

アザチタナサイクルの生成を基盤とする  $\alpha$ -  
分岐アミン類の立体選択的合成

(研究課題番号 16550102)

平成16年度～平成17年度 文部科学省  
科学研究費補助金基盤研究(C) 研究成果報告書

平成18年3月

研究代表者

岡本 専太郎

(神奈川大学・工学部・応用化学科)

## は し が き

### 研究組織

研究代表者：岡本専太郎（神奈川大学・工学部・応用化学科）

### 交付決定額（配分額）

（金額単位：

千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成16年度	2, 3 0 0	0	2, 3 0 0
平成17年度	1, 4 0 0	0	1, 4 0 0
総計	3, 7 0 0	0	3, 7 0 0

## 研究発表

### (1) 学会誌等 (原著論文)

- 1) Wataru Uchikawa, Chikashi Matsuno, and Sentaro Okamoto,  
“Formation of azatitanacyclopentanes from ene-imines and a  
 $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4/2i\text{-PrMgX}$  reagent and their synthetic reactions”,  
*Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 9037-9040.
- 2) Toshio Aida, Norikatsu Kuboki, Kenji Kato, Wataru Uchikawa,  
Chikashi Matsuno and Sentaro Okamoto,  
“Use of  $\text{CaH}_2$  as a reductive hydride source: Reduction of ketones  
and imines with  $\text{CaH}_2/\text{ZnX}_2$  in the presence of a Lewis acid”,  
*Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 1667-1669.
- 3) Mutsumi Ohkubo, Wataru Uchikawa, Hitomi Matsushita, Aiko  
Nakano, Takayuki Shirato and Sentaro Okamoto,  
”Stereoselective construction of 3a-methylhydrindanes starting from  
2,7-enynol derivatives based on Ti(II)-mediated cyclization and  
Ru-catalyzed ring-closing metathesis”,  
*Tetrahedron Letters*, **2006**, in press.

(2) 口頭発表

- 1) 大久保睦美, 松下瞳, 岡本専太郎, 「分子内アリルチタン化反応を用いるステロイド C,D 環部の立体選択的構築」, 日本化学会第 86 春季年会講演予稿集 [1J1-29] (千葉, 2006-3).
- 2) 相田俊夫, 久保木哲功, 加藤健司, 内川渉, 松野千加士, 岡本専太郎, 「 $\text{CaH}_2$  の還元ヒドリドとしての利用:  $\text{CaH}_2/\text{ZnX}_2/\text{Lewis}$  酸によるケトンとイミンの還元」, 日本化学会第 85 春季年会講演予稿集 [1B3-34] (横浜, 2005-3).
- 3) 大久保睦美, 上河原亜希, 横山貴宣, 松野千加士, 岡本専太郎, 「アレニルチタン化合物と電子不足アルケンとの共役付加反応とその立体化学」, 日本化学会第 85 春季年会講演予稿集 [2PC-208] (横浜, 2005-3) .
- 4) 内川渉, 岡本専太郎, 佐藤史衛, 「エン-イミンの分子内 Ti(II) 環化による 2,3-縮環ピロリジンの[2+2+1]型合成法」, 日本化学会第 84 春季年会講演予稿集, 1F1-18, 2004 年 3 月 (神戸).
- 5) 才野直子, 中野愛子, 白戸貴之, 岡本専太郎, 佐藤史衛, 「2,7-エンイノール誘導体の Ti(II)-環化による 3a-アルキルヒドロインダンの立体選択的合成」, 日本化学会第 84 春季年会講演予稿集, 1K2-44, 2004 年 3 月 (神戸) .
- 6) 岡本専太郎, 「ビタミン  $\text{D}_3$  誘導体の戦略的合成法の開発」, 横浜リエゾンポート 2004, 2004 年 7 月 (横浜)

(3) 出版物

該当無し

(4) 特許出願

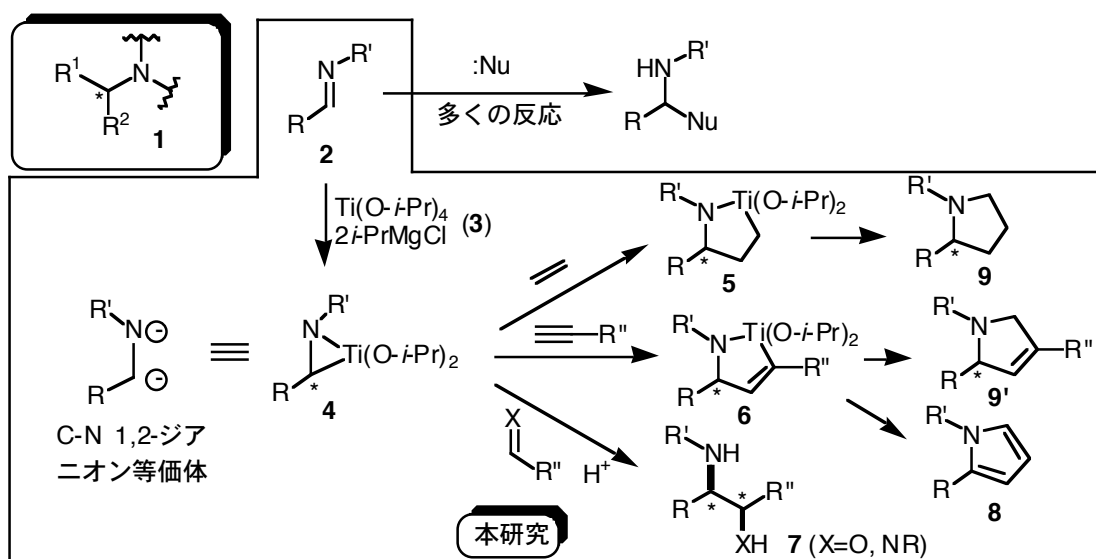
Sato, F.; Okamoto, S. **Preparation of trans-1,2-diarylethanediamines.**  
Jpn. Kokai Tokkyo Koho (2002), 11 pp. JP 2002338531 A2  
20021127.

## 1. 研究の背景・特徴

### 1-1. 背景

$\alpha$ -分岐アミノ構造 (1) は、多くの天然物や医薬品などの生理活性化合物の構成部分であり、またその多くは光学活性体である。従って、これらの立体選択的な合成手法の開発は有意義である。さて、イミン (2) などの C=N 結合化合物への求核付加反応は、 $\alpha$ -分岐アミノ構造を構築する有効な合成法の一つであり、特にその不斉反応が近年盛んに研究されている。この場合、イミノ化合物は親電子剤である。一方、最近、筆者らは2価チタンと等価に働く反応剤  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4/2i\text{-PrMgX}$  (3) を開発し、<sup>1)</sup> この反応剤がイミン (2) と反応してアザチタナシクロプロパン (4) を高収率で生成することを見出している。<sup>2)</sup>

- 
- 1) Fumie Sato, Hirokazu Urabe, Sentaro Okamoto, "Bicyclization of dienes, enynes, and diyne with Ti(II) reagent. New developments towards asymmetric synthesis.", *Pure Appl. Chem.*, **1999**, 71, 1511-1519. 佐藤史衛, 占部弘和, 岡本専太郎, "2価チタン錯体を用いる合成反応", 有機合成化学協会誌, **1998**, 56, 424-432. Fumie Sato, Hirokazu Urabe, Sentaro Okamoto, "Synthetic Reactions Mediated by a  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4 / 2 i\text{-PrMgX}$  Reagent", *SYNLETT*, **2000**, 753. Fumie Sato, Hirokazu Urabe, Sentaro Okamoto, "Synthesis of Organotitanium Complexes from Alkenes and Alkynes, and their Synthetic Applications", *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 2835-2886. Fumie Sato, Sentaro Okamoto, "Divalent Titanium Complex  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4 / 2 i\text{-PrMgX}$  as an Efficient and Practical Reagent for Fine Chemical Synthesis", *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2001**, 343, 759-784. 岡本専太郎, "アレニ軸不斉に基づく光学活性アレニルチタン化合物の合成と求電子剤との反応の立体化学", 有機合成化学協会誌, **2001**, 59, 1204-1211
- 2) Kohki Fukuhara, Sentaro Okamoto, Fumie Sato, "Asymmetric Synthesis of Allyl- and  $\alpha$ -Allenylamines from Chiral Imines and Alkynes via  $(\eta^2\text{-Imine})\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_2$  Complexes", *Organic Letters*, **2003**, 5, 2145-2149.



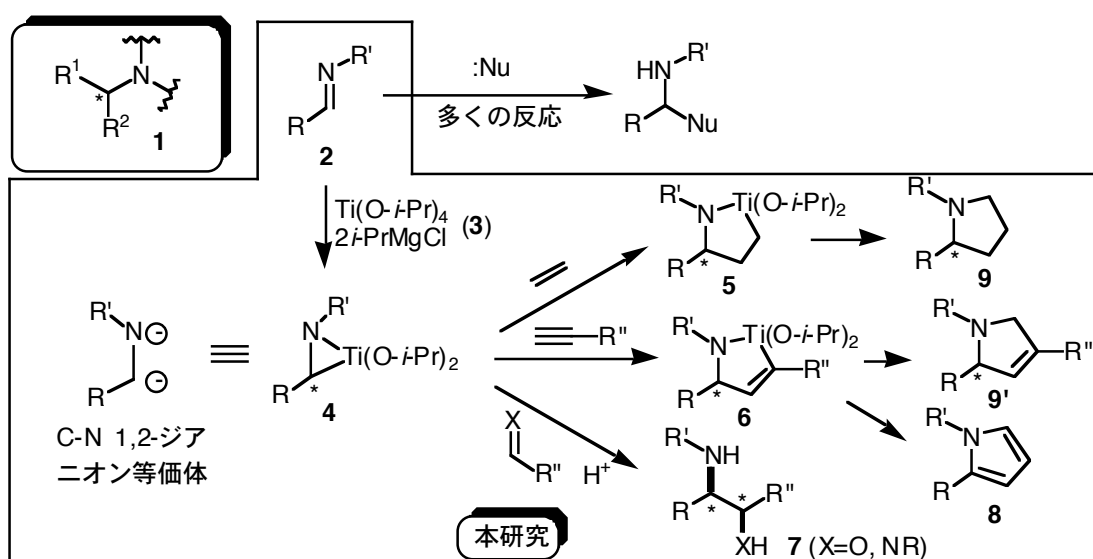
4 は、その歪んだ構造から高い反応性が期待され、実際、幾つかの親電子剤と効率良く反応することを見いだしている。すなわち、4 はイミンを求核剤として働かせている点で興味深く、従来にない形式の結合生成を経る新しい  $\alpha$ -分岐アミノ構造 (1) の構築法を提供できることになる。

## 1-2. 研究の特色・意義・位置付け

通常、親電子剤であるイミノ化合物を逆に求核種として利用できる点で特色ある活性種である。チタン錯体 **4** は、これまでにアザメタラプロパンとして知られる Zr などと比べ、アニオン源としてはるかに高い反応性があり、また、その発生は容易かつ安価であり、学術面のみならず実用面でも特色を有する。また、低原子価チタン反応剤  $[\text{Ti(O-}i\text{-Pr)}_4/2 i\text{-PrMgCl}]$  (**3**) は、遷移金属試薬としては異例に安価かつ無毒性であり大量合成を含む実用化可能な反応系を提供できることも実践的意味でのメリットである。以上は、 $\alpha$ -分岐アミン類合成の新手法を提供し、合成化学分野での新機軸を切り開くものであるとともに、医薬分野への貢献も期待できると考えられる。

## 2. 研究の目的

そこで、本研究では、「アザチタナサイクルの生成を基盤とする  $\alpha$ -分岐アミン類の立体選択的合成」を行う事を目的として、(i) アザチタナシクロプロパン **4** および **4** とアルキン、アルケンとの反応で生成するアザチタナシクロペンテン **5**, アザチタナシクロペンテン **6** の親電子剤との反応の検討, (ii) キラルイミン ( $R'$ : キラル) を基質とする不斉合成による光学活性  $\alpha$ -分岐アミン類の合成, (iii) **4** とアルデヒドや別のイミンとの反応による不斉交差カップリングによる光学活性 1,2-アミノアルコール, 1,2-ジアミン **7** の合成, (iv) **4**, **5**, **6** の反応性を利用するピロール **8**, ピロリジン **9** の one-pot 合成法の開発を行う。





### 3. 研究成果の概要

本研究では、当初の目的に従って、( $\eta^2$ -イミン)チタン錯体の発生とこれを基盤とする $\alpha$ -分岐アミン類の効率よい合成法開発として、

4-1. アザチタナシクロペンタンの生成と新電子剤との反応による pyrrolidine の one-pot 合成法開発

4-2. アザチタナシクロプロパンとプロパルギル化合物との反応による 2-置換 pyrrole および 3-pyrroline の合成法開発

4-3. イミンの還元的カップリングによる 1,2-ジアミンの合成法開発

について検討し、 $\alpha$ -分岐構造を含むピロリジン類の立体選択的な合成法を開発した。また、その途上で 2-置換ピロール類のアルデヒド、アミンからの one-pot 合成法を開発した。さらに、( $\eta^2$ -イミン)チタン錯体を経由する簡便な 1,2-ジアミンの dl 選択的な合成法を確立した。

さらに、2価チタンを発生する  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4/2i\text{-PrMgX}$  反応剤の問題点を解決する目的で検討したところ、 $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4/\text{TMSCl/Mg}$  反応剤が新しい低原子価チタン反応剤となる事を見いだした。

加えて、これら反応検討に関連して、 $\text{CaH}_2/\text{ZnX}_2/\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  反応剤を見だし、反応性が低い  $\text{CaH}_2$  を初めて有機化合物の直接的な還元剤として利用する事に成功した。

4-4.  $\text{CaH}_2/\text{ZnX}_2/\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  反応剤の開発とイミンの還元による  $\alpha$ -分岐アミンの合成法

2価のチタン反応剤を用いるヘテロ環状化合物の合成法として検討し

た, 直鎖の不飽和化合物の環化反応が効率よく進行することを見いだした。

この反応は, 主にステロイド C, D 環部の立体選択的な構築法の開発へ展開した。

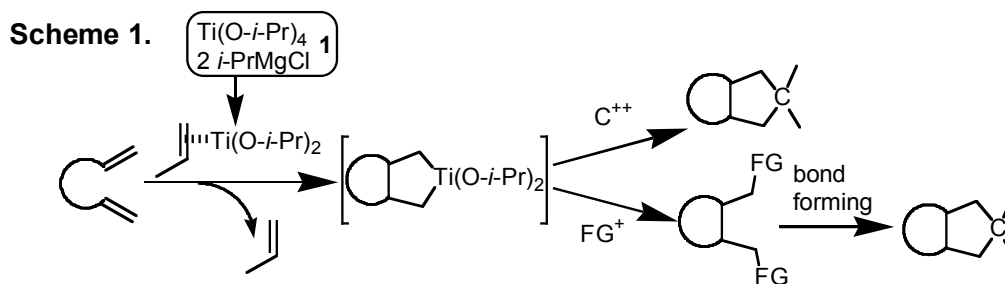
#### 4-5. Ti(II)-環化法による炭素およびヘテロビシクロ骨格の構築法

以下, 次章にその詳細を述べる。

## 4. 研究成果の内容

### 4-1. アザチタナシクロペンタンの生成と新電子剤との反応による pyrrolidine の one-pot 合成法開発 (発表論文1)

双環状構造は天然物中に多く見られる構造であり、さらに多環状の化合物を合成する上での基本部分構造である。それゆえ、双環状化合物の効率的合成法の開発は大変有用であり、有機合成上の基本的な課題の一つである。その中において、鎖状化合物からの合成は、基質の調製が比較的容易である反面、多数の結合生成が必要で多段階になりがちである。また、立体制御についても環状化合物を基質にする場合に比べて難しいことが多い。さて近年、金属反応剤や金属触媒を用いる新しい形式の反応は、有機合成において欠かせないほどの重要な位置を占めるようになった。それは同時に全く新しい合成戦略を提供することになる。これらの反応は、孤立アルケンやアルキンのような従来の古典的なイオン反応の基質とならない官能基間での結合生成を可能にしてきた。この種の反応の1つとして、当研究室では、Ti(II)反応剤  $[\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4 / 2 \text{ } i\text{-PrMgCl}]$  (**1**)<sup>1</sup> を開発し、それを用いた種々の分子内環化反応を見出している。すなわち、4価のチタンアルコキシドが2当量の Grignard 反応剤によって還元され、2価のチタンとなり、これが不飽和結合間の新たな結合生成を媒介する反応で、反応系中で有機チタン化合物を生成する当量反応である。本研究では Ti(II)反



応剤の高度な利用を可能なする反応設計を基盤に、多環状化合物合成の基本となる双環状化合物の簡便構築法の開発を目的とした。すなわち、Ti(II) 反応剤とビス不飽和化合物から生成する有機チタン化合物に、形式上のジカチオン求電子剤を反応させ一段階で、あるいは、後に有効に利用できる官能基を導入し、さらにこの官能基を利用して、環化する二段階で双環状化合物を合成する手法を開発した。

これまでに、アルキン-イミン化合物が Ti(II)反応剤と反応し、系中でアザチタナシクロペンテンが生成し、これに CO や CO<sub>2</sub> が反応し、ピロールやピロリドン化合物を与えることが見出されている。<sup>3</sup> そこで、アルケン-イミンと Ti(II)反応剤との反応を検討することとした。もし、この反応が進行すれば対応するアザチタナシクロペンテンを生成し、これと CO や CO<sub>2</sub> との反応で含窒素双環性化合物が得られることになる。この反応の検討を行なうに当り、エン-イミンと Ti(II)反応剤との反応が良好な収率で進行するか、環化に伴い生成するジアステレオ選択性と、生成するアザチタナシクロペンタンと形式的ジカチオンとなる一炭素親電子剤との反応について検討を行った。まず、環化反応が良好に進行するかどうか検討を行った。基質として、エン-イミン **2a** を用いて Ti(II)反応剤との反応を行った。エン-イミンの乾燥エーテル溶液に Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> (1.5 equiv.)を加え、-40 °Cにした後、*i*-PrMgCl (3.0 equiv.)のエーテル溶液を加え 3 時間攪拌した。その結果、環化反応が進行し、目的とするアミン化合物 **3a** を 98%で得た(Scheme 2) 。そこで、反応のクエンチに水ではなく重水を

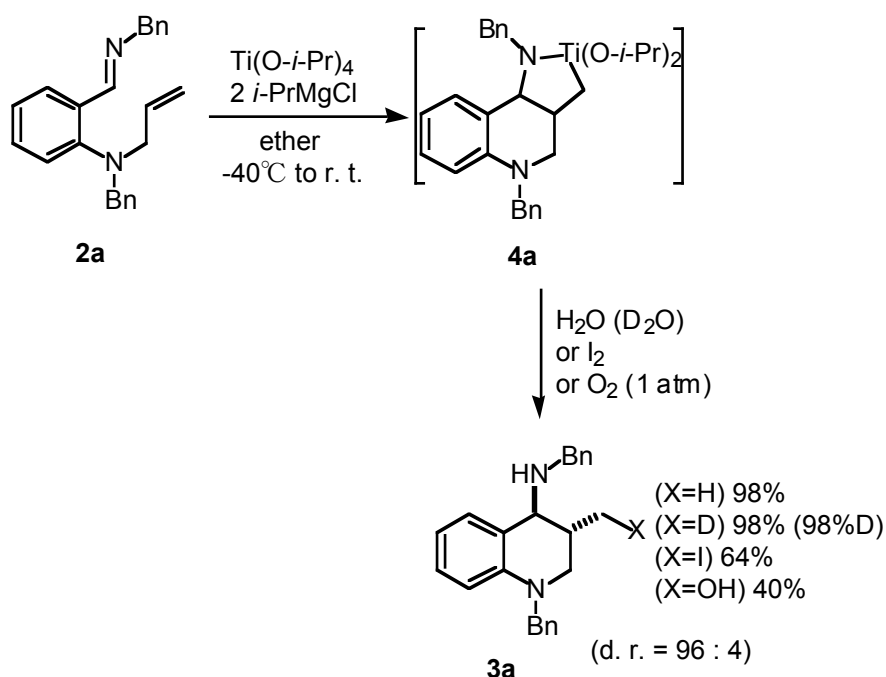
---

3) For the reactions of imines with ( $\eta^2$ -alkyne)Ti(O-*i*-Pr)<sub>2</sub> complexes, see: Gao, Y.; Harada, K.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5913. Gao, Y.; Shirai, M.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7787. Gao, Y.; Shirai, M.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6849.

用いたところ、重水素化されたアミン化合物が得られた(98%D)。

また、ヨウ素を作用させればヨウ素化体を 64%で、酸素ではアルコール体を 40%で得た。このことから系中で、アザチタナシクロペンタン **4a** が生成していることがわかった。

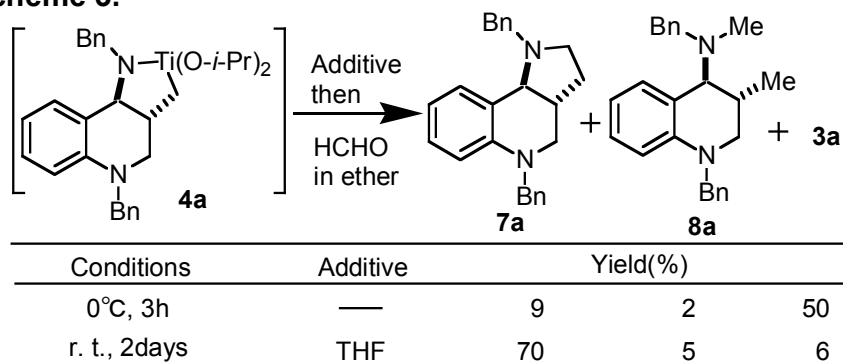
**Scheme 2.**



続いて、ここでの目的である含窒素双環状化合物の合成についてまず、CO や CO<sub>2</sub> を用いて検討を行った。しかし、期待した反応は進行せず、加水分解生成物 **3a** が主生成物として得られた。さらに、一炭素ユニットと思われる ClCO<sub>2</sub>Et、O=C(imidazolyl)<sub>2</sub> についても行ったが同様な結果に終わった。そこで、一段階での五員環構築は難しいと考え、ホルムアルデヒドによってヒドロキシメチル基を導入した後、環化することを考えた。すなわち、アザチタナシクロペンタン **4a** にホルムアルデヒドのエーテル溶液を加え、0℃まで昇温をし、水を加えて後処理をした。その結果、驚いた

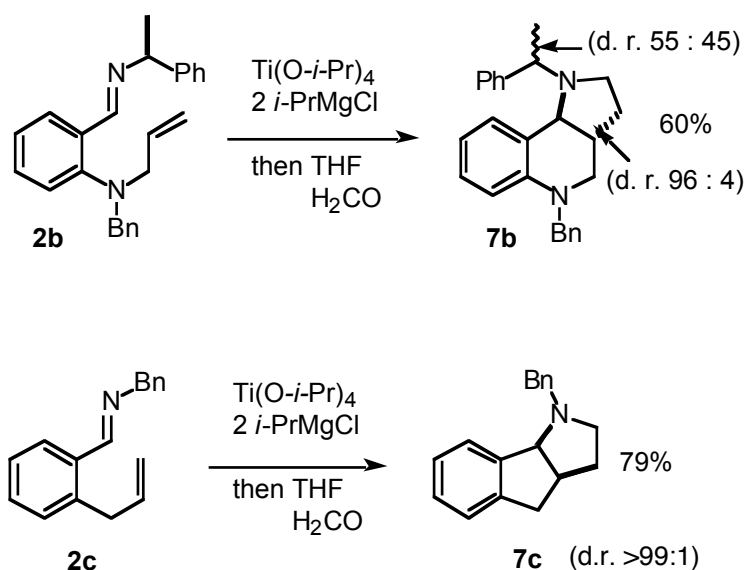
ことに、ヒドロキシメチル化体は得られずに、プロトン化体 **3a** (50%) の生成とともに一挙に環化した pyrrolidine 化合物 **7a**(9%)が得られた。また、副生成物として *N*-メチル化体 **8a**(2%)が得られた。そこで、**7a** の収率向上へ向けた条件検討を行なった。Ti に対して配位性のある THF を、ホルムアルデヒドを加える前に添加したところ、**7a** への選択性が向上し、単離収率 70%で得られた(Scheme 3)。

**Scheme 3.**



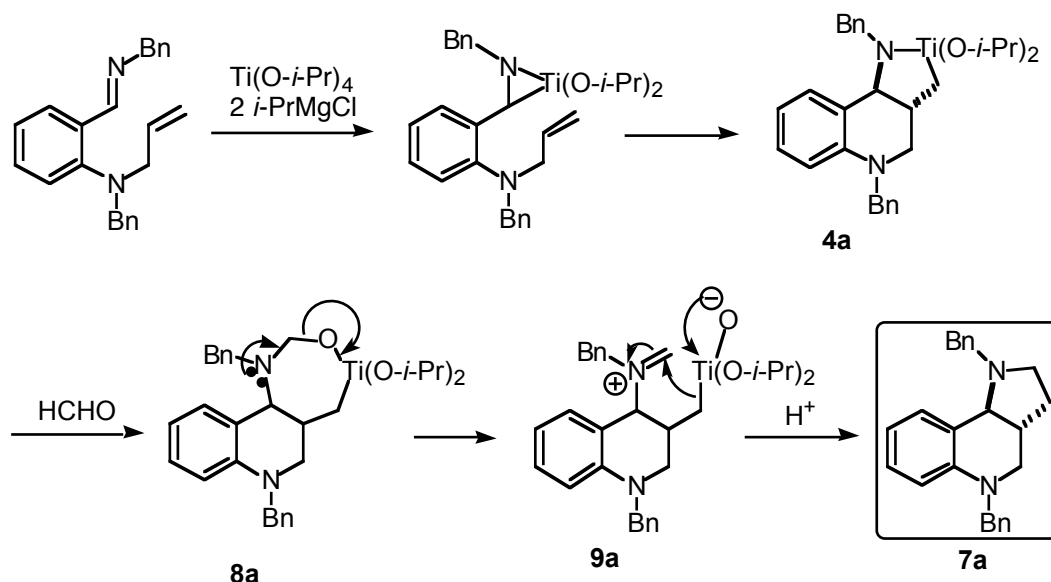
この条件で他の基質を用いて実験を行なった。イミンの窒素上がより嵩高くなったもの **2b** や、炭素 5 員環のエン-イミン基質 **2c** より良好な収率で pyrrolidine 化合物 **7b**, **7c** が得られた(Scheme 4)。

**Scheme 4.**



以上の実験結果を考察して、反応機構は以下の様な機構であると考えている(Scheme 5)。pyrrolidine 化合物 **7a** の生成は、アザチタナシクロペンタン **4a** とホルムアルデヒドから生成する 7 員環中間体 **8a** がイミニウム塩中間体 **9a** に異性化し、Ti-C 結合が直接イミニウム結合に攻撃することによって得られると考えられる。また、THF を添加して **7a** の選択性が向上した理由については、THF 酸素の孤立電子対が **9a** の Ti に配位していることで Ti 上の電子密度が増加し、結果的に Ti-C 結合の求核性が向上して、反応速度が相対的に加速したためと考えている(Scheme 5)。

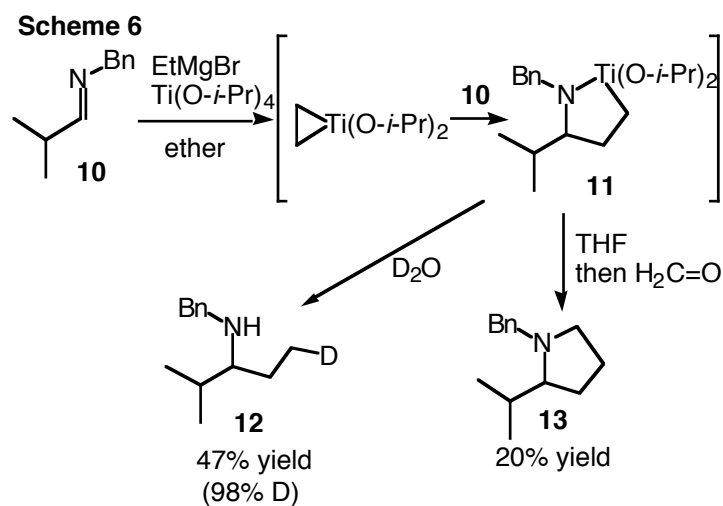
**Scheme 5.**



さらに、Scheme 6 に示すように、Ti(O-i-Pr)<sub>4</sub> とアルキル Grignard 反応剤より発生する titanacyclopropane<sup>4</sup> がイミン **10** と反応し、この重水による加水分解を行って対応する azatitanacyclopentane **11** を生成するこ

4) Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevskii, D. A.; Pri-tytskaya, T. S. *Zh. Org. Khim.* **1989**, 25, 2244. Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevskii, D. A.; Savchenko, A. I.; Pri-tytskaya, T. S. *Zh. Org. Khim.* **1991**, 27, 294. Kulinkovich, O. G.; Sorokin, V. L.; Kel'in, A. V. *Zh. Org. Khim.* **1993**, 29, 66. Kulinkovich, O. G.; Savchenko, A. I.; Sviridov, S. V.; Vasilevskii, D. A. *Mendeleev Commun.* **1993**, 230. Masalov, N.; Feng, W.; Cha, J. K. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2365 and references cited therein.

とを明らかにした上で、この **11** に THF 中でホルムアルデヒド反応させたところ、低収率では有るが対応する pyrrolidine **13** が one-pot で得られることを明らかにした。



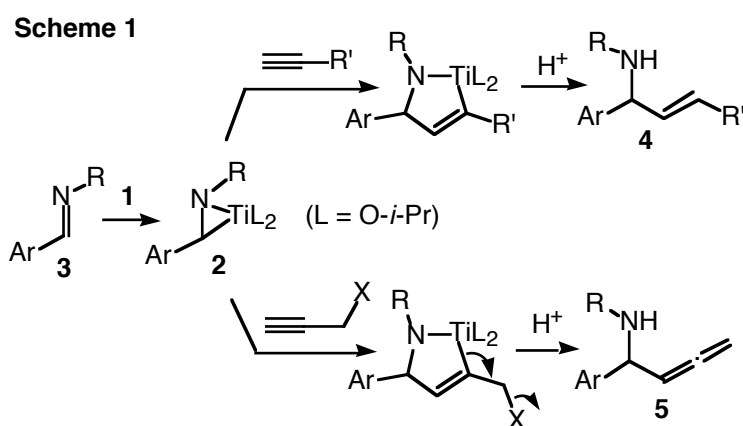
以上述べてきたように、エンーイミン化合物に対し  $\text{Ti(II)}$  反応剤を反応させると、高いジアステレオ選択性で環化反応が良好に進行することが明らかとなった。さらに、反応系中で発生しているアザチタナシクロペンタン **4** は、ホルムアルデヒドと反応し、一挙に双環性 pyrrolidine 化合物 **7** が得られることを明らかにした。



## 4-2. アザチタナシクロプロパンとプロパルギル化合物との反応による 2-置換 pyrrole および 3-pyrroline の合成法開発 (論文投稿中)

置換 pyrrole, pyrrolidine, pyrroline は、天然物や医薬品など生物活性化合物の合成上重要な化合物群である。それゆえ、多くの合成法が開発されてきたが、近年、短段階で選択性や効率に優れた金属反応剤を用いる合成アプローチが注目されている。<sup>5</sup>

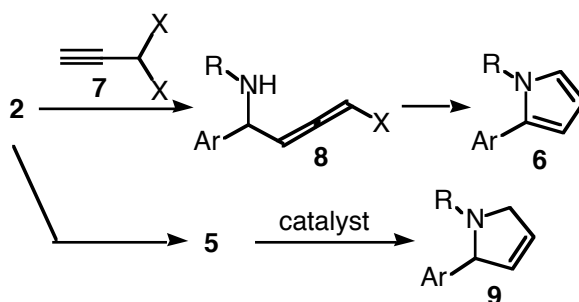
これまでに、筆者らは、イミン **3** と 2 価チタン反応剤  $[\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4/2i\text{-PrMgCl}]$  (**1**) より生成する azatitanacyclopropane **2** が、1-alkyne と反応し、加水分解するとアリルアミン **4** を、また、プロパルギルアルコール誘導体を反応させると  $\alpha$ -アレニルアミン **5** が生成することを見いだしている (Scheme 1)。<sup>2</sup>



5) For recent examples, see: Gorin, D. J.; Davis, N. R.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11260. Kamijo, S.; Kanazawa, C.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9260. Dhawan, R.; Arndtsen, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 468. Siriwardana, A. I.; Kathriarachchi, K. K. A. D. S.; Nakamura, I.; Gridnev, I. D.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13898. Dhawan, R.; Arndtsen, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 468. Ramanathan, B.; Keith, A. J.; Armstrong, D.; Odom, A. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2957. Gabriele, B.; Salerno, G.; Fazio, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7853. Nishibayashi, Y.; Yoshikawa, M.; Inada, Y.; Milton, M. D.; Hidai, M.; Uemura, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2681. Wang, Y.; Zhu, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 745.

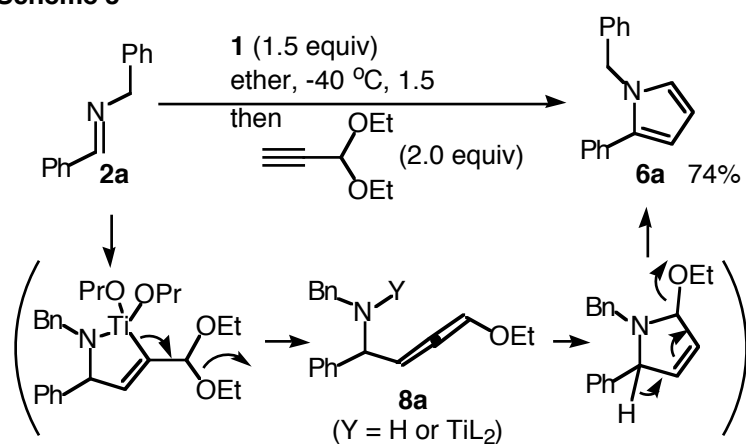
これらの結果を元に，Scheme 2 に示すように我々は，azatitanacyclopropane **2** に対して2つの脱離基を持つプロパルギル化合物 **7** を反応させる事でアレニルアミン **8** が得られ，この環化・脱離を行えば，短段階で pyrrole **6** を合成できると考えた。さらに，pyrroline **9** は， $\alpha$ -アレニルアミンの触媒的環化反応によって導けることが知られているが，この環化反応のより実用的な触媒を探索する事によって pyrroline **9** の効果的な供給が可能になると考えた。

Scheme 2



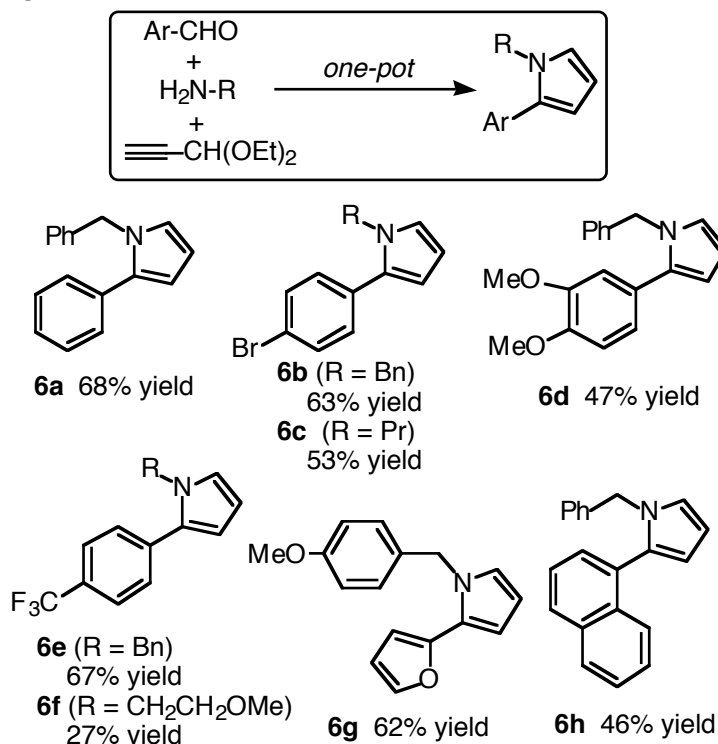
まず，アレニルアミン **8** を経由する pyrrole **9** の合成を検討した。すなわち，イミン **2a** (1 equiv)に2価チタン反応剤 **1** (1.5 equiv)を-40 °Cで1.5時間反応させ対応する azatitanacyclopropane を発生させた。これへ **7** として 3,3-diethoxypropyne (2.0 equiv)を加えた後，室温に昇温し，通常の後処理を行ったところ，予定していた **8** は全く得られなかったが，目的の pyrrole **6** が直接得られた(Scheme 3)。これは，生成した **8** が不安定で，反応中あるいは後処理中に環化し，さらにエトキシ基の脱離が容易に進行したものである。

**Scheme 3**



このように、イミン **2** から pyrrole **6** が一段階で合成できる事が明らかになった。イミン **2** は対応するアルデヒドと一級アミンより容易に調整できる。そこで、アルデヒドとイミンとを混合し、脱水条件下で濃縮したフラスコで、直接 Scheme 3 の反応を行う one-pot 合成法を検討した。その結果、対応するアリールアルデヒドと一級アミンおよび 3,3-diethoxypropane の 3 成分より、one-pot で種々の pyrrole **6** が得られる事が明らかになった。Figure 1 にこの one-pot 合成法による種々の pyrrole **6** の合成収率を示す。

Figure 1



このように、入手容易な3つの成分から種々の pyrrole 6 が合成的に満足できる収率で合成できた。2-アリールピロールは、pentabromopseudilin などの天然物<sup>6</sup>や COX-2 阻害剤などの医薬品<sup>7</sup>に見られる構造であり、また、有機電子材料分野<sup>8</sup>でも有用な化合物であり、本合成法は有用であると考えている。

次に、3-pyrroline の合成法として有用な  $\alpha$ -アレニルアミンの分子内環化反応について検討した。 $\alpha$ -アレニルアミン、特にその光学活性体の合

- 
- 6) For reviews see: Gilchrist, T. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2849-2866. Jones, R. A., Ed. *Pyrroles, Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Wiley: New York, 1990; Vol. 48. *Pyrroles, Part II*; Jones, R. A., Ed.; Wiley: New York, 1992.
- 7) Thompson, R. B. *FASEB J.* **2001**, *15*, 1671. Muchowski, J. M. *Adv. Med. Chem.* **1992**, *1*, 109. Cozzi, P.; Mongelli, N. *Curr. Pharm. Des.* **1998**, *4*, 181. Fürstner, A.; Szillat, H.; Gabor, B.; Mynott, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8305. Chavatte, P.; Yous, S.; Marot, C.; Baurin, N.; Lesieur, D. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3223 and references therein.
- 8) Skotheim, T. A.; Elsenbaumer, R. L.; Reynolds, J. R., Eds. *Handbook of Conducting Polymers*, 2nd ed.; Marcel Dekker: New York, 1998.

成には従来多段会を要したが、我々はすでに N 上の置換基に不斉炭素を有するアルドイミンから生成する azatitanacyclopropane とプロパルギル化合物との反応で光学活性な  $\alpha$ -アレニルアミン **5** が選択的に得られる事を見いだしている。一方、**5** の触媒的環化反応は、Pd, Ru, Au, Hg, Ag 錯体を用いる方法が報告されているが、<sup>9</sup> コストおよび毒性の面で改善の余地がある。そこで、まず、ラセミ体  $\alpha$ -アレニルアミン類を用いて、他の金属化合物の触媒活性を調査した (Table 1)。

Table 1 から分かるように、Cu(OTf)<sub>2</sub> [OTf = OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>], CuCl<sub>2</sub>, CuI などの銅塩が触媒として有効である事が明らかとなった。

実際にこれらの触媒を用いて、光学活性な  $\alpha$ -アレニルアミン **5f**<sup>2</sup> の環化異性化を行ったところ、その diastereomer ratio は変化せず、反応中のラセミ化 (この場合エピメリ化) は進行しない事を明らかにした (Scheme 5)。

---

9) Prasad, J. S.; Liebeskind, L. S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4257. Kimura, M.; Fugami, K.; Tanaka, S.; Tamaru, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6377. Davis, I. W.; Scopes, D. I.; Gallagher. *Synlett* **1993**, 85. Karstens, W. F. J.; Rutjes, F. P. J. T.; Hiemstra, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 35, 6257. Ohno, H.; Toda, A.; Miwa, Y.; Taga, T.; Osawa, E.; Yamaoka, Y.; Fujii, N.; Ibuka, T. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2992. Dieter, R. K.; Yu, H. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3855. Kang, S.-K.; Kim, K.-J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 511. Karstens, W. F. J.; Klomp, D.; Rutjes, F. P. J. T.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5123. Ma, S.; Yu, F.; Gao, W. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5943. Dieter, R. K.; Chen, N.; Yu, H.; Nice, L. E.; Gore, K. V. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2109. Kinsman, R.; Lathbury, D.; Vernon, P.; Gallagher, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 243. Davis, I. W.; Gallagher, T.; Lamont, R. B.; Scopes, I. C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 335. Amombo, M. O.; Hausherr, A.; Reissig, H.-U. *Synlett* **1999**, 1871. Fox, D. N. A.; Lathbury, D.; Mahon, M. F.; Molly, K. C.; Gallagher, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1073. Morita, N.; Krause, N. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4121.

Scheme 5

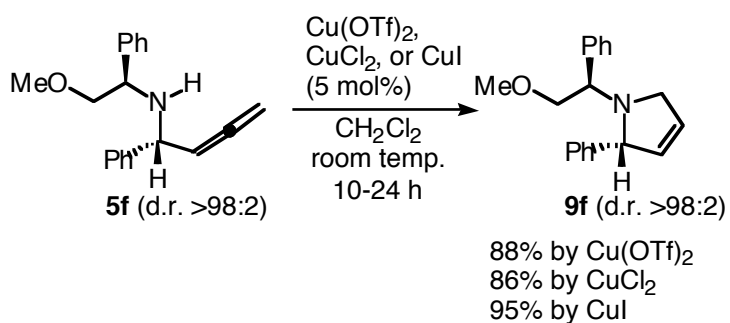


Table 1

General reaction scheme: **5** (allylamine derivative) reacts with  $\text{cat. MX}_n$  (5 mol %) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  at room temperature for 24 h to form **9** (pyrrolidine derivative).

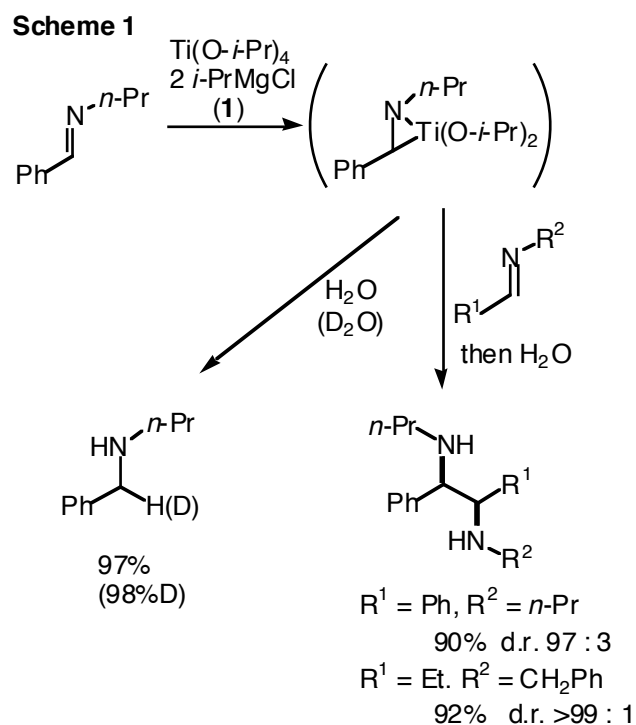
Entry	<b>5</b> (D.r.)	$\text{MX}_n$	Yield, % <sup>a</sup> (Syn:Anti)
1	<b>5a</b> : $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}$	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	<b>9a</b> : 95
2	<b>5a</b>	$\text{CuCl}_2$	<b>9a</b> : 96
3	<b>5a</b>	$\text{CuF}_2$	0
4	<b>5a</b>	$\text{CuCl}$	<b>9a</b> : 55
5	<b>5a</b>	$\text{CuI}$	<b>9a</b> : 98
6	<b>5a</b>	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	0
7	<b>5a</b>	$\text{Mg}(\text{OTf})_2$	0
8	<b>5a</b>	$\text{Yb}(\text{OTf})_2$	0
9	<b>5b</b> : $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{H}$	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	<b>9b</b> : 95
10	<b>5c</b> (4-bromo-2-allyl-1-phenylethan-1-amine derivative)	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	<b>9c</b> : 89
11	<b>5d</b> : $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Ph}$ (70:30)	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	<b>9d</b> : 89 (64:36)
12	<b>5d</b>	$\text{CuI}$	<b>9d</b> : 15 (n.d.) <sup>b</sup>
13	<b>5e</b> : $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = n\text{-Hex}$ (65:35)	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	<b>9e</b> : 79 (57:43)

<sup>a</sup>Isolated yield. <sup>b</sup>Not determined.

以上述べたように、入手容易なアルドイミンと2価チタン反応剤より調整される azatitanacyclopropane を基盤として、2-arylpyrrole および 3-pyrroline が効率よく合成できる事を明らかにした。

### 4-3. イミンの還元的カップリングによる 1,2-ジアミンの合成法開発 (特許出願済み, 論文準備中)

イミンと 2 価チタン反応剤とから生成する ( $\eta^2$ -イミン) チタン錯体は、加水分解 (加重水分解) で対応するアミンおよび  $\alpha$ -重水素化アミンを定量的に与える。また、さらに 2 つ目のイミンを加えると、挿入反応が進行しアザチタナシクロペンタンを生成し、この加水分解で 1,2-ジアミンを高い syn 選択性で与える (Scheme 1)。<sup>1</sup>



そこで、この 1,2-ジアミン合成において、イミンに対して 0.5 当量程度の 2 価チタンを用いれば、1 回の操作で対称 1,2-ジアミンが簡便に合成できると考えられた。実際、ベンジルアミンとベンズアルデヒドから調整したイミン **2a** と  $\text{Ti(O-}i\text{-Pr)}_4$  (0.6 equiv) のエーテル溶液に、 $-40^\circ\text{C}$  で  $i\text{-PrMgCl}$  (1.2 equiv) を加え、室温まで昇温したところ 1,2-ジアミン **3a** が高収率 (86%) および高い dl 選択性 (95:5) で得られた (Scheme 2)。

Scheme 2

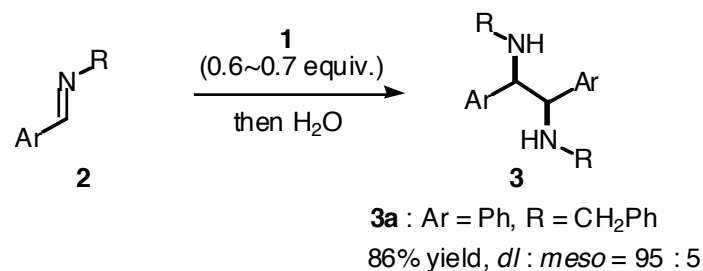


Table 1

Entry	<b>2</b>		Product ( <b>3</b> )		
	Ar	R	<i>dl</i> : <i>meso</i>	Yield, %	
1	Ph	CH <sub>2</sub> -	<b>3a</b>	95 : 5	86
2			<b>3b</b>	>99 : 1	61
3 <sup>a</sup>			<b>3c</b>	>99 : 1	36
4			<b>3d</b>	-	trace
5		Ph	<b>3e</b>	87 : 13	92
6		Me	<b>3f</b>	30 : 70	91
7		CH <sub>2</sub> -	<b>3g</b>	95 : 5	68
8			<b>3h</b>	92 : 8	64
9		CH <sub>2</sub> -	<b>3i</b>	94 : 6	50
10			<b>3j</b>	94 : 6	61

<sup>a</sup>THF was used as a solvent instead of ether.

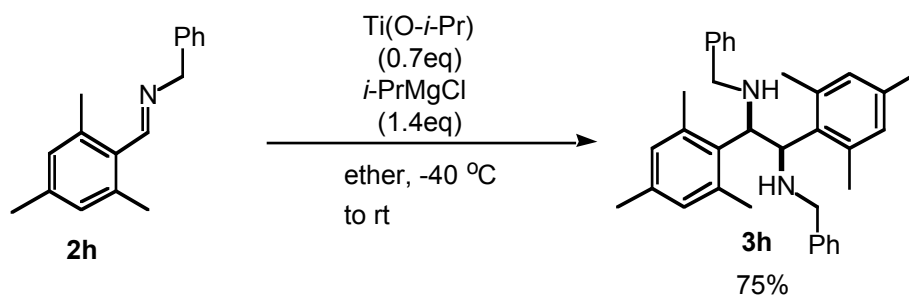
この方法を用いて、種々の芳香族アルデヒド由来のイミンについて反応を行った結果を Table 1 に示す。N 上の置換基が嵩高いイミン **2c**, **2d** を除いていずれの場合も良好な収率で対応する 1,2-ジアミンが得られる事が明らかになった。N 上の置換基が CH<sub>3</sub> の場合 (**2f**) を除く全ての反応で *dl*



選択的であった。芳香族置換の場合 (**2e**) で立体選択性が低くなる事、さらには立体的に小さい  $\text{CH}_3$  の場合に選択性が逆になる事は興味深い知見だが、その理由は、現状では定かでない。**2i** (メシチル) および **2j** (1-ナフチル) のようにイミンの芳香族側の置換基が嵩高いものでは、問題なく反応は進行した。

立体化学(dl)の決定は以下のように行った。**2h** の還元カップリング反応によるジアミン**3h**の合成および**3h**の脱ベンジル化によるジアミン**4** (Ar = mesityl) の合成を行った。

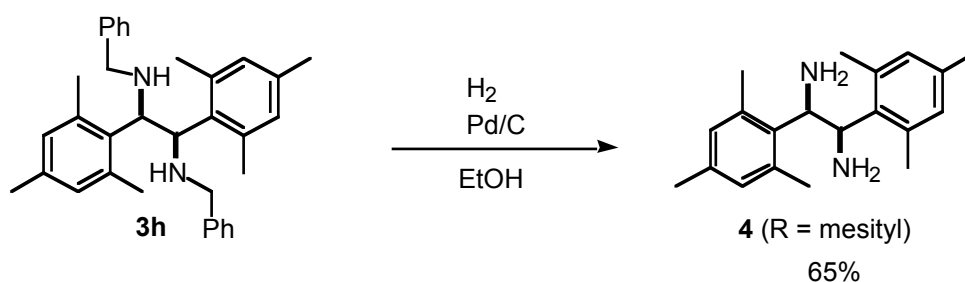
すなわち、イミン **2h** の ether 溶液に  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  (0.7 equiv.) を加え、 $-40^\circ\text{C}$  に冷却した後、 $i\text{-PrMgCl}$  (1.4 equiv., 2 equiv to Ti) を滴下した。この温度で1時間攪拌した後3~5時間かけて室温まで上昇させた。溶液が白濁するまで 3N NaOH 水溶液をゆっくり加え、室温で 0.5 時間攪拌した。NaF, Celite を加えた後、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた粗生成物が結晶化したため、hexane 溶媒中で加熱溶解した後、室温に冷却・放置することによって再結晶を行った。精製されたジアミン **3h** がほぼ単一立体異性体として単離収率 75% で得られた。



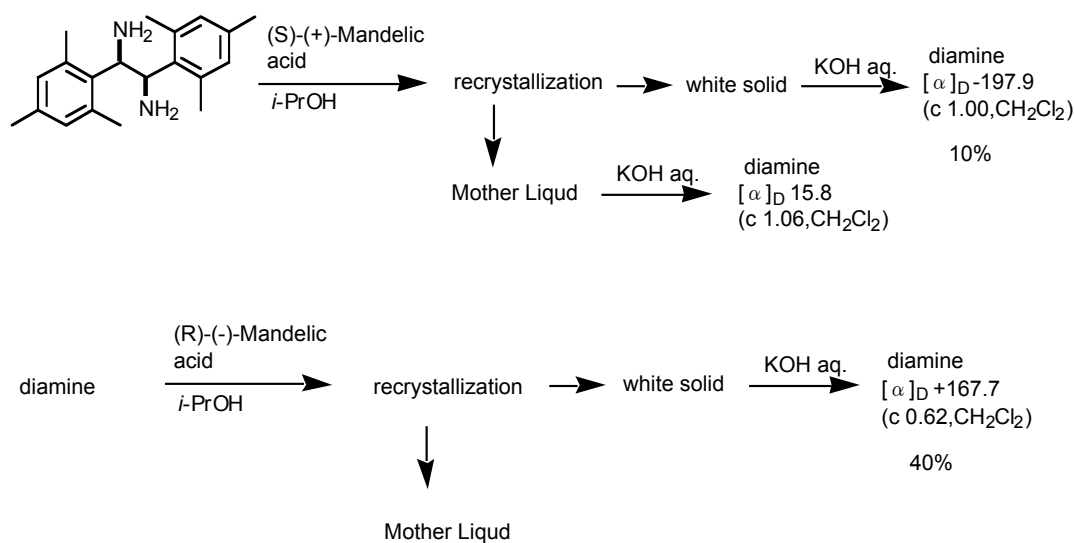
**3h** を用いて光学分割を行った。不斉源として L-酒石酸あるいはマンデル酸を用い、種々の溶媒 ( $\text{H}_2\text{O}$ , MeOH, EtOH,  $i\text{-PrOH}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $n\text{-Bu}_2\text{O}$ , toluene およびその混合液) 中で、再結晶を試みたが、結晶化および優位な分割は

見られなかった。

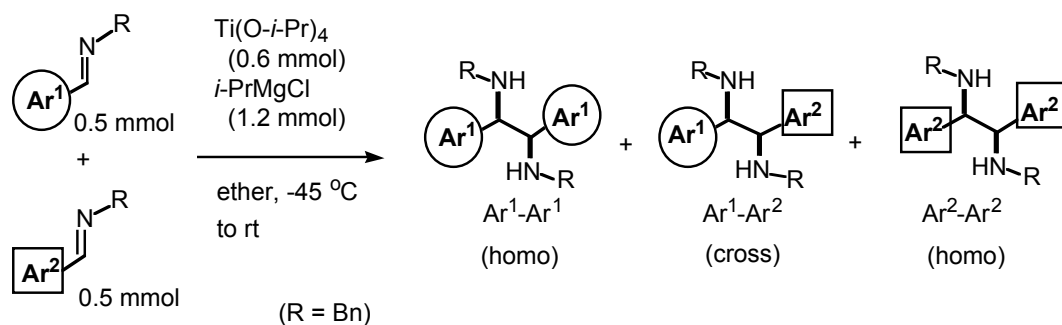
そこで、**3h** を脱ベンジル化し、1,2-ジメシチル-1,2-エチレンジアミン (**4**) に変換し、分割することにした。すなわち、**3h** の ethanol 溶液を水素加圧下、Pd/C で加水素分化することにより粗生成物を得た。これに 1N HCl 水溶液を加え toluene 溶液で抽出し、得られた水層に 3N KOH 水溶液を加え toluene-酢酸エチル混合溶液で抽出した。得られた有機層を  $K_2CO_3$  乾燥した後ろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより精製してジアミン **4** を得た。



この際、 $H_2$  (1atm) 下で反応を行ったが、反応は進行するものの、完結しなかったため、加圧条件を用いた。得られたジアミン **4** の光学分割を行った。すなわち、2 当量の (S)-(+)-マンデル酸と *i*-propanol 溶媒で加熱溶解し、室温に冷却・放置することによって結晶化を行った。生成した結晶 (塩) を分離し、3N KOH 水溶液でマンデル酸を除去して再び **4** に戻し、この旋光度を測定した。次に、得られた母液より回収した **4** を 2 当量の (R)-(-)-マンデル酸と *i*-propanol 溶媒で加熱溶解し、再結晶を行った。得られた結晶を先と同様の操作で **4** に戻し、旋光度を測定した。これらの結果より、いずれも光学活性であり *d,l* 立体配置である事が確認された。



次に、2種類のイミンの混合系でのカップリングが、確率的な生成比と異なる生成物を与える系を見いだす目的で、2種類のイミン、特にアリアル基の立体的および電子的特性の異なるイミンの混合系でのカップリング反応を検討した。

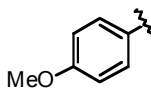
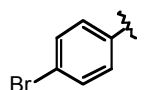
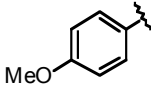
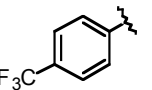
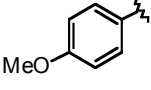
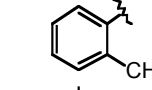
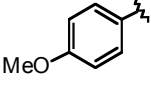
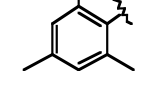


すなわち、Ar<sup>1</sup>CH=N-Bn と Ar<sup>2</sup>CH=N-Bn の 1:1 混合物の ether 溶液に、Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> (0.6 equiv.)を加え、-45 °C に冷却した後、*i*-PrMgCl (1.2 equiv., 2 equiv to Ti) を滴下した。この温度で2時間攪拌した後、5〜10時間かけて室温に昇温した。溶液が白濁するまで、3N NaOH 水溶液をゆっくり加え、室温で 0.5 時間攪拌した。NaF, Celite を加えた後、Celite を通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物をそのまま

NMR 分析し、別途イミンそれぞれ単独の反応を行って調整した homo-coupling 体である  $\text{Ar}^1\text{-Ar}^1$  および  $\text{Ar}^2\text{-Ar}^2$  の NMR との比較によってそれぞれの生成比を算出した。この際、これらのカップリングでは、いずれの場合も、主生成物である *dl* 体（および擬 *dl* 体）が > 95 % 以上の選択性で得られたので、cross カップリング反応解析では homo および cross 体ともに *dl* 体でのみ解析の対称とした。

その結果を Table 1 に示す。

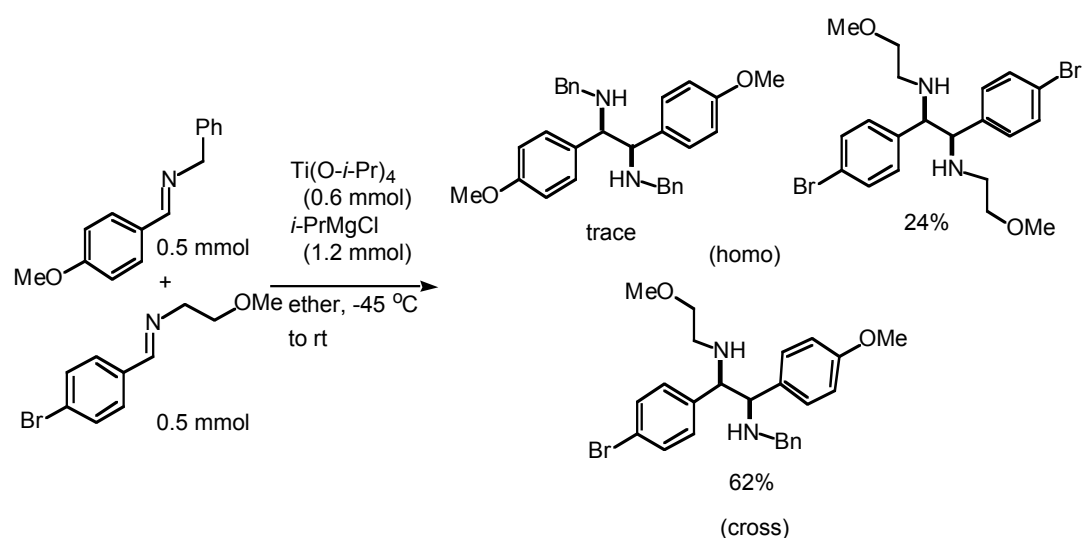
Table 1

entry	$\text{Ar}^1$ (R = Bn)	$\text{Ar}^2$ (R = Bn)	ratio (total 100)			diamine total yield %	recovered imine, %	
			homo		cross			
			$\text{Ar}^1\text{-Ar}^1$	$\text{Ar}^2\text{-Ar}^2$	$\text{Ar}^1\text{-Ar}^2$		$\text{Ar}^1$	$\text{Ar}^2$
1			22	33	55	>95	0	0
2			trace	trace	100	40	38	56
3			trace	19	81	72	0	14
4			60	3	37	38	0	53

この結果から次のことが考えられる。電子供与基があるイミンはその電子供与能力の差より収率・生成比がことなってくる。例えば、2種類のイミンの反応で、両方とも電子供与基をもつものであれば、電子供与能力が大きい方がイミンの  $\text{N}=\text{C}$  基が電気的に豊富になり Ti が選択的に配位される。片方のイミンの Ti 錯体が多くなれば必然とクロスカップリングが起こることが予想でき、生成比（1:2:1）となるような反応も起こりうる。片方のイミンが電子吸引基をもつ場合、Ti は電子供与基をもつイミンのみに配位し、カップリング反応はほぼ 100%クロス体を得ることができる。

が、反応性はあまりよくない。また、立体効果を片方のイミンにもたせると、ホモカップリングをおさえることができるが、entry 4 のように立体的に嵩高くなってしまうと立体障害が起こり、生成比・収率ともに悪くなることがわかった。

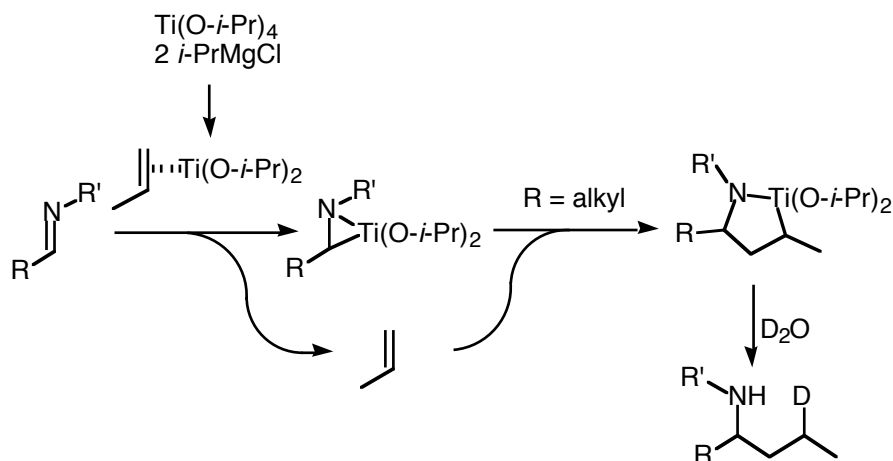
N 上に配位性の置換基を有するイミンとそうでないものの混合系について反応を検討した。



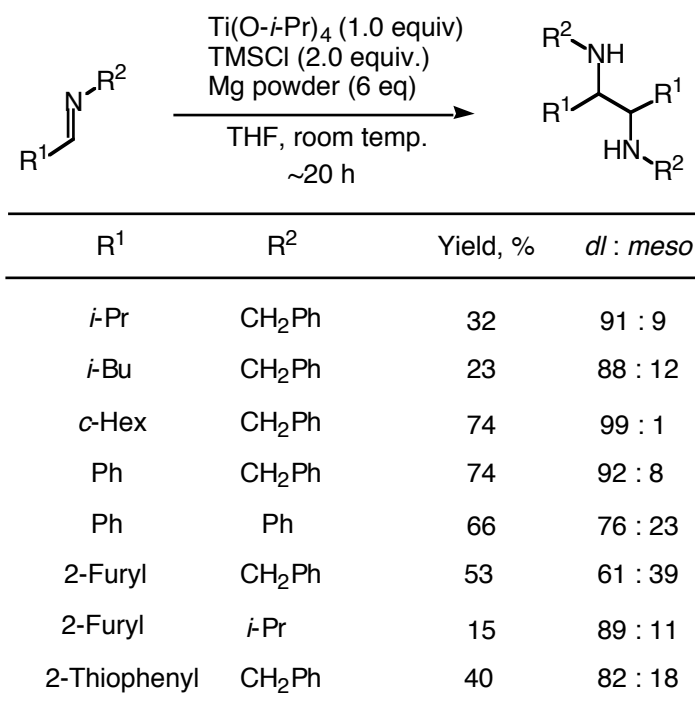
この結果、cross 体の生成比がよいものを得られた。これは、イミンの N 位に配位する電気陰性度の違いにより反応がかわると予想される。電子は電気陰性度の低いほうから高いほうへ動く。PhCH<sub>2</sub> 基は N の電気陰性度より低いので N に対して電子供与的である。よって N は電子豊富となる。また、OMe 基は N の電気陰性度より高いので N に対して電子吸引的である。よって N は電子不足となる。このことより、Ti は PhCH<sub>2</sub> 基をもつ電子豊富であるイミンに選択的に配位し、先と同様の考えより、cross 体の生成比が大きくなる。

以上の反応では、( $\eta^2$ -イミン) チタン錯体発生において、イミンの元

となるアルデヒドは芳香族に限られる点が **limitation** となっている。これは、脂肪族イミンを用いた場合、発生する ( $\eta^2$ -イミン) チタン錯体に還元剤の *i*-PrMgCl より生成するプロペンが反応し、アザチタナシクロペンタンを生成してしまうからである (下図)。



そこで、Grignard 反応剤以外の還元剤の可能性を検討した。その結果、THF 中で TMSCl 存在下でチタンアルコキシドが **Mg** によって還元される事を見いだした。この反応系では、未だ収率等が満足できるものでは無いものの、芳香族のみならず脂肪族イミンが還元カップリングし対応する 1,2-ジアミンを与える事を見いだした。この反応剤では、 $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4/2i\text{-PrMgCl}$  反応剤で対応する 1,2-ジアミンが得られないフルフルール由来のイミンでも反応が進行した。



以上述べたように，ある程度の limitation はあるものの，温和で簡便な *dl*-1,2-ジアミンの合成法を開発できた。この種のイミン還元カップリングには種々の反応剤が報告されているが，本反応剤は，選択性，収率，コスト，廃棄物毒性などの面から最も実用的なものの一つとなりうると考えている。

#### 4-4. $\text{CaH}_2/\text{ZnX}_2/\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ 反応剤の開発とイミンの還元による $\alpha$ -分岐アミンの合成法 (発表論文 2)

$\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  を還元して低原子価チタンを発生する系において, Grignard 反応剤や前項の金属  $\text{Mg}$  以外の還元剤を探索する目的で, 金属ヒドリド化合物, 特に基本的に有機化合物に対して反応性の低いヒドリドを用いて検討した。その探索の途上で,  $\text{CaH}_2$  を用いると  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  は還元されて低原子価になることは無かったが, 亜鉛のハロゲン化物存在下,  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  を触媒量用いる  $\text{CaH}_2/\text{ZnX}_2/\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  反応剤が還元ヒドリドをして利用できる事を見いだした。この反応剤はケトン還元しアルコールを, また, イミン類を効率よく還元し対応するアミン類を与えた。特に, ケチミンの還元も効率よく進行し, 対応する  $\alpha$ -分岐アミンを与えた。

この反応剤の必要当量などを調査した結果を Table 1 に示す。

**Table 1<sup>a</sup>**

entry	sub- strate	$\text{ZnX}_2$ (equiv)	additive (mol%)	product yield, % <sup>b</sup>	recovered 1 or 2, % <sup>b</sup>
1	1a	$\text{ZnBr}_2$ (1.4)	—	3a <5	~90%
2	1a	$\text{ZnBr}_2$ (1.2)	—	3a 0	quant.
3	1a	$\text{ZnBr}_2$ (0.2)	$\text{TMSCl}$ (150)	3a 40 <sup>c</sup>	60 <sup>c</sup>
4 <sup>d</sup>	1a	$\text{ZnBr}_2$ (0.2)	$\text{TMSCl}$ (150)	3a 0 <sup>c</sup>	quant <sup>c</sup>
5	1a	$\text{ZnBr}_2$ (1.2)	$\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ (5)	3a quant	0
6	1a	$\text{ZnCl}_2$ (1.2)	$\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ (5)	3a quant	0
7	1a	$\text{ZnI}_2$ (1.2)	$\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ (5)	3a quant	0
8	1a	$\text{ZnF}_2$ (1.2)	$\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ (5)	3a 0	quant
9	2a	$\text{ZnBr}_2$ (1.4)	—	4a quant	0
10	2a	$\text{ZnBr}_2$ (1.2)	—	4a 0	quant
11	2a	$\text{ZnBr}_2$ (1.2)	$\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ (5)	4a quant	0

<sup>a</sup>The reactions were performed at 40 °C except for entries 3 and 4 (room temperature). <sup>b</sup>Yields were determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude residue using an internal standard.

<sup>c</sup>Elongation of the reaction time (48 h) did not improved the yield.

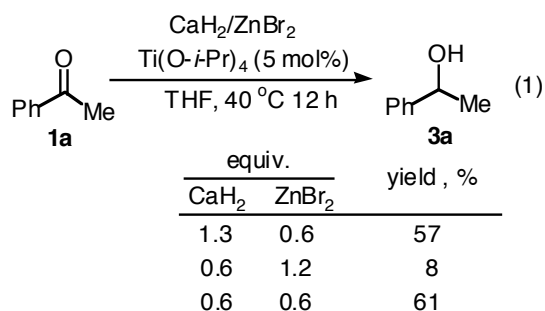
<sup>d</sup>The reaction was carried out in toluene.

Table 1 から分かるように,  $\text{ZnX}_2$  は当量必要であり,  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  は触



媒量で反応する。

式 1 から分かるように、 $\text{CaH}_2$  のヒドリドは 1 つのみが還元ヒドリドとして作用し、 $\text{ZnX}_2$  は  $\text{CaH}_2$  に対して当量が必要であり、このことから、活性なヒドリド源は  $\text{Ca}(\text{ZnHX})_2$  の様な 1:1 complex ではないかと考えられる。



$\text{Ti(O-}i\text{-Pr)}_4$  以外の試薬による反応について検討した Table 2 から分かるように、 $\text{Al(OR)}_3$  や  $\text{B(OR)}_3$  さらには  $\text{CaH}_2$  と反応しない  $\text{ZnF}_2$  を触媒としても反応が進行した。このことから、 $\text{Ti(O-}i\text{-Pr)}_4$  などのこれらの触媒は毛ケトンやイミンを活性化するための Lewis 酸として働いていると思われる。

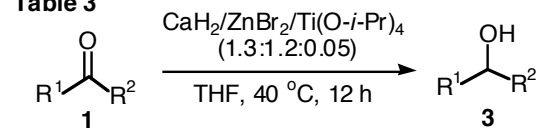
**Table 2**

$\text{Ph-C(X)=R} \xrightarrow[\text{THF, 40 } ^\circ\text{C 12 h}]{\text{CaH}_2 \text{ (1.3 equiv), ZnBr}_2 \text{ (1.2 equiv), additive (5 mol\%)}} \text{Ph-CH(X)-R}$			
		1a: X = O, R = Me	3a: X = O, R = Me
		2a: X = N-Bn, R = H	4a: X = N-Bn, R = H
entry	substrate	additive	product
			yield, % <sup>a</sup>
1	ketone 1a	$\text{Ti(O-}i\text{-Pr)}_4$	3a quant (92) <sup>b</sup>
2	1a	$\text{Al(O-}i\text{-Pr)}_3$	3a quant
3	1a	$\text{B(O-}i\text{-Pr)}_3$	3a quant
4	1a	$\text{ZnF}_2$	3a quant
5	imine 2a	$\text{Ti(O-}i\text{-Pr)}_4$	4a quant (86) <sup>b</sup>
6	2a	$\text{Al(O-}i\text{-Pr)}_3$	4a quant
7	2a	$\text{B(O-}i\text{-Pr)}_3$	4a 78 <sup>c</sup>
8	2a	$\text{ZnF}_2$	4a quant

<sup>a</sup>Unless otherwise indicated, yields were determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude residue using an internal standard. <sup>b</sup>Isolated yield. <sup>c</sup>22% of 2a was recovered.

ケトンのアルコールへの還元の結果を Table 3 に、イミンのアミンへの還元の結果を Table 4 に示す。

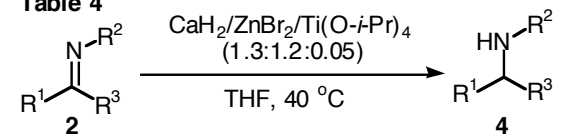
**Table 3**



entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	yield of <b>3</b> , % <sup>a</sup>
1	Ph	<i>n</i> -Bu	86 (85) <sup>b</sup>
2	Ph	Ph	90
3	<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	92
4	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	90
5	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> —		91 (91) <sup>b</sup>
6	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> —		38 <sup>c,d</sup>
7	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	CH <sub>3</sub>	trace <sup>c</sup>
8	Ph	H	complex mixture <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Isolated yield unless otherwise indicated. <sup>b</sup>ZnCl<sub>2</sub> was used instead of ZnBr<sub>2</sub>. <sup>c</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude residue using an internal standard. <sup>d</sup>62% of **1** was recovered.

**Table 4**



entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	yield of <b>4</b> , % <sup>a</sup>
1	Ph	Bn	H	86 (85) <sup>b</sup>
2	Ph	<i>n</i> -Pr	H	83
3	Ph	Ph	H	92 (90) <sup>b</sup>
4	<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bn	H	91
5	2-Furyl	Bn	H	85
6	( <i>E</i> )-PhCH=CH	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	81
7	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	Bn	H	84
8	Ph	Bn	CH <sub>3</sub>	91

<sup>a</sup>Isolated yield. <sup>b</sup>ZnCl<sub>2</sub> was used instead of ZnBr<sub>2</sub>.

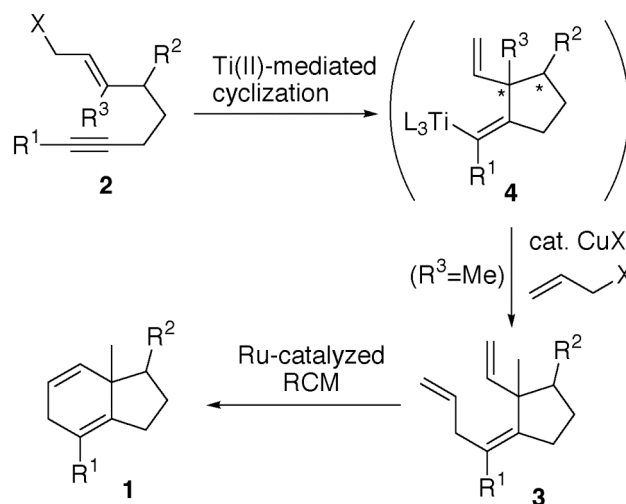
いずれも場合も比較的一般性の高い還元反応が実現している。特に、Table 4 の entry 8 に見られるように塩基性が強い反応系では脱プロトン化反応が優先する  $\alpha$ -位に水素を有するケチミンでも、脱プロトン化は起こらず高収率で対応する  $\alpha$ -分岐アミンが得られる事が分かった。

この反応系は、これまで乾燥剤として用いられてきたほど一般の有機化合物に対して反応性のない  $\text{CaH}_2$  を直接の還元ヒドリドとした初めての例となった点でも興味深いと思われる。

#### 4-5. Ti(II)-環化法による炭素およびヘテロビシクロ骨格の構築法

(発表論文 3)

本研究の目的である  $\alpha$ -分岐アミン類の合成について、2価チタン反応剤を用いる様々な反応検討を行う途上で、enynol 誘導体が効率よく環化する事を見いだした。その知見を基に、enynol 誘導体の Ti(II)環化で生成するアルケニルチタン<sup>10</sup>の Cu 触媒アリル化によって生成するトリエンを続いて Ru 触媒による閉環メタセシスすることによって、2段階で bicyclo 環を構築する手法を設計した(Scheme 1)。



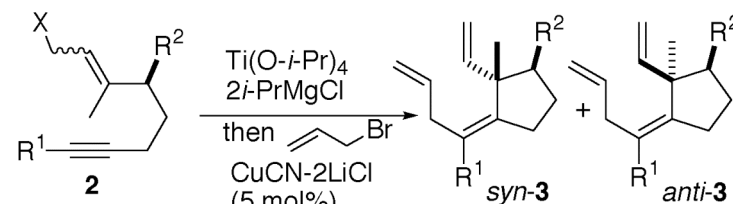
Scheme 1

2 から 3 への変換反応について検討した結果、良い脱離基であるリン酸エステルを基質とする事で、基質の幾何学異性に関係なく、同一の立体化

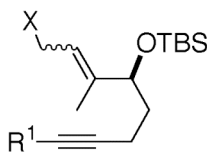
- 
- 10) (a) Takayama, Y.; Gao, Y.; Sato, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 851. (b) Takayama, Y.; Okamoto, S.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8351. (c) Yamazaki, T.; Urabe, H.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7333. (d) Takayama, Y.; Okamoto, S.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3559. (e) Okamoto, S.; Subburaj, K.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11244. (f) Delas, C.; Urabe, H.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4147. (g) Okamoto, S.; Subburaj, K.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4857. (h) Song, Y.; Okamoto, S.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6511. (i) Song, Y.; Takayama, Y.; Okamoto, S.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 653.

学を有する環化トリエン体が高収率・高選択的に得られる事が分かった (Table 1)。

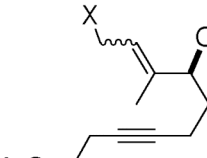
**Table 1**



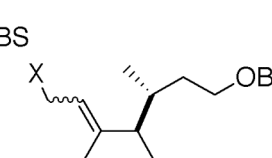
entry	<b>2<sup>a</sup></b>		<i>syn</i> : <i>anti</i>	yield, %
	X	geometry		
1	<b>2a</b>	OAc <i>E</i>	95 : 5	93
2		OAc <i>Z</i>	93 : 7	34
3		OCO <sub>2</sub> Et <i>E</i>	96 : 4	72
4		OCO <sub>2</sub> Et <i>Z</i>	76 : 24	25
5		OP(O)(OEt) <sub>2</sub> <i>E</i>	97 : 3	87
6		OP(O)(OEt) <sub>2</sub> <i>Z</i>	98 : 2	90
7		Cl <i>E</i>	99 : 1	82
8	<b>2a</b>	Cl <i>Z</i>	98 : 2	72
9	<b>2b</b>	OP(O)(OEt) <sub>2</sub> <i>E</i>	92 : 8	84
10	<b>2c</b>	OAc <i>E</i>	92 : 8	98
11	<b>2d</b>	OP(O)(OEt) <sub>2</sub> <i>E</i>	98 : 2	83
12	<b>2e</b>	OP(O)(OEt) <sub>2</sub> mix. <sup>b</sup>	>99:1	86



**2a:** R<sup>1</sup> = SiMe<sub>3</sub>  
**2b:** R<sup>1</sup> = SiMe<sub>2</sub>Ph  
**2c:** R<sup>1</sup> = Et



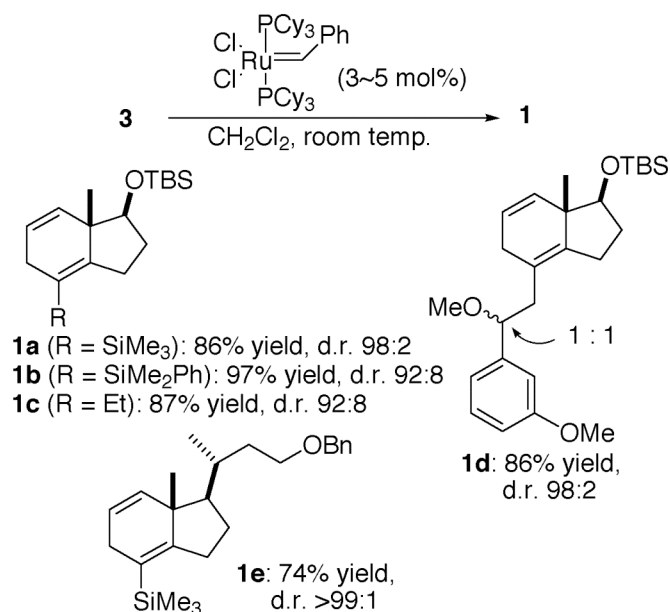
**2d<sup>c</sup>**



**2e**

得られたトリエン体の Ru 触媒閉環メタセシス反応<sup>11</sup>を行ったところ、高収率で 3a-methylhtrindane **1** が得られた (Scheme 2)。

11) Reviews for ring-closing metathesis: Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3012. Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 18. Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 4592. Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 1900.



**Scheme 2**

同様の反応条件で、pyrrolidine 誘導体 **15b** を含む種々の 1,4-シクロヘキサジエン誘導体を効率良く合成できる事を明らかにした (Table 2)。

**Table 2**

substrates		$\xrightarrow[\text{then cat. CuCN}\cdot 2\text{LiCl allyl bromide}]{\text{Ti(O-}i\text{Pr)}_4, 2\text{-}i\text{PrMgCl}}$	$\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2]{(\text{Cy}_3\text{P})_2\text{Cl}_2\text{Ru=CHPh (5 mol \%)}}$	
entry	substrate(s)	<b>14</b> (yield)	<b>15</b> (yield)	
1		 <b>14a</b> (75%)	 <b>15a</b> (80%) [d.r. 82:18] <sup>a</sup>	
2		 <b>14b</b> (92%)	 <b>15b</b> (44%) <sup>b</sup> [d.r. ~1:1]	
3		 <b>14c</b> (90%)	 <b>15c</b> (75%)	

## 5. 今後の展望

本研究では、低原子価チタン反応剤を利用し、そのイミン錯体を基盤とする事で、研究目的に対応した広範囲で高度な構造を持つ $\alpha$ -分岐型アミンの合成法を開発できた。その途上、あるいは問題点を解決する目的で行った研究の途上で、 $\text{CaH}_2$ を用いる新しい還元法、直鎖不飽和化合物の環化反応を見いだした。これらの多様な変換反応はそれぞれさらに高度な利用が期待できる。

- 1) 4-1 で開発したエン-イミンの分子内環化ビスクロピロリジン環合成では、天然物などの生物活性化合物合成への応用が期待できる。
- 2) 4-2 で開発した 2-位置換のピロリジンおよびピロールの合成法は、特に医薬品開発分野で有用と思われる。
- 3) 4-3 で開発したイミンの還元カップリングでは、試薬・配位子として重要な種々の対称 dl-1,2-ジアミンを効率良く供給できること、および、従来法で得にくいこのタイプの 1,2-ジアミンに加え、交差カップリングで得られる非対称 syn 型-1,2-ジアミンも容易に合成でき、今後の不斉触媒の配位子などとしての利用が期待できる。
- 4) 4-4 で開発した  $\text{CaH}_2/\text{ZnX}_2/\text{Ti}(\text{O-i-Pr})_4$  反応剤によるケトンやイミンの還元では、 $\text{Ti}(\text{O-i-Pr})_4$  触媒が必須であり、今後、修飾チタンアルコキシドを触媒とする不斉還元への展開が期待できる。
- 5) 4-5 で開発した  $\text{Ti}(\text{II})$ -環化法による炭素およびヘテロビスクロ骨格の構築法は、ステロイドや他のテルペン類あるいはヘテロ環状生物活性化合物合成への利用が期待できる。

実際、これらのいくつかを利用した天然物合成や不斉合成法開発について

てを計画・検討している。