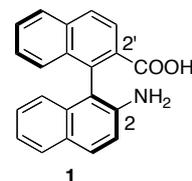


Pd 触媒ドミノ型ビアリールカップリング反応による
軸性不斉アミノ酸の合成と応用

京大化研¹、静岡県大薬²、徳島文理大香川薬³ ○古田 巧¹、山本純也¹、北村祐樹²、
橋本理乃²、枡飛雄真³、東屋 功³、菅 敏幸²、川端猛夫¹

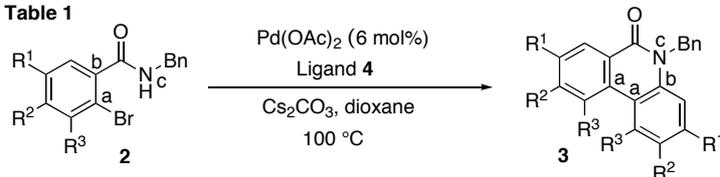
アミノ酸は医薬品の合成原料として、有機触媒や遷移金属触媒の配位子として、さらには特異な立体構造を持つ機能性分子のビルディングブロックとして有用な不斉源である。そのため、天然型アミノ酸には見られない構造的な特徴を持つ非天然型アミノ酸の創製、および応用に興味を持たれる。これまで中心性不斉を持つ非天然型アミノ酸は数多く報告されているが、有効な不斉場として定評がある軸性不斉を持つ非天然型アミノ酸の報告は少ない。特にビナフチル骨格の 2,2' 位にアミノ基とカルボキシル基を持つ軸性不斉アミノ酸 **1** は、構造的に単純ではあるがこれまで知られていない。そこで我々は、化合物 **1** の合成法を確立しその性質を明らかにすべく、独自に開発した Pd 触媒ドミノ型ビアリールカップリング反応を利用し検討を行った。今回、**1** の合成を達成し、その誘導体の合成についても検討を加えたので報告する。¹⁾



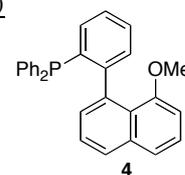
1. Pd 触媒ドミノ型ビアリールカップリング反応

鍵反応として用いた Pd 触媒ドミノ型反応²⁾を Table 1 に示す。本反応はホスフィンリガンド **4** 存在下、2-ブロモベンズアミド誘導体 **2** のホモカップリングが、炭素 (a-a) 間での C-C 結合生成と、脱アミド化を伴う炭素 b と窒素 c 間での C-N 結合の連続的な生成により進行し、一挙にフェナントリジノン **3** を与える。

Table 1



entry	substrate	product	yield (%)
1	2a : R ¹ = R ³ = H, R ² = F	3a	45
2	2b : R ¹ = Cl, R ² = R ³ = H	3b	37
3	2c : R ¹ = R ² = R ³ = H	3c	77
4 ^a	2c : R ¹ = R ² = R ³ = H	3c	49
5	2d : R ¹ = R ² = H, R ³ = Me	3d	81
6	2e : R ¹ = R ² = OMe, R ³ = H	3e	92



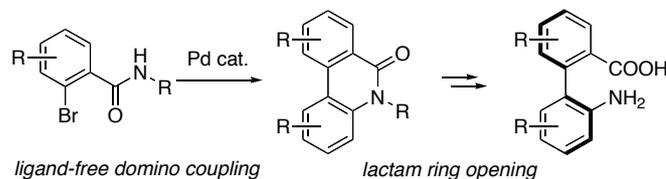
^a The reaction was conducted without addition of ligand 4.

本反応の反応性は基質芳香環の電子的環境に支配される特徴を持つ。すなわち、Table 1 に示すように、電子不足な芳香環を持つ基質 **2a**, **2b** (entries 1 and 2) で収率は低下するが、電子豊富な芳香環を持つ基質 **2d**, **2e** では収率良く生成物を与える (entries 5 and 6)。また、臭素基のオルト位に置換基を持つ立体的に込み合った基質 **2d** でも反応が進行する (entry 5)。さらに、リガンド **4** 非存在下でもある程度反応が進行することも明らかにした (entry 4)。

2. 軸性不斉アミノ酸への誘導

本反応で得られる **3** のラクタム環を開環すれば、**1** のような軸性不斉アミノ酸へ誘導できると期待した (Scheme 2)。そこで大量合成も視野に入れ、Table 1, entry 4 の知見を手がかりにホスフィンリガンドフリーでの本ドミノ型反応を精査すると共に、軸性不斉アミノ酸への誘導を行った。まず、1-ブロモ-2-ナフトアミド誘導体 **5** を用いるドミノ型反応が、ホスフィンリガンドフリー条件においても速やかに進行し、良好な収率でカップリング成績体 **6** を与えることを明らかにした (Table 2)。本反応は種々のアミド置換基を有する基質においても適用可能で、アリール基や置換基を持たない基質 **5d**, **5e** では収率が低下するものの (entries 5 and 6)、ベンジル基やアルキル基を持つ基質では収率よく対応する生成物 **6a-6c** を与えた (entries 1-4)。触媒の Pd₂(dba)₃ も 0.5 mol% まで減量することができ (entry 3)、スケールアップも容易である。Figure 1 に PMP (*p*-MeOC₆H₄-) 基を持つ環化体 **6d** の X 線結晶構造解析の結果を示す。縮環した芳香環はヘリセン様に捻れ (a,b-c,d の二面角: 31°)、これらの環化体はアミド基で官能基化さ

Scheme 2



れた新規なヘリセン類 (アミドアザ[5]ヘリセン) として興味を持たれる。

アミノ酸への誘導は PMB (*p*-MeOC₆H₄CH₂-) 基で保護された **6b** を用いて行った (Scheme 3)。まず **6b** の PMB 基の脱保護、Boc 化を行い、*N*-Boc 体 **7** を得た。さらに、NaH 存在下、(*S*)-フェニルエタノールを反応させることで、ラクタム環の開環を伴うエス

Table 2

entry	substrate	R	product	yield (%)
1	5a	Bn	6a	98
2	5b	PMB	6b	100
3 ^a	5b	PMB	6b	96
4	5c	<i>n</i> -Bu	6c	91
5	5d	PMP	6d	51
6	5e	H	6e	38

^a The reaction was conducted in the presence of 0.5 mol% of Pd₂(dba)₃.

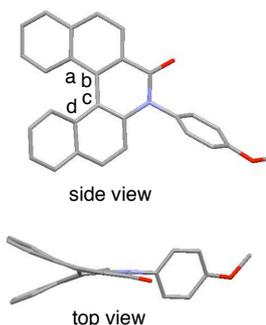
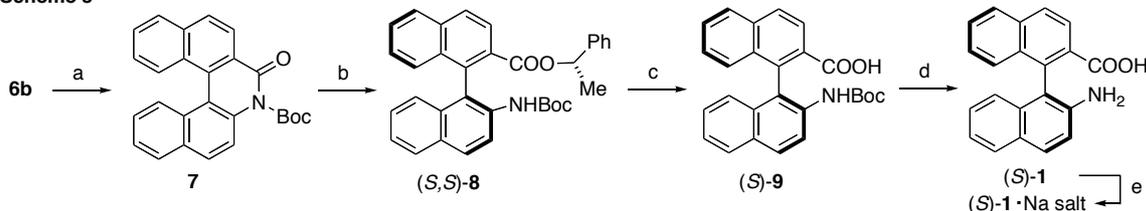


Figure 1. Stereostructure of **6d**.

テル化を行いフェニルエチルエステル **8** を得た。この **8** について再結晶によるジアステレオマーの分離を行い、(*S,S*)-**8** を光学的に純粋に得た。次いでベンジルエステル部を脱保護し、Boc アミノ酸 (*S*)-**9** に導いた。最後に Boc 基を除去することでアミノ酸 (*S*)-**1** に導くことが出来た。**1** は室温で徐々に閉環しラクタム **6e** となる不安定な化合物であったが、ナトリウム塩とすれば長期間保存が可能である。

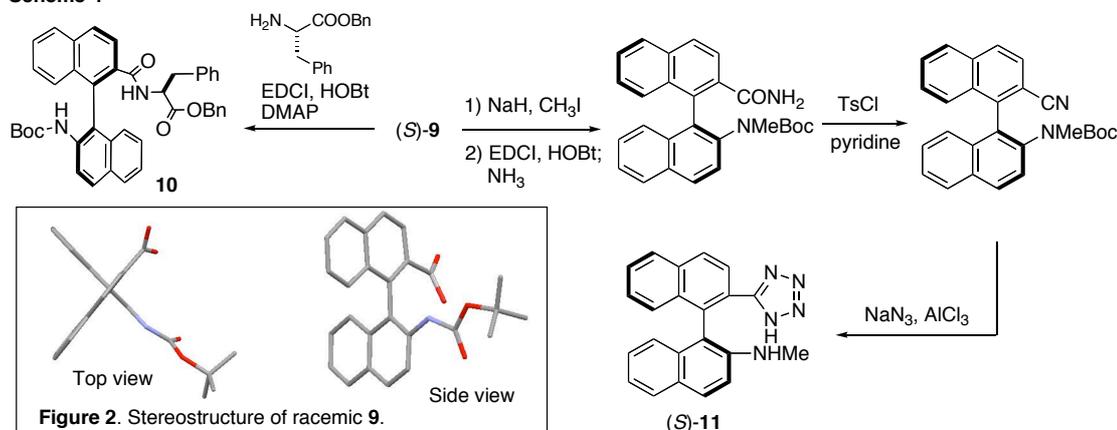
Scheme 3



Reagents and conditions: (a) i) TFA, rt, ii) *n*-BuLi, THF, -78 °C, then Boc₂O, -78 °C to 0 °C; (b) NaH, (*S*)-phenylethanol, THF, -78 °C to rt; recrystallization from hexane-EtOH; (c) H₂, Pd(OH)₂, MeOH, rt; (d) TFA, CH₂Cl₂; (e) NaOH

ラセミ体の Boc アミノ酸 **9** の X 線結晶構造解析から、アミノ基とカルボキシル基は不斉軸まわりにほぼ直交して配置することを明らかにした (Figure 2)。Boc アミノ酸 (*S*)-**9** は、さらなるアミノ酸との縮合が可能で **10** を与えることから (Scheme 4)、ペプチドミメティクスにおいてユニークなターン構造を与えるキラルビルディングブロックとして期待できる。また (*S*)-**9** のカルボキシル基をテトラゾール基に変換でき、(*S*)-**11** が合成できる (Scheme 4)。この (*S*)-**11** は安定な (*S*)-**1** の等価体であり、現在有機触媒としての応用を検討している。

Scheme 4



【References】 1) Furuta, T.; Yamamoto, J.; Kitamura, Y.; Hashimoto, A.; Masu, H.; Azumaya, I.; Kan, T.; Kawabata, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7010-7013. 2) Furuta, T.; Kitamura, Y.; Hashimoto, A.; Fujii, S.; Tanaka, K.; Kan, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 183-186.