

令和 4 年 5 月 12 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02716

研究課題名(和文) アルケンのビシナルジアミノ化における全立体化学合成

研究課題名(英文) Synthesis of All Diastereomers of Vicinal Diamines from Alkenes

研究代表者

南方 聖司 (Minakata, Satoshi)

大阪大学・工学研究科・教授

研究者番号：90273599

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：入手容易な単純なノシルアミドを窒素源とし、酸化剤としても安価な次亜塩素酸ナトリウムの5水和物を用い、単体ヨウ素を触媒として活性化されていない単純なアルケンのアンチ選択的なビシナルジアミノ化反応を開発した。ビシナルジアミンの全てのジアステレオマーを合成するためには、シンジアミノ化反応の開発も必要であり、スルファミドを母骨格として、両端の2つ窒素にさらに求引基としてtert-ブトキシカルボニル基を導入した窒素源を合成し、このクロラミン塩を窒素源とすることにより、単体ヨウ素を触媒としてアルケンのシンジアミノ化を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有機合成反応の開拓は、川上に位置する研究ではあるが、今回見出した立体制御が可能なジアミノ化反応は、一般性および汎用性が高く、新薬の合成に十分貢献できるものである。新型コロナウイルスの発現とその感染拡大で、世界中がその恐怖にさらされている。ワクチンの開発が急速に進んでいるが、抗ウイルス薬の開拓も急務な課題であることは言うまでもない。一部の抗インフルエンザ薬の中に1,2-ジアミン骨格が含まれるからといって、新型コロナウイルスの特効薬に使える保証は全くないが、これまでになかった反応は、新しい物質を迅速に合成することを可能にし、例えば新薬の候補化合物群の合成を加速することが期待できる。

研究成果の概要(英文)：The 1,2-diamine motif is a ubiquitous feature of bioactive compounds and ligands for organic synthesis, and valuable synthetic intermediates for constructing complex molecules. Although controlling the relative configuration of two nitrogen moieties is crucial for the synthesis of diverse molecules, there are no versatile methods available that enable the anti- and syn-diamination of alkenes with complete control of the stereochemistry. In this research we realized the stereospecific, substrate-controlled intermolecular anti- and syn-1,2-diamination of a broad range of unactivated alkenes using the same catalysis. The concomitant use of the two methods provides access to all of the diastereomeric forms of 1,2-diamines in spite of the availability of E- and Z-alkenes, and the resulting products can be converted into free vicinal diamines. The diamination reactions are green sustainable because the waste by-products that are produced in the reactions are only NaCl and/or H<sub>2</sub>O.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ジアミノ化 立体特異的反応 アルケン

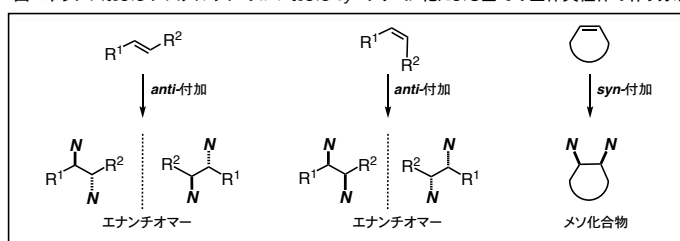
### 1. 研究開始当初の背景

一挙に2種(同種あるいは異種)の官能基をアルケンへ導入する代表的な方法として、2001年にノーベル化学賞を受賞した Sharpless らが開発したオスmium (Os) を触媒とするジヒドロキシ化やアミノヒドロキシ化反応がある。しかし、これらはシン付加反応であり、アミノヒドロキシ化のアルケンには桂皮酸エステルに限られている(*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2813.)。一方、2つのアミノ基をアルケンに直接的に導入する手法は未だ一般性に欠けているのが現状である。即ち、分子内のジアミノ化反応(生成物が特殊)や特殊な窒素源(反応後の脱保護が困難)など多くの改善点が残されている(for review; *Nature Chem.* **2009**, *1*, 269. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4067.)。最も基本的なアルケンへの付加反応であるビスナルハロゲン化反応は、アンチ付加であることが教科書的にも古くから知られているが、つい最近になってシン付加反応がようやく報告された程度である(*Nature Chem.* **2015**, *7*, 146.)。より有用な官能基(例えばアミノ基)のアルケンへの導入に対する立体選択的かつ立体特異的反応の開発は基礎的な有機化学の発展のみならず実用的な合成化学の開拓として重要な課題である。

### 2. 研究の目的

本研究では、アルケンに対する汎用性の高いビスナル官能化反応の開拓と、その立体化学の完全制御を目的とし、環状ハロニウムの立体特異性にヒントを得た活性三員環を経由するアンチ官能化と、二つの官能基部位を有する基質の設計とこれを活用するシン官能化が、わずか1段階で達成する方法論を確立する(図1)。

図1. トランスおよびシスアルケンのantiおよびsyn-ジアミノ化による全ての立体異性体の作り分け



### 3. 研究の方法

#### (1) 完全立体選択的アンチジアミノ化の開発

既に見出しているヨウ素触媒によるハロアミド塩を窒素源とした複素小員環であるアジリジンの立体選択的な合成法を活用して、このアジリジンの窒素置換基としてより電子求引力が強い官能基を導入し、その先の開環反応を容易に進行させ、アンチ型でのジアミノ化反応を検討する。

#### (2) 完全立体選択的シンジアミノ化の開発

シンジアミノ化に関しては、スルホニル基で架橋したジアミノ源を設計し、2つのアミノ基に電子求引基を導入することで、環化をステップワイズに進行させ、環状ヨードニウム中間体を経由してトータルでシン付加が実現できるように計画した。本系においても単体ヨウ素が触媒として機能し、触媒サイクルを実現させる。

#### (3) 光学活性ジアミンの合成反応の開発

活性アジリジンの開環に基づくアンチダブル官能基化反応における不斉非対称化を検討する。この場合求核剤は反応系内で発生するハロアミド塩であり、光学活性な相間移動触媒を活用して不斉を誘起させる。相間移動触媒としては、第四級アンモニウム塩に容易に変換できるシンコナアルカロイド誘導体を主に検討する。

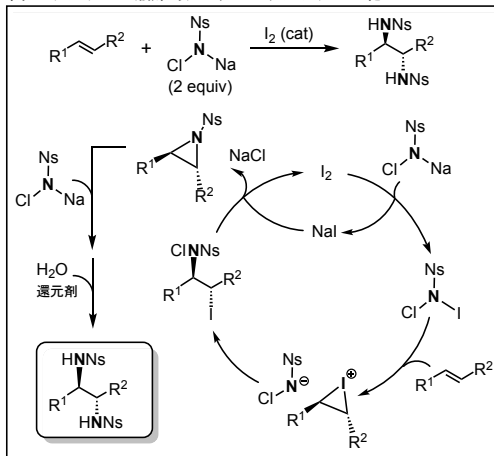
### 4. 研究成果

#### (1) 完全立体選択的アンチジアミノ化の開発

研究方法に従って検討を進めた結果、窒素に置換した電子求引基として2-ニトロベンゼンスルホニル基(Ns基)が最適であることを見出した。このスルホニル基は除去も非常に容易であることから、一石二鳥的な反応系を開発することができた。具体的な反応系としては、単体ヨウ素を触媒とし、2当量の2-ニトロベンゼンスルホンアミドのクロラミン塩を窒素源としてアルケンに作用させると、完全アンチの立体化学で1,2-ジアミノ化が進行するという反応である。その触媒サイクルを図2に示す。

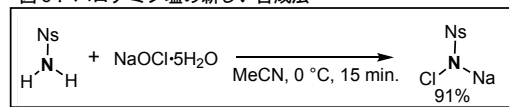
この反応で用いる2-ニトロベンゼンスルホンアミドのクロラミン塩(クロラミンNs)は通常水中で調製されるが、今回の研究でアセトにト

図2. アルケンの触媒的アンチビスナルジアミノ化



リル中、入手容易な 2-ニトロベンゼンスルホンアミド (ノシルアミド) に対して固体状の次亜塩素酸ナトリウム (5 水和物) を作用させると高収率でクロラミン Ns が得られることを見出した (図 3)。この事実を活用すれば、事前にクロラミン Ns を調製せずに反応の系内で発生することができれば、アンチジアミノ化体が全て入手可能な原料から合成できると考え、実際に検討したところ、非常に効率よくジアミノ化が進行することを明らかにした (図 4)。この図に示した条件は、基質として末端アルケンおよび環状アルケンに対して有効であり、25 例の反応を実施することができ、中程度から高収率でジアミノ体を得ることができた。特に、環状アルケンの反応では、目論見通りにアンチ体のみが選択的に合成できた。基質として非環状の内部アルケンは、図 4 に示す条件では中間体であるアジリジンで反応が停止してしまっただけで、反応温度を 80 °C に昇温するだけで、目的のジアミノ体を良好な収率で与えることが判った (図 5)。

図 3. ハロアミン塩の新しい合成法



(2) 完全立体選択的シンジアミノ化の開発

シンジアミノ化に関しては、図 6 に示すようにスルホン基で架橋したジアミノ源を設計し、2 つのアミノ基に電子求引基を導入することで、環化をステップワイズに進行させ、環状ヨードニウム中間体を経由してトータルでシン付加が実現できるように計画した。種々の電子求引基をスクリーニングした結果、*tert*-ブトキシカルボニル基 (Boc 基) が最適であることが判明した。この二官能性のアミノ化剤は既に存在する物質ではあるが、これまでに有機合成に用いられた例はなく、入手容易で安価なスルファミドと二炭酸 *tert*-ブチルとの反応で容易に調製できた。本系においても単体ヨウ素が触媒として機能し、図に示すような触媒サイクルで進行していると考えている。基質のアルケンは環状のものからは完全にシン付加で進行し、ビシナルジアミンのメソ体も合成できることを明らかにした。また、環状アルケンのみならず、非環状のアルケンにも適用でき、基質適用範囲が幅広い反応であることが判った。

図 4. スルホンアミドを窒素源とする末端および環状アルケンのアンチジアミノ化

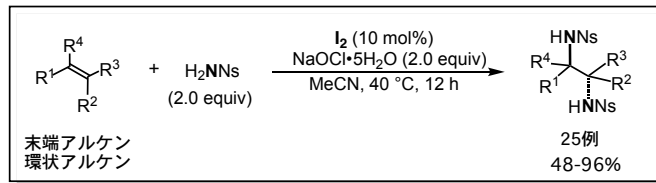


図 5. スルホンアミドを窒素源とする非環状内部アルケンのアンチジアミノ化

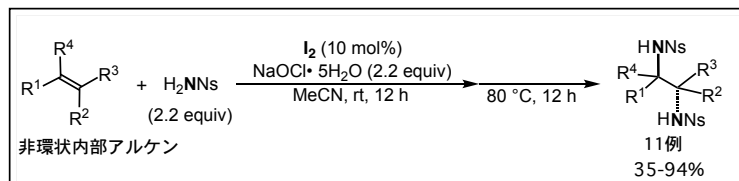
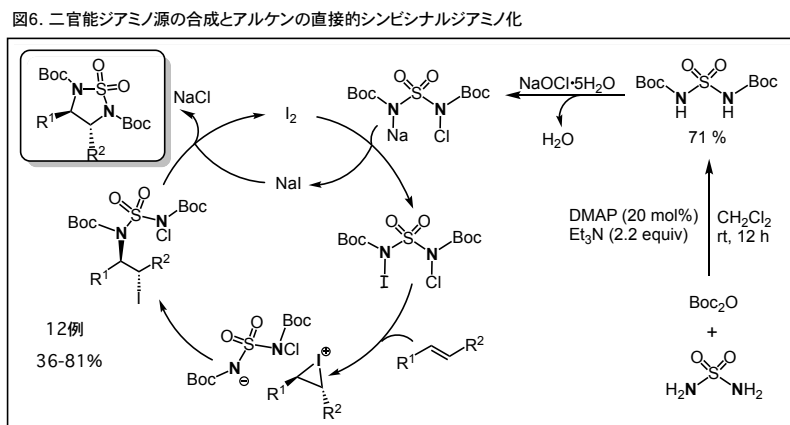


図 6. 二官能ジアミノ源の合成とアルケンの直接的シンビシナルジアミノ化

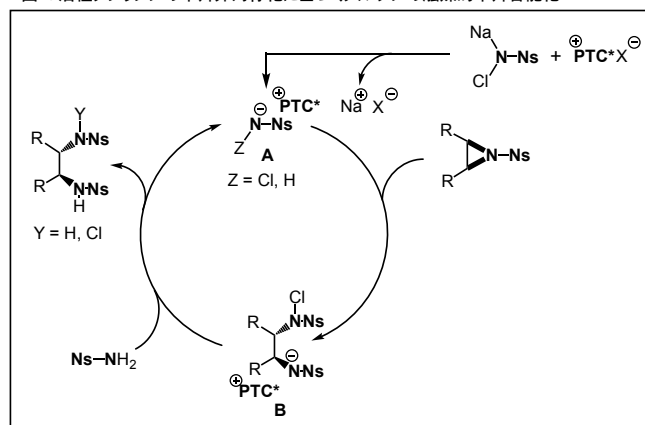
図 6 に示すようにスルホン基で架橋したジアミノ源を設計し、2 つのアミノ基に電子求引基を導入することで、環化をステップワイズに進行させ、環状ヨードニウム中間体を経由してトータルでシン付加が実現できるように計画した。種々の電子求引基をスクリーニングした結果、*tert*-ブトキシカルボニル基 (Boc 基) が最適であることが判明した。この二官能性のアミノ化剤は既に存在する物質ではあるが、これまでに有機合成に用いられた例はなく、入手容易で安価なスルファミドと二炭酸 *tert*-ブチルとの反応で容易に調製できた。本系においても単体ヨウ素が触媒として機能し、図に示すような触媒サイクルで進行していると考えている。基質のアルケンは環状のものからは完全にシン付加で進行し、ビシナルジアミンのメソ体も合成できることを明らかにした。また、環状アルケンのみならず、非環状のアルケンにも適用でき、基質適用範囲が幅広い反応であることが判った。



(3) 光学活性ジアミンの合成反応の開発

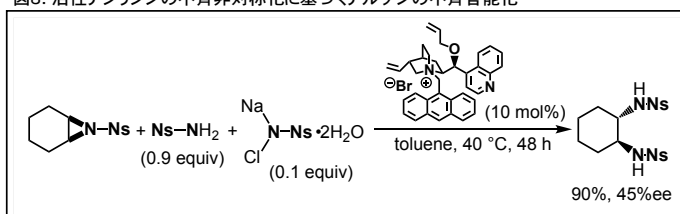
上記の (1) と (2) で記したアルケンのアンチおよびシンジアミノ化反応の直接的な不斉合成を種々検討したが、エナンチオ選択性は発現しなかった。そこで、中間体である *N*-Ns アジリジンが開環反応に対して非常に活性であることに着目し、対称な *N*-Ns アジリジンを別途調製し、これを出発物質としてノシルアミドを求核剤とすることによる不斉非対称化反応を設計した (図 7)。光学活性な相間移動触媒とクロラミン Ns も触媒量用い、キラルな求核剤 **A** を形成させ、これにより *N*-Ns アジリジンが非対称的に開環し中間体 **B** を与える。中間体 **B** は弱いながらも塩基として作用するため、ノシルアミドから水を引き抜き生成物に至り、アミドア

図 7. 活性アジリジンの不斉非対称化に基づくアルケンの触媒的不斉官能化



ニオン **A** が再生され触媒的に反応が進行すると考えた。この仮説に基づき、シンコナルカロイド由来の第四級アンモニウム塩触媒を種々合成しスクリーニングした。その結果、アントラセニルメチル基を導入した嵩高いアンモニウム塩が最も適していることが判った。

図8. 活性アジリジンの不斉非対称化に基づくアルケンの不斉官能化



実際に、トルエン溶媒中、シクロヘキセン由来の *N*-Ns アジリジンに対して、光学活性アンモニウム塩触媒を 10 mol% とクロラミン Ns (0.1 当量) 存在下、単純なノシルアミド (0.9 当量) を 40 °C で 48 時間作用させると、アンチのジアミノ体が化学収率 90%、光学収率 45% ee で得られることが明らかになった。エナンチオ選択性には改善の余地が残されているが、光学活性なジアミンの合成する糸口を見出すことができた。

以上のように本研究では、ビスナルジアミンの全てのジアステレオマーの合成を可能とした。また、アミノ基に置換しているノシル基は容易に除去でき、またノシル基が置換した状態で第二級アミン前駆体へと変換できることから、本反応で合成したジアミンは様々なアミン誘導体に変換できるという大きな利点を有している。これまでにアルケンに対して酸素官能基 (エステルやヒドロキシ) をアンチとシンで導入する反応は知られていたが、窒素官能基に関して両反応を実現できたのは本研究が初めてであり、有機合成化学の進歩に大きく貢献できたと確信する。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9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 Umeda Takehiro, Minakata Satoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 A practical method for the aziridination of $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds with a simple carbamate utilizing sodium hypochlorite pentahydrate	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 22120 ~ 22124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1RA04297A	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 Minakata Satoshi, Miwa Hayato, Yamamoto Kenya, Hirayama Arata, Okumura Sota	4. 巻 143
2. 論文標題 Diastereodivergent Intermolecular 1,2-Diamination of Unactivated Alkenes Enabled by Iodine Catalysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 4112 ~ 4118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.1c00228	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, Minakata Satoshi	4. 巻 31
2. 論文標題 Iodine-Based Reagents in Oxidative Amination and Oxygenation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 845 ~ 855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0039-1690827	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, Kiyokawa Kensuke, Nakamura Shogo	4. 巻 103
2. 論文標題 Transition-Metal-Free Aziridination of Alkenes with Sulfamate Esters Using tert-Butyl Hypoiodite	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 190 ~ 190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-20-S(K)20	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 Kensuke Kiyokawa, Daichi Okumatsu, and Satoshi Minakata	4. 巻 58
2. 論文標題 Synthesis of Hypervalent Iodine(III) Reagents Containing a Transferable (Diarylmethylene)amino Group and Their Use in the Oxidative Amination of Silyl Ketene Acetals	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 8907, 8911
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201904971	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 Youhei Takeda, Tetsuya Matsuno, Akhilesh K. Sharma, W. M. C. Sameera, and Satoshi Minakata	4. 巻 25
2. 論文標題 Asymmetric Synthesis of 2-Aryl Amino Acids through Pd-Catalyzed Enantiospecific and Regioselective Ring-Opening Suzuki-Miyaura Arylation of Aziridine-2-carboxylates	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem. Eur. J.	6. 最初と最後の頁 10226, 10231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201902009	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 Youhei Takeda, Kaoru Shibuta, Shohei Aoki, Norimitsu Tohnai, and Satoshi Minakata	4. 巻 10
2. 論文標題 Catalyst-Controlled Regiodivergent Ring-Opening C(sp <sup>3</sup> )-Si Bond-Forming Reactions of 2-Arylaziridines with Silylborane Enabled by Synergistic Palladium/Copper Dual Catalysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem. Sci.	6. 最初と最後の頁 8642, 8647
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9SC02507C	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 Kensuke Kiyokawa, Shogo Nakamura, Keisuke Jou, Kohji Iwaida, and Satoshi Minakata	4. 巻 55
2. 論文標題 Transition-Metal-Free Intramolecular C-H Amination of Sulfamate Esters and N-Alkylsulfamides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem. Commun.	6. 最初と最後の頁 11782, 11785
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9CC06410A	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11件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 杉山 孟, 山田裕貴, 南方聖司
2. 発表標題 単純なスルホンアミドを窒素源とする電子不足オレフィンのピシナルジアミノ化
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 Ryosuke Mimata, Hayato Miwa, Kenya Yamamoto, Satoshi Minakata
2. 発表標題 syn-Diamination of olefins with N,N'-bis(tert-butoxycarbonyl)sulfamide as a nitrogen source
3. 学会等名 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuki Yamada, Hayato Miwa, Arata Hirayama, Satoshi Minakata
2. 発表標題 Molecular iodine-catalyzed anti-1,2-diamination of olefins with nosylamide using sodium hypochlorite pentahydrate
3. 学会等名 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田裕貴, 柿崎優花, 清川謙介, 南方聖司
2. 発表標題 N-ハロスルホンアミドを活用した電子不足オレフィンのビシナルジアミノ化
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 三又亮介, 南方聖司
2. 発表標題 N,N-ジクロロ-2-ニトロベンゼンスルホンアミドを活用したエーテルの 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 水上 学, 南方聖司
2. 発表標題 N,N-ジクロロトシルアミドを活用したベンジル位C-Hクロロ化
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 南方聖司
2. 発表標題 ハロゲン元素を操ってN1ユニットを導入する有機合成
3. 学会等名 (公財)科学技術交流財団 第4回環境に優しいファインケミカル合成研究会(招待講演)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 中村彰悟, 清川謙介, 南方聖司
2. 発表標題 ヨウ素酸化剤を活用したスルファマートエステルの分子内C-Hアミノ化
3. 学会等名 第22回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南方聖司
2. 発表標題 ヨウ素を活用する有機合成反応
3. 学会等名 第36回有機合成化学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柿崎優花, 南方聖司
2. 発表標題 ヨウ素触媒によるアルケンとN-クロロアミドからのオキサゾリン合成
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柿崎優花, 南方聖司
2. 発表標題 N-ブロモスルホンアミドを活用する電子不足オレフィンの窒素官能基化
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020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
---------	---------