

我々は、環状構造が堅固な不斉環境を構築できると期待し、新規光学活性環状ヒドロキサム酸(HA)配位子の合成と、それを用いた触媒反応の開発を行っており、 $\alpha$ -アミノ酸由来の光学活性二環式HA (Fig. 2)を短段階かつ簡便な方法で合成することに成功している<sup>9)</sup>。そこで当研究室では光学活性二環式HAを配位子として、触媒的不斉エポキシ化の反応検討を行った。その結果、まだ十分な収率とエナンチオ選択性は得られ

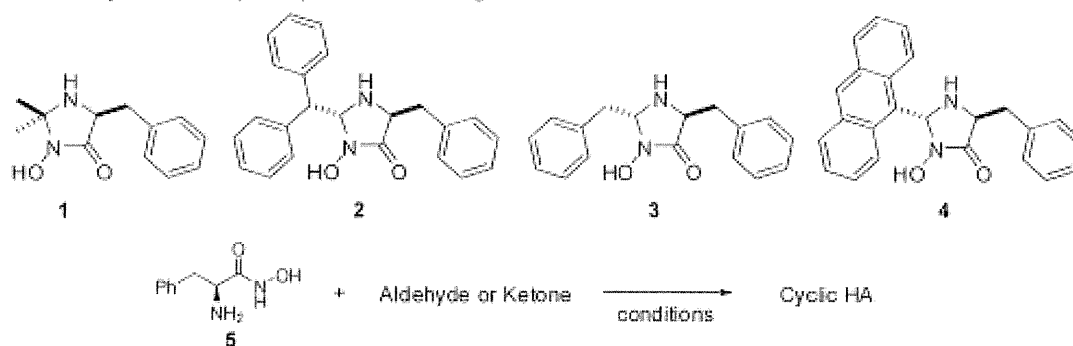
## 2. 結果と考察

今回新たにL-フェニルアラニンHA 5と様々なアルデヒドやケトンを用いてイミダ

ていないものの<sup>9)</sup>、イミダゾリジノン骨格の2位の置換基が大きな影響を及ぼしていることが示唆された。これらのことを踏まえ、より迅速に様々な環状HAを検討するために、新たにイミダゾリジノン骨格を有する単環式HAを配位子として検討することとした。本発表では、*N*-ヒドロキシイミダゾリジノンの合成に関する結果と、それを配位子とした*o*-プレニルフェノールの触媒的不斉エポキシ化の検討結果を報告する。

ゾリジノン骨格を有する単環式HAを合成した(Table 1)。

Table 1. Synthesis of Cyclic Hydroxamic Acid Ligands



Entry	Aldehyde or Ketone	Conditions	Cyclic HA	Yield (%)
1	Acetone	toluene, reflux, 5 h	<b>1</b>	96
2	Diphenylacetaldehyde	toluene, reflux, 24 h	<b>2</b>	N.D.
3	Diphenylacetaldehyde	DMSO, 4 Å MS, rt, 2 h → 50°C, 2 h	<b>2</b>	31 <sup>a</sup>
4	Phenylacetaldehyde	toluene, reflux, 24 h	<b>3</b>	N.D.
5	Phenylacetaldehyde	DMSO, 4 Å MS, rt, 24 h	<b>3</b>	56 <sup>a</sup>
6	9'-Anthracenecarbaldehyde	toluene, reflux, 24 h	<b>4</b>	N.D.
7	9'-Anthracenecarbaldehyde	DMSO, 4 Å MS, rt, 24 h	<b>4</b>	36 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Yield of *cis-trans* mixture.

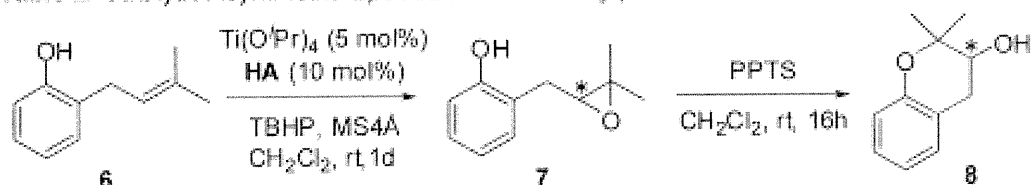
アセトンを用いて反応を行ったところ、収率良く目的の環状HA **1**を得ることができた (Entry 1)。そこで次にアルデヒドとの環化反応を検討した。まずジフェニルアセトアルデヒドを用いて同様の還流条件下で反応を行ったところ、目的の環状HA **2**は得られず、熱によるアルデヒドの分解などが起きてしまったと思われ、反応系は複雑となった (Entry 2)。そこで反応温度を下げた環化反応を行おうと考え、脱水剤として4Å MS

を添加した系で反応を行ったところ、*cis-trans*混合物として環状HA **2**を得ることに成功した (Entry 3)。NMR分析より、立体選択性はおおよそ1:4であった。フェニルアセトアルデヒド、アントラセンカルバルデヒドを用いた場合も、還流条件下では望む環状HAは得られなかったが、同様に4Å MSを用いた系でそれぞれ合成することができた (Entries 4-7)。立体選択性はそれぞれおおよそ1:3、1:2であった。

続いて、合成した環状HA配位子を用いて *o*-プレニルフェノール **6** のエポキシ化、環化の検討を行った (Table 2)。Entry 1ではHA配位子1を用いて反応検討を行ったところ、

収率20%、7%eeという結果となり、*o*-プレニルフェノール **9** が51%回収された。またEntry 2では配位としてHA **3** の *cis-trans* 混合物を用いて行い、22%、15%eeという結果が得られた。

**Table 2.** Catalytic Asymmetric Epoxidation of *o*-Prenylphenol **9**



Entry	HA	8		Recovery of <b>6</b> (%)
		Yield <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)	
1	<b>1</b>	20	7	51
2	<b>3</b> <sup>a</sup>	22	15	45

<sup>a</sup> *cis-trans* mixture. <sup>b</sup> Yields for 2 steps. <sup>c</sup> Ratio determined by chiral HPLC analysis.

今後、*cis*体、*trans*体をそれぞれ単離し、

である。

それらを用いてより詳細に検討を行う予定

**【参考文献】**

- 1) X. Xu, F. S. de Guzman, J. B. Gloer, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6700.
- 2) Y. Nozawa, K. Yamamoto, M. Ito, N. Sakai, K. Mizoue, F. Mizobe, K. Hanada, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 635.
- 3) 井上、二宮、金、市田、林、星野、本田、

第 50 回 TEAC 講演要旨集、p. 25 (2006).

4) 井上、宮田、松本、林、星野、本田、第 52 回 TEAC 講演要旨集、p. 147 (2008).

5) 星野、小柳、本田、井上、第 52 回 TEAC 講演要旨集、p. 144 (2008).

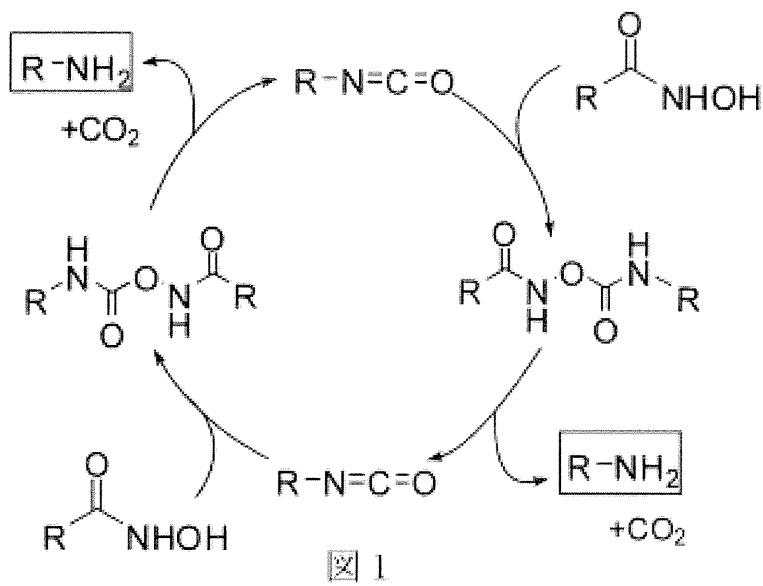
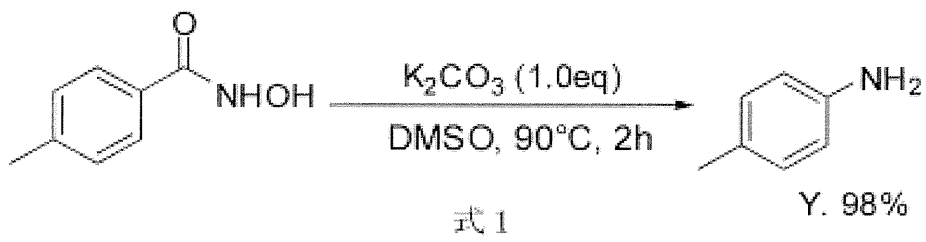
6) 星野、小柳津、本田、井上、第 37 回複

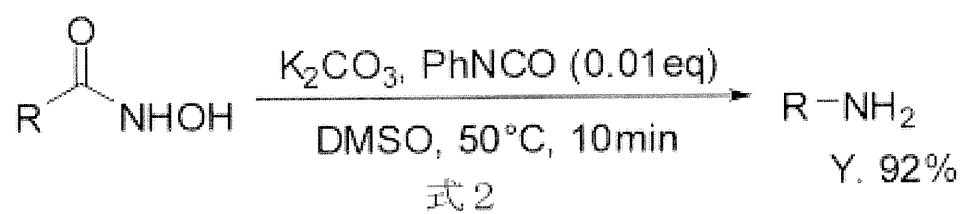
素環化学討論会講演要旨集、p. 295 (2007).

## 触媒量の活性化剤を用いた室温付近でのヒドロキサム酸の転位反応によるアミン合成

含窒素有機化合物は優れた生理活性を有するものが多く、医薬品開発において重要な役割を果たしている化合物である。最近、当研究室では安価に合成可能なヒドロキサム酸を使って、塩基のみで転位反応をさせ、アミン化合物を高収率で得ることに成功した(式1)。種々の反応結果から、我々はこの反応がイソシアナートを中間体とする連鎖型転位反応という作業仮説を立てるに至った(図1)。そこでこの作業仮説に基づいて、より汎用性の高いアミン合成法への開発を目指すこととした。

本研究では、反応系中に触媒量の活性化剤を加えることでイソシアナートの生成を促し、発生したイソシアナートによって転位反応が速やかに進むと期待し、50℃以下での室温付近における転位反応の検討を行った。活性化剤としてはイソシアナート(イソシアン酸フェニル)、無水酢酸など、比較的入手容易なものを使用した。その結果50℃、10分間の反応で目的のアミンを高収率で得ることに成功した(式2)。さらに、汎用性のある反応溶媒の検討や、室温付近での反応性、反応時間の検討を行ったので報告する。

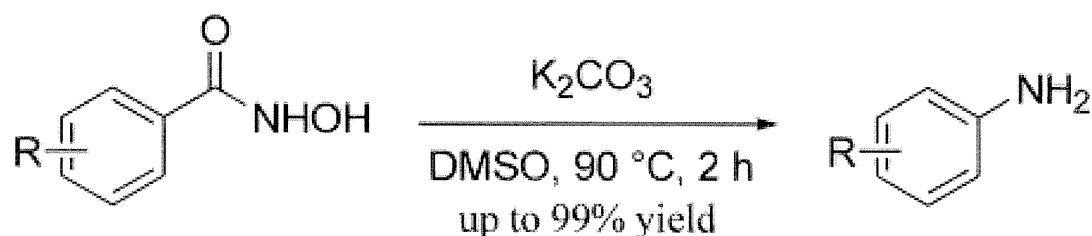




### 塩基のみを用いるヒドロキサム酸の転位反応によるアミン合成

Lossen転位はHofmann転位やCurtius転位、Schmidt転位と同様に、カルボン酸から一炭素減少したアミン化合物を得る合成法としてよく知られている。しかし、Hofmann転位やCurtius転位に比べると、全合成などにおける応用例は活発でなく、文献情報が少な

いのが現状である。最近我々は、ヒドロキサム酸（RCONHOH）を用いた炭素-窒素結合形成反応の研究において、偶然、塩基のみで転位反応が進行し、一炭素減炭したアミンが高収率で得られてくる反応を見出した<sup>1)</sup>。



この反応はヒドロキサム酸の事前活性化（*O*-アシル化）、あるいは新たな活性化剤を必要としないことが大きな特徴である。芳香族化合物だけでなく、脂肪族化合物に対しても適用可能で、汎用性が高いアミン合

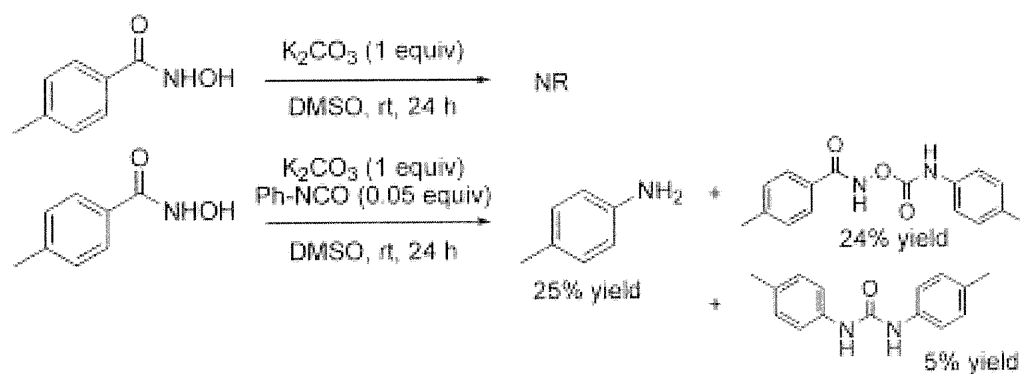
成法の可能性が秘められている。そこで、本研究では反応機構に関する検討を含め、より低温下での転位反応を行うための検討を行ったので報告する。

2, 3. 反応温度を室温まで低下させて反応



を行ったところ、反応時間 1 日では反応の進行は認められなかった。そこで触媒量の活性化剤としてフェニルイソシアナートを添加したところ、反応が進行し、対応するアニリンが得られるとともに、反応中間体

と考えられる *o*-カルバモイルヒドロキサム酸も得られてきた。この様に低温でも触媒量の活性化剤の添加により反応が進行することが確かめられた。



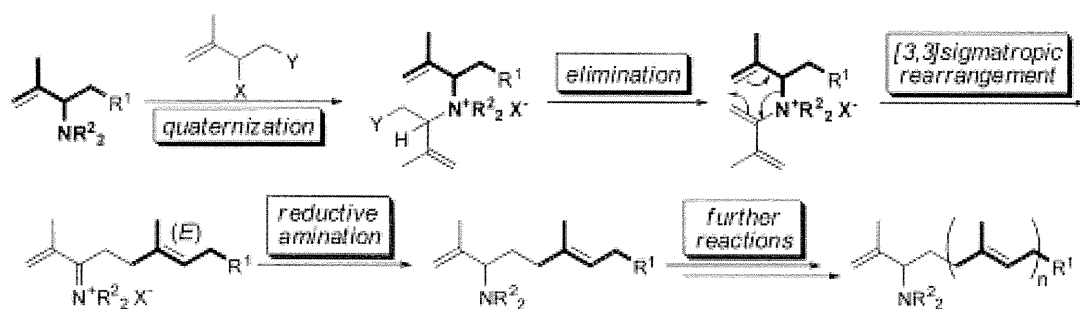
1) Y. Hoshino, M. Okuno, E. Kawamura, 2281.

K. Honda, S. Inoue, *Chem. Commun.* 2009.

タンデム型[3,3]シグマトロピー転位/求核付加反応を用いた炭素鎖伸長反応

当研究室では、エンアンモニウム塩の[3,3]シグマトロピー転位反応を用いて立体選択的に官能基化されたイソブレン部位を構築する反応の検討を行っている。この反応は転位後に生成する二重結合がE選択的であり、テルペン骨格を立体選択的に構築できる<sup>1)</sup>。本研究ではこの反応を用いて、テル

ペン化合物のイソブレン単位を連続的に構築することを目的とする。すなわち、四級アリルアンモニウム塩からエンアンモニウム塩を発生させ、[3,3]シグマトロピー転位反応を進行させ、生じたイミニウム塩の1,2-還元によりイソブレン単位の伸長したアミンを合成し、更にこの操作を繰り返せば望むイソブレン化合物を合成できると考えられる (Scheme 1)。

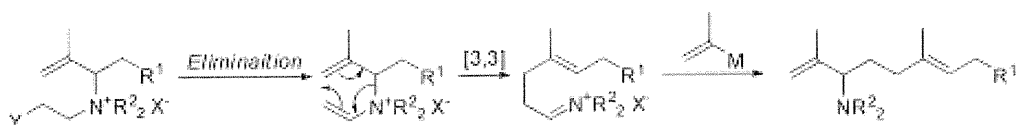


Scheme 1

そこで、このような連続反応を達成するため、Scheme 1に示した5炭素を一挙に伸長する一段階法、またもう1つの方法として転位

により2炭素伸長した後、3炭素を付加反応により導入する二段階法 (Scheme 2)の2通りの方法を考えた。それぞれ転位反応に続

く1,2-還元及びイミニウム塩のアルキル化 に関して基礎的な検討を行った。



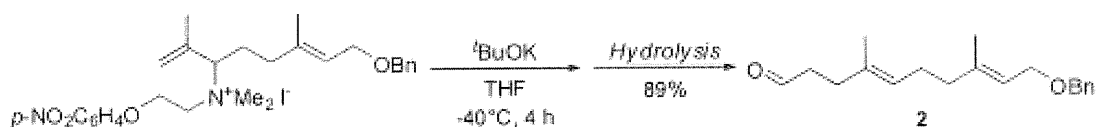
Scheme 2

【結果及び考察】

1. 転位後に連続する還元または付加反応の検討

すでに、*p*-ニトロフェノキシ基を脱離基として用いた系に塩基を作用させることで

[3,3]転位反応が進行し、アルデヒド2が高収率で高選択的に得られることを見出している (Scheme 3)。



Scheme 3

更に、系中に還元剤を共存させると、中間体のイミニウム塩に対しヒドリドが付加し良好な収率でアミン3が得られたが、アルコール4も副生した。そこで、転位反応と還元反応を低温で行ったところアルコール4

の量が減ることがわかり、-5°C以下ではアミン3のみを得ることができた。イミニウム塩の有用な還元剤として知られるシアノホウ素化ホウ素ナトリウムを用いると、低収率であった (Table 1)。

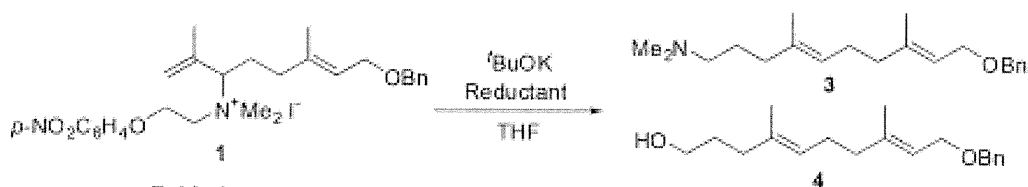


Table 1

Entry	Reductant (eq)	Conditions	Yield (%)	
			3	4
1	NaBH <sub>4</sub> (5.0)	-40°C → rt, 24 h	67	5
2	NaBH <sub>4</sub> (5.0)	-40°C → 0°C, 24 h	48	trace
3	NaBH <sub>4</sub> (5.0)	-40°C → -5°C, 24 h	51	—
4	NaBH <sub>4</sub> (5.0)	-40°C → -20°C, 24 h	47	—
5	NaCNBH <sub>4</sub> (2.0)	-40°C → -5°C, 24 h	19	7

また、脱離基にアセチルオキシ基を導入して転位反応を行った。この場合も高い収率で反応が進行した。

2段階法による炭素鎖伸長反応を行うため、転位後に種々の求核付加反応を行った。様々なシリル系求核試薬、Grignard試薬を

用いて反応を行ったが、望むべき付加反応が進行せず、アルデヒド2が得られた (Scheme 4)。



系中にアルコキシドが存在しているため、イミニウム塩にアルコキシドが付加して

β-アセタールになっていることが原因であると考えられ、最終的に酸で処理すること

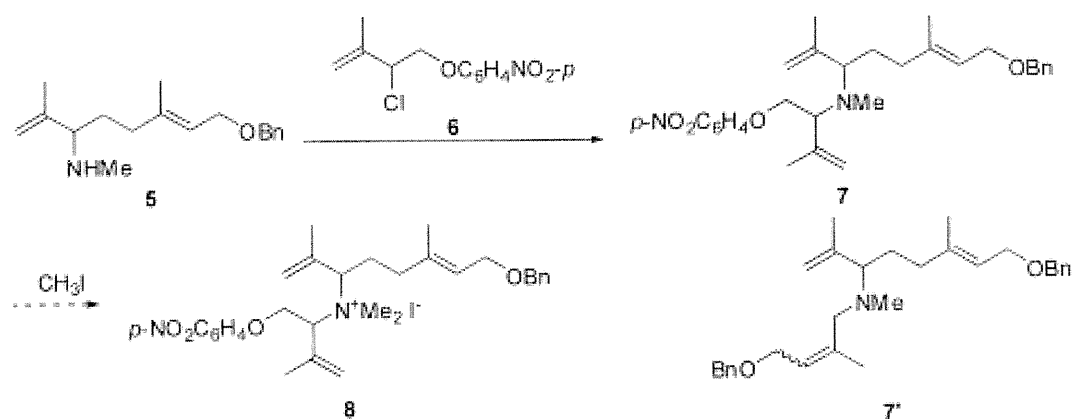
で分解しアルデヒドになったと考えられる。また塩基性でのイミニウム塩に対する付加反応はあまり知られていないため、今後詳

細に反応条件をつめ、求核反応性について検討を行う予定である。

## 2. イソプレン骨格の1段階伸長法の検討

転位反応の検討を行うため対応する四級アンモニウム塩8の合成を行った。四級化反応に直接三級アミンと5炭素ハロゲン化合物6との反応を試みたが複雑な混合物が得られた。生成物には目的の化合物8を含んで

も多く得られた。この反応性を検討するため次の反応を行った。すなわち二級アミン5と6の反応を行い三級アミン7の合成検討を行った。主生成物は7' となり、現在S<sub>2</sub>2反応を主反応とする反応条件を検討中である。その後メチル化によりアンモニウム塩8とし、転位反応性を検討する (Scheme 7)。

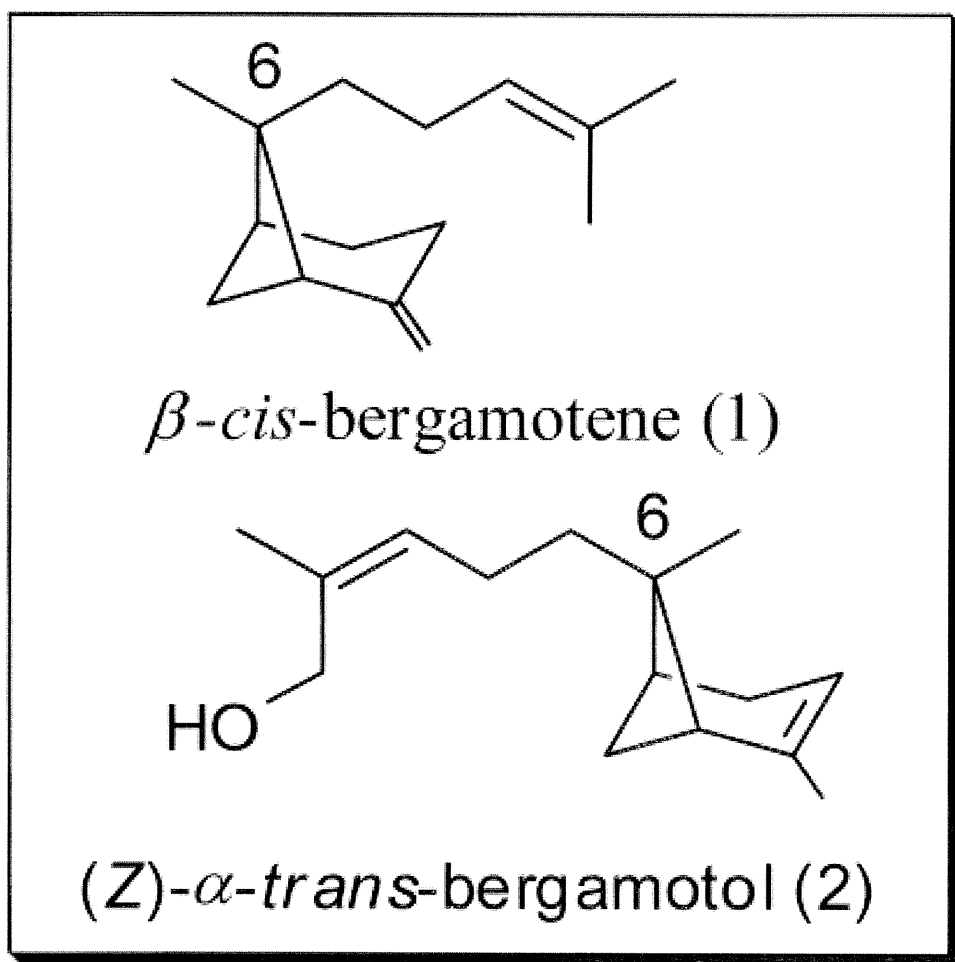


Scheme 6

1) K. Honda, H. Yasui, S. Inoue, *Syn/le*

*tt.* 2003, 2380.

【参考文献】



【緒言】ベルガモテン1およびその誘導体2は、化粧品香料等として重要な化合物である。これらの化合物の特徴は、基本骨格に

ビシクロ[3.1.1]ヘプタン環を有し、6位において*cis*と*trans*配置の立体異性体が存在することから、これらの化合物を効率的か

つ立体選択的に構築することは非常に重要である。そこで、この骨格構築に短段階かつ効率的である分子内[2+2]光環化付加反応について検討した。

当研究室では、ジエンの末端に電子求引基を持つトリエンエステル化合物の光照射によって、位置選択的に二重結合がクロス配向で反応が進行し、ビシクロ[3.1.1]ヘプタン環を構築できることを見出した。またエステルを還元することによって得られるアルコール体からはパラレル配向で反応が進行しビシクロ[3.2.0]ヘプタン環を有する環化物が得られることをすでに報告した。

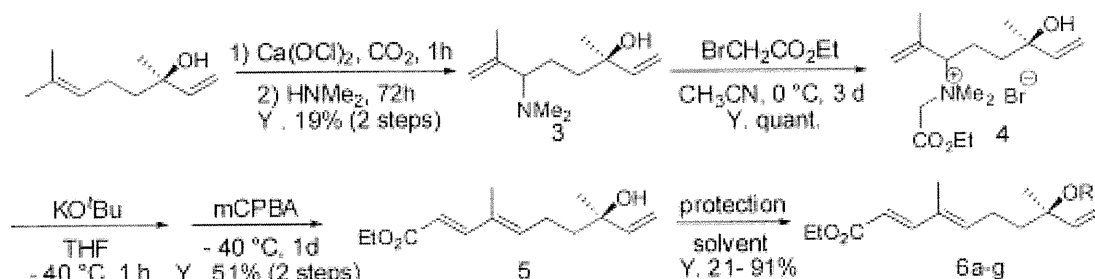
”

本研究では、ビシクロ[3.1.1]ヘプタン環

構築に際し、過去に検討したエステル基を有するトリエン基質において、三級アルコール部位に保護基を導入した化合物に光照射を行い、光反応性および立体選択性を与える影響について検討を行った。

【結果及び考察】光反応の前駆体であるトリエンエステル5は入手容易なりナロールを出発物質とし、エン型クロル化、アミン化、四級化を経て塩4へと導き、塩基による窒素イリドの[2,3]シグマトロピー転位反応による炭素鎖伸長を経由して合成した。

その後、三級アルコール部位にアセタールおよびエステル保護基を有するトリエン化合物6a-gへと誘導した (Scheme 1)



Scheme 1

得られたトリエン化合物6a-gに対して光源として高圧水銀灯(366nm)を用い光環化付

加反応の検討を行った (Scheme 2)。

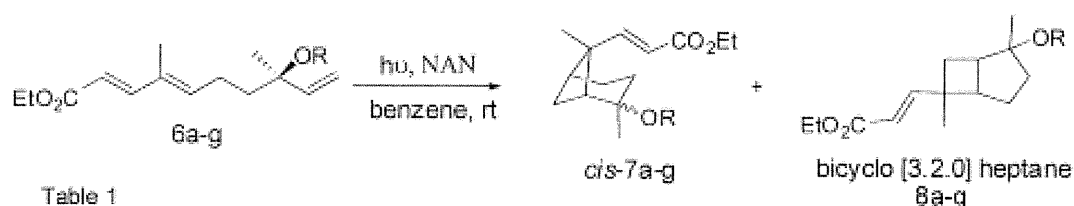


Table 1

entry	R	time (h)	bicyclo [3.1.1] heptane product	yield	7a-g / 8a-g <sup>a)</sup>
1	THP	2	7a	70	65 : 35
2	H	2	7b	61	68 : 32 <sup>b)</sup>
3	Ac	3	7c	79	80 : 20
4	Bz	2	7d	80	83 : 17
5	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO	8	7e	40	78 : 22
6	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO	6	7f	37	91 : 9
7	3,5-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CO	3	7g	74	92 : 8 <sup>b)</sup>

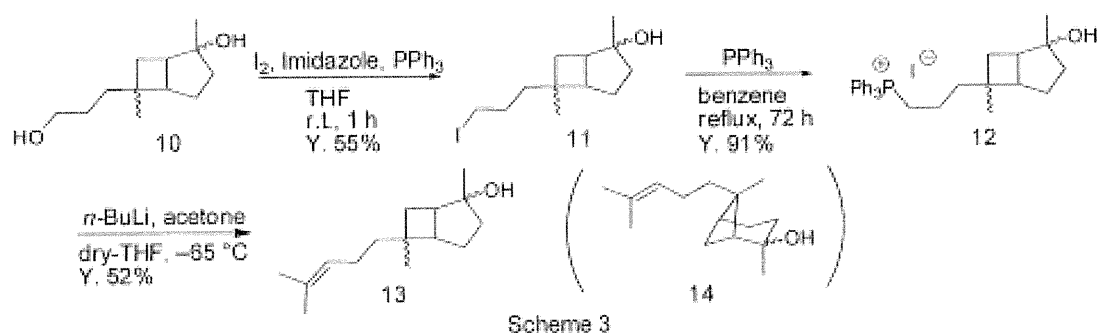
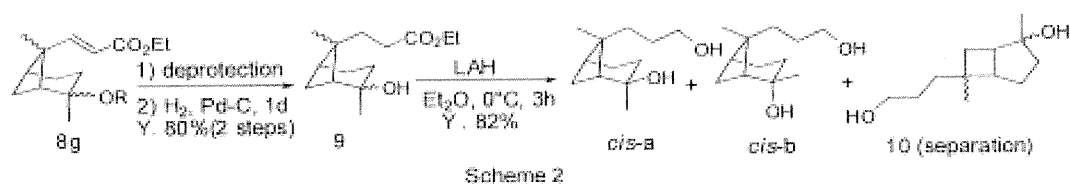
a) The ratio of 7a-g / 8a-g was determined by <sup>1</sup>H-NMR analysis. b) Isolated ratio.

その結果、3,5-ジニトロベンゾエートで保護した場合に最も選択性が向上した。さらに、本光反応では *trans* 7a-g は全く生成せず、minor 成分はビスシクロ [3.2.0] ヘプタン化合物であった。そこで、本光反応で得られたビスシクロ [3.1.1] ヘプタン環を有する化合物は *cis* 体しか生成していないこと

を以下の方法で確認した。得られた環化物を接触水素化、LAH還元によりそれぞれを単離し (Scheme 2)、続いて *trans* 体とされていた成分のアルコール部位のヨウ素化を経て Wittig 反応を行ったところ (Scheme 3)、ビスシクロ [3.1.1] ヘプタン誘導体 14 ではなく、ビスシクロ [3.2.0] ヘプタン誘導体 13 であ



ることがNMR等で確認出来た。



【謝辞】本研究を行うにあたり、トランス型ビシクロ[3.1.1]ヘプタン誘導体14のスペクトルデータを提供して頂いた塩野香料(株) 遠藤普克様にお礼申し上げます。

【参考文献】1) 本田 清、河合 学、佐藤 健一郎、井上誠一 第43回有機合成化学協会関東支部(山梨シンポジウム)講演要旨集p. 81 (2002)

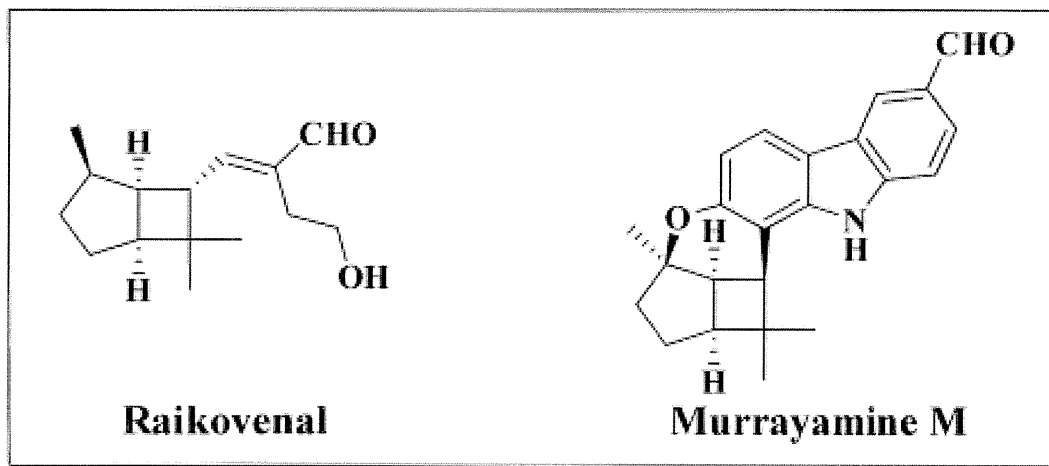
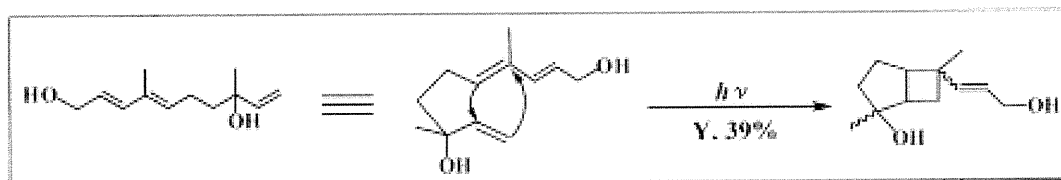


Figure 1

【緒言】天然には、ピシクロ[3.2.0]ヘプタン環骨格を有する天然物が多く存在する(Figure 1)。Raikovenalは海洋繊毛虫類である*Euplotes raikovi*から単離されたセスキテルペン化合物であり、*Litonotus lamell*細胞に対して強い毒性を示すことで知られている。またMurrayamine Mはゲッキツ類の植物である*Murraya euchrestifolia*から

単離された天然アルカロイド化合物であり、血小板凝集阻害作用を有することで知られている。これら天然物中のピシクロ[3.2.0]ヘプタン環は歪みの大きい4員環を有しているため、一般的な有機合成反応で構築することが困難である。そこで当研究室では電子供与基を有するトリエン化合物に光照射を行った場合、パラレル配向での環化反

反応が進行し、位置選択的にビシクロ[3.2.0]ヘプタン環を構築することを見出している (Scheme 1)。しかしながら、収率と立体選択性に問題を残す。

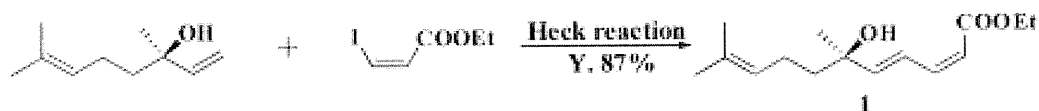


Scheme 1

そこで、本研究は光反応中間体を安定化させる構造の基質を合成し、収率及び立体選択性を向上させることを目的とした。

本研究で使用する光反応の基質は、出発物質に (*R*)-Linalool を用いて、アルケニルハライドとの Heck 反応により合成した。高収率でトリエン化合物 **1** が得られた (Scheme 2)。

#### 【結果及び考察】



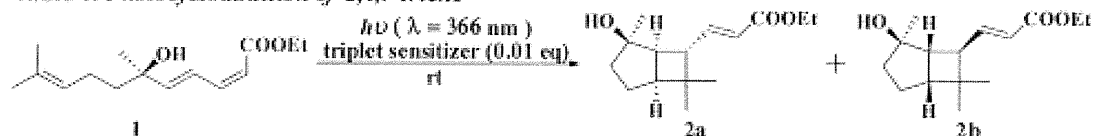
Scheme 2

得られたトリエン化合物 **1** に対して、高圧水銀灯を用い、光反応の検討を行った (Table 1)。

結果として、ベンゼン溶媒を用いた場合、最大収率 81% で目的物のビシクロ[3.2.0]

ヘプタン環を有する化合物を得た。また無極性溶媒を用いた場合、環化物 **2a** を優先的に得た。

Table 1. Photocycloaddition of 2,4,9-triene

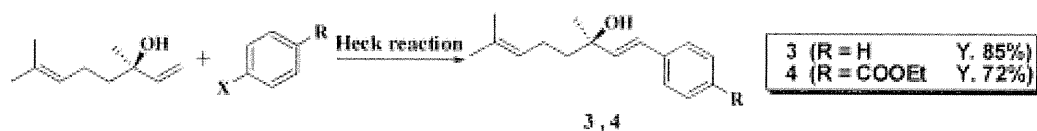


entry	triplet sensitizer	solvent	time [h]	yield [%]	2a : 2b
1	benzophenone	hexane	3	73	2.5 : 1
2	benzophenone	benzene	4	81	1.8 : 1
3	NAN	benzene	1.5	72	1.8 : 1
4	benzophenone	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	4	57	1 : 1

次に (*l*)-Linalool とヨードベンゼンもしくは  $p$ -プロモ安息香酸エチルを Heck 反応により、アリール基によって修飾された光反応

の基質 3 と 4 をいずれの場合も高収率で合成

した (Scheme 3)。



Scheme 3

得られた化合物 3 および 4 に対して、高圧水

2)。

銀灯を用い、光反応の検討を行った (Table