

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：15501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K13995

研究課題名(和文) 金属近傍での不斉ラジカル反応場の創出：かさ高い光学活性アミノ酸とアザスピロ環合成

研究課題名(英文) The formation of chiral radical reaction field near a metal center: the synthesis of sterically congested chiral aminoacids and azaspirocycles

研究代表者

西形 孝司 (Nishikata, Takashi)

山口大学・大学院創成科学研究科・准教授(テニュアトラック)

研究者番号：90584227

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、プロモカルボニルを使い金属近傍で第3級アルキルラジカル種を効率的に発生させることで、アミンとのカップリング反応の検討を行った。その結果、銅触媒存在下に室温で非常にかさ高いカルボニルの位にアンモニア、アルキルアミン、芳香族アミン、インドールなど一連の窒素化合物の導入に成功した。得られた生成物は非天然アミノ酸誘導体であるため価値は高い。さらに、エナミドとプロモカルボニルとの反応からアルデヒド化合物である1,4-ジカルボニルを生成することに成功した。1,4-ジカルボニルとアミンを反応させることで、本研究のもう一つの目標であるアザスピロ環をこの物質から変換することで得ることに成功した。

研究成果の概要(英文)：In this research, we have established the reaction amines and alpha-bromocarbonyl compounds to produce sterically congested alpha-aminoacid derivatives in the presence of a copper catalyst. Ammonia, alkyl amines, aromatic amines, and indoles can be used for this amination reaction at room temperature. This methodology could be very useful to synthesize unnatural aminoacid derivatives. Additionally, we found that the reaction of alpha-bromocarbonyls and enamides gives 1,4-dicarbonyl compounds having formyl group. This 1,4-dicarbonyl compounds can be easily transformed to azaspirocycles, which is another purpose of this research project.

研究分野：有機合成化学

キーワード：アミノ化 銅触媒 アンモニア カルボニル化合物 ラジカル アルキル化

1. 研究開始当初の背景

希少金属触媒による炭素-窒素結合形成反応は非天然アミノ酸合成に欠かせない重要な反応のひとつである。しかしながら、かさ高いアルキル基を資源豊富な非貴金属触媒を用い、かつ立体選択的に窒素上に導入することは難しい。アミンに3級アルキル基を導入するには S_N1 反応、CurtiusやRitter反応など古くから知られている反応が利用できるが、反応条件が厳しい、E1脱離反応が先行してしまう、さらに立体選択的な合成ができないなど制限が多い。これに対し最近では、希少遷移金属触媒によるカルボニル化合物の α 位へのアミン導入反応などが報告されているが、選択性が十分でなく、また金属の資源制約問題に直面している。この問題解決のためには、立体選択的に3級アルキル基を導入でき、かつ、資源豊富な金属を用いる新しい触媒系の開発が必要である。

2. 研究の目的

金属触媒近傍でラジカル種の反応場を創出し、それを利用してニトロソ化合物へのかさ高いアルキル基のエナンチオ選択的導入により、光学活性アミノ酸の合成法開発を行うのが本研究の目的である。具体的には、金属触媒のハロゲン化アルキル(R-X)への一電子移動によりアルキルラジカル(R \cdot)を生成し、続くニトロソ化合物(R-N=O)への付加-還元により反応が達成される。この実現のためには、金属錯体近傍の優れたラジカル反応場の創出が必須である。本研究では資源豊富な銅を触媒とすることで含窒素有用化合物(アミノ酸)の立体選択的合成法の確立を目指す。

3. 研究の方法

本研究は、不斉ラジカル反応が可能な金属近傍反応場の創出を目指して、錯体・配位子設計、錯体構造解析からなる錯体化学的研究と、得られた知見から触媒的不斉アミノ化を実現する有機合成研究の2段階からなる。金属まわりの立体環境、金属と配位子間の電子の授受に着目しながら配位子場制御し、最適な触媒を合成する。研究の進捗を見ながら次年度にわたり、合成した錯体による α -ブromoエステル(例えばBrMe₂CCO₂Et)とニトロソ化合物(PhN=O)の反応を検討する。反応進行を確認でき次第、不斉アミノ化へ展開する。光学活性配位子は、第一候補としてキラル有機触媒を用いる。

4. 研究成果

研究期間前半は、 α -ブromoエステル(例えばBrMe₂CCO₂Et)とニトロソ化合物(PhN=O)の反応を検討しながら、鉄錯体を中心に触媒設計を行った。図1に示した反応機構を作業仮説として提唱していたが、対応する炭素-窒素結合形成反応は進行しなかった。

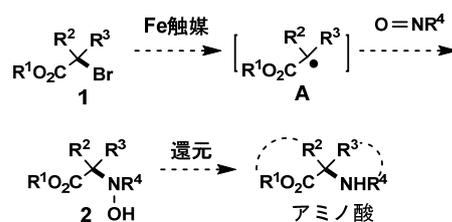
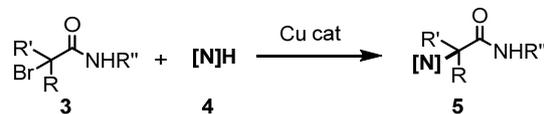


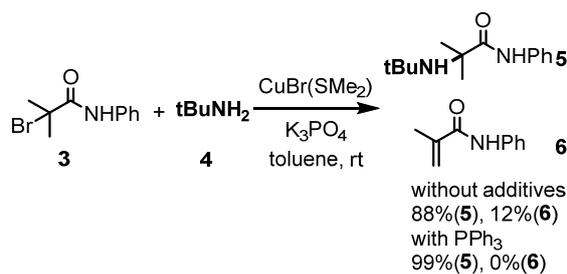
図1 鉄触媒窒素導入反応

反応の原因を精査すると、次のことが分かった。1) 鉄と臭化物1は反応してラジカル種を生成している。2) ニトロソ化合物(PhN=O)は、 α ラジカル種とは全く反応しない。そこで、反応系および使用する試薬を見直すこととした。

続いて検討した反応は、銅触媒存在下、 α -ブromoアミドとアミンとの反応である。銅はアミドへの配位が強いため、銅塩とアミンとの反応から生じた銅アミドとの円滑な反応を期待した。

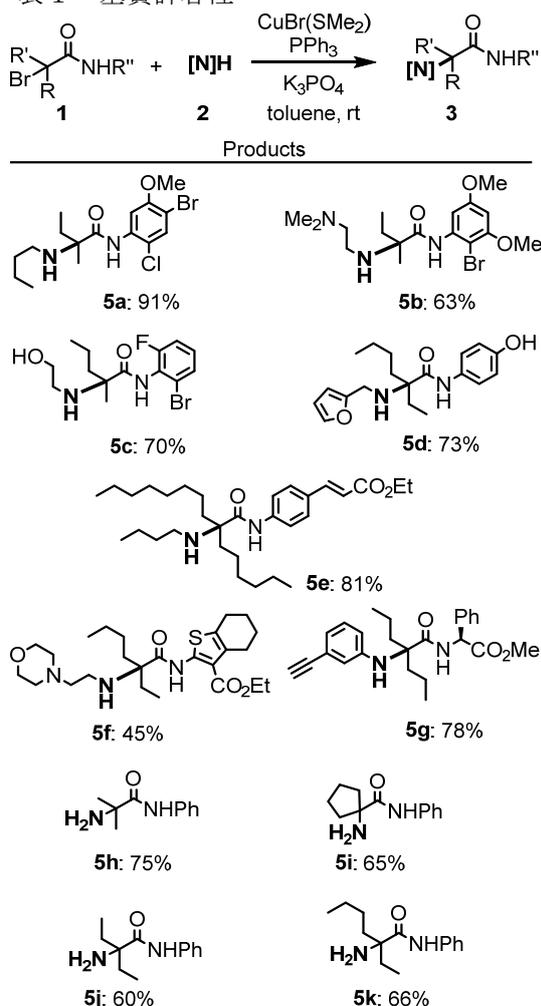


触媒、温度、塩基、溶媒と様々に検討したところ、以下の最適条件を見出した。しかし、目的生成物(5)と共にベータ水素脱離体(6)の生成が、5の単離を困難にしていた。そこで、この副生成物を抑制するためにさらなる検討を行った。この副生成物の生成原因として考えられるのは、金属のベータ水素脱離であるため、この素反応を妨げる添加剤の検討を行った。結果的には、トリフェニルフォスフィンを添加すると、劇的に6の生成が抑えられることが分かった。反応は非常にクリーンに進行し、反応後のシリカゲルろ過作業のみで、目的生成物が単離できるほどである。



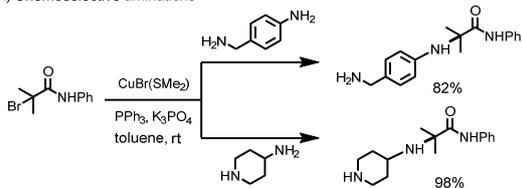
この条件をもとに各種基質検討を行った。 α -臭化カルボニルアミド化合物を銅触媒存在下にアルキルアミン、芳香族アミン、アニリン誘導体やアンモニアと反応を行うと、効率的に炭素-窒素結合形成が行えることを見出した。本反応により立体障害の大きい α -ブromoアミドの3級炭素部位に対して、窒素付近で様々な窒素求核剤が反応し、かさ高いアミン類を合成可能である(表1)。

表1 基質許容性

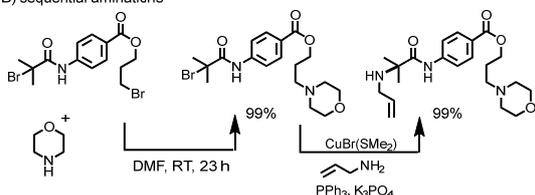


続いて、反応の有用性を示すために、本反応に対する応用実験を行った(式A~D)。本反応は様々なアミン反応剤に対して有効であることが分かっている。そこで、電子的・立体的環境の異なる二種類のアミンを同一分子内に有するアミン求核剤を用いて反応を行った(式A)。アニリン部位および立体的にかさ高くない窒素部位で選択的に反応が進行することが分かった。続いて、より複雑なアミン化合物を合成するために、逐次反応の適用を試みた(式B)。まず、分子内に2つのC-

A) Chemoselective aminations



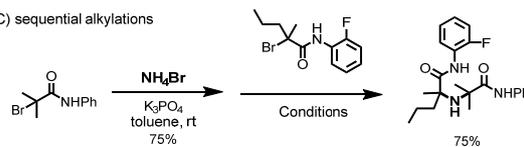
B) sequential aminations



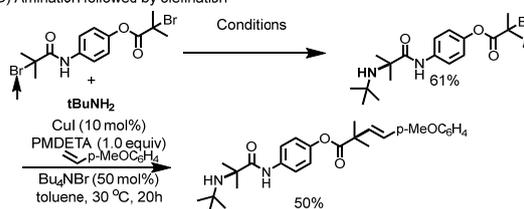
Br結合をもつ基質に対して、SN2反応によりモルホリンを導入した。続いて、先ほどの生成物を単離し、今回開発したアミノ化反応を適用した。すると、収率良く異なる2種類のアミンを有する化合物を効率よく合成することに成功した。一方、本反応はアンモニアとの反応も可能であることから、逐次的に窒素に2つの異なる3級アルキル基を導入できる可能性がある。そこで、この可能性について検討した(式C)。まず、アンモニアとの反応によりAlkyl-NH2を合成した。続いて、この生成物に対してさらにアルキル化を行うと、狙い通りの生成物を収率良く得ることができた。最後に、当研究で以前に開発した(JACS2013)3級アルキル化反応と、今回のアミノ化反応を逐次的に適用した反応系の検討を行った(式D)。プロモエステルとプロモアミド部位の両方を有する基質に対して、前述の反応を適用したところ、問題なく反応が進行することが分かった。

以上より、複雑でかさ高いアミン化合物を、室温という非常に温和な条件で合成することに成功した。また、不斉反応への展開も検討したが、ジアステレオ選択的生成物のみが得られており、今後さらなる検討が必要である。

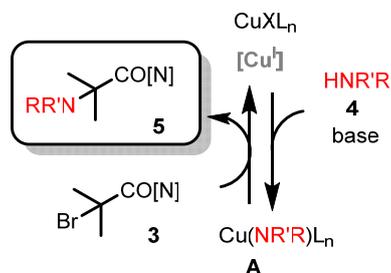
C) sequential alkylations



D) Amination followed by olefination



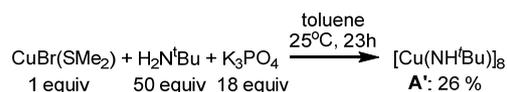
続いて、反応機構の解析を行った。本反応は、以下に示した通り銅とアミンの反応から銅アミドが生じる場所から始まる。続いて、銅アミドがプロモアミドと反応することで対応する生成物を与える。



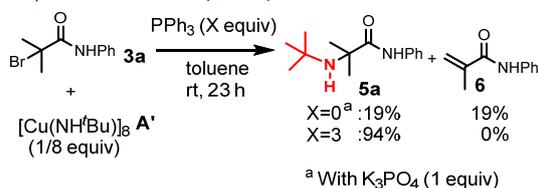
この機構が正しいかを確認するために、次の中間体単離を含むコントロール実験を行った。まず、銅とアミンの反応を行うと、予想通り銅アミド(A)が生じた。次にこの銅アミド(A)に対してプロモアミド(3a)を反応させ

たところ、対応するアミノ化体(5a)が得られた。ベータ水素脱離体 6a も同時に生じたが、トリフェニルフォスフィンを加えることで、6a を完全に抑えられることが分かった。最後に、銅アミドが触媒として回らなければ本サイクルは成り立たないため、銅アミドの触媒活性を検討した。すると、触媒量の銅アミドが本反応を効率的に触媒することが分かり、銅アミドが反応の鍵中間体であることを証明することができた。

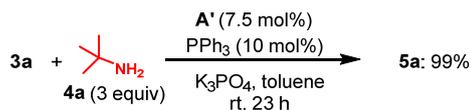
I) The reaction of Copper and NH₂tBu



I) The reaction of Cu(NH^tBu) with 1a



III) 18' catalyzed amination



さらに本反応を応用すると、プロモエステルとエナミドの反応により、対応する3級アルキル置換アセトアルデヒドを合成することが分かった。銅触媒の作用が重要であり、本手法により合成化学的に有用な1,4-ジカルボニルを得ることができる。これとアミンを反応させることでアザスピロ環を得ることができる。

以上、本研究により当初目的としていたかさ高いC-N結合形成反応を、銅触媒存在下室温という非常に温和な条件で達成することができた。今後はエナンチオ選択的反応への展開を図る予定である。

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 3件)

- ① Y. Murata, T. Nishikata*, Facile Synthesis of Single α -tert-Alkylated Acetaldehydes via Hydroxyalkylation of Enamide in Water Solution, *Chemistry A European Journal*, 2018, DOI: 10.1002/chem.201801065. (査読有)
- ② S. Ishida, K. Takeuchi, N. Taniyama, Y. Sunada, T. Nishikata*, Copper-catalyzed Amination of Congested and Functionalized α -Bromocarboxamides with Amines or

Ammonia at Room Temperature, *Angew. Chem., Int. Ed.*, Vol.56,2017, pp.11610-11614. DOI: 10.1002/anie.201706293. (査読有)

- ③ S. Ishida, T. Sheppard*, T. Nishikata*, Site selectivities in fluorination, *Tetrahedron Lett.*, Vol. 59, 2018, pp.789-798. DOI: 10.1016/j.tetlet. 2018.01.044. (査読有)

[学会発表] (計 6件)

- ① 西形孝司、銅触媒による第3級アルキル化反応開発と機構解明、岡山大学若手研究者育成支援事業第1回講演会、2018年1月24日、岡山大学(岡山県)、招待講演
- ② Takashi Nishikata、Construction of Congested Fluorine- or Nitrogen-contained Compounds、GIAR Start-up symposium, 2018年1月23日、群馬大学(群馬県)、招待講演
- ③ 西形孝司、 α -臭化カルボニル化合物の銅触媒フッ素化及び塩素化反応開発、第10回臭素化学懇話会年会(ハロゲン利用ミニシンポジウム)、2017年11月24日、愛媛大学(愛媛県)、招待講演
- ④ 石田頌、竹内 健太郎、谷山 暢啓、砂田 祐輔、西形孝司、Cu/PPh₃触媒システムを用いた三級アルキル-窒素結合形成による反応開発と機構解明、日本化学会中国四国支部大会、口頭発表、2017年11月12日、鳥取大学(鳥取県)
- ⑤ 村田祐美、宮崎弘一郎、西形孝司、エナミドへのヒドロアルキル化を鍵とする、 α 3級アルキル置換アセトアルデヒドの合成法開発、日本化学会中国四国支部大会、口頭発表、2017年11月12日、鳥取大学(鳥取県)
- ⑥ Takashi Nishikata、Copper catalyzed transformations of α -bromocarboxyls、PSRC-8、口頭発表、2017年7月19日、QUT(オーストラリア)、招待講演

[その他]

ホームページ等

<http://nishikata.chem.yamaguchi-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西形 孝司 (Nishikata, Takashi)

山口大学・大学院創成科学研究科・准教授

研究者番号：90584227

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし