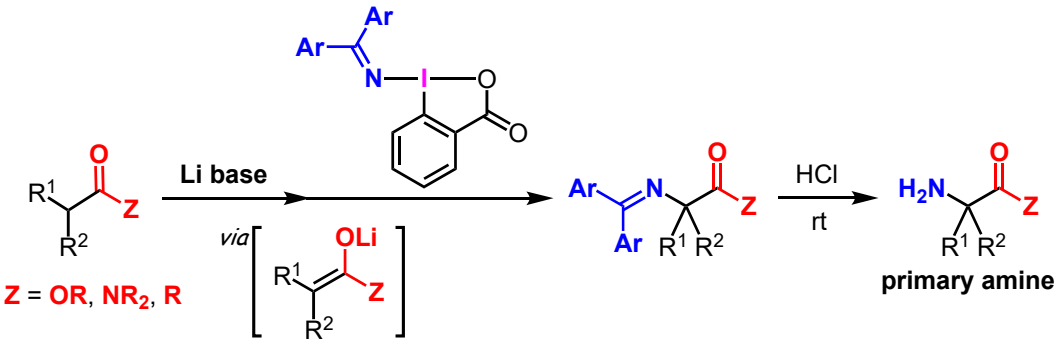
111　第一級α-アミノカルボニル化合物の合成研究	清川　謙介

【目的】α-アミノカルボニル化合物（例えばα-アミノ酸やα-アミノケトンなど）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、有機合成化学や薬品合成化学における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、入手容易なカルボニル化合物（エステルやケトンなど）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かつ効率的な合成手法である。本研究では、独自に開発した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、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汎用性の高いアミノ化を開発し、第一級α-アミノカルボニル化合物の簡便合成法の確立を目的とした。

【方法】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。カルボニル化合物のラジカルクロック実験を実施し、本アミノ化がイオン的かラジカル的かどちらの機構で進行するかを検証した。

【結果】フェニル酢酸メチルに対してTHF溶媒中−78℃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-アミノエステルが得られることを見出した。本アミノ化を種々のカルボニル化合物に対して適用したところ、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汎用性の高い手法であることがわかった。また、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。さらに、カルボニル化合物のラジカルクロック実験としてα位にシクロプロピル基を有するアミドを用いてアミノ化を検討した結果、本アミノ化はイオン的な経路とラジカル的な経路の両経路を含んでいることが示唆された。

超原子価ヨウ素試剤を活用するカルボニル化合物のα位アミノ化による第一級α-アミノカルボニル化合物の合成



111. 第一級α-アミノカルボニル化合物の合成研究

清川　謙介

大阪大学 大学院工学研究科 応用化学専攻 精密合成化学領域

Key words：アミノ化，カルボニル化合物，アミン，α-アミノ酸，有機合成

緒　言

α-アミノカルボニル化合物（例えばα-アミノ酸など）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、有機合成化学や薬品合成化学における重要な化合物群である［1，2］。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［3］。中でも、入手容易な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かつ効率的な合成手法である。実際に、これまでに多くのα位アミノ化が開発されてきたが、第一級α-アミノカルボニル化合物の合成という点においては限定的である。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・変換が困難であることが挙げられる。第一級アミンの合成は医薬品を合成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。本研究では、独自に開発した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［4］、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汎用性の高いアミノ化を開発し、第一級α-アミノカルボニル化合物の簡便合成を達成した。

方　法

1. 反応条件の最適化

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。

2. 基質適用範囲の調査

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。

3. 反応機構の検証

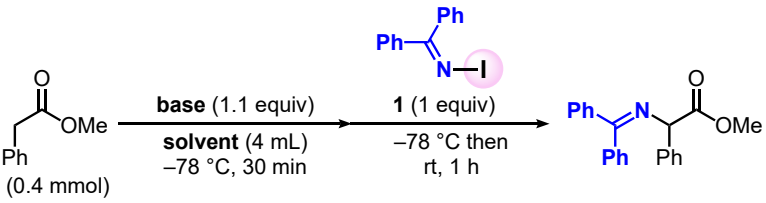
カルボニル化合物のラジカルクロック実験を実施し、本アミノ化がイオン的かラジカル的かどちらの機構で進行するかを検証した。

結果および考察

1.　反応条件の最適化

フェニル酢酸メチルをエノラート前駆体として用い、THF 溶媒中−78℃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 1 を作用させたところ、目的のアミノ化が進行し、α-アミノエステルが中程度の収率で得られることがわかった。塩基としてリチウムターシャリーブトキシド（LiO*t*Bu）を用いた場合、収率に変化は見られなかったものの、リチウムヘキサメチルジシラジド（LiHMDS）を用いた際に、目的生成物が 68%の収率で生成した。HMDS は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。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。さらに反応剤の当量を検討した結果、アミノ化剤を 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

テルが得られることがわかった。



entry	base	solvent	yield (%)[a]
1	LDA	THF	58
2	LiO*t*-Bu	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)[c]

[a] Determined by ^{1}H NMR. [b] **1** (1.2 equiv). [c] Isolated yield.

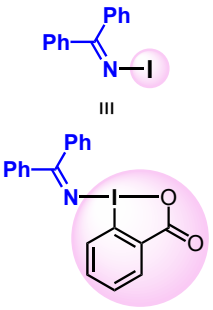


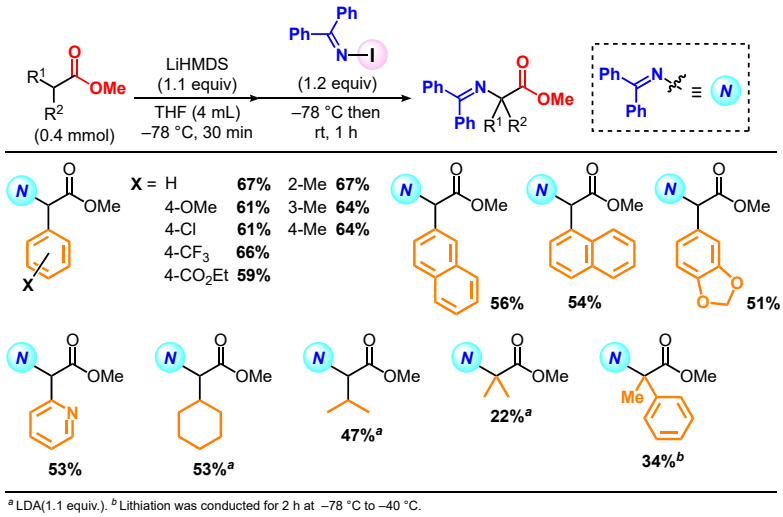
図 1. 反応条件の最適化

フェニル酢酸メチルを基質としたアミノ化反応をモデル反応として、種々の塩基および溶媒を検討し、最適な反応条件を探索した。

2. 基質適用範囲の調査

1) エステルのα位アミノ化

本アミノ化を種々のエステルに対して適用した結果を図 2 に示す。α位の芳香環に電子供与性および電子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。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。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、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。



[a] LDA(1.1 equiv.). [b] Lithiation was conducted for 2 h at –78 °C to –40 °C.

図 2. エステルのα位アミノ化

種々のエステルに対して本アミノ化を適用し、適用範囲を調査した。

2）アミドのα位アミノ化

本反応は様々なアミドに対しても適用可能であった（図3）。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。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。立体的に嵩高いシクロヘキシル基や末端にアルケンやクロロ基を有する基質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が得られた。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。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。また、リトコール酸誘導体のアミノ化にも成功した。

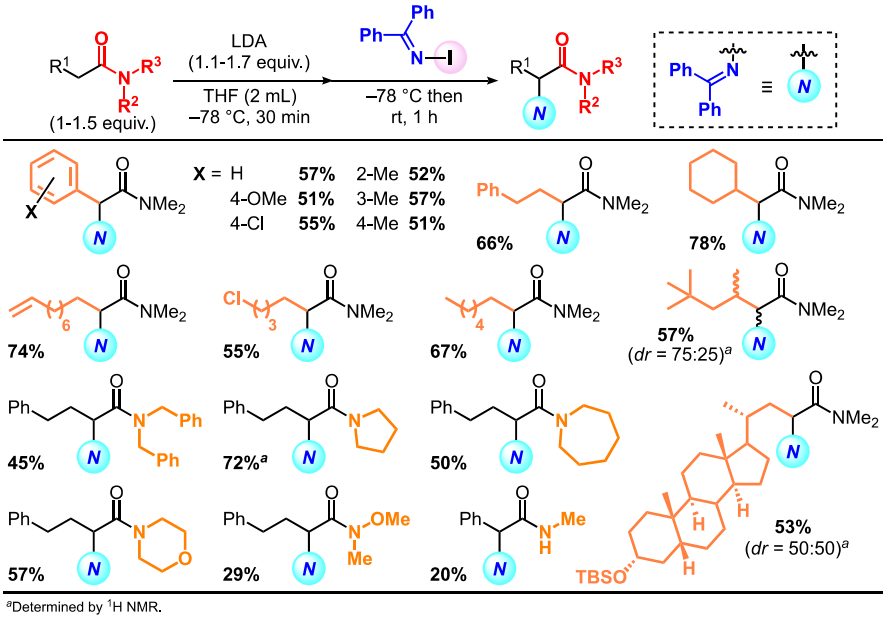


図3. アミドのα位アミノ化

種々のアミドに対して本アミノ化を適用し、適用範囲を調査した。

(3) ケトンのα位アミノ化

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（図4）。

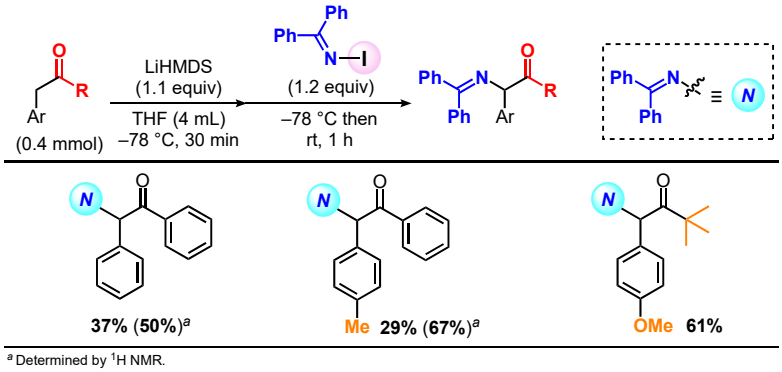


図4. ケトンのα位アミノ化

種々のケトンに対して本アミノ化を適用し、適用範囲を調査した。

4）第一級アミンの合成

ジアリールメチレンアミノ基をフリーのアミノ基へ変換した。合成したα-アミノアミドに対して、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が良好な収率で得られた（図 5）。

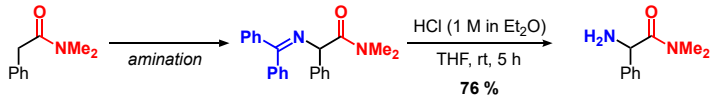


図 5.　α-アミノ化生成物の第一級アミンへの変換

α-アミノアミドを酸性条件下で加水分解し、第一級アミンに変換した。

3. 反応機構の検証

本アミノ化がイオン的な機構かラジカル的な機構かどちらで進行するかを検証する目的で、カルボニル化合物のラジカルクロック実験としてα位にシクロプロピル基を有するアミドを用いてアミノ化を検討した。その結果、三員環を維持した生成物と開環した生成物の両方が得られた。三員環を維持した生成物はイオン的な経路で生成したと考えられ、一方、開環生成物は系内で発生させたリチウムエノラートと超原子価ヨウ素試剤の間での一電子酸化還元によりα-カルボニルラジカル、およびイミニルラジカルの生成を経由して得られたと考えられる。このように、本アミノ化はイオン的な経路とラジカル的な経路の両経路を含んでいることが示唆された。

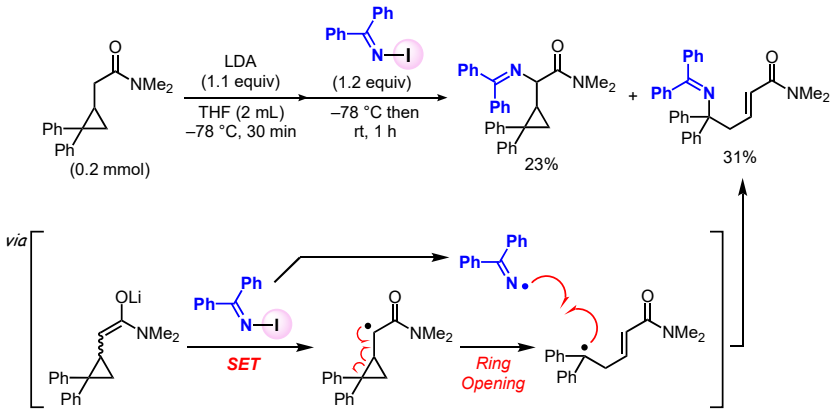


図 6.　ラジカルクロック実験

カルボニル化合物のラジカルクロック実験として、α位にシクロプロピル基を有するアミドを用いてアミノ化を検討した。

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。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。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻精密合成化学領域の南方聖司教授、博士後期課程 1 年の奥松大地、および博士前記課程 1 年の川中一輝である。

文　献

1) Meltzer PC, Butler D, Deschamps JR, Madras BK. 1-(4-Methylphenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-pentan-1-one (Pyrovalerone) analogues: a promising class of monoamine uptake inhibitors. J Med Chem. 2006 Feb 23;49(4):1420-32. doi: 10.1021/jm050797a. PMID: 16480278

2) Carroll FI, Blough BE, Abraham P, Mills AC, Holleman JA, Wolckenhauer SA, Decker AM, Landavazo A, McElroy KT, Navarro HA, Gatch MB, Forster MJ. Synthesis and biological evaluation of bupropion analogues as potential pharmacotherapies for cocaine addiction. J Med Chem. 2009 Nov 12;52(21):6768-81. doi: 10.1021/jm901189z. PMID: 19821577

3) de la Torre A, Tona V, Maulide N. Reversing Polarity: Carbonyl α-Aminations with Nitrogen Nucleophiles. Angew Chem Int Ed Engl. 2017 Oct 2;56(41):12416-12423. doi: 10.1002/anie.201702937. Epub 2017 Aug 30. PMID: 28544574

4) Kiyokawa K, Okumatsu D, Minakata S. Synthesis of Hypervalent Iodine(III) Reagents Containing a Transferable (Diarylmethylene)amino Group and Their Use in the Oxidative Amination of Silyl Ketene Acetals. Angew Chem Int Ed Engl. 2019 Jun 24;58(26):8907-8911. doi: 10.1002/anie.201904971. Epub 2019 May 16. PMID: 31050356