

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25870458

研究課題名(和文) 高反応活性種を活用する光学活性含窒素化合物の効率的合成

研究課題名(英文) Efficient Synthesis of Enantiomerically Pure Amines by Highly Active Species

研究代表者

萬代 大樹 (Mandai, Hiroki)

岡山大学・自然科学研究科・助教

研究者番号：60534427

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)：我々はアミンの速度論的分割反応に適用可能な概念的に新しいアプローチの開発に興味を持っている。その中でも特にキラルブレンステッド酸を用いる対アニオン制御型反応は非常に魅力的な手法である。すなわち、キラルなリン酸アニオンとアキラルアシルピリジニウム塩から誘導されるキラルイオン対は、アミンのエナンチオ選択的アシル化において良好な反応種であると想定し種々検討を行ったところ、中程度のエナンチオ選択性(82:12 er, $s = 5.3$)で目的とする光学活性アミンが得られることを見出した。

研究成果の概要(英文)：We have interested in the development of the conceptually new approach for the kinetic resolution of amines. Especially reactions based on asymmetric counteranion-directed catalysis with chiral Brønsted acid are very attractive. We hypothesized that the chiral ion pairs derived from a chiral phosphate anion and achiral acylpyridinium salts should be good reactive species in enantioselective acylation of amines. We screened pyridine derivatives, solvents, and amount of reagents. As a result of this screening, the reaction system gave the product in 20% conversion with 82 : 18 er ($s = 5.3$).

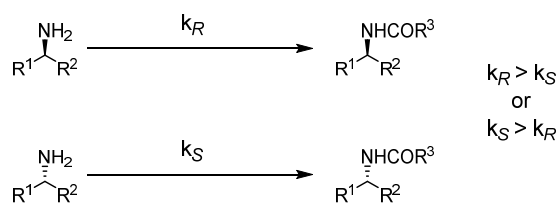
研究分野：有機合成化学

キーワード：光学活性アミン 速度論的光学分割 キラルブレンステッド酸 対アニオン制御型反応

1. 研究開始当初の背景

有機金属触媒や生体触媒と異なり有機分子触媒は安価に合成可能であり、取り扱いやすく、また廃棄物の毒性が低く環境負荷が少ないといったグリーンケミストリーの観点から注目を浴び、近年盛んに研究が行われている。2000年にプロリンを触媒とした不斉アルドール反応がListとBarbasらにより報告されたことがこの分野発展の起爆剤になったことは良く知られている。本研究では求核触媒を用いたアミンの速度論的光学分割反応(Kinetic Resolution: KR)に注目した。

Scheme 1. Schematic representation of classical kinetic resolution.



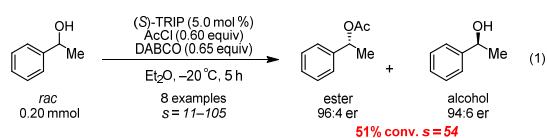
速度論的光学分割とはラセミ混合物からエナンチオマー間の反応速度の差を利用し、一方のエナンチオマーを分割する手法であり光学純度の高い化合物を得る有力な手法の一つである。速度論的光学分割における反応の選択性を判断する指標として、1988年にKaganらによって提唱された *s* 値(selectivity factor)が一般に用いられ、*s* 値が高いほどエナンチオ選択性に優れ、*s* 値が20以上で合成的に有用とされている。

2. 研究の目的

光学活性アミンは医薬品や生理活性物質に多く見られる骨格であるため、それを効率よく得る合成法が求められており、その一つに速度論的光学分割が挙げられる。これまでに報告されているアミンの速度論的光学分割は、1) 特殊なアシル化剤を用いる、2) 反応時間が長い、3) 基質適用範囲が狭いといった問題点を抱えており、改善の余地がある研究分野と言える。

3. 研究の方法

一方、当研究室では式1に示すように第二級アルコールの速度論的光学分割において非常に高い反応性及びエナンチオ選択性を有する複合触媒系を開発しており、この反応系をアミンに適用できないかと考えた。



Mandai, H.; Murota, K.; Mitsudo, K.; Suga, S. *Org. Lett.* 2012, 14, 3486–3489.

しかし、アミンはアルコールと異なり、自身の求核性の高さから触媒を介さない無触媒

反応が進行する可能性が十分に考えられる。そのためアミンの速度論的光学分割では無触媒反応をいかに抑制するかが鍵となる。そこで、Figure 1のような作業仮説を立てた。

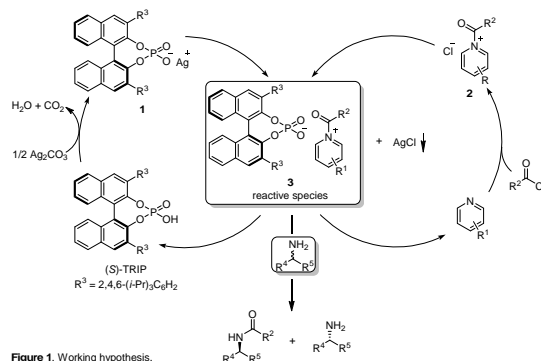


Figure 1. Working hypothesis.

3のようなキラルなイオン対を生成させ3が2より反応性が高ければ無触媒反応が抑制され高いエナンチオ選択性が発現すると考えた。3を効率よく発生させるために溶解度積の低い塩化銀の沈殿を利用することにした。そのためにまずキラル Brønsted 酸((S)-TRIP : (S)-3,3'-Bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl hydrogenphosphate)に炭酸銀などの銀塩を加えキラル Brønsted 酸の銀塩1を調製し、これを別途調製しておいたアシルピリジニウムイオン2と混合することで塩化銀の生成と沈殿生成を駆動力とすることによりキラルなイオン対3が効率よく生成すると考えた。これに対して反応基質であるアミンを加えると、不斉場が構築された中でアシル化が行えるため無触媒反応が抑えられアミンの速度論的光学分割が可能になると考えた。このようなイオン対制御型の反応は Asymmetric counter-anion directed catalysis (ACDC)と呼ばれており、この反応系の特徴はキラルアニオンが相間移動触媒のような働きをしている点である。このようなイオン対制御型の反応でアミンの速度論的光学分割を行った例はこれまでに報告されていないが、水素結合よりも強いイオン対を用いたほうがより反応の遷移状態に不斉環境をより確実に伝播することができると考えた。

4. 研究成果

Figure 1が実現できれば、触媒量のキラル Brønsted 酸で反応が進行すると考えられるので当面の目標としてFigure 1のコンセプトでエナンチオ選択性が発現することを証明するため化学量論量の(S)-TRIPを用いて実験を行うこととした。

まずモデル基質としてフェネチルアミン4、アシル化剤として塩化アセチル、キラル Brønsted 酸に(S)-TRIPを用いて溶媒検討を行った(Table 1)。種々の溶媒を用いて検討を行った結果、ジメチルホルムアミド(DMF)やアセトニトリル(CH₃CN)を用いた場合、反応は

進行するもののエナンチオ選択性は全く発現しなかった(entries 1 and 2). アセトンやテトラヒドロフラン(THF)を用いた際は反応変換率がそれぞれ 26%, 25%で **5** がそれぞれ 54.4 : 45.6 ($s = 1.2$), 51.3 : 48.7 ($s = 1.1$)のエナンチオ比で得られた(entries 3 and 4). 塩化メチレンを用いた際には反応変換率 33%で **5** が 55 : 45 ($s = 1.3$)のエナンチオ比で得られた(entry 5). シクロペンチルメチルエーテル(CPME)を用いた際は塩化メチレンより反応変換率は低下したもののエナンチオ選択性は向上し, **5** が 58 : 42 ($s = 1.4$)のエナンチオ比で得られた(entry 6). ジエチルエーテル(Et₂O)を用いた際は反応が進行せず(entry 7), トルエンを反応に用いた際は CPME と同等の結果となった(entry 8). 全体として, 溶媒の極性が高いほど反応は進行しやすいがエナンチオ選択性が低く, 極性が低い溶媒は反応性に乏しいがわずかながらエナンチオ選択性が発現するという結果になった.

Table 1. Screening of solvents.

entry	solvent	conv (%) ^a	er of 5 ^b	s^b
1	DMF	6.5	50 : 50	1.0
2	CH ₃ CN	33	50 : 50	1.0
3	acetone	26	54.4 : 45.6	1.2
4	THF	25	51.3 : 48.7	1.1
5	CH ₂ Cl ₂	33	55 : 45	1.3
6	CPME	13	58 : 42	1.4
7	Et ₂ O	<1	N.D.	N.D.
8	toluene	16	57.5 : 42.5	1.3

^a Determined by ¹H NMR analysis.

^b Determined by HPLC analysis.

$$s = (\ln[(1-\text{conv}(1+ee_{\text{ester}})])]/(\ln[(1-\text{conv}(1-ee_{\text{ester}})])$$

N.D. = Not Determined.

以上の結果をもとに最適溶媒として低極性のトルエンを用い, 次にピリジン類縁体の検討を行った(Table 2). まず求核性が大きく異なるピリジン, *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン(DMAP), 4-ピロリジノピリジン(PPY), 1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)を用いて反応を行った. ピリジンと比較して求核性の高い DMAP, PPY, DABCO では反応変換率が高く, エナンチオ選択性はピリジンと同等であった. 求核性が高いと無触媒反応の方が進行しやすく Figure 1 の 3 のようなイオン対がうまく生成していないことが原因として考えられる. そこでピリジンの 2 位もしくは 4 位に置換基を導入したピリジン類縁体の検討を行った. 2-メチルピリジンや 2,6-ルチジンをを用いた場合反応変換率, エナンチオ選択性共にピリジンを用いた場合より向上した. 2 位にエステル基を導入したものでも同等の結果となった. 次に 2 位にハロゲンをもつピリジン類縁体で検討を行ったとこ

ろ, 2-フルオロピリジンを用いた際に反応変換率 34%, エナンチオ比 75:25 ($s = 3.9$)で目的とするアシル化体 **5** が得られた. その他のハロゲンでも 2-フルオロピリジンと同様高いエナンチオ選択性が発現した. 続いて 4 位に置換基を有するピリジン類縁体で検討を行ったところ 2 位に置換基が導入されているものと比較して反応変換率は低下し, エナンチオ選択性の向上は見られなかった. 全体の傾向としてピリジンに電子求引基が導入されている方が s 値は高いという結果であったので 3-フルオロピリジン, 2,3-フルオロピリジン, 2,4-フルオロピリジンで検討を行ったが 2-フルオロピリジンを上回る結果には至らなかった.

Table 2. Screening of pyridine derivatives.

16% conv 67.5 : 42.5 er $s = 1.3$	50% conv 54.9 : 45.1 er $s = 1.4$	50% conv 56 : 44 er $s = 1.5$	38% conv 66.3 : 43.7 er $s = 1.4$	45% conv 70 : 30 er $s = 3.2$	40% conv 67.5 : 32.5 er $s = 2.5$	49% conv 66.5 : 33.5 er $s = 2.6$	
34% conv 75 : 25 er $s = 3.9$	35% conv 68 : 32 er $s = 2.6$	37% conv 72.5 : 27.5 er $s = 3.3$	41% conv 71 : 29 er $s = 3.2$	25% conv 60 : 40 er $s = 1.6$	14% conv 75 : 25 er $s = 3.3$	21% conv 74.5 : 25.5 er $s = 3.3$	
15% conv 68.5 : 31.5 er $s = 2.3$	9.4% conv 70 : 30 er $s = 2.4$	25% conv 72 : 28 er $s = 2.9$	21% conv 75 : 25 er $s = 3.5$	23% conv 74 : 26 er $s = 3.3$			

Conversion was determined by ¹H NMR analysis.

Er was determined by HPLC analysis.

$$s = (\ln[(1-\text{conv}(1+ee_{\text{ester}})])]/(\ln[(1-\text{conv}(1-ee_{\text{ester}})])$$

次に炭酸銀以外の炭酸塩の検討を行った(Table 3). 炭酸銀以外の炭酸塩ではエナンチオ選択性が劇的に低下した. これは Figure 1 に示すイオン対 **3** が生成せず無触媒反応が優先したためエナンチオ選択性が大幅に低下したと考えている.

Table 3. Screening of carbonates.

entry	carbonate	conv (%) ^a	ee of 5 (%ee) ^b	s^b
1	Li ₂ CO ₃	50	4.0	1.1
2	Na ₂ CO ₃	35	5.6	1.1
3	K ₂ CO ₃	48	13	1.5
4	CaCO ₃	43	3.3	1.1

^a Determined by ¹H NMR analysis.

^b Determined by HPLC analysis.

$$s = (\ln[(1-\text{conv}(1+ee_{\text{ester}})])]/(\ln[(1-\text{conv}(1-ee_{\text{ester}})])$$

次に試薬の当量について検討を行った(Table 4). まず, Figure 1 に示すイオン対 **3** を理論上の必要量である 0.50 当量発生させるために(S)-TRIP を 0.50 当量, 炭酸銀を 0.25 当量用いて実験を行ったところエナンチオ

選択性が 81.5 : 18.5 ($s = 5.1$)まで向上した (entry 1 vs entry 2). 次に entry 2 の条件から 2-フルオロピリジンを入れずに実験を行ったところ反応変換率に大きな変化はなかったがエナンチオ選択性は若干低下した (entry 3). 炭酸銀が無い条件ではエナンチオ選択性が劇的に低下した (entry 4). また, 2-フルオロピリジンと炭酸銀の両方を入れずに実験を行ったところエナンチオ選択性が劇的に低下した (entry 5). 以上の実験結果から (*S*)-TRIP と炭酸銀の両方が存在しなければ高いエナンチオ選択性が発現しないことが分かった. しかし, entry 3 の 2-フルオロピリジンのみ無い条件でも高いエナンチオ選択性が発現していることから Figure 1 のイオン対 3 と異なる活性種が系中で発生している可能性が示唆された.

Table 4. Screening of amount of reagents.

entry	X	2-fluoropyridine	Ag ₂ CO ₃	convn (%) ^a	er of 5 ^b	s ^b
1 ^c	0.25	○	○	18	76 : 24	3.6
2	0.50	○	○	20	81.5 : 18.5	5.1
3	0.50	—	○	23	74.5 : 25.5	3.3
4	0.50	○	—	29	52.7 : 47.3	1.1
5	0.50	—	—	26	52.2 : 47.8	1.1

^a Determined by ¹H NMR analysis.

^b Determined by HPLC analysis.

^c Ag₂CO₃ 0.50 equiv

$s = (\ln[(1-\text{convn}(1+ee_{\text{ester}})]) / (1-\text{convn}(1-ee_{\text{ester}}))])$

次にキラル Brønsted 酸の検討を行った (Table 5).

Table 5. Screening of chiral Brønsted acids.

solubility	6a	6b	6c	6d	6e	6f
20 % convn	12 % convn	35 % convn	23 % convn	35 % convn	17 % convn	28 % convn
81.5:18.5 er	80:20 er	54:46 er	55:45 er	50:50 er	54:46 er	53 : 47 er
s = 5.1	s = 4.2	s = 1.2	s = 1.2	s = 1.0	s = 1.2	s = 1.2

Conversion was determined by ¹H NMR analysis.
Er was determined by HPLC analysis.
 $s = (\ln[(1-\text{convn}(1+ee_{\text{ester}})]) / (1-\text{convn}(1-ee_{\text{ester}}))])$

6aを用いた際は(*S*)-TRIP同様高いエナンチオ選択性を示したが, 6b–6e はエナンチオ選択性が劇的に低下した. (*S*)-TRIP は溶解性が良く, 6aの溶解性は(*S*)-TRIPより悪いが溶媒に溶けていた. しかし6b–6eは溶解性が非常に悪かったため溶媒に溶けきらず無触媒反応が優先したためエナンチオ選択性が低下したと考えている. キラル Brønsted 酸の溶解性が良い方が高いエナンチオ選択性を発現することから(*S*)-TRIPよりさらに溶解性の高いキラル Brønsted 酸6fを合成し実験を行った. しかし, 6fを用いた場合は(*S*)-TRIPと比較してエナンチオ選択性が劇的に低下してしまっただ. この原因については現在分かっていな

い. また, 主骨格の異なる 6gでも検討を行ったが, こちらもエナンチオ選択性は低いという結果となった. これは6b–6eと同様溶解性が悪かったためだと考えている.

フェネチルアミンを基質としたアミンの速度論的光学分割において, 溶媒, ピリジン類縁体, 炭酸塩, 試薬の当量, キラル Brønsted 酸を検討した結果反応変換率 20%, エナンチオ比 81.5 : 18.5 ($s = 5.1$)で目的とするアシル化体 5を得た. アミンは自身の求核性の高さから無触媒反応を抑えるのが難しいが Figure 1 に示す新たなコンセプトでアミンの速度論的光学分割においてエナンチオ選択性が発現することを発見することができた. この反応系における現時点での s 値の最高値は 5.1 と決して高い数値ではないが今回の知見に加えさらに詳細な条件検討を行うことで s 値が向上すると考えている.

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 7 件)

Mandai, H., Yamada, H., Shimowaki, K., Mitsudo, K. & Suga, S. An efficient Pétasis boronic–Mannich reaction of chiral lactol derivatives prepared from d-arabascorbic acid. *Synthesis* **46**, 2672–2681 (2014). 査読有

DOI: 10.1055/s-0034-1378900

Mandai, H., Shimowaki, K., Mitsudo, K. & Suga, S. Remarkable enhancement of the rate of the intramolecular Morita–Baylis–Hillman reaction by the combination of a nucleophilic catalyst and 1,3-diphenyl-2-thiourea. *Asian J. Org. Chem* **3**, 437–441 (2014). 査読有

DOI: 10.1016/j.bmc.2014.07.047

Mandai, H., Omori, K., Yamamoto, D., Tsumura, T., Murota, K., Yamamoto, S., Mitsudo, K., Ibaragi, S., Sasaki, A., Maeda, H., Takashiba, S. & Suga, S. Synthetic (+)-terrein suppresses interleukin-6/soluble interleukin-6 receptor induced-secretion of vascular endothelial growth factor in human gingival fibroblasts. *Bioorg. Med. Chem.* **22**, 5338–5344 (2014). 査読有

DOI: 10.1002/ajoc.201402001

Mitsudo, K., Okada, T., Shimohara, S., Mandai, H. & Suga, S. Electro-reductive halogen-deuterium exchange and methylation of aryl halides in acetonitrile. *Electrochemistry* **81**, 362–364 (2013). 査読有

Mitsudo, K., Harada, J., Tanaka, Y., Mandai, H., Nishioka, C., Tanaka, H., Wakamiya, A., Murata, Y. & Suga, S. Synthesis of hexa(furan-2-yl)benzenes and their pi-extended derivatives. *J. Org. Chem.* **78**, 2763-2768 (2013). 査読有
DOI: 10.1021/jo302652r

Mitsudo, K., Fukunaga, S., Fujita, T., Mandai, H., Suga, S. & Tanaka, H. Recyclable palladium catalyst in PEG/CH₃CN biphasic system for electro-oxidative Wacker-type reaction. *Electrochemistry* **81**, 347-349 (2013). 査読有

Mandai, H., Irie, S., Akehi, M., Yuri, K., Yoden, M., Mitsudo, K. & Suga, S. Kinetic resolution of secondary alcohols by chiral DMAP derivatives prepared by the Ugi multicomponent reaction. *Heterocycles* **87**, 329-340 (2013). 査読有
DOI: 10.3987/COM-12-12624

[学会発表](計16件)

日本化学会第95春季年会 日本大学船橋キャンパス 2015.03.26-29

2E3-57 藤原卓真・野田克哲・萬代大樹・是永敏伸・菅誠治

「オキシインドール類の不斉 Steglich 転位反応(1): Ugi 反応によりワンポットで合成可能な不斉求核触媒」(口頭発表)

日本化学会第95春季年会 日本大学船橋キャンパス 2015.03.26-29

2E3-58 藤居一輝・萬代大樹・是永敏伸・菅誠治

「オキシインドール類の不斉 Steglich 転位反応(2): ピナフチル骨格を有する不斉求核触媒」(口頭発表)

JSPS Bilateral Joint Research Seminar, Interdisciplinary Seminar for Innovative Organic Chemistry, Institut de Science et d'Ingénierie Supramoléculaires (I.S.I.S.), The University of Strasbourg, 2014.12.1-3
Hiroki Mandai*

“Development of Chiral Nucleophilic Catalysts” (oral presentation)

JSPS Bilateral Joint Research Seminar, Interdisciplinary Seminar for Innovative Organic Chemistry, Institut de Science et d'Ingénierie Supramoléculaires (I.S.I.S.), The University of Strasbourg, 2014.12.1-3

P2 (^aOkayama university, ^bIwate University)
Kazuki Fujii,^a Hiroki Mandai*^a

Toshinobu Korenaga,^b Seiji Suga*^a
“Enantioselective Steglich Rearrangement of Oxindole by a Chiral DMAP Derivatives: Hydrogen Bonding Strongly Affects Activity and Selectivity” (poster)

JSPS Bilateral Joint Research Seminar, Interdisciplinary Seminar for Innovative Organic Chemistry, Institut de Science et d'Ingénierie Supramoléculaires (I.S.I.S.), The University of Strasbourg, 2014.12.1-3

P4 Kengo Goto, Hiroki Mandai*, Seiji Suga*

“Kinetic Resolution of Amines by the Asymmetric Counteranion-Directed Catalysis” (poster)

Advanced Molecular Transformations by Organocatalysts 2nd International Conference & 7th Symposium on Organocatalysis, Ito Hall (The University of Tokyo), 2014.11.21-22

PS13 Hiroki Mandai*, Kazuki Fujii, Toshinobu Korenaga, Seiji Suga*

“Enantioselective Steglich Rearrangement of Oxindole Derivatives using New High-performance Chiral Nucleophilic Catalysts” (poster)

第44回複素環化学討論会 札幌市民ホール 2014.09.10-12

20-05 (¹岡山大院自然・²岩手大工)
藤居一輝¹・萬代大樹¹・是永敏伸²・菅誠治¹

「高機能不斉求核触媒を用いたオキシインドール類の不斉 Steglich 転位反応」(口頭発表)

若手化学者のための化学道場 下電ホテル 2014.08.29-30

P23 下脇圭太・萬代大樹・菅誠治
「求核触媒と共触媒の相乗効果を利用する分子内 Morita-Baylis-Hillman 反応の高速化」(ポスター)

「有機分子触媒による未来型分子変換」第4回公開シンポジウム(分子活性化 – 有機分子触媒合同シンポジウム) 北海道大学 2014.06.20-21

下脇圭太・萬代大樹・菅誠治
「求核触媒と共触媒の相乗効果を利用する分子内 Morita-Baylis-Hillman 反応の高速化」(ポスター)

「有機分子触媒による未来型分子変換」第4回公開シンポジウム(分子活性化 –

有機分子触媒合同シンポジウム) 北海道大学 2014.06.20-21

藤原卓真・野田克哲・萬代大樹・菅 誠治

「Ugi 反応によりワンポットで合成可能な不斉求核触媒を用いたオキシインドール類の不斉 Steglich 反応」(ポスター)

日本化学会第 94 春季年会 名古屋大学 東山キャンパス 2014.03.27-30

3B6-05 下脇圭太・明日 卓・萬代大樹・菅 誠治

「求核触媒と共触媒の相乗効果を利用する分子内 Morita-Baylis-Hillman 反応の高速化」(口頭発表)

日本化学会第 94 春季年会 名古屋大学 東山キャンパス 2014.03.27-30

1B7-40 萬代恭子・花田弥奈恵・光藤耕一・萬代大樹・橋本英樹・高田潤・菅誠治

「バイオジナス酸化鉄を用いた酸素分子による Baeyer-Villiger 反応」(口頭)

第 43 回複素環化学討論会 長良川国際会議場 2013.10.17-19

3O-16 (¹岡山大院自然・²岩手大工) 萬代大樹¹・由利 和信¹・明日 卓¹・藤原卓真¹・是永 敏伸²・菅 誠治¹

「軸不斉を有するキラルな DMAP 誘導体の創製および不斉 Steglich 反応への適用」(口頭)

第 30 回有機合成化学セミナー せとうち児島ホテル 2013.9.17-19

萬代大樹・津村登紀・山本大介・大森一弘・高柴正吾・菅誠治

「血管新生阻害剤(+)-terrein の効率的合成とヒト歯肉線維芽細胞における IL-6/sIL-6R 誘導性血管内皮増殖因子(VEGF)の阻害効果の検討」(ポスター)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：

権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
<http://achem.okayama-u.ac.jp/reacteng/lang/jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者
萬代 大樹 (MANDAI, Hiroki)
岡山大学・大学院自然科学研究科・助教
研究者番号：60534427

(2) 研究分担者
()

研究者番号：

(3) 連携研究者
()

研究者番号：