

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		N-シリル- α -イミノエステルを出発物とする新規アシルアニオン等価体の発生法開発			
研究テーマ (欧文) AZ		The generation of the novel acyl anion equivalent derived from N-silyl- α -imino ester			
研究氏 代表 者	カナ CC	姓) ミゾタ	名) イサオ	研究期間 B	2015 ~ 2016 年
	漢字 CB	溝田	功	報告年度 YR	2016 年
	ローマ字 CZ	Mizota	Isao	研究機関名	三重大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		三重大学 大学院 工学研究科・助教			
<p>概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)</p> <p>申請者の溝田はこれまでに α-イミノエステルに対する極性転換反応(N-アルキル化)を活用した様々なタンデム反応を見出している。しかしながら従来は N-アルキル化が進行する基質は限定されており、反応後にアミノ酸や生理活性物質へと変換するためには、N上の置換基を脱保護する必要があった。本研究では、新たにN上にシリル基を有する N-シリル-α-イミノエステルを合成し、N-Si 結合の弱さを逆手にとって Si 原子の転位によるアシルアニオン等価体の創製を目指した。</p> <p>そこでまず N-シリル-α-イミノエステル 1 を合成し N-アルキル化の検討を行った(Table 1)。その結果、各種有機金属反応剤を用いても(entries 1-3)、種々の基質を用いても(entries 4-8)、高効率および高選択的に望みの N-アルキル化反応が進行し対応する生成物 2 を高収率で得ることができ、本基質が極性転換反応に極めて有効であることを見出した。</p> <p>次に本基質を用いた極性転換に続くアシルアニオン等価体としての求電子剤との付加反応の検討を行った。求電子剤には BnBr を用いた(Table 2)。様々な検討の結果目的とする生成物 3 は得られなかったが、反応温度を上昇させることで、従来には見られなかった N,N-付加体 4 が得られることを見出した(entries 1-3)。反応温度を上げる事でシリコンの転位が促進されN上にアニオンが出易くなったと考えられる。更に、温度を上げる事無く、添加剤として TMSCl や TMSOTf を加えアニオンをSiで捕捉することで5の副生を抑え、4 が高収率で得られる事も見出した(entries 4,5)。</p> <p>更に本性質を活用し、極性転換反応に続く分子内環化反応が進行することを見出した(Scheme 1)。この分子内環化反応は、極性転換時の温度を制御することにより、選択的に進行した。(783 字)</p>					
キーワード FA		N-シリル- α -イミノエステル	極性転換反応	求核付加反応	α -アミノエステル

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA				研究課題番号 AA					
研究機関番号 AC				シート番号					

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

We have already reported that the umpolung reaction to α -imino ester with organoaluminum reagents proceeded smoothly to give the *N*-alkylated products in high yields. Although *N*-alkylation reaction of α -imino esters is a useful method for preparing α -amino acids and various nitrogen-containing compounds, products are limited to simple *N*-alkyl- α -imino esters which are protected, with *p*-methoxyphenyl, tolyl, and *p*-chlorophenyl groups. Therefore, the protecting groups on nitrogen of these products need to be deprotected to transform amino acids or any other bioactive compounds. In this work, we investigated an umpolung reaction of *N*-silyl- α -imino ester with Grignard reagent to afford the desired free α -amino esters. The product can be transformed into bioactive compounds without *N*-deprotection.

First, *N*-alkylation reactions of *N*-silyl- α -imino ester **1** with various organometallic reagents were examined and the results are shown in Table 1. The reaction with organoaluminum, organolithium and Grignard reagents proceeded in good to high yields (Entries 1-3). The scope of substrates were also examined. The substrates with various esters such as Me, Et, *i*Pr, and *t*Bu groups were also tolerated and gave *N*-alkylated products **2** in good to high yields (Entries 3-6). The reaction of α -imino esters having substituent R with electronwithdrawing and -donating groups were well-tolerated to give the desired products in high yields (Entries 7 and 8).

Moreover, we found that the *N,N*-dialkylation via rearrangement of a silyl group proceeded smoothly when the first *N*-ethylation was performed at 50 °C and benzyl bromide (BnBr) was used as an electrophile to provide the *N*-ethyl-*N*-benzylated product **4** in 59% yield (Table 2, entry 2).

Further application of *N*-alkylation was conducted as shown in Scheme 1. When the 4-chlorobutyl Grignard reagent was used at 0 °C, *N*-alkylation followed by intramolecular cyclization proceeded to give the 5-membered product and 6-membered product in 7% and 72% yields, respectively. When the reaction was carried out at 50 °C, the desired 5-membered product was obtained selectively in 84% yield.

In conclusion, we found that *N*-alkylation reaction of *N*-silyl- α -imino esters with Grignard reagents gave the α -amino esters which could be easily transformed into bioactive compounds without *N*-deprotection.