

令和 5 年 5 月 23 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05511

研究課題名(和文) 超原子価ヨウ素を活用する第一級 α -アミノカルボニル化合物の合成研究課題名(英文) Synthesis of Primary α -Amino Carbonyl Compounds Using Hypervalent Iodine Reagents

研究代表者

清川 謙介 (Kiyokawa, Kensuke)

大阪大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号：80632364

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ジアリールメチレンアミノ基を有する超原子価ヨウ素反応剤を活用することで、エステルやケトン、アミドなどの種々のカルボニル化合物の α -位アミノ化を達成した。カルボニル化合物とリチウム塩基から調製したリチウムエノラートに対して、上記の超原子価ヨウ素反応剤を作用させることで、目的の α -アミノカルボニル化合物が得られることがわかった。開発した手法は、有用な化合物群である α -アミノカルボニル化合物の新たな合成法であり、合成化学だけでなく薬学分野にも応用が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヨウ素反応剤の新たな反応性を開拓した点において、本研究成果は学術的にも重要である。本研究で活用した超原子価ヨウ素反応剤は様々な第一級アミン合成にも利用できる可能性を秘めている。本研究で開発した手法により、これまで合成困難であった非天然型 α -アミノ酸誘導体をはじめとする様々な α -アミノカルボニル化合物を遷移金属反応剤を用いることなく合成可能となる点において、医薬品合成分野の発展に大きく貢献できると考えている。さらに、これまで変換が困難な窒素官能基を使用せざるを得なかった反応系を改善、刷新することで、反応工程の削減に伴う反応剤やエネルギーなどが減少し、環境・資源問題の解決に貢献できる。

研究成果の概要(英文)： α -Amination of various carbonyl compounds such as esters, ketones, and amides has been developed utilizing hypervalent iodine reagents containing a (diarylmethylene)amino group. The reaction of lithium enolates, which are prepared from carbonyl compounds and lithium bases, with the hypervalent iodine reagents provided target α -amino carbonyl compounds. The developed method provides a new tool for the synthesis of useful α -amino carbonyl compounds and can find applications not only in organic synthesis but also in pharmaceutical science.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成 アミノ化 ヨウ素 カルボニル化合物

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

α -アミノカルボニル化合物(例えば α -アミノ酸や ケトンなど)は天然物や医薬品合成におけるビルディングブロックであり、有機合成化学において重要な化合物群である。そのため、 α -アミノカルボニル化合物の合成手法の開発は盛んに研究されている。中でも、カルボニル化合物の α 位に窒素官能基を導入する手法 (α 位アミノ化)は、 α -アミノカルボニル化合物の最も直截的な合成手法である。実際に、これまでに多くの手法が開発されてきたが、第一級アミンの合成という点においては、その利用範囲は未だかなり限定的である。その最大の問題点として、導入した窒素原子上の置換基の除去が困難である(しばしば強力な還元剤を用いるなどの厳しい反応条件を必要とする)ことが挙げられる。第一級アミンの合成は生成物をさらに有用な化合物へと変換するためには必要不可欠であり、「第一級 α -アミノカルボニル化合物をいかに簡便かつ効率的に合成するか」は、現在においても重要な課題である。従来の問題点を打破するためには新規アミノ化剤の開発に基づく合成指針が必要となる。

窒素官能基をヨウ素上に有する超原子価ヨウ素化合物は「極性転換型のアミノ化剤」として捉えることができ、カルボニル化合物の α 位アミノ化にも適した反応剤であると考えられる。しかし、利用できる窒素官能基は依然限られており、第一級アミン合成に適した反応剤は未だ開発されていない。我々はこれまでに、超原子価ヨウ素化合物を活用する反応開発研究を推進しており、最近、脱保護の容易なベンゾフェノンイミン部位を有する新規反応剤の合成に成功した(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8907.)。さらに、本反応剤がシリルケテンアセタールのアミノ化に適用でき、様々な α -アミノ酸誘導体の合成が可能であることを実証した。本アミノ化は、遷移金属触媒を必要とせず、しかもジアリールメチレンアミノ基を加水分解で容易に第一級アミンに変換可能であることから、極めて有用な反応であると言える。しかし、基質のシリルケテンアセタールは対応するエステルから別途調製・単離する必要があり、効率低下の一因であった。より簡便かつ広範な基質に対して適用可能な α 位アミノ化法の開発が望まれている。

2. 研究の目的

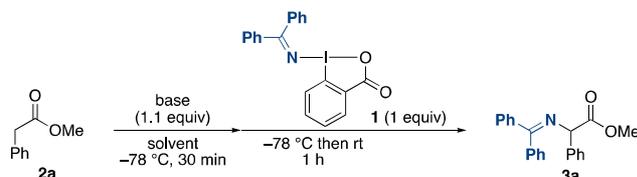
本研究では、我々が独自に開発した超原子価ヨウ素反応剤を活用することで、入手容易なカルボニル化合物を基質とした α 位アミノ化の開発に取り組み、真に実用的な第一級 α -アミノカルボニル化合物の合成法を確立する。

3. 研究の方法

我々が開発した超原子価ヨウ素反応剤を活用し、入手容易なカルボニル化合物を基質とした α 位アミノ化を開発するために、エノラートの調製条件(適切な金属種、塩基の選定)の検討、反応条件最適化、および基質適用範囲の調査を実施した。実際に、フェニル酢酸メチルをモデル基質として、反応系中でリチウムエノラートを発生させる手法を採用し、種々の塩基や溶媒検討することで、最適な反応条件を探索した。エステル、アミド、ケトンなどの種々のカルボニル化合物に対する反応を検討し、本アミノ化の適用範囲を調査した。

4. 研究成果

フェニル酢酸メチル(2a)をエノラート前駆体として用い、THF 溶媒中 -78°C でリチウムジイソプロピルアミド(LDA)を作用させることで、リチウムエノラートを反応系中で発生させ、ジフェニルメチレンアミノ基を有する超原子価ヨウ素試剤 **1** を作用させたところ、目的のアミノ化が進行し、 α -アミノエステル **3a** が中程度の収率で得られることがわかった(図 1, entry 1)。塩基としてリチウムターシャリーブトキシド(LiOt-Bu)を用いた場合、収率に変化は見られなかったものの(entry 2)、リチウムヘキサメチルジシラジド(LiHMDS)を用いた際に、**3a** が 68% 収率で生成した(entry 3)。HMDS のナトリウム塩やカリウム塩を用いて検討したが、収率は低下した(entries 4 and 5)。種々のエーテル系溶媒を検討したが、収率の向上見られなかった(entries 6-8)。さらに反応剤の当量を精査した結果、**1** を 1.2 当量用いる条件において、最も良い収率で α -アミノエステル **3a** が得られた(entry 9)。



Entry	Base	Solvent	Yield [%] ^[a]
1	LDA	THF	58
2	LiOtBu	THF	55
3	LiHMDS	THF	68
4	NaHMDS	THF	51
5	KHMDS	THF	15
6	LiHMDS	DME	56
7	LiHMDS	CPME	54
8	LiHMDS	MTHP	53
9 ^[b]	LiHMDS	THF	78 (67)

Reactions were performed on a 0.4 mmol scale. [a] Determined by ^1H NMR analysis of the crude product. A value in parenthesis is an isolated yield. [b] **1** (1.2 equiv) was used. DME = 1,2-dimethoxyethane, CPME = cyclopentyl methyl ether, MTHP = 4-methyltetrahydropyran.

図 1. エステル **2a** のアミノ化の条件最適化

本アミノ化を種々のエステルに対して適用した(図2)。α位の芳香環に電子供与性および求引性の置換基を有するいずれの基質においてもアミノ化が効率よく進行した(3a-3h)。ナフチル基などの縮環型の芳香環、ピリジン部位が存在しても目的物を中程度の収率で得ることができた(3i-3l)。本アミノ化はα位が脂肪族置換基のエステルにも適用可能であり(3m and 3n)、α位が第三級炭素の基質を用いた場合にも低収率ではあるが、アミノ化生成物を合成することができた(3o)。

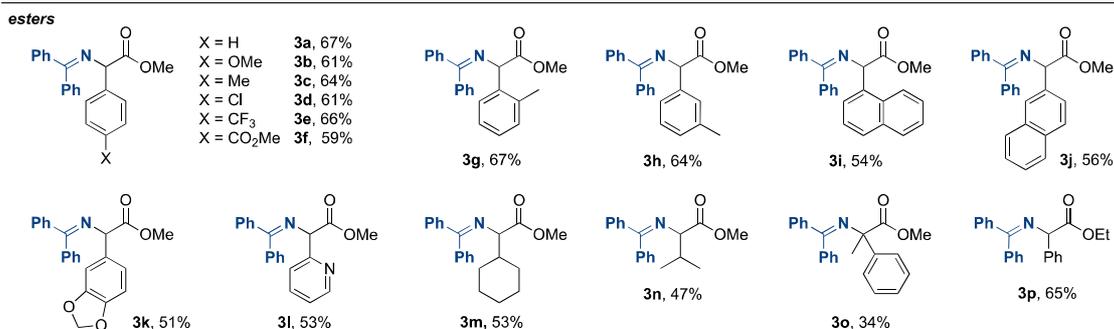
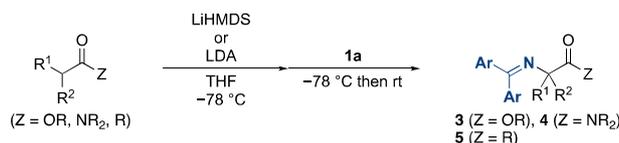


図2. エステルのアミノ化

本反応は様々なアミドに対しても適用可能であった。アミドを用いる反応においてはLDAを塩基として用いる条件が適していることがわかった(図3)。α位に芳香族置換基、脂肪族置換基のいずれを有する場合においても効率よくアミノ化生成物を得ることができた(4a-4n)。立体的に高いシクロヘキシル基(4m)や末端にアルケンやクロロ基を有する基質(4i-4k)においてもそれらの官能基を損なうことなくアミノ化が進行した。また、本反応はジベンジルアミンや、環状第二級アミンであるピロリジン、アゼパン、モルホリン由来のアミドを用いた場合にも中程度の収率で目的のアミノ化生成物を与えた(4o-4u)。後にケトンへの変換が可能なワインレブアミドを用いて検討したところ、低収率ながらも目的生成物を得ることができた(4v)。塩基を2当量用いることで第二級アミドのアミノ化にも適用可能であった(4w)。また、リトコール酸誘導体のアミノ化にも成功した(4x)。

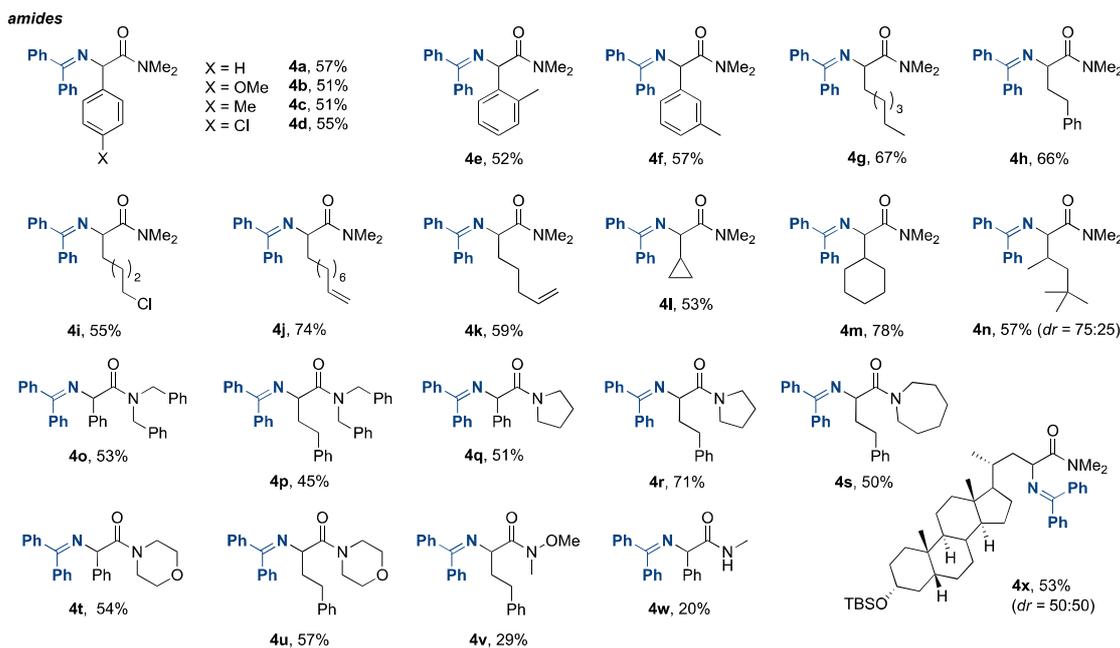


図3. アミドのアミノ化

基質にケトンを用いてアミノ化を検討したところ、ベンジルフェニルケトンやベンジルターシャリーブチルケトンを用いた場合に、良好な収率で目的のアミノ化が進行した(5a-5d)(図4)。

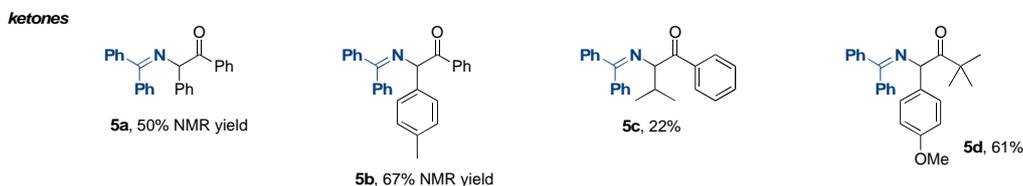


図4. ケトンのアミノ化

ベンゾフェノンイミン誘導体は酸性条件での加水分解により第一級アミンへと容易に変換でき、また、ヒドリド還元により医薬品に多く見られるジアリールメチルアミン骨格にも誘導可能である。実際に、本アミノ化で合成した α -アミノアミド4aに対して、HClのエーテル溶液を用いた酸性条件下での加水分解を検討したところ、対応する第一級アミン5が良好な収率で得られた(図5)。さらに、LiAlH₄での還元反応により、1,2-アミノアルコール6や1,2-ジアミン7も合成できることを実証した。

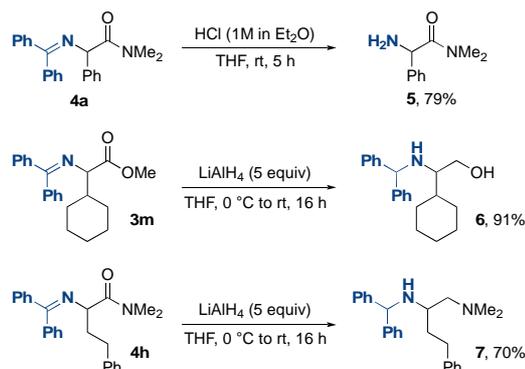


図5. 生成物の変換

本アミノ化の推定反応経路を示す(図6)。まず、リチウムエノラート8から超原子価ヨウ素反応剤1への一電子移動(SET)が起こり、生成したラジカルカチオン8^{•+}とアニオン1^{•-}は速やかに分解し、 α -カルボニルラジカル9とイミニルラジカル10が生成する。それらが速やかにラジカルカップリングすることで α -アミノカルボニル化合物が得られる。一方で、 α -カルボニルラジカル9が1と直接反応する経路も考えられる。その際生成するヨードニルラジカル11がリチウムエノラート8を酸化することで、ラジカル連鎖反応が成立する。

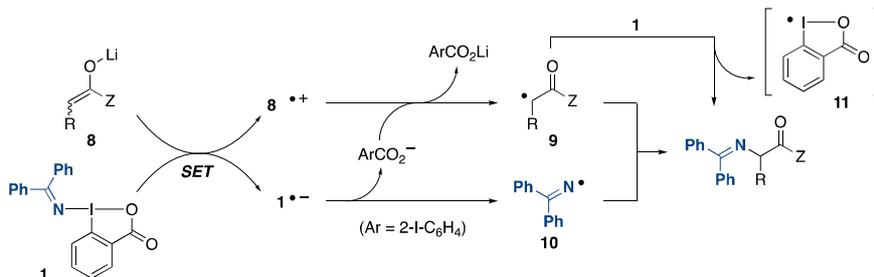


図6. 推定反応経路

以上、本研究では、ジアリールメチレンアミノ基を有する超原子価ヨウ素試剤を活用することで、リチウムエノラートを経由したカルボニル化合物の α 位アミノ化を達成した(*Chem. Eur. J.* 2023 29, e202203722)。本手法は、エステルやアミド、ケトンなどの幅広いカルボニル化合物に適用可能な、簡便かつ汎用性の高いアミノ化反応である。合成した α -アミノカルボニル化合物は、有用なビルディングブロックである第一級 α -アミノカルボニル化合物に容易に変換できることを実証した。

これまでに、カルボニル化合物(エノラート)の α 位アミノ化反応は数多く開発されてきたが、第一級アミン合成という点においては実用性に大きな課題が残されていた。本研究では、様々な第一級 α -アミノカルボニル化合物に簡便にアクセス可能な汎用性の高い手法を世界に先駆けて開発した。

本研究で開発した手法により、これまで合成困難であった非天然型 α -アミノ酸誘導体をはじめとする様々な α -アミノカルボニル化合物を遷移金属反応剤を用いることなく合成可能となる点において、医薬品合成分野の発展に大きく貢献できると考えている。さらに、これまで変換が困難な窒素官能基を使用せざるを得なかった反応系を改善、刷新することで、反応工程の削減に伴う反応剤やエネルギーなどが減少し、環境・資源問題の解決に貢献できる。

本研究で活用した超原子価ヨウ素反応剤は α -アミノカルボニル化合物合成にとどまらず、様々な第一級アミン合成にも利用できる可能性を秘めており、本研究は今後の研究の礎になると考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6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 Okumatsu Daichi, Kawanaka Kazuki, Kainuma Shunpei, Kiyokawa Kensuke, Minakata Satoshi	4. 巻 29
2. 論文標題 Amination of Carbonyl Compounds by Using Hypervalent Iodine Based Aminating Reagents Containing a Transferable (Diarylmethylene)amino Group	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202203722	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 Kiyokawa Kensuke, Ishizuka Miu, Minakata Satoshi	4. 巻 62
2. 論文標題 Stereospecific Oxycyanation of Alkenes with Sulfonyl Cyanide	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202218743	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 Kiyokawa Kensuke, Noguchi Ikumi, Nagata Takaya, Minakata Satoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Tris(pentafluorophenyl)borane-Catalyzed Stereospecific Bromocyanation of Styrene Derivatives with Cyanogen Bromide	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.3c00727	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 Minakata Satoshi, Kiyosu Yuuki, Tanaka Shino, Okumura Sota, Kiyokawa Kensuke	4. 巻 53
2. 論文標題 Synthesis of Fused Diaziridine Derivatives from Cyclic Secondary Amines by Utilizing N-Bromosulfonamides as an Aminating Reagent	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 3101 ~ 3109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1468-8275	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 Kiyokawa Kensuke, Urashima Naruyo, Minakata Satoshi	4. 巻 86
2. 論文標題 Tris(pentafluorophenyl)borane-Catalyzed Formal Cyanoalkylation of Indoles with Cyanohydrins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 8389 ~ 8401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c00808	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 Kiyokawa Kensuke, Jou Keisuke, Minakata Satoshi	4. 巻 27
2. 論文標題 Intramolecular C-H Amination of N-Alkylsulfamides by tert-Butyl Hypoiodite or N-Iodosuccinimide	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry-A European Journal	6. 最初と最後の頁 13971 ~ 13976
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202102635	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10件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 川中一輝, 清川謙介, 南方聖司
2. 発表標題 ジアリールメチレンアミノ基を有する超原子価ヨウ素反応剤を活用したアミドの 位アミノ化
3. 学会等名 第25回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川中一輝, 清川謙介, 南方聖司
2. 発表標題 アミノ基を有する超原子価ヨウ素反応剤の合成とボロン酸のアミノ化への活用
3. 学会等名 第49回有機典型元素化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kensuke Kiyokawa
2. 発表標題 Amination Using Hypervalent Iodine Reagents Containing (Diarylmethylene)amino Groups
3. 学会等名 11th Singapore International Chemistry Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川中一輝, 清川謙介, 南方聖司
2. 発表標題 ジアリールメチレンアミノ基を有する超原子価ヨウ素試剤を活用したアミド由来リチウムエノラートのアミノ化
3. 学会等名 第41回有機合成若手セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥松大地, 清川謙介, 南方聖司
2. 発表標題 ジアリールメチレンアミノ基を有する超原子価ヨウ素反応剤を活用するエノレート類の酸化的アミノ化
3. 学会等名 第24回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥松大地, 清川謙介, 南方聖司
2. 発表標題 ジアリールメチレンアミノ基を有する超原子価ヨウ素反応剤を活用したカルボニル化合物の 位アミノ化
3. 学会等名 第11回CSJ化学フェスタ2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Daichi Okumatsu, Kensuke Kiyokawa, Satoshi Minakata
2. 発表標題 Synthesis of hypervalent iodine(III) reagents containing a transferable (diarylmethylene)amino group and their application in the oxidative amination of silyl ketene acetals
3. 学会等名 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川中一輝, 奥松大地, 清川謙介, 南方聖司
2. 発表標題 ジアリールメチレンアミノ基を有する超原子価ヨウ素反応剤を活用したリカルボニル化合物の 位アミノ化
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川中一輝, 清川謙介, 南方聖司
2. 発表標題 ジアリールメチレンアミノ基を有する超原子価ヨウ素反応剤を活用したアミドの 位アミノ化
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清川謙介
2. 発表標題 ヨウ素の特性を活用する極性転換型官能基導入
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------