

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390001

研究課題名(和文)炭素資源としての有効利用を志向した新規二酸化炭素固定化反応の開発と応用

研究課題名(英文)Study on Novel Carboxylation Reactions Using CO<sub>2</sub> as a C<sub>1</sub> Source

研究代表者

佐藤 美洋 (SATO, YOSHIHIRO)

北海道大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：90226019

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円、(間接経費) 4,290,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、未だ開拓の余地を多く残すCO<sub>2</sub>の「求電子性」を利用した新しい反応の開発を目指し検討を行い、1)ビスメタル試薬であるシリルスタナン及びフッ化セシウムによるイミン前駆体からの $\alpha$ -アミノ酸誘導体のワンポット合成法の開発、2)ビスメタル試薬としてシリルボランを用いた上記ワンポット合成法の改良、3)イミンへのシリルアニオンのエナンチオ選択的付加反応を経由する光学活性 $\alpha$ -アミノ酸誘導体の触媒的不斉合成法の開発、4)イミン前駆体のマンガンによる一電子還元を利用した $\alpha$ -アミノマンガン種の生成及びCO<sub>2</sub>との反応による $\alpha$ -アミノ酸誘導体の合成、を達成することができた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have succeeded a novel one-pot process for  $\alpha$ -amino acid synthesis from imine precursors using Me<sub>3</sub>SiSnBu<sub>3</sub> or PhMe<sub>2</sub>SiBpin in the presence of CsF. Also, a catalytic enantioselective silylation of N-t-butylsulfonylimines using a copper-diamine complex was realized, and the resulting optically active  $\alpha$ -amino silanes could be carboxylated under a CO<sub>2</sub> atmosphere (1 atm) to afford the corresponding  $\alpha$ -amino acids in a stereoretentive manner. This two-step sequence provides a new synthetic protocol for optically active  $\alpha$ -amino acids from gaseous CO<sub>2</sub>. Furthermore, we also found that N-acyl-N,O-acetals were successfully converted into the corresponding  $\alpha$ -amino acids under 1 atm of CO<sub>2</sub> atmosphere in high yields in the presence of Mn powder, BF<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>O, and LiCl. The LiCl additive is necessary in order to increase the solubility and the nucleophilicity of an organomanganese intermediate.

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：アミノ酸 二酸化炭素固定 ビスメタル試薬 シリルスタナン シリルボラン マンガン フッ化セシウム

## 1. 研究開始当初の背景

二酸化炭素 (CO<sub>2</sub>) は、地球温暖化原因物質の一つとしてその「排出量の削減」が、近年国際社会において重要な課題となっている。大気中の CO<sub>2</sub> 濃度の低減には「排出削減」が重要であるとは言うまでもないが、ともすれば忘れがちである「利用促進」も重要な取り組みの一つであろう。CO<sub>2</sub> は大気中に豊富に存在する「最も単純な含炭素化合物」の一つであり、植物が光合成によって様々な有機化合物を作り出しているように、もし人類が CO<sub>2</sub> を「炭素資源」として有効利用できるならば、「究極の地球温暖化対策」となり得るはずである。また、「有機化学」は「炭素」を含む化合物に関するサイエンスであり、中でも「有機合成化学」は機能性物質や生物活性化合物などの有用有機化合物を効率よく作り出すための化学であることから、CO<sub>2</sub> の「炭素資源」としての利用は学術的にも大変重要である。CO<sub>2</sub> は、化学的には「極めて安定で反応性の乏しい化合物」であり、「炭素資源」として有効利用するためには、どのように反応性を引き出すかが鍵となる。CO<sub>2</sub> が本来有する化学的反応性を大まかに分類すると、炭素-酸素二重結合そのものの「多重結合としての性質 (多重結合性)」と、炭素-酸素原子間の電荷の偏りに由来する「カルボニル基としての性質 (求電子性)」とに分けて考えることができる。

遷移金属錯体の中には CO<sub>2</sub> を「多重結合として活性化」できるものが多く知られており、申請者らも既に CO<sub>2</sub> の「多重結合性」を利用したニッケル触媒による活性化を伴う反応の開発に成功し報告している。

一方、CO<sub>2</sub> のもう一つの性質である「求電子性」を利用した反応も古くから研究されており、Kolbe-Schmitt 反応として知られるナトリウムフェノキシドと CO<sub>2</sub> との反応によるサリチル酸の合成法が 19 世紀末には見出されている。また反応性の高い求核剤である有機リチウム試薬や Grignard 試薬との反応も報告例が多い。これらの反応はいずれもカルボン酸を与えるが、適用範囲が極めて限定されており、特に有機リチウム試薬や Grignard 試薬を用いた反応ではこれらの試薬自身が持つ塩基性の強さが問題となる。一方、最近より弱い求核剤であるホウ素やスズ試薬を遷移金属触媒によって活性化する方法も最近開発されている。これらの有機金属試薬は塩基性を持たないため適用範囲は広いが、本法では予めこれらの試薬を別途調製する必要があり、その調製が煩雑であるなど、多くの改良の余地を残している現状であった。

## 2. 研究の目的

本研究課題の目的は、上述の通り未だ開拓の余地を多く残す CO<sub>2</sub> の「求電子性」を利用した新しい反応形式の開拓、開発である。本研究課題における標的化合物としては、生体内で重要な働きを持つ化合物である  $\alpha$ -アミ

ノ酸誘導体を設定した。すなわち、上述の既存の反応のように有機金属試薬を別途調製せず、反応系内で簡単な原料からホウ素、スズ試薬などを調製しつつ、直接 CO<sub>2</sub> と反応させるという「ワンポット CO<sub>2</sub> 固定化反応」の開発を経由した  $\alpha$ -アミノ酸合成法の開発を目指した。

## 3. 研究の方法

(1) イミン前駆体からのビスメタル試薬を用いた「 $\alpha$ -アミノメタル種」の生成と CO<sub>2</sub> との反応

上でも述べたように、CO<sub>2</sub> の「求電子性」を利用し  $\alpha$ -アミノ酸誘導体を合成する方法として、「 $\alpha$ -アミノメタル種」と CO<sub>2</sub> とを反応させる方法論が考えられる。一般に、「 $\alpha$ -アミノメタル種」はイミンへの金属アニオンの求核付加反応によって調製できるが、イミン自身が比較的不安定であることに加え、先にも述べたように「 $\alpha$ -アミノメタル種」も不安定、且つ調製が煩雑である。一方、ビスメタル試薬であるシリルスタナン (Bu<sub>3</sub>SnSiMe<sub>3</sub>) をフッ化物イオンで活性化するとスズアニオン種 (Bu<sub>3</sub>Sn<sup>-</sup>) が温和な条件下で発生することが既に知られている。そこで、本研究ではイミン前駆体から反応系内でイミンを発生させると同時に、シリルスタナンから Bu<sub>3</sub>Sn<sup>-</sup> を発生させて、それらの反応により系内で  $\alpha$ -アミノメタル種を調製することとした。また、 $\alpha$ -アミノメタル種はフッ化物イオンで活性化されることが知られているため、反応系内で調製した  $\alpha$ -アミノメタル種をそのまま CO<sub>2</sub> と反応させることも可能であると考え、検討を行うこととした。

(2) 光学活性  $\alpha$ -アミノメタル種の合成と  $\alpha$ -アミノ酸誘導体の不斉合成

アミノ酸は生命現象を司るタンパク質などの基本構成成分であり、それらは基本的には光学活性体として存在する。従って、アミノ酸誘導体も光学活性体として合成する必要がある。 $\alpha$ -アミノメタル種と CO<sub>2</sub> との反応によりアミノ酸誘導体を光学活性体として合成するためには、1)  $\alpha$ -アミノメタル種の不斉合成法の開発、及び 2) 光学活性  $\alpha$ -アミノメタル種と CO<sub>2</sub> との反応における不斉転写反応の開発、の 2 つの課題を克服する必要がある。前者の反応としては遷移金属触媒によるイミンの活性化を伴う、金属アニオンのエンタチオ選択的付加反応を検討した。後者の課題の克服には、前者の反応で合成した光学活性  $\alpha$ -アミノメタル種と CO<sub>2</sub> との反応を様々な条件下で検討し、その不斉転写効率を評価した。

(3) イミン前駆体の一電子還元による「 $\alpha$ -アミノメタル種」の生成と CO<sub>2</sub> との反応

上記(1)の反応によって使用されるビスメタル試薬は一般に高価であり、且つ調製法も比較的難しい。一方、もしイミンあるいはイ

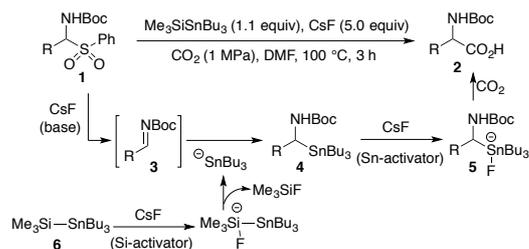
ミン前駆体を安価な金属によって一電子還元できれば、還元反応の過程で $\alpha$ -アミノメタル種が生成するため、より簡便な調製法に展開できる可能性がある。この考えに基づき、イミン前駆体と様々な金属との反応を検討した。

#### 4. 研究成果

(1) イミン前駆体からのビスメタル試薬を用いた「 $\alpha$ -アミノメタル種」の生成と  $\text{CO}_2$  との反応

我々は、 $\text{Me}_3\text{SiSnBu}_3$  及び  $\text{CsF}$  存在下、イミン前駆体である *N*-Boc- $\alpha$ -アミドスルホン **1** と 10 気圧の  $\text{CO}_2$  ガスを反応させると  $\alpha$ -アミノ酸誘導体 **2** が得られることを見出した (図 2)。本反応の反応機構は、まず  $\text{CsF}$  が塩基として作用し、イミン前駆体 **1** から *N*-Boc-イミン **3** が反応系内で生成する。次に、 $\text{Me}_3\text{SiSnBu}_3$  と  $\text{CsF}$  から発生したトリブチルスズアニオン ( $\text{Bu}_3\text{Sn}^-$ ) がイミン **3** に付加し *N*-Boc- $\alpha$ -アミドスズ **4** を与え、この **4** の  $\text{Bu}_3\text{Sn}$  基が再度  $\text{CsF}$  による活性化を受け  $\text{CO}_2$  と反応することで  $\alpha$ -アミノ酸 **2** が生成したと考えられる。

図2. シリルスタナンを用いたイミン前駆体からの $\alpha$ -アミノ酸誘導体の合成



しかし本反応は毒性の高いスズ化合物を含む  $\text{Me}_3\text{SiSnBu}_3$  をビスメタル試薬として用いる点に改良の余地があった。そこで更にその点を克服すべき検討を続けた結果、ビスメタル試薬としてシリルボラン ( $\text{PhMe}_2\text{Si-Bpin}$ ) を用いても同様の反応がより温和な反応条件 ( $\text{CO}_2$ : 5 気圧, 反応温度: 室温) で進行することも見出し、毒性の高いスズ化合物の使用を回避する反応系へと展開するとともに大きな改良を加えることができた。

(2) 光学活性  $\alpha$ -アミノメタル種の合成と  $\alpha$ -アミノ酸誘導体の不斉合成

上記 (1) の反応において、 $\alpha$ -アミノ酸誘導体を光学活性体として合成するためには、①  $\alpha$ -アミノメタル種の不斉合成法の開発、及び ② 光学活性  $\alpha$ -アミノメタル種と  $\text{CO}_2$  との反応における不斉転写反応の開発、の 2 つの課題を克服する必要がある。そこで、まず ② の課題の検討を行うべく、上記 (1) のシリルボラン ( $\text{PhMe}_2\text{Si-Bpin}$ ) を用いた反応の中間体に相当する種々の  $\alpha$ -アミノシラン **7** を光学活性体として合成し、 $\text{CO}_2$  との反応を行なった (表 1)。(*R*)-*N*-Boc- $\alpha$ -アミノシラン **7a** (97% ee) と  $\text{CO}_2$  との反応では、対応する  $\alpha$ -アミノ酸誘導体 (**8a**) が収率良く得られたものの、

ラセミ体であった (entry 1)。一方、(*R*)-*N*-スルホニル- $\alpha$ -アミノシラン **7b** (97% ee) の反応では立体保持でカルボキシル化が進行し、室温下の反応において 42% ee で (*S*)-**8b** が得られた (entry 2)。また、反応温度を  $-30^\circ\text{C}$  まで低下させると不斉収率が 83% ee まで向上した (entry 3)。以上の結果から、反応条件及び窒素上の保護基を適切に選択すれば、光学活性  $\alpha$ -アミノメタル種と  $\text{CO}_2$  との反応における不斉転写が可能であることが分かった。

表1.  $\alpha$ -アミノシランからの不斉転写反応の検討

entry	PG	temp. ( $^\circ\text{C}$ )	yield (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	Boc ( <b>7a</b> )	rt	90	2
2	$\text{SO}_2\text{tBu}$ ( <b>7b</b> )	rt	63	42
3	$\text{SO}_2\text{tBu}$ ( <b>7b</b> )	$-30$	65 <sup>c</sup>	83

<sup>a</sup> Yields were determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane (runs 1&3) or 1,3,5-trimethoxybenzene (run 2) as an internal standard. <sup>b</sup> Ee's were determined by HPLC analysis. <sup>c</sup> SM was recovered in 10%

そこで次に、①の課題の克服に向け、検討を行った (表 2)。

表2. イミンへのシリル基の付加による $\alpha$ -アミノシランの不斉合成

entry	R	yield (%) <sup>a</sup>	ee <sup>b</sup>
1	Ph ( <b>9b</b> )	99	81
2	<i>p</i> -Me-Ph ( <b>9c</b> )	67 (65)	83
3	<i>p</i> -OMe-Ph ( <b>9d</b> )	80 (77)	85
4	<i>p</i> -Cl-Ph ( <b>9e</b> )	41	72
5	<i>n</i> Pr ( <b>9f</b> )	40 (25)	66
6	Ph-CH=CH- ( <b>9g</b> )	40 (40)	46

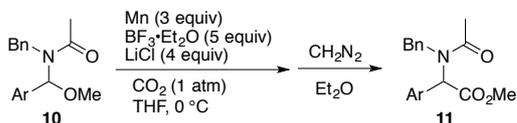
<sup>a</sup> Yields were determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. The values in parentheses represent isolate yield. <sup>b</sup> Ees were determined by HPLC analysis.

種々検討を行った結果、*tert*-ブチルスルホニルイミン **9b** に対し、触媒量の  $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_6$  及びジアミン配位子 **10** 存在下、 $\text{PhMe}_2\text{Si-Bpin}$  を DME 中、室温で反応させると、収率 99%、不斉収率 81% ee で (*R*)-**7b** が得られることを見出した (entry 1)。芳香環に様々な置換基を有する基質においても本反応は適用でき、高い不斉収率で対応する (*R*)-**7** を得ることができた (entries 2-4)。また、アルキルイミン (**9f**) や  $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和イミン (**9g**) を用いた反応においては収率、不斉収率は低下するものの、対応するシリル付加体が光学活性体として得られた (entries 5&6)。

(3)イミン前駆体の一電子還元による「 $\alpha$ -アミノメタル種」の生成とCO<sub>2</sub>との反応

上述のCO<sub>2</sub>からの $\alpha$ -アミノ酸合成のプロセスをよりシンプル且つより安価な試薬を利用したものに展開するため、イミン前駆体のマンガンによる一電子還元を利用した $\alpha$ -アミノマンガン種の生成、引き続くCO<sub>2</sub>との反応による $\alpha$ -アミノ酸の合成を検討した(図3)。

図3. イミン前駆体のMnによる還元を経由した $\alpha$ -アミノ酸誘導体の合成



その結果、N,0-アセタール化合物 **10** からルイス酸存在下生成するイミン種が容易にマンガンによる還元を受け、 $\alpha$ -アミノマンガン種が効率よく生成できることを見出した。この $\alpha$ -アミノマンガン種は1気圧のCO<sub>2</sub>と0度でも反応し、種々の $\alpha$ -アミノ酸誘導体 **11** を与えた。本反応は、量論量のマンガン及びルイス酸を必要とするものの、上述の $\alpha$ -アミノ酸合成反応で用いられていた比較的高価であったり調製が難しいビスメタル化試薬を用いる必要はなく、反応条件もより穏やかで非常にシンプルな $\alpha$ -アミノ酸の合成法である。

#### 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 3 1 件)

- ① Tsuyoshi Mita, Masami Sugawara, Keisuke Saito, And Yoshihiro Sato; Catalytic Enantioselective Silylation of N-Sulfonylimines: Asymmetric Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acids from CO<sub>2</sub> via Stereospecific Carboxylation of  $\alpha$ -Amino Silanes. *Org. Lett.* **2014**, in press. (査読あり)  
DOI: 10.1021/ol501143c
- ② Tsuyoshi Mita, Jianyang Chen, and Yoshihiro Sato; Synthesis of Arylglycines from CO<sub>2</sub> through  $\alpha$ -Amino Organomanganese Species. *Org. Lett.* **2014**, 16, 2200-2203. (査読あり)  
DOI: 10.1021/ol500701n
- ③ Tsuyoshi Mita, Yuki Higuchi, and Yoshihiro Sato; Carboxylation with CO<sub>2</sub> via Brook Rearrangement: Preparation of  $\alpha$ -Hydroxy Acid Derivatives. *Org. Lett.* **2014**, 16, 14-17. (査読あり)  
DOI: 10.1021/ol403099f
- ④ Tsuyoshi Mita, Jianyang Chen, Masumi Sugawara, and Yoshihiro Sato; One-Pot Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acids from CO<sub>2</sub> Using a Bimetal Reagent with Si-B Bond. *Org. Lett.* **2012**, 14, 6202-6205. (査読あり)  
DOI: 10.1021/ol302952r

- ⑤ Tsuyoshi Mita, Jianyang Chen, Masumi Sugawara, and Yoshihiro Sato; One-Pot Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acids from Imines via CO<sub>2</sub> Incorporation: An Alternative Method of the Strecker Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1393-1396. (査読あり)  
DOI: 10.1002/anie.201006422

[学会発表] (計 3 3 件)

- ① 陳建揚, 美多剛, 佐藤美洋;  $\alpha$ -Amino Acid Synthesis from Carbon Dioxide via  $\alpha$ -Amino Manganese Species, ISOM 20 (2013年7月18日), 東大寺総合文化センター (奈良)
- ② 菅原真純, 長谷川裕之, 美多剛, 佐藤美洋; Synthesis of Arylglycine and Mandelic Acid Derivatives Through Carboxylations of  $\alpha$ -Amino and  $\alpha$ -Acetoxy Stannanes with Carbon Dioxide, ICOMC 25 (2012年9月4日), リスボン大学 (リスボン, ポルトガル)
- ③ 菅原真純, 美多剛, 佐藤美洋;  $\alpha$ -アミノスズのカルボキシル化における不斉転写能の検証、および反応機構の解明, 日本薬学会第132年会 (2012年3月31日), 北海道大学 (札幌)
- ④ 美多剛, 陳建揚, 菅原真純, 長谷川裕之, 佐藤美洋; Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acid Derivatives by Means of CO<sub>2</sub> Fixation, AIMECS 11 (2011年11月30日), 京王プラザホテル新宿 (東京)
- ⑤ 菅原真純, 陳建揚, 長谷川裕之, 美多剛, 佐藤美洋;  $\alpha$ -アミノスズのカルボキシル化、およびイミンからのワンポットによる $\alpha$ -アミノ酸の化学合成, 第58回有機金属化学討論会 (2011年9月9日), 名古屋大学東山キャンパス (名古屋)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

- ①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: (大) 北海道大学, (株) 日産化学工業  
種類: 特許  
番号: 特許願第 2011-187128 号  
出願年月日: 23年8月30日  
国内外の別: 国内
- ②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: (大) 北海道大学, (株) 日産化学工業  
種類: 特許  
番号: 特許願第 2011-199151 号  
出願年月日: 23年9月13日  
国内外の別: 国内

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://gouka.pharm.hokudai.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 美洋 (SATO, Yoshihiro)

北海道大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：90226019

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし