

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：34311

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08229

研究課題名(和文)有機強塩基とリチウム塩の協同的触媒反応

研究課題名(英文)Organic superbases/lithium salt-cooperative catalyst system

研究代表者

山本 康友 (Yamamoto, Yasutomo)

同志社女子大学・薬学部・准教授

研究者番号：10452278

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：有機強塩基触媒によるアミノアルケンの分子内ヒドロアミノ化環化反応に取り組んだ。ホスファゼン t-Bu P4塩基を用いると、極めて高い収率で環化体が得られることを見出した。本反応にはホスファゼンの高い塩基性が重要であり、通常よく用いられる有機塩基では反応は全く進行しなかった。反応には高温・長時間を要したが、様々な基質に対し本反応は進行した。またマイクロ波照射条件により反応時間を大幅に短縮することができた。分子内ヒドロアルコキシ化反応への適用も可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本反応の意義の一つは、生物活性化合物によく見られる複素環の簡便な触媒的合成法になり得るという点である。アルケンに対する分子内アミンの付加反応では窒素複素環が、アルコールの付加反応では酸素複素環が構築できる。本法により、生物活性化合物によく見られるイソキノリン、イソインドリン、イソベソフラン骨格を構築できる。また、金属フリーのアニオン種の反応性を評価できる点も大きな特徴である。

研究成果の概要(英文)：Organic Superbase-catalyzed intramolecular hydroamination of aminoalkenes was examined. Phosphazene t-Bu P4 base effectively catalyzed the hydroamination to give cyclized product in good yield. High basicity of phosphazene catalyst was essential for this reaction, and normal organic bases did not catalyze the reaction. Although this reaction required high reaction temperature and long reaction time, various aminoalkenes were applicable. We also found that microwave irradiation dramatically shortened the reaction time. Phosphazene catalyst system was also applicable to an intramolecular hydroalkoxylation of hydroxyalkenes.

研究分野：化学系薬学

キーワード：有機強塩基 ヒドロアミノ化

1. 研究開始当初の背景

申請者はリチウム反応剤の不斉共役付加反応の開発に取り組んできた。有機リチウム化合物は高い反応性を有し、有機合成で汎用される。リチウムに直結した炭素、窒素、酸素反応剤はリチウムとの電気陰性度の差が大きく、優れた求核剤、又は強塩基としてはたらく。これらのリチウム反応剤は、ブチルリチウムによる脱プロトン化、またはリチウム-ハロゲン交換、のいずれかの方法で調製されることが多い。この場合、アニオン中心には常にリチウムが結合しており、化学量論量以上のリチウムが必要である。

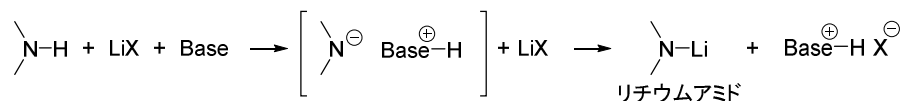
近年、ブチルリチウムの塩基性に匹敵する有機強塩基としてホスファゼンが注目されている。申請者はリチウム塩の存在下ホスファゼン塩基を用いてアニオン種を発生させれば、触媒的にリチウム反応剤が調製できると期待した。

また、ホスファゼン塩基による触媒的分子変換反応に関しては、国内外で数グループにより報告されているものの、まだまだ未解明の部分が多い状況であった。

2. 研究の目的

本研究では、リチウム塩と有機強塩基によるリチウム反応剤の新規調整法の開発を目的とした。すなわち、リチウム塩存在下で有機強塩基により反応剤を脱プロトンすれば、リチウム反応剤が調製できると期待した。

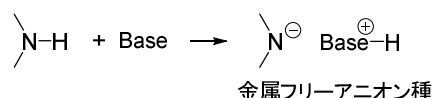
研究目的1: リチウム塩存在下、有機強塩基による脱プロトン化



上記のプロセスに使用する塩基として、申請者は有機強塩基であるホスファゼンに注目した。C, H, N, Pの4原子から成るホスファゼンは、トリアミノイミノホスホランを基本ユニットとし、ユニット数の増大により塩基性を増すユニークな有機強塩基である。当初の設計としては、強塩基が反応剤のアミンを脱プロトン化して窒素アニオンが生じ、これがリチウム塩と反応してリチウムアミドを生成させる、というものであった。しかし後述の通り、研究機関内に本プロセスを確立することはできなかった。そこで我々は、上記プロセスの中間体窒素アニオンに注目した。これは金属フリーのアニオン種である。

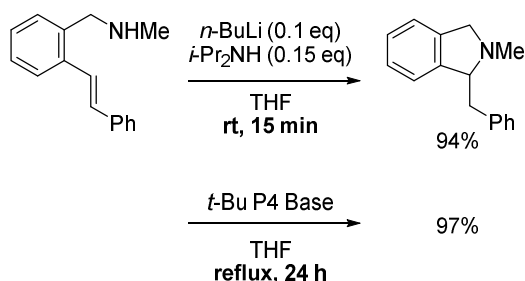
申請者はこれまでにリチウムの特性を生かしたアニオンの分子変換反応に一貫して従事してきた。電気的に陽性なリチウムは、結合相手の原子をアニオンのように活性化させる一方で、Lewis酸として求電子剤の活性化にも寄与すると考えられる。アニオン活性種の反応における金属イオンの影響を定量するには、金属フリーのアニオン種の調整が必須である。そこで申請者は、有機強塩基により発生させたアニオン種と、リチウム反応剤の反応性を比較検討することとした。

研究目的2: 有機強塩基で脱プロトン化して調整したアニオン種の反応



3. 研究の方法

有機強塩基によるアミンの脱プロトン化 - リチウム塩との反応によるリチウムアミドの調製と、その反応を検討する。反応系としては、当研究室ですで見出しているアミノアルケンの触媒的分子内ヒドロアミノ化反応を選択した。リチウムアミド触媒では、室温、15分で反応が完結するものの、ホスファゼン塩基触媒では反応の完結には高温、長時間を要する。ホスファゼン触媒反応におけるリチウム塩の反応加速効果を検討することとした。

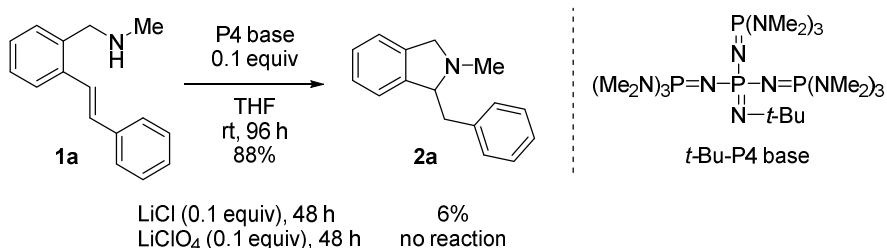


アミノアルケンのヒドロアミノ化反応は「窒素求核剤の電子豊富なアルケンへの付加反応」であり進行しにくいと予想されるが、有機リチウムの分子内アルケンへの付加反応ではアルケンがリチウムに配位する遷移状態が提唱されている (*Org. Lett.* **2007**, *9*, 1911)。リチウムアミド触媒とホスファゼン塩基触媒の反応を比較検討することにより、リチウムが Lewis 酸としてアルケンを活性化している可能性を検証する。さらには、ホスファゼンにより活性化された金属フリーなアニオン求核剤のアルケンへの付加反応を検討し、アルケンの求電子剤としての反応性を明らかにすることとした。

4. 研究成果

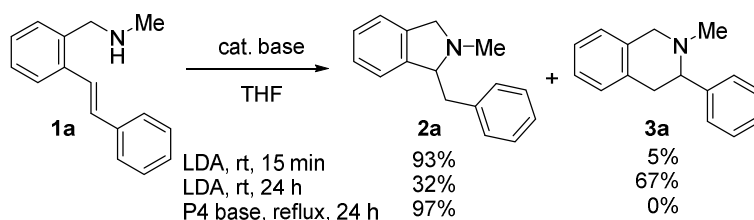
【ホスファゼン塩基触媒によるアミノアルケンの分子内ヒドロアミノ化反応】

アミノアルケン **1a** の分子内ヒドロアミノ化反応は、0.1 当量のホスファゼン *t*-Bu P4 塩基存在下、室温、4 日で完結し、環化体 **2a** が 88% 収率で得られた。本反応においてリチウム塩の反応加速効果を検討した。塩化リチウムでは 2 日後に 6%、過塩素酸リチウムでは反応は進行しなかった。その他のリチウム塩も検討したが、当初に期待した反応加速効果は認められなかった。

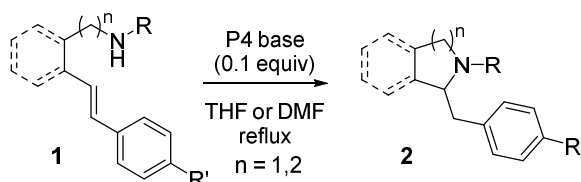


次に、金属フリーな窒素アニオン求核剤の単純アルケンへの付加反応を開拓する目的で、ホスファゼン塩基触媒によるアミノアルケンの分子内ヒドロアミノ化反応を検討した。

アミノアルケン **1a** のヒドロアミノ化環化反応は、トリエチルアミン、DBU といった通常良く用いられる塩基では全く反応は進行しなかった。ホスファゼン P2 塩基 ($pK_{\text{BH}^+} = 33.5$ in MeCN) でも原料回収だったが、P4 塩基 ($pK_{\text{BH}^+} = 42.7$ in MeCN) ではほぼ定量的に環化体 **2a** を与えたことから、P4 塩基の極めて高い塩基性が重要であることが示唆された。また本反応は、環化の位置選択性が極めて高いことも特徴であった。アミノアルケン **1a** を室温、THF 中、LDA で処理した場合、5-*exo* 環化体 **2a** の他に 6-*endo* 環化体 **3a** も生成し、反応時間が長くなるにつれて熱力学的に安定な 6-*endo* 環化体 **3a** の割合が増加したが、P4 塩基触媒では 5-*exo* 環化体 **2a** のみが選択的に得られ、6-*endo* 環化体 **3a** は全く確認できなかった。

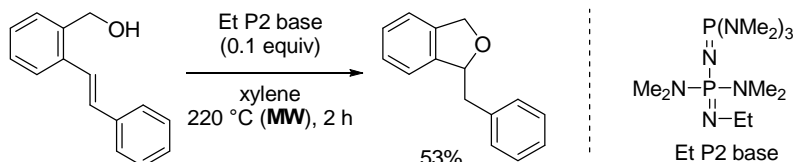


本環化反応の基質一般性を検討した。その要点をまとめる。(1) アミンの窒素上の置換基に対して基質一般性は見られたものの、高高い置換基を有する基質の場合は反応の完結に高温・長時間を要した。(2) 6-*exo* 環化は 5-*exo* 環化に比べて非常に反応が遅く、収率も低下した。(3) 付加反応を受けるスチレン構造の芳香環上の置換基 R' を種々検討した。電子供与性置換基では収率の低減が見られたが、電子求引性置換基の場合は良好な収率で反応が進行した。(4) 本反応の完結には高温・長時間が必要であるが、マイクロ波照射条件下では反応時間を大幅に短縮できる。様々なアミノアルケンに対してホスファゼン P4 塩基触媒によるヒドロアミノ化環化反応が適用できることが分かった。



【ホスファゼン塩基触媒によるヒドロキシアルケンの分子内ヒドロアルコキシ化反応】

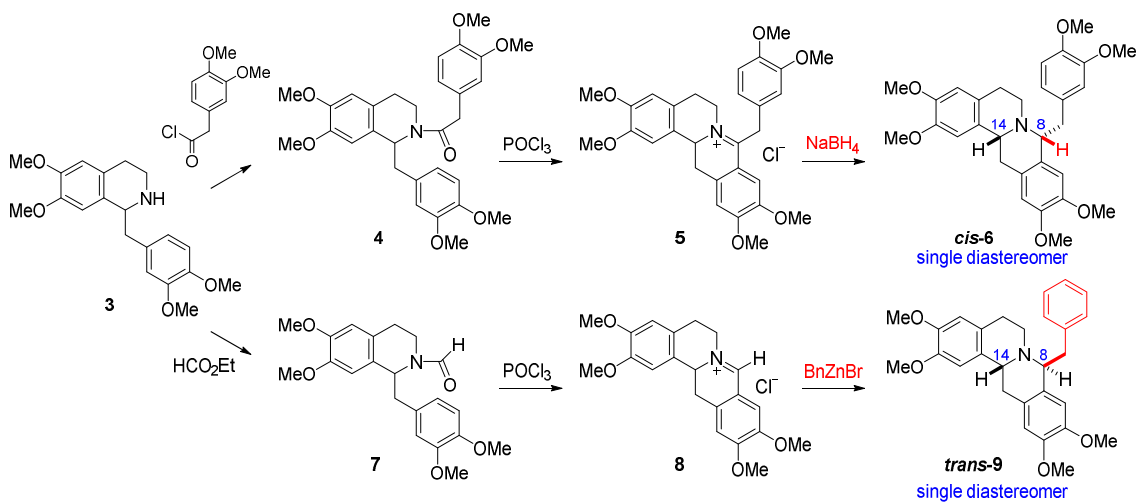
次に、「アミンよりも求核性に劣るアルコールも、アルケンへ求核付加を起こすのか？」という疑問を検証すべく、アルコールの分子内アルケンへの付加反応も検討した。その結果、触媒量の P2 塩基存在下、マイクロ波照射条件下で分子内ヒドロアルコキシ化が進行することを見出した。



【ベルベリンアルカロイド C8 位置換基のジアステレオ選択的構築法の開発】

当研究室で開発したリチウムアミド触媒による分子内不斉ヒドロアミノ化反応では、テトラヒドロイソキノリン骨格を極めて高い立体選択性で構築できる。申請者は、本法の生成物であるベンジルイソキノリンを出発物質としたベルベリンアルカロイドの合成研究を行っている。本研究期間においては、ベルベリン C8 位置換基の立体選択的構築法を開発した。

申請者は、ベルベリン骨格を有するイミニウム 5, 8 に対して、求核剤のアキシャル方向からの付加が優先することを見出した。これを利用して、ベルベリン C8 位ベンジル基を立体選択的に作り分ける方法を開発した。共通中間体であるテトラヒドロイソキノリン 3 から、アミド化と引き続き Bischler-Napieralski 反応を経て、イミニウム 5, 8 を合成した。C8 位にベンジル基を有するイミニウム 5 の NaBH₄ 還元により、H8-H14 が *cis* 配置のベンジルベルベリン *cis*-6 が極めて高い立体選択性で合成できた。一方、C8 位に H を有するイミニウム 8 に対する BnZnBr の付加反応により、H8-H14 が *trans* 配置のベンジルベルベリン *trans*-9 を単一のジアステレオマーとして得ることができた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Rina Kakigi, Mai Nakano, Ayana Ueno, Akari Miyawaki, Kiyoshi Tomioka, Yasutomo Yamamoto | 4. 巻 101 |
| 2. 論文標題 Stereoselective Construction of a Berberine C-8 Benzyl Group for the Synthesis of Javaberine Derivatives | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Heterocycles | 6. 最初と最後の頁 512-523 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-19-S(F)36 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Yasutomo Yamamoto, Yasue Nakanishi, Ken-ichi Yamada, Kiyoshi Tomioka | 4. 巻 74 |
| 2. 論文標題 Aminolithiation-arylation consecutive cyclization of N-(2- fluorophenyl)methyl-aminoalkylstyryls giving aryl-substituted pyrido[1,2-b]isoquinolines | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Tetrahedron | 6. 最初と最後の頁 5309-5318 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2018.05.085 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Yasutomo Yamamoto, Tatsuya Yamaguchi, Atsunori Kaneshige, Aiko Hashimoto, Sachiho Kaibe, Akari Miyawaki, Ken-ichi Yamada, Kiyoshi Tomioka | 4. 巻 28 |
| 2. 論文標題 Consecutive Aminolithiation-Carbolithiation of Linear Aminoalkene Bearing Terminal Vinyl Sulfide Moiety Giving Hydroindolizine | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Synlett | 6. 最初と最後の頁 2913-2917 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0036-1588522 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 1件/うち国際学会 4件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 山本康友、鳥山実希、寺下真希、富岡清 |
| 2. 発表標題 Strong Base-Catalyzed Hydroamination of Alkenes |
| 3. 学会等名 The 27th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (FJS-2019) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山本康友、寺下真希、山之上美桜、湯川正子、富岡清 |
| 2. 発表標題 Strong Base-Catalyzed Hydroamination of Aminoalkenes |
| 3. 学会等名 4th International Symposium on Process Chemistry (ISPC 2019) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山之上美桜、湯川正子、宮脇あかり、富岡 清、山本康友 |
| 2. 発表標題 ホスファゼン塩基触媒によるアルケンへのアミンおよびアルコールの分子内付加反応 |
| 3. 学会等名 第69回 日本薬学会関西支部総会・大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山本康友、山之上美桜、湯川正子、寺下真希、宮脇あかり、富岡清 |
| 2. 発表標題 ホスファゼン塩基触媒によるアルケンへのアミンおよびアルコールの分子内付加反応 |
| 3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 桐井 美沙季、柿木 梨奈、上野 綾奈、宮脇 あかり、富岡 清、山本 康友 |
| 2. 発表標題 ベルベリンC8位置換基の立体選択的構築とcoralydineおよびO-methylcorytenchirineの全合成 |
| 3. 学会等名 日本薬学会 第140年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山之上 美桜、山下 法子、鎌倉 彩子、宮脇 あかり、富岡 清、山本 康友 |
| 2. 発表標題 ホスファゼン塩基触媒によるアルケンのヒドロアルコキシ化反応 |
| 3. 学会等名 日本薬学会 第140年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 湯川 正子、寺下 真希、高鳥 知佳、宮脇 あかり、富岡 清、山本 康友 |
| 2. 発表標題 マイクロ波照射条件による触媒的分子内ヒドロアミノ化反応 |
| 3. 学会等名 日本薬学会 第140年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山本康友、鳥山実希、寺下真希、富岡清 |
| 2. 発表標題 Strong Base-Catalyzed Hydroamination of Alkenes |
| 3. 学会等名 International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC) 2018 (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山本康友、寺下真希、平野真有、宮脇あかり、富岡清 |
| 2. 発表標題 ホスファゼン塩基触媒によるアミノアルケンの分子内ヒドロアミノ化反応 |
| 3. 学会等名 日本プロセス化学会2018サマーシンポジウム |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山本康友、寺下真希、平野真有、宮脇あかり、富岡清 |
| 2. 発表標題 ホスファゼン塩基触媒によるアミノアルケンの分子内ヒドロアミノ化反応 |
| 3. 学会等名 第44回反応と合成の進歩シンポジウム |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山之上美桜、湯川正子、寺下真希、清水彩夏、宮脇あかり、山本康友、富岡清 |
| 2. 発表標題 強塩基触媒によるアミノアルケンの分子内ヒドロアミノ化反応 |
| 3. 学会等名 日本薬学会 第139年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 関口悠華、宮脇あかり、山本康友、富岡清 |
| 2. 発表標題 分岐型長鎖アルキル基を有するジアミドの分子集合 |
| 3. 学会等名 日本薬学会 第139年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山本康友、山口達也、橋本愛子、海部祥穂、宮脇あかり、山田健一、富岡清 |
| 2. 発表標題 Consecutive Aminolithiation-Carbolithiation of Linear Aminoalkene Bearing Terminal Vinyl Sulfide Moiety Giving Hydroindolizine |
| 3. 学会等名 The 26th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (FJS-2017) (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 新保茜、田林里織、吉越静香、豊永真悠子、齋藤あゆみ、宮脇あかり、山本康友、富岡清 |
| 2. 発表標題 不斉アザマイケル付加-環化連続反応による多置換ピロリジン骨格構築 |
| 3. 学会等名 第67回 日本薬学会近畿支部総会・大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 田林里織、新保茜、宮脇あかり、山本康友、富岡清 |
| 2. 発表標題 不斉アザマイケル付加 - 環化連続反応による多置換ピロリジン骨格構築 |
| 3. 学会等名 日本薬学会 第138年会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 寺下真希、平野真有、徳田那積、宮脇あかり、山本康友、富岡清 |
| 2. 発表標題 ホスファゼン塩基触媒による分子内ヒドロアミノ化反応 |
| 3. 学会等名 日本薬学会 第138年会 |
| 4. 発表年 2018年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

| | | | |
|---------|---------------------------|-----------------------|----|
| 6. 研究組織 | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|---------|---------------------------|-----------------------|----|