

# Electrochemical Induced Modification of Protected Cyclic Amines

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻 Libendi Samuel Shikuku

## [目的]

電極酸化を用いた化学変換は、環状アミンの多様な修飾を可能とする強力な合成手法である。電気化学的合成は、通電による電子伝達によって直接的に酸化還元を引き起こすことができるために余分な試薬を必要とせず、環境調和および原子効率に優れた手法である。また、環状アミンは多くの医薬品の中核をなす構造のひとつとして極めて重要であり、その効率的合成法を確立する意義は高い。

今回、電気化学的手法を用いた環状アミンの位置選択的および立体選択的官能基導入法の開発を検討した。具体的には、電極酸化による基質活性化を鍵とする環状アミンの選択的メトキシ化、シアノ化、ヒドロキシ化の確立を目指し研究に着手した。

## [結果と考察]

### 1. 環状アミンの選択的メトキシ化

環状アミンの置換された $\alpha$ 位を選択的にメトキシ化するために、さまざまな保護基(CO<sub>2</sub>Me, CHO, Boc, CN etc)の探索を行った(表1)。その結果、窒素原子をシアノ基によって保護することで目的とする選択性が実現可能であることを見出した。反応温度や電極を含む条件検討を種々行ったところ、下記の式1に示す最適条件を見出した。

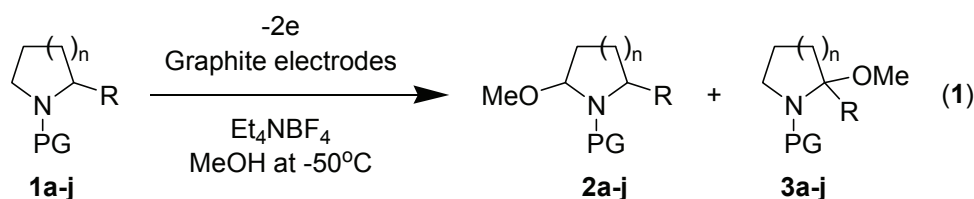
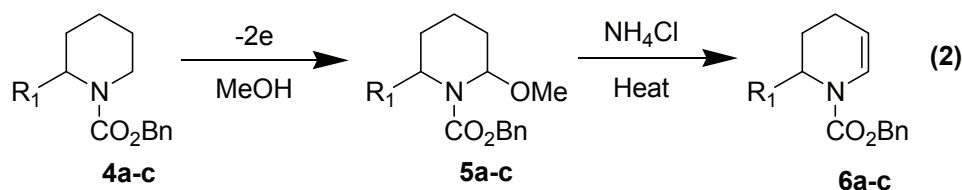


Table 1. Electrochemical methoxylation of various 2-substituted amines

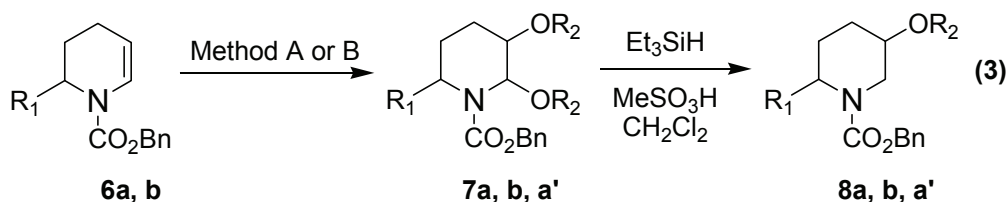
Entry	Temp(°C)	R	substrate	n	PG	Ratio of product		yield(%) of 2+3
						2a-J	3a-J	
1	rt	Me	1a	1	CO <sub>2</sub> Me	2a 100	3a 0	78
2	"	"	1b	2	CO <sub>2</sub> Me	2b 100	3b 0	78
3	"	"	1c	2	CHO	2c 100	3c 0	98
4	"	"	1d	2	CONH <sub>2</sub>	2d 100	3d 0	92
5	"	"	1e	2	CN	2e 13	3e 87	93
6	"	"	1f	1	"	2f 13	3f 87	98
7	-50	Et	1g	1	"	2g 13	3g 87	99
8	"	Allyl	1h	1	"	2h 18	3h 82	73
9	"	nPr	1i	2	"	2i 3	3i 97	97
10	"	Ph	1j	2	"	2j 0	3j 100	98

## 2. 環状アミンのβ位選択的ヒドロキシ化

ピペリジンのβ位への立体選択的ヒドロキシ基導入法確立を目的として、ピペリジン誘導体 **4** から 1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン **6** を合成した (式2)。



上記の方法で得た **6a** と **6b** を用いて、酢酸を溶媒として酢酸カリウム存在下において電極酸化を行った。その後に  $\text{Et}_3\text{SiH}$  によって還元することでβ位にアセトキシ基が導入された **8a** および **8b** を得た (式3)。このとき、主生成物の立体化学はトランスであった。その一方で、**6a** を水-アセトン(9/1)を反応溶媒としてヨウ化ナトリウム存在下にて電気化学的酸化を行うとヒドロキシ化された **8a'** が高収率で得られた。この反応条件下では高いシス選択性を示した (表2)。



Method A ( $\text{R}_2 = \text{Ac}$ ): AcOK, AcOH, Pt electrodes, -2e.

Method B ( $\text{R}_2 = \text{H}$ ): NaI (0.1 eq),  $\text{H}_2\text{O}$ -Acetone (1:9), Pt electrodes, -2e.

Table 2. Hydroxylation of piperidines at 3<sup>rd</sup> position

Entry	Method	substrate	Product	Yield(%)	cis/trans
1	A	<b>6a</b> $\text{R}_1 = \text{Me}$	<b>8a</b>	63	24/76
2	A	<b>6b</b> $\text{R}_1 = \text{CO}_2\text{Me}$	<b>8b</b>	58	>1/99
3	B	<b>6a</b>	<b>8a'</b>	86	95/5

## 3. 環状アミンのα位選択的シアノ化

電気化学的シアノ化反応では、TMSCN 存在下通電することで良好な収率で目的化合物を得た (式4)。シアノ基を窒素原子の保護基として用いた場合、置換された側のα位が選択的にシアノ化された。シアノ基以外の保護基を用いて置換基を有するピペリジンを基質とした場合、シス選択的に目的化合物を与えた (表3)。

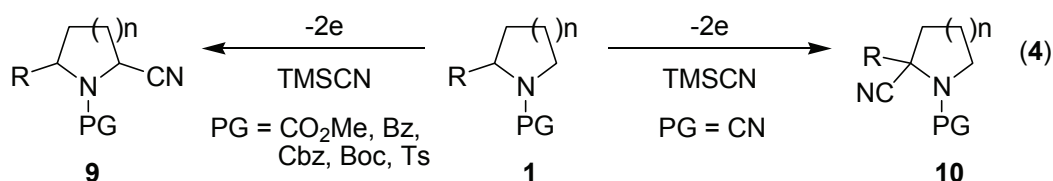
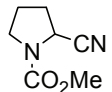
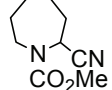
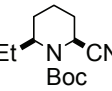
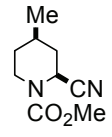
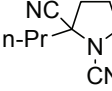


Table 3. Electrochemical cyanation of various cyclic amines

Entry	substrate	product	yield (%)	<i>trans/cis</i>	
1	<b>1a</b>		<b>9a</b>	81	-
2	<b>1b</b>		<b>9b</b>	95	-
3	<b>1c</b>		<b>9c</b>	89	0/100
4	<b>1d</b>		<b>9d</b>	98	0/100
5	<b>1e</b>		<b>10</b>	74	13/87 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ratio of 1,2-substituted product and 1,1-substituted product.

以上、本研究では、保護基を使い分けることによって環状アミンの $\alpha$ 位に選択的にメトキシ基およびシアノ基を導入することに成功した。また、ピペリジン環の $\beta$ 位を選択的にヒドロキシ化することを可能とした。環境負荷が小さく原子効率に優れる本手法は、医薬品をはじめとする有用生理活性物質の効率的合成法として有機合成化学はもちろんのこと生命科学等にも貢献するものである。

[基礎となった学術論文]

1. Libendi, S. S., Ogino, T., Onomura, O., Matsumura, Y., *J. Electrochem. Soc.* **154**, E31-E35 (2007)
2. Libendi, S. S., Demizu, Y., Matsumura, Y., Onomura, O., *Tetrahedron*, **64**, 3935-3942 (2008)
3. Libendi, S. S., Demizu, Y., Matsumura, Y., Onomura, O., *Heterocycles*, **77**, 311-321 (2009)
4. Libendi, S. S., Demizu, Y., Onomura, O., *Org. Biomol. Chem.*, **7**, 351-356 (2009)