

Novel Anodic Methods for Selective Substitution and Desubstitution of *N*-Acyl Cyclic Amines and their Synthetic Applications

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻
医薬品合成化学研究室 Kirira Peter Gakio

緒言

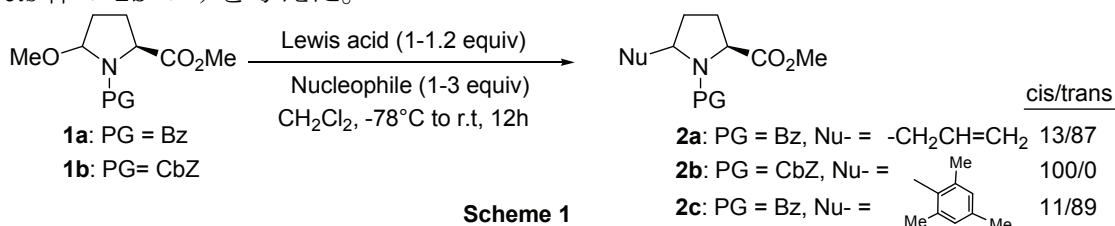
陽極酸化を用いる環状アミノ酸の官能基化は環状アミン構造を有する天然物や二環性ペプチドミメティックス構築において非常に有用な手法の一つである。これまでに陽極酸化を用いる環状アミノ酸の脱炭酸反応¹⁾、プロリノールの炭素間結合開裂反応²⁾及びそれらを鍵反応とする光学活性環状アミン類の立体選択的合成が報告されている³⁻⁴⁾。

本研究では、*N*-アシル環状アミノ酸 α 位において選択的に置換・脱置換を行うことができる強力な手法、すなわち保護基を使い分けることによるジアステレオ選択性の制御法、並びに陽極脱アリル化及び脱ベンジル化法を開発した。さらに、本反応を用いてトリクロロシランの新規有機活性化剤や光学活性 4 級環状アミノ酸の簡便な不斉合成を達成した。

[結果および考察]

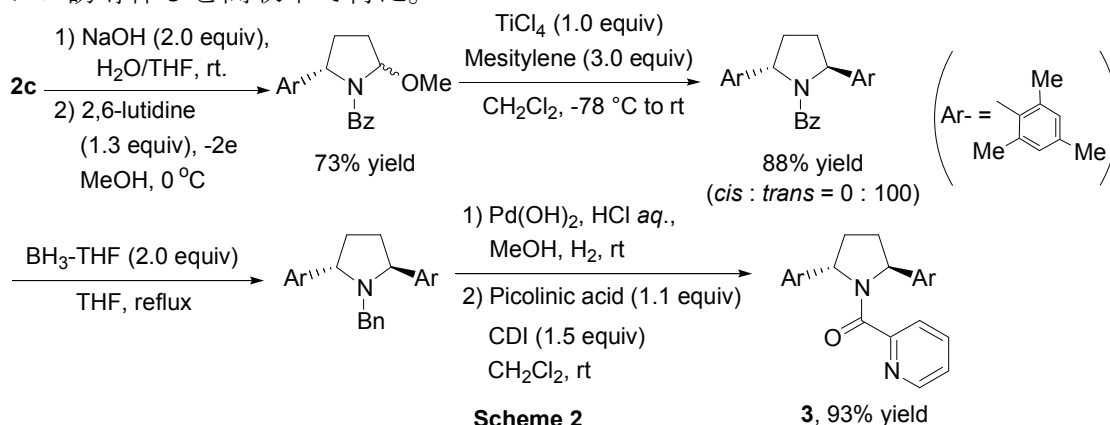
第 1 章 Diastereoselective arylation of L-proline derivatives at the 5-position and preparation of optically active C_2 -symmetrical pyrrolidine derivative

まず初めに、ルイス酸存在下、5-メトキシ-L-プロリン誘導体 **1** への求核剤導入を検討した (Scheme 1)。その結果、プロリン **1** の窒素保護基を区別することで対応する生成物 **2** のジアステレオマー混合比を逆転できることを見出した。例えば、ベンゾイル保護したプロリン誘導体 **1a** のアリル化反応においては、生成物 **2a** を *trans* 選択的 (*cis/trans* 比 13 : 87) に与え、Cbz 保護したプロリン **1b** では *cis* 体の **2b** のみを与えた。

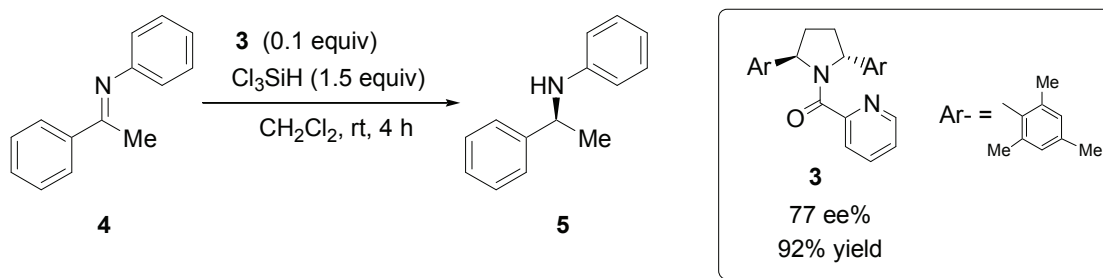


これらの結果をもとに、続いて光学活性 C_2 対称ピロリジン誘導体の合成検討を行った。まず、**2c** をアルカリ加水分解後、クロロホルム-ヘキサン混合溶媒を用いた再結晶により光学的純粋な *cis* 体のカルボン酸を単一の異性体として得た。次に、陽極脱炭酸メトキシ化、続く四塩化チタン存在下でのメシチル化を行った。その後、ベンゾイル基を還元しベンジル保護体を得たのち、ベンジル基の

脱保護を行い、最終的にピコリノイル保護された光学的に純粋な C_2 対称ピロリジン誘導体 **3** を高収率で得た。



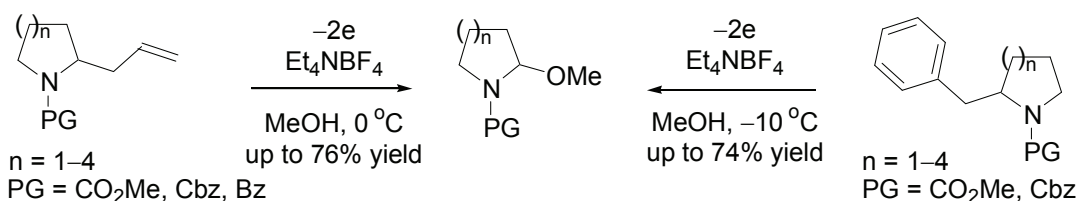
得られた化合物 **3** を用いて芳香族イミン **4** の触媒的不斉還元を行ったところ、92%収率、77% ee で目的化合物 **5** を与えた (Scheme 3)。これにより、化合物 **3** がトリクロロシランを用いるイミンの不斉還元の良い活性化剤であることが明らかとなった。



第 2 章 Electrochemical Deallylation of α -Allyl Cyclic Amines and Synthesis of Optically Active Quaternary Cyclic Amino Acids

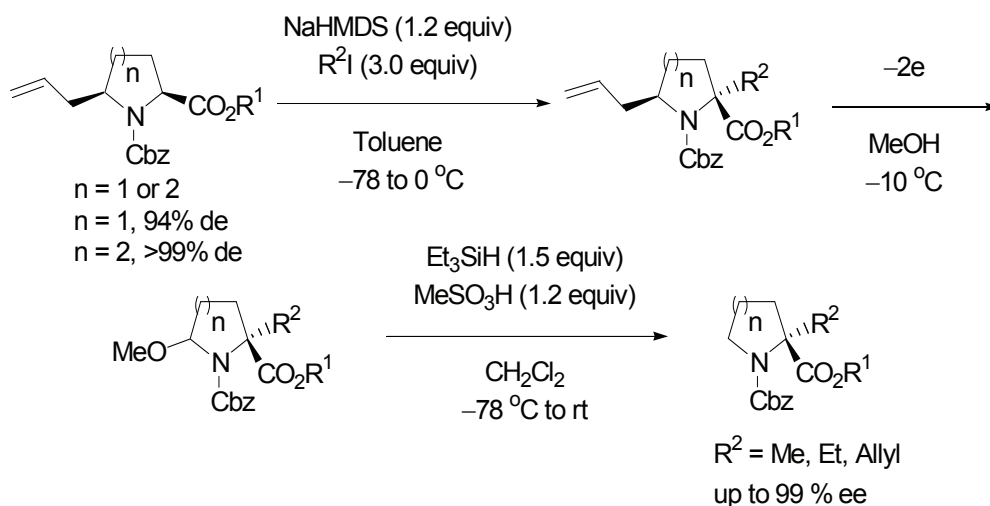
当研究室では陽極酸化による N -アシルオキサゾリン-4-カルボン酸の脱炭酸により N,O -アセタールが得られ、また N -*o*-フェニルベンゾイル-(S)-プロリノールの炭素-炭素結合開裂反応により α -メトキシ体を与えることを報告している¹⁻²⁾。これらはカルボキシラジカルからの CO_2 の脱離しやすさ、オキソニウムイオンの安定性がそれぞれ駆動力になって反応が進行している。

一方、アリルカチオンやベンジルカチオンも安定であるため、 α -アリル及び α -ベンジル- N -アシル環状アミンでも同様の切断反応が起こることを期待し、検討を行った。支持塩としてテトラエチルアンモニウムテトラフルオロボレートを用い、陽極にグラフアイト、陰極に白金を用いて通電することにより環状アミンの脱アリル及び脱ベンジル化が進行し、目的の α -メトキシ体をそれぞれ良好な収率で得ることができた (Scheme 4)。



Scheme 4

最後に、光学活性な環状4級- α -アミノ酸合成への応用を行った (Scheme 5)。N-アシル環状アミンの α 位アリル基の影響により、高いジアステレオ選択性で α 位にアルキル基を導入することができた。陽極酸化によりアリル基を除去し、目的の α -アルキルプロリン及び α -アルキルピペコリン酸エステルを高い光学純度で得た。



Scheme 5

[参考文献]

1) Wanyoike, G. N.; Onomura, O.; Maki, T.; Matsumura, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1875-1877. 2) Wanyoike, G. N.; Matsumura, Y.; Onomura, O. *Heterocycles* **2009**, *79*, 339-345. 3) Matsumura, Y.; Kinoshita, T.; Yanagihara, Y.; Kanemoto, N.; Watanabe, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8395-8398. 4) Moeller, K. D. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9527-9554.

[基礎となった学術論文]

第1章 Onomura, O.; Kirira, P. G.; Tanaka, T.; Tsukada, S.; Matsumura, Y.; Demizu, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7498-7503.

第2章 Kirira, P. G.; Kuriyama, M.; Onomura, O. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3970-3982.