

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月18日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22750081

研究課題名（和文）二酸化炭素ガスを用いるアミノ酸の化学合成

研究課題名（英文）Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acids Using Carbon Dioxide

研究代表者 美多 剛 (MITA TSUYOSHI)

北海道大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号：00548183

研究成果の概要（和文）：二酸化炭素は石油資源に代わる魅力的な炭素資源であるが、非常に安定な化合物であるために、その有機合成への利用は限られている。特に二酸化炭素ガスを用いた効率的な C-C 結合形成反応の開発は非常に重要な研究課題である。このような背景のもと、我々は二酸化炭素をカルボン酸ユニットとするイミンからのアミノ酸合成に初めて成功した。

研究成果の概要（英文）：Carbon dioxide is an abundant, inexpensive, and nontoxic C1 unit; however, its inertness and gaseous character sometimes hamper its use for efficient C-C bond-forming reactions in organic synthesis. Despite its difficulty, we have successfully developed one-pot  $\alpha$ -amino acid synthesis from imines using carbon dioxide through C-C bond-formation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

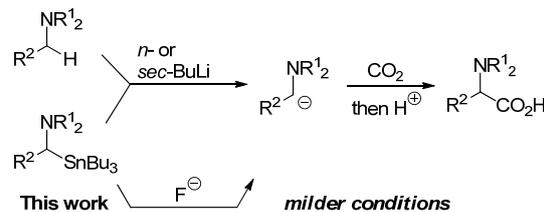
キーワード：二酸化炭素、固定化、アミノ酸、アミノスルホン、アミノスズ、フッ化セシウム、カルバニオン、フェニルグリシン

## 1. 研究開始当初の背景

二酸化炭素ガスは、ゆくゆくは枯渇する石油資源に代わる魅力的な炭素資源であるが、非常に安定な化合物であり有機合成への利用は限られていた。しかし最近になって、遷移金属錯体触媒を用いる触媒的な二酸化炭素ガスの固定化反応が数多く報告されるようになったが、二酸化炭素ガスを用いる $\alpha$ -アミノ酸の合成例は窒素 $\alpha$ 位に等量のブチルリチウム等の強塩基を作用させカルバニオンを生成させ、二酸化炭素に付加させる反応形式のみであった(Scheme 1)。そこで私は、官能基許容性の低い強塩基を使わずとも、より温和な条件下、フッ素アニオン等の塩基を用い

ることで、 $\alpha$ -アミノスズ化合物のスズ原子を選択的に活性化し、二酸化炭素によるカルボキシル化を起こし、 $\alpha$ -アミノ酸を合成しようと考えた。

Scheme 1



## 2. 研究の目的

石油に代わる魅力的な炭素資源である二酸化炭素ガスを用いて、タンパク質、ペプチド等の構成単位である $\alpha$ -アミノ酸を効率良く合成する。

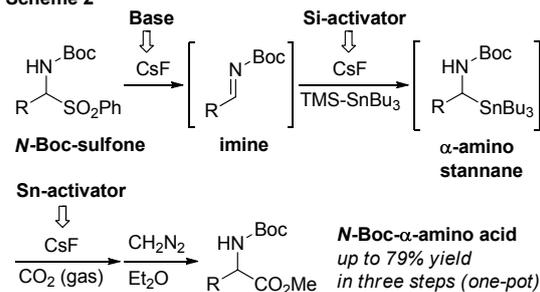
## 3. 研究の方法

容易に調製可能なイミン前駆体に対し、フッ素アニオンを作用させイミンとし、スズアニオンを付加させ、生じた $\alpha$ -アミノスズに対して再度フッ素アニオンを作用させ、窒素 $\alpha$ 位にカルバニオンを生成させる。このカルバニオンが二酸化炭素に求核付加することで $\alpha$ -アミノ酸が得られると考えられる。このように、イミノ炭素上での極性転換を巧みに利用することで、イミン前駆体からワンポットにて $\alpha$ -アミノ酸を合成できる方法を確立する。フッ素アニオンを用いる本法においては、低温、厳密な無水条件の必要がなく、しかも、窒素上のプロトンを完全に保護する必要がないため、*N*-Boc- $\alpha$ -アミドスルホンを出発物質として用いることができれば、目的のアミノ酸がペプチド合成等に多用される *N*-Boc 体で得られると期待される。

## 4. 研究成果

窒素上が Boc 基で保護された *N*-Boc-イミンの前駆体である *N*-Boc- $\alpha$ -アミドスルホンに対して、二酸化炭素ガス存在下、CsF、および TMS-SnBu<sub>3</sub> を作用させることで、対応する $\alpha$ -アミノ酸を高い収率で得る方法を開発した。本法は、1) CsF が *N*-Boc- $\alpha$ -アミドスルホンに作用し、*N*-Boc-イミンが生成し、2) TMS-SnBu<sub>3</sub> と CsF から発生したトリブチルスズアニオンが、イミンに付加することで *N*-Boc- $\alpha$ -アミドスズを与え、3) *N*-Boc- $\alpha$ -アミドスズと CsF により生じたカルバニオンが二酸化炭素に付加することで進行していると考えられる。また、CsF がそれぞれの工程で異なる作用をしていることから（塩基・ケイ素の活性化・スズの活性化）反応機構的にも大変興味深い (Scheme 2)。しかしながら、生成するアミノ酸はラセミ体であることから、本カルボキシル化を用いる光学活性なアミノ酸合成を志向し、引き続き研究を行った。

Scheme 2



窒素上の保護基を Boc からスルホニル基に変更し、光学活性な *N*-スルホニル- $\alpha$ -アミドスズを調製し、二酸化炭素ガスによるカルボキシル化の検討を行ったところ、立体反転を伴って光学活性なアミノ酸が得られることを見出した。用いる溶媒が不斉転写能に影響し、DMF や DMSO では中程度の不斉収率であったものの、トルエンやエーテル系溶媒で 80% 程度の不斉転写が確認され、トリグリムを溶媒にした場合に、最高 85% ee で目的のアミノ酸が得られた。芳香環に電子求引基を有する基質ではベンジルアニオンが生成しやすいのか、ラセミ化が進行し不斉収率が低下したものの、電子供与基であるメチル基をパラ位に有する基質では、不斉収率が 10% ee 低下するに留まり、90% ee で光学活性なアミノ酸が得られた。しかし、オルト位にメトキシ基を有するものでは、中程度の不斉収率に留まり、この不斉収率の低下は立体的な要因によるものと考えている。<sup>19</sup>F NMR を用いた反応中間体の解析より、現在のところ、Figure 1 に示すように、フッ素、およびスルホニルの酸素原子がスズに配位した、六配位フルオロスタネートを経由してカルボキシル化が進行していると考えている。この場合、スズの対面に二酸化炭素が位置するために、立体反転を伴い不斉が転写したと考えられる。このことは *N*-スルホニルイミンを出発物質とし、エナンチオ選択的かつ触媒的にスズアニオンの付加が進行するならば、二酸化炭素ガスを用いたイミンからの初の触媒的 $\alpha$ -アミノ酸合成に繋がると考えられ、極めて重要な知見であると思われる。

Table 1

entry	Ar	solvent	yield (%) <sup>a</sup>	ee (%)
1	Ph	DMF	67 (<1)	47
2	Ph	DMSO	45 (10)	31
3	Ph	toluene	13 (4)	80
4	Ph	1,4-dioxane	47 (3)	75
5	Ph	DME	85 (7)	74
6	Ph	diglyme	71 (8)	79
7	Ph	triglyme	69 (7)	85
8	<i>p</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	triglyme	50 (10)	80
9	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	triglyme	70 (14)	72
10	<i>p</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	triglyme	32 (5)	90
11	<i>p</i> -OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	triglyme	73 (5)	50

<sup>a</sup> Yields were determined by <sup>1</sup>H NMR. The values in parentheses represent the yield of protiodestannylation product.

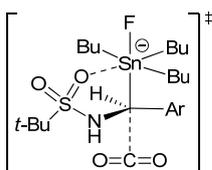


Figure 1

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計4件)

① Mita, T.; Sugawara, M.; Hasegawa, H.; Sato, Y. "Synthesis of Arylglycine and Mandelic Acid Derivatives through Carboxylations of  $\alpha$ -Amido and  $\alpha$ -Acetoxy Stannanes with Carbon Dioxide" *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2159-2168. (査読有)  
DOI: 10.1021/jo202597p

② Mita, T.; Higuchi, Y.; Sato, Y. "Convenient and Practical Synthesis of  $\alpha$ -Amido Stannanes" *Synthesis* **2012**, *44*, 194-200. (査読有)  
DOI: 10.1055/s-0031-1289597

③ Mita, T.; Higuchi, Y.; Sato, Y. "Practical Synthesis of *N*-Boc- and *N*-Cbz- $\alpha$ -Amido Stannanes from  $\alpha$ -Amido Sulfones Using  $\text{TMSSnBu}_3$  and  $\text{CsF}$ " *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2354-2357. (査読有), highlighted by Synfact **2011**, *7*, 772.  
DOI: 10.1021/ol200599d

④ Mita, T.; Chen, J.; Sugawara, M.; Sato, Y. "One-Pot Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acids from Imines through  $\text{CO}_2$  Incorporation: An Alternative Method for Strecker Synthesis" *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1393-1396. (査読有)  
DOI: 10.1002/anie.201006422

〔学会発表〕 (計5件)

① 美多剛、長谷川裕之、菅原真純、佐藤美洋 (ポスター発表、査読無) 「二酸化炭素ガスを用いた $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸類の新規合成法の開発」日本薬学会第132回年会、30P1-pm150、北海道大学(札幌)、2012年3月.

② Tsuyoshi Mita, Jianyang Chen, Masumi Sugawara, Hiroyuki Hasegawa, Yoshihiro Sato (ポスター発表、査読有) "Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acid Derivatives by Means of  $\text{CO}_2$  Fixation" 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium -Frontier of Medicinal Science-, 1P-090, Keio Plaza Hotel (Tokyo), 2011年11月.

③ 美多剛、陳建揚、菅原真純、長谷川裕之、佐藤美洋 (口頭発表、査読有) 「二酸化炭素ガスとフッ化セシウムを用いた $\alpha$ -アミノ酸の新規ワンポット合成法の開発」第37回反応と合成の進歩シンポジウム -ライフサイエンスを志向した理論、反応および合成-、2O-03、あわぎんホール(徳島)、2011年11月.

④ Tsuyoshi Mita, Masumi Sugawara, Jianyang Chen, Yoshihiro Sato (ポスター発表、査読有) " $\alpha$ -Amino Acid Synthesis through Carbon Dioxide Incorporation" The 16th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis, Shanghai International Convention Center (China), P-237, 2011年7月.

⑤ 美多剛、陳建揚、菅原真純、佐藤美洋 (口頭発表、査読無) 「イミンと二酸化炭素ガスからの $\alpha$ -アミノ酸のワンポット合成」日本化学会第91春季年会、2C4-32、神奈川大学(横浜)、2011年3月.

〔図書〕 (計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計2件)

①名称： $\alpha$ -アミノ酸塩の製造方法  
発明者：佐藤美洋、美多剛、宮地伸英  
権利者：日産化学工業  
種類：特許  
番号：特願2011-199151  
出願年月日：平成23年9月13日  
国内外の別：国内

②名称： $\alpha$ -ヒドロキシ酸塩の製造方法  
発明者：佐藤美洋、美多剛、宮地伸英  
権利者：日産化学工業  
種類：特許  
番号：特願2011-187128  
出願年月日：平成23年8月30日  
国内外の別：国内

○取得状況 (計0件)

〔その他〕

研究室ホームページ

[http://gouka.pharm.hokudai.ac.jp/FSC/jpn/page/top\\_page.htm](http://gouka.pharm.hokudai.ac.jp/FSC/jpn/page/top_page.htm)

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

美多 剛 (MITA TSUYOSHI)

北海道大学・大学院薬学研究院・助教  
研究者番号：00548183

(2) 研究分担者  
なし

(3) 連携研究者  
なし