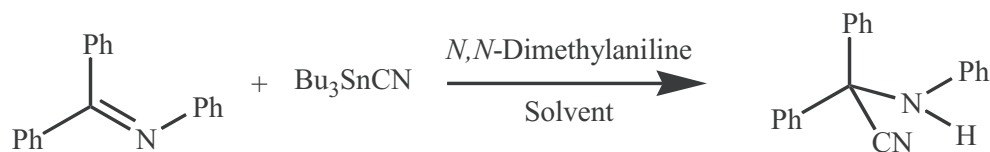
Entry	Solvent	Yield(%)	Time
1	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	trace	1 day
2	$\text{CH}_3\text{CN}$	46	"
3	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	42	2 days
4	$\text{CH}_3\text{CN}$	89	"
5*	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	trace	2 days
6*	$\text{CH}_3\text{CN}$	trace	"

\* normal pressure

次に、塩基を添加することにより反応の促進が報告されている例にならい、触媒として *N,N*-Dimethylaniline を 10 mol% 入れ反応を行った (Table 2)。

その結果、触媒なしではほとんど進行していなかった常圧での反応が、触媒を入れることによって 29% 収

率で進行するという結果が見られた (Entry 6)。逆に高圧においては、塩基を触媒として用いると収率がほとんど場合で低下し、trace となった。唯一反応が進行した  $\text{CH}_3\text{CN}$ 、2 日の条件においても、89% から 45% になり、収率が半減した。

Table 2. Strecker-type reaction with *N,N*-Dimethylaniline

Entry	Solvent	Yield(%)	Time
1	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	trace	1 day
2	$\text{CH}_3\text{CN}$	trace	"
3	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	trace	2 days
4	$\text{CH}_3\text{CN}$	45	"
5*	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	trace	2 days
6*	$\text{CH}_3\text{CN}$	29	"

\* normal pressure

同様に、触媒として、2,6-Dimethylaniline を10 mol% 入れ反応を行った (Table 3)。その結果、*N,N*-Dimethylaniline 添加の場合と同じ結果が得られた。ただ常圧で反応進行がみられた *N,N*-Dimethylaniline とは異なり、2,6-Dimethylaniline では反応が進行しなかった。また、高圧で反応が進行しなかった高圧、

CH<sub>3</sub>CN、1日の条件では、19%の収率が得られ、反応の進行が観察された。

以上の実験結果から、この反応系では塩基の添加による促進効果はみられず、むしろ触媒毒になっている可能性が示唆された。

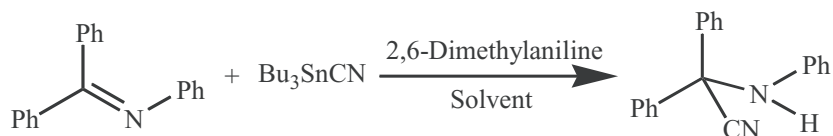


Table 3. Strecker-type reaction with 2,6-Dimethylaniline

Entry	Solvent	Yield(%)	Time
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	trace	1 day
2	CH <sub>3</sub> CN	19	"
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	trace	2 days
4	CH <sub>3</sub> CN	41	"
5*	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	trace	2 days
6*	CH <sub>3</sub> CN	trace	"

\* normal pressure

## まとめ

以上のように、ケチミンを用いたストレッカー型反応は、常圧下ではほとんど進行しなかったが、高圧条件を用いることによって高収率で進行した。今まで、電子的・立体的に非常に嵩高く、反応性に乏しいといわれていたケチミンだが、高圧条件下で反応を行うことにより、ルイス酸等の触媒を持ちなくとも容易に反応が進行するということが本研究から見出すことができた。

## 実験操作

### 1) 基質合成

#### (1) *N*-1-Phenylbenzyliden) aniline の合成について

50 mL 二口型フラスコにベンゾフェノン0.911 g (5 mmol)、アニリン 0.46 mL (5 mmol)、炭酸水素ナトリウム 2.1 g (25 mmol)、粉碎した MS 4A 3.5 g、無水ベンゼン 2.0 mL を入れ一晩還流した。放冷後 Celite を用いて濾過し濃縮した。この黄色い粒状の結晶を

*n*-ヘキサンで数回洗い、吸引濾過をした。結晶を風乾させた後、濾液を濃縮し同じ操作を繰り返した。得た結晶について<sup>1</sup>H-NMR を測定し、生成物の重さを考慮して収率を求めた。

ベンゾフェノン、炭酸水素ナトリウム市販のものをそのまま使用した。MS 4A は、使用前に活性化させたものを使用した。アニリンは水酸化カリウムで単蒸留したものを使用した。ベンゼンは使用前に蒸留したものを使用した。

### (2) 超高压条件下におけるストレッカー型反応

実験操作は全ての反応基質、求核剤について同様に行った。ここでは、*N*-1-フェニルベンジリデンアニリンとトリメチルシリルシアニドの反応について述べる。

ナシ型フラスコに *N*-1-フェニルベンジリデンアニリン 64.33 mg (0.25 mmol)、トリブチルチンシアニド 0.275 mmol、無水アセトニトリル 1.5 mL を入れよ

く混合する。その後、テフロンセルに混合液を移し空気の入らないように蓋をした。このセルを高圧装置に入れ、1.0 GPa の圧力を加えた。24時間の反応後圧力を解除し、セルを取り出した。反応混合溶液を25 mL のナス型フラスコに移し、飽和 NaHCO<sub>3</sub>水溶液を5 mL 加えて2時間攪拌し加水分解をした。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で三回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。次にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-Hexane:AcOEt = 20 : 1) により塩などを除いて生成物のみとした後、<sup>1</sup>H-NMR を測定し、重さを考慮して収率を求めた。テフロンセルは一つひとつ容積が異なるため、それぞれのセルについて容積を測定し理論収率を求めた。

トリメチルシニルアニド、飽和 NaHCO<sub>3</sub>水溶液、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、無水硫酸ナトリウム、シリカゲル60 (球状、中性) は市販のものをそのまま利用した。無水アセトニトリルは使用前に蒸留したものを使用した。

#### 参考文献

- 1) 松本 澄・井畑敏一 編、“超高压有機合成”、ナカニシヤ出版、1999
- 2) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 867-870.
- 3) S. Kobayashi, H. Ishitani, M. Ueno. *SYNLETT.*, **January 1997**, 115-116.
- 4) K. Matsumoto, J. C. Kim, N. Hayashi, G. Gerard. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 9167-9169.
- 5) Larry Yet. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, No.5, 875-877.
- 6) T. K. Chakraborty, G. V. Reddy, K. A. Hussain. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 7597-7600.
- 7) J. P. Leblance, H. W. Gibson. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 6295-6298
- 8) J. J. Byrne, M. Chavarot, P. Y. Chavant. Y. Vallee. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 873-876.
- 9) H. Ishitani, S. Komiyama, S. Kobayashi. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 3186-3188.

(2008.7.24受理)