

## 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：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24750081

研究課題名(和文) イミンと二酸化炭素ガスからのワンポットによるアミノ酸の触媒的不斉合成

研究課題名(英文) Asymmetric Synthesis of Amino Acids from Carbon Dioxide

研究代表者

美多 剛 (MITA, TSUYOSHI)

北海道大学・薬学研究科(研究院)・助教

研究者番号：00548183

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円、(間接経費) 1,080,000円

研究成果の概要(和文)：二酸化炭素ガスは地球上に豊富に存在し、そのため石油資源に代わる得る魅力的な炭素資源であることから、その効率的な利用法の開発が求められている。このような背景のもと報告者は、イミンを出発原料とし、二酸化炭素をカルボン酸ユニットとして用いた  $\alpha$ -アミノ酸不斉合成に成功した。すなわち、イミンに対する触媒的な不斉シリル化、続く  $\alpha$ -アミノシランからの常圧の二酸化炭素ガスによる立体特異的なカルボキシル化反応を組み合わせることで、効率良く目的の光学活性な  $\alpha$ -アミノ酸を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：A catalytic enantioselective silylation of N-tert-butylsulfonylimines using a copper-secondary diamine complex was demonstrated. The resulting optically active amino silanes could be carbonylated under a CO<sub>2</sub> atmosphere (1 atm) to afford the corresponding amino acids in a stereoretentive manner. This two-step sequence provides a new synthetic protocol for optically active amino acids from gaseous CO<sub>2</sub> and imines in the presence of a catalytic amount of a chiral source.

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：アミノ酸 二酸化炭素 固定化 アミノシラン フッ化セシウム イミン 遷移金属錯体 不斉合成

## 1. 研究開始当初の背景

二酸化炭素ガスは地球上に豊富に存在する一炭素源であり、その効率的な利用法の開発が求められている。このような背景のもと報告者はイミン前駆体である *N*-Boc- $\alpha$ -アミドスルホンを用いた二酸化炭素ガスとビスメタル試薬 ( $\text{TMS-SnBu}_3$ ) による *N*-Boc- $\alpha$ -アミノ酸のワンポット合成に成功した。本反応の中間体としては、*N*-Boc- $\alpha$ -アミドスズが生成していることを確認している。しかし本反応はラセミ体の  $\alpha$ -アミノ酸の合成であったため、エナンチオ選択的な  $\alpha$ -アミノ酸合成に展開すべく研究を開始した。

我々は、窒素上の保護基を Boc 基から *tert*-ブチルスルホニル基に変えた光学活性な *N-tert*-ブチルスルホニル- $\alpha$ -アミドスズを調製して、フッ化セシウム存在下、高圧の二酸化炭素 (10 atm) と 100 °C で反応させることで立体特異的なカルボキシル化が進行し、光学活性な  $\alpha$ -アミノ酸誘導体が収率良く得られることを見出している。しかし、光学活性な *N-tert*-ブチルスルホニル- $\alpha$ -アミドスズは化学量論量の Ellman の不斉補助基を用いて合成しているため、報告者はカルボキシル化の合成的有用性の向上を目指し、触媒量のキラル源から光学活性な  $\alpha$ -アミノ酸が得られないか考えた。すなわち、*N-tert*-ブチルスルホニルイミンに対して触媒的なスズ化ないしはシリル化を行い、続く立体特異的なカルボキシル化により光学活性な  $\alpha$ -アミノ酸を得る方法を考案し研究に着手した。

## 2. 研究の目的

二酸化炭素を一炭素資源として用い、イミンを出発原料として光学活性な  $\alpha$ -アミノ酸を合成する。

## 3. 研究の方法

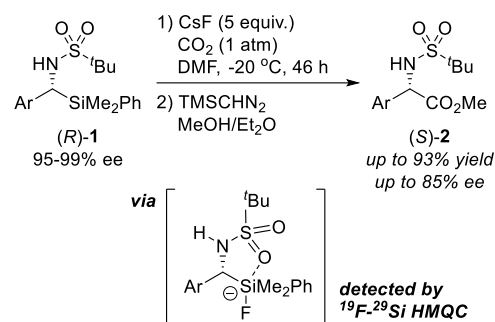
*N-tert*-ブチルスルホニルイミンに対する触媒的不斉シリル化、および得られた光学活性な *N-tert*-ブチルスルホニル- $\alpha$ -アミドシランからの二酸化炭素による立体特異的なカルボキシル化を組み合わせることで、 $\alpha$ -アミノ酸の触媒的不斉合成を達成する。

## 4. 研究成果

窒素上の保護基が *tert*-ブチルスルホニル基である光学活性な *N-tert*-ブチルスルホニル- $\alpha$ -アミドスズからのカルボキシル化では立体特異的に反応が進行し、光学活性な  $\alpha$ -アミノ酸が得られることがわかっていたが、毒性の高いスズ試薬が問題点として挙げられた。そこで、スズよりも毒性がはるかに低く、しかもフッ化物イオンとの親和性がより高いケイ素試薬を用いることを考えた。まず初めに、光学活性な *R* 体の *N-tert*-ブチルスルホニル- $\alpha$ -アミドシラン **1** を化学量論量の Ellman の不斉補助基を用い別途合成し、フッ化セシウム存在下、DMF 溶媒中、反応温度 -20 °C において 1 atm の二酸化炭素と反応させたとこ

ろ、目的のカルボキシル化が立体特異的に進行し、TMS ジアゾメタンによるエステル化を経ることで  $\alpha$ -アミノ酸誘導体 **2** が高収率かつ高い不斉収率で得られた (Scheme 1)。 $\alpha$ -アミノスズの場合 (100 °C) よりも低い温度 (-20 °C) で反応が進行し、高い不斉転写能を示したことは非常に興味深い。 $^{19}\text{F}$ - $^{29}\text{Si}$  HMQC 測定により、シリカートの領域にその F-Si のクロスピークが観測されたことから、カルバニオンではなく、スルホニル基により安定化された五配位のフルオロシリカートが反応系中で生成していることが示唆された。このフルオロシリカートを経てカルボキシル化が進行したため、不斉が保持されたものと考えている。目的物 **2** の絶対立体配置は、市販の (*S*)-フェニルグリシンメチルエステル塩酸塩から誘導した標品と比旋光度の符号を比較することで、*S* と決定し、本カルボキシル化が立体保持で進行していることを明らかにした。

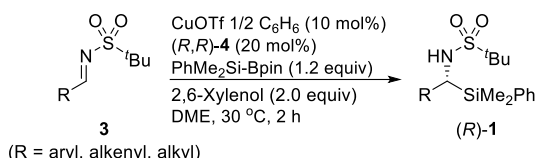
Scheme 1



*N-tert*-ブチルスルホニル- $\alpha$ -アミドシランからの不斉転写が観測されたことから、続いて報告者はスルホニルイミンに対する触媒量のキラル源を用いた触媒的不斉シリル化の開発に取り組んだ。銅ないしはロジウム錯体触媒を用いたシリル化反応は、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物への 1,4-シリル化反応が数多く報告されているが、イミンへの 1,2-シリル化反応はこれまでに一例しか報告されておらず、エナンチオ選択的な 1,2-シリル化反応は未だに報告されていない。基質であるイミン窒素上の保護基の種類や、錯体触媒の種類の網羅的な検討を行った結果、*N-tert*-ブチルスルホニルイミン **3** に対し、銅塩 ( $[\text{CuOTf}] \cdot 1/2\text{C}_6\text{H}_6$ ) と光学活性ジアミン **4** の存在下、 $\text{PhMe}_2\text{Si-Bpin}$  を作用させ、プロトン源として 2,6-キシレノールを加え DME 溶媒中 30 °C で反応させたところ、触媒的不斉シリル化が効率良く進行し、光学活性な *N-tert*-ブチルスルホニル- $\alpha$ -アミドシラン **1** が最高 100% の化学収率、および 95% の不斉収率で得られることがわかった (Table 1, entry 9)。本シリル化反応は  $\alpha$  位に様々なアリール基を有するイミンのみならず (entries 1-10)、ヘテロ芳香環を有する基質 (entry 11)、ナフチル基を持つ基質 (entry 12) を用いても良好に進行し

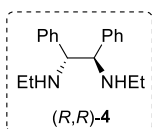
た。アルケニル基を有する基質を用いた場合には、90%を越える高い不斉収率で目的物が得られた。この場合、1,4-シリル化体が全く得られず、1,2-シリル化反応のみが選択的に進行した (entries 13 and 14)。またアルキル基を有するイミンでも反応は進行したが、原料のアルキルイミンの安定性が低いためか、低収率に留まった (entry 15)。

Table 1

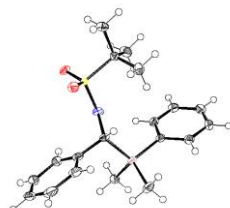
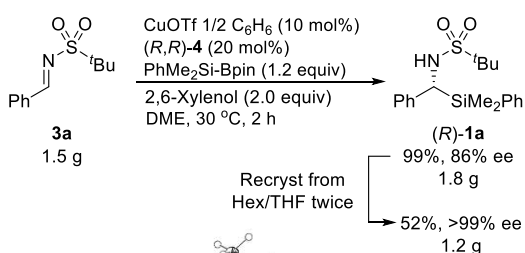


entry	R	product	yield (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	Ph	<b>1a</b>	91	86
2	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>1b</b>	99	86
3 <sup>c</sup>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>1c</b>	81	83
4 <sup>c</sup>	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>1d</b>	75	81
5	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>1e</b>	94	87
6	4-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>1f</b>	80	88
7	3,4-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>1g</b>	90	88
8	3,4,5-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	<b>1h</b>	92	88
9	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>1i</b>	100	95
10	2-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>1j</b>	83	86
11	2-thienyl	<b>1k</b>	97	83
12	2-naphthyl	<b>1l</b>	91	87
13		<b>1m</b>	75	93
14 <sup>c</sup>		<b>1n</b>	76	92
15 <sup>d</sup>	<sup>n</sup> Pr	<b>1o</b>	27	76

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Ee's were determined by HPLC analysis. <sup>c</sup> Reaction time was 3 h. <sup>d</sup> Reaction was conducted at 0 °C for 13 h.



Scheme 2

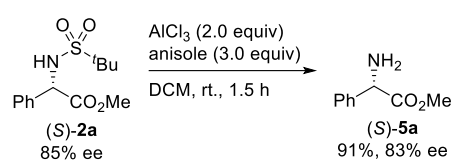


ORTEP structure of **1a**  
Flack parameter = 0.00(3)

また、本シリル化反応はグラムスケールにおいても同様の反応性、エナンチオ選択性で進行することがわかった。得られたシリル化体 **1a** は、ヘキサン-THF より二回の再結晶を行うことで光学的に純粋な **1a** へと変換することができた。本シリル化生成物の絶対立体配置は **1a** の単結晶の X 線結晶構造解析により決定した。すなわち結晶構造解析で得られた Flack のパラメータ (0.00(3))より *R* と決定した (Scheme 2)。

これらの結果より、報告者は光学活性な銅錯体を用いることで触媒的不斉シリル化を達成し、続く二酸化炭素とフッ化セシウムを用いたカルボキシル化により光学活性  $\alpha$ -アミノ酸の不斉合成に成功した。

Scheme 3



次に、申請者は得られたアミノ酸の *tert*-ブチルスルホニル基の脱保護の検討を行った。検討の結果、AlCl<sub>3</sub>およびアニソールを用いることで、光学純度を損なうことなく容易に *tert*-ブチルスルホニル基を除去することができた (Scheme 3)。通常、スルホニル基 (Ts 基等) の脱保護では、リチウムやマグネシウムといった一電子還元剤を用いるのが一般的ではあるが、*tert*-ブチルスルホニル基は、ルイス酸を用いるより温和な条件下で脱保護をすることが可能であるため、合成的利点大きい。

以上、報告者は若手研究 B (2012-2013 年度) の研究成果として、 $\alpha$ -アミノスズを用いていた場合に問題となるスズ試薬の毒性を回避し、二酸化炭素の高圧条件や、高温条件を必要としない、 $\alpha$ -アミノシランのカルボキシル化反応の開発に成功した。その結果、本カルボキシル化は立体保持で進行し、光学活性な  $\alpha$ -アミノ酸誘導体が得られることを明らかにした。続いてイミンからの触媒的不斉シリル化の開発にも成功し、その二つを組み合わせることで、イミンを出発原料として用いた、二酸化炭素による光学活性な  $\alpha$ -アミノ酸の不斉合成を達成することができた。

## 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 7 件)

① Tsuyoshi Mita, Yuki Higuchi, Yoshihiro Sato  
“Carboxylation with CO<sub>2</sub> via Brook  
Rearrangement: Preparation of  $\alpha$ -Hydroxy Acid

Derivatives” *Org. Lett.* **2014**, *16*, 14-17 (査読有).  
DOI: 10.1021/ol403099f

② Tsuyoshi Mita, Yoshihiro Sato “One-Pot Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acids from CO<sub>2</sub> Using Bismetal Reagents” *J. Synth. Org. Chem., Jap.* **2013**, *71*, 1163-1171 (査読有).  
DOI: N/A

③ Tsuyoshi Mita, Kenichi Michigami, Yoshihiro Sato “Iridium- and Rhodium-Catalyzed Dehydrogenative Silylations of C(sp<sup>3</sup>)-H Bonds Adjacent to a Nitrogen Atom Using Hydrosilanes” *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 2970-2973 (査読有).  
DOI: 10.1002/asia.201300930

④ Tsuyoshi Mita, Yuto Ikeda, Kenichi Michigami, Yoshihiro Sato “Iridium-Catalyzed Triple C(sp<sup>3</sup>)-H Borylations: Construction of Triborylated sp<sup>3</sup>-Carbon Centers” *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5601-5603 (査読有).  
DOI: 10.1039/c3cc42675k

⑤ Tsuyoshi Mita, Yuki Higuchi, Yoshihiro Sato “One-Step Synthesis of Racemic  $\alpha$ -Amino Acids from Aldehydes, Amine Components, and Gaseous CO<sub>2</sub> by the Aid of a Bismetal Reagent” *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1123-1128 (査読有).  
DOI: 10.1002/chem.201202332

⑥ Tsuyoshi Mita, Jianyang Chen, Masumi Sugawara, Yoshihiro Sato “One-Pot Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acids from CO<sub>2</sub> Using a Bismetal Reagent with Si-B Bond” *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6202-6205 (査読有).  
DOI: 10.1021/ol302952r

⑦ Tsuyoshi Mita, Kenichi Michigami, Yoshihiro Sato “Sequential Protocol for C(sp<sup>3</sup>)-H Carboxylation with CO<sub>2</sub>: Transition Metal-Catalyzed Benzylic C-H Silylation and Fluoride-Mediated Carboxylation” *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3462-3465 (査読有).  
DOI: 10.1021/ol301431d

[学会発表] (計7件)

① 美多 剛、田中寛之、道上 健一、佐藤 美洋 (口頭発表、査読無) 「ルテニウム触媒を用いた1-アリールピラゾール類のC-H結合シリル化、続くCO<sub>2</sub>ガスによるカルボキシル化反応の開発」日本薬学会第134年会、28R-pm15、熊本大学(熊本県)、2014年3月28日。

② Tsuyoshi Mita, Masumi Sugawara, Jianyang Chen, Yoshihiro Sato (口頭発表、査読有) 「One-Pot Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acids Using CO<sub>2</sub> via  $\alpha$ -Amino Carbanion Intermediates」ISCC-10 (10<sup>th</sup> International Symposium on

Carbanion Chemistry)、SIL-24、同志社大学・寒梅館(京都府)、2013年9月26日。

③ Tsuyoshi Mita, Yuki Higuchi, Yoshihiro Sato (ポスター発表、査読有) 「One-Pot Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acids from Three Basic Materials: an Aldehyde, an Amine, and CO<sub>2</sub>」OMCOS 17 (17<sup>th</sup> Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis)、Poster 168、Lincoln Center (Fort Collins, CO, USA)、2013年7月29日。

④ 美多 剛、道上 健一、池田 祐人、佐藤 美洋 (ポスター発表、査読無) 「遷移金属触媒を用いたC(sp<sup>3</sup>)-H結合のシリル化反応の開発と二酸化炭素ガスによるアミノ酸骨格の構築」日本薬学会第133年会、30amA-652、パシフィコ横浜(神奈川県)、2013年3月30日。

⑤ 美多 剛 (招待講演) (口頭発表、査読有) 「二酸化炭素ガス、フッ化セシウム、および Sn、Si、B を用いる有機合成:  $\alpha$ -アミノ酸のワンポット合成、並びに触媒のC-Hカルボキシル化の開発」若手研究者のための有機化学札幌セミナー、北海道大学(北海道)、2012年11月26日。

⑥ Tsuyoshi Mita, Yuki Higuchi, Yoshihiro Sato (ポスター発表、査読有) 「One-Step Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acids from Aldehydes, Sulfonamides, and Gaseous CO<sub>2</sub> Using a Bismetal Reagent」IKCOC-12 (12<sup>th</sup> International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry)、リーガロイヤルホテル京都(京都府)、PC-127、2012年11月15日。

⑦ Tsuyoshi Mita, Jianyang Chen, Masumi Sugawara, Yuki Higuchi, Yoshihiro Sato (口頭発表、査読有) 「One-Pot Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acids from Imines or Aldehydes Using CO<sub>2</sub> Gas」Gordon Research Conference 2012, Organic Reactions & Processes, Bryant University (Smithfield, RI, US)、Poster Session II-15、2012年7月18日。

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○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 (TSUYOSHI MITA)  
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