

Title	反応性制御素子N-アルコキシ基を用いたアミド基変換反応の自在制御
Sub Title	Transformation of amides by using an N-alkoxy group as a reactivity control element
Author	佐藤, 隆章(Sato, Takaaki)
Publisher	
Publication year	2018
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2017.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>2つのヘテロ原子が結合すると, 単独のヘテロ原子とは大きく異なる反応性を示す。しかし, この興味深い化学的現象は, これまで精密有機合成への応用は見過ごされてきた。アミド基の窒素原子に対し, 反応性制御素子としてアルコキシ基を導入した「多置換アミンの3段階迅速合成法」を確立した。1段階目は「アミドとアルデヒドのカップリング反応」, 2段階目は「アミドカルボニル基への求核付加反応」, 3段階目は「求電子的アミノ化反応」である。いずれの段階もN-メトキシ基による反応性制御が必須であった。また, 用いる有機金属試薬の自由な組み合わせにより, 天然物ファシクラリンを含む多様な含窒素化合物の迅速供給が可能になった。</p> <p>We developed a three-step synthesis of multi-substituted amines from N-alkoxyamides. Utilization of the N-alkoxy group as a reactivity control element was the key to success in this three-step synthesis. The first reaction was the N-alkoxyamide/aldehyde coupling reaction. The N-alkoxy group of amides enhanced the nucleophilicity of the nitrogen, enabling the direct coupling reaction. The second reaction was nucleophilic addition to the N-alkoxyamides. Incorporation of the N-alkoxy group into the amides increased the electrophilicity of the amide carbonyls and promoted the chelation effect. The third reaction was electrophilic amination using the resulting N-alkoxyamines. The developed method was applicable to a variety of substrates, resulting in the elaboration of multi-substituted amines including complex alkaloids such as fascicularin.</p>
Notes	研究種目 : 基盤研究(C)(一般) 研究期間 : 2015 ~ 2017 課題番号 : 15K05436 研究分野 : 有機化学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_15K05436seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

平成 30 年 5 月 2 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K05436

研究課題名(和文) 反応性制御素子N-アルコキシ基を用いたアミド基変換反応の自在制御

研究課題名(英文) Transformation of Amides by Using an N-Alkoxy Group as a Reactivity Control Element

研究代表者

佐藤 隆章 (Sato, Takaaki)

慶應義塾大学・理工学部(矢上)・准教授

研究者番号：70509926

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：2つのヘテロ原子が結合すると、単独のヘテロ原子とは大きく異なる反応性を示す。しかし、この興味深い化学的現象は、これまで精密有機合成への応用は見過ごされてきた。アミド基の窒素原子に対し、反応性制御素子としてアルコキシ基を導入した「多置換アミンの3段階迅速合成法」を確立した。1段階目は「アミドとアルデヒドのカップリング反応」、2段階目は「アミドカルボニル基への求核付加反応」、3段階目は「求電子的アミノ化反応」である。いずれの段階もN-メトキシ基による反応性制御が必須であった。また、用いる有機金属試薬の自由な組み合わせにより、天然物ファシクラリンを含む多様な含窒素化合物の迅速供給が可能になった。

研究成果の概要(英文)：We developed a three-step synthesis of multi-substituted amines from N-alkoxyamides. Utilization of the N-alkoxy group as a reactivity control element was the key to success in this three-step synthesis. The first reaction was the N-alkoxyamide/aldehyde coupling reaction. The N-alkoxy group of amides enhanced the nucleophilicity of the nitrogen, enabling the direct coupling reaction. The second reaction was nucleophilic addition to the N-alkoxyamides. Incorporation of the N-alkoxy group into the amides increased the electrophilicity of the amide carbonyls and promoted the chelation effect. The third reaction was electrophilic amination using the resulting N-alkoxyamines. The developed method was applicable to a variety of substrates, resulting in the elaboration of multi-substituted amines including complex alkaloids such as fasicularin.

研究分野：有機化学

キーワード：アミド 反応性制御素子 天然物合成 求核付加反応 求電子的アミノ化

1. 研究開始当初の背景

ヘテロ原子に対し、もう1つのヘテロ原子が結合すると、単独のヘテロ原子とは大きく異なる反応性を示す。しかし、この興味深い化学的現象の存在は広く知られているにもかかわらず、これまで精密有機合成への応用は見過ごされてきた。ヘテロ原子-ヘテロ原子結合の特性を利用すれば、これまで不可能とされた様々なアミド変換反応が実現できると考えた。

2. 研究の目的

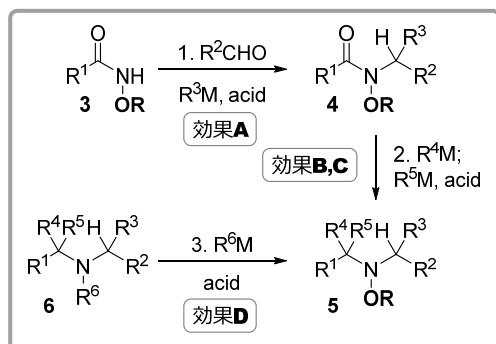
アミド基の窒素原子に対し、反応性制御素子としてアルコキシ基(酸素原子)を導入した「多置換アミンの3段階迅速合成法」の確立を目的とした。1段階目は「アミドとアルデヒドのカップリング反応」、2段階目は「アミドカルボニル基への求核付加反応」、3段階目は「求電子的アミノ化反応」である。いずれの段階も *N*-メトキシ基による反応性制御が必須である。また、各段階で用いる有機金属試薬の自由な組み合わせにより、多様な含窒素化合物の迅速供給を目指す。

3. 研究の方法

アミド1の反応性を自在に制御する方法として、アミド窒素に対し反応性制御素子としてアルコキシ基 OR を導入するアイデアを考案した(スキーム1)。*N*-アルコキシアミド2では、通常のアミド1とは異なる反応性(効果A~D)が発現し、新規アミド基変換反応の開発が可能となる。反応性制御素子 OR の有用性を示す反応として、「多置換アミンの3段階迅速合成法」を設計した。1段階目は、効果Aを利用したアミドとアルデヒドのカップリング反応(3→4)である。続いて、2段階目は、効果B,Cを利用したアミドカルボニル基への求核付加反応(4→5)、3段階目は効果Dを用いた求電子的アミノ化反応(5→6)である。



効果A: 窒素原子の求核力向上 効果C: 配位効果
 効果B: カルボニル基の求電子性向上 効果D: 開裂可能



Scheme 1. 反応性制御素子 *N*-アルコキシ基の効果と多置換アミンの3段階迅速合成法

4. 研究成果

(1)「アミド基とカルボニル基のカップリング反応」の開発に成功した。*N*-アルコキシ基として *N*-メトキシ基を用いると、酸性条件下において *N*-メトキシアミドとアルデヒドのカップリング反応が速やかに進行した。コントロール実験として、同様のカップリング反応を *N*-メチルアミドを用いて試みると望む生成物は全く得られず、炭素-窒素結合の重要性が明らかとなった。こうして、*N*-アルコキシ基を反応性制御素子として利用する反応の開発に成功した。

(2)1段階目の「アミド基とカルボニル基のカップリング反応」と、2段階目の「アミドカルボニル基への求核付加反応」を組み合わせ、三環性アルカロイド:ファシクラリンの不斉全合成に取り組んだ。*N*-アルコキシ基として光学活性なアルコールを用いたところ、1段階目の反応が速やかに進行し、含窒素スピロ化合物が立体選択的かつ高収率で得られた。得られた *N*-アルコキシアミドに対し、2段階目の「アミドカルボニル基への求核付加反応」を用いてファシクラリンの全炭素骨格を構築した後、数工程を経て全合成を達成した。本全合成を通して、*N*-アルコキシ基が、反応性制御素子ならびに立体制御素子として利用できる事が明らかとなった。

(3)3段階目の「求電子的アミノ化反応」の開発に成功した。求核付加反応で得られた *N*-メトキシアミンに対し、ボロキシンと触媒量の[Cu(OTf)₂·C₆H₆]を用いると速やかに求電子的アミノ化が進行する事がわかった。

(4)3段階目の「求電子的アミド化反応」をさらに発展させ、求電子的エナミド合成法を確立した。エナミド構造は、ロバタミドなど様々な生物活性天然物に見られる重要な構造モチーフである。しかし、カルボン酸とエナミンの縮合反応による合成が不可能なため、実用的な反応の開発が望まれている。この問題を解決する方法として、*N*-メトキシドとビニルホウ素化合物を銅触で処理すると、求電子的エナミド化が進行することを見出した。

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 17件)

1. Yoritake, M.; Takahashi, Y.; Tajima, H.; Ogihara, C.; Yokoyama, T.; Soda, Y.; Oishi, T.; *Sato, T.; *Chida, N. "Unified Total Synthesis of Stemoamide-Type Alkaloids by Chemoselective Assembly of Five-Membered Building Blocks" *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 18386–18391. (査読有)

この論文は、月間で最も読まれた論文 TOP20 に選ばれた。

2. Katahara, S.; Kobayashi, S.; Fujita, K.; Matsumoto, T.; *Sato, T.; *Chida, N. “Reductive Approach to Nitrones from N-Siloxyamides and N-Hydroxyamides” *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2017, 90, 893–904. (査読有)

この論文は、BCSJ 賞に選ばれた。

3. Fukami, Y.; Wada, T.; Meguro, T.; Chida, N.; *Sato, T. “Copper-Catalyzed Electrophilic Amination Using N-Methoxyamines” *Org. Biomol. Chem.* 2016, 14, 5486–5489. (招待論文、査読有)

この論文は HOT Article として選ばれた。

4. Katahara, S.; Kobayashi, S.; Fujita, K.; Matsumoto, T.; *Sato, T.; *Chida, N. “An Iridium-Catalyzed Reductive Approach to Nitrones from N-Hydroxyamides” *J. Am. Chem. Soc.* 2016, 138, 5246–5249. (査読有)
5. Yokoyama, T.; Fukami, Y.; *Sato, T.; *Chida, N. “Synthesis of (±)-Lasubine II Using N-Methoxyamines” *Chem. Asian J.* 2016, 11, 470–473. (査読有)

〔学会発表〕(計 62 件)

1. 佐藤隆章、「アミド基を基盤とした天然物全合成の効率化」、日本化学会第 98 春季年会 天然有機化合物の全合成：効率的分子構築のための新しい反応と戦略 (CSJ カレントレビュー企画)、2018 年 3 月 23 日、日本大学理工学部船橋キャンパス(千葉県船橋市)
2. Takaaki Sato, “Unified Total Synthesis of Madangamine Alkaloids”, International Congress on Pure & Applied Chemistry 2018 (award lecture of ISPAC 2017), March. 9th, 2018, Siem Reap (Cambodia).
3. 佐藤隆章、「アミド基変換反応の開発と天然物合成への応用」第 34 回有機合成化学セミナー 奨励賞受賞講演、2017 年 9 月 13 日、金沢市文化ホール(石川県金沢市)
4. Takaaki Sato, “Unified Total Synthesis of Stemoamide-Type Alkaloids”, International Symposium on Pure & Applied Chemistry 2017, June. 8th, 2017, Ho Chi Minh City (Vietnam).
5. 佐藤隆章、「アミド基変換反応と天然物合

成の効率化」、日本薬学会第 137 年会シンポジウム 有機合成化学の若い力、2017 年 3 月 25 日、東北大学川内北キャンパス (宮城県仙台市)

6. Takaaki Sato, “Development and Application of Nucleophilic Addition to Amides”, Asian International Symposium in the 97th Chemical Society Japan Annual Meeting, Mar. 17th, 2017, Yokohama (Japan).
7. 佐藤隆章、「N-メトキシアミド基への求核付加反応の開発と天然物合成への応用」、日本化学会第 97 春季年会 若い世代の特別講演、2017 年 3 月 16 日、慶應義塾大学日吉キャンパス(神奈川県横浜市)
8. 佐藤隆章、「アミド変換反応の開発と天然物全合成の効率化」、東京農工大学応用化学部門主催講演会、2017 年 1 月 12 日、東京農工大学小金井キャンパス(東京都小金井市)
9. 佐藤隆章、「アミド基への求核付加反応と天然物全合成の効率化」、第 60 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会 依頼講演、2016 年 10 月 29 日、東京農業大学オホーツクキャンパス(北海道網走市)
10. 佐藤隆章、「アミド変換反応の開発と天然物全合成の効率化」、第 74 回パネル討論会：次世代を切り拓く全合成研究の若い力、2016 年 10 月 1 日、徳島大学蔵本キャンパス(徳島県徳島市)
11. Takaaki Sato, “An Iridium-Catalyzed Reductive Approach to Nitrones from N-Hydroxyamides”, International Symposium on Pure & Applied Chemistry 2016, Aug. 17th, 2016, Kuching (Malaysia).
12. 佐藤隆章、「アミド変換反応の開発と天然物合成への応用」、2016 年度物質生命理工学科コロキウム、2016 年 7 月 12 日、上智大学四谷キャンパス(東京都千代田区)
13. 佐藤隆章、「アミド変換反応の開発と天然物合成への応用」、北里大学薬学部主催講演会、2015 年 12 月 14 日、北里大学白金キャンパス(東京都港区)
14. 佐藤隆章、「アミド変換反応と天然物全合成」、第 50 回天然物談話会 談話会奨励賞受賞講演、2015 年 7 月 2 日、グリーンピア岩沼 モンタナリゾート(宮城県岩沼市)

15. 佐藤隆章、「N-アルコキシアミドと天然物全合成への挑戦」第3回慶應有機化学若手シンポジウム、2015年5月9日、慶應義塾大学矢上キャンパス（神奈川県横浜市）

〔図書〕（計 件）

〔産業財産権〕

出願状況（計 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 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
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・准教授
研究者番号：70509926

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()