

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 25 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24750045

研究課題名(和文) 不活性アミド基への直接的求核付加反応の開発

研究課題名(英文) Development of direct nucleophilic addition to inert amides

研究代表者

佐藤 隆章 (SATO, TAKAAKI)

慶應義塾大学・理工学部・講師

研究者番号：70509926

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：アミド基は、医薬品や化学繊維など様々な分野で重要な役割を果たしている。そのため、有用なアミド基を作る方法が数多く開発されてきた。しかし、アミド基は作るのは簡単だが、非常に安定なため他の物質への変換が難しい。本研究では、簡単に作ることができるアミド基を他の有用な物質へ変換する求核付加反応を新たに開発した。この反応では、ジルコニウム試薬の特徴を利用して、1回の反応で2つの試薬を一挙に導入できた。また、エステルなどの反応性の高い官能基が存在しても、これらを全く損なう事なく、アミド基のみ選択的に作用する優れた反応であった。また、開発した反応を利用して、生物活性アルカロイドの合成に成功した。

研究成果の概要(英文)：Amide functional groups are found in a wide variety of organic molecules including pharmaceuticals and functional materials. Therefore, efficient synthesis of amide bonds has been extensively studied. On the other hand, transformation of the generated amide groups is less explored than their construction.

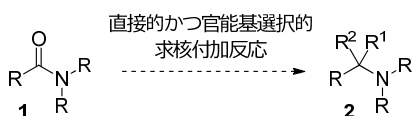
In this study, we developed direct nucleophilic addition to amide groups using unique properties of a zirconium reagent. The developed method enabled installation of two functional groups in a single reaction. The most conspicuous feature of our method is the high chemoselectivity. The reaction proceeded in the presence of a variety of sensitive functional groups such as esters. The reaction was successfully applied to the total syntheses of biologically active alkaloids.

研究分野：化学

キーワード：有機化学 有機反応化学 天然物化学 アミド 求核付加反応 官能基選択性

1. 研究開始当初の背景

アミド基 1 は、我々の日常生活に不可欠である医薬品など様々な分野において、重要な役割を果たす官能基である。このため、効率的なアミド化反応の開発は重点的に研究され、最も信頼できる反応の 1 つとして確立されている。一方、生じたアミド 1 のカルボニル基は、非常に高い安定性を有するため、求核付加反応 (1→2) が困難な事が知られている。過激な反応条件が必要であり、収率・基質一般性の低さが問題となっている。高い官能基選択性を実現した不活性アミド基への求核付加反応が実現できれば、生物活性アルカロイド合成における実用的な新規方法論が創出できる。



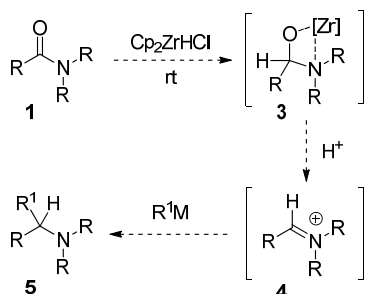
2. 研究の目的

本研究では、ジルコニウム試薬の特徴を利用したアミド基への直接的な求核付加反応の開発を目的とした。本反応は、反応不活性なアミドのカルボニル基に対し、高い官能基選択性を有しながら、わずか 1 工程で 2 つの異なる求核剤を付加できる。また、開発した反応が、真に実用的な反応であることを示すため、多様な生物活性を有するステモナルカロイド類の合成へ応用する。

3. 研究の方法

アミド基への直接的な求核付加反応の開発において、最も重要な点はアミドカルボニル基の極めて低い求電子性をいかに解決するかであり、申請者はジルコニウム試薬 Cp₂ZrHCl の特性に着目した。アミド基 1 をジルコニウム試薬 Cp₂ZrHCl で処理すると、室温という穏和な条件下でキレート化合物 3 が生じる事が報告されている。申請者は、ワンポットで 3 に対し酸を加えれば、イミニウムイオン 4 を経由して 2 つ目の求核剤が付加でき、多置換アミン 5 が生成すると考えた。

また、開発した反応を用いて生物活性アルカロイドを全合成し、本反応の有用性を示す。



4. 研究成果

第三級アミド 5 (R¹ = Me) を、シュワルツ試薬 [Cp₂ZrHCl] で処理した後、酸と有機

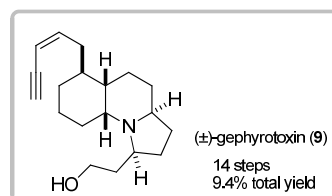
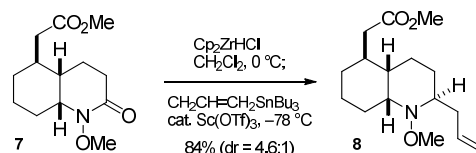
金属試薬を添加すると、望みどおり直接的な求核付加反応が進行し、多置換アミン 6 を与えた。本反応の最大の特徴は、高い官能基選択性である。一般的にアミドよりも反応性が高いとされるメチルエステルを全く損なう事なく、アミド基選択的に求核付加反応が進行した。また、エステルだけでなく、ニトロ基やニトリル基など還元条件に弱い様々な官能基と共存できることがわかった。また、高い官能基選択性を維持したまま、様々な有機金属試薬が付加できた。利用できるアミドとしては、第三級アミド 5 (R¹ = Me) に加えて、第二級アミド 5 (R¹ = H)・N-メトキシアミド 5 (R¹ = OMe) があげられる。特に、N-メトキシアミドの求核付加反応は、高収率かつ幅広い基質一般性かつ進行し、実用性が高いことがわかった。



共存可能な官能基

CO₂Me, NO₂, CN, ArBr, ArCH₂Cl
NH₂Boc, NH₂Cbz, NHTs, NH₂Ns
MOM, THP, OH, C=C

得られたアミド基選択的な求核付加反応を、ヤドクカエルの皮膚抽出物から単離され、神経作用物質であるゲフィロトキシン (9) の全合成に応用した。7 を最適化した求核付加条件で処理すると、メチルエステルを全く損なう事なく、求核付加反応が進行し、8 を与えた。これまでの方法では、メチルエステルが先に反応してしまうため、保護・脱保護・酸化・還元といった余分な変換反応を多数必要としていた。一報、開発した反応を用いると、わずか 1 工程で望みの 8 が得られるようになった。8 からゲフィロトキシン (9) へと誘導し、全 14 工程・総収率 9.4% という効率的な全合成を実現した。



以上の結果は、国内外で高く評価され、Angew. Chem. Int. Ed. (インパクトファクター: 11.336) という世界的な化学系雑誌において、VIP として掲載された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 15 件)

1. Shirokane, K.; Tanaka, Y.; Yoritake, M.; Takayama, N.; *Sato, T.; *Chida, N. "Total Syntheses of (±)-Gephyrotoxin and (±)-Perhydrogephyrotoxin", *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88*, advanced publication. (査読有)
この論文は、BCSJ賞として採択された。
2. Nakajima, M.; *Sato, T.; *Chida, N. "Iridium-Catalyzed Chemoselective Reductive Nucleophilic Addition to *N*-Methoxyamides", *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1696–1699. (査読有)
3. Nakajima, M.; Oda, Y.; Wada, T.; Minamikawa, R.; Shirokane, K.; *Sato, T.; *Chida, N. "Chemoselective Reductive Nucleophilic Addition to tertiary Amides, secondary Amides and *N*-Methoxyamides", *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 17565–17571. (査読有)
4. Yoritake, M.; Meguro, T.; Matsuo, N.; Shirokane, K.; *Sato, T.; *Chida, N. "Two-step Synthesis of Multi-substituted Amines Using *N*-Methoxy Group as a Reactivity Control Element", *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 8210–8216. (査読有)
この論文は、VIPとして採択され、表紙に掲載された。
5. *Sato, T.; Chida, N. "Nucleophilic Addition to *N*-Alkoxyamides", *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3147–3150. (招待論文、査読有)
6. Shirokane, K.; Wada, T.; Yoritake, M.; Minamikawa, R.; Takayama, N.; *Sato, T.; *Chida, N. "Total Synthesis of (±)-Gephyrotoxin via Amide-Selective Reductive Nucleophilic Addition", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 512–516. (査読有)
この論文は、VIPとして採択され、1年単位で最も読まれた論文TOP20に選ばれた。

[学会発表](計 33 件)

1. Takaaki Sato, "Total Synthesis of Sphingofungin F", Vietnam Malaysian International Chemical Congress, Nov. 7th, 2014, Hanoi (Vietnam).
2. Takaaki Sato, "Total Synthesis of Gephyrotoxin by Amide-Selective Nucleophilic Addition", 18th Malaysian International Chemical Congress, Nov. 3rd, 2014, Kuala Lumpur (Malaysia).

3. Takaaki Sato, "Chemoselective Nucleophilic Addition to *N*-Alkoxyamides: Development and Application to the Total Synthesis of Gephyrotoxin", 3rd International Conference on Organic Chemistry, Sep. 26th, 2014, Tbilisi (Georgia).
4. Takaaki Sato, "Total Synthesis of Gephyrotoxin via Amide-Selective Nucleophilic Addition", The Overman Symposium, Sep. 12th, 2013, Indianapolis (USA).
5. Takaaki Sato, "Total Synthesis of Gephyrotoxin: Development and Application of Chemoselective Nucleophilic Addition to Amides", 15th Asian Chemical Congress, Aug. 22th, 2013, Singapore (Singapore).
6. Takaaki Sato, "Direct Nucleophilic Addition to *N*-Alkoxyamides", Cambodian Malaysian Chemical Conference, Oct. 21st, 2012, Siem Reap (Cambodia).
7. Takaaki Sato, "Direct Nucleophilic Addition to *N*-Alkoxyamides", 17th Malaysian Chemical Congress, Oct. 17th, 2012, Kuala Lumpur (Malaysia).
8. 佐藤隆章「アミド基への求核付加反応から始まる天然物全合成」第49回天然物化学談話会、2014年7月3日、せとうち見島ほてる(岡山県倉敷市)
9. 寄立麻琴、目黒達彦、松尾直哉、白兼研史、佐藤隆章、千田憲孝「多置換 *N*-メトキシアミンの二段階合成法の開発」第105回有機合成化学シンポジウム、2014年6月11日、東京工業大学大岡山キャンパス(東京都目黒区)
10. 佐藤隆章、白兼研史、和田崇正、寄立麻琴、南川亮、高山展明、千田憲孝「ゲフィロトキシンの全合成：官能基選択的なアミド基への求核付加反応の開発と応用」第43回複素環化学討論会、2013年10月19日、長良川国際会議場(滋賀県岐阜市)
11. 佐藤隆章、白兼研史、和田崇正、寄立麻琴、南川亮、高山展明、千田憲孝「Gephyrotoxinの全合成：*N*-メトキシアミドに対する官能基選択的な求核付加反応の開発と応用」第55回天然有機化合物討論会、2013年9月18日、同志社大学寒梅館(京都府京都市)
12. 佐藤隆章、白兼研史、和田崇正、寄立真琴、南川亮、高山展明、千田憲孝「ゲフ

イロトキシンの全合成：官能基選択的なアミド基への求核付加反応の開発と応用」第 103 回有機合成シンポジウム、2013 年 6 月 5 日、慶應義塾大学薬学部（東京都港区）

該当なし

(3) 連携研究者
該当なし

13. 佐藤隆章、白兼研史、柳田悠太、黒崎友介、和田崇正、中村斐有、千田憲孝「アルコキシアミド基に対する直接的な求核付加反応」第 42 回複素環化学討論会、2012 年 10 月 13 日、京都テルサ（京都府京都市）

14. 佐藤隆章、小田友紀子、柳田悠太、中村斐有、白兼研史、千田憲孝「不活性アミド基に対する連続的な求核付加反応」第 101 回有機合成シンポジウム、2012 年 6 月 6 日、慶應義塾大学薬学部（東京都港区）

〔図書〕（計 1 件）

1. Chida, N.; Sato, T. “Chiral Pool Synthesis: Chiral Pool Syntheses Starting from Carbohydrates”, Comprehensive Chirality, Carreira, E. M.; Yamamoto, H.; Elsevier Science, **2012**, pp. 207–239.

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.applc.keio.ac.jp/~chida/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 隆章 (SATO TAKA AKI)

慶應義塾大学・理工学部・講師

研究者番号：70509926

(2) 研究分担者