

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 21 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25810061

研究課題名(和文) 非天然型アミノ酸の効率合成を指向したアジリジンの立体特異的クロスカップリング反応

研究課題名(英文) stereospecific cross-coupling reaction oriented toward efficient synthesis of non-naturally occurring amino acids

研究代表者

武田 洋平 (Takeda, Youhei)

大阪大学・工学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：60608785

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：NHC配位子を有するパラジウム錯体を触媒として用いることで、N-トシル-2-アリアルアジリジンとアリアルボロン酸の位置選択的かつ立体特異的なクロスカップリング反応が円滑に進行することを見出し、本カップリング反応の最適条件を確立した。また、同様の条件下、2位にカルボキシエステル基が置換したアジリジンを基質に用いることで、カップリング体として非天然型アミノ酸誘導体が単一の位置異性体として得られることも見出した。さらに、一連の研究過程で、アジリジンとジボロンのクロスカップリング反応が円滑に進行することもわかった。

研究成果の概要(英文)：A regioselective and enantiospecific cross-coupling reaction of N-tosyl-2-arylaziridines with arylboronic acids to give enantiopure 2-aryl-beta-phenethylamine derivatives in high yields has been realized under the effect of a catalytic amount of Pd complex bearing a NHC ligand. Under the similar reaction conditions, 2-carboxy ester-substituted aziridines underwent a regioselective cross-coupling to give non-naturally occurring beta-amino acid derivatives in moderate yields. Furthermore, a Pd-catalyzed regioselective ring-opening borylation of 2-arylaziridines has been found.

研究分野：有機合成化学、有機機能化学、有機金属化学

キーワード：アジリジン クロスカップリング アミノ酸 パラジウム ボリル化 位置選択的反応 立体特異的  
反応 ボロン酸

## 1. 研究開始当初の背景

含窒素三員環化合物であるアジリジンは、大きな環ひずみを有することから、遷移金属錯体に対して位置選択的に炭素-窒素結合で酸化的付加して四員環錯体（アザメタラシクロブタン）を与える。この酸化的付加過程を他の素過程と円滑にリレーすることができれば、アジリジンの多様な触媒の変換プロセスの開発が期待できる。しかしながら、アジリジンの酸化的付加を経る触媒の変換反応は、一酸化炭素等の不飽和化合物の挿入過程を経る環拡大反応、または安定な $\pi$ -アリル錯体を経ると考えられるビニルアジリジンを基質とする反応に限られており、開発の余地が大いに残されている。

## 2. 研究の目的

本研究では、アジリジンの遷移金属錯体への酸化的付加体（アザメタラシクロブタン）をクロスカップリング反応の鍵中間体として活用することで、アジリジンと有機金属反応剤との位置選択的かつ立体特異的クロスカップリング反応を開発することを目指した。また、容易に入手可能なカルボキシエステル基が置換したアジリジンをクロスカップリング反応に用いることで、非天然型アミノ酸誘導体の効率合成法へと展開することを目的とした。

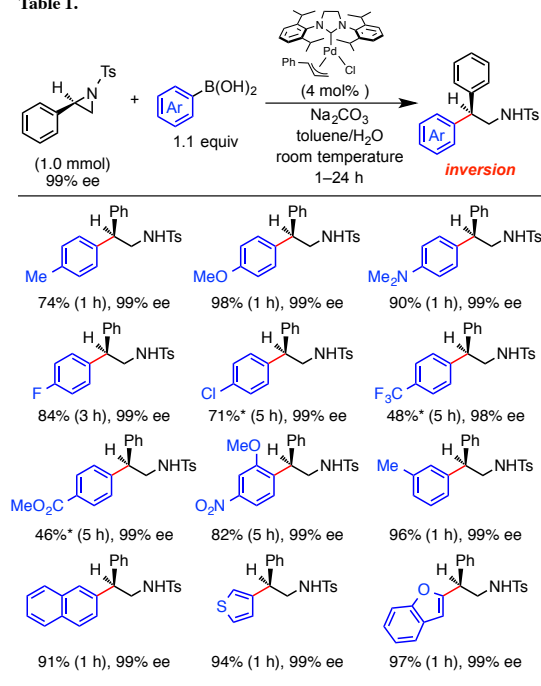
## 3. 研究の方法

カップリング反応の条件を確立するために、入手・取り扱い容易な *N*-トシル-2-アリールアジリジンと有機ホウ素化合物を反応剤として用いて反応条件を検討した。生成物の定量分析にはガスクロマトグラフィーおよび NMR を用いた。

## 4. 研究成果

ラセミ体の *N*-トシル-2-フェニルアジリジンとフェニルボロン酸のクロスカップリング反応をモデル基質に用いて、種々の反応条件を検討した結果、*N*-ヘテロサイクリックカルベン (NHC) の一種である SIPr 配位子があらかじめ配位した錯体 [SIPr-Pd(cinnamyl)Cl] を触媒として用いた場合に、クロスカップリング反応が位置選択的かつ高効率で進行することがわかった。アジリジンの単一エナンチオマー (*R* 体) を用いて得られたカップリング体の単結晶 X 線構造解析結果から、本反応を通してアジリジンの立体中心は完全反転することも明らかとなった。さらに、確立した反応条件下、アリールボロン酸の基質適用範囲を調査したところ、様々な電子状態のアリール基を効率良く導入できることがわかった (Table 1)。ただし、電子不足なアリールボロン酸とのカップリング反応の場合、触媒として [SIPr-Pd(allyl)Cl] を用いる必要があった。いずれの場合にも、立体中心は反転しており、単一のエナンチオマーとしてカップリング体が得られることもわかった。

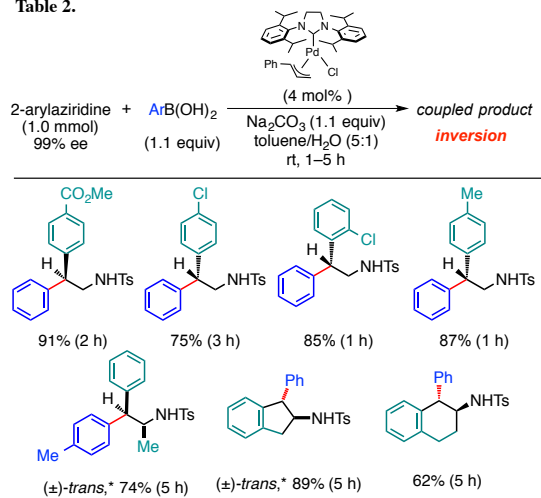
Table 1.



\*[SIPr-Pd(allyl)Cl] was used as a catalyst.

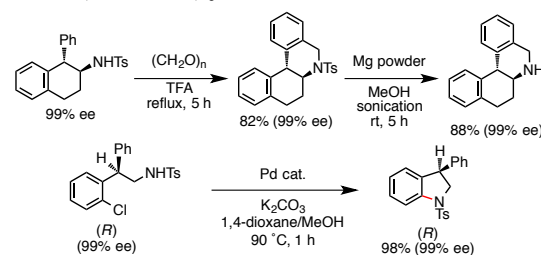
また、本カップリング反応は様々な置換様式のアジリジンにも適用できることがわかった (Table 2)。しかし、残念ながら 2,2-二置換タイプのアジリジンではカップリング反応が進行しない。

Table 2.



\*Reaction conducted with racemic aziridine.

得られたカップリング体を活用すると、天然物や生理活性物質によくみられる光学的に純粋な環状アミン誘導体を容易に合成できた (Scheme 1)。



Scheme 1.

本カップリング反応の想定される触媒サイクルを Figure 1 に示す。アジリジンが 0 価パラジウム錯体へ  $S_N2$  的に酸化的付加し、立体反転したアザメタラシクロブタンまたはカチオン性パラジウムが生じる。この素過程が続くトランスメタル化と還元的脱離と連動することで、カップリング生成物へと至る。NHC 配位子の効果は、現在のところ酸化的付加体からトランスメタル化と拮抗する  $\beta$  水素脱離を抑制する、または Pd 周りの立体的混雑を解消するために還元的脱離を促進しているものと考えている。

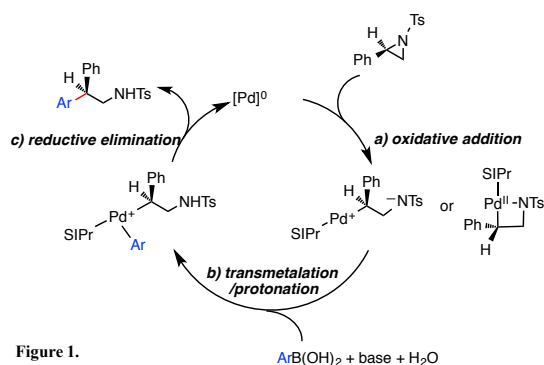


Figure 1.

上記のカップリング反応を基に、2 位にエステル置換を有するアジリジンのカップリング反応を検討したところ、まだ反応条件の最適化は完了していないが、アジリジンの開環を伴うクロスカップリングが位置選択的に進行し、非天然型アミノ酸誘導体が中程度の収率で得られることを見出した。また、一連の反応検討の過程で、ジボロンと 2-アリールアジリジンのクロスカップリング反応（開環的ボリル化）が位置選択的に進行することも見出した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 1 件)

- (1) 武田洋平, 池田雄紀, 黒田明伸, 田中詩乃, 南方聖司, Pd/NHC-Catalyzed Enantiospecific and Regioselective Suzuki-Miyaura Arylation of 2-Arylaziridines: Synthesis of Enantioenriched 2-Arylphenethylamine Derivatives, *Journal of the American Chemical Society*, 136 巻, 8544–8547 頁, 2014 年, 査読あり [DOI: 10.1021/ja5039616].

〔学会発表〕 (計 12 件)

- (1) 武田洋平, 黒田明伸, 南方聖司, Asymmetric Synthesis of 2-Arylphenethylamine Derivatives through a Pd-Catalyzed Enantiospecific Cross-coupling of 2-Arylaziridines with Arylboronic Acids, 15th Tetrahedron Symposium Asia Edition, 平成 26 年 10 月 28 日, Singapore Expo (シンガポール共和国).

- (2) 黒田明伸, 武田洋平, 南方聖司, Pd/Phosphine-Catalyzed Regioselective Borylation Reactions with Ring-opening of Aziridines, The 2nd International Conference on Organometallics and Catalysis (OM&Cat-2014), 平成 26 年 10 月 27 日, 東大寺総合文化センター (奈良県奈良市)
- (3) 黒田明伸, 武田洋平, 南方聖司, Pd/ホスフィン触媒を用いたアジリジンの開環を伴う位置選択的ボリル化反応, 第 61 回有機金属化学討論会, 平成 26 年 9 月 25 日, 九州大学百年講堂 (福岡県福岡市)
- (4) 黒田明伸, 武田洋平, 南方聖司, Pd/Phosphine-Catalyzed Regioselective Borylative Ring-Opening Reaction of Aziridines, ICOMC 2014 Post-Symposium in Osaka, 平成 26 年 7 月 19 日, 大阪大学 銀杏会館 (大阪府吹田市)
- (5) 武田洋平, Pd/NHC-Catalyzed Enantiospecific and Regioselective Suzuki-Miyaura Cross-Coupling of 2-Arylaziridines with Arylboronic Acids to Construct a Tertiary Stereogenic Center, ICOMC 2014 Post-Symposium in Osaka, 平成 26 年 7 月 19 日, 大阪大学 銀杏会館 (大阪府吹田市)
- (6) 武田洋平, 黒田明伸, 南方聖司, NHC/Pd-catalyzed Stereospecific and Regioselective Suzuki-Miyaura Arylative Cross-coupling Reaction of 2-Arylaziridines, XXVI International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC 2014), 平成 26 年 7 月 15 日, ロイトン札幌 (北海道札幌市)
- (7) 黒田明伸, 武田洋平, 南方聖司, Pd/Phosphine-Catalyzed Regioselective Borylative Ring Opening of 2-Arylaziridines, XXVI International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC 2014), 平成 26 年 7 月 14 日, ロイトン札幌 (北海道札幌市)
- (8) 武田洋平, 黒田明伸, 南方聖司, NHC/Pd 触媒による 2-アリールアジリジンとアリールボロン酸の位置選択的かつエナンチオ特異的クロスカップリング反応: 2-アリールフェネチルアミン誘導体の不斉合成, 日本化学会第 94 春季年会, 平成 26 年 3 月 28 日, 名古屋大学東山キャンパス (愛知県名古屋市)
- (9) 武田洋平, 黒田明伸, 南方聖司, NHC/パラジウム触媒による 2-アリールアジリジンのアリールボロン酸との立体特異的クロスカップリング反応, 第 60 回有機金属化学討論会, 平成 25 年 9 月 13 日, 学習院大学 (東京都豊島区)

その他、3 件

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

武田 洋平 (TAKEDA YOUHEI)

大阪大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号：60608785