

研究題目

新規 α, β -不飽和イミン合成の検討と
還元的 1,4-1,2-二重求核付加反応に関する研究



平成 22 年度

三重大学大学院 工学研究科

博士前期課程 分子素材工学専攻

英賀谷 俊

目次

○ 序論

○ 本論

第一章 α, β -不飽和イミンへの 1,4-1,2-二重求核付加反応およびさまざまな求核剤を用いるイミンへの求核付加反応

第一節 従来の α, β -不飽和イミンに対する 1,4-1,2-二重求核付加反応

第二節 従来のさまざまな求核剤を用いるイミン、およびアクロレインへの求核付加反応

第二章 新規 α, β -不飽和イミンの合成と 1,4-1,2-二重求核付加反応

第一節 従来の *N*-アリリデンアミンの調製法と新規 *N*-アリリデンアミンの合成

第二節 *N*-アリリデンアミンに対する 1,4-1,2-二重求核付加反応

第三節 α, β -不飽和アルジミンに対する 1,4-1,2-二重求核付加反応

○ 実験の部

○ 総括

○ 参考文献

○ 謝辞

序論 ¹⁾⁻⁴⁾

有機化学は、我々の生活と密接な関わりを持っている。そもそも人間は有機物質により構成されている。生体内のほとんど全ての反応には有機物質が関与しており、少なくとも自然科学という点からいえば、有機化学は生命にとって切っても切れない存在である。生命体の主な構成物質であるタンパク質、炭化水素、脂質(脂肪)、核酸(DNA、RNA)、細胞膜、酵素、ホルモンなどは有機物であり、また、日常使用している化学物質には、自動車用ガソリン、潤滑油、タイヤなどがあり、衣類、家庭用木材、書籍用の紙、医薬品、プラスチック製容器、写真用フィルム、香料、カーペットなどの織物もある。

このように、有機化学は化学のみにとどまらず、医学、薬学、農学、工学等、さまざまな分野に広がっている。

その昔、化学者たちは、有機物質は生命体のみから得られるもので、他の物質とは異なり、触れる事のできない「生命力」のようなものを含み、これが「生命」を吹き込んでいるものと考えられてきた。そのため、化学者たちは酒石酸やシュウ酸などの脂肪酸、尿素、グルコースなど、さまざまな天然有機化合物が多方面にわたって、化学的に純粋な化合物として単離されていたにも関わらず、あえて実験室ではこれらの物質を作ろうとはしなかった。

ところが、1828年に、ドイツの化学者である F. Wöhler は、以前から尿の成分として知られていた尿素をシアン酸アンモニウムとともに加熱する事により合成する事に成功した。

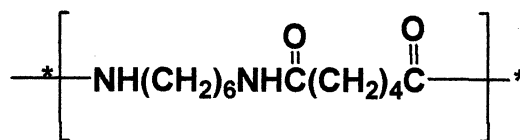
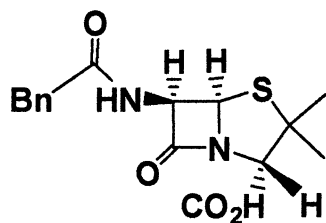
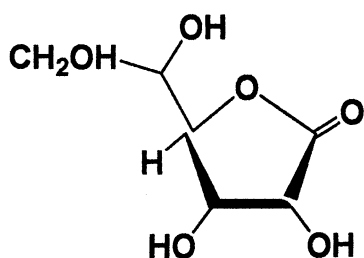


偶然の発見ではあったが、これをはじめとする類似の実験が次々と

なされた。A. W. H. Kolbe による、炭素の単体から酢酸を合成する実験もその一例である。これにより、生命力説の信仰が徐々に薄れ、近代有機合成化学への道が開く事になった。これらに続くようにして、Pasteur の立体化学、Kekule の化学結合の概念、van't Hoff と Le Bel の炭素四面体説など、革新的な概念が新しい有機化学上の考え方としてうまく取り入れられ、消化された。その結果、20 世紀初めに Fisher のアミノ酸、糖の化学、さらにはタンパク質、核酸の化学として発展し、現在の化学に至っている。

現在存在する有機化合物の数は、自然界の物質から単離されたものよりも、研究室や工場などで合成されたものの方がはるかに多い。これにはいくつかの理由が考えられる。一つは、日常における有用性は別にして、その物質の骨格構造に対する学術的な興味により合成されたものの存在がある。たとえば、キュバンもその一つである。キュバンは、1964 年に初めて合成された立方体の 8 角それぞれに炭素原子を持ち、各炭素は一つの水素と三つの炭素と結合した構造を有しており、化学者に特殊な結合の存在を認知させ、その反応性を学ぶ機会を与えた。

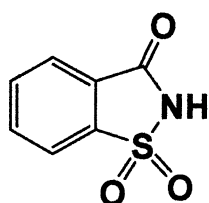
また、合成することで、入手困難なものを安価に、しかも大量に入手できる点もその理由の一つだと考える事ができる。ビタミン類、アミノ酸、インジゴ染料、ショウノウ系防虫剤、ペニシリン系抗生物質などは、このよい例である。そして、合成により天然物よりも有用な新物質を作り出す事もできる。ナイロンやオーロンは、その用途によっては絹、木綿、麻のような天然繊維よりも優れた性質を有している。



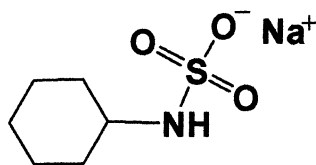
L-アスコルビン酸 ベンジルペニシリン 6,6-ナイロン

しかし、合成されたものが必ずしも天然由来のものよりも優れているとは限らない。1879年に発見された人口甘味料であるサッカリンは、我々の日常に溶け込んだ、代表的な化合物であった。サッカリンは、砂糖の300倍の甘みを持っているにも関わらず、無害なものとされてきた。そして実際、数多くの糖尿病患者の命を救い、カロリー摂取を制限する必要がある人々の健康維持におおいに役立った。ところが、1960年代になって、サッカリンがガンを引き起こす物質、すなわち発ガン物質である可能性がとりだたされるようになった。1970年代には、ラットを使った実験で、サッカリンの大量投与と膀胱の腫瘍との因果関係が明らかになった。さらに、直接の原因ではないが、多量に摂取すると細胞の突然変異などを誘発する可能性も証明された。そのため、一度は使用禁止になったが、糖尿病患者には必須の物質であるという事で、現在でもサッカリンは使用されている。このような状況で開発されたのがアスパラテームである。これは、サール社により開発された人口甘味料で、砂糖の200倍の甘さを示す。そして、その構造はアスパラギン酸とフェニルアラニンの2つの天然アミノ酸が結合したもので、体内に入ると瞬時に分解し、アミノ酸とメタノールを生じる。これらのアミノ酸は、人体に害はなく、フェニルアラニンは必須アミノ酸の1つであり、人体にとって重要な物質である。メタノールは有害な物質であるが、分子全体のメタノールの占める割合が極めて微量

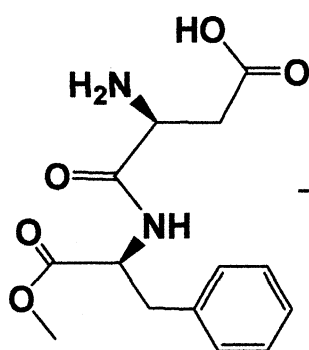
であるため十分体内で処理され無害化される。このように、化学の発達は、我々の生活に恩恵をもたらすとともに、常に我々を脅かす危険性を伴っている。



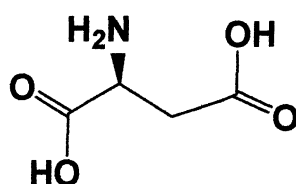
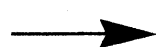
サッカリン



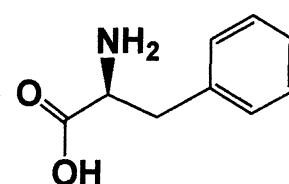
チクロ



アスパルテーム



アスパラギン酸



フェニルアラニン



これまで述べてきたさまざまな化合物を見てみると、ほとんどの化合物に窒素原子が含まれている事が分かる。アミンやその他の窒素含有化合物は、非常に存在量の多い化合物の一群である。窒素含有化合物としてはアミノ酸、ペプチド、タンパク質、そしてアルカロイドなど、生化学ではなくてはならないものが含まれている。これらの中には、神経伝達物質のように、人間が生きていくうえで必須のものが多く、関連物質には抗うつ血剤、麻酔薬、鎮静剤、そして興奮剤など、医薬として用途が見いだされているものも存在する。

単純なアミンの中にも、医薬として用いられる生理活性化合物が存

在する。たとえば、エピネフェリン、プロピルヘキセドリン、アンフェタミン、メスカリンなどがある。これらの化合物には、2-フェニルエチルアミン単位が含まれている事が多い。これらの物質の作用機構は明らかにされていないが、受容体部分とのなんらかの相互作用する際に、このような特徴的な構造が必要であると考えられる。

アンモニアおよびアミンは、水やアルコールの窒素類似体と見なす事ができる。したがって、アンモニアやアミンも同じように効率よくアルデヒドやケトンに付加する事が期待される。そして、それらは実際に付加し、ヘミアミナールとなり容易に脱水して $C=N$ 結合を形成し、イミンとなる。このイミンは、さまざまな生体反応に関与する。ピリドキサルとピリドキサンは、生体内でカルボニル基と一級アミノ基の相互変換を補助している。ピリドキサミンは、酵素触媒によって 2-オキソカルボン酸と縮合し、イミンを形成する。二重結合の異性化により、別のイミンを形成し、これが加水分解される事でピリドキサルと α -アミノ酸が形成する。この反応が順方向に進行すると、いくつかの天然アミノ酸が形成され、逆方向に進むとアミノ酸の代謝を促進する事になる。

このように含窒素化合物の有用性は自明であるが、その効率的合成法として、本論では、 α, β -不飽和イミンへの 1,4-1,2-二重求核付加反応、さまざまな求核剤を用いるイミンへの求核付加反応、*N*-アリリデンアミンに対する 1,4-1,2-二重求核付加反応に関して述べていく。

本論

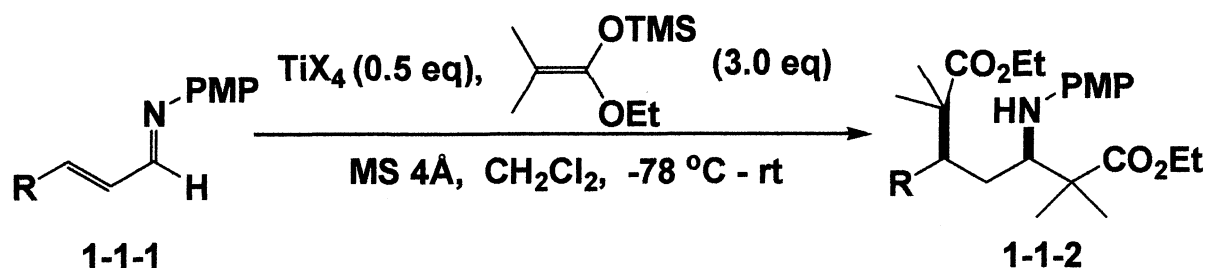
第一章 α, β -不飽和イミンへの 1,4-1,2-二重求核付加反応およびさまざまな求核剤を用いるイミンへの求核付加反応

第一節 従来の α, β -不飽和イミンに対する 1,4-1,2-二重求核付加反応

α, β -不飽和イミンには求電子部位が二か所存在する。1,2-付加を受けるイミノ炭素と 1,4-付加を受ける β 炭素である。当研究室では、 α, β -不飽和イミンのこの二つの求電子部位に様々な求核剤を位置選択的に付加させる 1,4-1,2 二重求核付加反応を見出し報告している。

まず初めに、 α, β -不飽和イミンである *N-p*-アニシルシンナミリデンアミン **1-1-1** に対し、ルイス酸としてハロゲン化チタン存在下、求核剤としてイソ酪酸エチル由来のケテンシリルアセタールを 3 当量用い、ジクロロメタン溶媒中 -78°C から室温まで反応させることでケテンシリルアセタールが 1,4-部位と 1,2-部位にそれぞれ付加した 3-アミノ-1,7-ジエステル **1-1-2** が *syn* 選択的に得られることを見出している (**Table 1-1-1**)。 ¹⁾

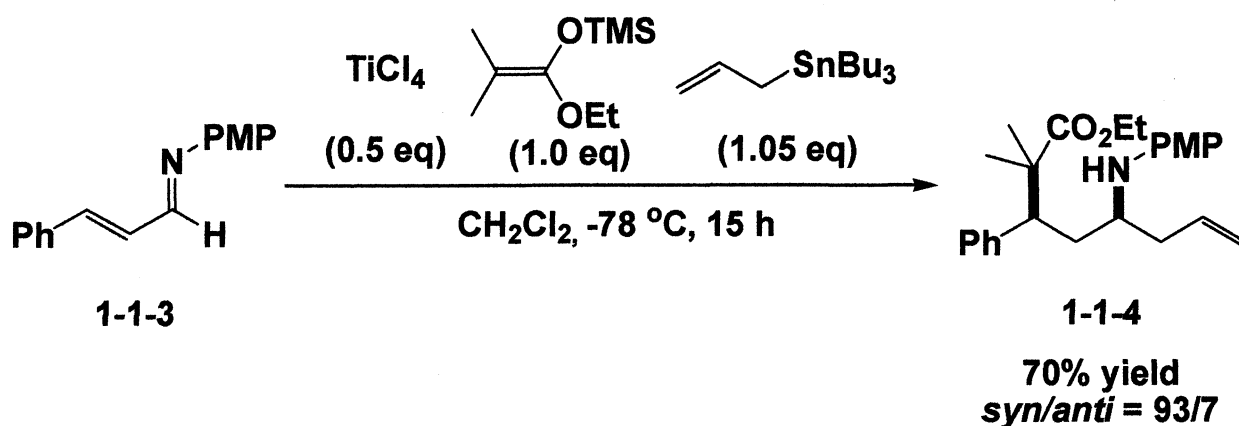
Table 1-1-1 *N-p*-アニシルシナミリデンアミンに対するハロゲン化チタンをルイス酸とする
1,4-1,2-二重求核付加反応



Entry	R	TiX ₄	Yield of 1-1-2 (%)	<i>syn/anti</i>
1	Ph	TiCl ₄	72	85/15
2	Ph	TiBr ₄	54	99/1
3	Ph	TiI ₄	50	99/1
4	Me	TiCl ₄	58	98/2
5	<i>n</i> -Pr	TiCl ₄	31	95/5

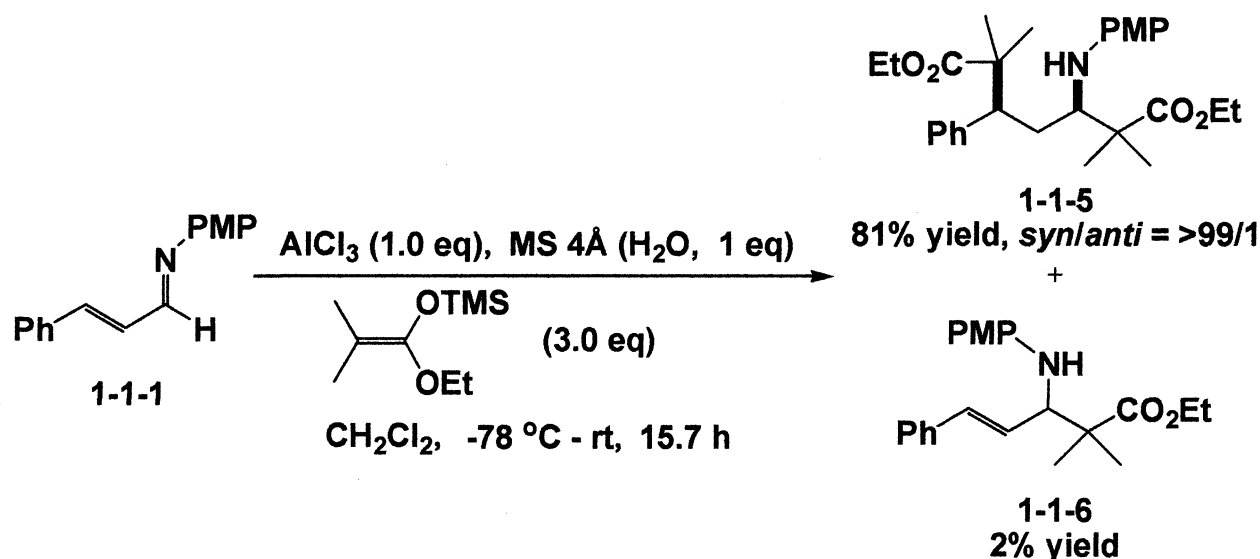
ケテンシリルアセタールだけでなく他の求核剤を用いた反応も行われており、四塩化チタンをルイス酸として用い、ジクロロメタン溶媒中、求核剤としてケテンシリルアセタールとアリルスズを用いて、イミン **1-1-3** に対して二重求核付加反応を行うことで、ケテンシリルアセタールのイミンに対する 1,4-付加と、アリルスズの 1,2-付加により 1,4-1,2-付加体 **1-1-4** が、良好な収率、高ジアステレオ選択的に得られている (Scheme 1-1-1)。¹⁾

Scheme 1-1-1 求核剤にイソ酪酸エチル由来のケテンシリルアセタールとトリブチルスズを用いた α, β -不飽和イミンに対する 1,4-1,2-二重求核付加反応



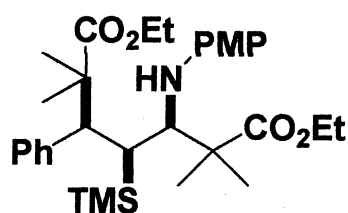
また、ルイス酸として 1.0 当量の塩化アルミニウム存在下、添加剤として 1.0 当量の水を含ませたモレキュラーシーブス 4Å(以下 MS 4Å)を加え、求核剤であるケテンシリルアセタールを 3.0 当量用いて反応を行うことで、目的の 1,4-1,2 付加体 **1-1-5** が高収率、高ジアステロ選択的に得られる事を報告している(**Scheme 1-1-2**)。 ²⁾

Scheme 1-1-2 ルイス酸として塩化アルミニウムを用いた1,4-1,2-二重求核付加反応



ここで、MS 4Å に含ませた水の効果を調べるための実験として、MS 4Å を添加せずに反応を行ったところ、目的の生成物 **1-1-5** は得られたが収率は 54%と低下し、イミンの α 位がケテンシリルアセタール由来のトリメチルシリル基で捕捉された付加体 **1-1-7** が、副生成物として収率 25%で得られている。この結果より、中間体のメタロエナミン誘導体からイミンの異性化において、水を含ませた MS 4Å を添加させた場合には、水のプロトンがその異性化を促進し、水を添加しない場合にはケテンシリルアセタール由来のトリメチルシリル基によって促進されると考える事ができる(**Figure 1-1-1**)。

Figure 1-1-1 水を含ませたMS 4Åを加えないブランク実験における副生成物

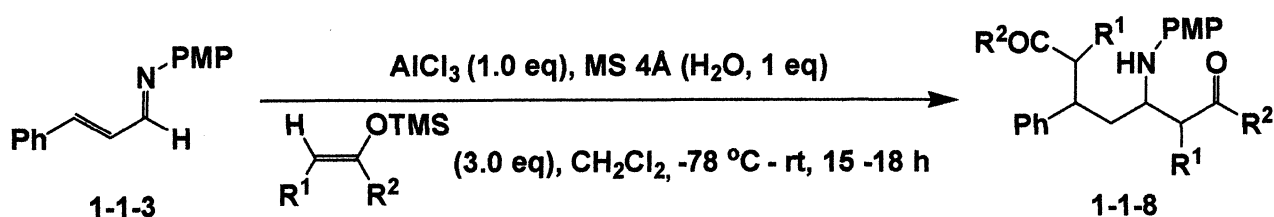


1-1-7

次に、求核剤を三置換、および二置換の種々のケテンシリルアセタールまたは種々のケテンシリルチオアセタールを用いて、最適条件下で反応を行っている(**Table 1-1-2**)。²⁾ケテンシリルアセタールよりもケテンシリルチオアセタールの方が反応性に富んでおり、その中でも特にかさ高くない方が、良好な収率で目的の 1,4-1,2-付加体 **1-1-8** が得られている。

Table 1-1-2

三置換、および二置換の種々のケテンシリルアセタールまたは種々のケテンシリルチオアセタールを用いた1,4-1,2-二重求核付加反応



Entry	R ¹	R ²	Yield (%) ^a
1	Me	OEt	3 ^b
2	Me	SEt	69 ^c
3	Me	S ⁿ Pr	75 ^d
4	Me	S ⁱ Pr	53 ^e
5	Me	S ^t Bu	32 ^f
6	H	OEt	0 ^g
7	H	S ^t Bu	50 ^h

^a Isolated yields.

^b 1,2-Addition product was obtained in 54% yield.

^c A 10:22:46:4:2:10:4:2 mixture of diastereomers was obtained.

^d A 43:14:4:7:3:2:19:8 mixture of diastereomers was obtained.

^e A 8:3:13:17:40:19 mixture of diastereomers was obtained.

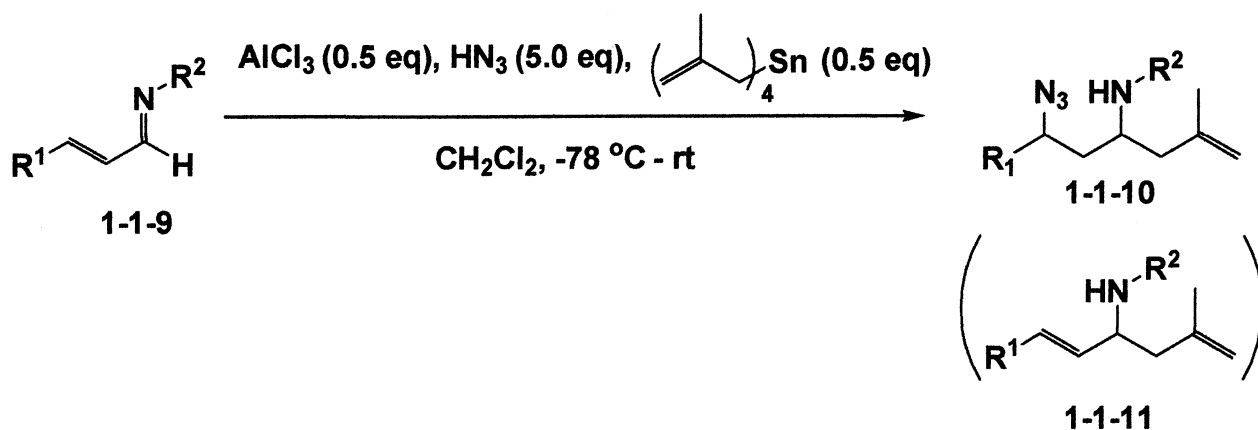
^f A 7:6:4:14:54:15 mixture of diastereomers was obtained.

^g 1,2-Addition product was obtained in 77% yield.

^h A 57:43 mixture of diastereomers was obtained.

他の求核剤としてアジ化水素とテトラメタリルスズの二種を用いた1,4-1,2-二重求核付加反応にも成功しており、1,3-ジアミン誘導体へと変換している。1,3-アミノアルコールや、1,3-ジオールの誘導体である1,3-ジアミンは、その合成という点においては、有機化学では重要である。反応はイミンに対して、ルイス酸として塩化アルミニウムを0.5当量用いてジクロロメタン溶媒中、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ から室温まで自然昇温する事で行っており、目的の1,4-1,2-二重求核付加体 **1-1-10** を中程度から良好な収率で得ている (Table 1-1-3)³⁾。

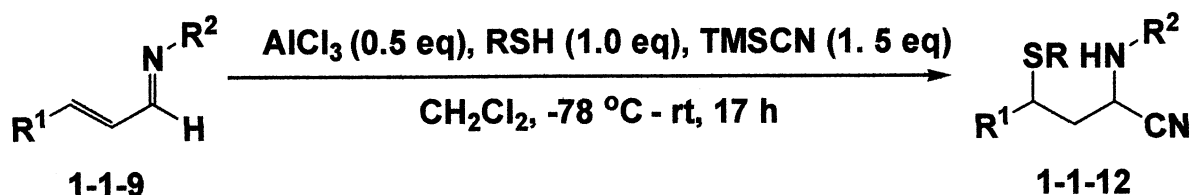
Table 1-1-3 求核剤にアジ化水素とテトラメタリルスズを用いる1,4-1,2-二重求核付加反応



Entry	R ¹	R ²	Yield of 1-1-10 (%)	syn/anti	Yield of 1-1-11 (%)
1	<i>n</i> -Pr	PhCH ₂	29	67/33	0
2	<i>n</i> -Pr	Cy	50	67/33	0
3	<i>n</i> -Pr	9-Fluorenyl	20	60/40	0
4	Me	PhCH ₂	76	65/35	0
5	Et	PhCH ₂	63	64/36	0
6	TMS	PhCH ₂	45	70/30	27

また、求核剤としてチオール類とトリメチルシリルシアニドを用いた例も報告している。得られた生成物は、加水分解する事で、対応する α -アミノ酸であるメチオニン誘導体へと容易に変換する事ができる。反応はアルゴン雰囲気下、 -78°C に冷却し、塩化アルミニウム 0.5 当量存在下、ジクロロメタン溶媒中にイミンのジクロロメタン溶液をゆっくり滴下し、15 分間攪拌した後、求核剤としてチオール 1.0 当量のジクロロメタン溶液を滴下し、10 分間攪拌し、その後トリメチルシリルシアニド 1.5 当量のジクロロメタン溶液をゆっくり滴下した後に、室温まで昇温する事で実験を行っており、どの場合も中程度から良好な収率で目的の α -アミノニトリル **1-1-12** が得られている (Table 1-1-4)⁴⁾。

Table 1-1-4 チオールとトリメチルシリルシアニドを用いる1,4-1,2-二重求核付加反応

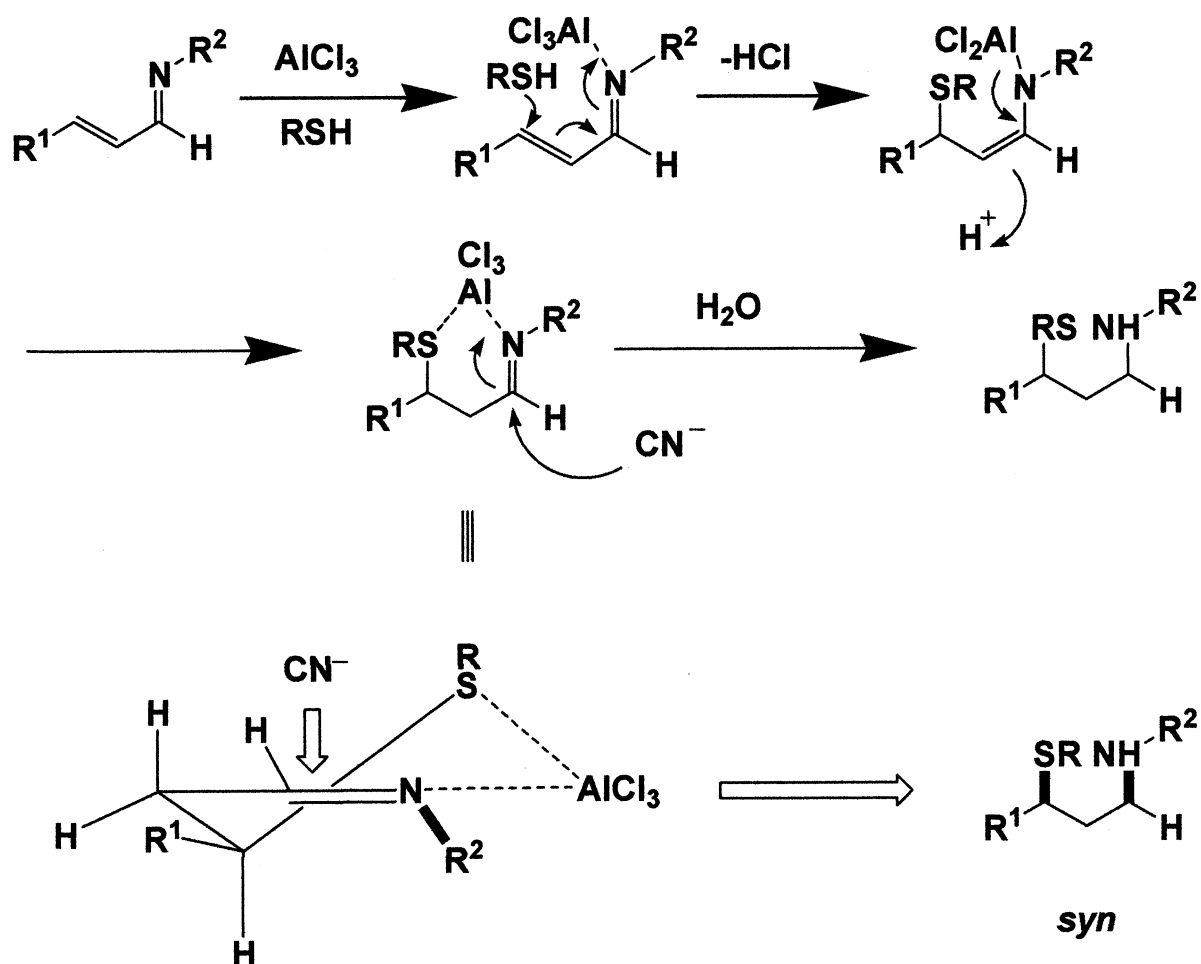


Entry	R ¹	R ²	RSH	Yield of 1-1-12(%)	syn/anti
1	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	^t BuC ₆ H ₄ SH	69	69/31
2	Ph	Bn	^t BuC ₆ H ₄ SH	51	51/49
3	Ph	CHPh ₂	^t BuC ₆ H ₄ SH	47	56/44
4	Me	4-MeOC ₆ H ₄	^t BuC ₆ H ₄ SH	34	62/38
5	TMS	4-MeOC ₆ H ₄	^t BuC ₆ H ₄ SH	-	-
6	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	PhCOSH	69	64/36
7	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	BnSH	55	54/46
8	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	PySH	51	71/29

この反応を例とすると、1,4-1,2-二重求核付加反応の反応機構は次のように考えられている (**Scheme 1-1-3**)。まず、イミンの窒素原子にルイス酸である塩化アルミニウムが配位する事でイミンが活性化される。その後、チオールがイミンのβ炭素に求核攻撃し、メタロエナミンを形成し、このエナミンがプロトンを受ける事でイミンが再生する。次に、この再生したイミンに二つ目の求核剤であるトリメチルシリルシアニドが1,2-付加する事で目的の1,4-1,2-二重求核付加体を得られると考える事ができる。また、主生成物として *syn* 体を得られる理由としては、反応中間体である再生したイミンに対してトリメチルシリルシアニドが付加する際に、立体電子効果により、主にβ面、すなわちアキシアル側から攻撃するためであると考えられる。さらに前述の、チオールとして2-メルカプトピリジンを用いたときにジアステレオ選択性が向上する理由としては、ピリジン環からの電子の流れ込みによ

り、硫黄原子上の電子密度が高まり、塩化アルミニウムとの配位が強くなったため、六員環遷移状態がより安定するためではないかと考えられる (Table 1-1-4, entry 8)。

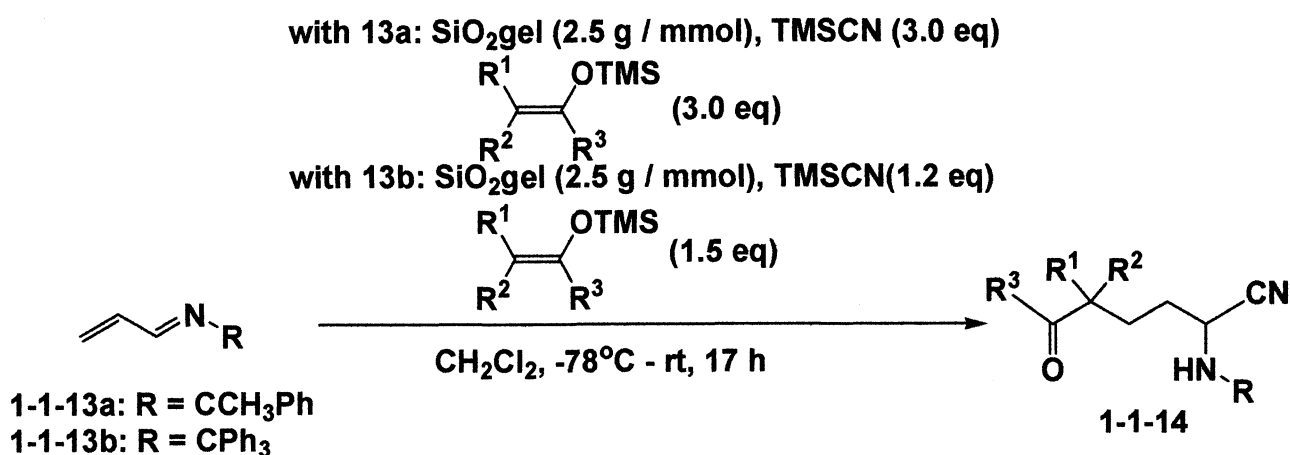
Scheme 1-1-3 1,4-1,2-二重求核付加反応の反応機構



この他にも、さまざま α,β -不飽和イミンに対して多くの求核剤を位置選択的に付加させる 1,4-1,2-二重求核付加反応が検討されてきた⁵⁾⁻¹¹⁾。しかし、どの場合においても、最も反応性が高いと思われる β 位が無置換のもの、すなわちアクロレイン由来のものは用いられていなかった。これは、アクロレイン由来のイミンの調製が困難であるためだが、後に置換基を有するイミンを用いた 1,4-1,2-二重求核付加体とは異なる置換形式の化合物へと変換できるため有用である。

最近では、2008年に β 位が無置換の α, β -不飽和イミンである *N*-アリリデンアミンを窒素原子上の置換基としてトリチル基やジフェニルエチル基を用いることで単離することに成功し、これらのイミンが1,4-1,2-二重求核付加反応に有効であることを見出し報告している (**Table 1-1-5**)^{12,13)}。この場合では、活性化剤として弱いブレンステッド酸であるシリカゲルを用いる事で反応が円滑に進行し、良好な収率で付加体を得る事に成功している。

Table 1-1-5 *N*-アリリデンアミンに対する二重求核付加反応



Entry	R ¹	R ²	R ³	with 1-1-13a (%)	with 1-1-13b (%)
1	Me	Me	OEt	83	80
2	Me	Me	OMe	87	64
3	Me	Me	O ⁿ Pr	-	58
4	Me	Me	O ⁱ Pr	-	68
5	OEt	OEt	OEt	-	51
6	H	H	S ^t Bu	56	22
7	Me	Me	O ^t Bu	-	59
8	Me	Me	OEt	-	24
9	Me	Me	Ph	-	0

そこで次節では、以前に報告されているイミン、およびアクロレインに対する様々な求核付加反応に関して詳細に述べる。

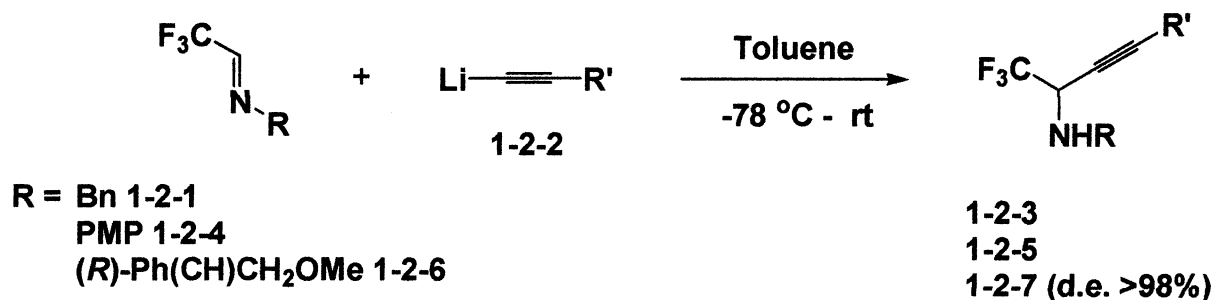
第二節 従来のさまざまな求核剤を用いるイミン、およびアクロレインへの求核付加反応

前節で α, β -不飽和イミンに対する位置選択的求核付加反応である 1,4-1,2-二重求核付加反応について述べた。本節では、1,4-1,2-二重求核付加反応の 1,2-求核剤になりうるものとして、様々なイミンに対する電子的にハードで立体的にも小さな求核剤を中心に紹介する。また、 α, β -不飽和アルデヒドの中でも、末端が無置換であるアクロレインに対する選択的 1,4-付加も種々報告されているので、その代表的な例も併せて紹介する。

2005 年に Crousse らは、トリフルオロメチルアルジミン **1-2-1**、**1-2-4**、**1-2-6** に対し、リチウムアセチリド **1-2-2** をトルエン溶媒中 -78°C から室温で反応させることで、生成物であるプロパルギルアミン **1-2-3**、**1-2-5**、**1-2-7** が良好な収率で得られることを見出し報告している。(Table 1-2-1)。¹⁾この際キラルなトリフルオロメチルアルジミン **1-2-6** を用いると高ジアステレオ選択的に対応するプロパルギルアミンが得られている(Entry 9)。

Table 1-2-1

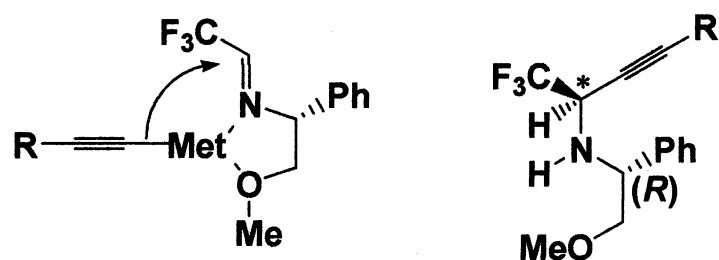
アルジミンに対するアセチリドの付加反応



Entry	Imine, R	1-2-2, R'	Yield (%)
1	1-2-1, Bn	1-2-2a, SiMe ₃	83
2	1-2-1	1-2-2b, Bu	94
3	1-2-1	1-2-2c, Ph	87
4	1-2-4, PMP	1-2-2a	84
5	1-2-4	1-2-2b	71
6	1-2-4	1-2-2c	78
7	1-2-6, (R)-Ph(CH)CH ₂ OMe	1-2-2a	90
8	1-2-6	1-2-2b	77
9	1-2-6	1-2-2c	95

アルジミン **1-2-6** がアルキニル化により、立体中心が *R* のアルキニルアミン **1-2-7** が得られたことから彼らは、この選択性は **Figure1-2-1** に示すような仮定によるものだとしている。即ち、金属によって窒素原子と酸素原子間でキレーションが起こり、リチウムアセチリドがフェニル基の逆側から攻撃するためである。

Figure 1-2-1 リチウムアセチリドが付加する際の選択性

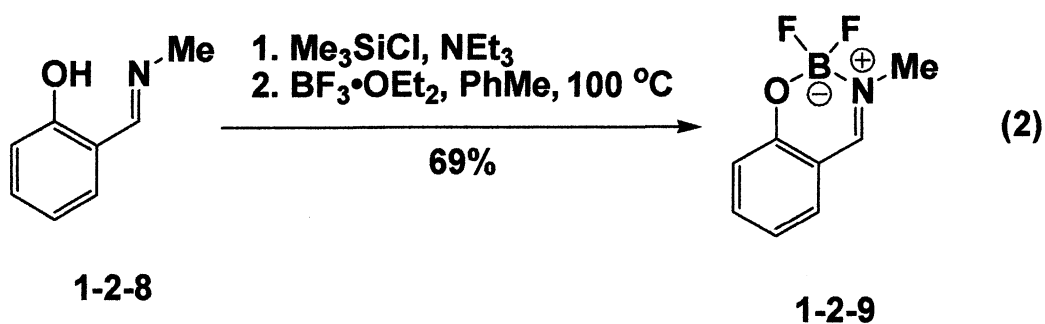
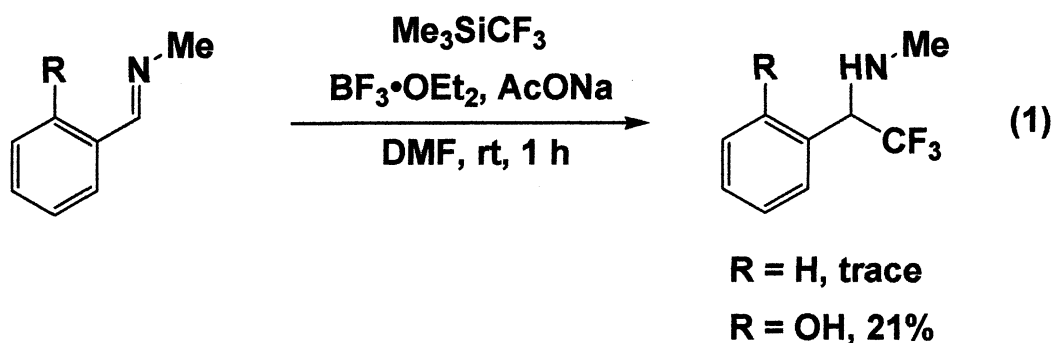


2007 年 Dilman らは、酢酸ナトリウムによってトリフルオロメチルトリメチルシランを活性化することで、サリチルアルジミンの求核的トリフルオロメチル化法を見出している。²⁾ベンズアルデヒド由来のアルジミンを用いた場合では痕跡量でしか目的の生成物が得られなかったのに対し、サリチルアルジミンの場合では、目的のトリフルオロメチルアミンを収率 21%で得ている (**Scheme 1-2-1, Eq.1**)。

また、*o*-位にヒドロキシ基を導入したことで、イミノ窒素でのキレーションによりジフルオロボランエーテル中間体 **1-2-9** が形成される (**Eq. 2**)。

Scheme 1-2-1

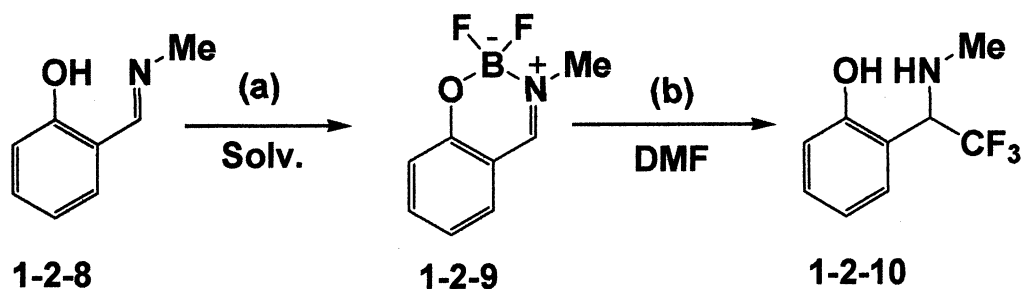
イミンのトリフルオロメチル化



また彼らは、錯体 **1-2-9** を経由する、トリフルオロメチル化を最適化する実験も行っている。Hunig 塩基を用いてジクロロメタン溶媒中で 2 時間反応させ、DMF 溶媒中、 Me_3SiCF_3 、酢酸ナトリウムを加えることで、86%と最も良好な収率で目的の化合物 **1-2-10** を得ている (Table 1-2-2, Entry 4)。

Table 1-2-2

アミン1-2-10のワンポット合成手順

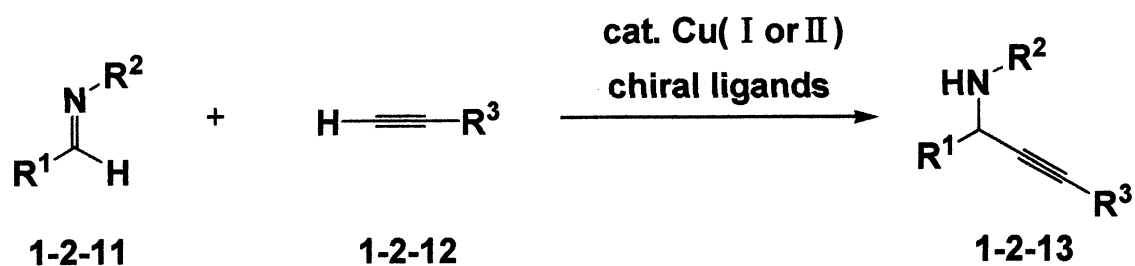
(a) Base, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, rt(b) Me_3SiCF_3 , AcONa, rt

Entry	Base	Solvent	Time (h)		Yield (%)
			Step (a)	Step (b)	
1	<i>t</i> -BuOK	DMF	1	1	58
2	<i>t</i> -BuOK	THF	1	1	79
3	$\text{EtN}(i\text{-Pr})_2$	DMF	1	1	70
4	$\text{EtN}(i\text{-Pr})_2$	CH_2Cl_2	2	3	86

2008年には、石原らが、ビナフチルリガンドと銅から形成する錯体が触媒となり、末端アセチレンとアルジミンのエナンチオ選択的アルキニル化が円滑に進行することを見出し報告している。³⁾これは、C=N結合へのエナンチオ選択的付加による、生理活性を有するキラルな窒素化合物の骨格を形成する手法となる。C-H結合を活性化しC-C結合を形成する事で、アルジミン **1-2-11** とアセチレン **1-2-12** を用いアルキニル化を行い、プロパルギルアミン **1-2-13** を合成している (Scheme 1-2-2)

Scheme 1-2-2

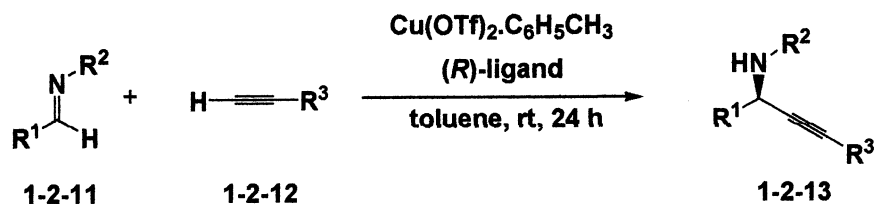
銅により触媒される末端アルキンとのアルジミンのエナント選択的アルキニル化



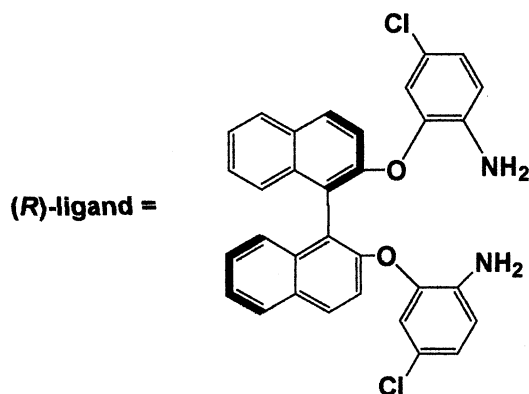
反応はアルジミン **1-2-11** に対し、銅トリフレートとリガンド (*R*)-ligand との錯体存在下、末端アセチレン **1-2-12** を加えることで行っており、いずれの場合も高収率、高エナント選択的に目的のアルキニルアミン **1-2-13** を得ている (Table 1-2-3)。

Table 1-2-3

リガンド-銅錯体により触媒されるアルジミンへのエナンチオ選択的アルキニル化



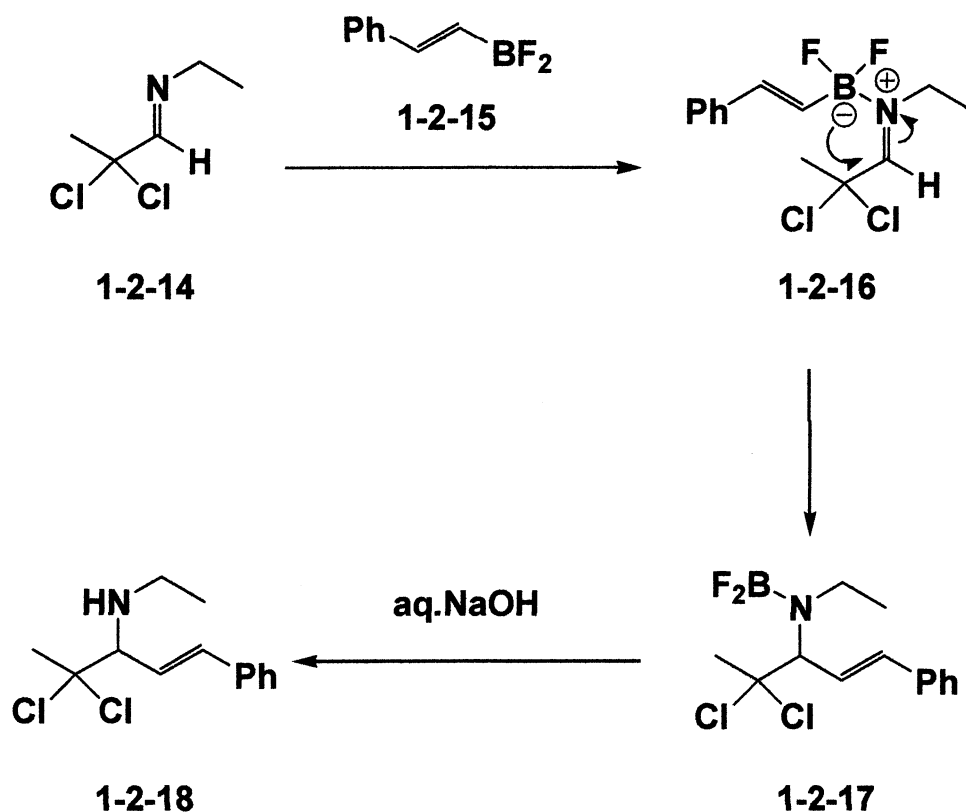
Entry	1-2-11 (R ¹ , R ²)	1-2-12 (R ³)	1-2-13	Yield (%)	ee (%)
1	1-2-11a (Ph, Ph)	1-2-12a (Ph)	1-2-13a	73	82
2	1-2-11a (Ph, Ph)	1-2-12b (<i>p</i> -BrC ₆ H ₄)	1-2-13b	16	71
3	1-2-11a (Ph, Ph)	1-2-12c (TMS)	1-2-13c	0	-
4	1-2-11b (Ph, <i>p</i> -FC ₆ H ₄)	1-2-12a (Ph)	1-2-13d	28	48
5	1-2-11c (Ph, <i>p</i> -MeC ₆ H ₄)	1-2-12a (Ph)	1-2-13e	27	75
6	1-2-11d (<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ , <i>p</i> -ClC ₆ H ₄)	1-2-12a (Ph)	1-2-12f	11	50
7	1-2-11e (<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ , <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄)	1-2-12a (Ph)	1-2-13g	19	74
8	1-2-11f (2-Naph, Ph)	1-2-12a (Ph)	1-2-13h	48	74
9	1-2-11g (2-Furyl, Ph)	1-2-12a (Ph)	1-2-13i	56	33
10	1-2-11h (Ph, Boc)	1-2-12a (Ph)	1-2-13j	16	29



また、2007年に Tehrani らは、まず α, α -ジクロロアルジミン **1-2-14** に、ルイス酸である $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ により調製される極めて強力な求電子能力を有するジフルオロボラン **1-2-15** を反応させることで錯体 **1-2-16** を形成し、その後活性化した **1-2-16** のイミノ炭素原子にアルケニル転位が起こりアミノジフルオロボラン **1-2-17** を与え、水酸化ナトリウム水溶液で処理することで、 β, β -ジクロロアミン **1-2-18** が得られる事を報告している (Scheme 1-2-3)。⁴⁾

Scheme 1-2-3

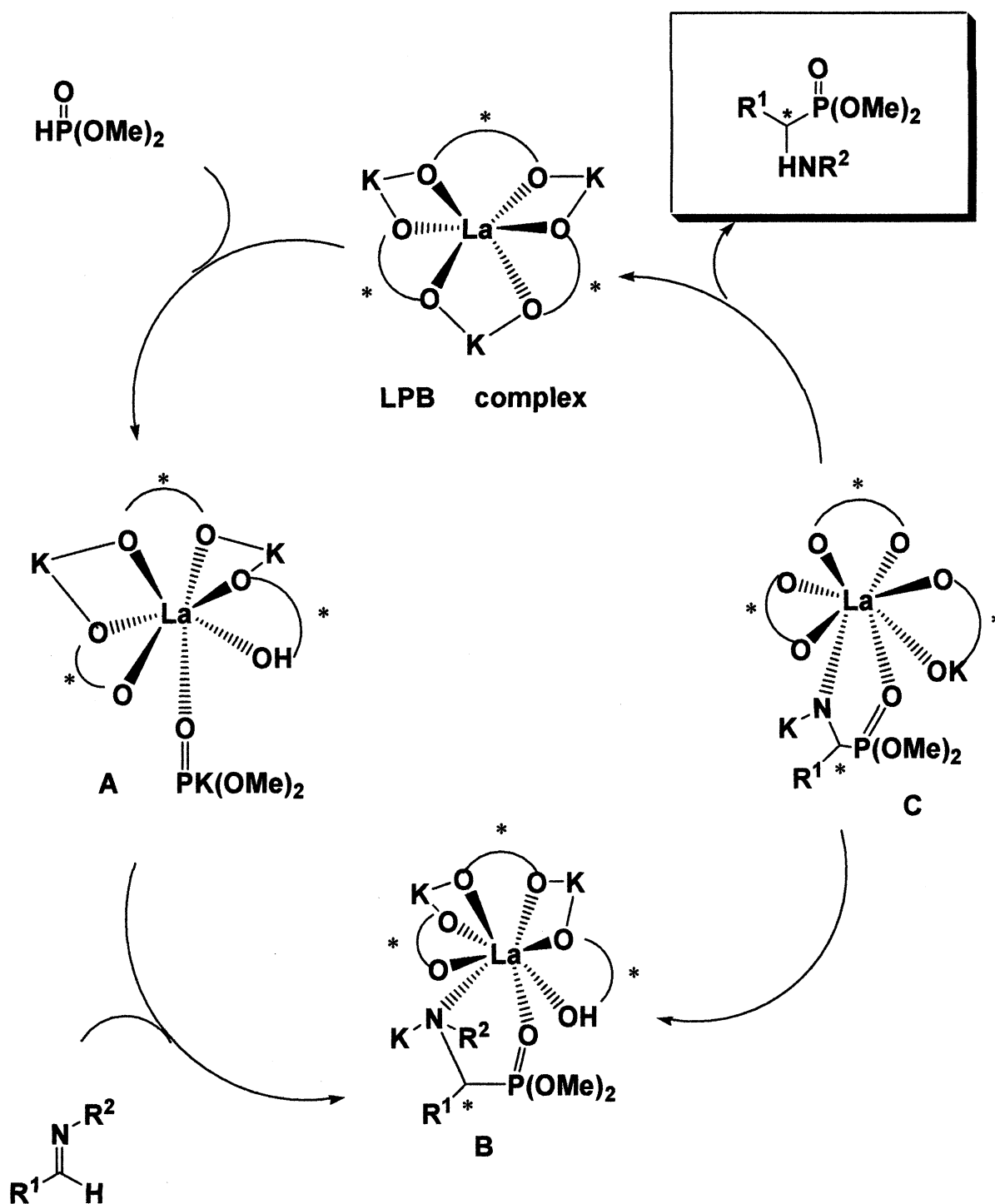
ルイス酸により触媒される α,α -ジクロロアルジミンのマンニッヒ型反応



さらに柴崎らは 1995 年に、ランタノイド-カリウム-BINOL 錯体を用いた α -アミノホスホネートの不斉合成を達成している (**Scheme 1-2-4**)。⁵⁾まず反応は、LPB によるジメチルホスファイトの脱プロトン化によりカリウムジメチルホスファイト **A** が形成される。**A** は即座にイミンと反応し、光学活性な α -アミノホスホネートのカリウム塩 **B** となる。プロトン交換により中間体 **C** を経由し目的の付加体が得られると考えられる。

Scheme 1-2-4

ランタノイド-カリウム-BINOL錯体による触媒的不斉 α アミノホスホネート合成

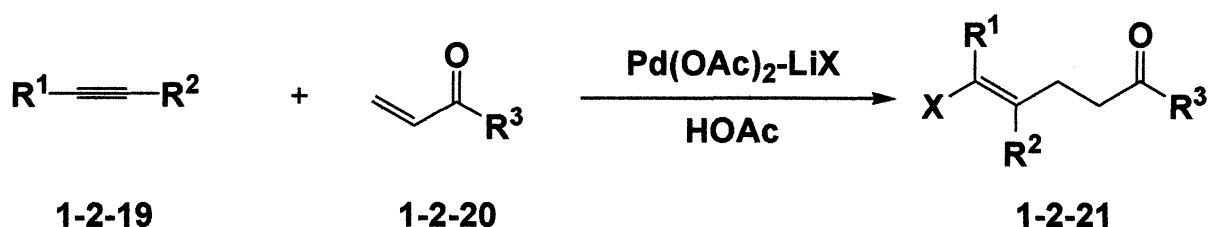


1996年にLuらは、パラジウムを触媒として用いた求核パラデーションに続くアルキンの共役付加による、 α, β -不飽和カルボニルカッ

プリングに関して報告している。(Scheme 1-2-5)。⁶⁾これまで、 α,β -不飽和アルデヒドへの有機金属種の 1,4-付加に関する研究はあまり報告されていなかったが、彼ら是对応する γ,σ -不飽和カルボニル化合物の合成に成功した。パラジウム中心の電子密度を増加させる事で *cis*-水素脱離を抑え、過剰量のハライドをリガンドとして用いる事でこれが促進される事を見出し、アルキン **1-2-19** ($R^1 = H, R^2 = COOMe, COOBn$)とアクロレイン **1-2-20** ($R^3 = H$)を過剰量のリチウムブロマイド存在下で反応させる事で、目的の生成物 **1-2-21** が高収率、高選択的に得られる事を見出している。

Scheme 1-2-5

パラジウムを触媒として用いた α,β -不飽和カルボニルのカップリング反応



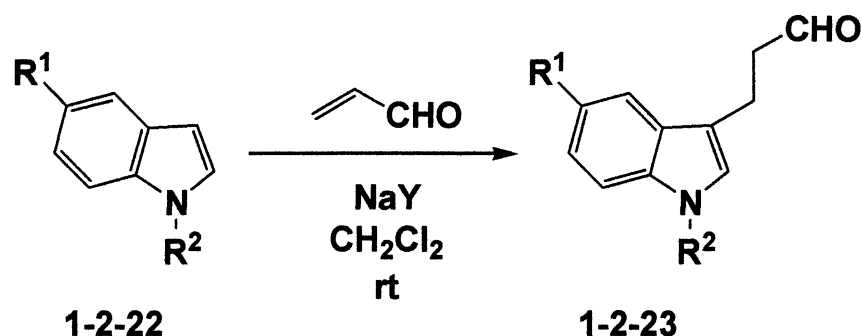
$R^1, R^3 = H, R^2 = COOMe, X = Br$ 79%
 $R^1, R^3 = H, R^2 = COOBn, X = Cl$ 85%

2005年に尾中らは、ゼオライト中での有機分子の収着の化学に関して、選択的有機反応等における作用の解明という観点から、電子リッチな芳香環であるインドール環とアクロレインにおけるFriedel-Crafts型のアルキル化反応において、ゼオライトの有用性を詳細に検討したので報告している。(Table 1-2-4)⁷⁾。アクロレインをジクロロメタン溶媒中、NaY型ゼオライト存在下、様々なインドール**1-2-22**と室温で反応させたところ、目的の付加体**1-2-23**が概ね中程

度から高収率で得られている。

Table 1-2-4

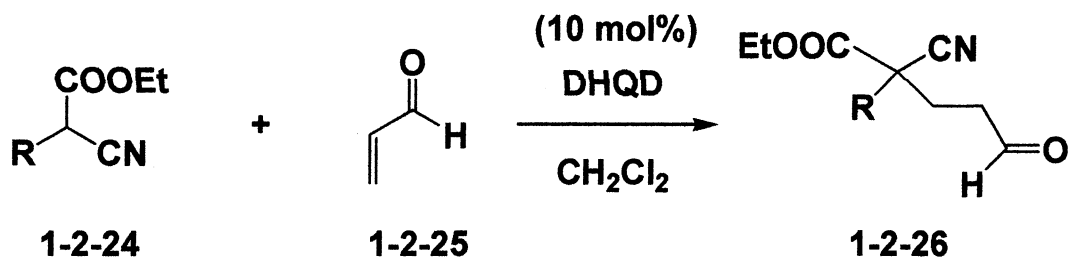
ゼオライトYを用いたインドールのアクロレインに対する共役付加



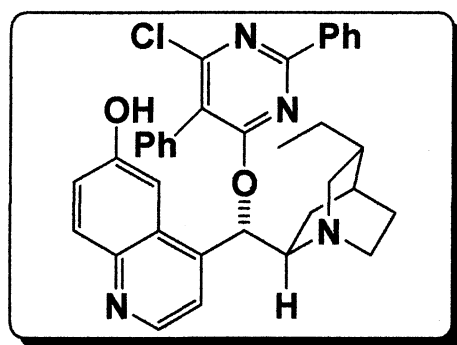
Entry	R ¹	R ²	Time (h)	Yield (%)
1	H	H	18	56
2	H	Me	18	45
3	Me	H	12	56
4	OMe	H	24	42
5	Cl	H	3	72

キラルなアルデヒドは、不斉合成において非常に重要な中間体となるにも関わらず、 α, β -不飽和アルデヒドに対する一般的なエナンチオ選択的共役付加はあまり報告されていなかった。2006年に Li らは、このような反応をシンコナルカロイド触媒を用いる事で達成し、報告している。(Table 1-2-5)。⁸⁾ α -シアノエステル **1-2-24** をシンコナルカロイド触媒 **DHQD** 存在下、アクロレイン **1-2-25** に共役付加させる事で、目的の付加体 **1-2-26** が高収率、高エナンチオ選択的に得られる事を見出している。

Table 1-2-5

 α -シアノエステルのアクロレインに対する不斉共役付加反応

Entry	R	T (°C)	t (h)	Yield (%)	ee (%)
1	Ph	-50	6	100	91
2	<i>p</i> -Cl-Ph	-50	6	98	88
3	<i>m</i> -Cl-Ph	-50	8	100	80
4	<i>p</i> -MeO-Ph	-50	8	99	95
5	2-thienyl	-50	8	90	87



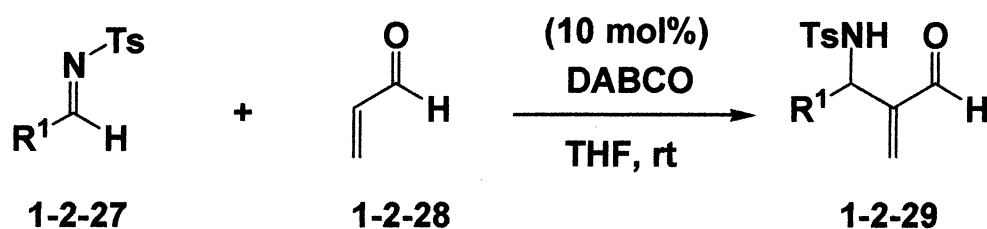
DHQD

Baylis-Hillman 反応は、C-C 結合を形成し、機能性化合物を与える重要なプロセスであり、この反応は一般的にルイス塩基が触媒として用

いられ、そのメカニズムはこれまで数々報告されてきた。2004 年に Shi らは、*N*-トシルイミンと α, β -不飽和アルデヒド、ケトン、エステルの aza-Baylis-Hillman 反応を、適切なルイス塩基触媒存在下で行い、 β -アミノ- α, β -不飽和カルボニル化合物を高収率で得る事に成功したので報告している (Table 1-2-6)。⁹⁾ *N*-トシルイミン **1-2-27** とアクロレイン **1-2-28** の反応における基質検討を行ったところ、高収率で目的の生成物 **1-2-29** を得る事に成功している。

Table 1-2-6

N-トシルイミンとアクロレインを用いた aza-Baylis-Hillman 反応



entry	R ¹	time (min.)	yield (%)
1	C ₆ H ₅	50	80
2	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	25	83
3	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	120	82
4	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	30	43
5	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	180	77
6	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	20	82
7	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	25	88
8	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	30	89
9	<i>p</i> -EtC ₆ H ₄	90	91

次章では、調製の困難な α, β -不飽和イミンである *N*-アリリデンアミンに注目し、その調製法や単離の検討、さらには新規 *N*-アリリデンアミン合成について述べる。

第二章 新規 α, β -不飽和イミンの合成と 1,4-1,2-二重求核付加反応

第一節 従来の *N*-アリリデンアミンの調製法と新規 *N*-アリリデンアミンの合成

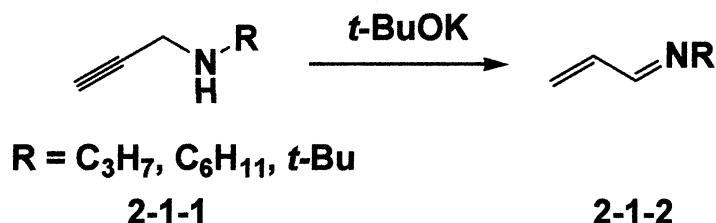
前章で α, β -不飽和イミンに対する 1,4-1,2-二重求核付加反応について紹介した。当研究室では調製の困難である β 位が無置換のアクロレイン由来の α, β -不飽和イミン、すなわち *N*-アリリデンアミンの調製および単離に成功し 1,4-1,2-二重求核付加反応に応用している。本節では、この調製の困難な *N*-アリリデンアミンについて紹介し、その調製と単離についての検討と、新規 *N*-アリリデンアミン合成の検討について述べる。

先で述べたように *N*-アリリデンアミンは、 β 位が無置換のアクロレイン由来の不飽和イミンであり、反応性が高く、その調製、単離は困難である。これまでに報告された *N*-アリリデンアミンが用いられた例は、どれも反応系内で調製されたものか、もしくはその存在がガスクロマトグラフィーにより確認されているのみで、イミンそのものが単離された例は少ない。

Ben-Efraim は、*N*-プロパルギルアミン **2-1-1** の異性化によって *N*-アリリデンアミンを調製するのに成功しているが、イミン **2-1-2** はガスクロマトグラフィーにより存在を確認しているだけで、単離はできていない(**Scheme 2-1-1**)。¹⁾

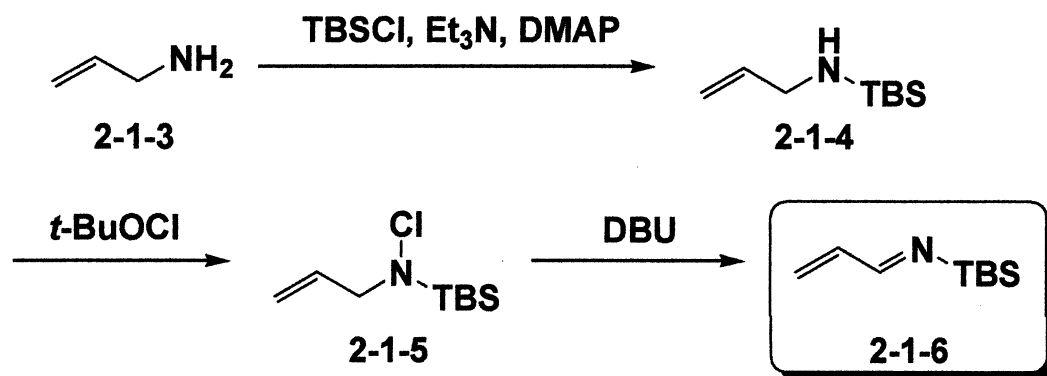
Scheme 2-1-1

N-プロパルギルアミンの異性化による*N*-アリリデンアミンの調製



Colvin らはアリルアミン **2-1-3** を出発物質として窒素原子上を TBS で保護した *N*-アリリデンアミン **2-1-6** の合成に成功している (Scheme 2-1-2)。²⁾ 反応はアリルアミン **2-1-3** に対し *tert*-ブチルジメチルシリルクロリド、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンを加えて N 上を TBS で保護し **2-1-4** とし、*tert*-ブチルハイポクロリトにより N 上をクロロ化し **2-1-5** とし、最後に DBU を用いることで *N*-アリリデンアミン **2-1-6** の合成に成功している。しかし、この *N*-アリリデンアミンは単離されておらず他の反応にも用いられていない。

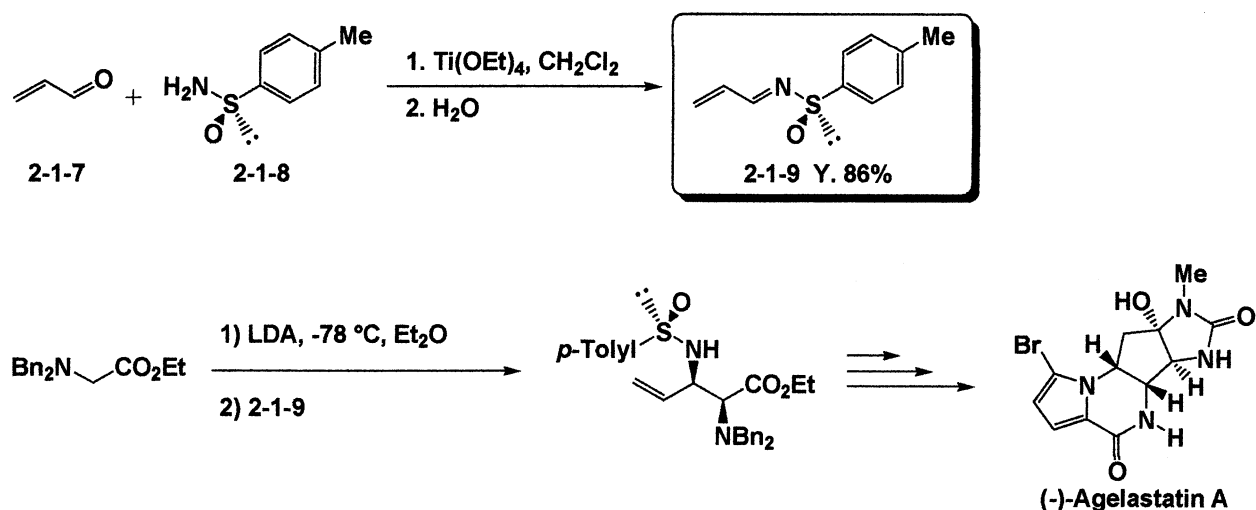
Scheme 2-1-2 N上をTBSで保護した*N*-アリリデンアミンの合成



最近では、Davis らが(−)-Agelastatin A の全合成において、出発物質のアクロレイン **2-1-7** に対し、チタニウムエトキシド存在下で *p*-トルエンスルフィンアミド **2-1-8** と反応させることで(*R*)-(−)-*N*-(プロピリデン)-*p*-トルエンスルフィンアミド **2-1-9** を収率 86%で単離するこ

とに成功している (**Scheme 2-1-3**)。 ³⁾

Scheme 2-1-3 (R)-(-)-N-(プロピリジン)-p-トルエンスルフィンアミドの合成および(-)-Agelastatin Aの全合成

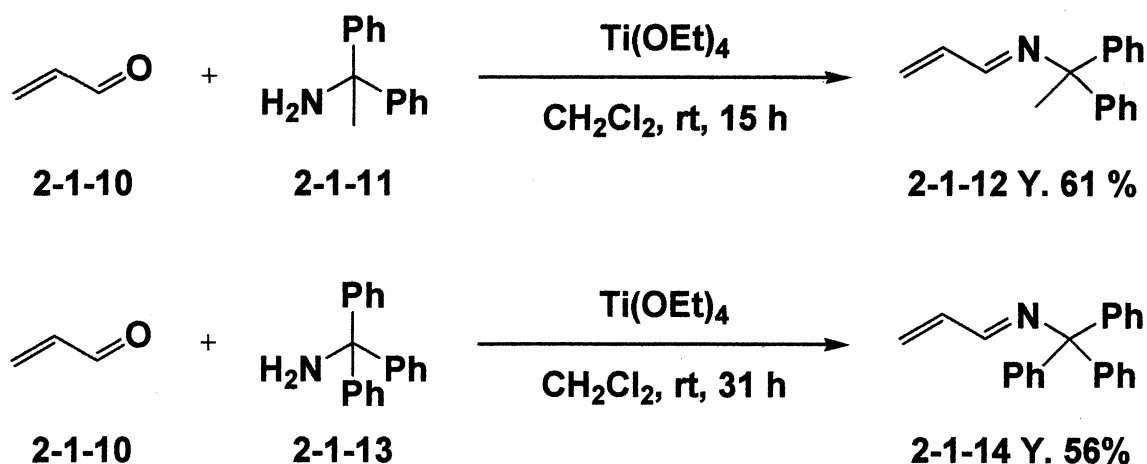


これらのイミンはいずれも精製が困難なもの、他の反応に用いる事ができないものや、N上に電子求引基を有しているものなど、1,4-1,2-二重求核付加反応には適していないものばかりである。そこで当研究室では、1,4-1,2-二重求核付加反応に用いる事のできる新たな N-アリリデンアミンの調製の検討を行っている。

過去の Davis らの N-アリリデンアミン調製の例のように、アクロレインを出発物質として、チタニウムエトキシド存在下でジフェニルエチルアミン **2-1-11** を反応させたところ、収率 61%で目的の N-アリリデンアミン **2-1-12** が得られる事を当研究室で見出している。同様に、アクロレイン **2-1-10** に対し、トリチルアミン **2-1-13** を反応させたところ、収率 56%で目的の N-アリリデンアミン **2-1-14** が得られている (**Scheme 2-1-4**)。 ⁴⁾

Scheme 2-1-4

チタニウムエトキシド存在下でのアクロレインとアミンからの*N*-アリリデンアミンの調製

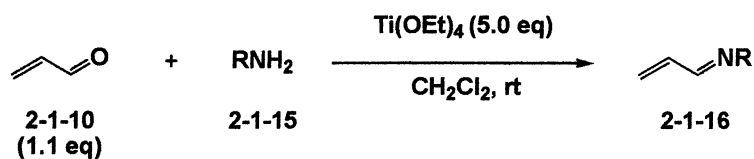


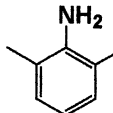
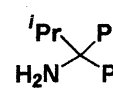
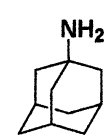
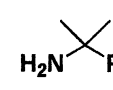
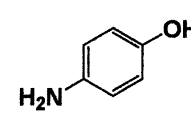
このようにして、N上にジフェニルエチル基およびトリチル基を有する*N*-アリリデンアミンの合成法を開発する事に成功している。そこでさらなる新規*N*-アリリデンアミン合成へと発展させるために、反応に用いるアミンを種々検討した(**Table 2-1-1**)。アミンの窒素原子上の置換基が嵩高い置換基を選択し反応を行った。芳香族アミンは芳香環上に様々な置換基がついたいずれの場合でも目的の*N*-アリリデンアミン**2-1-16**は得られず、アクロレインがポリマー化したものだけが得られた。(Entries 1, 4, 5)。嵩高いアミンとして *tert*-ブチルアミンを用いて反応を行った場合でもイミンは得られなかった(Entry 2)。これはアミンの嵩高さが足りないことに起因するものと考えられる。そこでさらに嵩高いアダマンチルアミンを用いて反応を行ったが、これはアクロレインと反応せずに原料であるアミンが回収された(Entry 3)。これはアミンが嵩高すぎて反応が進行しなかったためと考えられる。そこで、アミンとして 2-メチル-1,1-ジフェニルプロパン-1-アミンを用いて反応を行ったところ、目的の生成物**2-1-16**を78%と高収率で得る事に成功した(Entry 6)。また、2-アミノ-2-フェニルプロパンを用いて反応を行ったところ、

収率 22%で *N*-アリリデンアミン **2-1-16** を得ることができた (**Entry 7**)。

Table 2-1-1

新規*N*-アリリデンアミンの合成検討



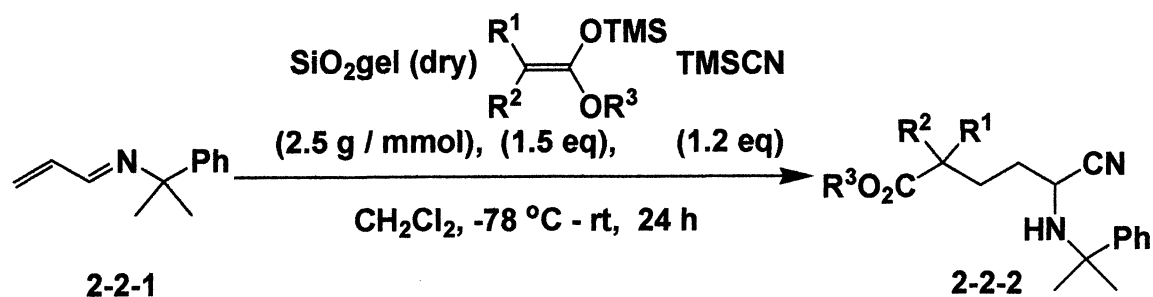
Entry	RNH ₂	Time (h)	Yield of 2-1-16 (%)	Entry	RNH ₂	Time (h)	Yield of 2-1-16 (%)
1	<i>p</i> -anisidine	8	-	5		24	-
2	<i>t</i> BuNH ₂	10	-	6		20	78
3		23	-	7		17	22
4		20	-				

このようにして今回、新規 *N*-アリリデンアミンの合成に成功した。*N*-アリリデンアミンは単離例も極めて少ないため、今後、様々な有機反応におけるアクロレイン誘導体としての利用が期待できる。次節では、今回合成した新規 *N*-アリリデンアミンを用いた 1,4-1,2-二重求核付加反応、および *N*-アリリデンアミンを用いた還元的 1,4-1,2-二重求核付加反応に関して検討したので、その検討結果を中心に考察する。

第二節 *N*-アリリデンアミンに対する 1,4-1,2-二重求核付加反応

前節で述べたように、新規 *N*-アリリデンアミンとして、窒素原子上の置換基に 2-フェニルプロピル基を保護基に用いる事で、調製、単離する事に成功した。そこで、この *N*-アリリデンアミンを用いて、1,4-1,2-二重求核付加反応を行い、その反応性を検討した。反応は、2-フェニルプロピル基を有する *N*-アリリデンアミン **2-2-1** を出発物質として、活性化剤として乾燥したシリカゲル存在下、1,4-求核剤にケテンシリルアセタールを 1.5 当量、1,2-求核剤にトリメチルシリルシアニドを 1.2 当量用いて、ジクロロメタン溶媒中、-78 °C から室温まで昇温させ、24 時間反応させる事で行った (**Table 2-2-1**)。いずれの場合でも中程度から良好な収率で目的の生成物を得る事に成功した。

Table 2-2-1 2-フェニルプロピル基を有する *N*-アリリデンアミンに対する 1,4-1,2-二重求核付加反応



Entry	$\begin{matrix} \text{R}^1 & \text{OTMS} \\ & \diagdown \quad \diagup \\ & \text{C} = \text{C} \\ & \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^2 & \text{OR}^3 \end{matrix}$	Product	Yield (%)	Entry	$\begin{matrix} \text{R}^1 & \text{OTMS} \\ & \diagdown \quad \diagup \\ & \text{C} = \text{C} \\ & \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^2 & \text{OR}^3 \end{matrix}$	Product	Yield (%)
1		2-2-3	82	4		2-2-7	31
2		2-2-4	48	5		2-2-6	12
3		2-2-5	28				

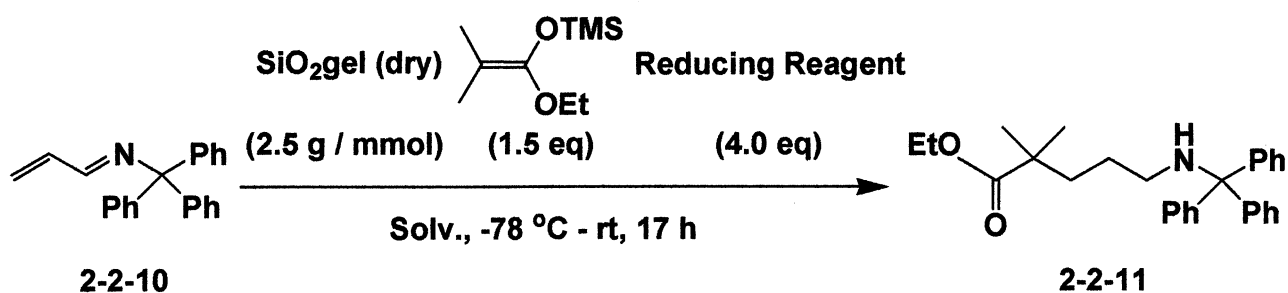
次に、N 上の保護基がトリチルである *N*-アリリデンアミン **2-2-10** を出発物質として用い、活性化剤として乾燥したシリカゲル存在下、1,4-求核剤にケテンシリルアセタールを 1.5 当量、還元剤を用いて、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ から室温まで昇温させ、還元的に反応を行う事で目的の 1,4-1,2-二重求核付加体 **2-2-1** を得る検討を行った。

まず、反応条件として溶媒と還元剤の組み合わせについての検討を行った (**Table 2-2-2**)。ジクロロメタン溶媒中、活性化剤として乾燥したシリカゲル 2.5 g / mmol 存在下、1,4-求核剤にケテンシリルアセタールを 1.5 当量、還元剤として水素化ホウ素ナトリウムを 4.0 当量用いて、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ から室温まで昇温させ、17 時間反応を行ったところ、目的の 1,4-1,2-二重求核付加体 **2-2-11** を収率 31% で得る事に成功した (**Entry 1**)。しかし、還元剤として DIBAL-H、K-Selectride を用いると、

目的の生成物を得る事はできなかった(**Entries 2,3**)。そこで次に還元剤として水素化ホウ素ナトリウムを用い、溶媒をメタノールに変えて反応を行ったところ、目的の付加体を収率 41%で得る事ができた(**Entry 4**)。そこで、次に還元剤をシアノトリヒドロホウ酸ナトリウムにして反応を行ったところ、収率が 49%まで向上した(**Entry 5**)。しかし、溶媒をジクロロメタンにすると、収率は低下してしまった(**Entry 6**)。以上の結果から、溶媒、還元剤に関しては **Entry 5** を最適条件として、以下反応を行った。

Table 2-2-2

還元剤の検討

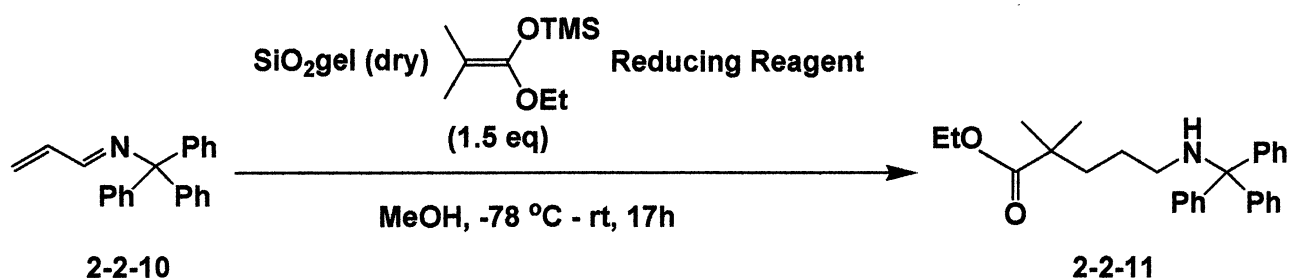


Entry	Solv.	Reducing Reagent	Yield(%)
1	CH ₂ Cl ₂	NaBH ₄	31
2	THF	DAIBAL-H	-
3	THF	K-Selectride	-
4	MeOH	NaBH ₄	41
5	MeOH	NaCNBH ₃	49
6	CH ₂ Cl ₂	NaCNBH ₃	40

次に収率の向上を目的に、シリカゲルの当量、添加剤、および還元剤の当量の検討を行った(**Table 2-2-3**)。添加剤として酢酸、サリチル酸を用いたところ、目的の生成物 **2-2-11** が収率それぞれ 22%、10%で得られた。(Entries 2,3)。また、添加剤を加えずに、還元剤を 1.0 当量に減らしても、収率の向上は見られなかった(**Entry 4**)。そこで、シリカゲルの当量に関して詳細に検討したところ、5.0 g / mmol 用いたとき、収率 57%と最も良い収率で目的の 1,4-1,2-二重求核付加体を得る事ができた(**Entries 5,6,7**)。

Table2-2-3

シリカゲルの当量、添加剤、還元剤の当量の検討

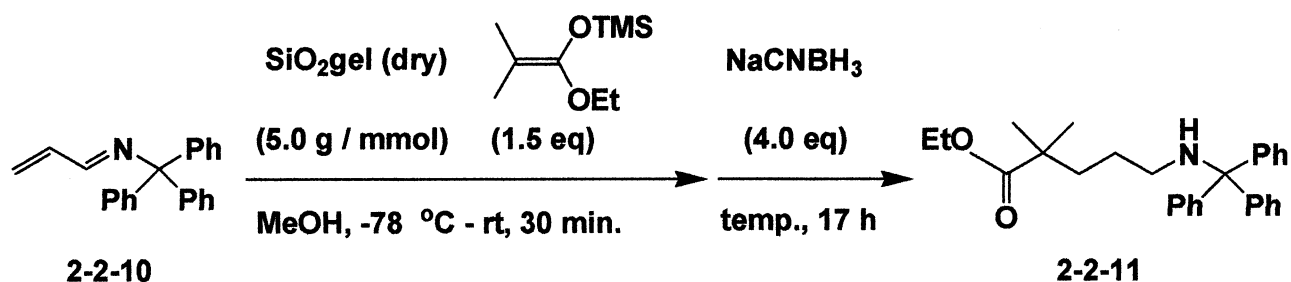


Entry	SiO ₂ gel (g / mmol)	additive (eq)	NaCNBH ₃ (eq)	Yield (%)
1	2.5	none	4.0	49
2	2.5	AcOH (0.1)	4.0	22
3	2.5	Salicylic acid (0.1)	4.0	10
4	2.5	none	1.0	33
5	1.25	none	4.0	22
6	5.0	none	4.0	57
7	6.25	none	4.0	52

次に、還元剤を加える際の温度条件に関して詳細に検討した(**Table 2-2-4**)。メタノール溶媒中、活性化剤として乾燥したシリカゲル 5.0 g / mmol 存在下、1,4-求核剤にケテンシリルアセタールを 1.5 当量用い、-78 °C から室温まで昇温させ、30 分間反応させた後に、還元剤を加える際の温度を種々検討したところ、-40 °C で加えて自然昇温させ、17 時間反応させたところ、75%と最も良い収率で目的の生成物を得る事に成功した(**Entry 3**)。

Table 2-2-4

温度検討



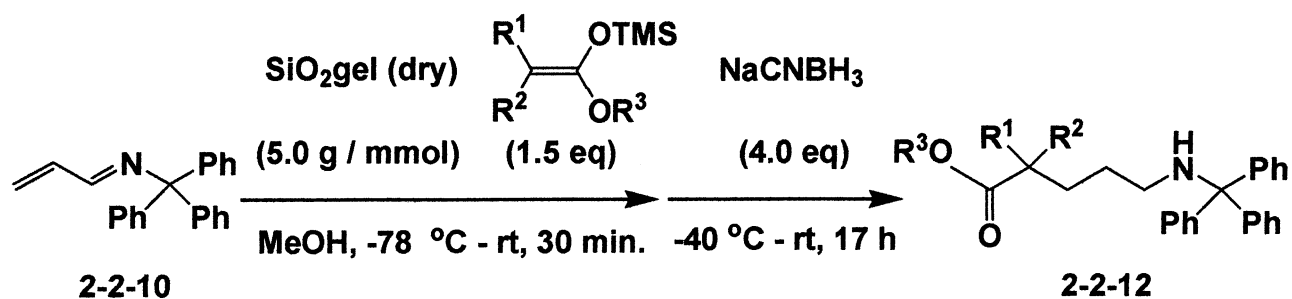
Entry	temp.	Yield (%)
1	0 °C - rt	66
2	-20 °C - rt	71
3	-40 °C - rt	75
4	-78 °C - rt	68

これまでの検討で得られた結果より、1,4-求核剤を 1.5 当量、還元剤を 4.0 当量、活性化剤として乾燥したシリカゲル 5.0 g / mmol を最適条件として、次に、1,4-求核剤として種々のケテンシリルアセタールの

検討を行った(**Table 2-2-5**)。イソ酪酸プロピル、イソ酪酸エチル、イソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタールを用いて反応を行ったところ、それぞれ 70、75、78%と高収率で目的の付加体を得る事に成功した(**Entries 1, 5, 6**)。しかし、イソ酪酸イソプロピル由来のケテンシリルアセタールを用いると、54%と中程度の収率になってしまった(**Entry 2**)。また、エタンスルフェニル基を有するケテンシリルアセタール、三置換のケテンシリルアセタールを用いた場合でも還元的 1,4-1,2-二重求核付加反応は進行し、目的の生成物 **2-2-12** が中程度の収率で得られました(**Entries 3, 4, 7**)。

Table 2-2-5

1,4-求核剤として用いた4置換のケテンシリルアセタールの検討

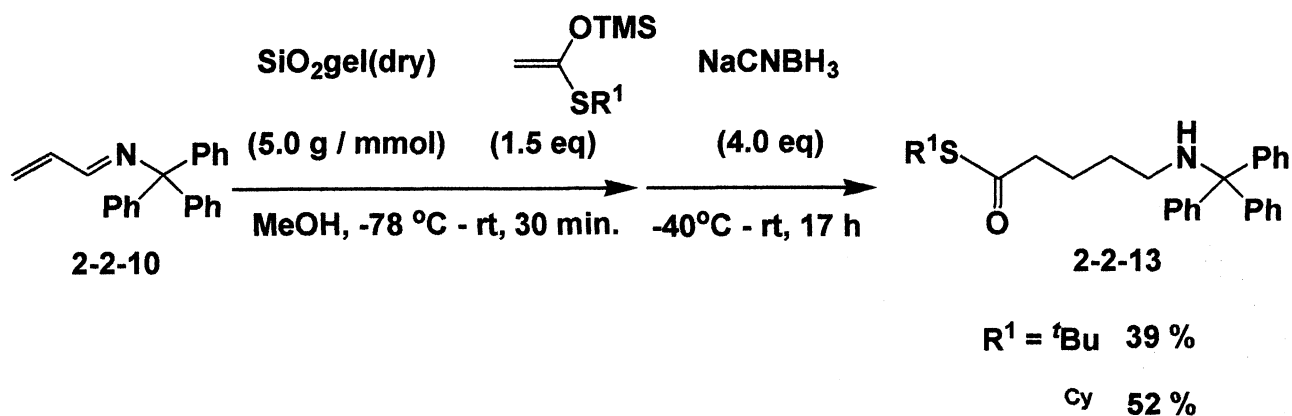


Entry	R ¹ R ²	OTMS OR ³	Yield(%)	Entry	R ¹ R ²	OTMS OR ³	Yield(%)
1	CH ₃ CH ₃	OTMS O ⁿ Pr	70	4	CH ₃ CH ₃	OTMS OEt	75
2	CH ₃ CH ₃	OTMS O ⁱ Pr	54	5	CH ₃ CH ₃	OTMS OMe	78
3	Cyclohexyl Cyclohexyl	OTMS OMe	60				

次に、1,4-求核剤として種々のケテンシリルチオアセタールの検討を行った (Table 2-2-6)。いずれの基質を用いても、中程度の収率で目的の 1,4-1,2-二重求核付加体 2-2-13 を得る事に成功した。

Scheme 2-2-1

ケテンシリルチオアセタールを用いた還元的1,4-1,2-二重求核付加反応



次節では、 α, β -不飽和イミンの中でも特に α, β -不飽和アルジミンに焦点を当て、これを用いた還元的1,4-1,2-二重求核付加反応に関して詳細に検討したので報告する。

第三節 α, β -不飽和アルジミンに対する 1,4-1,2-二重求核付加反応

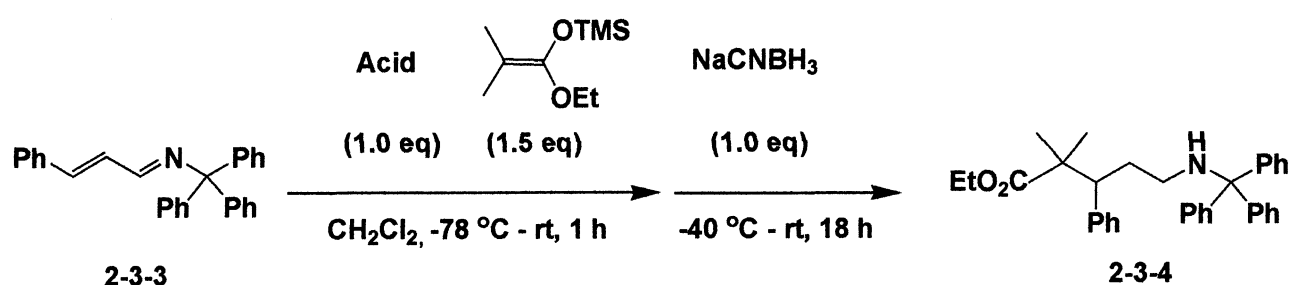
前節では、種々の *N*-アリリデンアミンに対して 1,4-1,2-二重求核付加反応を行う事で、目的の付加体が得られる事を述べた。また、以前に当研究室では、ルイス酸存在下、 α, β -不飽和アルジミンに対して 1,4-求核剤としてケテンシリルアセタール、1,2-求核剤としてトリメチルシリルシアニドを用いる事で 1,4-1,2-二重求核付加反応が良好に進行し、目的の付加体が高収率で得られる事を見出している。

そこでこの節では、出発物質を α, β -不飽和アルジミンとして還元的に 1,4-1,2-二重求核反応を行う事で、反応が進行するのではないかと考え、以下詳細に検討した。

反応は、 α, β -不飽和アルジミン **2-3-3** を出発物質として、ルイス酸存在下、1,4-求核剤にケテンシリルアセタールを 1.5 当量、還元剤にシアノトリヒドロホウ酸ナトリウムを 1.0 当量用いて、ジクロロメタン溶媒中、-78 °C から室温まで昇温させ、19 時間反応させる事で目的の付加体を得られるのではないかと考え、反応条件としてルイス酸に関する検討を行った(**Table 2-3-1**)。まず、乾燥したシリカゲルを用いて反応を行ったところ、還元反応が進行せず、目的の生成物が得られなかった(**Entry 1**)。そこで、ルイス酸として塩化スズ(II)を用いて還元的に反応を行ったところ、目的の 1,4-1,2-二重求核付加体 **2-3-4** を収率 27%と、低収率ではあるが得る事ができた(**Entry 2**)。そこで次に、その他のルイス酸として塩化スズ(IV)、塩化アルミニウムを用いたところ、それぞれ収率 61%、52%と収率が大幅に向上した(**Entries 3, 4**)。また、四塩化チタンを用いると、収率 72%と高収率で目的の生成物を得る事に成功したので、これを最適のルイス酸とした(**Entry 5**)。

Table 2-3-1

ルイス酸の検討

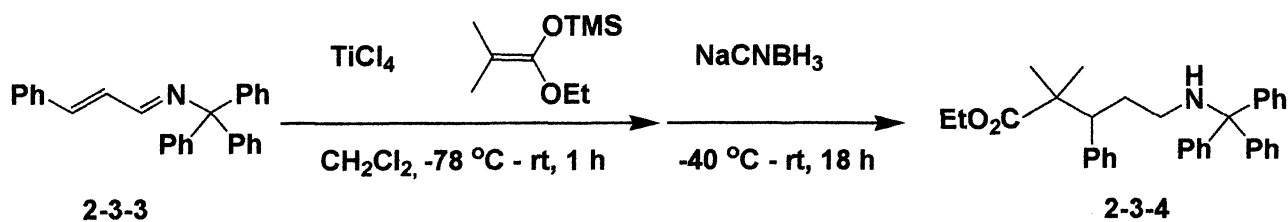


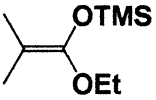
Entry	Acid	Yield (%)
1	SiO ₂ gel (dry)	-
2	SnCl ₂	27
3	SnCl ₄	61
4	AlCl ₃	52
5	TiCl ₄	72

次に、ルイス酸として四塩化チタンを用い、1,4-求核剤のケテンシリルアセタール、還元剤のシアノトリヒドロホウ酸ナトリウムの当量に関する検討を行った(**Table 2-3-2**)。四塩化チタンを 2.0 当量、ケテンシリルアセタールを 1.5 当量、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウムを 1.0 当量用いて反応を行ったところ、目的の 1,4-1,2-二重求核付加体を収率 74%と高収率で得る事ができた(**Entry 1**)。また、四塩化チタンの量を 1.0 当量にしても、収率を損なう事なく目的の生成物を得る事ができた(**Entry 2**)。しかし、四塩化チタンの当量を 0.5 当量に減らしたところ、収率は 58%まで低下した(**Entry 3**)。さらに、1,4-求核剤の当量を 1.1 当量に減らしたところ、収率は 77%まで向上した(**Entry 4**)。また、還元剤の当量も詳細に検討したところ、1.0 当量用いたときに最もよい収率が得られた(**Entries 4-7**)。

Table 2-3-2

ルイス酸、ケテンシリルアセタール、還元剤の当量の検討

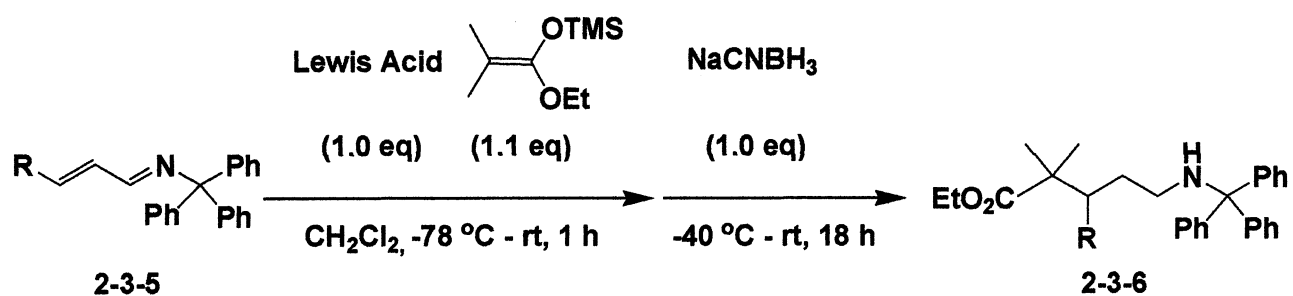


Entry	TiCl ₄ (mmol)	 (mmol)	NaCNBH ₃ (mmol)	Yield (%)
1	2.0	1.5	1.0	74
2	1.0	1.5	1.0	72
3	0.5	1.5	1.0	58
4	1.0	1.1	1.0	77
5	1.0	1.1	4.0	70
6	1.0	1.1	2.0	76
7	1.0	1.1	0.5	69

次に、出発物質として用いるアルジミン **2-3-5** の末端の置換基 **R** の検討を行った (**Table 2-3-3**)。置換基 **R** がメチル、エチル、プロピルのようなアルキル鎖のものをを用いると、目的の付加体 **2-3-6** がそれぞれ 59、60、55%と、中程度の収率ではあるが得られた (**Entries 2-4**)。また、末端にシクロヘキシル基を有するものを用いても、目的の生成物 **2-3-6** を得る事ができた (**Entry 5**)。

Table 2-3-3

アルジミンの置換基Rの検討



Entry	R	Yield (%)
1	Ph	77
2	Me	59
3	Et	60
4	<i>n</i> Pr	55
5	Cy	41

今後、ケテンシリルアセタール、ケテンシリルチオアセタール等、様々な 1,4-求核剤を検討する事で、生理活性に有用な化合物等に変換する事が期待できる。

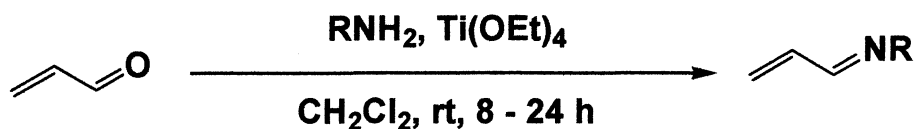
○実験の部

^1H -NMR スペクトルは、日本電子製 EX-270 および ECX-400P, A-500 を使用し、内部標準にはテトラメチルシラン(TMS)を使用した。赤外吸収スペクトルは日本分子製 FT/IR-460 Plus を使用した。マススペクトルは日本電子製 MS-700D を使用した。テトラヒドロフラン(THF)、ジエチルエーテル(Et_2O)は、ナトリウムベンゾフェノンケチルから使用直前に蒸留したものをうい、ジクロロメタン、メタノール、アセトニトリル、およびその他の試薬類は市販品を蒸留してういた。カラムクロマトグラフィーをういた精製には、充填剤にメルク Silica Gel-60 を使用し、薄層クロマトグラフィーをういた精製では Merck Kiesel Gel PF254 を担持したものを使用した。また全ての反応は、特別な場合を除き、全てアルゴン気流下で行い、反応容器はセプタムで栓をし、無水溶媒や混合物は前乾燥したシリンジをういて移し変えた。

第二章 新規 α, β -不飽和イミンの合成と 1,4-1,2-二重求核付加反応

第一節 従来の *N*-アリリデンアミンの調製法と新規 *N*-アリリデンアミンの合成

Table 2-1-1 新規 *N*-アリリデンアミン合成の検討



(Entry 1) 4-メトキシベンゼンアミン由来の *N*-アリリデンアミン合成の検討

30 mL 二口ナスフラスコに 4-メトキシベンゼンアミン (123 mg, 1.0 mmol) を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン (3.0 mL) を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、アクロレイン (0.2 mL, 1.1 mmol) を加えた後に、チタニウムテトラエトキシド (2.8 mL, 5.0 mmol) を加え、室温で 8 時間攪拌した。反応後、水を加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、ジクロロメタンを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。この時点で ^1H NMR を測定したところ、対応する生成物のピークは見られなかったので精製は行わなかった。

(Entry 2) 2-メチルプロパン-2-アミン由来の *N*-アリリデンアミン合成の検討

30 mL 二口ナスフラスコに 2-メチルプロパン-2-アミン (73 mg, 1.0 mmol) を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン (3.0 mL) を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、アクロレイン (0.2 mL, 1.1 mmol) を加え

た後に、チタニウムテトラエトキシド(2.8mL, 5.0 mmol)を加え、室温で 10 時間攪拌した。反応後、水を加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、ジクロロメタンを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。この時点で ^1H NMR を測定したところ、対応する生成物のピークは見られなかったので精製は行わなかった。

(Entry 3) アダマンチルアミン由来の *N*-アリリデンアミン合成の検討

30 mL 二口ナスフラスコにアダマンチルアミン(151 mg, 1.0 mmol)を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン(3.0 mL)を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、アクロレイン(0.2 mL, 1.1 mmol)を加えた後に、チタニウムテトラエトキシド(2.8mL, 5.0 mmol)を加え、室温で 23 時間攪拌した。反応後、水を加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、ジクロロメタンを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。この時点で ^1H NMR を測定したところ、対応する生成物のピークは見られなかったので精製は行わなかった。

(Entry 4) 4-アミノフェノール由来の *N*-アリリデンアミン合成の検討

30 mL 二口ナスフラスコに 4-アミノフェノール (109 mg, 1.0 mmol)を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン(3.0 mL)を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、アクロレイン(0.2 mL, 1.1 mmol)を加えた後に、

チタニウムテトラエトキシド(2.8mL, 5.0 mmol)を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応後、水を加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、ジクロロメタンを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。この時点で ^1H NMR を測定したところ、対応する生成物のピークは見られなかったので精製は行わなかった。

(Entry 5) 2,6-ジメチルベンゼンアミン由来の *N*-アリリデンアミン合成の検討

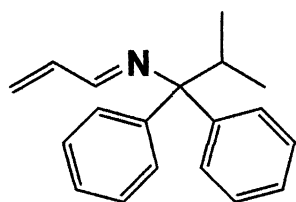
30 mL 二口ナスフラスコに 2,6-ジメチルベンゼンアミン(121 mg, 1.0 mmol)を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン(3.0 mL)を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、アクロレイン(0.2 mL, 1.1 mmol)を加えた後に、チタニウムテトラエトキシド(2.8mL, 5.0 mmol)を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応後、水を加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、ジクロロメタンを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。この時点で ^1H NMR を測定したところ、対応する生成物のピークは見られなかったので精製は行わなかった。

(Entry 6) 1,1-ジフェニルブタン-1-アミン由来の *N*-アリリデンアミン合成の検討

30 mL 二口ナスフラスコに 1,1-ジフェニルブタン-1-アミン (225 mg,

1.0 mmol)を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン(3.0 mL)を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、アクロレイン(0.2 mL, 1.1 mmol)を加えた後に、チタニウムテトラエトキシド(2.8mL, 5.0 mmol)を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応後、水を加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、ジクロロメタンを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は減圧蒸留によって行い、目的の生成物を得た。

N-アリリデン-2-メチル-1,1-ジフェニルプロパン-1-アミン



収量 205.4 mg

収率 78 %

形状 黄色油状

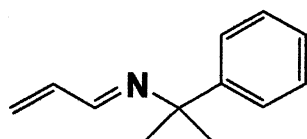
Rf 値 0.7 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.12 (d, $J = 2.2$ Hz, 6H), 2.74-2.79 (m, 1H), 5.77 (dd, $J = 0.9, 15.4$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J = 1.1, 13.6$ Hz, 1H), 6.19 (ddd, $J = 6.4, 9.3, 14.8$ Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 10H), 7.69 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 17.3, 42.9, 78.4, 123.2, 123.8, 125.0, 126.4, 128.9, 133.3, 163.9; IR (neat) 2973, 2511, 2502, 1711, 1653, 1399, 791, 778, 712 cm^{-1}

(Entry 7) 1,1-ジフェニルエタンアミン由来の N-アリリデンアミン合成の検討

30 mL ニロナスフラスコに 1,1-ジフェニルエタンアミン(197 mg, 1.0 mmol)を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン(3.0 mL)を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、アクロレイン(0.2 mL, 1.1 mmol)を加えた後に、チタニウムテトラエトキシド(2.8mL, 5.0 mmol)を加え、室温で 17 時間攪拌した。反応後、水を加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、ジクロロメタンを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は減圧蒸留によって行い、目的の生成物を得た。

N-アリリデン-2-フェニルプロパン-2-アミン



収量 34.6 mg

収率 22 %

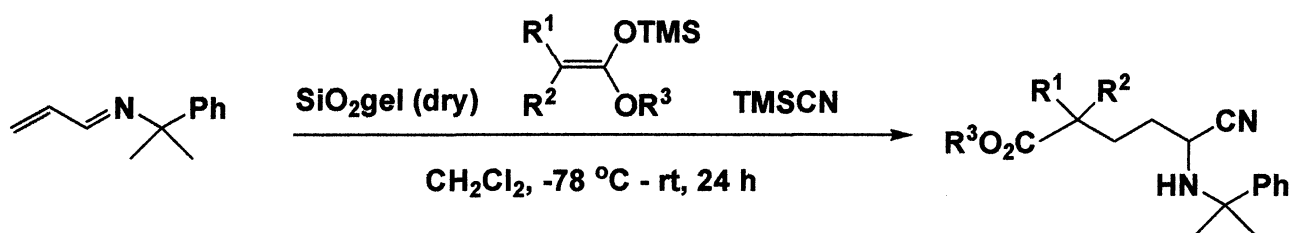
形状 黄色油状

Rf 値 0.7 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (s, 6H), 5.41 (dd, $J = 1.2, 12.5$ Hz, 1H), 5.55 (dd, $J = 1.0, 11.2$ Hz, 1H), 6.29 (ddd, $J = 7.2, 8.2, 13.4$ Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 5H), 7.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 31.6, 59.9, 123.2, 123.8, 124.9, 129.3, 137.8, 165.4; IR (neat) 3011, 2422, 1669, 1607, 1471, 723, 711 cm^{-1}

第二節 *N*-アリリデンアミンに対する 1,4-1,2-二重求核付加反応

Table 2-2-1 *N*-アリリデンアミンの 1,4-1,2-二重求核付加反応

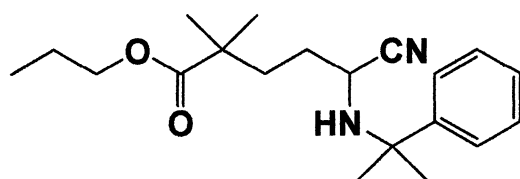


(Entry 1) 活性剤として乾燥したシリカゲル 2.5 g / mmol 存在下、2-アミノ-2-フェニルプロパン由来の *N*-アリリデンアミンに対する (2-メチル-1-プロポキシプロ-1-ペニルオキシ)トリメチルシン 1.5 当量とトリメチルシリルシアニド 1.2 当量の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコに *N*-アリリデン-2-フェニルプロパン-2-アミン (34 mg, 0.20 mmol)を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン (1.4 mL)を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、乾燥した水を含まないシリカゲル (500.0 mg, 2.5 g / mmol)を加え、ジクロロメタン (0.3 mL)を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルに (2-メチル-1-プロポキシプロ-1-ペニルオキシ)トリメチルシン (60 mg, 0.30 mmol)を量り取り、ジクロロメタン (0.4 mL)で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをジクロロメタン (0.4 mL)で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間攪拌した後に、バイアルにトリメチルシリルシアニド (23 mg, 0.24 mmol)を量り取り、ジクロロメタン (0.4 mL)で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをジクロロメタン (0.4 mL)で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、室温まで 24 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過

した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の1,4-1,2-二重付加体を得た。

プロピル 5-(2-フェニルプロパニル-2-アミノ)-5-シアノ-2,2-ジメチルペンタノエート



収量 54.1 mg

収率 82 %

形状 黄色油状

Rf 値 0.2 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

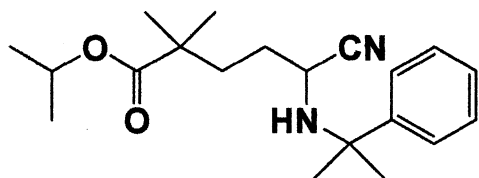
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.12 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.53-1.60 (t, $J = 1.1$ Hz, 2H), 2.05-2.10 (m, 1H), 3.56-3.62 (m, 1H), 4.00 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 11.9, 20.2, 21.0, 31.0, 36.4, 37.9, 38.1, 48.7, 49.2, 70.1, 117.0, 121.9, 122.3, 124.6, 125.0, 127.2, 141.9, 146.6, 178.3; IR (neat) 3001, 2943, 2391, 2211, 1763, 1741, 1425, 1001, 749 cm^{-1}

(Entry 2) 活性剤として乾燥したシリカゲル 2.5 g / mmol 存在下、2-アミノ-2-フェニルプロパン由来の *N*-アリリデンアミンに対する (1-イソプロポキシ-2-メチルプロ-1-ペニルオキシ)トリメチルシラン 1.5 当量とトリメチルシリルシアニド 1.2 当量

の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコに *N*-アリリデン-2-フェニルプロパン-2-アミン (34 mg, 0.20 mmol) を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン (1.4 mL) を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、乾燥した水を含まないシリカゲル (500.0 mg, 2.5 g / mmol) を加え、ジクロロメタン (0.3 mL) を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルに (1-イソプロポキシ-2-メチルプロ-1-ペニルオキシ) トリメチルシラン (60 mg, 0.30 mmol) を量り取り、ジクロロメタン (0.4 mL) で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをジクロロメタン (0.4 mL) で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間攪拌した後に、バイアルにトリメチルシリルシアニド (23 mg, 0.24 mmol) を量り取り、ジクロロメタン (0.4 mL) で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをジクロロメタン (0.4 mL) で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、室温まで 24 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

イソプロピル 5-(2-フェニルプロパニル-2-アミノ)-5-シアノ-2,2-ジメチルペンタノエート



収量 54.3 mg

収率 48 %

形状 黄色油状

Rf 値 0.2 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

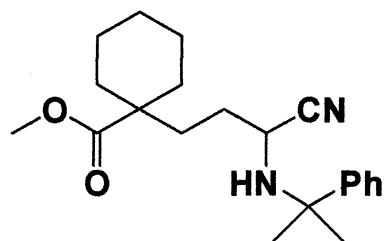
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (s, 6H), 1.22 (d, $J = 1.4$ Hz, 6H), 1.26-1.28 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.64 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 2.01-2.08 (m, 1H), 3.44-3.48 (m, 1H), 4.02-4.09 (m, 1H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 12.3, 19.9, 22.1, 32.3, 35.0, 38.1, 39.0, 46.4, 49.5, 71.2, 116.8, 120.3, 122.8, 125.4, 125.9, 128.1, 143.8, 144.2, 179.8; IR (neat) 3111, 2973, 2911, 2900, 1779, 1444, 1401, 1119, 763 cm^{-1}

(Entry 3) 活性剤として乾燥したシリカゲル 2.5 g / mmol 存在下、2-アミノ-2-フェニルプロパン由来の *N*-アリリデンアミンに対する(シクロヘキシリデン(メトキシ)メトキシ)トリメチルシラン 1.5 当量とトリメチルシリルシアニド 1.2 当量の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコに *N*-アリリデン-2-フェニルプロパン-2-アミン (34 mg, 0.20 mmol) を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン (1.4 mL) を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、乾燥した水を含まないシリカゲル (500.0 mg, 2.5 g / mmol) を加え、ジクロロメタン (0.3 mL) を加え、 -78°C に冷却した。次にバイアルに(シクロヘキシリデン(メトキシ)メトキシ)トリメチルシラン (64 mg, 0.30 mmol) を量り取り、ジクロロメタン (0.4 mL) で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをジクロロメタン (0.4 mL) で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間攪拌した後に、バイアルにトリメチルシリルシアニド (23

mg, 0.24 mmol)を量り取り、ジクロロメタン(0.4 mL)で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをジクロロメタン(0.4 mL)で洗い、反応系内に加える事を2回行い、室温まで24時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の1,4-1,2-二重付加体を得た。

メチル 5-(2-フェニルプロパニル-2-アミノ)-5-シアノ-2-シクロヘキシルペンタノエート



収量 19.9 mg

収率 28 %

形状 黄色油状

Rf 値 0.2 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

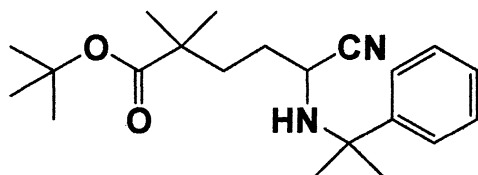
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.11-1.41 (m, 6H), 1.23-1.24 (m, 2H), 1.32-1.36 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.70-1.73 (m, 2H), 1.79-1.81 (m, 2H), 1.99-2.04 (m, 1H), 3.51-3.56 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 23.1, 24.5, 26.9, 32.3, 34.0, 37.4, 39.1, 39.8, 42.1, 44.9, 49.8, 71.0, 117.1, 125.4, 126.2, 127.2, 128.9, 139.0, 142.5, 177.7; IR (neat) 2999, 2973, 2921, 2376, 1711, 1398, 1311, 1212, 963, 733, 702 cm^{-1}

(Entry 4) 活性剤として乾燥したシリカゲル 2.5 g / mmol 存在下、2-アミノ-2-フェニルプロパン由来の *N*-アリリデンアミンに対する (1-*tert*-ブトキシ-2-メチルプロ-1-ペニルオキシ)トリメチルシラン 1.5 当量とトリメチルシリルシアニド 1.2 当量の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコに *N*-アリリデン-2-フェニルプロパン-2-アミン (34 mg, 0.20 mmol) を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン (1.4 mL) を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、乾燥した水を含まないシリカゲル (500.0 mg, 2.5 g / mmol) を加え、ジクロロメタン (0.3 mL) を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルに (1-*tert*-ブトキシ-2-メチルプロ-1-ペニルオキシ)トリメチルシラン (64 mg, 0.30 mmol) を量り取り、ジクロロメタン (0.4 mL) で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをジクロロメタン (0.4 mL) で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間攪拌した後に、バイアルにトリメチルシリルシアニド (23 mg, 0.24 mmol) を量り取り、ジクロロメタン (0.4 mL) で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをジクロロメタン (0.4 mL) で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、室温まで 24 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=6:1) で行い、目

的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

tert-ブチル-5-(2-フェニルプロパニル-2-アミノ)-5-シアノ-2,2-ジメチルペンタノエート



収量 8.2 mg

収率 12 %

形状 黄色油状

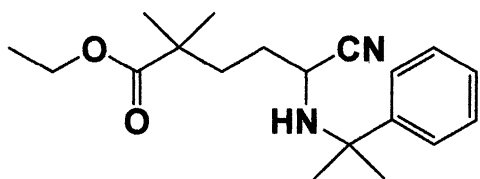
Rf 値 0.2 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (s, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.50 (s, 6H), 1.71 (t, $J = 4.2$ Hz, 2H), 1.82-1.84 (m, 2H), 1.62-1.73 (m, 1H), 2.13-2.20 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 7.11-7.19 (m, 2H), 7.31-7.34 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (252 MHz, CDCl_3) δ 21.1, 28.9, 33.3, 34.9, 42.3, 43.6, 50.0, 52.4, 82.1, 119.9, 126.5, 127.0, 127.4, 128.4, 129.0, 140.2, 145.6, 173.2; IR (neat) 2839, 2831, 2239, 1777, 1721, 1399, 1111, 790, 732, 701 cm^{-1}

(Entry 5) 活性剤として乾燥したシリカゲル 2.5 g / mmol 存在下、2-アミノ-2-フェニルプロパン由来の *N*-アリリデンアミンに対する(1-エトキシ-2-メチルプロ-1-ペニルオキシ)トリメチルシラン 1.5 当量とトリメチルシリルシアニド 1.2 当量の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコに *N*-アリリデン-2-フェニルプロパン-2-アミン (34 mg, 0.20 mmol)を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン (1.4 mL)を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、乾燥した水を含まないシリカゲル(500.0 mg, 2.5 g / mmol)を加え、ジクロロメタン(0.3 mL)を加え、-78 °Cに冷却した。次にバイアルに(1-エトキシ-2-メチルプロ-1-ペニルオキシ)トリメチルシラン(56 mg, 0.30 mmol)を量り取り、ジクロロメタン(0.4 mL)で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをジクロロメタン(0.4 mL)で洗い、反応系内に加える事を2回行い、30 分間攪拌した後に、バイアルにトリメチルシリルシアニド (23 mg, 0.24 mmol)を量り取り、ジクロロメタン(0.4 mL)で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをジクロロメタン(0.4 mL)で洗い、反応系内に加える事を2回行い、室温まで24時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の1,4-1,2-二重付加体を得た。

エチル 5(2-フェニルプロパニル-2-アミノ)-5-シアノ-2,2-ジメチルペンタノエート



収量 19.6 mg

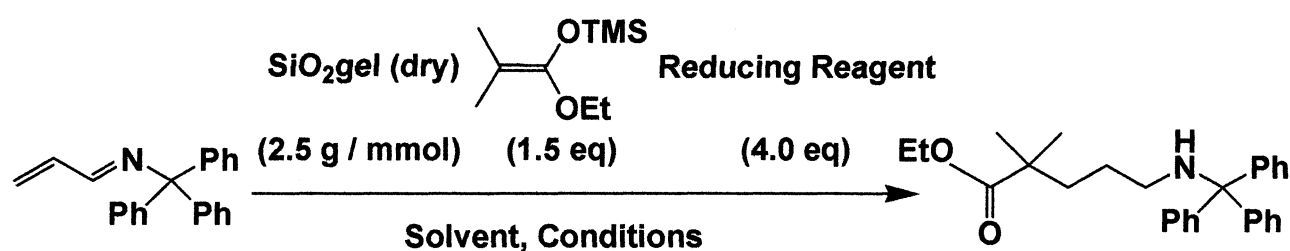
収率 31 %

形状 黄色油状

Rf 値 0.2 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.09 (s, 6H), 1.15 (t, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.42 (s, 6H), 1.49 (t, $J = 2.2$ Hz, 2H), 1.51-1.59 (m, 2H), 2.01-2.05 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 4.09 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H), 7.21-7.24 (m, 3H), 7.39-7.43 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 16.4, 21.9, 32.3, 35.0, 38.0, 39.1, 47.8, 52.2, 60.8, 118.9, 122.2, 123.1, 123.4, 129.1, 130.1, 142.9, 143.3, 178.4; IR (neat) 3011, 1811, 1721, 1399, 1111, 793, 709 cm^{-1}

Table 2-2-2 *N*-アリリデンアミンの還元的 1,4-1,2-二重求核付加反応

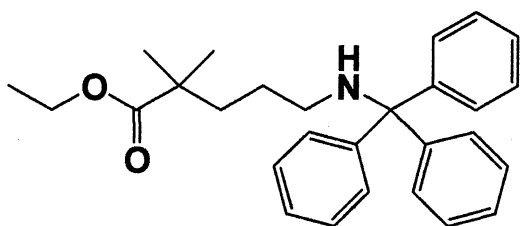


(Entry 1) 活性剤として乾燥したシリカゲル 2.5 g / mmol 存在下、トリチルアミン由来の *N*-アリリデンアミンに対する(1-エトキシ-2-メチルプロ-1-ペニルオキシ)トリメチルシラン 1.5 当量と還元剤 4.0 当量の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコに *N*-アリリデントリフェニルメタンアミン (59 mg, 0.20 mmol) を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン (1.4 mL) を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、乾燥した水を含まないシリカ

ゲル(500.0 mg, 2.5 g / mmol)を加え、ジクロロメタン(0.3 mL)を加え、-78 °Cに冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール(56 mg, 0.30 mmol)を量り取り、ジクロロメタン(0.4 mL)で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをジクロロメタン(0.4 mL)で洗い、反応系内に加える事を2回行い、30分間攪拌した後に、水素化ホウ素ナトリウム(30 mg, 0.80 mmol)を加え、室温まで16時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の1,4-1,2-二重付加体を得た。

エチル 2,2-ジメチル-5-(トリチルアミノ)ペンタノエート



収量 25.7 mg

収率 31 %

形状 黄色油状

Rf 値 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.12 (s, 6H), 1.24 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.42-1.61 (m, 2H), 1.70-1.77 (t, $J = 3.3$ Hz, 3H), 2.05-2.08 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 2H), 4.10 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.19-7.20 (m, 3H), 7.30-7.32 (m, 6H), 7.38-7.41 (m, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 25.1, 26.3,

31.3, 38.3, 42.0, 42.5, 44.0, 60.1, 128.6, 146.1, 146.2, 177.9; IR (neat) 3018, 2400, 1520, 1425, 1215, 1031, 928, 755, 669 cm^{-1} ; HRMS: Calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_2$ (M^+) 415.40518, found 415.25201

(Entry 2) 活性剤として乾燥したシリカゲル 2.5 g / mmol 存在下、トリ
チルアミン由来の *N*-アリリデンアミンに対する(1-エトキシ
-2-メチルプロ-1-ペニルオキシ)トリメチルシラン 1.5 当量
と還元剤 4.0 当量の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコに *N*-アリリデントリフェニルメタンアミン
(59 mg, 0.20 mmol)を秤量し、アルゴン置換し、THF(1.4 mL)を加えて
10 分間攪拌した。攪拌した後、乾燥した水を含まないシリカゲル(500.0
mg, 2.5 g / mmol)を加え、THF(0.3 mL)を加え、-78 $^{\circ}\text{C}$ に冷却した。次
にバイアルにケテンシリルアセタール(56 mg, 0.30 mmol)を量り取
り、THF(0.4 mL)で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルを
THF(0.4 mL)で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間攪拌し
た後に、DIBAL-H (0.80 ml, 0.80 mmol)を加え、室温まで 16 時間かけ
自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停
止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽
和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過によ
り硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗
生成物とした。この時点で ^1H NMR を測定したところ、対応する生成
物のピークは見られなかったので精製は行わなかった。

(Entry 3) 活性剤として乾燥したシリカゲル 2.5 g / mmol 存在下、トリ
チルアミン由来の *N*-アリリデンアミンに対する(1-エトキシ

-2-メチルプロ-1-ペニルオキシ)トリメチルシラン 1.5 当量
と還元剤 4.0 当量の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコに *N*-アリリデントリフェニルメタンアミン (59 mg, 0.20 mmol) を秤量し、アルゴン置換し、THF (1.4 mL) を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、乾燥した水を含まないシリカゲル (500.0 mg, 2.5 g / mmol) を加え、THF (0.3 mL) を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール (56 mg, 0.30 mmol) を量り取り、THF (0.4 mL) で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルを THF (0.4 mL) で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間攪拌した後に、K-Selectride (44 mg, 0.20 mmol) を加え、室温まで 16 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。この時点で ¹H NMR を測定したところ、対応する生成物のピークは見られなかったので精製は行わなかった。

(Entry 4) 活性剤として乾燥したシリカゲル 2.5 g / mmol 存在下、トリ
チルアミン由来の *N*-アリリデンアミンに対する (1-エトキシ
-2-メチルプロペニルオキシ)トリメチルシラン 1.5 当量と還
元剤 4.0 当量の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコに *N*-アリリデントリフェニルメタンアミン (59 mg, 0.20 mmol) を秤量し、アルゴン置換し、メタノール (1.4 mL) を

加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、乾燥した水を含まないシリカゲル(500.0 mg, 2.5 g / mmol)を加え、メタノール(0.3 mL)を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール(56 mg, 0.30 mmol)を量り取り、メタノール(0.4 mL)で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをメタノール(0.4 mL)で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間攪拌した後に、水素化ホウ素ナトリウム(30 mg, 0.80 mmol)を加え、室温まで 16 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

収量 34.0 mg

収率 41 %

形状 黄色油状

Rf 値 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

(Entry 5) 活性剤として乾燥したシリカゲル 2.5 g / mmol 存在下、トリチルアミン由来の *N*-アリリデンアミンに対する(1-エトキシ・2-メチルプロ・1-ペニルオキシ)トリメチルシラン 1.5 当量と還元剤 4.0 当量の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL 二口ナスフラスコに *N*-アリリデントリフェニルメタンアミン (59 mg, 0.20 mmol) を秤量し、アルゴン置換し、メタノール (1.4 mL) を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、乾燥した水を含まないシリカゲル (500.0 mg, 2.5 g / mmol) を加え、メタノール (0.3 mL) を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール (56 mg, 0.30 mmol) を量り取り、メタノール (0.4 mL) で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをメタノール (0.4 mL) で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (50 mg, 0.80 mmol) を加え、室温まで 16 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=6:1) で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

収量 40.7 mg

収率 49 %

形状 黄色油状

Rf 値 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

(Entry 6) 活性剤として乾燥したシリカゲル 2.5 g / mmol 存在下、トリチルアミン由来の *N*-アリリデンアミンに対する (1-エトキシ・2-メチルプロ・1-ペニルオキシ)トリメチルシラン 1.5 当量と還元剤 4.0 当量の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコに *N*-アリリデントリフェニルメタンアミン (59 mg, 0.20 mmol) を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン (1.4 mL) を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、乾燥した水を含まないシリカゲル (500.0 mg, 2.5 g / mmol) を加え、ジクロロメタン (0.3 mL) を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール (56 mg, 0.30 mmol) を量り取り、ジクロロメタン (0.4 mL) で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをジクロロメタン (0.4 mL) で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (50 mg, 0.80 mmol) を加え、室温まで 16 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 6:1) で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

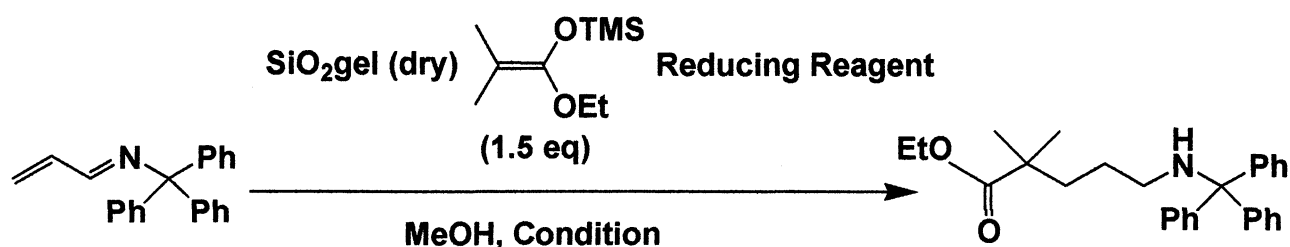
収量 33.2 mg

収率 40 %

形状 黄色油状

Rf 値 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

Table 2-2-3 *N*-アリリデンアミンの還元的 1,4-1,2-二重求核付加反応



(Entry 1) 活性剤として乾燥したシリカゲル存在下、トリチルアミン由来の *N*-アリリデンアミンに対する(1-エトキシ-2-メチルプロ-1-ペニルオキシ)トリメチルシラン 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30mL 二口ナスフラスコに *N*-アリリデントリフェニルメタンアミン (59 mg, 0.20 mmol)を秤量し、アルゴン置換し、メタノール(1.4 mL)を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、乾燥した水を含まないシリカゲル(500.0 mg, 2.5 g / mmol)を加え、メタノール(0.3 mL)を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール(56 mg, 0.30 mmol)を量り取り、メタノール(0.4 mL)で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをメタノール(0.4 mL)で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(50 mg, 0.80 mmol)を加え、室温まで 16 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

収量 40.7 mg

収率 49 %

形状 黄色油状

Rf 値 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

(Entry 2) 活性剤として乾燥したシリカゲル存在下、トリチルアミン由来の *N*-アリリデンアミンに対する(1-エトキシ-2-メチルプロ-1-ペニルオキシ)トリメチルシラン 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL 二口ナスフラスコに *N*-アリリデントリフェニルメタンアミン (59 mg, 0.20 mmol) を秤量し、アルゴン置換し、メタノール (1.4 mL) を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、乾燥した水を含まないシリカゲル (500.0 mg, 2.5 g / mmol) を加え、メタノール (0.3 mL) を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール (56 mg, 0.30 mmol) を量り取り、メタノール (0.4 mL) で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをメタノール (0.4 mL) で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (50 mg, 0.80 mmol)、添加剤として酢酸 (0.1 mL) を加え、室温まで 16 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=6:1) で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

収量 18.2 mg

収率 22 %

形状 黄色油状

Rf 値 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

(Entry 3) 活性剤として乾燥したシリカゲル存在下、トリチルアミン由来の *N*-アリリデンアミンに対する(1-エトキシ-2-メチルプロ-1-ペニルオキシ)トリメチルシラン 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL 二口ナスフラスコに *N*-アリリデントリフェニルメタンアミン (59 mg, 0.20 mmol) を秤量し、アルゴン置換し、メタノール (1.4 mL) を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、乾燥した水を含まないシリカゲル (500.0 mg, 2.5 g / mmol) を加え、メタノール (0.3 mL) を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール (56 mg, 0.30 mmol) を量り取り、メタノール (0.4 mL) で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをメタノール (0.4 mL) で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (50 mg, 0.80 mmol)、添加剤としてサリチル酸 (0.1 mL) を加え、室温まで 16 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

収量 8.3 mg

収率 10 %

形状 黄色油状

Rf 値 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

(Entry 4) 活性剤として乾燥したシリカゲル存在下、トリチルアミン由来の *N*-アリリデンアミンに対する(1-エトキシ-2-メチルプロ-1-ペニルオキシ)トリメチルシラン 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコに *N*-アリリデントリフェニルメタンアミン (59 mg, 0.20 mmol) を秤量し、アルゴン置換し、メタノール (1.4 mL) を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、乾燥した水を含まないシリカゲル (500.0 mg, 2.5 g / mmol) を加え、メタノール (0.3 mL) を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール (56 mg, 0.30 mmol) を量り取り、メタノール (0.4 mL) で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをメタノール (0.4 mL) で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (12 mg, 0.20 mmol) を加え、室温まで 16 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

収量 27.4 mg

収率 33 %

形状 黄色油状

Rf 値 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

(Entry 5) 活性剤として乾燥したシリカゲル存在下、トリチルアミン由来の *N*-アリリデンアミンに対する(1-エトキシ・2-メチルプロ・1-ペニルオキシ)トリメチルシラン 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコに *N*-アリリデントリフェニルメタンアミン (59 mg, 0.20 mmol) を秤量し、アルゴン置換し、メタノール (1.4 mL) を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、乾燥した水を含まないシリカゲル (250.0 mg, 1.25 g / mmol) を加え、メタノール (0.3 mL) を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール (56 mg, 0.30 mmol) を量り取り、メタノール (0.4 mL) で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをメタノール (0.4 mL) で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (50 mg, 0.80 mmol) を加え、室温まで 16 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

収量 18.2 mg

収率 22 %

形状 黄色油状

Rf 値 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

(Entry 6) 活性剤として乾燥したシリカゲル存在下、トリチルアミン由来の *N*-アリリデンアミンに対する(1-エトキシ-2-メチルプロ-1-ペニルオキシ)トリメチルシラン 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコに *N*-アリリデントリフェニルメタンアミン (59 mg, 0.20 mmol) を秤量し、アルゴン置換し、メタノール (1.4 mL) を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、乾燥した水を含まないシリカゲル 1000 mg, 5.0 g / mmol) を加え、メタノール (0.3 mL) を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール (56 mg, 0.30 mmol) を量り取り、メタノール (0.4 mL) で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをメタノール (0.4 mL) で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (50 mg, 0.80 mmol) を加え、室温まで 16 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

収量 47.3 mg

収率 57 %

形状 黄色油状

Rf 値 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

(Entry 7) 活性剤として乾燥したシリカゲル存在下、トリチルアミン由来の *N*-アリリデンアミンに対する(1-エトキシ-2-メチルプロ-1-ペニルオキシ)トリメチルシラン 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL 二口ナスフラスコに *N*-アリリデントリフェニルメタンアミン (59 mg, 0.20 mmol) を秤量し、アルゴン置換し、メタノール (1.4 mL) を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、乾燥した水を含まないシリカゲル (1250.0 mg, 6.25 g / mmol) を加え、メタノール (0.3 mL) を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール (56 mg, 0.30 mmol) を量り取り、メタノール (0.4 mL) で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをメタノール (0.4 mL) で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (50 mg, 0.80 mmol) を加え、室温まで 16 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

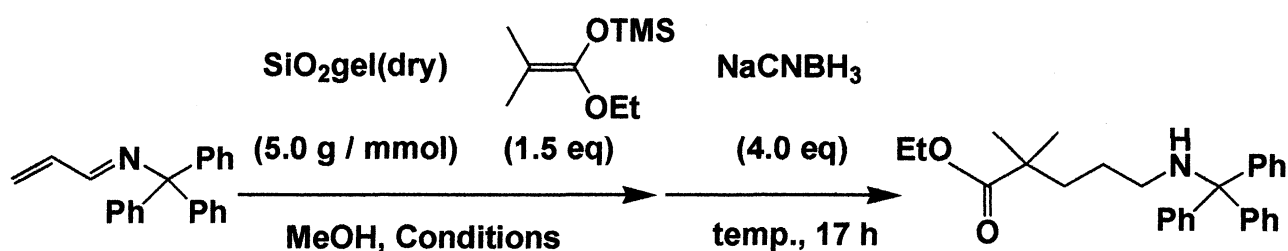
収量 43.1 mg

収率 52 %

形状 黄色油状

Rf 値 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

Table 2-2-4 *N*-アリリデンアミンの還元的 1,4-1,2-二重求核付加反応



(Entry 1) 活性剤として乾燥したシリカゲル存在下、トリチルアミン由来の *N*-アリリデンアミンに対する(1-エトキシ-2-メチルプロ-1-ペニルオキシ)トリメチルシラン 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応の温度検討

30 mL ニロナスフラスコに *N*-アリリデントリフェニルメタンアミン (59 mg, 0.20 mmol) を秤量し、アルゴン置換し、メタノール (1.4 mL) を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、乾燥した水を含まないシリカゲル (500.0 mg, 2.5 g / mmol) を加え、メタノール (0.3 mL) を加え、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール (56 mg, 0.30 mmol) を量り取り、メタノール (0.4 mL) で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをメタノール (0.4 mL) で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間かけ自然昇温して攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (50 mg, 0.80 mmol) を加え、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、室温

まで 16 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の 1,4-1,2-二重求核付加体を得た。

収量 54.8 mg

収率 66 %

形状 黄色油状

Rf 値 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

(Entry 2) 活性剤として乾燥したシリカゲル存在下、トリチルアミン由来の *N*-アリリデンアミンに対する(1-エトキシ-2-メチルプロ-1-ペニルオキシ)トリメチルシラン 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応の温度検討

30 mL ニロナスフラスコに *N*-アリリデントリフェニルメタンアミン (59 mg, 0.20 mmol)を秤量し、アルゴン置換し、メタノール(1.4 mL)を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、乾燥した水を含まないシリカゲル(500.0 mg, 2.5 g / mmol)を加え、メタノール(0.3 mL)を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール(56 mg, 0.30 mmol)を量り取り、メタノール(0.4 mL)で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをメタノール(0.4 mL)で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間かけ自然昇温して攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(50 mg, 0.80 mmol)を加え、-20 °C に冷却し、室

温まで 16 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

収量 58.9 mg

収率 71 %

形状 黄色油状

Rf 値 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

(Entry 3) 活性剤として乾燥したシリカゲル存在下、トリチルアミン由来の *N*-アリリデンアミンに対する(1-エトキシ-2-メチルプロ-1-ペニルオキシ)トリメチルシラン 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応の温度検討

30 mL ニロナスフラスコに *N*-アリリデントリフェニルメタンアミン (59 mg, 0.20 mmol) を秤量し、アルゴン置換し、メタノール (1.4 mL) を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、乾燥した水を含まないシリカゲル (500.0 mg, 2.5 g / mmol) を加え、メタノール (0.3 mL) を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール (56 mg, 0.30 mmol) を量り取り、メタノール (0.4 mL) で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをメタノール (0.4 mL) で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間かけ自然昇温して攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (50 mg, 0.80 mmol) を加え、-40 °C に冷却し、室

温まで 16 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

収量 62.2 mg

収率 75 %

形状 黄色油状

Rf 値 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

(Entry 4) 活性剤として乾燥したシリカゲル存在下、トリチルアミン由来の *N*-アリリデンアミンに対する(1-エトキシ-2-メチルプロ-1-ペニルオキシ)トリメチルシラン 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応の温度検討

30 mL ニロナスフラスコに *N*-アリリデントリフェニルメタンアミン (59 mg, 0.20 mmol)を秤量し、アルゴン置換し、メタノール(1.4 mL)を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、乾燥した水を含まないシリカゲル(500.0 mg, 2.5 g / mmol)を加え、メタノール(0.3 mL)を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール(56 mg, 0.30 mmol)を量り取り、メタノール(0.4 mL)で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをメタノール(0.4 mL)で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間かけ自然昇温して攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(50 mg, 0.80 mmol)を加え、-78 °C に冷却し、室

温まで 16 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

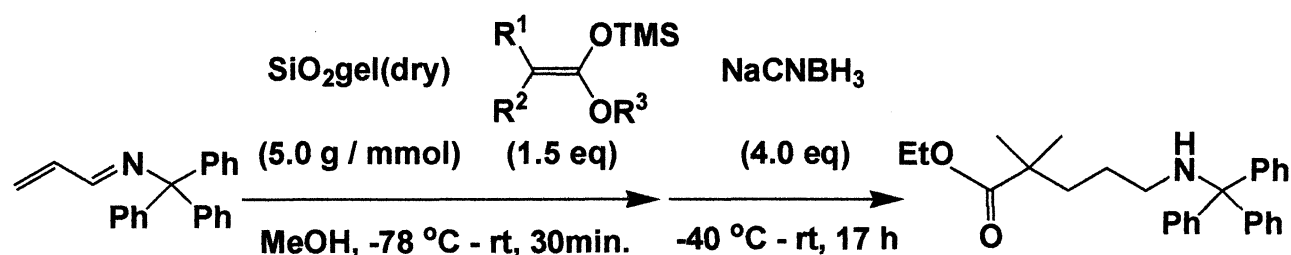
収量 56.4 mg

収率 68 %

形状 黄色油状

Rf 値 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

Table 2-2-5 *N*-アリリデンアミンの還元的 1,4-1,2-二重求核付加反応

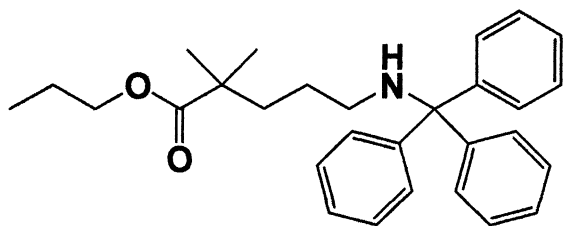


(Entry 1) 活性剤として乾燥したシリカゲル存在下、トリチルアミン由来の *N*-アリリデンアミンに対する(2-メチル-1-プロポキシプロ-1-エンイルオキシ)トリメチルシラン 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコに *N*-アリリデントリフェニルメタンアミン (59 mg, 0.20 mmol)を秤量し、アルゴン置換し、メタノール(1.4 mL)を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、乾燥した水を含まないシリカゲ

ル(500.0 mg, 2.5 g / mmol)を加え、メタノール(0.3 mL)を加え、-78 °Cに冷却した。次にバイアルに(2-メチル-1-プロポキシプロ-1-エンイルオキシ)トリメチルシラン(60 mg, 0.30 mmol)を量り取り、メタノール(0.4 mL)で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをメタノール(0.4 mL)で洗い、反応系内に加える事を2回行い、30分間かけ自然昇温して攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(50 mg, 0.80 mmol)を加え、0 °Cに冷却し、室温まで16時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の1,4-1,2-二重付加体を得た。

プロピル 2,2-ジメチル-5-(トリチルアミノ)ペンタノエート



収量 60.0 mg

収率 70 %

形状 黄色油状

Rf 値 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.08 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.12 (s, 6H), 1.42-1.61 (m, 2H), 1.70 (t, *J* = 1.1 Hz, 2H), 1.74-1.79 (m, 2H), 2.05-2.08 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 2H), 4.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.19-7.20 (m, 3H), 7.30-7.32

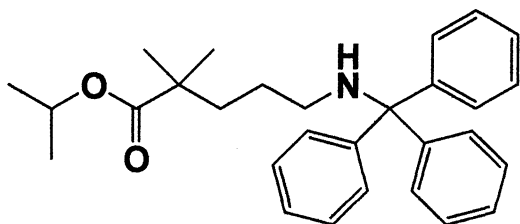
(m, 6H), 7.38-7.41 (m, 6H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 25.1, 26.3, 38.3, 42.0, 42.5, 44.0, 60.1, 70.8, 126.1, 127.7, 128.6, 146.1, 177.6; IR (neat) 3018, 2400, 1521, 1490, 1215, 1030, 742, 668, 625 cm^{-1} ; HRMS: Calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_2$ (M^+) 429.55597, found 429.26846.

(Entry 2) 活性剤として乾燥したシリカゲル存在下、トリチルアミン由来の *N*-アリリデンアミンに対する(1-イソプロポキシ-2-メチルプロ-1-ペニルオキシ)トリメチルシラン 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコに *N*-アリリデントリフェニルメタンアミン (59 mg, 0.20 mmol) を秤量し、アルゴン置換し、メタノール (1.4 mL) を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、乾燥した水を含まないシリカゲル (500.0 mg, 2.5 g / mmol) を加え、メタノール (0.3 mL) を加え、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却した。次にバイアルに(1-イソプロポキシ-2-メチルプロ-1-ペニルオキシ)トリメチルシラン (60 mg, 0.30 mmol) を量り取り、メタノール (0.4 mL) で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをメタノール (0.4 mL) で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間かけ自然昇温して攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (50 mg, 0.80 mmol) を加え、 $0\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却し、室温まで 16 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目

的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

イソプロピル 2,2-ジメチル-5-(トリチルアミノ)ペンタノエート



収量 46.3 mg

収率 54 %

形状 黄色油状

Rf 値 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

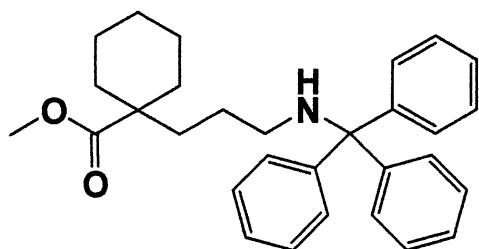
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.19 (s, 6H), 1.22 (d, $J = 1.1$ Hz, 6H), 1.40-1.42 (m, 2H), 1.54 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.00-2.04 (m, 1H), 2.69-2.74 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 7.11-7.19 (m, 3H), 7.25-7.30 (m, 6H), 7.42-7.47 (m, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 21.7, 25.0, 26.3, 38.2, 67.1, 76.6, 77.0, 77.3, 126.1, 127.7, 128.6, 146.1, 146.2, 178.8; IR (neat) 3018, 2400, 1520, 1423, 1214, 1044, 928, 777, 747 cm^{-1} ; HRMS: Calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_2$ (M^+) 429.10965, found 429.26654.

(Entry 3) 活性剤として乾燥したシリカゲル存在下、トリチルアミン由来の *N*-アリリデンアミンに対する(シクロヘキシリデン(メトキシ)メトキシ)トリメチルシラン 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコに *N*-アリリデントリフェニルメタンアミン

(59 mg, 0.20 mmol)を秤量し、アルゴン置換し、メタノール(1.4 mL)を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、乾燥した水を含まないシリカゲル(500.0 mg, 2.5 g / mmol)を加え、メタノール(0.3 mL)を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルに(シクロヘキシリデン(メトキシ)メトキシ)トリメチルシラン (64 mg, 0.30 mmol) を量り取り、メタノール(0.4 mL)で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをメタノール(0.4 mL)で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間かけ自然昇温して攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(50 mg, 0.80 mmol)を加え、0 °C に冷却し、室温まで 16 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

メチル 2-シクロヘキシル-5-(トリチルアミノ)ペンタノエート



収量 82.0 mg

収率 60%

形状 黄色油状

Rf 値 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.44-1.52 (m, 2H), 1.49-1.52 (m, 6H),

1.54-1.57 (m, 4H), 1.60-1.65 (m, 2H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.67-2.72 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 7.02-7.08 (m, 3H), 7.14-7.18 (m, 6H), 7.29-7.32 (m, 6H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 23.2, 34.1, 45.9, 46.7, 53.8, 77.3, 126.1, 127.7, 128.6, 146.1, 177.2; IR (neat) 3018, 1215, 754, 669; HRMS: Calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{NO}_2$ (M^+) 441.5169, found 441.26492.

(Entry 4) 活性剤として乾燥したシリカゲル存在下、トリチルアミン由来の *N*-アリリデンアミンに対する(1-エトキシ-2-メチルプロ-1-ペニルオキシ)トリメチルシラン 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコに *N*-アリリデントリフェニルメタンアミン (59 mg, 0.20 mmol) を秤量し、アルゴン置換し、メタノール (1.4 mL) を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、乾燥した水を含まないシリカゲル (500.0 mg, 2.5 g / mmol) を加え、メタノール (0.3 mL) を加え、 -78°C に冷却した。次にバイアルに(1-エトキシ-2-メチルプロ-1-ペニルオキシ)トリメチルシラン (56 mg, 0.30 mmol) を量り取り、メタノール (0.4 mL) で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをメタノール (0.4 mL) で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間かけ自然昇温して攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (50 mg, 0.80 mmol) を加え、 0°C に冷却し、室温まで 16 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精

製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

収量 62.2 mg

収率 75 %

形状 黄色油状

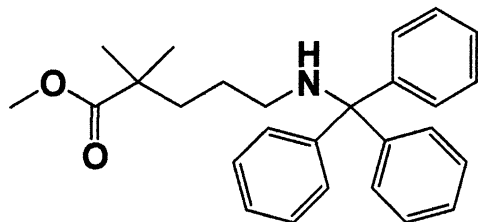
Rf 値 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

(Entry 5) 活性剤として乾燥したシリカゲル存在下、トリチルアミン由来の *N*-アリリデンアミンに対する(1-エトキシ-2-メチルプロ-1-ペニルオキシ)トリメチルシラン 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコに *N*-アリリデントリフェニルメタンアミン (59 mg, 0.20 mmol) を秤量し、アルゴン置換し、メタノール (1.4 mL) を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、乾燥した水を含まないシリカゲル (500.0 mg, 2.5 g / mmol) を加え、メタノール (0.3 mL) を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルに (1-メトキシ-2-メチルプロ-1-ペニルオキシ)トリメチルシラン (52 mg, 0.30 mmol) を量り取り、メタノール (0.4 mL) で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをメタノール (0.4 mL) で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間かけ自然昇温して攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (50 mg, 0.80 mmol) を加え、0 °C に冷却し、室温まで 16 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウム

をろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

メチル 2,2-ジメチル-5-(トリチルアミノ)ペンタノエート



収量 62.6 mg

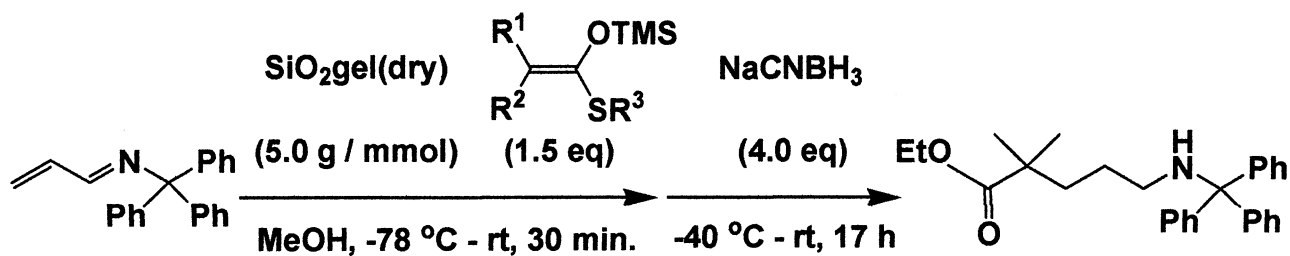
収率 78 %

形状 黄色油状

Rf 値 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (s, 6H), 1.49-1.52 (m, 2H), 1.57 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.67-2.72 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 7.13-7.19 (m, 3H), 7.25-7.28 (m, 6H), 7.34-7.40 (m, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 25.1, 26.3, 38.3, 42.1, 43.9, 51.6, 70.8, 126.1, 127.7, 128.6, 146.2, 179.0; IR (neat) 3018, 2400, 1721, 1520, 1423, 1214, 754, 625 cm^{-1} ; HRMS: Calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_2$ (M^+) 401.4011, found 401.23517

Scheme 2-2-6 *N*-アリリデンアミンの還元的 1,4-1,2-二重求核付加反応

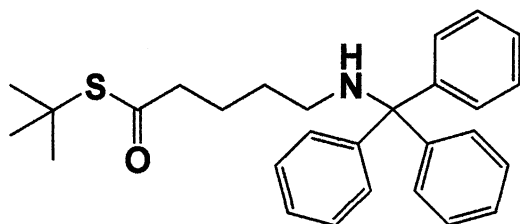


(Entry 1) 活性剤として乾燥したシリカゲル存在下、トリチルアミン由来の *N*-アリリデンアミンに対する (1-(*tert*-ブチルチオ)ビニルオキシ)トリメチルシラン 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL 二口ナスフラスコに *N*-アリリデントリフェニルメタンアミン (59 mg, 0.20 mmol) を秤量し、アルゴン置換し、メタノール (1.4 mL) を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、乾燥した水を含まないシリカゲル (500.0 mg, 2.5 g / mmol) を加え、メタノール (0.3 mL) を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルに (1-(*tert*-ブチルチオ)ビニルオキシ)トリメチルシラン (69 mg, 0.30 mmol) を量り取り、メタノール (0.4 mL) で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをメタノール (0.4 mL) で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間かけ自然昇温して攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (50 mg, 0.80 mmol) を加え、0 °C に冷却し、室温まで 16 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=6:1) で行い、目的の 1,4-1,2-

二重付加体を得た。

S-*tert*-ブチル 5-(トリチルアミノ)ペンタンチオエート



収量 33.6 mg

収率 39%

形状 黄色油状

Rf 値 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

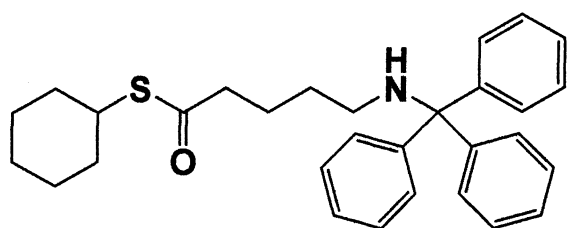
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (s, 9H), 1.46-1.50 (m, 2H), 1.59-1.64 (m, 2H), 2.01-2.05 (m, 1H), 2.55 (t, $J = 3.4$ Hz, 2H), 2.56-2.60 (m, 2H), 7.09-7.17 (m, 3H), 7.22-7.25 (m, 6H), 7.30-7.41 (m, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 29.8, 76.6, 77.0, 77.3, 126.1, 127.7, 128.6, 146.2, 179.0; IR (neat) 3017, 2400, 1522, 1425, 1215, 928, 756, 669 cm^{-1} ; HRMS: Calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NOS}$ (M^+) 431.232, found 431.23019.

(Entry 2) 活性剤として乾燥したシリカゲル存在下、トリチルアミン由来の *N*-アリリデンアミンに対する(1-(シクロヘキシルチオ)ビニルオキシ)トリメチルシラン 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコに *N*-アリリデントリフェニルメタンアミン (59 mg, 0.20 mmol)を秤量し、アルゴン置換し、メタノール(1.4 mL)を

加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、乾燥した水を含まないシリカゲル(500.0 mg, 2.5 g / mmol)を加え、メタノール(0.3 mL)を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルに(1-(シクロヘキシルチオ)ビニルオキシ)トリメチルシラン(69 mg, 0.30 mmol)を量り取り、メタノール(0.4 mL)で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをメタノール(0.4 mL)で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間かけ自然昇温して攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(50 mg, 0.80 mmol)を加え、0 °C に冷却し、室温まで 16 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

S-シクロヘキシル 5-(トリチルアミノ)ペンタンチオエート



収量 47.5 mg

収率 52%

形状 黄色油状

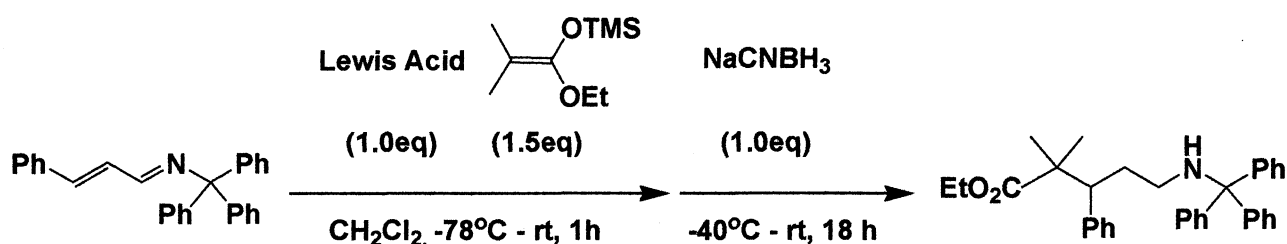
Rf 値 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.04-1.19 (m, 6H), 1.24-1.28 (m, 2H),

1.36-1.38 (m, 2H), 1.96-2.02 (m, 1H), 2.54-2.57 (m, 4H), 2.69 (t, $J = 1.7$ Hz, 2H), 2.72-2.75 (m, 2H), 2.77-2.80 (m, 1H), 7.46-7.49 (m, 9H), 7.61-7.67 (m, 6H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) 22.1, 24.5, 29.1, 32.4, 34.3, 45.6, 47.8, 71.1, 127.3, 127.9, 128.1, 129.4, 145.6, 199.0; IR (neat) 3211, 3001, 2849, 2811, 1773, 1211, 769 cm^{-1}

第三節 α, β -不飽和アルジミンに対する 1,4-1,2-二重求核付加反応

Table 2-3-1 α, β -不飽和アルジミンの還元的 1,4-1,2-二重求核付加反応



(Entry 1) ルイス酸存在下、トリチルアミン由来の α, β -不飽和アルジミンに対するケテンシリルアセタール 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコにトリフェニル-*N*-3-フェニルアリリデンメタンアミン(76 mg, 0.20 mmol)を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン(1.4 mL)を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、ルイス酸として乾燥したシリカゲル (500.0 mg, 2.5 g / mmol)を加え、ジクロロメタン(0.3 mL)を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール(56 mg, 0.30 mmol) を量り取り,ジクロロメタン(0.4 mL)で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをジクロロメタン(0.4 mL)で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間かけ自然昇温し

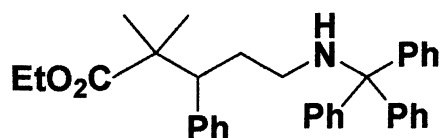
て攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (12 mg, 0.20 mmol) を加え、 -40°C に冷却し、室温まで 17 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。この時点で ^1H NMR を測定したところ、対応する生成物のピークは見られなかったので精製は行わなかった。

(Entry 2) ルイス酸存在下、トリチルアミン由来の α, β - 不飽和アルジミンに対するケテンシリルアセタール 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコにトリフェニル-*N*-3-フェニルアリリデンメタンアミン (76 mg, 0.20 mmol) を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン (1.4 mL) を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、ルイス酸として塩化スズ(II) (38 mg, 0.20 mmol) を加え、ジクロロメタン (0.3 mL) を加え、 -78°C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール (56 mg, 0.30 mmol) を量り取り、ジクロロメタン (0.4 mL) で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをジクロロメタン (0.4 mL) で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間かけ自然昇温して攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (12 mg, 0.20 mmol) を加え、 -40°C に冷却し、室温まで 17 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバ

ポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

4,4-ジメチル-3-フェニル-N-トリチルペンタン-1-アミン



収量 27.3 mg

収率 27 %

形状 透明油状

Rf 値 0.5 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.09 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.44-1.52 (t, $J = 8.2$ Hz, 3H), 2.01 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 2.67 (dd, $J = 2.5$ Hz, 2H), 3.51-3.56 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 3H), 7.34-7.40 (m, 6H), 7.44-7.46 (m, 6H), 7.54-7.57 (m, 5H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 20.5, 24.5, 31.3, 41.7, 46.4, 50.3, 121.3, 125.9, 126.5, 127.5, 127.7, 128.5, 129.8, 139.9, 146.1, 177.7; IR (neat) 3018, 2245, 2400, 1716, 1521, 1214, 1031, 928, 754, 669, 626 cm^{-1} ; HRMS: Calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{NO}_2$ (M^+) 491.16016, found 491.28317

(Entry 3) ルイス酸存在下、トリチルアミン由来の α, β - 不飽和アルジミンに対するケテンシリルアセタール 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコにトリフェニル-*N*-3-フェニルアリリデンメタンアミン(76 mg, 0.20 mmol)を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン(1.4 mL)を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、ルイス酸として塩化スズ(IV)(52 mg, 0.20 mmol)を加え、ジクロロメタン(0.3 mL)を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール(56 mg, 0.30 mmol) を量り取り、ジクロロメタン(0.4 mL)で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをジクロロメタン(0.4 mL)で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間かけ自然昇温して攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(12 mg, 0.20 mmol)を加え、-40 °C に冷却し、室温まで 17 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

収量 61.8 mg

収率 61 %

形状 透明油状

Rf 値 0.5 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

(Entry 4) ルイス酸存在下、トリチルアミン由来の α, β - 不飽和アルジミンに対するケテンシリルアセタール 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコにトリフェニル-*N*-3-フェニルアリリデンメタンアミン(76 mg, 0.20 mmol)を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン(1.4 mL)を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、ルイス酸として塩化アルミニウム(Ⅲ)(27 mg, 0.20 mmol)を加え、ジクロロメタン(0.3 mL)を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール(56 mg, 0.30 mmol)を量り取り、ジクロロメタン(0.4 mL)で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをジクロロメタン(0.4 mL)で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間かけ自然昇温して攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(12 mg, 0.20 mmol)を加え、-40 °C に冷却し、室温まで 17 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

収量 52.6 mg

収率 52 %

形状 透明油状

Rf 値 0.5 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

(Entry 5) ルイス酸存在下、トリチルアミン由来の α, β - 不飽和アルジミンに対するケテンシリルアセタール 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコにトリフェニル-*N*-3-フェニルアリリデンメタンアミン(76 mg, 0.20 mmol)を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン(1.4 mL)を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、ルイス酸として四塩化チタン(0.20 mL, 0.20 mmol)を加え、ジクロロメタン(0.3 mL)を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール(56 mg, 0.30 mmol) を量り取り、ジクロロメタン(0.4 mL)で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをジクロロメタン(0.4 mL)で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間かけ自然昇温して攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(12 mg, 0.20 mmol)を加え、-40 °C に冷却し、室温まで 17 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

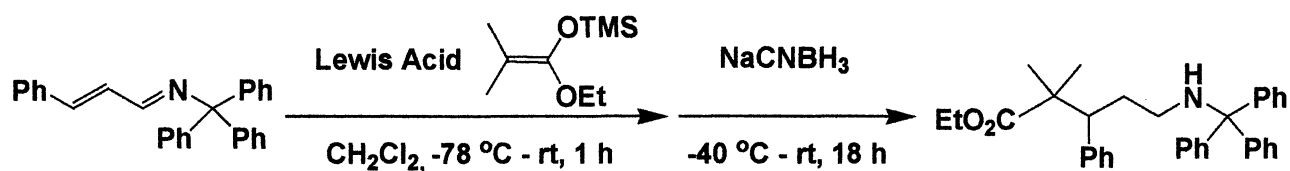
収量 72.9 mg

収率 72 %

形状 透明油状

Rf 値 0.5 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

Table 2-3-2 α, β -不飽和アルジミンの還元的 1,4-1,2-二重求核付加反応



(Entry 1) ルイス酸存在下、トリチルアミン由来の α, β - 不飽和アルジミンに対するケテンシリルアセタールと還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコにトリフェニル-*N*-3-フェニルアリリデンメタンアミン(76 mg, 0.20 mmol)を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン(1.4 mL)を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、ルイス酸として四塩化チタン(0.40 mL, 0.40mmol)を加え、ジクロロメタン(0.3 mL)を加え、 -78°C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール(56 mg, 0.30 mmol)を量り取り、ジクロロメタン(0.4 mL)で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをジクロロメタン(0.4 mL)で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間かけ自然昇温して攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(12 mg, 0.20 mmol)を加え、 -40°C に冷却し、室温まで 17 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

収量 72.7 mg

収率 74 %

形状 透明油状

Rf 値 0.5 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

(Entry 2) ルイス酸存在下、トリチルアミン由来の α, β - 不飽和アルジミンに対するケテンシリルアセタールと還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコにトリフェニル-*N*-3-フェニルアリリデンメタンアミン(76 mg, 0.20 mmol)を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン(1.4 mL)を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、ルイス酸として四塩化チタン(0.20 mL, 0.20 mmol)を加え、ジクロロメタン(0.3 mL)を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール(56 mg, 0.30 mmol) を量り取り、ジクロロメタン(0.4 mL)で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをジクロロメタン(0.4 mL)で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間かけ自然昇温して攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(12 mg, 0.20 mmol)を加え、-40 °C に冷却し、室温まで 17 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

収量 70.7 mg

収率 72 %

形状 透明油状

Rf 値 0.5 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

(Entry 3) ルイス酸存在下、トリチルアミン由来の α, β - 不飽和アルジミンに対するケテンシリルアセタール 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコにトリフェニル-*N*-3-フェニルアリリデンメタンアミン(76 mg, 0.20 mmol)を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン(1.4 mL)を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、ルイス酸として四塩化チタン(0.10 mL, 0.10 mmol)を加え、ジクロロメタン(0.3 mL)を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール(56 mg, 0.30 mmol) を量り取り、ジクロロメタン(0.4 mL)で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをジクロロメタン(0.4 mL)で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間かけ自然昇温して攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(12 mg, 0.20 mmol)を加え、-40 °C に冷却し、室温まで 17 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

収量 57.0 mg

収率 58%

形状 透明油状

Rf 値 0.5 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

(Entry 4) ルイス酸存在下、トリチルアミン由来の α, β - 不飽和アルジミンに対するケテンシリルアセタール 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコにトリフェニル-*N*-3-フェニルアリリデンメタンアミン(76 mg, 0.20 mmol)を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン(1.4 mL)を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、ルイス酸として四塩化チタン(0.20 mL, 0.20 mmol)を加え、ジクロロメタン(0.3 mL)を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール(37 mg, 0.22 mmol) を量り取り、ジクロロメタン(0.4 mL)で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをジクロロメタン(0.4 mL)で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間かけ自然昇温して攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(12 mg, 0.20 mmol)を加え、-40 °C に冷却し、室温まで 17 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

収量 75.7 mg

収率 77%

形状 透明油状

Rf 値 0.5 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

(Entry 5) ルイス酸存在下、トリチルアミン由来の α, β - 不飽和アルジミンに対するケテンシリルアセタール 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコにトリフェニル-*N*-3-フェニルアリリデンメタンアミン (76 mg, 0.20 mmol) を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン (1.4 mL) を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、ルイス酸として四塩化チタン (0.20 mL, 0.20 mmol) を加え、ジクロロメタン (0.3 mL) を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール (37 mg, 0.22 mmol) を量り取り、ジクロロメタン (0.4 mL) で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをジクロロメタン (0.4 mL) で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間かけ自然昇温して攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (50 mg, 0.80 mmol) を加え、-40 °C に冷却し、室温まで 17 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

収量 68.8 mg

収率 70%

形状 透明油状

Rf 値 0.5 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

(Entry 6) ルイス酸存在下、トリチルアミン由来の α, β - 不飽和アルジミンに対するケテンシリルアセタール 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコにトリフェニル-*N*-3-フェニルアリリデンメタンアミン(76 mg, 0.20 mmol)を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン(1.4 mL)を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、ルイス酸として四塩化チタン(0.20 mL, 0.20 mmol)を加え、ジクロロメタン(0.3 mL)を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール(37 mg, 0.22 mmol) を量り取り、ジクロロメタン(0.4 mL)で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをジクロロメタン(0.4 mL)で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間かけ自然昇温して攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(25 mg, 0.40 mmol)を加え、-40 °C に冷却し、室温まで 17 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

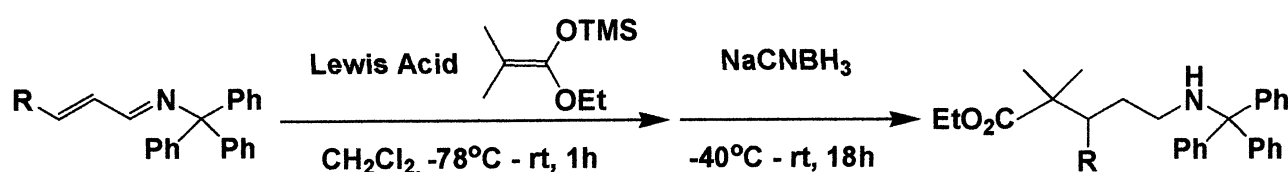
収量 67.8 mg

収率 69%

形状 透明油状

Rf 値 0.5 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

Table 2-3-3 α, β -不飽和アルジミンの還元的 1,4-1,2-二重求核付加反応



(Entry 1) ルイス酸存在下、トリチルアミン由来の α, β -不飽和アルジミンに対するケテンシリルアセタール 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30mL 二口ナスフラスコにトリフェニル-*N*-3-フェニルアリリデンメタンアミン(76 mg, 0.20 mmol)を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン(1.4 mL)を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、ルイス酸として四塩化チタン(0.20 mL, 0.20 mmol)を加え、ジクロロメタン(0.3 mL)を加え、 -78°C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール(37 mg, 0.22 mmol)を量り取り、ジクロロメタン(0.4 mL)で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをジクロロメタン(0.4 mL)で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間かけ自然昇温して攪拌した後、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(10 mg, 0.20 mmol)を加え、 -40°C に冷却し、室温まで 17 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水

収量 74.7 mg

収率 76%

形状 透明油状

Rf 値 0.5 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

(Entry 7) ルイス酸存在下、トリチルアミン由来の α, β - 不飽和アルジミンに対するケテンシリルアセタール 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30mL ニロナスフラスコにトリフェニル-*N*-3-フェニルアリリデンメタンアミン(76 mg, 0.20 mmol)を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン(1.4 mL)を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、ルイス酸として四塩化チタン(0.20 mL, 0.20 mmol)を加え、ジクロロメタン(0.3 mL)を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール(37 mg, 0.22 mmol) を量り取り、ジクロロメタン(0.4 mL)で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをジクロロメタン(0.4 mL)で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間かけ自然昇温して攪拌した後、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(6 mg, 0.10 mmol)を加え、-40 °C に冷却し、室温まで 17 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

収量 75.7 mg

収率 77%

形状 透明油状

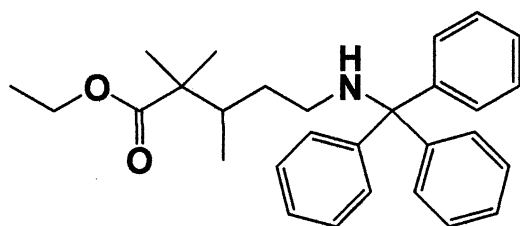
Rf 値 0.5 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

(Entry 2) ルイス酸存在下、トリチルアミン由来の α, β - 不飽和アルジミンに対するケテンシリルアセタール 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30mL ニロナスフラスコに *N*-(ブテ-2-ニリデン)トリフェニルメタンアミン (57 mg, 0.20 mmol)を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン(1.4 mL)を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、ルイス酸として四塩化チタン(0.20 mL, 0.20 mmol)を加え、ジクロロメタン(0.3 mL)を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール(37 mg, 0.22 mmol) を量り取り、ジクロロメタン(0.4 mL)で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをジクロロメタン(0.4 mL)で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間かけ自然昇温して攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(10 mg, 0.20 mmol)を加え、-40 °C に冷却し、室温まで 17 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナ

トリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

3,4,4-トリメチル-N-トリチルペンタン-1-アミン



収量 50.6 mg

収率 59%

形状 透明油状

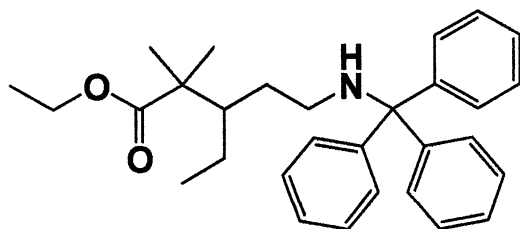
Rf 値 0.5 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 3H) 1.12 (s, 9H), 1.41-1.44 (m, 2H), 1.68-1.71 (t, $J = 4.1\text{ Hz}$, 2H), 2.00-2.04 (m, 1H), 2.16-2.21 (m, 1H), 2.41-2.49 (m, 2H), 4.02-4.05 (m, 2H) 7.29-7.31 (m, 3H), 7.34-7.40 (m, 6H), 7.44-7.46 (m, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 14.3, 21.0, 22.2, 33.4, 37.6, 42.2, 45.9, 70.9, 126.1, 127.7, 128.6, 146.2, 178.2; IR (neat) 3018, 2977, 2400, 1715, 1521, 1424, 1213, 1030, 767, 668, 625 cm^{-1} ; HRMS: Calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_2$ (M^+) 429.5844, found 429.26468.

(Entry 3) ルイス酸存在下、トリチルアミン由来の α, β - 不飽和アルジミンに対するケテンシリルアセタール 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30mL ニロナスフラスコに *N*-(ペンテ-2-ニリデン)トリフェニルメタンアミン(65 mg, 0.20 mmol)を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン(1.4 mL)を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、ルイス酸として四塩化チタン(0.20 mL, 0.20 mmol)を加え、ジクロロメタン(0.3 mL)を加え、-78 °C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール(37 mg, 0.22 mmol) を量り取り、ジクロロメタン(0.4 mL)で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをジクロロメタン(0.4 mL)で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間かけ自然昇温して攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(10 mg, 0.20 mmol)を加え、-40 °C に冷却し、室温まで 17 時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

エチル-3-エチル-2,2-ジメチル-5-(トリチルアミノ)ペンタノエート



収量 53.2 mg

収率 60%

形状 透明油状

Rf 値 0.5 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

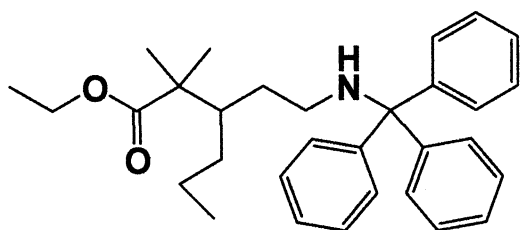
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (t, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.09 (s, 9H), 1.51 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 1.59-1.62 (m, 2H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.62-2.67 (m, 2H), 3.37-3.50 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 3H), 7.22-7.25 (m, 6H), 7.41-7.49 (m, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 13.5, 14.1, 21.9, 22.3, 24.5, 43.7, 44.7, 46.3, 60.1, 77.0, 126.1, 127.7, 128.6, 146.32, 178.3; IR(neat) 3017, 1716, 1521, 1215, 928, 758, 669 cm^{-1} ; HRMS: Calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{NO}_2$ (M^+) 443.43808, found 443.28299.

(Entry 4) ルイス酸存在下、トリチルアミン由来の α, β - 不飽和アルジミンに対するケテンシリルアセタール 1.5 当量と還元剤の 1,4-1,2-二重求核付加反応

30mL ニロナスフラスコに *N*-(ヘキセ-2-ニリデン)トリフェニルメタンアミン (67 mg, 0.20 mmol)を秤量し、アルゴン置換し、ジクロロメタン(1.4 mL)を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、ルイス酸として四塩化チタン(0.20 mL, 0.20 mmol)を加え、ジクロロメタン(0.3 mL)を

加え、 -78°C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルアセタール(37 mg, 0.22 mmol)を量り取り、ジクロロメタン(0.4 mL)で溶かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをジクロロメタン(0.4 mL)で洗い、反応系内に加える事を2回行い、30分間かけ自然昇温して攪拌した後、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(10 mg, 0.20 mmol)を加え、 -40°C に冷却し、室温まで17時間かけ自然昇温し、反応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的の1,4-1,2-二重付加体を得た。

エチル 2,2-ジメチル-3-(2-(トリチルアミノ)エチル)ヘキサノエート



収量 50.3 mg

収率 55%

形状 透明油状

Rf 値 0.5 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (t, $J = 4.1$ Hz, 3H), 1.14 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.54-1.56 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.62-1.65 (m, 2H), 1.99-2.09 (m, 2H), 2.11-2.13 (m, 1H), 2.57-2.61 (m, 1H), 2.60-2.64 (m, 2H), 4.01-4.12

(m, 2H) ,7.00-7.11 (m, 3H), 7.21-7.28 (m, 6H), 7.44-7.48(m, 6H);
 ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 14.3, 21.0, 22.2, 33.4, 37.6, 42.2,
45.9, 60.1, 70.9, 76.6, 126.1, 127.7, 146.2, 178.2; IR (neat) 3018, 2977,
1448, 1390, 1212, 1145, 773, 668, 625 cm^{-1} ; HRMS: Calculated for
 $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_2$ (M^+) 457.03073, found 457.29645.

(Entry 5) ルイス酸存在下、トリチルアミン由来の α, β - 不飽和アルジ
ミンに対するケテンシリルアセタール 1.5 当量と還元剤の
1,4-1,2-二重求核付加反応

30 mL ニロナスフラスコに *N*-(3-シクロヘキシルアリリデン)トリフ
ェニルメタンアミン(75 mg, 0.20 mmol)を秤量し、アルゴン置換し、ジ
クロロメタン(1.4 mL)を加えて 10 分間攪拌した。攪拌した後、ルイス
酸として四塩化チタン(0.20 mL, 0.20 mmol)を加え、ジクロロメタン
(0.3 mL)を加え、 -78°C に冷却した。次にバイアルにケテンシリルア
セタール(37 mg, 0.22 mmol) を量り取り、ジクロロメタン(0.4 mL)で溶
かし、反応系内に滴下し、さらにそのバイアルをジクロロメタン(0.4
mL)で洗い、反応系内に加える事を 2 回行い、30 分間かけ自然昇温し
て攪拌した後に、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(10 mg, 0.20
mmol)を加え、 -40°C に冷却し、室温まで 17 時間かけ自然昇温し、反
応後、飽和炭酸水素ナトリウムを加える事で反応を停止した。セライ
トロ過した後、酢酸エチルを用いて抽出し、油層を飽和食塩水で洗浄
した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウ
ムをろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。
精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目

的の 1,4-1,2-二重付加体を得た。

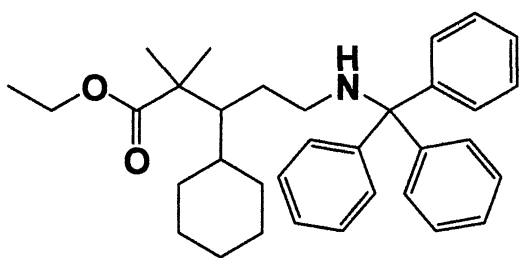
エチル 3-シクロヘキシル-2,2-ジメチル-5-(トリチルアミノ)ペンタノエート

収量 39.8 mg

収率 41%

形状 透明油状

Rf 値 0.5 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.12 (s, 6H), 1.21 (t, $J = 2.9$ Hz, 3H), 1.56-1.69 (m, 11H), 1.72-1.74 (m, 2H), 2.02-2.05 (m, 1H), 2.71-2.75 (m, 1H), 4.10-4.15 (m, 2H), 7.02-7.05 (m, 3H), 7.19-7.25 (m, 6H), 7.34-7.40 (m, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 12.4, 22.1, 23.4, 27.6, 27.9, 31.1, 33.4, 42.1, 43.9, 48.7, 62.0, 71.1, 126.9, 128.1, 129.1, 145.5, 176.1; IR (neat) 3341, 3291, 3053, 2833, 1721, 1701, 1405, 751, 707 cm^{-1}

参考文献

序論

- 1) H. ハート著 基礎有機化学 培風館
- 2) ボルハルトショアー 現代有機化学 上、下 化学同人
- 3) 有機化学 基礎の基礎 100 のコンセプト 化学同人
- 4) 別冊ブックレット 「買ってはいけない」 株式会社 金曜日

本論

一章一節

- 1) M. Shimizu, A. Morita, T. Kaga, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 8401 (1999).
- 2) M. Shimizu, T. Ogawa, T. Nishi, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 5463 (2001).
- 3) M. Shimizu, C. Yamaguchi, T. Ogawa, *Chem. Lett.*, **32**, 606 (2004).
- 4) 釣谷 法正、卒業論文
- 5) M. Shimizu, T. Nishi, *Chem. Lett.*, **2002**, 46.
- 6) M. Shimizu, M. Kamiya, I. Hachiya, *Chem. Lett.*, **2003**, 606.
- 7) M. Shimizu, T. Nishi, A. Yamamoto, *Synlett*, **2003**, 1469.
- 8) M. Shimizu, T. Nishi, *Synlett*, **2004**, 889.
- 9) M. Shimizu, H. Kurokawa, A. Takahashi, *Letters in Organic Chemistry*, **1**, 353 (2004).
- 10) M. Shimizu, M. Kamiya, I. Hachiya, *Chem. Lett.*, **2005**, 1456.
- 11) M. Shimizu, A. Takahashi, S. Kawai, *Org. Lett.*, **8**, 3585 (2006).
- 12) I. Mizota, Y. Matsuda, I. Hachiya, M. Shimizu, *Org. Lett.*, **10**, 3977 (2008).
- (13) I. Mizota, Y. Matsuda, I. Hachiya, M. Shimizu, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 4073.

一章二節

- 1) G. Magueur, B. Crousse, D. B. Delpon, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 2219

(2005).

- 2) A. D. Dilman, D. E. Arkhipov, V. V. Levin, P. A. Belyakov, A. A. Korlyukov, M. I. Struchkova, V. A. Tartakovsky, *J. Org. Chem.*, **72**, 8604 (2007).
- 3) M. Hatano, T. Asai, K. Ishihara, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 379 (2008).
- 4) S. Stas, K. A. Tehrani, *Tetrahedron*, **63**, 8921 (2007).
- 5) H. Sasai, S. Arai, Y. Tahara, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, **60**, 6656 (1995).
- 6) Z. Wang, X. Lu, *J. Org. Chem.*, **61**, 2254 (1996).
- 7) S. Imachi, M. Onaka, *Chem. Lett.*, **34**, 708 (2005).
- 8) F. Wu, R. Hong, J. Khan, X. Liu, L. Deng., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 4301 (2006).
- 9) Y. M. Xu, M. Shi, *J. Org. Chem.*, **69**, 417 (2004).

二章一節

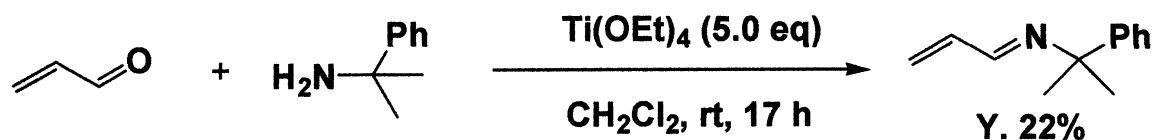
- 1) D. A. Ben-Efraim, *Tetrahedron*, **29**, 4111 (1973).
- 2) E. W. Colvin, D. McGarry, M. J. Nugent, *Tetrahedron*, **44**, 4157 (1998).
- 3) F. A. Davis, J. Deng, *Org. Lett.*, **7**, 621 (2005).
- 4) I. Mizota, Y. Matsuda, I. Hachiya, M. Shimizu, *Org. Lett.*, **10**, 3977 (2008).

○総括

本研究は、「新規 α, β -不飽和イミン合成の検討と還元的 1,4-1,2-二重求核付加反応に関する研究」と題し、1,4-1,2-二重求核付加反応の原料となる β 位が無置換の *N*-アリリデンアミンの新規調製法とその不飽和イミンに対する 1,4-1,2-二重求核付加反応への応用に関するものであり、二章五節から成る。

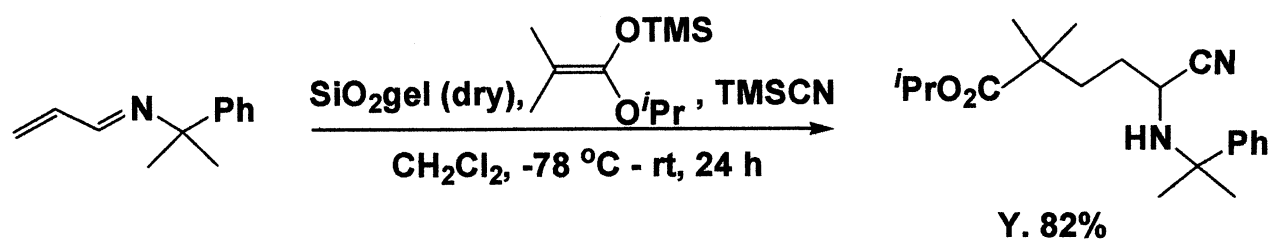
第一章第一節では α, β -不飽和イミンへの 1,4-1,2-二重求核付加反応およびさまざまな求核剤を用いるイミンへの求核付加反応について述べており、第二節では、従来のさまざまな求核剤を用いるイミン、およびアクロレインへの求核付加反応について述べた。

そして、第二章第一節においては、従来の *N*-アリリデンアミンの調製法に関して述べるとともに、窒素原子上にさまざまな置換基を持つ新規 *N*-アリリデンアミンの合成を検討した。その結果、*tert*-ブチルアミン、パラメトキシフェニルアミン等のアミンを用いると、アクロレインのポリマー化により合成できず、逆にアダマンチルアミン等の立体的に嵩高いアミンを用いても、目的物は得られなかったが、一方、2-アミノ-2-フェニルプロパンを用いると、反応は進行し、目的の *N*-アリリデンアミンを合成できる事を見出した。

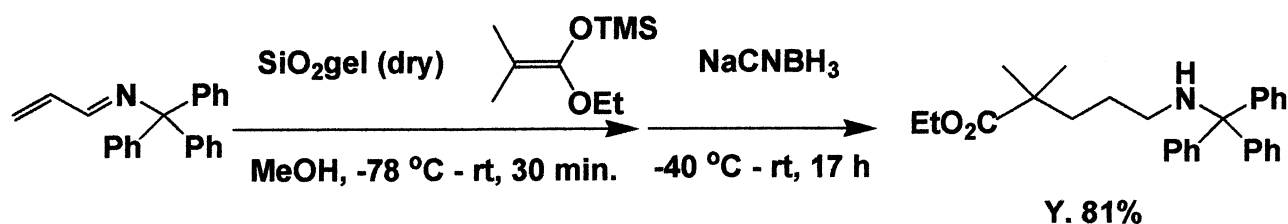


二節では、一節で合成に成功した *N*-アリリデンアミンに対する、ケテンシリルアセタールとトリメチルシリルシアニドの 1,4-1,2-二重求

核付加反の検討に関して述べた。さまざまな 1,4-求核剤を用いて検討を行ったところ、基質としてイソ酪酸イソプロピル由来のケテンシリルアセタールを用いたとき、82%と高収率で目的の 1,4-1,2-二重求核付加体を得る事に成功した。

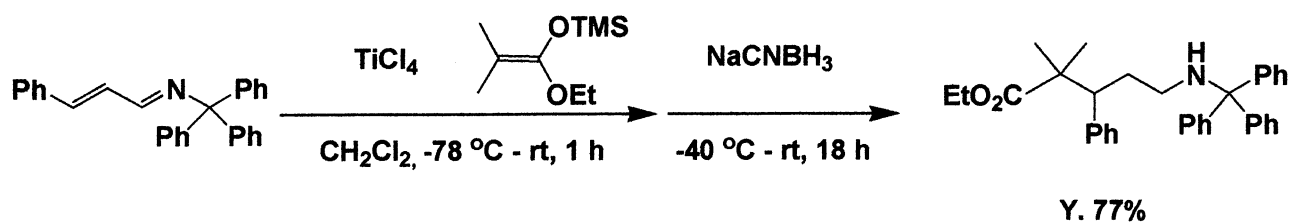


また、出発物質として *N*-アリリデンアミンを用いた還元的な 1,4-1,2-二重求核付加反応に関しても検討した。出発物質としてトリチルアミン由来の *N*-アリリデンアミンを用い、1,4-求核剤としてイソ酪酸エチル由来のケテンシリルアセタール、還元剤としてシアノトリヒドロホウ酸ナトリウムを用いて反応を行ったところ、目的の付加体を 81%と高収率で得る事に成功した。



さらに、この還元的 1,4-1,2-二重求核付加反応は、 α, β -不飽和アルジミンに対しても有用ではないかと考え、三節において詳細に検討した。その結果、末端の置換基としてフェニル基を有する α, β -不飽和アルジミンに対して、ルイス酸として四塩化チタン、1,4-求核剤としてイソ酪酸エチル由来のケテンシリルアセタール、還元剤としてシアノトリヒドロホウ酸ナトリウムを用いて反応を行ったところ、還元的

1,4-1,2-二重求核付加反応が円滑に進行し、目的の生成物を 77%と高収率で得る事ができた。



今後、新たな α, β - 不飽和イミンを用いた反応のバリエーションが増えるとともに、1,4-1,2-二重求核付加反応を用いる事でさまざまな官能基を有する付加体を合成でき、アミノ酸をはじめ多くの生理活性化化合物の合成への展開が期待できる。