

博 士 論 文

プロセス化学を志向したテーラーメイドアミノ酸の実践的合成法の開発

Process Chemistry-Oriented Development of Practical Methodologies  
for Tailor-Made Amino Acids

2020 年

竹 田 陵 祐



## 目次

### 目次

第1章 緒言.....	1
第2章 光学活性フェニルエチルアミン由来 NH 型リガンドの設計と合成、 およびその $\alpha$ -アミノ酸光学分割手法への応用 .....	8
第3章 二次的不斉転換(SOAT)とその $\alpha$ -アミノ酸の実用的合成への応用.....	18
第4章 フェニルアラニン型テラーメイド $\alpha$ -アミノ酸合成のための タンデムアルキル化 - 二次的不斉転換手法 .....	26
第5章 リマンタジンの光学分割.....	35
第6章 光学活性グリシン Ni(II)錯体のジアステレオ選択的ビスアルキル化による ビス- $\alpha, \alpha'$ -アミノ酸類の合成.....	46
第7章 ( <i>R</i> )- <i>N</i> -ベンジルプロリン由来のグリシンシッフ塩基 Ni(II)錯体を用いる連続的 $S_N2$ - $S_N2'$ ジアアルキル化反応による(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸の不斉合成 .....	54
第8章 新規にデザインした軸不斉グリシンシッフ塩基 Ni (II) 錯体のアルキル化/環化による (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸の先進的不斉合成 .....	63
第9章 総括.....	74
第10章 実験項.....	76
投稿論文リスト .....	113
特許リスト.....	115
学会発表リスト .....	116
謝辞 .....	117

### 第1章 緒言

アミノ酸は基本的な「生命のビルディングブロック」のひとつであり、創薬科学の初期段階から現在に至るまで重要な役割を果たしてきた。また現在、自然界の様々な資源から多くの新しい構造を有するアミノ酸が単離されており、それらに対してこれまで“非天然アミノ酸”や“非タンパク性アミノ酸”という用語が文献上多く使われてきたが、分野ごとに使われ方が異なり混乱を招いている。それ故、目的に応じて合理的にデザインし、合成されたという意味で“テラーメイドアミノ酸”という用語が提唱されている<sup>1</sup>。3次元構造も考慮して特別に設計されたテラーメイドアミノ酸は、現在の医薬品化学において必要不可欠な構成要素であり、新規な医薬品や医療用製剤の創出においてその重要性はますます高まっている。さらに、ペプチドおよびペプチド模倣薬が将来性のある医薬品候補であるという認識も深まり、現代の製薬産業でテラーメイドアミノ酸の役割はさらに拡大している<sup>2</sup>。

アミノ酸の生産方法は、微生物を利用する方法(発酵法、酵素法)、タンパク質の加水分解・抽出、化学合成法に大別される。

発酵法は、糖とアンモニアのような安価な原料から直接 L-アミノ酸を生産し得るという大きな利点があり、グルタミン酸発酵の発見以来、数多くのアミノ酸の工業的生産方法として開発されてきた。

酵素法は、使用する基質が糖に比べ高価であるが、合成技術の進歩による原料となる基質の安価な供給と相まって、発酵法では生産が困難、あるいは生産性が低いアミノ酸を中心に研究・開発が盛んである。発酵法がエネルギー獲得を中心とする微生物の生命活動との共役の上に成立しているのに対し、酵素法では酵素を微生物の生命活動と切り離して一般の化学触媒と同様に取り扱うことができるため、微生物の生育が不可能な条件下でも酵素が失活しない範囲であれば反応環境を自由に選択でき、一般的に高い反応収率と蓄積が得られる。また酵素の基質特異性に応じて類縁のアミノ酸生産が可能であり、D-アミノ酸のような非天然型アミノ酸の生産も可能である。

抽出法は、目的のアミノ酸を多く含むタンパク質を加水分解し、この加水分解物から目的アミノ酸を分離する方法である。古くから用いられている方法で、グルタミン酸も当初は小麦グルテン等のタンパク質を塩酸で加水分解し、この加水分解物から分離・精製する方法で工業生産されていた。しかしながら、副生アミノ酸、収率等の観点から、より効率的な発酵法へと置き換わっていった。現在この方法で生産されている L-アミノ酸は一部に留まっている。

化学合成法は、有機化学的にアミノ酸を合成する方法で、ストレッカー法・ブヒャラー法を始め、多くのアミノ酸についてその製法が確立されている。効率的な方法であるが、一般的にラセミ体(DL-体)として得られるため、目的の光学活性体を得るためには光学分割工程が必須となる。このため、工業的観点からは、DL-体として利用価値のあるメチオニン生産には有利な方法であるが、L-アミノ酸生産への適用は少ない。

テラーメイドアミノ酸の合成法として、キラルなグリシンテンプレートを用いる方法が多く開発されており、医薬品開発に使われてきた。Schoellkopf 法は L-バリンをキラル源とする方法だが、グリシン等価体の大量合成が困難である。Seebach 法はアルキル化の際に LDA および超低温条件、分解の際にも

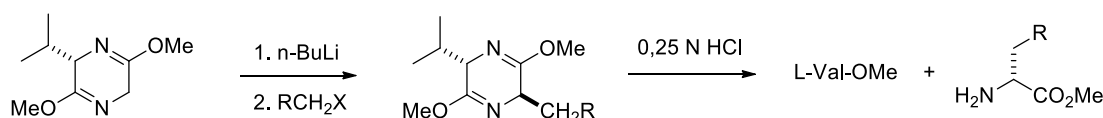
<sup>1</sup> V.A. Soloshonok, C. Cai, V. J. Hruby, L. Van Meervelt, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 12045–12058.

<sup>2</sup> (a) M. A. T. Blaskovich, *J. Med. Chem.*, **2016**, 59, 10807–10836. (b) J. Han, T. T. Romoff, H. Moriwaki, H. Konno, V. A. Soloshonok, *ACS Omega*, **2019**, 4, 18942–18947.

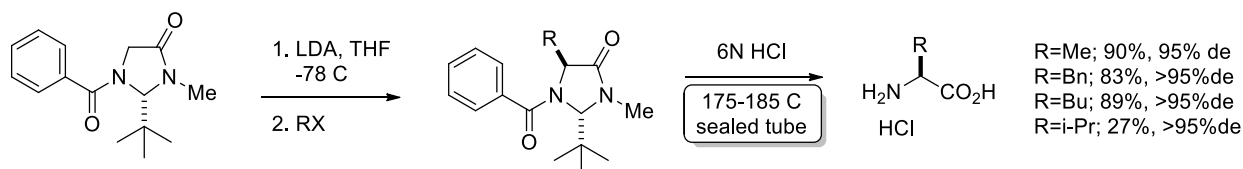
## 第1章 緒言

オートクレーブでの高温反応が必要と実用性に欠ける面がある。Williams 法は汎用性が高いが、高価なキラル源を用いておりその再使用も困難という欠点がある。

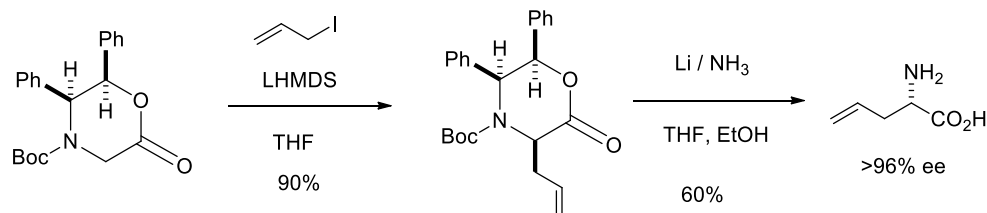
### Schoellkopf Methods



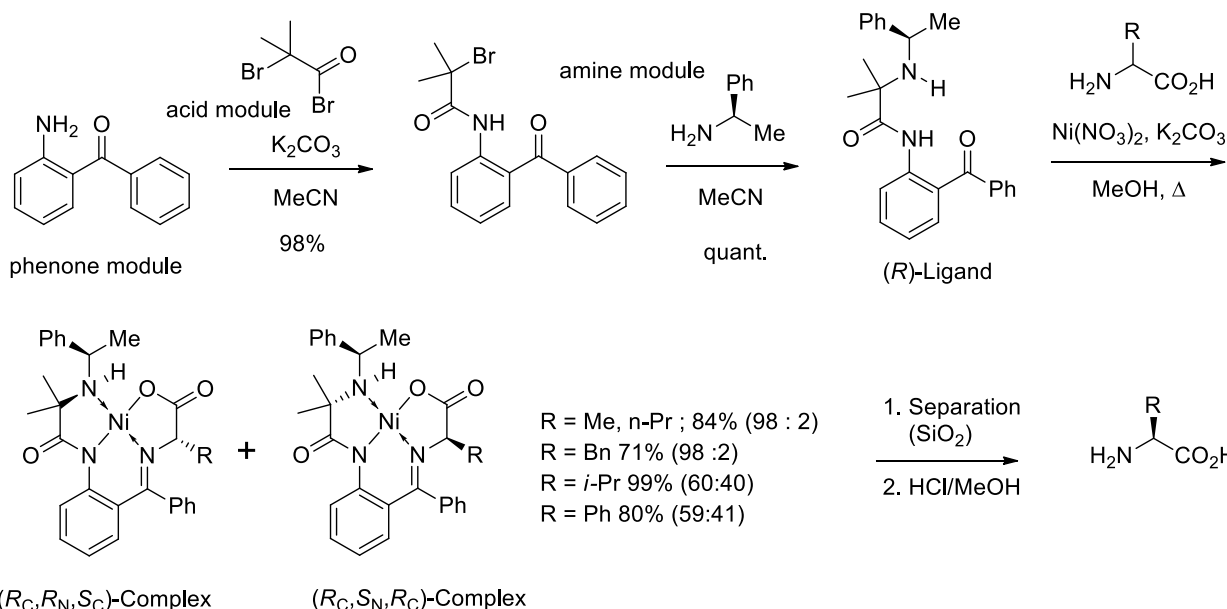
### Seebach Methods



### Williams Methods



このような状況で、著者らは純粋に化学的手法によるテラーメイドアミノ酸の合成法を確立することを目的として研究を続けてきた。その中で特に Vadim. A. Soloshonok 教授によって報告されている、アミノ酸と光学活性リガンドを有するシッフ塩基 Ni(II)錯体の形成を基本とするアミノ酸の動的速度論的分割の手法に注目した<sup>3</sup>。

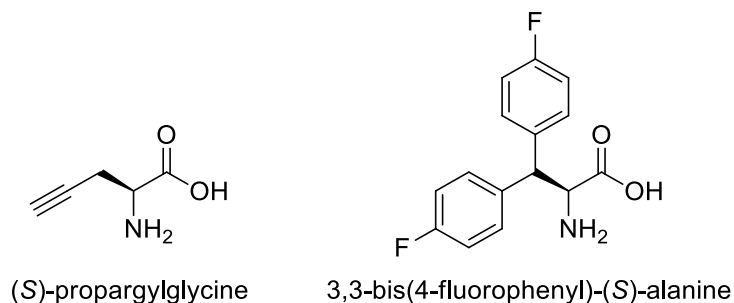


本手法は超低温反応装置やオートクレーブなどの特殊設備を必要とせず、一般的な研究機器・製造設備での反応が可能であり、プロセス化学を志向したスケールアップ合成法開発の有力な方法であると考えられる。さらに本手法はアミノ酸の立体反転反応や不斉付加反応などに幅広く用いることができ、より

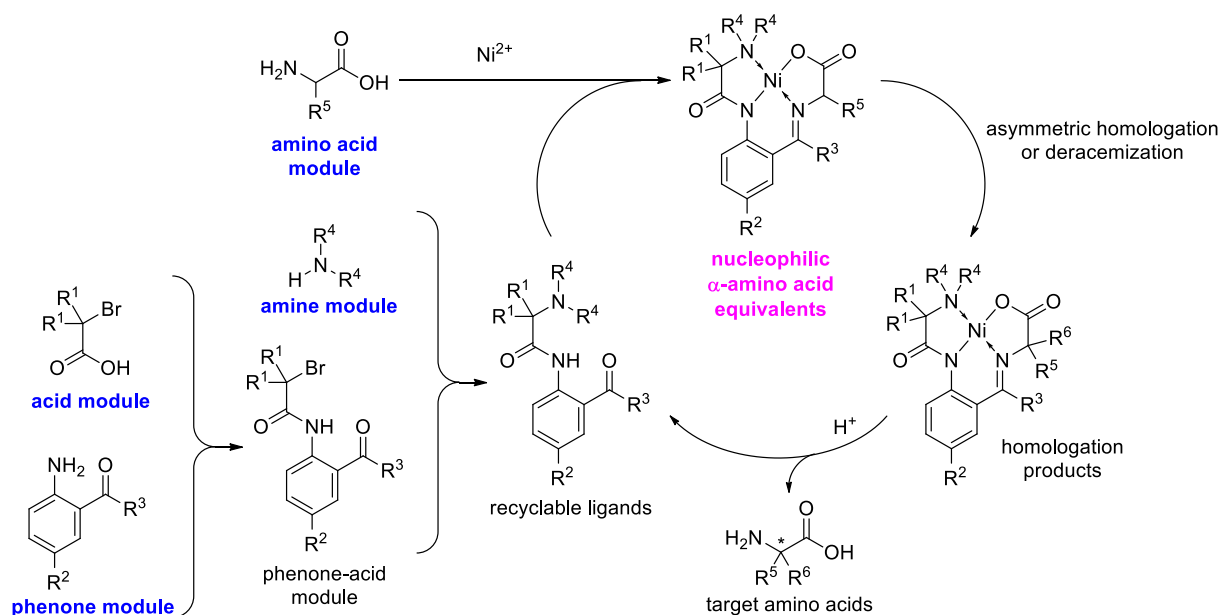
<sup>3</sup> V. A. Soloshonok, T. K. Ellis, H. Ueki, T. Ono, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 7208–7209.

## 第1章 緒言

複雑な構造を持つアミノ酸への適用も可能である。実例として、DPP-4 阻害薬であるオマリグリプチンの原料アミノ酸である (*S*)-プロパルギルグリシンのプロセス合成に適用した報告<sup>4</sup>や、同じく DPP-4 阻害薬の開発候補デナグリプチンの重要中間体であるジフェニルアラニン類縁体の合成に用いた例<sup>5</sup>などがある。



このように、Belokon らにより開発された Ni(II)錯体を用いるアミノ酸の不斉合成法は広く展開されている。その実用的な優位性を維持したまま、オリジナル錯体固有の欠点を克服するための革新的解決法として、Soloshonok らは Modular design を構想した<sup>6</sup>。この方法は、求核的グリシン等価体という観点からこれまでに検討されていないアプローチを含んでいる。立体障壁と求核的アミノ酸等価体の  $\alpha$ -位水素の酸性度を制御する“phenone”モジュール、キレート環の強度と Ni(II)錯体平面の柔軟性を制御する“acid”モジュール、Ni(II)錯体の物理的性質、特に溶解性を制御する“amino”モジュール、そしてグリシンや  $\alpha$ -アミノ酸などの“amino acid”モジュールを選択し組み合わせることで、構造的な多様性と合成面での汎用性を検討することができる。



本論文では、我々がこれまでに開発した新規なキラルリガンドと、プロセス化学を志向したテーラーメ

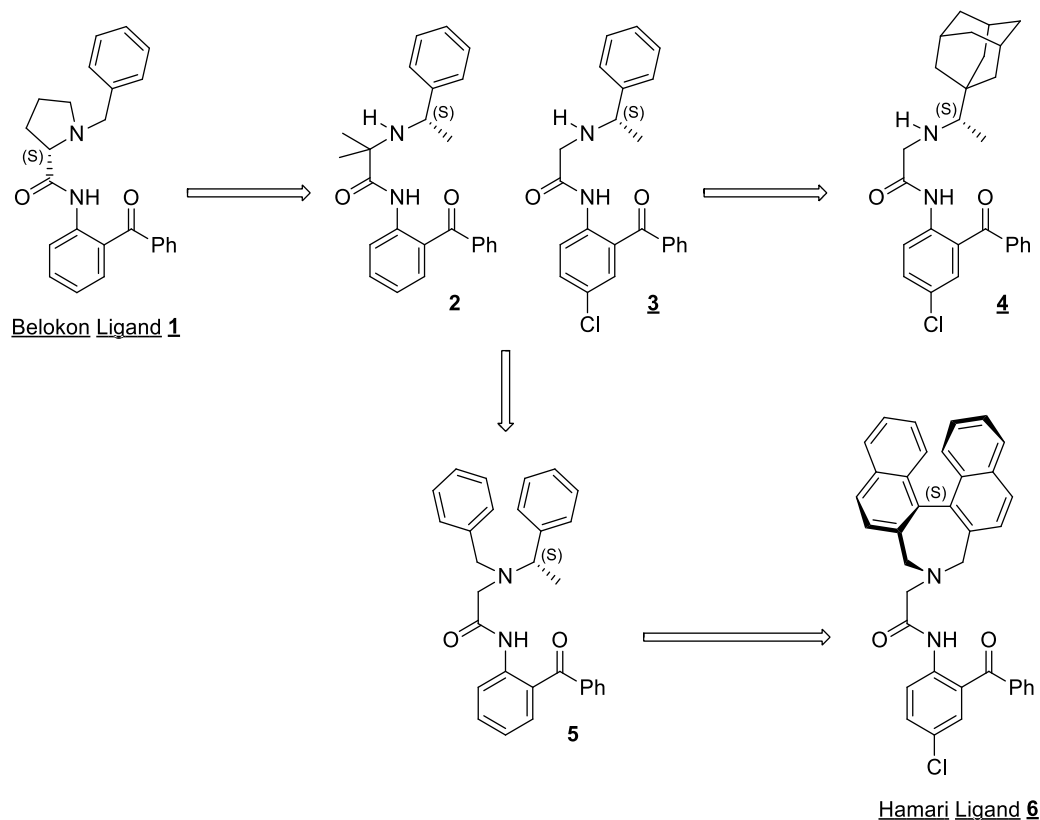
<sup>4</sup> G. Sun, M. Wei, Z. Luo, Y. Liu, Z. Chen, Z. Wang, *Org. Process Res. Dev.*, **2016**, 20(12), 2074–2079.

<sup>5</sup> (a) T. Hamada, K. Izawa, V.A. Soloshonok, *Eur. Pat. Appl.*, EP 1918275 (2008), US 2006-856289, JP 20080287687. (b) G. Deng, D. Ye, Y. Li, L. He, Y. Zhou, J. Wang, J. Li, H. Jiang, H. Liu, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 10512–10516. (c) V. A. Soloshonok, T. Ono, *J. Fluorine Chem.*, **2009**, 130, 547–549.

<sup>6</sup> V. A. Soloshonok, H. Ueki, T. K. Ellis, *Synlett*, **2009**, 704–715.

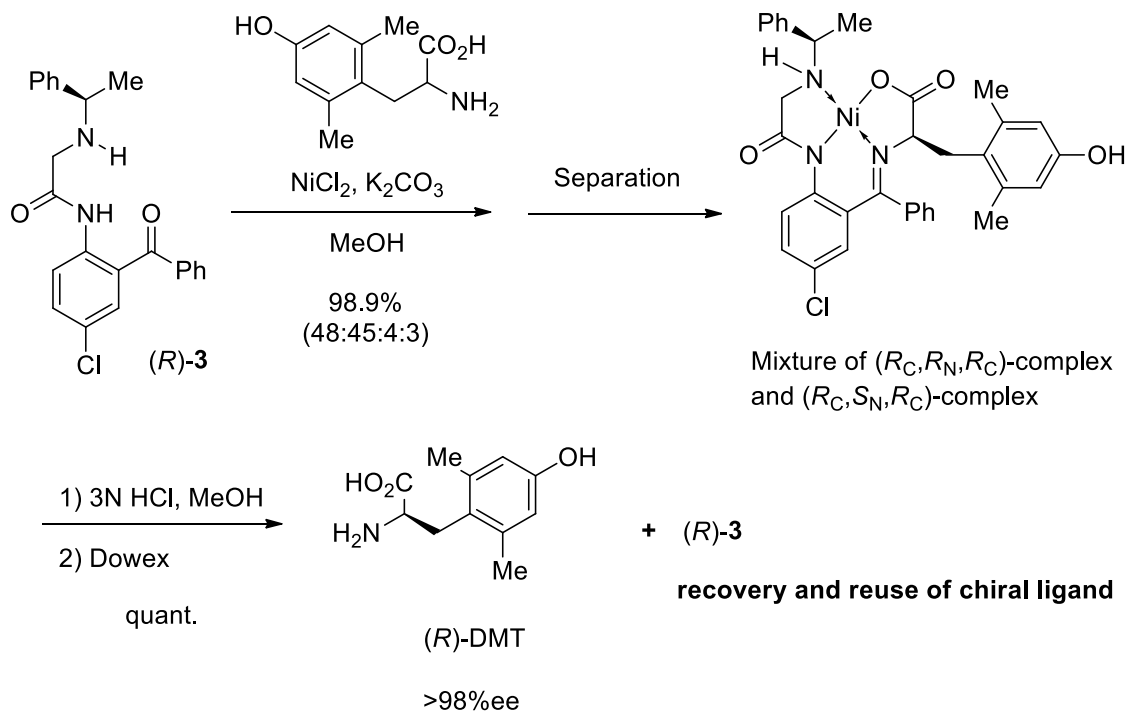
## 第1章 緒言

イドアミノ酸の実践的合成法への応用についてまとめる。すなわち、初期の検討に用いられてきたリガンド **1**(Belokon Ligand)およびリガンド **2**での結果から得られた知見より、より単純なりガンド構造でのアミノ酸分割を目指したりガンド **3**、さらなる立体選択性の追求と脂溶性の向上により新規なプロセス開発を達成したりガンド **4**、そして、*N*-ベンジル化を施したりガンド **5**の平面性を維持し、キラルな  $C_2$ 対称形のアミンを使用することで全体的な立体化学的問題を単純化した、軸不斉を有する新規なりガンド **6**(Hamari Ligand)について各章で述べる。

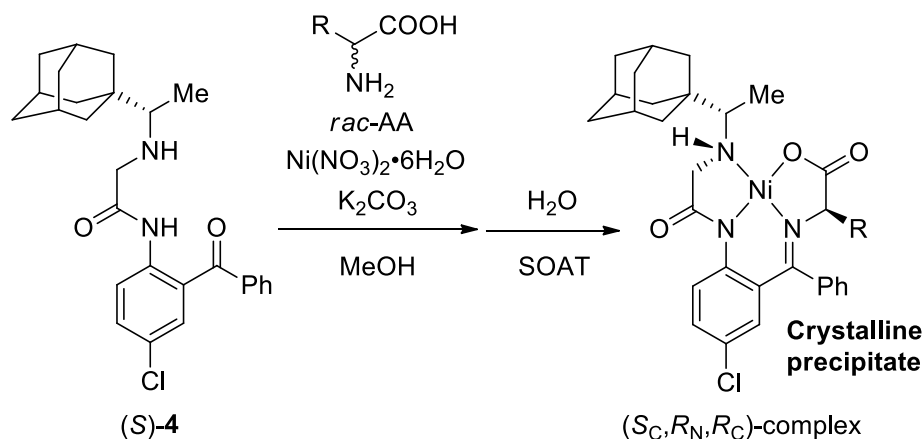


第2章では、安価に入手可能な(*R*)- $\alpha$ -フェニルエチルアミンから誘導されるキラルリガンド **3**を用いた新規な $\alpha$ -アミノ酸の光学分割方法を述べる。これは光学活性アミンとの塩形成による分割方法以外のアミノ酸の光学分割法の最初の化学的アプローチである。本アプローチは、リガンドの回収と再利用が可能であるため、全工程を考慮したコスト面において非常に魅力的であること、操作面でも実用的な条件下で反応を行うことができ、定量的収率で目的の光学活性アミノ酸を与えること、および大スケールでの反応に容易に適用できるという大きな利点を示した。適用例として、2',6'-ジメチルチロシン(DMT)の分割をおこなった。また、DMT 錯体では溶解性の差を利用することで、クロマト分離をせずに目的物を得ることができた。

## 第1章 緒言



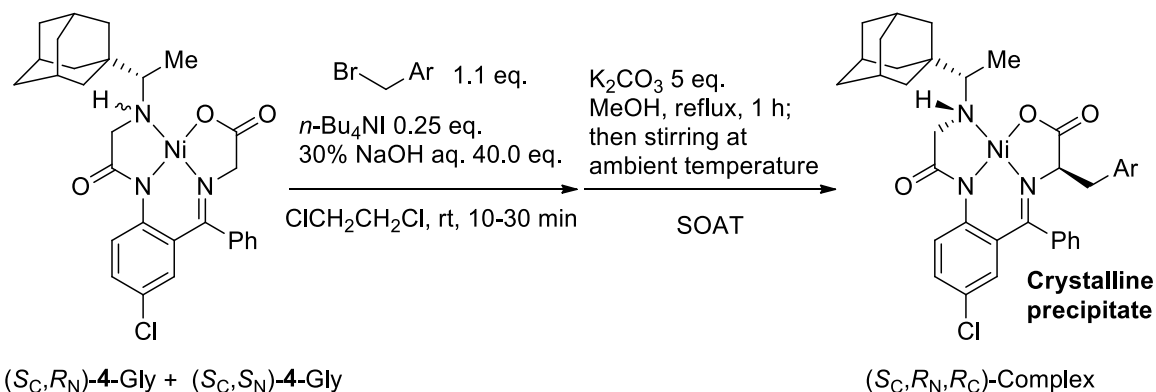
第3章では、リマンタジン[1-(1-アダマンチル)エタンアミン]から誘導される新規なキラルリガンド **4** の開発と、二次的不斉転換アプローチを用いた  $\alpha$ -アミノ酸合成への応用例を報告する。リマンタジン由来 NH 型リガンド **4** と種々のラセミの  $\alpha$ -アミノ酸の Ni(II) 錯体を形成し、塩基存在下にエピメリ化反応を継続することで目的のアミノ酸に対応する絶対配置を持つ単一のジアステレオマーがほぼ完全に析出し、簡単なる過操作だけで目的の光学活性錯体を得られることを見出した。優れた化学収率と立体選択性とともにも本法の実験操作の容易さは、このアプローチがアミノ酸合成の一般的手法となる可能性を示唆している。



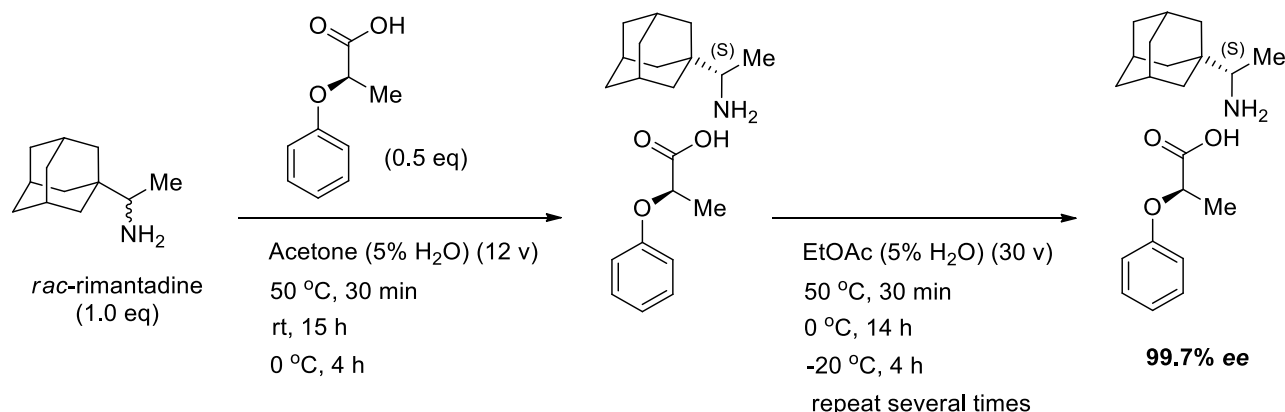
続く第4章では、リマンタジン型リガンド **4** を用いるタンデムアルキル化-二次的不斉転換によるテーラーメイド  $\alpha$ -アミノ酸合成のための最新プロセスについて述べる。まず、グリニンシッフ塩基 Ni(II) 錯体 **6** へのアルキル化を相間移動触媒による温和な反応条件下で行い、目的アミノ酸の構造を構築した後、塩基存在下にエピメリ化反応を継続することで、第3章と同様に単一のジアステレオマーが析出し、ろ過操作により目的の錯体を得た。全ての実験手順が操作的に簡便であり、スケールアップできる可能性を秘めている。また、優れた立体選択性を有するため、本法はさまざまなテーラーメイド  $\alpha$ -アミノ酸の合成に高い利用価値があると思われる。



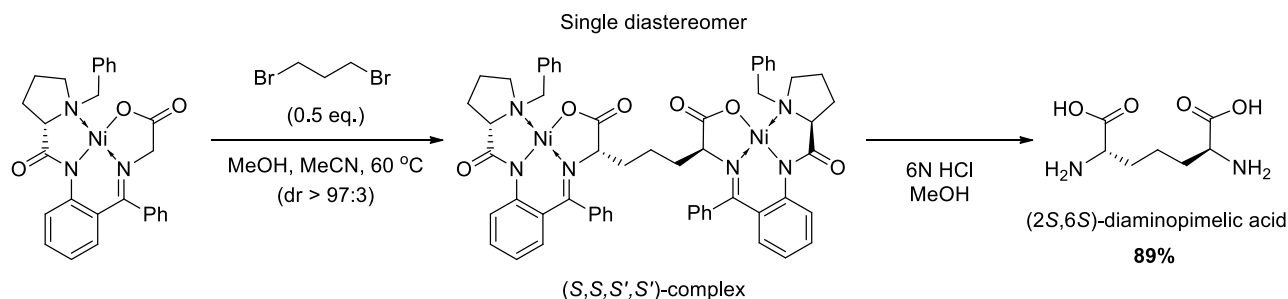
## 第1章 緒言



第5章では、キラルリガンド **4** の原料となるリマンタジンの光学分割手法について述べる。ラセミ体リマンタジンを分割するため多くの酸を検討した結果、*(R)*-フェノキシプロピオン酸がリサイクル可能な分割試薬として使用でき、エナンチオ的に純粋な*(S)*-リマンタジンに分割する新しい手法が開発できた。本法は、良好な化学収率、容易な操作、および低コストで実施が可能であり、医薬品または合成研究のための光学的に純粋なリマンタジンの生産手法になるとと思われる。



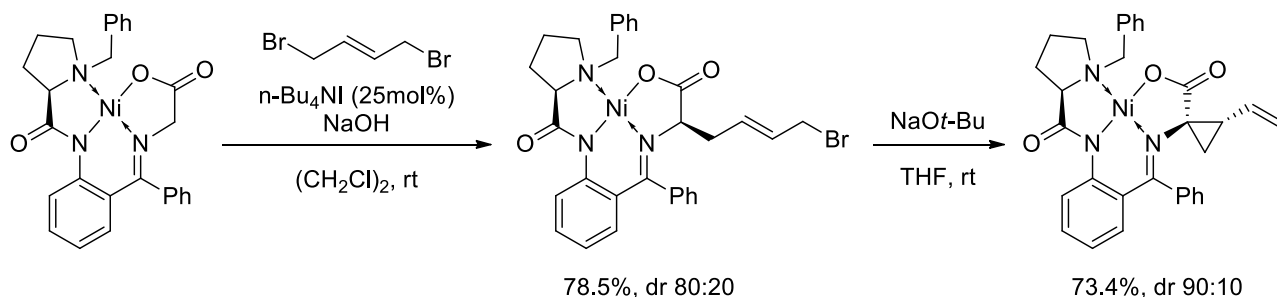
第6章では、グリシンシッフ塩基 Ni(II)錯体へのアルキル化反応を複数の活性部位をもつ化合物へ応用した例について述べる。ベンジルプロリン型グリシンシッフ塩基 Ni(II)錯体は $\alpha, \omega$ -ジブロモ化合物と速やかにアルキル化が進行し、対応するビス- $\alpha, \alpha'$ -アミノ酸を与えた。この手法は生物学的に重要性が高いビス- $\alpha, \alpha'$ -アミノ酸合成のための直接的なアプローチとなる。本手法は(2*S*,6*S*)-ジアミノピメリン酸の合成に応用された。



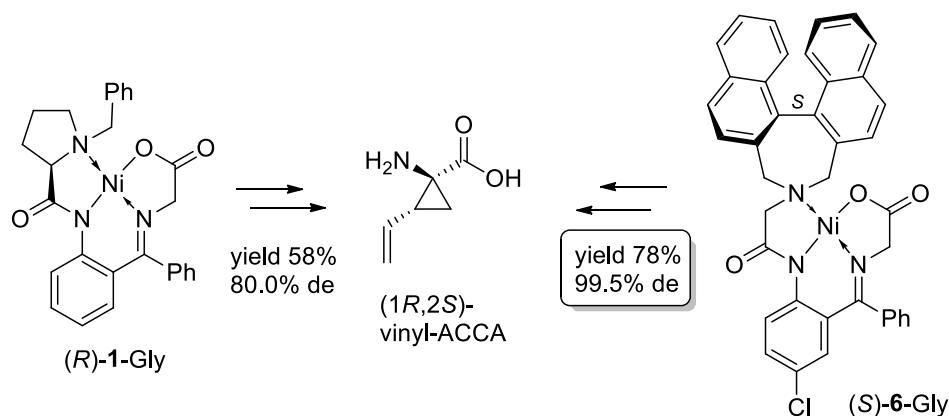
第7章では、さらなる応用としてグリシンシッフ塩基 Ni(II)錯体への逐次  $S_N2$ - $S_N2'$ ジアルキル化による抗 HCV 薬中間体(1*R*,2*S*)-Vinyl-ACCA の不斉合成の開発について述べる。ベンジルプロリン型グリシンシッフ塩基 Ni(II)錯体に 1,4-ジブロモ-2-ブテンを用いて、相間移動触媒存在下で  $S_N2$  アルキル化反応、

## 第1章 緒言

続く均一系条件での  $S_N2'$  環化反応、酸性条件下での錯体分解により、目的の (1*R*,2*S*)-Vinyl-ACCA を収率 58% で得た。



第8章では、前章で開発した逐次  $S_N2$ - $S_N2'$  ジアルキル化の手法をさらに発展させ、アミンモジュールとして軸不斉を持つ新規な求核的グリシン等価体を創製し、それへの  $S_N2$  および  $S_N2'$  アルキル化反応の2工程を経て目的のアミノ酸を合成した。目的物の収率は78%に向上し、光学純度も99.5% *de* と大きく改良された。本法は堅牢で53gスケールでも再現され、最も進んだ実用的に意義のある製法と思われる。



このように、種々のリガンドを開発することにより、性質・構造の異なる光学活性アミノ酸を効率よく合成する手段を獲得できた。本論文に掲載した以外のリガンドも含めて、アミノ酸に応じて最適の条件を選べるようになっており、数10kgスケールで光学的に純粋なテラーメイドアミノ酸が製造され、医薬品メーカー等に供給されている。

第2章 光学活性フェニルエチルアミン由来NH型リガンドの設計と合成、およびその  $\alpha$ -  
アミノ酸光学分割手法への応用

### 要旨

本章では  $\alpha$ -アミノ酸の光学分割について新規な方法を述べる。これはアミノ酸分割において光学活性アミンとの塩形成による方法以外の最初の化学的アプローチである。このアプローチには以下に示すような利点がある。(1) 分割のためにデザインした試薬は、最も安価なキラル補助剤として知られる  $\alpha$ -フェニルエチルアミンから容易に誘導でき、回収と再利用が可能であるため全工程を考慮した製造コスト面において非常に魅力的である。(2) 2段階の反応工程は実用的な操作条件下で行うことができ、定量的収率で目的の光学活性アミノ酸を与える。(3) 本工程は大スケールでの反応に容易に適用できる。

### 序論

$\alpha$ -アミノ酸類は、ほとんど全ての分野の生命科学研究や健康・医療産業で深く関わる代表的な有機化合物である。これまで、多くの有機化学者が  $\alpha$ -アミノ酸やその誘導體、特にペプチドやペプチドミメティックの合成法の開発に貢献してきた<sup>1</sup>。今日までに  $\alpha$ -アミノ酸の合成のために開発された手法は非常に豊富で、事実上どんなに構造的に複雑なテラーメイド  $\alpha$ -アミノ酸<sup>2</sup>の調製でも可能にする創意工夫の跡が見られる<sup>3,4</sup>。しかしながら、製法の実用性や目的とする  $\alpha$ -アミノ酸の製造コストの問題は学術的研究においてほとんど無視されており、化学的製法ルートの多くは  $\alpha$ -アミノ酸を大スケールで合成すると法外に高価なものとなるという状態である<sup>5</sup>。その結果、比較的単純な操作でコスト効率の良い酵素を基盤とした手法が現在の  $\alpha$ -アミノ酸工業の基礎を形作っている<sup>6</sup>。現在のペプチドミメティックや新規な医薬

<sup>1</sup> (a) I. Ojima, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 6358–6383; (b) E. Juaristi, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 4861–4884; (c) R. M. Williams and C. M. Burnett, *Asymmetric Synthesis and Application of  $\alpha$ -Amino Acids*, in ACS Symposium Series 1009, ed. V. A. Soloshonok and K. Izawa, American Chemical Society, Washington, DC, **2009**, pp. 420–442; (d) J. Vagner, H. Qu, V. J. Hruby, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2008**, 12, 292–296; (e) S. Hanessian, L. Auzzas, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, 41, 1241–1521; (f) F. A. Davis, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 8993–9003; (g) A. I. Meyers, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 6137–6151.

<sup>2</sup> V. A. Soloshonok, C. Cai, V. J. Hruby, L. Van Meervelt, N. Mischenko, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 12031–12044.

<sup>3</sup> For reviews on synthesis of  $\alpha$ -AAs, see: (a) R. O. Duthaler, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 1539–1560; (b) K. Maruoka, T. Ooi, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 3013–3028; (c) J.-A. Ma, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, 42, 4290–4299; (d) C. Nájera, J. M. Sansano, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 4584–4671; (e) V. A. Soloshonok, *Curr. Org. Chem.*, **2002**, 6, 341–364; (f) V. P. Kukhar, A. E. Sorochinsky, V. A. Soloshonok, *Future Med. Chem.*, **2009**, 1, 793–819; (g) A. E. Sorochinsky, V. A. Soloshonok, *J. Fluorine Chem.*, **2010**, 131, 127–139; (h) V. A. Soloshonok, A. E. Sorochinsky, *Synthesis*, **2010**, 2319–2344; (i) J. L. Aceña, A. E. Sorochinsky, V. A. Soloshonok, *Synthesis*, **2012**, 44, 1591–1602.

<sup>4</sup> For recent publications on synthesis of  $\alpha$ -AAs, see: (a) B. M. Trost, F. Miege, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 3016–3019; (b) A. J. Metrano, S. J. Miller, *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 1542–1554; (c) Z.-T. He, Y.-S. Zhao, P. Tian, C.-C. Wang, H.-Q. Dong, G.-Q. Lin, *Org. Lett.*, **2014**, 16, 1426–1429; (d) T. H. West, D. S. B. Daniels, A. M. Z. Slawin, A. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 4476–4479; (e) J. He, S. Li, Y. Deng, H. Fu, B. N. Laforteza, J. E. Spangler, A. Homs, J.-Q. Yu, *Science*, **2014**, 343, 1216–1220.

<sup>5</sup> (a) M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, 43, 788–824; (b) E. Fogassy, M. Nógrádi, E. Pálóvics, J. Schindler, *Synthesis*, **2005**, 1555–1568.

<sup>6</sup> (a) W. Leuchtenberger, K. Huthmacher, K. Drauz, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2005**, 69, 1–8; (b) J. Ward, R. Wohlgemuth, *Curr. Org. Chem.*, **2010**, 14, 1914–1927; (c) S. Mathew, H. Yun, *ACS Catal.*, **2012**, 2, 993–1001; (d) J. Becker, C. Wittmann, *Curr. Opin. Biotechnol.*, **2012**, 23, 718–726.

品のデザイン<sup>7</sup>におけるテーラーメイド  $\alpha$ -アミノ酸の重要性の高まりを考慮すると、コスト効率の問題は新しい合成法の評価において鍵要因となってくる。化学的方法に対する酵素分割や発酵法の利点は操作上簡便な条件下で実施できることであり、結果として得られる製品のコストを大幅に削減できた。一方、化学的方法については、堅牢でそれほど複雑でない方法の開発が大きな課題であった。そのため、多くの研究グループが空気または水分に敏感な試薬(有機金属試薬など)・精製溶媒・超低温(BuLiなどの使用)などを回避する反応方法の開発に焦点を当てている<sup>8</sup>。

以前よりグリシンシッフ塩基 Ni(II)錯体の  $\alpha$ -アミノ酸不斉合成への応用は多くの研究グループ<sup>9</sup>の関心を集め、構造的に多様な新世代の Ni(II)錯体が開発されてきた(Figure 1)<sup>10</sup>。グリシンシッフ塩基 Ni(II)錯体の化学を研究する主な動機は、より高次のアミノ酸への変換が操作上簡便な条件下で行えることである。たとえば、(*S*)-または(*R*)-プロリン由来の錯体 **1**<sup>11</sup>は、市販グレードの溶媒を使用し、室温でのアルキル化反応<sup>12</sup>、アルドール反応<sup>13</sup>、マイケル付加反応<sup>9c,14</sup>またはマンニッヒ反応<sup>15</sup>により、さまざまな  $\alpha$ -

- 
- <sup>7</sup> (a) A. Grauer, B. König, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 5099–5111; (b) R. M. J. Liskamp, D. T. S. Rijkers, J. A. W. Kruijtzter, J. Kemmink, *ChemBioChem*, **2011**, 12, 1626–1653.
- <sup>8</sup> (a) N. H. Park, G. Teverovskiy, S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2014**, 16, 220–223; (b) D. Boyall, D. E. Frantz, E. M. Carreira, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2605–2606; (c) V. A. Soloshonok, H. Ohkura, M. Yasumoto, *J. Fluorine Chem.*, **2006**, 127, 924–929; (d) V. A. Soloshonok, H. Ohkura, M. Yasumoto, *J. Fluorine Chem.*, **2006**, 127, 930–935.
- <sup>9</sup> (a) Y. N. Belokon, E. Zel'tzer, V. I. Bakhmutov, M. B. Saporovskaya, M. G. Ryzhov, A. I. Yanovsky, Y. T. Struchkov, V. M. Belikov, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 2010–2017; (b) Y. N. Belokon, A. G. Bulychev, S. V. Vitt, Y. T. Struchkov, A. S. Batsanov, T. V. Timofeeva, V. A. Tsiryapkin, M. G. Ryzhov, L. A. Lysova, V. I. Bakhmutov, V. M. Belikov, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 4252–4259; (c) V. A. Soloshonok, C. Cai, T. Yamada, H. Ueki, Y. Ohfuné, V. J. Hruby, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 15296–15303; (d) V. A. Soloshonok, H. Ueki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 2426–2427; (e) D. Lin, J. Wang, X. Zhang, S. Zhou, J. Lian, H. Jiang, H. Liu, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 2575–2577; (f) S. Zhou, J. Wang, D. Lin, F. Zhao, H. Liu, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 11204–11212; (g) H. Sun, H. Zhang, J. Han, Y. Pan, G. Li, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 4744–4747; (h) A. F. M. Noisier, C. S. Harris, M. A. Brimble, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 7744–7746; (i) F. Drouet, A. F. M. Noisier, C. S. Harris, D. P. Furkert, M. A. Brimble, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 1195–1201.
- <sup>10</sup> (a) J. L. Aceña, A. E. Sorochinsky, H. Moriwaki, T. Sato, V. A. Soloshonok, *J. Fluorine Chem.*, **2013**, 155, 21–38; (b) A. E. Sorochinsky, J. L. Aceña, H. Moriwaki, T. Sato, V. A. Soloshonok, *Amino Acids*, **2013**, 45, 691–718; (c) A. E. Sorochinsky, J. L. Aceña, H. Moriwaki, T. Sato, V. A. Soloshonok, *Amino Acids*, **2013**, 45, 1017–1033; (d) J. L. Aceña, A. E. Sorochinsky, V. A. Soloshonok, *Amino Acids*, **2014**, 46, 2047–2073.
- <sup>11</sup> (a) Y. N. Belokon, V. I. Tararov, V. I. Maleev, T. F. Savel'eva, M. G. Ryzhov, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 4249–4252; (b) H. Ueki, T. K. Ellis, C. H. Martin, S. B. Bolene, T. U. Boettiger, V. A. Soloshonok, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 7104–7107.
- <sup>12</sup> (a) Y. N. Belokon, V. I. Bakhmutov, N. I. Chernoglazova, K. A. Kochetkov, S. V. Vitt, N. S. Garbalinskaya, V. M. Belikov, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 305–311; (b) V. P. Kukhar, Y. N. Belokon, V. A. Soloshonok, N. Y. Svistunova, A. B. Rozhenko, N. A. Kuz'mina, *Synthesis*, **1993**, 117–120; (c) Y. N. Belokon, K. A. Kochetkov, D. A. Borkin, *Mendeleev Commun.*, **2003**, 13, 132–134; (d) S. M. Taylor, T. Yamada, H. Ueki, V. A. Soloshonok, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 9159–9162; (e) J. Wang, D. Lin, S. Zhou, X. Ding, V. A. Soloshonok, H. Liu, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 684–687.
- <sup>13</sup> (a) V. A. Soloshonok, V. P. Kukhar, S. V. Galushko, N. Y. Svistunova, D. V. Avilov, N. A. Kuzmina, N. I. Raevski, Y. T. Struchkov, A. P. Pisarevsky, Y. N. Belokon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 3143–3155; (b) V. A. Soloshonok, D. V. Avilov, V. P. Kukhar, V. I. Tararov, T. F. Saveleva, T. D. Churkina, N. S. Ikonnikov, K. A. Kochetkov, S. A. Orlova, A. P. Pysarevsky, Y. T. Struchkov, N. I. Raevsky, Y. N. Belokon, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6, 1741–1756; (c) V. A. Soloshonok, D. V. Avilov, V. P. Kukhar, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 12433–12442.
- <sup>14</sup> (a) V. A. Soloshonok, C. Cai, V. J. Hruby, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 4265–4269; (b) V. A. Soloshonok, C. Cai, V. J. Hruby, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 135–139; (c) V. A. Soloshonok, H. Ueki, R. Tiwari, C. Cai, V. J. Hruby, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 4984–4990.
- <sup>15</sup> (a) V. A. Soloshonok, D. V. Avilov, V. P. Kukhar, L. Van Meervelt, N. Mischenko, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 4671–4674; (b) J. Wang, T. Shi, G. Deng, H. Jiang, H. Liu, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 5870–5863.

第2章 光学活性フェニルエチルアミン由来NH型リガンドの設計と合成、  
およびその  $\alpha$ -アミノ酸光学分割手法への応用

アミノ酸に変換できる。アキラルなピコリン酸由来錯体 **2**<sup>16</sup>は、 $\alpha, \alpha$ -ジアルキル置換第4級アミノ酸<sup>17</sup>の合成、または相間移動触媒(PTC)条件下での不斉変換<sup>18</sup>およびマイケル付加反応<sup>19</sup>に使用できる。

錯体 **2** は一般的な有機溶媒への溶解度が非常に限られているため、新しいタイプのアキラル Ni(II)錯体 **3** が開発された<sup>20</sup>。錯体 **3** 誘導体はアミノ部分の R'基を選択するだけで、事実上どのような溶媒でもその溶解度を調整できるという特長がある。錯体 **3** は、ビス-アルキル化<sup>21</sup>および不斉マイケル付加反応<sup>22</sup>に使用されている。近年、錯体 **3** の合成において開発された Modular design<sup>23</sup>の手法を使用して、キラル誘導体の新しいファミリー**4**が導入され<sup>24</sup>、 $\alpha$ -アミノ酸の脱ラセミ化<sup>25</sup>および(*S*)から(*R*)への相互変換<sup>26</sup>に使用された。この分野における最新の研究は、NH型錯体 **5** およびその *N*-アダマンチル類縁体のアルキル化およびマイケル付加反応におけるジアステレオ選択性の研究である<sup>27</sup>。錯体 **1**~**5** の各タイプには、それぞれ有利な特徴と制限があり、反応性と立体化学をさらに改善する余地が残されている。本研究では、3つのキレート環が比較的単純で剛直ではないフレームワークを有する構造的に新しいNH型錯体 **6** を検討し、**6** を用いた生物学的に非常に価値のある2',6'-ジメチルチロシン(DMT)を含む  $\alpha$ -アミノ酸の光学分割への応用を示す。

- 
- <sup>16</sup> (a) H. Ueki, T. K. Ellis, C. H. Martin, V. A. Soloshonok, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 1954–1957; (b) G. Deng, J. Wang, Y. Zhou, H. Jiang, H. Liu, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 8932–8934.
- <sup>17</sup> (a) T. K. Ellis, C. H. Martin, H. Ueki, V. A. Soloshonok, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 1063–1066; (b) T. K. Ellis, V. M. Hochla, V. A. Soloshonok, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 4973–4976; (c) T. K. Ellis, C. H. Martin, G. M. Tsai, H. Ueki, V. A. Soloshonok, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 6208–6214.
- <sup>18</sup> (a) Y. N. Belokon, K. A. Kochetkov, T. D. Churkina, N. S. Ikonnikov, O. V. Larionov, S. R. Harutyunyan, Š. Vyskočil, M. North, H. B. Kagan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2001**, 40, 1948–1951; (b) Y. N. Belokon, N. B. Bepalova, T. D. Churkina, I. Čisářová, M. G. Ezernitskaya, S. R. Harutyunyan, R. Hrdina, H. B. Kagan, P. Kočovský, K. A. Kochetkov, O. V. Larionov, K. A. Lyssenko, M. North, M. Polášek, A. S. Peregudov, V. V. Prisyazhnyuk, Š. Vyskočil, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 12860–12871.
- <sup>19</sup> (a) V. A. Soloshonok, C. Cai, V. J. Hruby, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 747–750; (b) V. A. Soloshonok, C. Cai, V. J. Hruby, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 9645–9649; (c) T. Yamada, T. Okada, K. Sakaguchi, Y. Ohfune, H. Ueki, V. A. Soloshonok, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 5625–5628.
- <sup>20</sup> (a) T. K. Ellis, H. Ueki, V. A. Soloshonok, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 941–944; (b) T. K. Ellis, V. A. Soloshonok, *Synlett*, **2006**, 533–538.
- <sup>21</sup> (a) T. K. Ellis, H. Ueki, T. Yamada, Y. Ohfune, V. A. Soloshonok, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 8572–8578; (b) V. A. Soloshonok, H. Ueki, T. K. Ellis, *Chim. Oggi/Chem. Today*, **2008**, 26, 51–54.
- <sup>22</sup> (a) V. A. Soloshonok, H. Ueki, T. K. Ellis, T. Yamada, Y. Ohfune, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 1107–1110; (b) X. Luo, Z. Jin, P. Li, J. Gao, W. Yue, X. Liang, J. Ye, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 793–801.
- <sup>23</sup> V. A. Soloshonok, H. Ueki, T. K. Ellis, *Synlett*, **2009**, 704–715.
- <sup>24</sup> V. A. Soloshonok, T. K. Ellis, H. Ueki, T. Ono, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 7208–7209.
- <sup>25</sup> A. E. Sorochinsky, H. Ueki, J. L. Aceña, T. K. Ellis, H. Moriwaki, T. Sato, V. A. Soloshonok, *J. Fluorine Chem.*, **2013**, 152, 114–118.
- <sup>26</sup> A. E. Sorochinsky, H. Ueki, J. L. Aceña, T. K. Ellis, H. Moriwaki, T. Sato, V. A. Soloshonok, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, 11, 4503–4507.
- <sup>27</sup> M. Bergagnini, K. Fukushi, J. Han, N. Shibata, C. Roussel, T. K. Ellis, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12, 1278–1291.

第2章 光学活性フェニルエチルアミン由来NH型リガンドの設計と合成、  
およびその  $\alpha$ -アミノ酸光学分割手法への応用

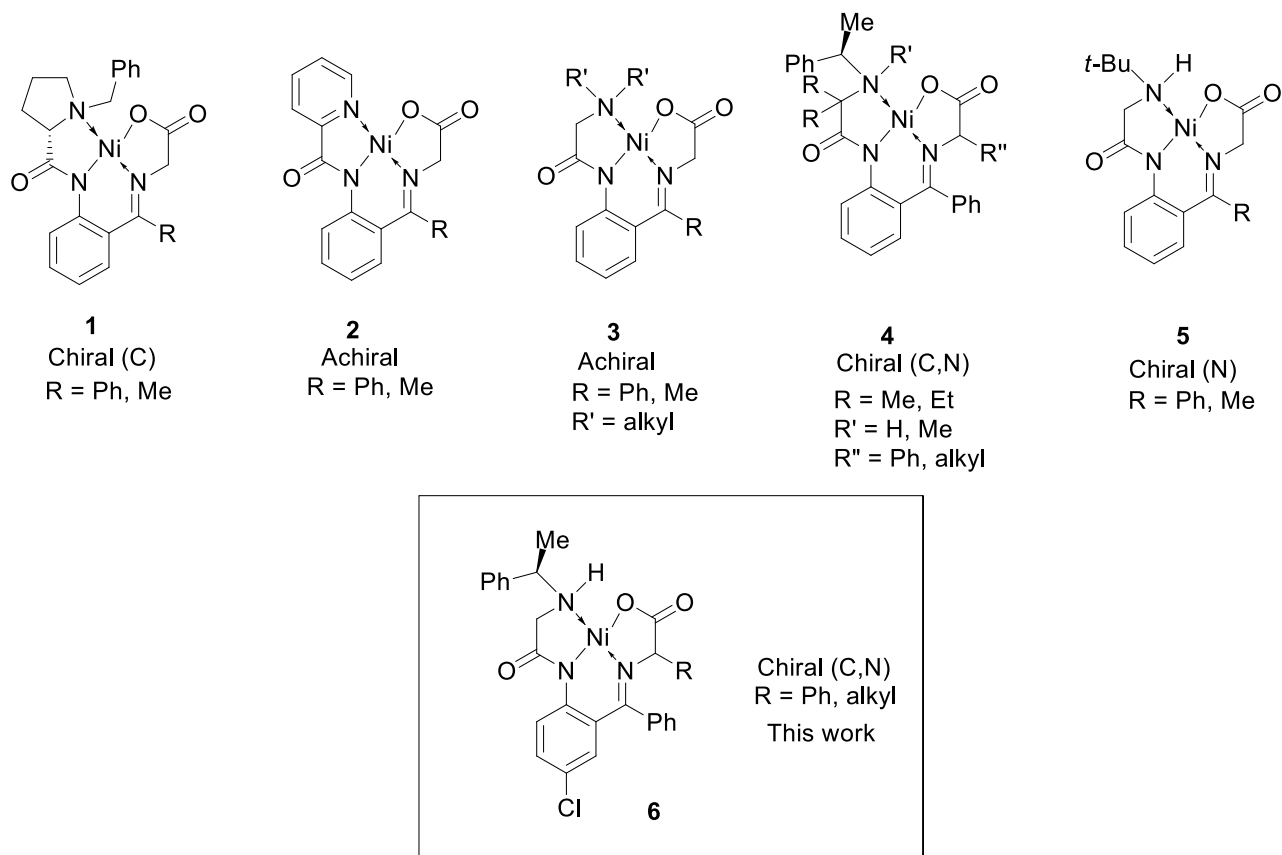


Figure 1. Structural variety of Ni(II) complexes of glycine Schiff bases.

### 結果と考察

これまでの検討の過程で<sup>24-26</sup>, 最も安価なキラル補助基の一つである  $\alpha$ -フェニルエチルアミンに由来するリガンド **7** (Figure 2) がデザインされた<sup>28</sup>. リガンド **7** は  $\alpha$ -アミノ酸の脱ラセミ化において非常に成功したが, そこには2つの深刻な欠点があった: 反応の低収率と遅い錯体 **4** (R = Me; R' = H) 形成速度である. その問題点からリガンド **7** がグラムスケールでの目的  $\alpha$ -アミノ酸合成に効率的でないことは明らかであった. 以前に報告されたその他のタイプの  $\alpha$ -フェニルエチルアミン由来のリガンド **8** はグリシン部位の立体的な嵩高さがなく, *N*-アルキル化され第3級アミンとして使用された<sup>29</sup>. しかし, **8** の窒素上のアルキル基 R は錯体 **4** (R = Me; R' = H) の形成に問題があり, リガンド **8** の全体としての効率の悪さを生じさせることがわかった. タイプ **8** のリガンドとして, **7** の立体的特徴と第3級アミンの組み合わせ (即ち, **7** の *N*-アルキル化体) にすると,  $\alpha$ -アミノ酸との Ni 錯体形成に完全に失敗したことも注目すべき点である. リガンド **7** と **8** の合成や反応性から得られたこれらのデータ<sup>24-26,29</sup> の解析から, **7** のようなグリシン部位の立体的嵩高さが **8** のアミノ基上と同様に, 求められる反応性に対して有害であるこ

<sup>28</sup> (a) E. Juaristi, J. Escalante, J. L. León-Romo, A. Reyes, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 715–740; (b) E. Juaristi, J. L. León-Romo, A. Reyes, J. Escalante, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 2441–2495; (c) Y. Bandala, E. Juaristi, *Aldrichimica Acta*, **2010**, 43, 65–78.

<sup>29</sup> (a) H. Moriwaki, D. Resch, H. Li, I. Ojima, R. Takeda, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2014**, 10, 442–448; (b) H. Moriwaki, D. Resch, H. Li, I. Ojima, R. Takeda, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, *Amino Acids*, **2014**, 46, 945–952.

第2章 光学活性フェニルエチルアミン由来NH型リガンドの設計と合成、  
およびその  $\alpha$ -アミノ酸光学分割手法への応用

とを明確に示唆していた。したがって、無置換のグリシン部位と第2級アミンをもつ単純なNHタイプ9のデザインを着想した。

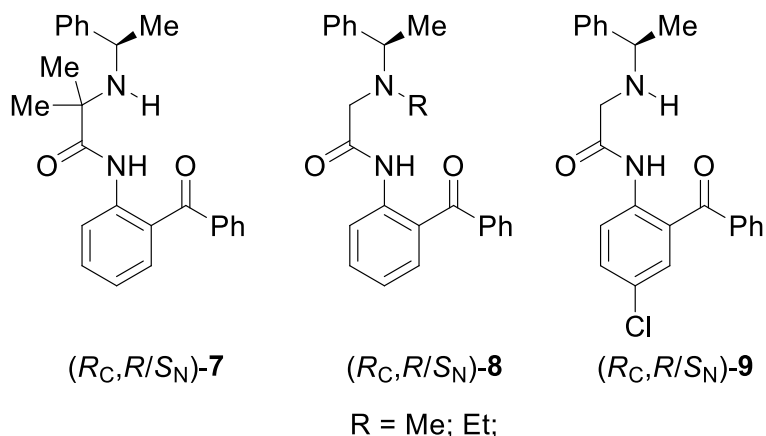
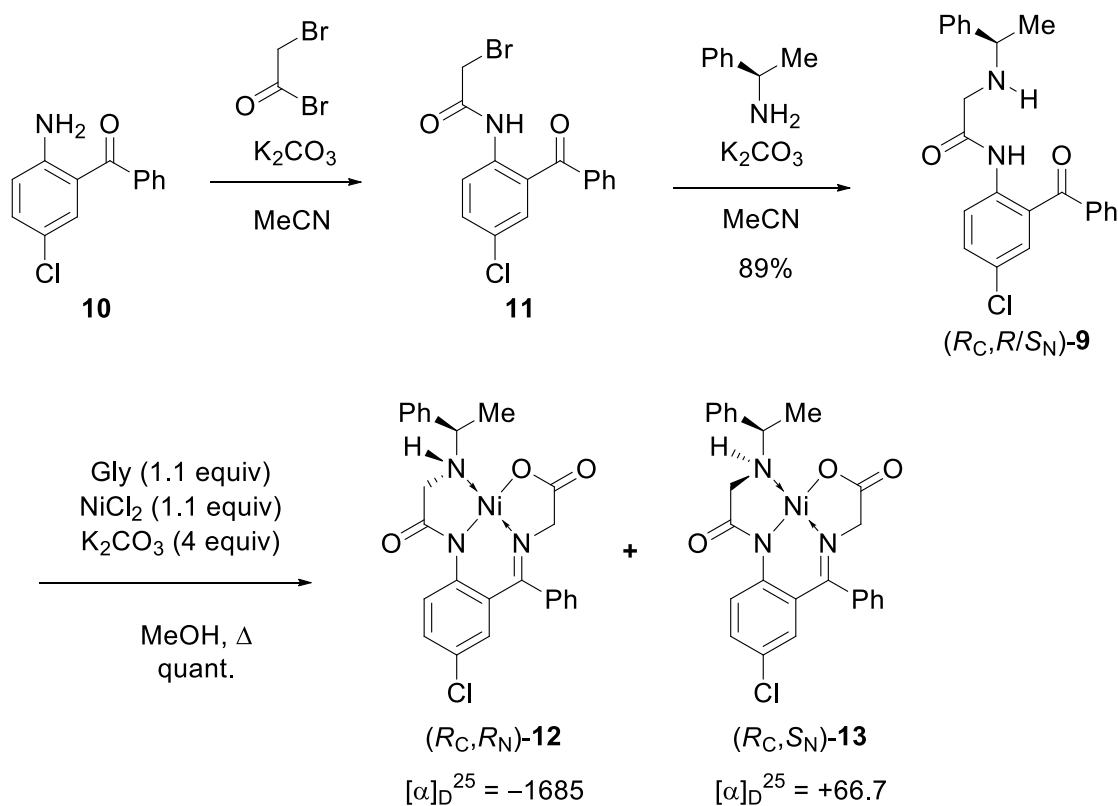


Figure 2. Three types of  $\alpha$ -(phenyl)ethylamine derived ligands 7-9.

リガンド9の合成はScheme 1に記載した反応により達成された。出発原料として2-アミノ-5-クロロベンゾフェノン10を使うことを選択したが、それは10が非クロロ類縁体の約5分の1というコスト構造を考慮したためである。また、クロロ体は錯体の溶解性向上にも貢献した。アミノベンゾフェノン10とブロモアセチルブロミドの反応はアミド体11を与え、さらに(*R*)- $\alpha$ -フェニルエチルアミン<sup>30</sup>と反応させ目的リガンド(*R*)-9を高収率で与えた。



Scheme 1. Synthesis of ligand 9 and glycine Schiff base complexes 12 and 13.

<sup>30</sup> J. L. Moore, S. M. Taylor, V. A. Soloshonok, *ARKIVOC*, **2005**, 287–292.

## 第2章 光学活性フェニルエチルアミン由来NH型リガンドの設計と合成、 およびその $\alpha$ -アミノ酸光学分割手法への応用

反応条件の最適化で、リガンド(*R*)-**9**とグリシン(10%過剰)および塩化ニッケルとの反応は1時間以内に終了し、対応するジアステレオマーNi錯体( $R_C, R_N$ )-**12**と( $R_C, S_N$ )-**13**が定量的に得られることが明らかとなった。これらの結果は、リガンド**7**や**8**では5倍量の試薬と反応に24時間が必要であったのに対して対照的な結果であった。リガンド**9**の例外的に高い反応性は、明らかにNiとの錯体形成反応における単純な構造と立体障害のないことが有利に働いた結果と思われる。一方、立体障害の無いことは(*R*)-フェニルエチルアミン部位による窒素上の立体化学の制御力低下という結果につながり、ジアステレオマー生成物( $R_C, R_N$ )-**12**と( $R_C, S_N$ )-**13**が54:46の比で得られることがHPLC分析により確認された。今回の研究の最終ゴールは $\alpha$ -アミノ酸の化学的光学分割であることを踏まえると、ここで観測された低いジアステレオ選択性はほぼ許容できるものであった(次章参照)。グリシン錯体( $R_C, R_N$ )-**12**と( $R_C, S_N$ )-**13**の窒素上の不斉中心は立体配置的に安定であり、カラムクロマトグラフィーにより単一のジアステレオマーとして単離が可能であった。

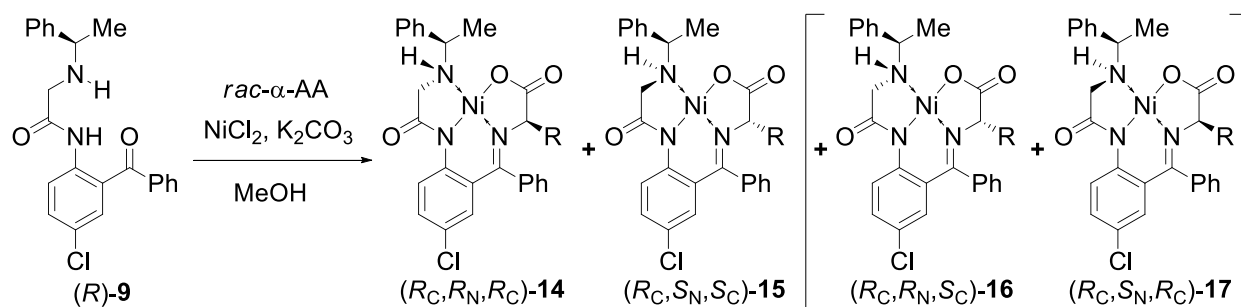
( $R_C, R_N$ )-**12**と( $R_C, S_N$ )-**13**の絶対配置の決定はキラル光学特性を基礎として行った。すなわち、( $R_C, R_N$ )であるジアステレオマー**12**は非常に大きな旋光度 $-1685$ を有しており、一方、( $R_C, S_N$ )立体化学の生成物**13**は小さい旋光度 $+66.7$ を示した。同様の旋光度の傾向はリガンド**8**由来の一連の類縁錯体により以前に観測されており、それらの構造はX線解析により決定されている<sup>29</sup>。

グリシンシッフ塩基錯体**12**と**13**により得られた予備的な検討結果をもとに、次にリガンド(*R*)-**9**と一連のラセミ $\alpha$ -アミノ酸との反応を検討した。2つのエピメリ化する不斉中心、すなわちアミノ酸の $\alpha$ -炭素とリガンドの窒素が存在するため、リガンド(*R*)-**9**と高次 $\alpha$ -アミノ酸の錯体形成により最大4つのジアステレオマー生成物の生成が予想される。



第2章 光学活性フェニルエチルアミン由来NH型リガンドの設計と合成、  
およびその  $\alpha$ -アミノ酸光学分割手法への応用

Table 1. Reactions of ligand (*R*)-**9** with  $\alpha$ -AAs.



Entry	AA	R	Product	Ratio <b>14:15</b> <sup>a</sup>	Yield (%) <sup>b</sup>	$[\alpha]_D^{25}$	$\delta_{Me}$ (ppm)
1	Phe	Bn	( <i>R<sub>C</sub>,R<sub>N</sub>,R<sub>C</sub></i> )- <b>14a</b>	54:46	97	-2239	1.91
			( <i>R<sub>C</sub>,S<sub>N</sub>,S<sub>C</sub></i> )- <b>15a</b>			+2750	1.73
2	Phg	Ph	( <i>R<sub>C</sub>,R<sub>N</sub>,R<sub>C</sub></i> )- <b>14b</b>	56:44	93	-1969	2.05
			( <i>R<sub>C</sub>,S<sub>N</sub>,S<sub>C</sub></i> )- <b>15b</b>			+2494	1.95
3	Ala	Me	( <i>R<sub>C</sub>,R<sub>N</sub>,R<sub>C</sub></i> )- <b>14c</b>	53:47	95	-3075	2.04
			( <i>R<sub>C</sub>,S<sub>N</sub>,S<sub>C</sub></i> )- <b>15c</b>			+2669	1.95
4	Val	<i>i</i> -Pr	( <i>R<sub>C</sub>,R<sub>N</sub>,R<sub>C</sub></i> )- <b>14d</b>	55:45	94	-2638	1.98
			( <i>R<sub>C</sub>,S<sub>N</sub>,S<sub>C</sub></i> )- <b>15d</b>			+2900	1.86
5	Leu	<i>i</i> -Bu	( <i>R<sub>C</sub>,R<sub>N</sub>,R<sub>C</sub></i> )- <b>14e</b>	56:44	94	-2126	1.99
			( <i>R<sub>C</sub>,S<sub>N</sub>,S<sub>C</sub></i> )- <b>15e</b>			+2893	1.90
6	Tyr	4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	( <i>R<sub>C</sub>,R<sub>N</sub>,R<sub>C</sub></i> )- <b>14f</b>	52:48	97	-2841	1.85
			( <i>R<sub>C</sub>,S<sub>N</sub>,S<sub>C</sub></i> )- <b>15f</b>			+2539	1.62
7	DMT	4-OH-2,6-di-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	( <i>R<sub>C</sub>,R<sub>N</sub>,R<sub>C</sub></i> )- <b>14g</b>	51:49	99	-1291	2.01
			( <i>R<sub>C</sub>,S<sub>N</sub>,S<sub>C</sub></i> )- <b>15g</b>			+1853	1.80

<sup>a</sup> Measured by HPLC analysis of the crude reaction mixtures. Up to 15% of isomers **16** and **17** was also detected (see experimental part for details). <sup>b</sup> Overall isolated yield of pure products.

Table 1 から見られるように、検討したすべての場合において 2 つのメジャーなジアステレオマー (*R<sub>C</sub>,R<sub>N</sub>,R<sub>C</sub>*)-**14** と (*R<sub>C</sub>,S<sub>N</sub>,S<sub>C</sub>*)-**15** とともに 2 つのマイナーなジアステレオマー (*R<sub>C</sub>,R<sub>N</sub>,S<sub>C</sub>*)-**16** と (*R<sub>C</sub>,S<sub>N</sub>,R<sub>C</sub>*)-**17** が得られた。フェニルアラニン部位を含む (*R<sub>C</sub>,R<sub>N</sub>,R<sub>C</sub>*)-**14a** の絶対配置は X 線構造解析により決定された (Figure 3)。旋光学的性質とスペクトルデータの類似性を元にして、生成物 **14b-g** の残りは (*R<sub>C</sub>,R<sub>N</sub>,R<sub>C</sub>*) の立体化学と決定された。特に、錯体 **14a-g** の全ては対応するアミノ酸部位の  $\alpha$ -(*R*)-絶対配置を示唆する大きな負の旋光度を示した。一方、2 番目のメジャーなジアステレオマー (*R<sub>C</sub>,S<sub>N</sub>,S<sub>C</sub>*)-**15a-g** は対応するアミノ酸の  $\alpha$ -(*S*)-絶対配置を示唆する大きな正の旋光度を示した<sup>24-26</sup>。さらに、ジアステレオマー (*R<sub>C</sub>,R<sub>N</sub>,R<sub>C</sub>*)-**14** と (*R<sub>C</sub>,S<sub>N</sub>,S<sub>C</sub>*)-**15** の  $\alpha$ -フェニルエチルアミン部位のメチル基の化学シフトにおいても明らかかな傾向が見られた。**14a** の結晶構造 (Figure 3) から分かるように  $\alpha$ -フェニルエチルアミン部位のメチル基は Ni 原子の下側の近傍に位置しており、著しく脱遮蔽している<sup>31</sup>。この理由で、ジアステレオマー

<sup>31</sup> (a) V. A. Soloshonok, C. Cai, V. J. Hruby, L. Van Meervelt, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 12045–12058; (b) Y. N. Belokon, A. G. Bulychev, M. G. Ryzhov, S. V. Vitt, A. S. Batsanov, Y. T. Struchkov, V. I. Bakhmutov, V. M.

第2章 光学活性フェニルエチルアミン由来NH型リガンドの設計と合成、  
およびその  $\alpha$ -アミノ酸光学分割手法への応用

( $R_C, R_N, R_C$ )-**14a-g** のメチル基は検討したすべての場合においてジアステレオマー( $R_C, S_N, S_C$ )-**15a-g** と比較して低磁場側に現れている。

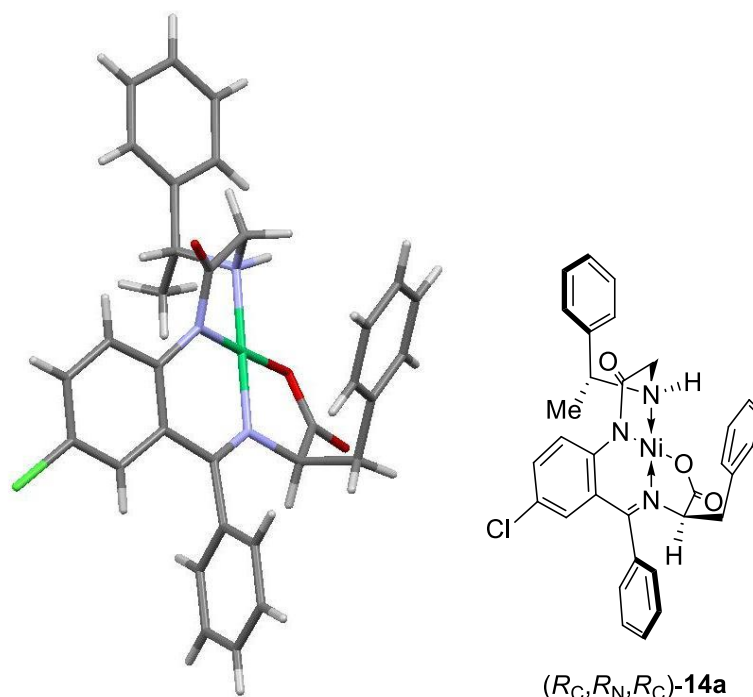
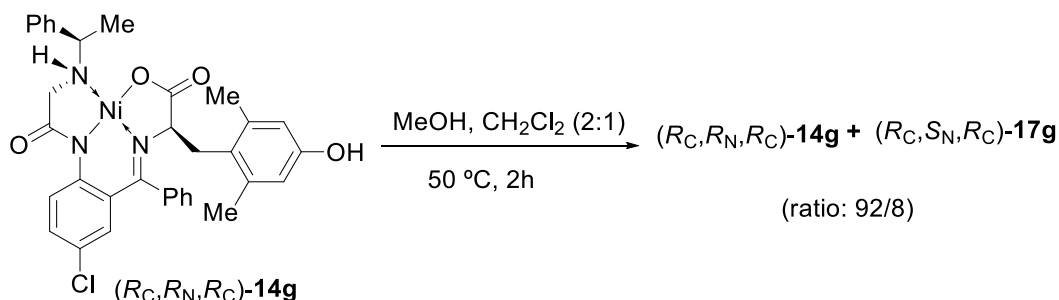


Figure 3. Crystallographic structure of ( $R_C, R_N, R_C$ )-**14a**.

マイナーなジアステレオマー**16**と**17**の絶対配置も旋光度( $\alpha$ -炭素不斉中心)とメチル基の化学シフトから推定された。しかしながら、それらの立体化学の確実な決定は、メジャー生成物**14**と**15**からマイナーなジアステレオマー**16**と**17**への変換により、そしてその**16**と**17**を、リガンド**9**とアミノ酸の反応により直接的に調製されたものとの比較により達成できた。先に述べたように、このタイプの錯体中の窒素立体中心は、固体状態もしくは非極性溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン)中では立体配置的に安定である。しかしながら、プロトン性極性溶媒中ではNH錯体は窒素立体中心の速やかなエピメリ化を受ける。例えば、メジャーなジアステレオマーのひとつ**14g**をメタノール-ジクロロメタン混合液中50°Cで加温し、反応を時間ごとにHPLCにより追跡したところ、2時間で熱力学的平衡に達し、エピマー**14g**と**17g**を92:8として与えることが判明した。

Belikov, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 1865–1872; (c) Y. N. Belokon, A. G. Bulychev, V. A. Pavlov, E. B. Fedorova, V. A. Tsyryapkin, V. I. Bakhmutov, V. M. Belikov, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 2075–2083; (d) Y. N. Belokon, V. I. Maleyev, S. V. Vitt, M. G. Ryzhov, Y. D. Kondrashov, S. N. Golubev, Y. P. Vauchskii, A. I. Kazika, M. I. Novikova, P. A. Krasutskii, A. G. Yurchenko, I. L. Dubchak, V. E. Shklover, Y. T. Struchkov, V. I. Bakhmutov, V. M. Belikov, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1985**, 17–26.

第2章 光学活性フェニルエチルアミン由来NH型リガンドの設計と合成、  
およびその  $\alpha$ -アミノ酸光学分割手法への応用



**Scheme 2.** Epimerization of major product  $(R_C, R_N, R_C)\text{-14g}$  to minor diastereomer  $(R_C, S_N, R_C)\text{-17g}$ .

Table 1 に示したデータを考慮すると、検討したすべての場合でアミノ酸の側鎖の構造にかかわらず、2つのメジャージアステレオマー**14**と**15**はほぼ1/1比で生成すると結論できそうである。

ジアステレオマー**14**と**15**のどちらもアミノ酸の側鎖は *N*- $\alpha$ -フェニルエチル基と相対的 *trans*-配置を持っており、それらは立体的に不利な *cis*-配置を有するマイナーなジアステレオマー**16**、**17**より熱力学的に安定であると考えられる。4つのジアステレオマー**14,15,16,17**の立体化学を考慮する際、化学的光学分割のためにジアステレオマー**14,17**は同じ $\alpha$ - $(R)$ -絶対配置の目的アミノ酸を含むため、二つをまとめられることが示唆される。同様に、ジアステレオマー**15,16**もまた対応する $\alpha$ - $(S)$ -アミノ酸の単離のために合わせる事が可能である。この観点から、Table 1 に並べたすべての場合において、ジアステレオマー錯体**14(a-g)-17(a-g)**は、ラセミアミノ酸と塩化ニッケルの10%過剰のみの使用で90%を超える素晴らしい収率で得られる。しかしながら、錯体**14(a-g)-17(a-g)**での最も重要な利点は、メジャー体とマイナー体の生成物のどちらもが大きく異なるRf値を持っており、その分離とジアステレオマー単一生成物の単離が簡単に行うことができることにある。通常マイナー体は対応するメジャー体に続いて溶出されるため、 $(S)$ -と $(R)$ - $\alpha$ -アミノ酸の分離にはその二つを合わせて用いることができ、重要な点として、観測されたRf値の違いはアミノ酸側鎖に影響されず、広範囲の特徴であり分割においてある程度一般性があることを示唆している。

これらの結果をもとに、リガンド $(R)$ -**9**の $\alpha$ -アミノ酸光学分割の実例を提示するという本研究の最終目的を探ることとした。例として2',6'-ジメチルチロシン(DMT)を選択した。その理由の第一として、DMTは非常に重要なテラーメイドアミノ酸であり、特にオピオイド受容体作動薬や拮抗薬などの様々な合成ペプチドの新規デザインに非常に多くかかわっていること<sup>32</sup>、第二にラセミ体DMTは相対的に安価である一方、DMTの不斉合成はフェノール基の保護および脱保護を必要とするため、純粋なDMTの $(R)$ -と $(S)$ -エナンチオマーは高価である<sup>33</sup>。これを念頭に置くと、無保護のラセミ体DMTの直接分割は光学的に純粋なDMTの合成のための競合するアプローチになると思われる。

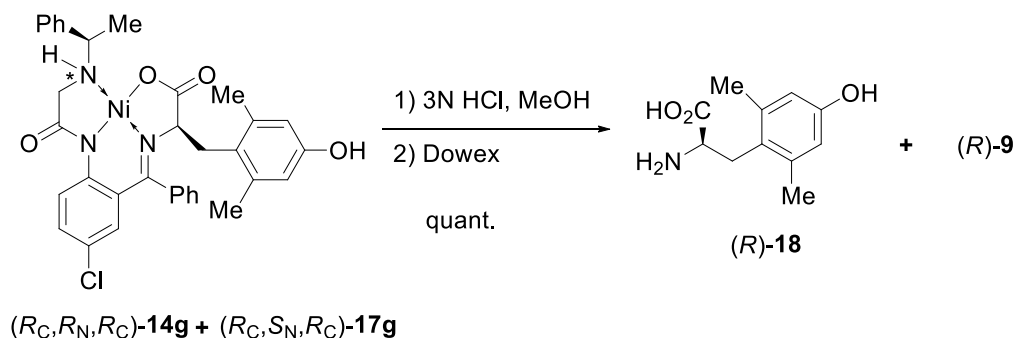
上記の目標のためにリガンド $(R)$ -**9**とラセミ体DMTのグラムスケール反応を行った。このスケール

<sup>32</sup> (a) Y. S. Lee, R. Petrov, C. K. Park, S.-W. Ma, P. Davis, J. Lai, F. Porreca, R. Vardanyan, V. J. Hruby, *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 5528–5532; (b) T. Yamamoto, P. Nair, T. M. Largent-Milnes, N. E. Jacobsen, P. Davis, S.-W. Ma, H. I. Yamamura, T. W. Vanderah, F. Porreca, J. Lai, V. J. Hruby, *J. Med. Chem.*, **2011**, 54, 2029–2038.

<sup>33</sup> (a) X. Tang, V. A. Soloshonok, V. J. Hruby, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 2917–2925; (b) V. A. Soloshonok, X. Tang, V. J. Hruby, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 6375–6382; (c) D. Balducci, S. Contaldi, I. Lazzari, G. Porzi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, 20, 1398–1401; (d) C. F. B. Praquin, P. D. de Koning, P. J. Peach, R. M. Howard, S. L. Spencer, *Org. Process Res. Dev.*, **2011**, 15, 1124–1129; (e) L. Lin, X. Fu, X. Ma, J. Zhang, R. Wang, *Synlett*, **2012**, 2559–2563.

第2章 光学活性フェニルエチルアミン由来NH型リガンドの設計と合成、  
およびその  $\alpha$ -アミノ酸光学分割手法への応用

で、リガンド(*R*)-**9**の錯体への事実上完全な変換が確認され、反応生成物**14g-17g**が定量的収率で得られた。前述のように、ジアステレオマー**14,17**と**15,16**はRf値の大きな差によりカラムクロマトグラフィーにより容易に分離され、標準条件下(MeOH-HCl)<sup>29</sup>で錯体分解された。**14**と**17**の混合物を原料にして、フリーアミノ酸(*R*)-**18**が定量的に単離され、同時にリガンド(*R*)-**9**も回収され簡便に再利用できた。同様の手法は**15**と**16**の混合物でも用いられ、リガンド(*R*)-**9**に加えてDMTの(*S*)-光学活性体**18**が得られた。ラセミ体DMTから出発して、(*R*)-と(*S*)-光学活性体**18**の全収率はそれぞれ48%と36%であった。



Scheme 3. Disassembly of complexes **14** and **17** and isolation of free (*R*)-DMT.

最後に、本法の目的アミノ酸の大量合成への適用性を確認するためには、ジアステレオマーとして純粋な錯体**14g**と**15g**の調製をカラムクロマトグラフィーに依存せずに行うことが必要と思われた。そこで、リガンド**9**とラセミDMTの反応を97.5gスケールで行い、ジアステレオマー**14g-17g**を147g(93%)で得た。得られた混合物は精製することなくクロロホルムに溶解し、ジエチルエーテルで処理することでジアステレオ的に純粋な形でメジャー生成物**14g**を沈殿として得た(45.9 g, 31%)。生成物**14g**を通常の加水分解条件下で錯体分解した後、目的の(*R*)-DMT**18**がエナンチオ的に純粋な形で得られ、大量合成に応用できることが確認された。

## 結論

本章では $\alpha$ -アミノ酸の分割への塩形成に依らない初めての化学的アプローチを紹介した。我々は分割試薬、特別にデザインされたリガンド(*R*)-**9**がラセミ体 $\alpha$ -アミノ酸と事実上定量的な収率で反応し、2つのメジャー体と2つのマイナー体をジアステレオマー生成物として与えることを示した。 $\alpha$ -(*R*)-アミノ酸を含む錯体 $(R_C, R_N, R_C)$ -**14**と $(R_C, S_N, R_C)$ -**17**および $\alpha$ -(*S*)-配置のアミノ酸を持つ $(R_C, S_N, S_C)$ -**15**と $(R_C, R_N, S_C)$ -**16**は錯体分解することで目的の無保護アミノ酸を与え、同時に分割試薬(*R*)-**9**を回収・再利用が可能であった。

本章で紹介したアプローチは、安価なキラル源である $\alpha$ -フェニルエチルアミンをもとにしており、すべての反応操作が簡便であり事実上定量的収率を与えるという利点がある。不斉合成や酵素分割はある種の技術的専門知識が必要であり、工程的にも複雑であるのに対して、ここに述べた方法は特に目的 $\alpha$ -アミノ酸の両エナンチオマーが必要である時、簡便で信頼性と再現性のある方法となる。

第3章 二次的不斉転換(SOAT)とその $\alpha$ -アミノ酸の実用的合成への応用

## 要旨

本章では、リマンタジン[1-(1-アダマンチル)エタンアミン]から誘導される新規なキラルリガンドの開発と、二次的不斉転換アプローチを用いた $\alpha$ -アミノ酸合成への応用を報告する。本法の実験操作の容易さは優れた化学収率と立体選択性ととともに、このアプローチが $\alpha$ -アミノ酸合成の一般的手法となる可能性を示唆している。

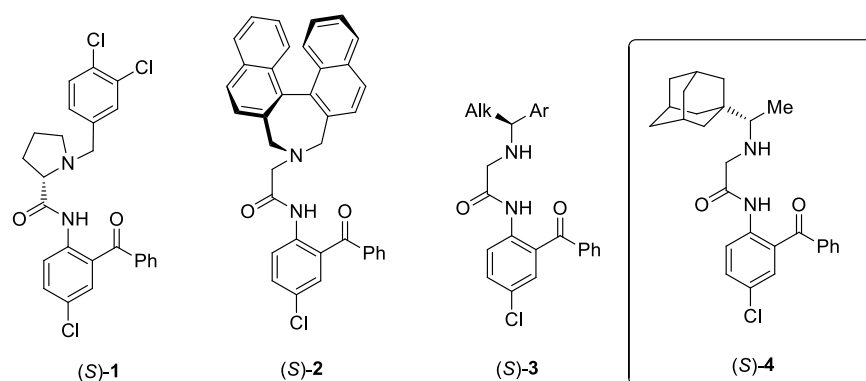
## 序論

テラーメイド $\alpha$ -アミノ酸はさまざまな最新の医薬品および医療用製剤の重要な構成単位となっている<sup>1</sup>。薬物設計における $\alpha$ -アミノ酸残基の利用は、合理的な精度でファーマコフォア基の3Dポジショニングのための手段を提供しており、それにより所望のペプチド-受容体相互作用を可能としている<sup>2</sup>。したがって、フッ素含有医薬とともに<sup>3</sup>、テラーメイド $\alpha$ -アミノ酸残基は10億ドル医薬(billion-dollar pharmaceuticals; 市場規模の大きい医薬品を示す)を構成する医薬の一般的な共通成分になりつつある。実際、過去10年間に新しく導入された薬剤の約20%には、テラーメイド $\alpha$ -アミノ酸が少なくとも1つ含まれている<sup>1,2,4</sup>。この傾向は明らかに拡大しており、 $\alpha$ -アミノ酸は学際的な研究活動の焦点になっている<sup>5</sup>。

Soloshonokらはフッ素<sup>6</sup>やリン含有アミノ酸<sup>7</sup>、立体的に規制されたアミノ酸<sup>8</sup>、ビスアミノ酸<sup>9</sup>など、さ

- 
- <sup>1</sup> (a) J. S. Ma, *Chim. Oggi*, **2003**, 21, 65–68; (b) D. R. W. Hodgson, J. M. Sanderson, *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, 33, 422–430; (c) A. E. Sorochinsky, J. L. Aceña, H. Moriwaki, T. Sato, V. A. Soloshonok, *Amino Acids*, **2013**, 45, 691–718.
- <sup>2</sup> (a) F. Lovering, *MedChemComm*, **2013**, 4, 515–519; (b) K. Fosgerau, T. Hoffmann, *Drug Discovery Today*, **2015**, 20, 122–128; (c) D. J. Craik, D. P. Fairlie, S. Liras, D. Price, *Chem. Biol. Drug Des.*, **2013**, 81, 136–147.
- <sup>3</sup> (a) V. P. Kukhar, A. E. Sorochinsky, V. A. Soloshonok, *Future Med. Chem.*, **2009**, 1, 793–819; (b) J. L. Aceña, A. E. Sorochinsky, H. Moriwaki, T. Sato, V. A. Soloshonok, *J. Fluorine Chem.*, **2013**, 155, 21–38; (c) K. V. Turcheniuk, V. P. Kukhar, G.-V. Roesenthaler, J. L. Acena, V. A. Soloshonok, A. E. Sorochinsky, *RSC Adv.*, **2013**, 3, 6693–6716.
- <sup>4</sup> (a) A. Henninot, J. C. Collins, J. M. Nuss, *J. Med. Chem.*, **2018**, 61, 1382–1414; (b) M. A. T. Blaskovich, *J. Med. Chem.*, **2016**, 59, 10807–10836.
- <sup>5</sup> (a) S. M. So, H. Kim, L. Mui, J. Chin, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 229–241; (b) A. E. Metz, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 1–7; (c) G. He, B. Wang, W. A. Nack, G. Chen, *Acc. Chem. Res.*, **2016**, 49, 635–645; (d) A. E. Sorochinsky, J. L. Aceña, H. Moriwaki, T. Sato, V. A. Soloshonok, *Amino Acids*, **2013**, 45, 1017–1033; (e) J. L. Aceña, A. E. Sorochinsky, V. Soloshonok, *Amino Acids*, **2014**, 46, 2047–2073; (f) V. A. Soloshonok, A. E. Sorochinsky, *Synthesis*, **2010**, 2319–2344.
- <sup>6</sup> (a) P. Bravo, A. Farina, V. P. Kukhar, A. L. Markovsky, S. V. Meille, V. A. Soloshonok, A. E. Sorochinsky, F. Viani, M. Zanda, C. Zappala, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 3424–3425; (b) V. A. Soloshonok, A. G. Kirilenko, V. P. Kukhar, G. Resnati, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 3621–3624; (c) V. A. Soloshonok, T. Ono, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 14701–14712.
- <sup>7</sup> (a) G.-V. Roesenthaler, V. P. Kukhar, I. B. Kulik, M. Y. Belik, A. E. Sorochinsky, E. B. Rusanov, V. A. Soloshonok, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 539–542; (b) K. V. Turcheniuk, K. O. Poliashko, V. P. Kukhar, A. B. Rozhenko, V. A. Soloshonok, A. E. Sorochinsky, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 11519–11521.
- <sup>8</sup> (a) V. A. Soloshonok, X. Tang, V. J. Hruby, L. V. Meervelt, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 341–343; (b) W. Qiu, X. Gu, V. A. Soloshonok, M. D. Carducci, V. J. Hruby, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 145–148.
- <sup>9</sup> (a) S. M. Taylor, T. Yamada, H. Ueki, V. A. Soloshonok, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 9159–9162; (b) J. Wang, H. Liu, J. L. Aceña, D. Houck, R. Takeda, H. Moriwaki, V. A. Soloshonok, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, 11, 4508–4515.

さまざまなテラーメイドアミノ酸の不斉合成のための一般的方法論の開発に興味をもち<sup>10</sup>、アミノ酸シッフ塩基のNi(II)錯体化学の研究を長年行っている<sup>1c,5d,e</sup>。最近、キラル三座配位子のModular design<sup>11</sup>を使用して、立体選択性だけでなく特別な反応性を示す構造タイプ**1**<sup>12</sup>、**2**<sup>13</sup>、**3**<sup>14</sup>のリガンドを開発した(Figure 1)。特に、前章で述べたタイプ**3**型のNHリガンドを発展させ、相当するNHリガンド**4**から誘導されるNi(II)錯体はかなりユニークな物理化学的特性を有することを発見した。それは $\alpha$ -アミノ酸の一般的な合成法のための二次的不斉転換(Second-order asymmetric transformation; SOAT)アプローチ開発のための構造的基盤となっている。



**Figure 1.** Structural types **1-4** of chiral tridentate ligands for general asymmetric synthesis of  $\alpha$ -amino acids and newly designed (S)-rimantadine-derived ligand **4**, suitable for SOAT approach.

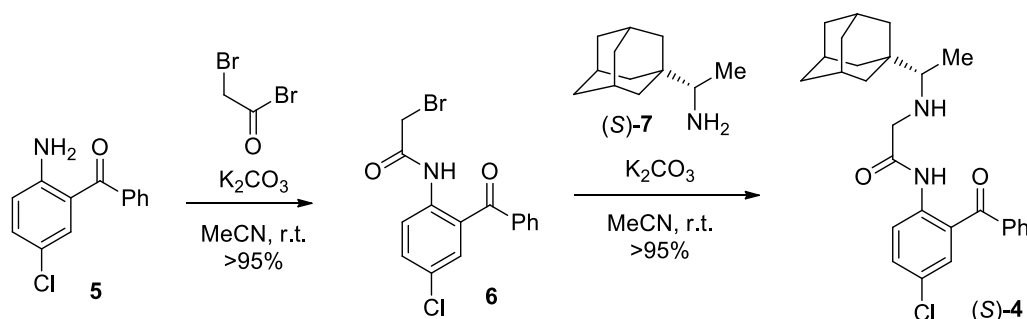
化学結合の形成を経る不斉合成法とは対照的に、SOAT法は不安定な不斉中心の相互変換にもとづいているため、その予測や合理的に設計することはできないと報告されている<sup>15</sup>。そのため、SOAT法は単なる好奇心に留まり、不斉合成法の主流とはなっていない。ただし、SOAT法が機能する偶然のケースでは、操作上の利便性とスケラビリティのために従来の不斉合成と比較して有利な合成方法を提供できる。本章では、キラルなアダマンチル基を含むリガンド**4**の発見と、SOATを介した光学的に純粋な $\alpha$ -アミノ酸合成への使用例を報告する。ここで述べる方法は簡便な実験操作で高収率を与え、大量合成時の高いジアステレオ選択性はこの手法の $\alpha$ -アミノ酸合成への適用性の高さを示唆している。

- <sup>10</sup> (a) Y. Suzuki, J. Han, O. Kitagawa, J. L. Aceña, K. D. Klika, V. A. Soloshonok, *RSC Adv.*, **2015**, 5, 2988–2993; (b) H. Ueki, M. Yasumoto, V. A. Soloshonok, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 21, 1396–1400.
- <sup>11</sup> (a) T. K. Ellis, H. Ueki, T. Yamada, Y. Ohfuné, V. A. Soloshonok, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 8572–8578; (b) V. A. Soloshonok, H. Ueki, T. K. Ellis, T. Yamada, Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 1107–1110.
- <sup>12</sup> S. Zhou, J. Wang, X. Chen, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2014**, 53, 7883–7886.
- <sup>13</sup> R. Takeda, A. Kawamura, A. Kawashima, T. Sato, H. Moriwaki, K. Izawa, K. Akaji, S. Wang, H. Liu, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2014**, 53, 12214–12217.
- <sup>14</sup> R. Takeda, A. Kawamura, A. Kawashima, H. Moriwaki, T. Sato, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12, 6239–6249.
- <sup>15</sup> (a) M. M. Jamison, E. E. Turner, *J. Chem. Soc.*, **1942**, 437–440; (b) D. H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 2747–2748; (c) F. Faigl, B. Matravoelgyi, T. Holczbauer, M. Czugler, J. Madarasz, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, 22, 1879–1884; (d) K. Tsubaki, M. Miura, H. Morikawa, H. Tanaka, T. Kawabata, T. Furuta, K. Tanaka, K. Fujii, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 16200–16201; (e) K. Yamada, R. Ishii, H. Nakagawa, H. Kawazura, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 737–746; (f) W. A. Donaldson, L. Shang, R. D. Rogers, *Organometallics*, **1994**, 13, 6–7; (g) M. Smrcina, M. Lorenc, V. Hanus, P. Sedmera, P. Kocovsky, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 1917–1920.

## 結果と考察

1993年に経口投与可能な抗ウイルス薬として医薬品承認されたリマンタジン(7)はA型インフルエンザ、単純ヘルペス、C型肝炎、HIV<sup>16</sup>などのウイルス感染症用に開発されたアダマンタンベースの化学療法剤の中で最も臨床的に進んだ化合物である。それは、比較的構造が単純で安価であり、ラセミ体だけでなく両方の鏡像異性体も容易に入手可能である<sup>17</sup>。リマンタジン(7)およびアミノアダマンタン類は、他の多くの薬剤とは異なり、天然物に触発されていない完全に合成された薬剤であることは興味深い。これらの治療薬としての成功は、アダマンチル部位、いわゆる“lipophilic bullet”(脂溶性弾丸)の存在に起因し、対応する誘導体が血液脳関門等の標的を貫通するのに重要な脂溶性を提供している<sup>18</sup>。

アダマンタンのユニークな脂溶性を考慮した時、この置換基を使用した対応するNi(II)錯体の物理化学的特性を活かしてSOAT制御による合成を行い、ジアステレオマー的に純粋な生成物が得られるのではないかと考えた。この目標を達成するために、さまざまなNHタイプのリガンドを使用した経験から<sup>14,19</sup>、Scheme 1に示すように、目的とするアダマンチル基を含むリガンド4の調製を行った。



Scheme 1. Synthesis of chiral adamantyl containing ligand 4.

2-アミノ-5-クロロベンゾフェノン5とブロモアセチルブロミドの反応は、炭酸カリウム存在下にアセトニトリル中できれいに進行し、優れた化学収率で中間体6を与えた。中間体6による(S)-リマンタジン(7)の選択的アルキル化は炭酸カリウムを使用して行い、95%を超える単離収率で目的のリガンド(S)-4を得た。

方法論の観点から、その潜在的なスケラビリティと全体的な実用性の測るために、化学的動的速度論/熱力学的分割法<sup>20</sup>を検討することとし、最初の例として、フェニルグリシン8aを選択した。これは、対

<sup>16</sup> (a) K. Spilovska, F. Zemek, J. Korabecny, E. Nepovimova, O. Soukup, M. Windisch, K. Kuca, *Curr. Med. Chem.*, **2016**, 23, 3245–3266; (b) K. Ide, Y. Kawasaki, K. Kawakami, H. Yamada, *Curr. Med. Chem.*, **2016**, 23, 4773–4783; (c) K. Das, *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 6263–6277; (d) J. Beigel, M. Bray, *Antiviral Res.*, **2008**, 78, 91–102.

<sup>17</sup> (a) N. Y. Kuznetsov, R. M. Tikhov, I. A. Godovikov, M. G. Medvedev, K. A. Lyssenko, E. I. Burtseva, E. S. Kirillova, Y. N. Bubnov, *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, 15, 3152–3157; (b) N. Kolocouris, A. Kolocouris, G. B. Foscolos, G. Fytas, J. Neyts, E. Padalko, J. Balzarini, R. Snoeck, G. Andrei, E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 3307–3318; (c) G. Zoidis, N. Kolocouris, J. M. Kelly, S. R. Prathalingam, L. Naesens, E. De Clercq, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 5022–5030.

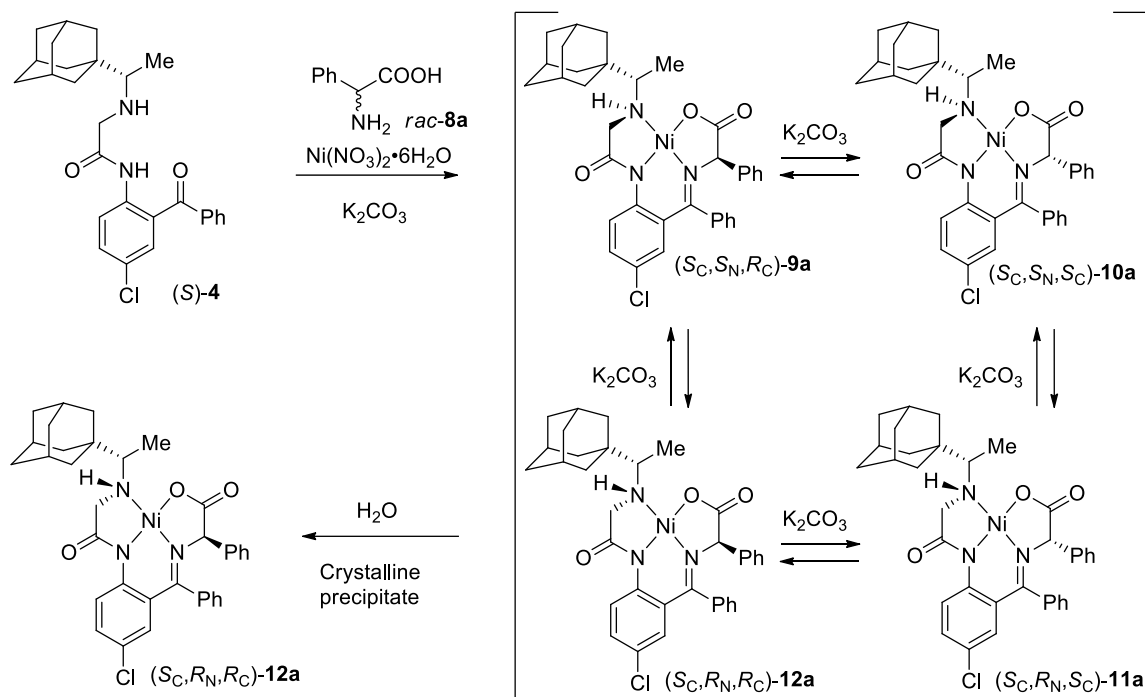
<sup>18</sup> L. Wanka, K. Iqbal, P. R. Schreiner, *Chem. Rev.*, **2013**, 113, 3516–3604.

<sup>19</sup> (a) V. A. Soloshonok, T. K. Ellis, *Synlett*, **2006**, 533–538; (b) M. Bergagnini, K. Fukushi, J. Han, N. Shibata, C. Roussel, T. K. Ellis, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12, 1278–1291; (c) V. A. Soloshonok, T. K. Ellis, H. Ueki, T. Ono, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 7208–7209.

<sup>20</sup> (a) A. E. Sorochinsky, H. Ueki, J. L. Aceña, T. K. Ellis, H. Moriwaki, T. Sato, V. A. Soloshonok, *J. Fluorine Chem.*, **2013**, 152, 114–118; (b) S. Wang, S. Zhou, J. Wang, Y. Nian, A. Kawashima, H. Moriwaki, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, H. Liu, *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 9817–9830; (c) Y. Nian, J. Wang, S. Zhou, W. Dai, S. Wang, H. Moriwaki, A. Kawashima, V. A. Soloshonok, H. Liu, *J. Org. Chem.*, **2016**, 81, 3501–3508.

### 第3章 二次的不斉転換(SOAT)とその $\alpha$ -アミノ酸の実用的合成への応用

応する Ni(II)錯体の全体的な脂溶性にプラスに働くと想定したからである。リマンタジンリガンド(*S*)-4 とフェニルグリシン **8a** の反応は、**8a** と硝酸ニッケル 6 水和物それぞれ 1.1 等量と 4 等量の炭酸カリウムを使用してメタノール中で行った。反応混合物を 70°C で約 2 時間加熱した後、TLC(CHCl<sub>3</sub> / アセトン 10/1)により、反応混合物中に理論的に可能な 4 つのジアステレオマー**9a-12a** がすべて観察され、そのうち 1 つのジアステレオマーが過剰に生成していることが分かった(~9/1/1/1)。



**Scheme 2.** Preparation of diastereomerically pure Ni(II)-complex (*S<sub>C</sub>, R<sub>N</sub>, R<sub>C</sub>*)-**12a** via reaction of racemic phenylglycine **8a** with ligand (*S*)-**4** under the conditions of SOAT.

ジアステレオマー**9a-12a** は面白い特徴を有し、基本条件(炭酸カリウム)下で 2 つの不安定な不斉中心は段階的に反転することにより、すべてが相互変換可能であった。例えば、ジアステレオマー(*S<sub>C</sub>, S<sub>N</sub>, R<sub>C</sub>*)-**9a** は、フェニルグリシン部分でのエピマー化を介して(*S<sub>C</sub>, S<sub>N</sub>, S<sub>C</sub>*)-**10a** に、または不斉窒素の反転により(*S<sub>C</sub>, R<sub>N</sub>, R<sub>C</sub>*)-**12a** に変換できる。従って、炭素と窒素の不斉中心を同様に反転させることで、ジアステレオマー(*S<sub>C</sub>, R<sub>N</sub>, S<sub>C</sub>*)-**11a** は(*S<sub>C</sub>, R<sub>N</sub>, R<sub>C</sub>*)-**12a** および(*S<sub>C</sub>, S<sub>N</sub>, S<sub>C</sub>*)-**10a** にそれぞれ変換できる。にもかかわらず、ジアステレオマー**9a-12a** は異なる物性を持つため、SOAT の条件下では、そのうちの 1 つが優先的な立体異性体として出現することが予想される。実際、結晶性の沈殿物がゆっくりと生成してくることが観察され、その分析によりジアステレオマー的に純粋な生成物 **12a** であることが示され、反応混合物の濾過およびメタノール水溶液での洗浄を行うだけで 91% の収率で単離された。また、生成物 **12a** の X 線結晶構造解析より、その絶対配置は(*S<sub>C</sub>, R<sub>N</sub>, R<sub>C</sub>*)と決定された。



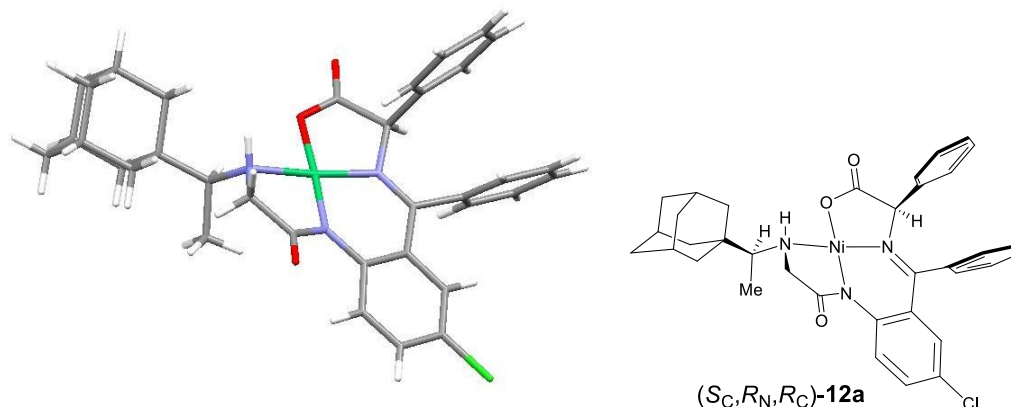
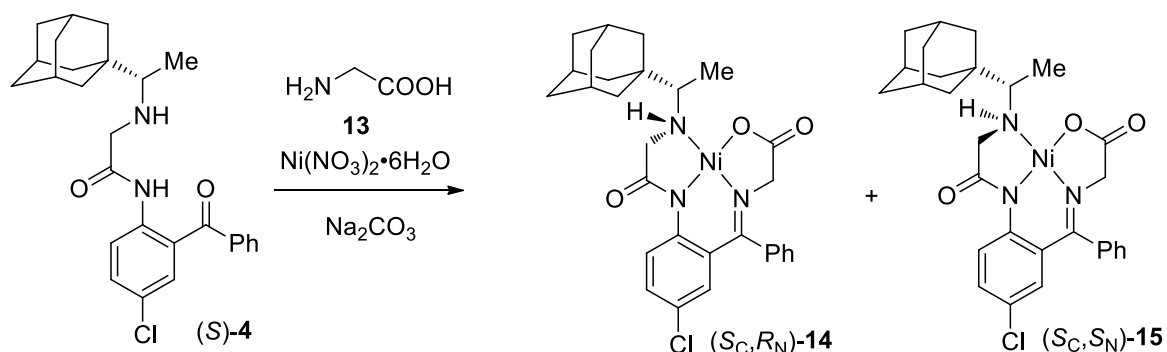


Figure 2. Crystallographic structure of diastereomer ( $S_C, R_N, R_C$ )-12a.

Figure 2からわかるように、アダマンチル部位およびフェニルグリシン部位は相対的にトランス位にあり、前者はNi(II)配位面の下に、後者は上にある。さらに、最も嵩高いアダマンチル基はキレート環から離れているため、分子の他の部分との立体的相互作用が回避されている。これらの構造的特徴により、観察されるジアステレオマー( $S_C, R_N, R_C$ )-12aの立体選択性を合理的に説明できるかもしれない。生成物( $S_C, R_N, R_C$ )-12aのその他の際立った特徴として、 $-2169([\alpha]_D)$ の旋光度と1.51 ppmのMe基の化学シフトをあげることができる。これらのデータを一般的な構造的特徴として検証するために、リガンド( $S$ )-4とグリシンから立体的に安定な炭素と立体的に不安定な窒素を2つだけ含む錯体14および15を調製した。



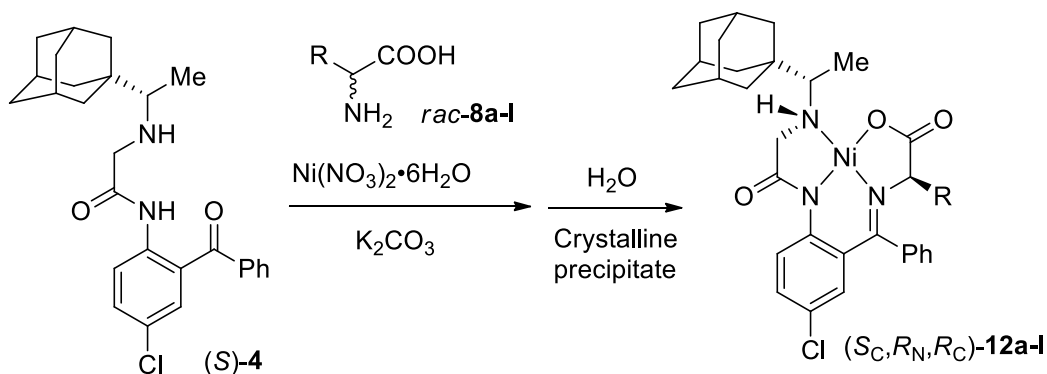
Scheme 3. Synthesis of diastereomeric complexes ( $S_C, R_N$ )-14 and ( $S_C, S_N$ )-15 derived from glycine 13 and ligand ( $S$ )-4.

ジアステレオマー( $S_C, R_N$ )-14の旋光度は $-1901$ 、Me基の化学シフトは1.45 ppmであり、化合物( $S_C, R_N, R_C$ )-12aの値と非常に類似していることがわかった。対照的に、ジアステレオマー( $S_C, S_N$ )-15は $+2389$ の旋光度と2.28 ppmの化学シフトを示した。以前の研究で確立されたように、アミノ酸シッフ塩基のNi(II)錯体の観測旋光度へのリガンド立体中心の寄与はかなり小さく、大きな正または負の旋光度はNi(II)キレート環特有のらせんキラリティーによるものである。ただし、キレート構造の配置は、不斉中心によって規定されるので、アミノ酸残基の絶対配置に関係なく、( $S_C, R_N$ )配置を含むジアステレオマーは大きな負の旋光度を持ち、( $S_C, S_N$ )立体化学の錯体は正の旋光度を示すと推測できる。Me基の化学シフトに関しては、次の結論が妥当であろう：ジアステレオマー( $S_C, R_N$ )-14の場合、1.45 ppmの値は予想される位置とほぼ一致しているが、( $S_C, S_N$ )-15について記録された2.28 ppmの化学シフトは明らかに低

磁場シフトしている。後者の現象はアミノ酸シッフ塩基の Ni(II)錯体<sup>21</sup>ではかなり一般的であり、( $S_C, S_N$ )-**15** の Me 基は Ni(II)イオンの d8 電子の脱遮蔽効果にさらされた位置にあると説明できる<sup>22</sup>。

したがって、旋光度と Me 基の化学シフトの傾向は、反応生成物の立体化学的帰属の一般的な基準として信頼性よく使用できる。

これらのデータと立体化学的および構造的考察にもとづいて、発見された SOAT プロセスの一般的な合成への応用研究を次に進めた。すべての反応は同じ反応条件下で行われた(Scheme 4)。Scheme 5 に示した結果からわかるように、この SOAT アプローチは幅広い一般性を持つと考えられ、天然型(**12a-i**)およびテラーメイド(**12j-l**)アミノ酸の調製に適用できる。特に重要なのは、トリプトファン(**12d**)、チロシン(**12e**)、セリン(**12f**)、グルタミン(**12g**)、アスパラギン(**12h**)およびメチオニン(**12i**)などの官能基を含むアミノ酸を、対応する官能基を保護せずに使用できるという事実である。同様の構造的特徴を持つ他の多くのアミノ酸は、この SOAT アプローチを使用することでラセミ体から鏡像異性体へ変換できると予想できる。一方、予備的な結果から、グルタミン酸、アスパラギン酸、ヒスチジンまたはシステインなどのアミノ酸に対する SOAT 法の適用はかなり問題があることも付記する。さらに、この方法は対応する  $\beta$ -アミノ酸残基の配置安定性が大きいため、キラルな  $\beta$ -アミノ酸合成には使用できないことも確認された。

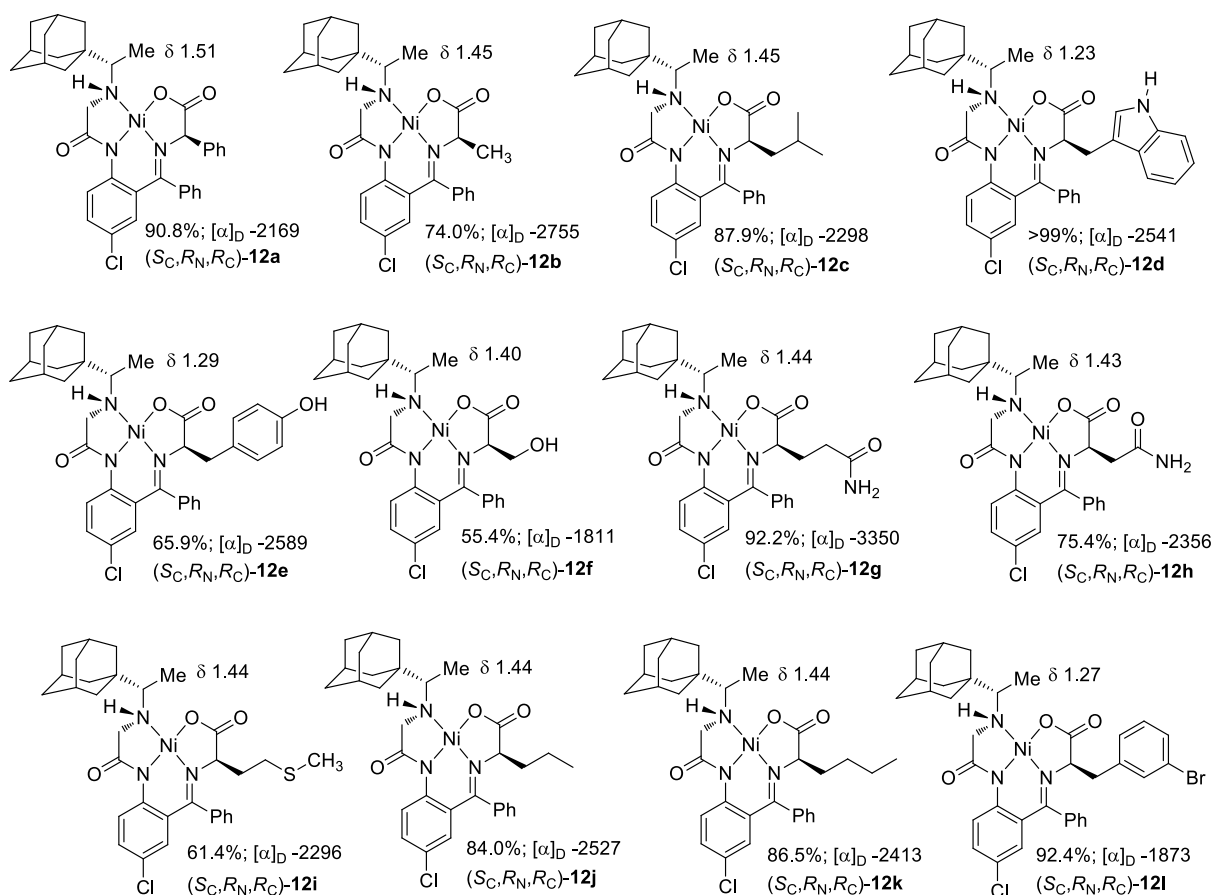


**Scheme 4.** Substrate generality of the SOAT approach for preparation of diastereomerically pure products ( $S_C, R_N, R_C$ )-**12a-l**.

<sup>21</sup> (a) V. A. Soloshonok, C. Cai, V. J. Hruby, L. V. Meervelt, N. Mischenko, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 12031–12044; (b) V. A. Soloshonok, C. Cai, V. J. Hruby, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 4265–4269; (c) C. Cai, *Chem. Rev.*, **2013**, 113, 3516; A. Soloshonok, V. J. Hruby, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 1339–1350.

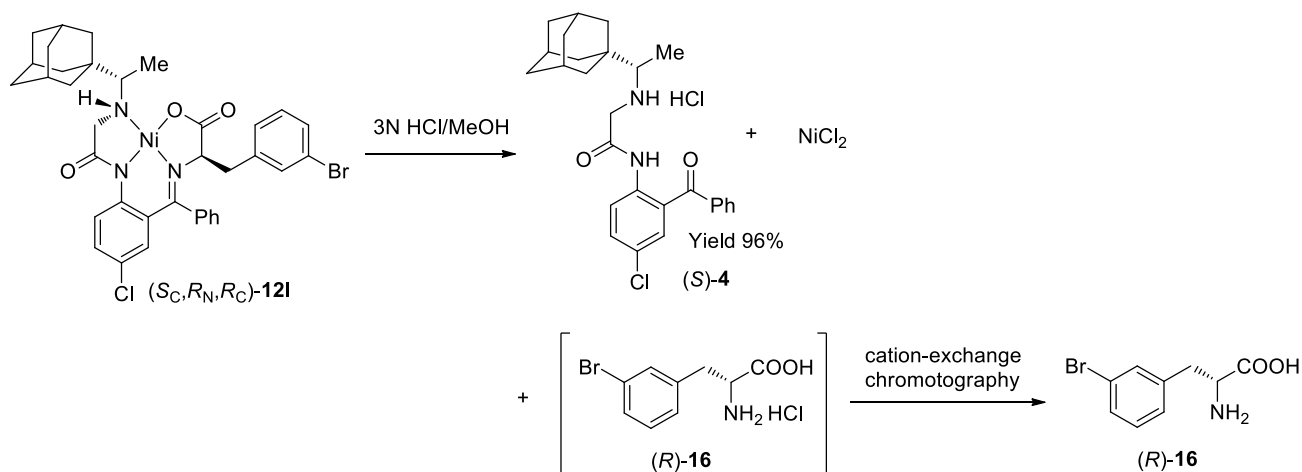
<sup>22</sup> (a) L. G. Warner, N. J. Rose, D. H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 6938–6946; (b) T. Ito, D. H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 7528–7530.

### 第3章 二次的不斉転換(SOAT)とその $\alpha$ -アミノ酸の実用的合成への応用



**Scheme 5.** Diastereomerically pure products ( $S_C, R_N, R_C$ )-**12a-l**

本研究の最終目的として、Ni(II)錯体生成物を分解して目的の光学活性アミノ酸の単離し、さらに不斉源のリマンタジンリガンドをリサイクルできること証明することにした(Scheme 6)。錯体分解は、Ni(II)錯体 **12l** のメタノール懸濁液を 3 N HCl 水溶液で処理する確立された手順で行った。反応の進行は、Ni(II)錯体が赤色からイオン性 NiCl<sub>2</sub>の緑色透明溶液に徐々に変化することを観察することで簡単に追跡できる。反応が完了すると、リガンド **4** の塩酸塩が沈殿または抽出され、通常陽イオン交換クロマトグラフィーを使用してアミノ酸が分離される。この場合、リガンド **4** は約 90%の収率でリサイクルされ、キラル HPLC 分析により配置が完全に保持されていることが確認された。目的アミノ酸( $R$ )-**16** は陽イオン交換クロマトグラフィーにより、83%の収率で単離された。



**Scheme 6.** Disassembly of diastereomerically pure  $(S_C, R_N, R_C)\text{-12I}$ ; isolation of target amino acid  $(R)\text{-16}$  and recovery of chiral ligand  $(S)\text{-4}$ .

## 結論

リマンタジン含有配位子と $\alpha$ -アミノ酸シッフ塩基のNi(II)錯体が”極端な”脂溶性をもつのではないかという着想に基づいて、二次的不斉転換による $\alpha$ -アミノ酸の新しい合成方法を検討した。立体選択性と反応性の差異に関する一連の研究を行い、幅広い基質適応性と官能基の適合性を示す堅牢なプロトコルの開発に成功した。このプロセスに關与する化学は、無保護のラセミ体アミノ酸の動的速度論的分割にもとづいており、用いたキラル三座配位子はほぼ完全にリサイクルと再利用が可能である。反応性と優れた立体化学的結果とともに、この二次的不斉転換の操作上の容易さは、この新しいアプローチが種々の応用に可能であることを示している。

第4章 フェニルアラニン型テラーメイド  $\alpha$ -アミノ酸合成のためのタンデムアルキル化  
- 二次的不斉転換手法

### 要旨

本章では、前章で開発したリマンタジン型リガンドを用いるタンデムアルキル化-二次的不斉転換によるテラーメイド  $\alpha$ -アミノ酸合成の最新プロセスについて述べる。最初のステップは、グリシンシッフ塩基のキラル Ni(II)錯体のアルキル化である。これは、穏和な相間移動条件下で行われ、目的の  $\alpha$ -アミノ酸骨格の構築を可能にしている。2番目のステップは、方法論的にあまり例のない二次的不斉転換にもとづいており、対応する ( $S_C, R_N, R_C$ ) 立体配置のジアステレオマーがほぼ完全に沈殿として生成するため、簡単なろ過操作で目的物を取得できる。全ての実験手順が操作的に簡便であり、スケールアップできる可能性を秘めている。また、優れた立体選択性を有するため、本法はさまざまなテラーメイド  $\alpha$ -アミノ酸の合成に高い利用価値があると思われる。

### 序論

アミノ酸は、生命現象のほとんどすべての面に関与する数少ない重要な分子の1つである。当然のことながら、アミノ酸類はヘルスケアとライフサイエンスの初期の時代から、有機化学、生物有機化学、および医薬品化学で重要な役割を果たしてきた<sup>1</sup>。特に、テラーメイドのアミノ酸<sup>2</sup>の使用は、立体的に制約されたコンフォメーションを持ち、 $\chi$ 空間<sup>3</sup>で側鎖を正確に配置したペプチド/ペプチドミメティックの設計において現代の製薬産業で十分に確立されたパラダイムとなっている<sup>1,4,5</sup>。非常に興味深いことに、テラーメイドアミノ酸を応用する新分野の1つとして、遺伝子組み換え生物の生物学的封じ込め戦略がある<sup>6</sup>。したがって、新規の構造モチーフ、機能、および特性を求めてアミノスルホン酸、アミノホスホン酸、およびフッ素含有アミノ酸などのテラーメイドアミノ酸およびそれらの類縁体の不斉合成に

<sup>1</sup> (a) A. Henninot, J. C. Collins, J. M. Nuss, *J. Med. Chem.*, **2018**, 61, 1382–1414. (b) M. A. T. Blaskovich, *J. Med. Chem.*, **2016**, 59, 10807–10836. (c) V. A. Soloshonok, K. Izawa, *Asymmetric Synthesis and Application of  $\alpha$ -Amino Acids*; ACS Symposium Series #1009; Oxford University Press, **2009**.

<sup>2</sup> For the definition of tailor-made amino acids, see: V. A. Soloshonok, C. Cai, V. J. Hruby, L. Van Meervelt, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 12045–12058.

<sup>3</sup> (a) J. Gante, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 1699–1720. (b) V. J. Hruby, G. Li, C. Haskell-Luevano, M. Shenderovich, *Biopolymers*, **1997**, 43, 219–266. (c) V. Hruby, P. Balse, *Curr. Med. Chem.*, **2000**, 7, 945–970. (d) J. Vagner, H. Qu, V. J. Hruby, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2008**, 12, 292–296. (e) M. Cai, C. Cai, A. V. Mayorov, C. Xiong, C. M. Cabello, V. A. Soloshonok, J. R. Swift, D. Trivedi, V. J. Hruby, *J. Pept. Res.*, **2004**, 63, 116–131.

<sup>4</sup> (a) J. S. Ma, *Chim. Oggi*, **2003**, 21, 65–68. (b) D. R. W. Hodgson, J. M. Sanderson, *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, 33, 422–430. (c) T. Sato, K. Izawa, J. L. Aceña, H. Liu, V. A. Soloshonok, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 2757–2774. (d) A. E. Sorochinsky, J. L. Aceña, H. Moriwaki, T. Sato, V. A. Soloshonok, *Amino Acids*, **2013**, 45, 691–718.

<sup>5</sup> (a) F. Lovering, *MedChemComm*, **2013**, 4, 515–519. (b) K. Fosgerau, T. Hoffmann, *Drug Discovery Today*, **2015**, 20, 122–128. (c) D. J. Craik, D. P. Fairlie, S. Liras, D. Price, *Chem. Biol. Drug Des.*, **2013**, 81, 136–147. (d) S. Wang, Y. Wang, J. Wang, T. Sato, K. Izawa, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Curr. Pharm. Des.*, **2017**, 23, 4493–4554.

<sup>6</sup> (a) D. J. Mandell, M. J. Lajoie, M. T. Mee, R. Takeuchi, G. Kuznetsov, J. E. Norville, C. J. Gregg, B. L. Stoddard, G. M. Church, *Nature*, **2015**, 518, 55–60. (b) A. J. Rovner, A. D. Haimovich, S. R. Katz, Z. Li, M. W. Grome, B. M. Gassaway, M. Amiram, J. R. Patel, R. R. Gallagher, J. Rinehart, F. J. Isaacs, *Nature*, **2015**, 518, 89–93.

ついでに関心が高まっている<sup>7,8,9,10</sup>。Soloshonokと著者らはこれまで、テラーメイドアミノ酸を調製するための一般的なアプローチとしてアミノ酸シッフ塩基 Ni(II)錯体化学を積極的に開発してきた (Scheme 1)<sup>11,12,13,14</sup>。

Scheme 1 に示したようにトリクロロ置換リガンド(*S*)-または(*R*)-**1** は現在最も頻繁に用いられるもので、不斉源は回収再利用が可能である<sup>15</sup>。このリガンドはグリシンと Ni(II)イオンと反応してシッフ塩基 **2** を生成する<sup>16</sup>。平面正方形 Ni(II)錯体 **2** は、多様な求電子試薬との反応により生成物 **3** を与え、汎用性のあるキラルな求核的グリシン等価体としての役割を果たしている。最も一般的に使用される反応として、例えば、ハロゲン化アルキルによるアルキル化反応<sup>17</sup>、マイケル付加反応<sup>18</sup>、アルドール反応<sup>19</sup>、お

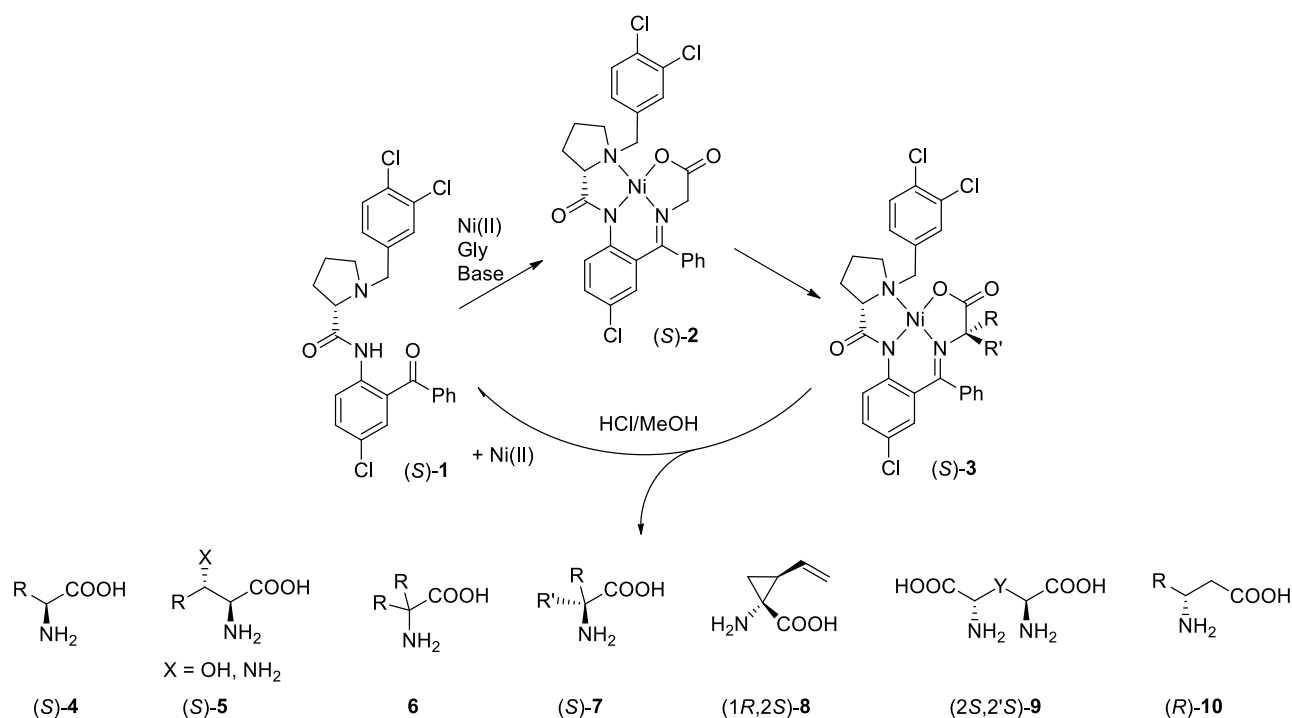
- <sup>7</sup> (a) S. M. So, H. Kim, L. Mui, J. Chin, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 229–241. (b) A. E. Metz, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 1–7. (c) G. He, B. Wang, W. A. Nack, G. Chen, *Acc. Chem. Res.*, **2016**, 49, 635–645. (d) A. E. Sorochinsky, J. L. Aceña, H. Moriwaki, T. Sato, V. A. Soloshonok, *Amino Acids*, **2013**, 45, 1017–1033. (e) J. L. Aceña, A. E. Sorochinsky, V. A. Soloshonok, *Amino Acids*, **2014**, 46, 2047–2073. (f) V. A. Soloshonok, A. Sorochinsky, *Synthesis*, **2010**, 2319–2344.
- <sup>8</sup> O. O. Grygorenko, A. V. Biitseva, S. Zherish, *Tetrahedron*, **2018**, 74, 1355–1421.
- <sup>9</sup> K. V. Turcheniuk, V. P. Kukhar, G.-V. Rösenthaller, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, A. E. Sorochinsky, *RSC Adv.*, **2013**, 3, 6693–6716.
- <sup>10</sup> (a) V. P. Kukhar, A. E. Sorochinsky, V. A. Soloshonok, *Future Med. Chem.*, **2009**, 1, 793–819. (b) J. L. Aceña, A. E. Sorochinsky, H. Moriwaki, T. Sato, V. A. Soloshonok, *J. Fluorine Chem.*, **2013**, 155, 21–38. (c) A. Sorochinsky, K. Mikami, S. Fustero, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, *Synthesis*, **2011**, 3045–3079.
- <sup>11</sup> (a) P. Bravo, A. Farina, V. P. Kukhar, A. L. Markovsky, S. V. Meille, V. A. Soloshonok, A. E. Sorochinsky, F. Viani, M. Zanda, C. Zappalà, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3424–3425. (b) V. A. Soloshonok, A. G. Kirilenko, V. P. Kukhar', G. Resnati, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3621–3624. (c) N. Shibata, T. Nishimine, N. Shibata, E. Tokunaga, K. Kawada, T. Kagawa, A. E. Sorochinsky, V. A. Soloshonok, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4124–4126.
- <sup>12</sup> (a) G.-V. Rösenthaller, V. P. Kukhar, I. B. Kulik, M. Y. Belik, A. E. Sorochinsky, E. B. Rusanov, V. A. Soloshonok, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 539–542. (b) K. V. Turcheniuk, K. O. Poliashko, V. P. Kukhar, A. B. Rozhenko, V. A. Soloshonok, A. E. Sorochinsky, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11519–11521. (c) V. A. Soloshonok, Y. N. Belokon, N. A. Kuzmina, V. I. Maleev, N. Y. Svistunova, V. A. Solodenko, V. P. Kukhar, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1525–1529.
- <sup>13</sup> (a) V. A. Soloshonok, A. G. Kirilenko, N. A. Fokina, V. P. Kukhar, S. V. Galushko, V. K. Švedas, G. Resnati, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1225–1228. (b) V. A. Soloshonok, X. Tang, V. J. Hruby, L. V. Meervelt, *Org. Lett.* **2001**, 3, 341–343. (c) W. Qiu, X. Gu, V. A. Soloshonok, M. D. Carducci, V. J. Hruby, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 145–148.
- <sup>14</sup> (a) H. Ueki, M. Yasumoto, V. A. Soloshonok, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 1396–1400. (b) A. E. Sorochinsky, T. Katagiri, T. Ono, A. Wzorek, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, *Chirality* **2013**, 25, 365–368. (c) Y. Suzuki, J. Han, O. Kitagawa, J. L. Aceña, K. D. Klika, V. A. Soloshonok, *RSC Adv.* **2015**, 5, 2988–2993.
- <sup>15</sup> For other types of ligands possessing axial chirality, see: (a) R. Takeda, A. Kawamura, A. Kawashima, T. Sato, H. Moriwaki, K. Izawa, K. Akaji, S. Wang, H. Liu, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 12214–12217. (b) M. Jörres, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, C. Bolm, *ChemCatChem* **2015**, 7, 1265–1269.
- <sup>16</sup> (a) H. Ueki, T. K. Ellis, C. H. Martin, V. A. Soloshonok, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1954–1957. (b) H. Ueki, T. K. Ellis, C. H. Martin, T. U. Boettiger, S. B. Bolene, V. A. Soloshonok, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7104–7107.
- <sup>17</sup> (a) T. K. Ellis, C. H. Martin, H. Ueki, V. A. Soloshonok, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1063–1066. (b) V. A. Soloshonok, X. Tang, V. J. Hruby, *Tetrahedron* **2001**, 57, 6375–6382. (c) J. Wang, D. Lin, S. Zhou, X. Ding, V. A. Soloshonok, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 684–687.
- <sup>18</sup> (a) T. Yamada, T. Okada, K. Sakaguchi, Y. Ohfune, H. Ueki, V. A. Soloshonok, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5625–5628. (b) V. A. Soloshonok, C. Cai, V. J. Hruby, *Org. Lett.* **2000**, 2, 747–750. (c) T. Yamada, K. Sakaguchi, T. Shinada, Y. Ohfune, V. A. Soloshonok, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2789–2795.
- <sup>19</sup> (a) V. A. Soloshonok, V. P. Kukhar, S. V. Galushko, N. Y. Svistunova, D. V. Avilov, N. A. Kuz'mina, N. I. Raevski, Y. T. Struchkov, A. P. Pysarevsky, Y. N. Belokon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 3143–3155. (b) V. A. Soloshonok, D. V. Avilov, V. P. Kukhar', *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1547–1550. (c) V. A. Soloshonok, D. V. Avilov, V. P. Kukhar', V. I. Tararov, T. F. Savel'eva, T. D. Churkina, N. S. Ikonnikov, K. A. Kochetkov, S. A. Orlova, A. P. Pysarevsky, Y. T. Struchkov, N. I. Raevsky, Y. N. Belokon', *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1741–1756.

第4章 フェニルアラニン型テラーメイド  $\alpha$ -アミノ酸合成のための  
タンデムアルキル化 - 二次的不斉転換手法

よびマンニッヒ反応<sup>20</sup>が含まれる。中間生成物 **3** は、簡単に酸で分解されて目的アミノ酸 **4-10** を与え、分離操作でキラル三座配位子 **1** もリサイクルできる。本法は、一般的な  $\alpha$ -アミノ酸 **4**、 $\beta$ -官能基化/置換誘導体 **5**、対称-アミノ酸 **6**<sup>21</sup>、またはキラル第4級  $\alpha$ -アミノ酸 **7**<sup>22</sup>、特に(1*R*,2*S*)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパン-1-カルボン酸 **8**<sup>23</sup>およびビス- $\alpha$ -アミノ酸 **9**<sup>24</sup>の調製に用いられている。さらに、他の一般的方法に比べて本法の大きな利点は、**4**<sup>25</sup>および **10**<sup>26</sup>のように無保護の  $\alpha$ -および  $\beta$ -アミノ酸の速度論的分割への応用で非常に成功したことである<sup>7b,c,27</sup>。

- 
- <sup>20</sup> (a) V. A. Soloshonok, D. V. Avilov, V. P. Kukhar, L. V. Meervelt, N. Mischenko, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4671–4674. (b) A. Kawamura, H. Moriwaki, G.-V. Rösenthaler, K. Kawada, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, *J. Fluorine Chem.* **2015**, *171*, 67–72.
- <sup>21</sup> (a) T. K. Ellis, V. M. Hochla, V. A. Soloshonok, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4973–4976. (b) T. K. Ellis, C. H. Martin, H. Ueki, V. A. Soloshonok, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1063–1066.
- <sup>22</sup> (a) V. Soloshonok, T. Boettiger, S. Bolene, *Synthesis* **2008**, 2594–2602. (b) J. Yamamoto, A. Kawashima, A. Kawamura, H. Abe, H. Moriwaki, N. Shibata, V. A. Soloshonok, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1931–1939.
- <sup>23</sup> (a) A. Kawashima, C. Xie, H. Mei, R. Takeda, A. Kawamura, T. Sato, H. Moriwaki, K. Izawa, J. Han, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 1051–1058. (b) A. Kawashima, S. Shu, R. Takeda, A. Kawamura, T. Sato, H. Moriwaki, J. Wang, K. Izawa, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Amino Acids* **2016**, *48*, 973–986.
- <sup>24</sup> (a) S. M. Taylor, T. Yamada, H. Ueki, V. A. Soloshonok, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9159–9162. (b) J. Wang, H. Liu, J. L. Aceña, D. Houck, R. Takeda, H. Moriwaki, T. Sato, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4508–4515.
- <sup>25</sup> (a) V. A. Soloshonok, T. K. Ellis, H. Ueki, T. Ono, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7208–7209. (b) A. E. Sorochinsky, H. Ueki, J. L. Aceña, T. K. Ellis, H. Moriwaki, T. Sato, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4503–4507. (c) A. E. Soloshonok, H. Ueki, J. L. Aceña, T. K. Ellis, H. Moriwaki, T. Sato, V. A. Soloshonok, *J. Fluorine Chem.* **2013**, *152*, 114–118.
- <sup>26</sup> (a) S. Zhou, J. Wang, X. Chen, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 7883–7886. (b) S. Zhou, S. Wang, J. Wang, Y. Nian, P. Peng, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 1821–1832.
- <sup>27</sup> (a) A. J. Metrano, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1542–1554. (b) S. M. So, K. Moozeh, A. J. Lough, J. Chin, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 829–832. (c) K. Moozeh, S. M. So, J. Chin, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 9381–9385. (d) R. Fanelli, L. Jeanne-Julien, A. René, J. Martinez, F. Cavelier, *Amino Acids* **2015**, *47*, 1107–1115. (e) K. E. Schwieter, J. N. Johnston, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2590–2595. (f) S. Bull, M. Hutchby, A. Sedgwick, *Synthesis* **2016**, *48*, 2036–2049. (g) A. Wangweerawong, J. R. Hummel, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1547–1557. (h) R. Schettini, B. Nardone, F. De Riccardis, G. Della Sala, I. Izzo, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7793–7797. (i) L. C. Morrill, T. Lebl, A. M. Z. Slawin, A. D. Smith, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2088–2093. (j) J. Etxabe, J. Izquierdo, A. Landa, M. Oiarbide, C. Palomo, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 6883–6886.

第4章 フェニルアラニン型テラーメイド  $\alpha$ -アミノ酸合成のための  
タンデムアルキル化 - 二次的不斉転換手法



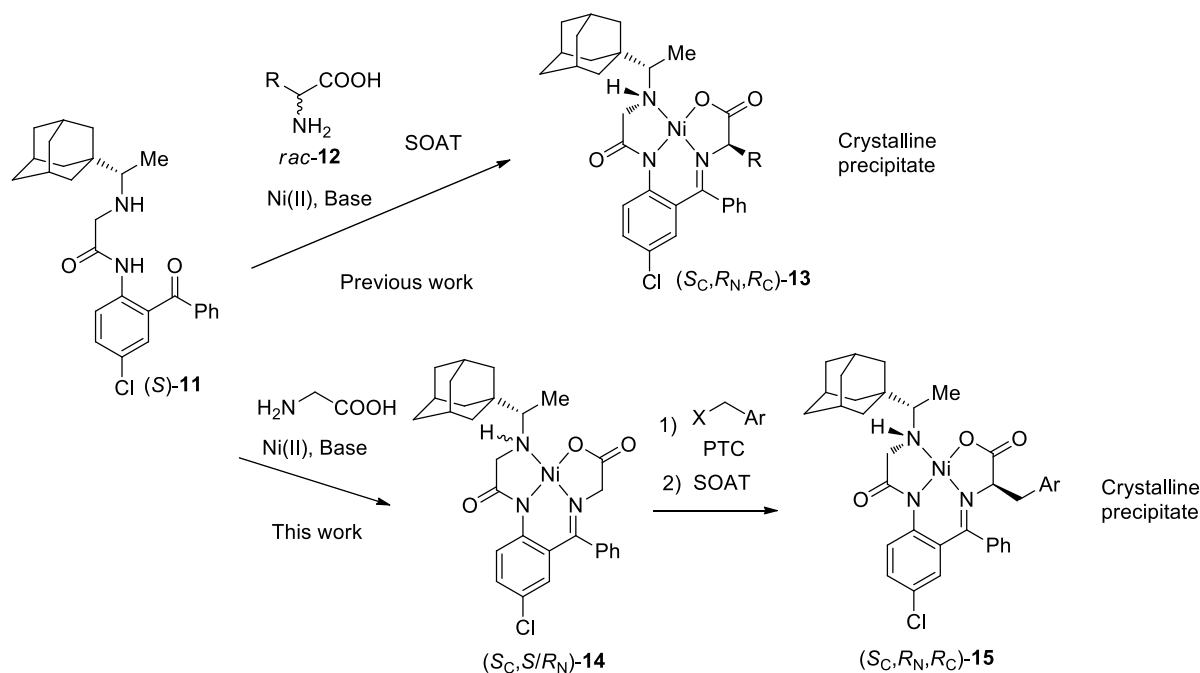
**Scheme 1.** General approach to asymmetric synthesis of amino acids *via* Ni(II) complexes of Schiff bases

この後者のアプリケーションは、従来の経済的に魅力のある酵素法<sup>28</sup>とも競合することが示された。著者らは前章で、Modular design アプローチ<sup>29</sup>を使用したキラル三座配位子の設計により、フリーのNH基と複数の立体中心を特徴とする一連の配位子を開発し<sup>30</sup>、特にアダマンチル含有誘導体 **11** は、 $\alpha$ -アミノ酸の一般的な合成に向けた二次的不斉転換(SOAT)法開発のためのいくつかの顕著な物理化学特性を有することを見出した(Scheme 2)<sup>31</sup>。

- <sup>28</sup> (a) D. Tessaro, L. Cerioli, S. Servi, F. Viani, P. I. D'Arrigo, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2333–2338. (b) P. D'Arrigo, L. Cerioli, A. Fiorati, S. Servi, F. Viani, D. Tessaro, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 938–944. (c) P. D'Arrigo, L. Cerioli, S. Servi, F. Viani, D. Tessaro, *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 1606–1616. (d) S. Baxter, S. Royer, G. Grogan, F. Brown, K. E. HoltTiffin, I. N. Taylor, I. G. Fotheringham, D. J. Campopiano, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19310–19313. (e) K. Yasukawa, Y. Asano, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3327–3332.
- <sup>29</sup> (a) T. K. Ellis, H. Ueki, T. Yamada, Y. Ohfuné, V. A. Soloshonok, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8572–8578. (b) V. A. Soloshonok, H. Ueki, T. K. Ellis, T. Yamada, Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1107–1110.
- <sup>30</sup> (a) M. Bergagnini, K. Fukushi, J. Han, N. Shibata, C. Roussel, T. K. Ellis, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1278–1291. (b) V. A. Soloshonok, T. K. Ellis, *Synlett* **2006**, 0533–0538. (c) R. Takeda, A. Kawamura, A. Kawashima, H. Moriwaki, T. Sato, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6239–6249.
- <sup>31</sup> R. Takeda, A. Kawamura, A. Kawashima, T. Sato, H. Moriwaki, K. Izawa, H. Abe, V. A. Soloshonok, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4968–4972.



第4章 フェニルアラニン型テラーメイド  $\alpha$ -アミノ酸合成のための  
タンデムアルキル化 - 二次的不斉転換手法



**Scheme 2.** Applications of (*S*)-rimantadine-derived ligand **11**; previous work on SOAT of racemic  $\alpha$ -AAs and this work dealing with tandem alkylation – SOAT, for general asymmetric synthesis of  $\alpha$ -AAs

Scheme 2 に示すように、我々は新規に設計したリガンド **11** がラセミ体の  $\alpha$ -アミノ酸 **12** と容易に反応して理論的に可能な 4 つのジアステレオマー生成物の混合物を生成することを明らかにした<sup>31</sup>。しかし、アダマンチル部位の極端な脂溶性のため<sup>32</sup>、ジアステレオマーの 1 つである ( $S_C, R_N, R_C$ )-体 **13** がメタノールまたは水メタノール混合溶液から沈殿することで、他のすべてのジアステレオマーの平衡を 1 つの主要な生成物に導くことを発見した。本法発展における次の段階として、本章ではタンデムアルキル化-SOAT 法による光学活性  $\alpha$ -アミノ酸合成の実験手順を報告する。それには、グリシンシッフ塩基 Ni(II)錯体 **14** の合成と相間移動触媒(PTC)条件下でのアルキル化とそれに続く主生成物 **15** の平衡化と結晶析出を經由する SOAT が含まれる。

## 結果と考察

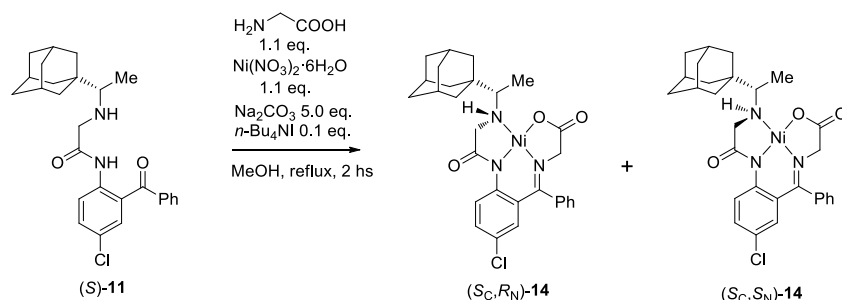
優先的な立体相互作用を予測することで合理的に設計できる不斉合成とは異なり、SOAT 法は多数の化学的/立体的/物理的特性のかなり複雑で多因子的な相互作用から生じる偶然のアプローチである<sup>33</sup>。それにもかかわらず、リガンド **11** を使用した SOAT プロセスの開発の成功は、対応するリマンタジン含有 Ni(II)錯体<sup>31</sup>の”極端な”脂溶性<sup>32</sup>の概念に基づいている。これまでの結果をもとに、必要なジアステレオマー錯体をリガンド **11** と目的物  $\alpha$ -アミノ酸ラセミ体との反応からではなく、中間体グリシン誘導

<sup>32</sup> L. Wanka, K. Iqbal, P. R. Schreiner, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3516–3604.

<sup>33</sup> (a) M. M. Jamison, E. E. Turner, *J. Chem. Soc.* **1942**, 437–440. (b) D. H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2747–2748. (c) F. Faigl, B. Mátravölgyi, T. Holczbauer, M. Czugler, J. Madarász, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1879–1884. (d) K. Tsubaki, M. Miura, H. Morikawa, H. Tanaka, T. Kawabata, T. Furuta, K. Tanaka, K. Fuji, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16200–16201. (e) K.-i. Yamada, R. Ishii, H. Nakagawa, H. Kawazura, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 737–746. (f) W. A. Donaldson, L. Shang, R. D. Rogers, *Organometallics* **1994**, *13*, 6–7. (g) M. Smrcina, M. Lorenc, V. Hanus, P. Sedmera, P. Kocovsky, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1917–1920.

第4章 フェニルアラニン型テトラメイド  $\alpha$ -アミノ酸合成のための  
タンデムアルキル化 - 二次的不斉転換手法

体の増炭反応により調製することによって、本法の汎用性を拡張することにした。まず、必要なグリシン錯体 **14** の合成に焦点を合わせた(Scheme 3)。

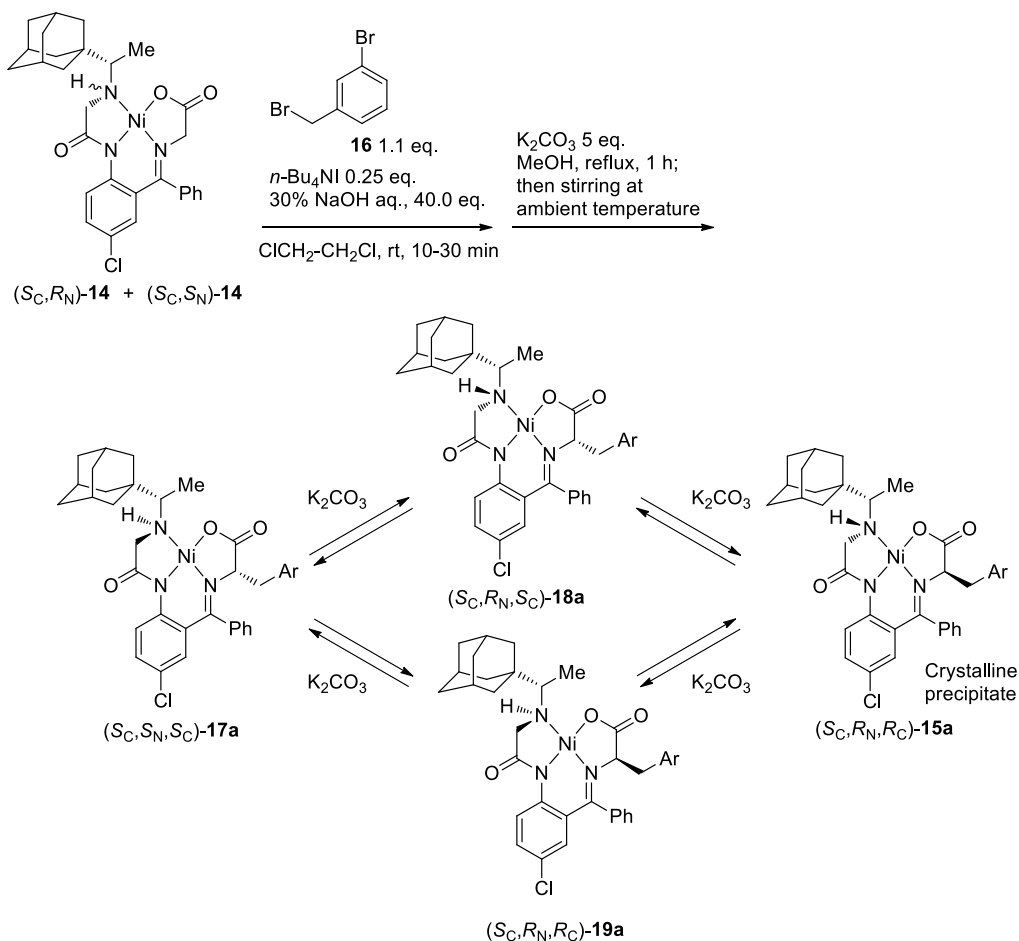


**Scheme 3.** Optimized conditions for preparation of the requisite Ni(II) complexes of glycine ( $S_C,R_N$ )-**14** and ( $S_C,S_N$ )-**14**

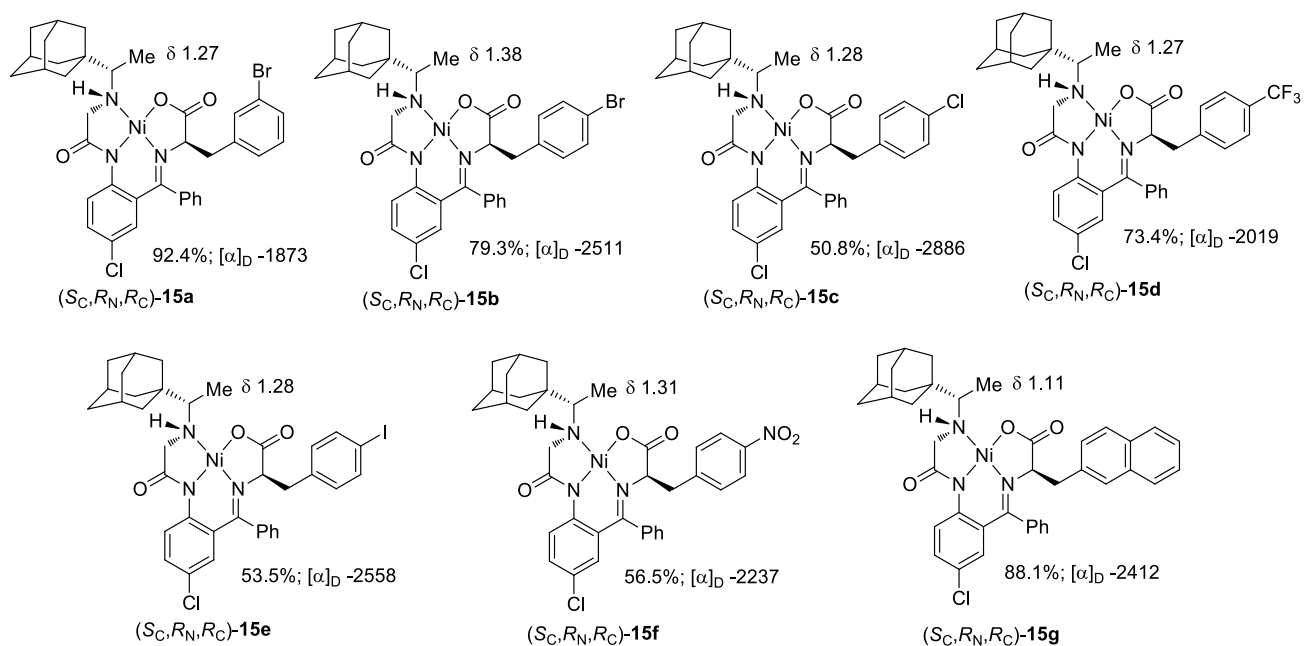
広範囲の予備実験の後、炭酸ナトリウムを塩基として触媒量のテトラブチルアンモニウムヨードを組み合わせると、目的のグリシン錯体( $S_C,R_N$ )-**14** および( $S_C,S_N$ )-**14** が約 3:1 の比率で得られ、最も実用的な調製が可能になることがわかった。10%過剰のグリシンと Ni(II)源を使用する条件下で、出発リガンド(**S**)-**11** を完全に変換し、生成物 **14** が定量的な化学収率で単離された。高純度なグリシン錯体 **14** の調製はプロジェクトの非常に重要な部分であり、中間体の不必要な精製を避けることができた。グリシン錯体 **14** の実質的に副生物の少ない合成を達成したので、次にアルキル化ステップに注目した。以前の研究に基づき、通常優れた化学収率でグリシン部位の増炭反応を可能にする非常に穏やかな PTC 条件<sup>34</sup>を選択した。得られた結果を Scheme 4 に示す。

モデル実験として、*m*-ブロモベンジルブロミド **16** を使用したアルキル化反応を選択した。この場合、ラセミ体アミノ酸とリガンド(**S**)-**11**<sup>31</sup> との反応から、既に予想される生成物 **15a** が得られているため、同定と立体化学の帰属が容易であった。出発物質のグリシン錯体 **14** はジアステレオマー( $S_C,R_N$ )-**14** および( $S_C,S_N$ )-**14** の 3 : 1 混合物として得られたものを精製せずにそのまま使用した。有機溶媒として 1,2-ジクロロエタン、塩基として 30%NaOH 水溶液、相間移動触媒として 25 mol% のテトラブチルアンモニウムヨードを使用すると、10 分間の反応で出発のグリシン錯体 **14** をほぼ完全に消費できることが分かった。薄層クロマトグラフィー(TLC)により反応混合物を分析すると、予想されるアルキル化生成物 **15a** がメジャー(> 50%)生成物として、**17a-19a** がマイナーな副生成物として存在していた。化合物 **15a** および **17a-19a** の窒素立体中心やアミノ酸  $\alpha$ -炭素原子の立体配置は不安定である。したがって、塩基性条件下では、4 つすべてのジアステレオマーは窒素または  $\alpha$ -炭素ともに段階的な反転することで迅速なエピメリ化や相互変換を受ける。それにもかかわらず、ジアステレオマー生成物 **15a** および **17a-19a** は、異なる化学的性質、特に特定の溶媒への溶解度が異なり、SOAT プロセスの機会を与える。実際、メジャーなジアステレオマー( $S_C,R_N,R_C$ )-**15a** は反応混合物から徐々に沈殿し、より可溶性の **17a-19a** から化合物 **15a** に異性化しながら結晶性の沈殿へと徐々に変化することが分かった。このように室温で約 1 時間攪拌した後、反応混合物を濾過することで 92.4% の収率でジアステレオマー的に純粋な( $S_C,R_N,R_C$ )-**15a** を得た。

第4章 フェニルアラニン型テラーメイド  $\alpha$ -アミノ酸合成のための  
 タンデムアルキル化 - 二次的不斉転換手法



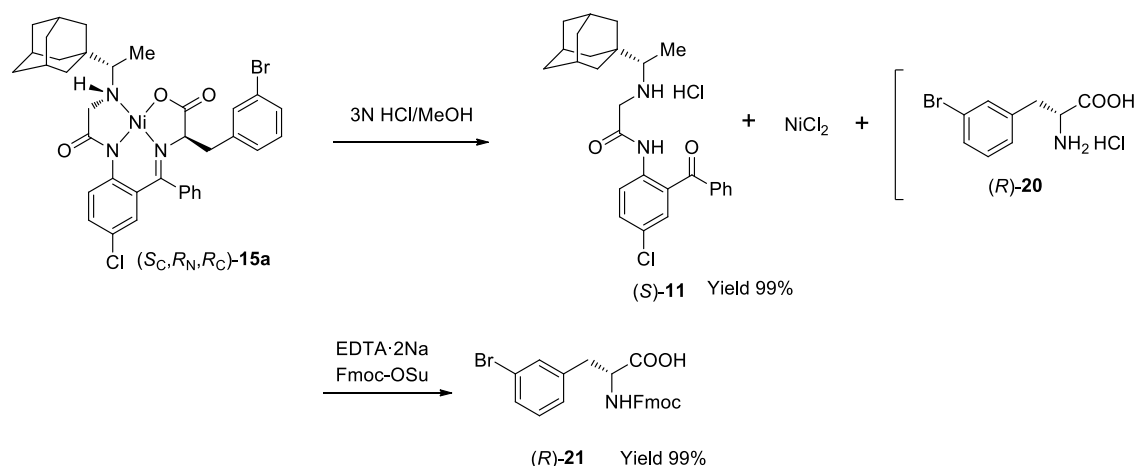
**Scheme 4.** Alkylation of Ni(II) Complexes of Glycine  $(S_C, R_N)$ -**14** and  $(S_C, S_N)$ -**14** under PTC Conditions; Equilibration of Diastereomeric Complexes **17–19** and **15** and Precipitation of the Final Major Product  $(S_C, R_N, R_C)$ -**15**



**Figure 1.** Tandem alkylation-SOAT protocol products

第4章 フェニルアラニン型テラーメイド  $\alpha$ -アミノ酸合成のための  
タンデムアルキル化 - 二次的不斉転換手法

このタンデムアルキル化-SOAT プロトコルは、さまざまなフェニルアラニン型テラーメイド  $\alpha$ -アミノ酸の調製に一般的に適用できることが分かった(Figure 1)。たとえば、*p*-ブromo-(**15b**)、*p*-クロロ-(**15c**)、*p*-トリフルオロメチル-(**15d**)、*p*-ヨード-(**15e**)、および *p*-ニトロ-置換(**15f**)フェニルアラニンの誘導体が同じ反応条件下、ろ過を使用してジアステレオマー的に純粋な化合物として容易に単離された。特に興味深いのは、ナフチルアラニン誘導体( $S_C, R_N, R_C$ )-**15g** の調製で、88%という優れた収率で単離された。化合物 **15c**、**e** および **f** の場合、標準条件を適用すると約 50~56%という比較的低い単離収率になった。この場合中程度の単離収率となったのは反応混合物からのメジャージアステレオマーの不完全な沈殿の結果であると強調したい。さらに、SOAT 条件下での単離収率は、特定のケースごとに溶媒システムを最適化することで調整可能な物理化学的特性に依存することに注意する必要がある。例えば、水を反応混合物に徐々に添加すると、生成物の溶解度が低下し目的生成物の沈殿が増加する。この可能性は反応混合物に約 20%の水を加えることで収率が 56.5%から 86.5%に改善する化合物 **15f** の例で実証された。ただし、このように調製した錯体 **15f** のジアステレオマー純度は 93.2% *de* であったことに注意する必要がある。一方、アルキル側鎖  $\alpha$ -アミノ酸の調製にこのタンデム手順を使用する試みは成功しなかった。それは PTC 条件下でのハロゲン化アルキルの低い反応性によるものであった。



**Scheme 5.** Disassembly of diastereomerically pure ( $S_C, R_N, R_C$ )-**15a**;  
isolation of target Fmoc-derivative of amino acid ( $R$ )-**21** and recycling of chiral ligand ( $S$ )-**11**

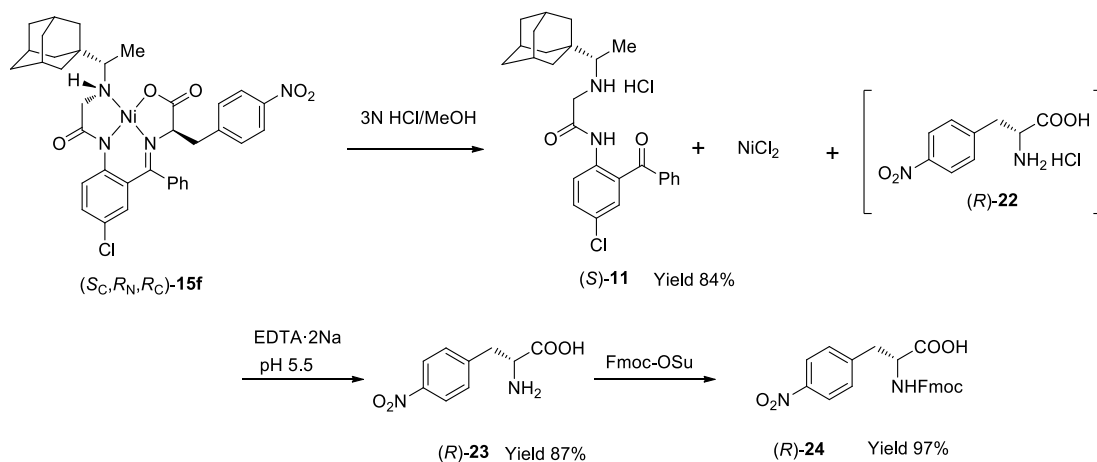
純粋なジアステレオマーNi(II)錯体 **15** は容易に分解し、目的アミノ酸を、またはそれらの保護体として得ることができる。たとえば、ジアステレオマー( $S_C, R_N, R_C$ )-**15a** をメタノール中の 3N 塩酸水溶液で処理して、*m*-ブromoフェニルアラニン( $R$ )-**20** およびキラル配位子( $S$ )-**11** を生成し、後者は不斉を損なうことなくほぼ定量的に回収され、他のアミノ酸のための一連の合成に再利用された。

アミノ酸( $R$ )-**20** は分析的に純粋な形で単離せず、対応する Fmoc 誘導体( $R$ )-**21** へと直接変換した。*N*-(9-フルオレニルメトキシカルボニルオキシ)スクシンイミド(Fmoc-OSu)を用いる標準的な保護法に Ni(II)イオンをキレート除去するためにエチレンジアミン四酢酸(EDTA)を追加する処方を用いた。

別の例として、*p*-ニトロフェニルアラニン( $R$ )-**23** の単離を示す。すなわち、ジアステレオマー的に純粋な Ni(II)錯体( $S_C, R_N, R_C$ )-**15f** のメタノール溶液を 3N 塩酸水溶液で錯体分解後、EDTA の存在下で Ni(II)イオンをキレート除去し、アミノ酸( $R$ )-**23** を等電点(pH 5.5)で沈殿させることにより単離した。ペプチ

第4章 フェニルアラニン型テラーメイド  $\alpha$ -アミノ酸合成のための  
タンデムアルキル化 - 二次的不斉転換手法

ド関連プロジェクトでこのテラーメイドアミノ酸を使用するために、*m*-ブロモフェニルアラニン(*R*)-**21**の調製と同様に処理して Fmoc 保護誘導体(*R*)-**24**も調製した。



**Scheme 6.** Disassembly of diastereomerically pure (*S<sub>C</sub>, R<sub>N</sub>, R<sub>C</sub>*)-**15f**; isolation of target free amino acid (*R*)-**23** and its Fmoc derivative (*R*)-**24**, as well as the recycling of chiral ligand (*S*)-**11**

## 結論

本章で、(*S*)-リマンタジンから誘導したグリシンシッフ塩基 Ni(II)錯体(*S<sub>C</sub>, R<sub>N</sub>*)-および(*S<sub>C</sub>, S<sub>N</sub>*)-**14**が、PTC条件下でグリシン部位に位置選択的にアルキル化が進行し、最大4つのジアステレオマー生成物の混合物として得られることを示した。これを精製することなくメタノール中炭酸カリウム処理という簡単なSOAT条件にかけると、ジアステレオマー混合物を(*S<sub>C</sub>, R<sub>N</sub>, R<sub>C</sub>*)絶対配置の単一の立体異性体**15**に変換し、それを沈殿として単離できた。本法は操作上の簡便さとクロマトグラフィー精製が不要であるため、フェニルアラニン型のテラーメイド  $\alpha$ -アミノ酸の調製法として高い合成価値があると思われる。

## 第5章 リマンタジンの光学分割

## 要旨

本章では、(R)-フェノキシプロピオン酸をリサイクル可能な分割試薬として使用し、市販のラセミ体リマンタジン塩酸塩をエナンチオ的に純粋な(S)-リマンタジンに分割する新しい手法について述べる。本法は、良好な化学収率、容易な操作、および低コストで実施が可能であり、医薬品または合成研究のための光学的に純粋なリマンタジンの生産手法になると思われる。

## 序論

特別に設計された非天然のアミノ酸はテララーメイドアミノ酸と呼ばれ<sup>1</sup>、現代の医薬品開発において果たす役割の重要性が増している。実際、最近認可された医薬品の約4分の1が、その構造に合わせたテララーメイドアミノ酸残基を有している<sup>2</sup>。したがって、医薬品産業のほぼすべての部門でテララーメイドアミノ酸合成の新規な有機化学的方法論の研究開発が大きな要請となっている<sup>3</sup>。テララーメイドア

---

<sup>1</sup> (a) V. A. Soloshonok, C. Cai, V. J. Hruby, L. V. Meervelt, N. Mischenko, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12031–12044. (b) V. A. Soloshonok, C. Cai, V. J. Hruby, L. V. Meervelt, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12045–12058.

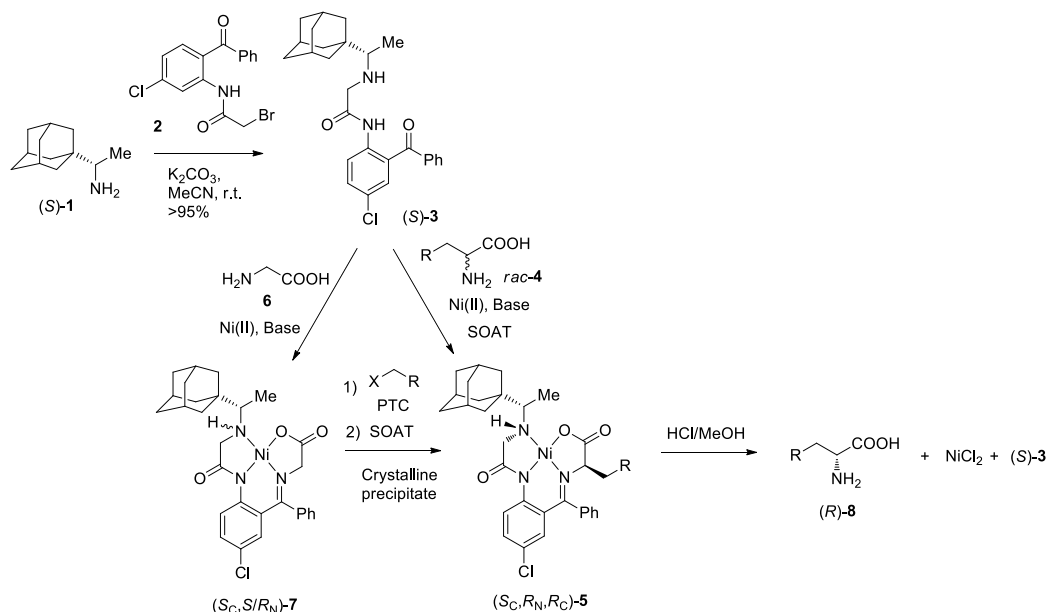
<sup>2</sup> (a) J. S. Ma, *Chim. Oggi* **2003**, *21*, 65–68. (b) D. R. W. Hodgson, J. M. Sanderson, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 422–430. (c) T. Sato, K. Izawa, J. L. Aceña, H. Liu, V. A. Soloshonok, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2757–2774. (d) V. A. Soloshonok, K. Izawa, (Eds.) *Asymmetric Synthesis and Application of alpha-Amino Acids*; ACS Symposium Series #1009; Oxford University Press: Oxford, UK, **2009**.

<sup>3</sup> (a) V. P. Kukhar, A. E. Sorochinsky, V. A. Soloshonok, *Future Med. Chem.* **2009**, *1*, 793–819. (b) V. A. Soloshonok, A. E. Sorochinsky, *Synthesis* **2010**, 2319–2344. (c) Y. Kim, J. Park, M. J. Kim, *ChemCatChem* **2011**, *3*, 271–277. (d) K. Mikami, S. Fustero, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, A. E. Sorochinsky, *Synthesis* **2011**, 3045–3079. (e) J. Wang, L. Zhang, H. Jiang, K. Chen, H. Liu, *Chimia* **2011**, *65*, 919–924. (f) A. Popkov, B. De Spiegeleer, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 1430–1440. (g) S. M. So, H. Kim, L. Mui, J. Chin, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 229–241. (h) J. L. Aceña, A. E. Sorochinsky, V. A. Soloshonok, *Synthesis* **2012**, *44*, 1591–1602. (i) P. D'Arrigo, L. Cerioli, S. Servi, F. Viani, D. Tessaro, *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 1606–1616. (j) P. D'Arrigo, L. Cerioli, A. Fiorati, S. Servi, F. Viani, D. Tessaro, *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, *23*, 938–944. (k) M. Periasamy, R. Gurubrahamam, N. Sanjeevakumar, M. Dalai, L. Alakonda, P. O. Reddy, S. Suresh, S. S. Satishkumar, M. Padmaja, M. N. Reddy, *Chimia* **2013**, *67*, 23–29. (l) K. V. Turcheniuk, V. P. Kukhar, G. V. Roeschenthaler, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, A. E. Sorochinsky, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 6693–6716. (m) J. L. Aceña, A. E. Sorochinsky, H. Moriwaki, T. Sato, V. A. Soloshonok, *J. Fluorine Chem.* **2013**, *155*, 21–38. (n) K. Bera, I. N. N. Namboothiri, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 1234–1260. (o) A. E. Metz, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1–7. (p) G. He, B. Wang, W. A. Nack, G. Chen, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 635–645.

ミノ酸に関して、Soloshonok らと我々は含フッ素<sup>4</sup>、含リン<sup>5</sup>、含硫黄<sup>6</sup>等のアミノ酸、立体的に規制されたアミノ酸<sup>7</sup>および多官能基化アミノ酸<sup>8</sup>の合成を検討してきた。最近、我々はエナンチオマーの自己不均化現象に興味を持つようになった<sup>9</sup>。それはアミノ酸とその誘導体に偏ったものであるが<sup>10</sup>、この分野における主な活動として、アミノ酸シッフ塩基 Ni(II)錯体の化学を利用したテラーメイドアミノ酸の不斉合成のための一般的方法論を開発に焦点をあてた<sup>11</sup>。特に、キラル三座配位子の設計に Modular design アプローチを使用して<sup>12</sup>、光学的に純粋なリマンタジン(*S*)-**1** およびブロマイド **2** から導かれる新規配位子(*S*)-**3** を最近開発した(Scheme 1)。

- 
- <sup>4</sup> (a) V. A. Soloshonok, V. P. Kukhar, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8307–8314. (b) V. A. Soloshonok, A. G. Kirilenko, V. P. Kukhar, G. Resnati, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3621–3624. (c) N. Shibata, T. Nishimine, N. Shibata, E. Tokunaga, K. Kawada, T. Kagawa, A. E. Sorochinsky, V. A. Soloshonok, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4124–4126.
- <sup>5</sup> (a) G. V. Rösenthaller, V. P. Kukhar, I. B. Kulik, M. Y. Belik, A. E. Sorochinsky, E. B. Rusanov, V. A. Soloshonok, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 539–542. (b) K. V. Turcheniuk, K. O. Poliashko, V. P. Kukhar, A. B. Rozhenko, V. A. Soloshonok, A. E. Sorochinsky, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11519–11521. (c) V. A. Soloshonok, Y. N. Belokon, N. A. Kuzmina, V. I. Maleev, N. Y. Svistunova, V. A. Solodenko, V. P. Kukhar, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1992**, 1525–1529.
- <sup>6</sup> O. O. Grygorenko, A. V. Biitseva, S. Zherish, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 1355–1421.
- <sup>7</sup> (a) V. A. Soloshonok, C. Cai, V. J. Hruby, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2172–2175. (b) V. A. Soloshonok, D. V. Avilov, V. P. Kukhar, L. V. Meervelt, N. Mischenko, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4903–4904. (c) X. Tang, V. A. Soloshonok, V. J. Hruby, *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 2917–2925.
- <sup>8</sup> (a) S. M. Taylor, T. Yamada, H. Ueki, V. A. Soloshonok, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9159–9162. (b) T. Yamada, K. Sakaguchi, T. Shinada, Y. Ohfuné, V. A. Soloshonok, *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 2789–2795. (c) M. V. Shevchuk, V. P. Kukhar, G. V. Roesenthaller, B. S. Bassil, K. Kawada, V. A. Soloshonok, A. E. Sorochinsky, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 6479–6484.
- <sup>9</sup> (a) J. Han, D. J. Nelson, A. E. Sorochinsky, V. A. Soloshonok, *Curr. Org. Synth.* **2011**, *8*, 310–317. (b) A. E. Sorochinsky, T. Katagiri, T. Ono, A. Wzorek, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, *Chirality* **2013**, *25*, 365–368. (c) A. E. Sorochinsky, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, *Synthesis* **2013**, *45*, 141–152.
- <sup>10</sup> (a) J. Han, A. Wzorek, M. Kwiatkowska, V. A. Soloshonok, K. D. Klika, *Amino Acids* **2019**, *51*, 865–889. (b) Y. Suzuki, J. Han, O. Kitagawa, J. L. Aceña, K. D. Klika, V. A. Soloshonok, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 2988–2993.
- <sup>11</sup> (a) A. E. Sorochinsky, J. L. Aceña, H. Moriwaki, T. Sato, V. A. Soloshonok, *Amino Acids* **2013**, *45*, 691–718. (b) A. E. Sorochinsky, J. L. Aceña, H. Moriwaki, T. Sato, V. A. Soloshonok, *Amino Acids* **2013**, *45*, 1017–1033. (c) J. L. Aceña, A. E. Sorochinsky, V. A. Soloshonok, *Amino Acids* **2014**, *46*, 2047–2073. (d) Y. Wang, X. Song, J. Wang, H. Moriwaki, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Amino Acids* **2017**, *49*, 1487–1520.
- <sup>12</sup> (a) T. K. Ellis, H. Ueki, T. Yamada, Y. Ohfuné, V. A. Soloshonok, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8572–8578. (b) V. A. Soloshonok, H. Ueki, T. K. Ellis, T. Yamada, Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1107–1110.

## 第5章 リマンタジンの光学分割



**Scheme 1.** Application of recently designed (*S*)-rimantadine-derived ligand **3** for general asymmetric synthesis of  $\alpha$ -amino acids (AAs) via SOAT approach.

前章に述べたように初期検討で<sup>13</sup>、リガンド(*S*)-**3**は以前の研究<sup>14</sup>と比較して無保護アミノ酸の動的速度論的分割や(*S*)/(*R*)-相互変換反応において優れた性能を発揮する可能性があることがわかった。特に、リマンタジン残基の極端な嵩高さと脂溶性により、特定の(*S<sub>C</sub>*, *R<sub>N</sub>*, *R<sub>C</sub>*)絶対配置の中間錯体**5**が沈殿しやすく、テラーメイドアミノ酸**8**の調製のための二次的不斉転換プロトコルを実現できた。もちろん、(*R*)構成のリマンタジンを適用すると(*R<sub>C</sub>*, *S<sub>N</sub>*, *S<sub>C</sub>*)絶対立体配置のNi(II)錯体**5**が生じると思われる。したがって、引き続きタイプ**3**のリガンドの合成での有用性を検討するには、光学的に純粋な(*S*)および(*R*)リマンタジンの信頼性のある入手手段が必要であった。我々は、フェノキシプロピオン酸を用いる市販のラセミ体リマンタジンの光学分割のための経済性のある最適な手法を開発したので本章で報告する。

### 結果と考察

リマンタジン( $\alpha$ -メチル-1-アダマンタン-メタンアミン塩酸塩)は1994年に食品医薬品局(FDA)によって承認されて以来、インフルエンザウイルスA感染の治療に処方されている市販薬である<sup>15</sup>。(*S*)-およ

<sup>13</sup> (a) R. Takeda, A. Kawamura, A. Kawashima, T. Sato, H. Moriwaki, K. Izawa, H. Abe, V. A. Soloshonok, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4968–4972. (b) R. Takeda, A. Kawashima, J. Yamamoto, T. Sato, H. Moriwaki, K. Izawa, H. Abe, V. A. Soloshonok, *ACS Omega* **2018**, *3*, 9729–9737.

<sup>14</sup> (a) V. A. Soloshonok, T. K. Ellis, H. Ueki, T. Ono, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7208–7209. (b) S. Zhou, J. Wang, X. Chen, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7883–7886. (c) R. Takeda, A. Kawamura, A. Kawashima, T. Sato, H. Moriwaki, K. Izawa, K. Akaji, S. Wang, H. Liu, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12214–12217.

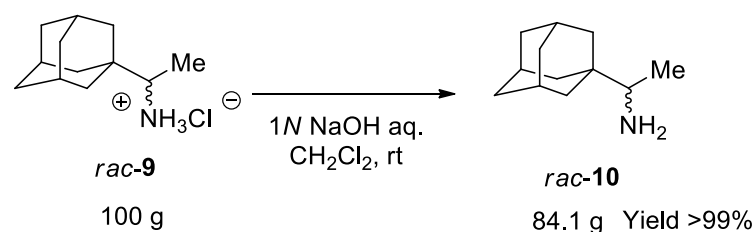
<sup>15</sup> E. A. Govorkova, H. B. Fang, M. Tan, R. G. Webster, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 4855–4863.



## 第5章 リマントジンの光学分割

び(*R*)-エナンチオマー**1**の結合特性の微妙な違いにもかかわらず<sup>16</sup>、リマントジンはそのすべての医療用途において、ラセミ体の塩酸塩として使用されている。その結果、光学的に純粋なリマントジンの研究とその商業的入手の可能性は非常に限られている。たとえば、最近の光学的に純粋な**1**の不斉合成は<sup>17</sup>、かなり高価な Ellman のキラルスルフィンイミド<sup>18</sup>をキラル補助基として使用し、対応するケトンの還元的アミノ化で行われている。したがって、リマントジンの経済的なプロセスを開発することを目標に、さまざまなキラルアミン<sup>19</sup>の光学分割に関する最新の文献、特に特許文献<sup>20</sup>から発想を得ながら、その科学が十分に理解されており工業規模で実施できる光学分割アプローチに興味を集中して検討を行った<sup>21</sup>。

最初に、市販の塩酸塩 **9** からラセミ体リマントジンのフリー体を調製するための高収率の手法を見つける必要があった(Scheme 2)。



**Scheme 2.** Transformation of rimantadine HCl salt **9** to free amine **10**.

この目標は、1N 水酸化ナトリウム水溶液を塩基として使用して、ジクロロメタンとの二相系中で達成され、フリー体アミン **10** を有機相に抽出することが可能になった。目的のフリー体リマントジン **10** は、99%を超える収率で得られ、有機溶媒を蒸発させるだけで単離され、さらに精製することなく次の実験に使用できた。

次に、リマントジンから誘導されるジアステレオマー塩のエナンチオマー組成を簡便に決定できる適

<sup>16</sup> (a) L. B. Andreas, A. B. Barnes, B. Corzilius, J. J. Chou, E. A. Miller, M. Caporini, M. Rosay, R. G. Griffin, *Biochemistry* **2013**, *52*, 2774–2782. (b) R. H. McMenemy, J. L. Oncley, *J. Biol. Chem.* **1958**, *233*, 1436–1447.

<sup>17</sup> A. K. Wright, P. Batsomboon, J. Dai, I. Hung, H. X. Zhou, G. B. Dudley, T. A. Cross, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1506–1509.

<sup>18</sup> (a) J. Tanuwidjaja, H. M. Peltier, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 626–629. (b) M. T. Robak, M. A. Herbage, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600–3740. (c) H. Mei, C. Xie, J. Han, V. A. Soloshonok, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 5917–5932.

<sup>19</sup> (a) Q. He, Q. F. Peng, S. Rohani, *Chirality* **2010**, *22*, 16–23. (b) Y. Peng, Q. He, S. Rohani, H. Jenkins, *Chirality* **2012**, *24*, 349–355. (c) B. Kaboudin, M. R. Faghihi, F. Kazemi, T. Yokomatsu, *Chirality* **2015**, *27*, 71–74. (d) L. Ge, Q. Zhao, K. Yang, S. Liu, F. Xia, *Chirality* **2015**, *27*, 131–136. (e) V. N. Kovalenko, Y. Y. Kozyrkov, *Chirality* **2015**, *27*, 151–155.

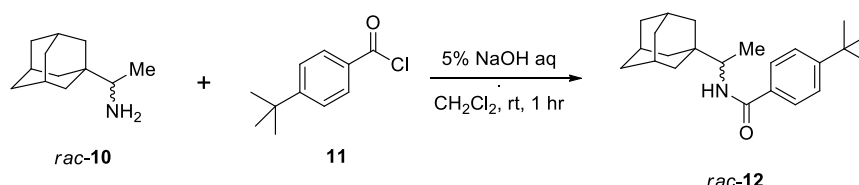
<sup>20</sup> T. Wataya, S. Nunomura, Y. Takahashi, I. Fujii, *Kokai Tokkyo Koho*. JP 2008 024666.

<sup>21</sup> (a) R. Siedlecka, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6331–6363. (b) J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* John Wiley and Sons, New York, N. Y. **1981**. (c) W. H. Porter, Resolution of chiral drugs. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 1119–1122. (d) E. Fogassy, M. Nógrádi, D. Kozma, G. Egri, E. Pálovics, V. Kissa, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3011–3030.

## 第5章 リマンタジンの光学分割

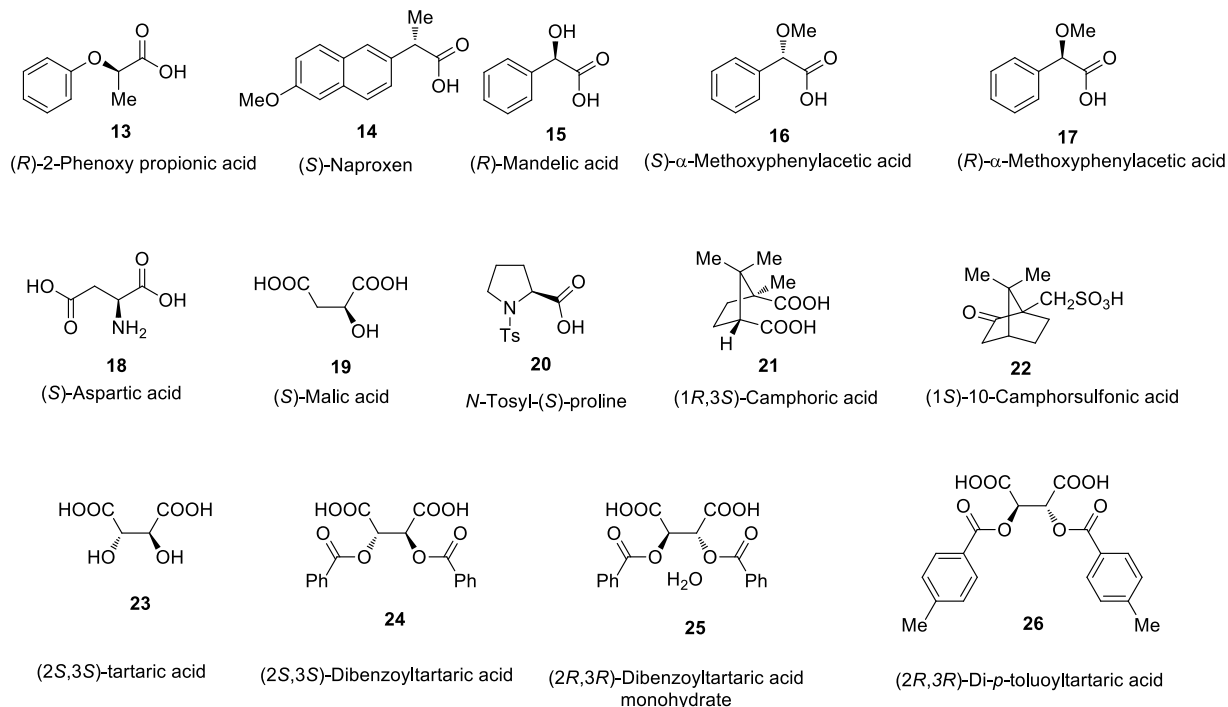
当な標準化合物を見つけることとした。文献に従い、対応する(*S*)-および(*R*)-エナンチオマーの標準保持時間設定用にラセミ体アミド **12** を調製した。目的の変換は Scheme 3 に示すようにフリー体アミン **10** を塩化置換ベンゾイル **11** で処理することにより達成された。対応する HPLC 分析により、*p*-*t*-Bu-ベンゾイル化リマンタジン **12** は、通常の HPLC 分析において信頼できる標準化合物となることが確認された。

これらの結果をもとにして研究を進め、ラセミ体リマンタジン **10** の光学分割を達成するための分割試薬を探索した。この目標のため、Figure 1 に示す光学活性な酸 **13–26** を選択した。これらの化合物はすべて、両方のエナンチオマーが市販されており、さまざまなキラルアミンの分離に使用されている<sup>21</sup>。



**Scheme 3.** Preparation of derivative **12** as a standard for chiroptical analysis.

分割試薬 **13–26** のスクリーニングは標準条件下で実施し、その結果の比較から、より詳細な検討に進むのに有望な候補化合物を見つけることとした。この目的のために溶媒としてアセトンを使用し、ラセミ体リマンタジン **10** に対して 1.0、0.5、0.25 モルの化学量論比で光学活性の酸 **13–26** を使用して<sup>21</sup>、一連の実験を行った。各実験の最後に、Scheme 2 に示したプロセスと同様に、ジアステレオマー塩を塩基で処理してフリー体リマンタジンを生成させ、続いて立体化学の決定のために対応する誘導体 **12** に変換した。結果を Table 1 に示す。光学分割試薬とリマンタジンに由来する難溶性塩の絶対配置は常に予測できないことに注意する必要がある。多くの場合、(*S*)-配置の酸はリマンタジンの(*S*)-エナンチオマーとの塩形成を優先した。ただし、他の場合では、絶対配置の関係は逆となることもあった。



**Figure 1.** Structures of chiral carboxylic acids **13–26** used in this study.

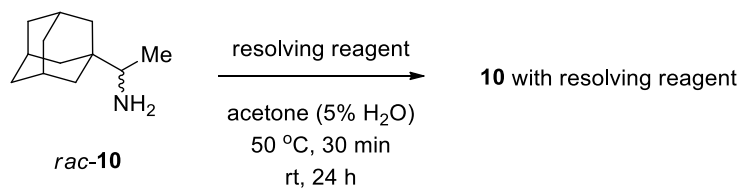
Table 1 からわかるように、(*R*)-2-フェノキシプロピオン酸 **13**、(*S*)-ナプロキセン **14**、(*2S,3S*)-ジベンゾイル酒石酸 **24**、および(*2R,3R*)-ジベンゾイル酒石酸一水和物 **25** を除くと、結果は総じて非常に低いも

## 第5章 リマンタジンの光学分割

のであった。得られたこれらのデータに基づいて、より詳細な研究のために(*R*)-2-フェノキシプロピオン酸 **13** と(2*R*,3*R*)-ジベンゾイル酒石酸 **25** を選択した。

最初に、その評価が容易であり、比較的低価格のために、(2*R*,3*R*)-ジベンゾイル酒石酸 **25** を光学分割試薬として検討することにした。

## 第5章 リマンタジンの光学分割

**Table 1.** Screening resolving reagents **13–26** under standard conditions.


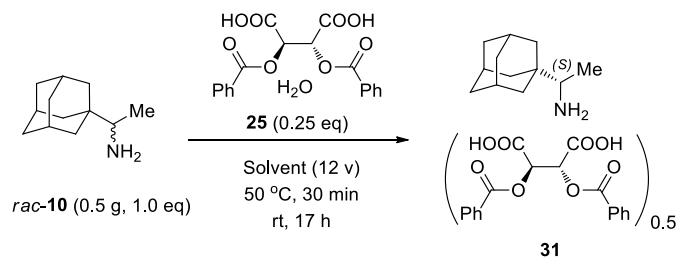
	Resolving Reagent in Acetone (5% H <sub>2</sub> O) (12 v) <sup>1</sup>	Equivalent of Resolving Reagent <sup>2,3</sup>		
		1.0 eq	0.5 eq	0.25 eq
<b>13</b>	( <i>R</i> )-2-Phenoxy propionic acid	-	0.48 g, 35.5% 88.0% ee ( <i>S</i> )	-
<b>14</b>	( <i>S</i> )-Naproxen	1.04 g, 91.2% 11.0% ee ( <i>R</i> )	0.51 g, 44.8% 35.3% ee ( <i>R</i> )	-
<b>15</b>	( <i>R</i> )-Mandelic acid	0.86 g, 93.3% 2.82% ee ( <i>S</i> )	0.39 g, 42.0% 7.32% ee ( <i>S</i> )	-
<b>16</b>	( <i>S</i> )- $\alpha$ -Methoxyphenylacetic acid	0.83 g, 86.1% 0.88% ee ( <i>S</i> )	0.35 g, 36.1% 1.34% ee ( <i>S</i> )	-
<b>17</b>	( <i>R</i> )- $\alpha$ -Methoxyphenylacetic acid	0.84 g, 86.7% 0.08% ee ( <i>S</i> )	0.39 g, 40.1% 0.08% ee ( <i>S</i> )	-
<b>18</b>	( <i>S</i> )-Aspartic acid	0.80 g, 91.3% 4.86% ee ( <i>S</i> )	0.36 g, 52.0% 7.44% ee ( <i>S</i> )	0.17 g, 24.6% 7.20% ee ( <i>S</i> )
<b>19</b>	( <i>S</i> )-Malic acid	0.52 g, 59.2% 0.20% ee ( <i>S</i> )	-	0.35 g, 50.6% 0.26% ee ( <i>S</i> )
<b>20</b>	<i>N</i> -Tosyl-( <i>S</i> )-proline	0.35 g, 28.3% 94.96% ee ( <i>R</i> )	0.08 g, 6.4% 95.46% ee ( <i>R</i> )	-
<b>21</b>	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-Camphoric acid	1.03 g, 97.5% 1.36% ee ( <i>S</i> )	0.78 g, >98% 0.72% ee ( <i>S</i> )	0.13 g, 16.8% 0.38% ee ( <i>S</i> )
<b>22</b>	(1 <i>S</i> )-10-Camphorsulfonic acid	0.81 g, 70.9% 5.22% ee ( <i>R</i> )	-	-
<b>23</b>	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-Tartaric acid	0.92 g, 95.0% 0.08% ee ( <i>S</i> )	0.73 g, >98% 1.38% ee ( <i>S</i> )	0.35 g, 49.0% 23.24% ee ( <i>S</i> )
<b>24</b>	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-Dibenzoyltartaric acid	1.41 g, 94.2% 0.28% ee ( <i>S</i> )	0.87 g, 86.6% 16.38% ee ( <i>R</i> )	0.48 g, 48.4% 62.72% ee ( <i>R</i> )
<b>25</b>	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-Dibenzoyltartaric acid monohydrate	-	-	0.47 g, 46.8% <b>60.44% ee (<i>S</i>)</b>
<b>26</b>	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-Di- <i>p</i> -toluoyltartaric acid	1.612 g, >98% 0.38% ee ( <i>R</i> )	-	0.53 g, 50.6% 14.12% ee ( <i>S</i> )

<sup>1</sup> Total amount of solvent was adjusted to 12 volumes. <sup>2</sup> Yield was calculated based on the molar number of amines obtained as the salt. <sup>3</sup> Each salt was analyzed via in situ preparation of free amine and transformation to **12** followed by chiral HPLC analysis.

## 第5章 リマンタジンの光学分割

Table 2 に、さまざまな有機溶媒中、0.25 当量の光学分割試薬 **25** を使用して行った一連の実験の概要を示す。得られたデータを、塩 **31** の結晶性沈殿物の単離収率およびアミン成分のエナンチオマー純度の両方の観点から評価した。溶媒としてアセトン水溶液を使用した場合に最も良い結果が得られ(Entry 1)、塩 **31** を優れた収率(46.8%)と中程度のエナンチオマー純度(60.4% ee)で単離することができた。水分量、濃度、および温度を変更して、この立体化学の結果を改善しようと試みたが、残念ながら不成功に終わった。そこで、Entry 1 で示した基本実験から得られた塩 **31** をさらに精製するオプションを検討した。

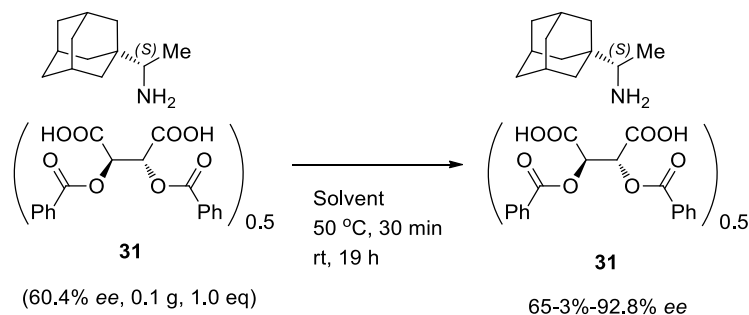
**Table 2.** The use of 0.25 equivalents of (2*R*,3*R*)-dibenzoyltartaric acid **25** in various solvents.



Entry	Solvent (12 v)	Results <sup>1</sup>
1	Acetone (5% H <sub>2</sub> O)	0.47 g, 46.8% 60.4% ee ( <i>S</i> )
2	THF	0.32 g, 31.8% 36.8% ee ( <i>S</i> )
3	IPE <sup>2</sup>	0.52 g, 52.4% 36.2% ee ( <i>S</i> )
4	Acetone	0.51 g, 51.1% 32.9% ee ( <i>S</i> )
5	EtOAc	0.50 g, 50.4% 28.4% ee ( <i>S</i> )
6	MIBK <sup>2</sup>	0.50 g, 50.1% 67.4% ee ( <i>S</i> )
7	MTBE <sup>2</sup>	0.46 g, 46.1% 42.7% ee ( <i>S</i> )
8	Toluene	0.13 g, 13.2% 88.0% ee ( <i>S</i> )
9	MeCN	0.048 g, 4.8% 36.3% ee ( <i>S</i> )

<sup>1</sup> Yield was calculated based on the molar number of amines obtained as the salt. <sup>2</sup> IPE: diisopropyl ether; MIBK: 4-methyl-2-pentanone; MTBE: methyl *tert*-butyl ether.

Table 3 に示すように、同じアセトン溶媒(Entry 1)または酢酸エチル水溶液(Entry 2)および THF(Entry 3)から塩 **31** を結晶化することにより、ある程度の成功をおさめた。

**Table 3.** Screening of solvent for the second crystallization of diastereomerically enriched salt **31**.

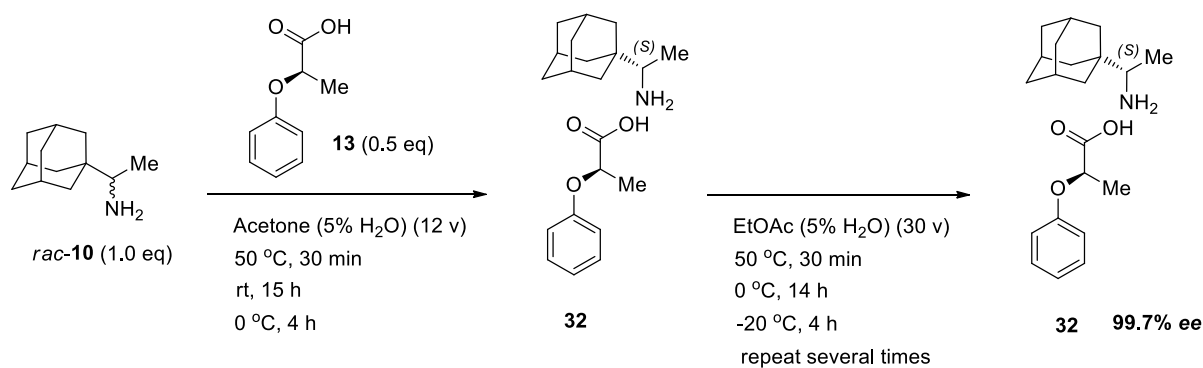
Entry	Solvent	Results <sup>1</sup>
1	Acetone (5% H <sub>2</sub> O)/60 v	0.084 g, 84% 73.8% ee (S)
2	EtOAc (5% H <sub>2</sub> O)/60 v	0.090 g, 90% 65.3% ee (S)
3	THF/30 v	0.036 g, 36% 92.8% ee (S)

<sup>1</sup> Yield was calculated based on the molar number of amines obtained as the salt.

しかし、すべての場合において、その結果は堅牢な実的手法と満足できるようなエナンチオマー組成も収率も得られなかった。たとえば、追加で実施した 2 度目の結晶化では、いずれの溶媒系からもエナンチオマー的に純粋な (>99%ee) 形に生成物を近づけることが出来なかった。2 度目の結晶化後に達成された最高値は 94.8%ee で THF を溶媒として使用した時に得られたものである。

そこで、光学分割試薬としてフェノキシプロピオン酸 **13** を検討することとした。優れた溶媒の探索結果はジベンゾイル酒石酸 **25** の場合と同じ結果で、最良の溶媒系として水性(5%)アセトンを見出した。しかし、**25** の場合とは対照的に異なる溶媒からの結晶化を用いた追加精製のオプションではかなり有望な結果を示した (Table 4)。

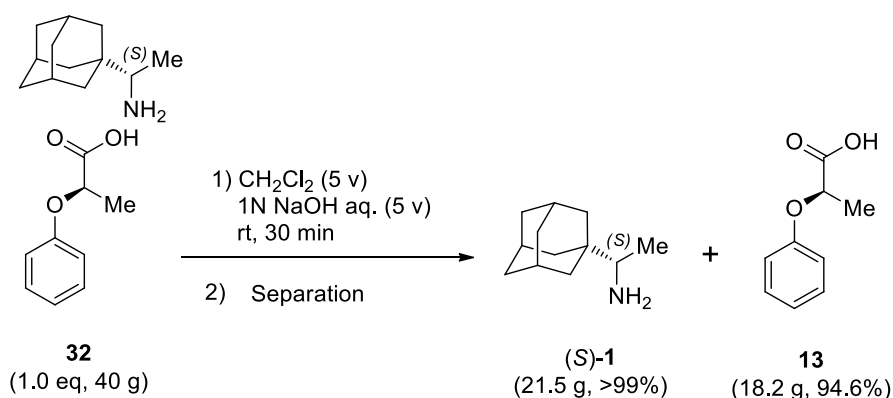
Table 4 に示すように、ラセミ体のリマンタジン **10** と (*R*)-フェノキシプロピオン酸 **13** を水性(5%)アセトンに混合するとジアステレオマー塩 **32** が沈殿し、34.7%の収率で単離され、その中のアミン残基は 88.4%という (*S*)-エナンチオマー過剰率を示した。そこで、得られた生成物 **32** を二番目の水性酢酸エチル溶媒から結晶化させることで、リマンタジン残基のエナンチオマー純度を著しく増加(98.7%ee)させつつ、元の塩 **32** を 87.3%の収率で沈殿として得ることができた。さらにもう一度同じ溶媒システムを使用して結晶化を行うと 92%の収率で塩 **32** が得られ、それは 99%ee を超える目的アミンのエナンチオマー純度であった。この 3 段階手法の総括収率は 28.1%であり、エナンチオマー的に純粋なリマンタジンへの信頼できる入手法を提供するのに十分であると考えられる。

**Table 4.** Application of (*R*)-phenoxypropionic acid **13** as a resolution reagent.


3rd Batch (100 g)		
1st salt formation	Yield	66.9 g, 34.7%
Acetone (5% H <sub>2</sub> O)	Optical purity <sup>1</sup>	88.4% ee
2nd recrystallization	Yield	56.7 g, 87.3%
EtOAc (5% H <sub>2</sub> O)	Optical purity <sup>1</sup>	98.7% ee
3rd recrystallization	Yield	51.1 g, 92.9%
EtOAc (5% H <sub>2</sub> O)	Optical purity <sup>1</sup>	99.7% ee
Overall yield		<b>28.1%</b>

<sup>1</sup> Optical purity was reconfirmed using the optimized HPLC method.

最後に、純粋なジアステレオマー塩 **32** からフリー体のリマンタジン(*S*)-**1** を単離するための手法を開発する必要があった。Scheme 4 からわかるように、塩 **32** はジクロロメタンを含む二相系で水酸化ナトリウム水溶液により処理することで遊離したリマンタジン(*S*)-**1** を有機相に抽出できた。この簡単な手法により、予想通りほぼ定量的な化学収率と完璧に近い(99.7% ee)エナンチオマー純度の目的のフリー体リマンタジン(*S*)-**1** が得られた。


**Scheme 4.** Isolation of enantiomerically pure (99.7% ee) rimantadine (*S*)-**1** from salt **32**.

重要な点は、光学分割試薬(*R*)-**13** が優れた化学収率で回収されたことである。キラル酸(*R*)-**13** の回収はエナンチオマー的に純粋なリマンタジン(*S*)-**1** を低価格で調製するために非常に重要であることを注記したい。

### 結論

結論として、市販のラセミ体のリマンタジン塩酸塩を光学分割し、エナンチオマー的に純粋な(*S*)-リマンタジンのフリー体を得る新手法を開発した。本法で使用する光学分割試薬(*R*)-フェノキシプロピオン酸は目的のキラルアミンを繰り返し調製するために簡便に回収・再利用することができる。全体的に低コストであることに加えて、すべての工程が良好な化学収率と容易な操作で実施されるため、エナンチオマー的に純粋なリマンタジンを調製する優れた合成法となると思われる。



第6章 光学活性グリシン Ni(II)錯体のジアステレオ選択的ビスアルキル化による

ビス- $\alpha, \alpha'$ -アミノ酸類の合成

序論

ビス- $\alpha, \alpha'$ -アミノ酸類は天然にペプチド様分子のサブユニットとして多く存在している。例えば、細菌類のペプチドグリカン細胞壁の構造で重要な役割を果たしており、ペプチド様二次構造を制御するための架橋剤として働いている。天然に存在するビスアミノ酸の代表例としてはグラム陽性菌でL-Lys生成の前駆体であるジアミノピメリン酸(1)<sup>1</sup>やエラスチンやコラーゲンのペプチド鎖を架橋しているジチロシン(2)<sup>2</sup>があげられる(Figure 1)。さらに、ビスアミノ酸は微生物の細胞壁合成を妨げる抗生物質(例えばバンコマイシン)の鍵成分としても存在する<sup>3</sup>。

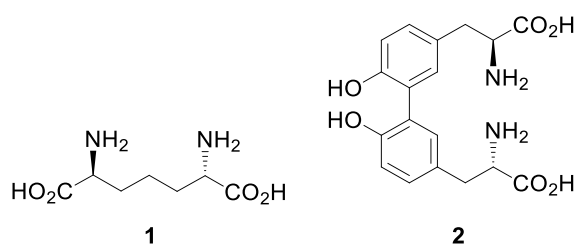


Figure 1. Structures of diaminopimelic acid (1) and dityrosine (2)

ビスアミノ酸の合成は、その特殊な生物学的性質や機能により大きな注目を集めてきた。一般に、ビスアミノ酸を含むペプチドの合成はメタセシス<sup>4</sup>や金属触媒クロスカップリング反応<sup>5</sup>により適当に官能基をつけた前駆体の後段でのカップリングによるものが多い。しかしながら、この方法はしばしば最終カップリング段階が低収率となるだけでなく反応工程が長くなることがある。一方、対応するビスアミノ酸の合成とそれに続く望みのペプチド鎖への挿入という別のアプローチが考えられる。そのため、様々なビスアミノ酸への合成戦略が報告されている。多くの文献法はアリルグリシンやヨードチロシンのような光学活性の $\alpha$ -アミノ酸を利用し、続いてカップリングを行う方法である<sup>6</sup>。それに対し、グリシン誘導体のジハロゲン化物によるアルキル化反応を用いたビスアミノ酸の不斉合成はあまり注目されて来なかった<sup>7</sup>。

求核的キラルグリシン等価体のジアステレオ選択的増炭反応はアミノ酸の不斉合成、特に大量スケー

<sup>1</sup> (a) R. J. Cox, *Nat. Prod. Rep.*, **1996**, *13*, 29–43; (b) R. J. Cox, A. Sutherland, J. C. Vederas, *Bioorg. Med. Chem.*, **2000**, *8*, 843–871.

<sup>2</sup> S. O. Andersen, *Biochim. Biophys. Acta*, **1964**, *93*, 213–215.

<sup>3</sup> B. K. Hubbard, C. T. Walsh, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42*, 730–765.

<sup>4</sup> C. E. Schafmeister, J. Po, G. L. Verdine, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 5891–5892.

<sup>5</sup> L. Feliu, M. Planas, *Int. J. Pept. Res. Ther.*, **2005**, *11*, 53–97.

<sup>6</sup> For examples, see: (a) J. R. Del Valle, M. Goodman, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5946–5948; (b) O. Skaff, K. A. Jolliffe, C. A. Hutton, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 7353–7363; (c) A. C. Tadd, K. Meinander, K. Luthman, E. A. A. Wallén, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 673–675; (d) D. B. Kastrinsky, P. Kumar, G. A. Marriner, C. E. Barry III, *Synthesis*, **2012**, 3043–3048.

<sup>7</sup> For examples involving the asymmetric hydrogenation of an enamide precursor, see: (a) A. Ritzén, B. Basu, S. K. Chattopadhyay, F. Dossa, T. Frejd, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 503–512; (b) W. Wang, C. Xiong, J. Yang, V. J. Hruby, *Synthesis*, **2002**, 94–98.

第6章 光学活性グリシン Ni(II)錯体のジアステレオ選択的ビスアルキル化による  
ビス- $\alpha, \alpha'$ -アミノ酸類の合成

ルで光学純度の高いアミノ酸の製造目的で最も広く研究された方法である<sup>8</sup>。この方法のビスアミノ酸合成への応用は2当量のグリシン等価体と適当なジハロゲン化物を出発原料とするビスアルキル化工程を含む単純なものである。それにもかかわらず、この方法はまだ十分には開拓されていない。最も知られた文献例はSeebachらのキラルなオキサゾリジノン<sup>9</sup>によるものが代表的で、それ以外にはLygoらによるベンゾフェノン由来のアキラルなグリシンシッフ塩基のキラル触媒による相間移動条件での不斉アルキル化がある<sup>10</sup>。これらの方法は芳香族および脂肪族を含む広範囲のビスアミノ酸の合成に一般的に応用が可能である。これらの文献法の唯一の欠点は用いたグリシン等価体、最終的にはビスアミノ酸が比較的に高価なものになるということで、大量合成に限界を与えている。そのため、生化学および医薬品化学の研究において容易にビスアミノ酸を使用できるような他のアプローチの探索が強く望まれている。

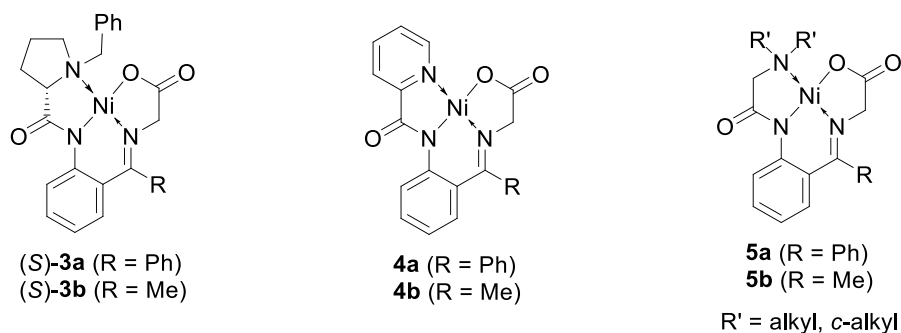


Figure 2. Structures of Ni(II) complexes 3-5

様々な求核的グリシン等価体<sup>8</sup>の中で、(S)-N-(ベンジルプロリル)-2-アミノベンゾフェノン ((S)-BPBP) (S)-**3a**やアセトフェノン(S)-**3b**<sup>11</sup>およびその類縁体**4-5**<sup>12</sup> (Figure 2)等のグリシンシッフ塩基Ni(II)錯体は価格的に安価なことや操作が簡単であるなどのいくつかの利点を有している。グリシン等価体**3-5**の増炭反応は種々の反応に用いられる工業グレードの溶媒を用いて室温で実施することができる。

<sup>8</sup> For reviews, see: (a) R. O. Duthaler, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 1539–1560; (b) K. Maruoka, T. Ooi, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 3013–3028; (c) J.-A. Ma, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42*, 4290–4299; (d) C. Nájera, J. M. Sansano, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 4584–4671; (e) V. A. Soloshonok, A. E. Sorochinsky, *Synthesis*, **2010**, 2319–2344.

<sup>9</sup> R. Fitzi, D. Seebach, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5277–5292.

<sup>10</sup> (a) B. Lygo, J. Crosby, J. A. Peterson, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 1385–1388; (b) B. Lygo, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 1389–1392; (c) B. Lygo, J. Crosby, J. A. Peterson, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 6447–6453.

<sup>11</sup> (a) Y. N. Belokon, A. G. Bulychev, S. V. Vitt, Y. T. Struchkov, A. S. Batsanov, T. V. Timofeeva, V. A. Tsyryapkin, M. G. Ryzhov, L. A. Lysova, V. I. Bakhmutov, V. M. Belikov, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4252–4259; (b) Y. N. Belokon, V. I. Tararov, V. I. Maleev, T. F. Savel'eva, M. G. Ryzhov, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 4249–4252.

<sup>12</sup> (a) H. Ueki, T. K. Ellis, C. H. Martin, T. U. Boettiger, S. B. Bolene, V. A. Soloshonok, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 7104–7107; (b) H. Ueki, T. K. Ellis, C. H. Martin, V. A. Soloshonok, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 1954–1957; (c) T. K. Ellis, H. Ueki, V. A. Soloshonok, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 941–944; (d) V. A. Soloshonok, H. Ueki, T. K. Ellis, T. Yamada, Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 1107–1110; (e) T. K. Ellis, H. Ueki, T. Yamada, Y. Ohfuné, V. A. Soloshonok, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 8572–8578; (f) V. A. Soloshonok, H. Ueki, T. K. Ellis, *Synlett*, **2009**, 704–715.

第6章 光学活性グリシン Ni(II)錯体のジアステレオ選択的ビスアルキル化による  
ビス- $\alpha, \alpha'$ -アミノ酸類の合成

例えば、アルキル化<sup>13</sup>、アルドール<sup>14</sup>、マイケル<sup>15</sup>、マンニッヒ<sup>16</sup>反応等により、種々のアミノ酸が光学的に純粋な形で得られる。特に、アルキル化反応は多くの光学活性<sup>17</sup>や立体的に制約されたハロゲン化アルキル<sup>18</sup>を用いて広範囲に研究され、比較的大きなスケールでも実施されている<sup>19</sup>。一方、**3-5**を用いたアルキル化でジハロゲン化アルキルを用いた例はほとんど知られていない。知られているのは、**3a,b**と $\alpha, \alpha'$ -ジブロモ-オルトキシレンとの反応でアミノ酸**6-8**を得るというものである (Figure 3)<sup>20</sup>。

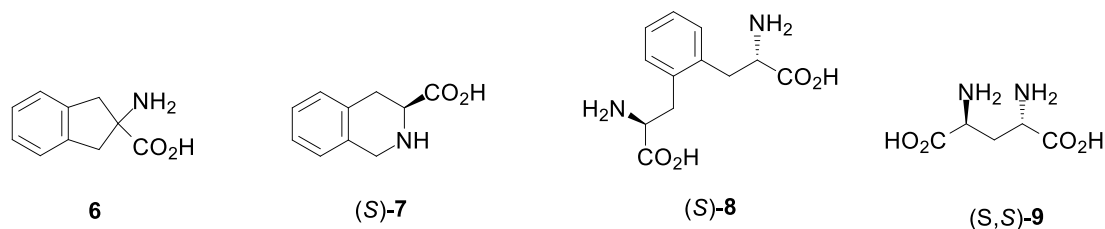


Figure 3. Structures of mono AAs **6-7** and bis-AAs **8-9**

もう一つの例は**3a**のテトラブチルアンモニウムイオジド(TBAI)触媒によるジクロロメタンの少し変わったビスアミノ酸**9**への誘導である<sup>21</sup>。したがって、グリシン誘導體**3-5**とジハロアルカンの反応につい

- <sup>13</sup> (a) Y. N. Belokon, N. I. Chernoglazova, C. A. Kochetkov, N. S. Garbalinskaya, V. M. Belikov, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 171–172; (b) Y. N. Belokon, V. I. Bakmutov, N. I. Chernoglazova, K. A. Kochetkov, S. V. Vitt, N. S. Garbalinskaya, V. M. Belikov, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 305–311; (c) V. P. Kukhar, Y. N. Belokon, N. Y. Svistunova, V. A. Soloshonok, A. B. Rozhenko, N. A. Kuzmina, *Synthesis*, **1993**, 117–121; (d) V. A. Soloshonok, Y. N. Belokon, N. A. Kuzmina, V. I. Maleev, N. Y. Svistunova, V. A. Solodenko, V. P. Kukhar, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 1525–1529; (e) Y. N. Belokon, K. A. Kochetkov, T. D. Churkina, N. S. Ikonnikov, O. V. Larionov, S. R. Harutyunyan, S. Vyskocyl, M. North, H. B. Kagan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2001**, *40*, 1948–1951; (f) Y. N. Belokon, N. B. Bepalova, T. D. Churkina, I. Cisarova, M. G. Ezernitskaya, S. R. Harutyunyan, R. Hrdina, H. B. Kagan, P. Kocovsky, K. A. Kochetkov, O. V. Larionov, K. A. Lyssenko, M. North, M. Polasek, A. S. Peregudov, V. V. Prisyaznyuk, S. Vyskocyl, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12860–12871; (g) T. K. Ellis, C. H. Martin, G. M. Tsai, H. Ueki, V. A. Soloshonok, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 6208–6214; (h) J. Wang, D. Lin, S. Zhou, X. Ding, V. A. Soloshonok, H. Liu, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 684–687.
- <sup>14</sup> (a) V. A. Soloshonok, V. P. Kukhar, S. V. Galushko, N. Y. Svistunova, D. V. Avilov, N. A. Kuzmina, N. I. Raevski, Y. T. Struchkov, A. P. Pysarevsky, Y. N. Belokon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 3143–3155; (b) V. A. Soloshonok, D. V. Avilov, V. P. Kukhar, V. I. Tararov, T. F. Saveleva, T. D. Churkina, N. S. Ikonnikov, K. A. Kochetkov, S. A. Orlova, A. P. Pysarevsky, Y. T. Struchkov, N. I. Raevsky, Y. N. Belokon, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 1741–1756; (c) V. A. Soloshonok, D. V. Avilov, V. P. Kukhar, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 1547–1550; (d) V. A. Soloshonok, D. V. Avilov, V. P. Kukhar, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 12433–12442; (e) Y. N. Belokon, K. A. Kochetkov, N. S. Ikonnikov, T. V. Strelkova, S. R. Harutyunyan, A. S. Saghiyan, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 481–485.
- <sup>15</sup> (a) Y. N. Belokon, K. A. Kochetkov, T. D. Churkina, N. S. Ikonnikov, S. A. Orlova, V. V. Smirnov, A. S. Chesnokov, *Mendeleev Commun.*, **1997**, *7*, 137–138; (b) V. A. Soloshonok, C. Cai, V. J. Hruby, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 4265–4269; (c) V. A. Soloshonok, C. Cai, V. J. Hruby, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 135–139; (d) V. A. Soloshonok, C. Cai, V. J. Hruby, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 9645–9649; (e) V. A. Soloshonok, H. Ueki, R. Tiwari, C. Cai, V. J. Hruby, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 4984–4990.
- <sup>16</sup> V. A. Soloshonok, D. V. Avilov, V. P. Kukhar, L. Van Meervelt, N. Mischenko, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4671–4674.
- <sup>17</sup> (a) V. A. Soloshonok, X. Tang, V. J. Hruby, L. Van Meervelt, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 341–343; (b) V. A. Soloshonok, T. U. Boettiger, S. B. Bolene, *Synthesis*, **2008**, 2594–2602.
- <sup>18</sup> (a) X. Tang, V. A. Soloshonok, V. J. Hruby, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 2917–2925; (b) V. A. Soloshonok, X. Tang, V. J. Hruby, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 6375–6382.
- <sup>19</sup> W. Qiu, V. A. Soloshonok, C. Cai, X. Tang, V. J. Hruby, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 2577–2582.
- <sup>20</sup> Y. N. Belokon, K. A. Kochetkov, D. A. Borkin, *Mendeleev Commun.*, **2003**, *13*, 132–134.
- <sup>21</sup> (a) S. M. Taylor, T. Yamada, H. Ueki, V. A. Soloshonok, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 9159–9162; (b) V. A. Soloshonok, T. Yamada, H. Ueki, A. M. Moore, T. K. Cook, K. L. Arbogast, A. V. Soloshonok, C. H. Martin, Y.

## 第6章 光学活性グリシン Ni(II)錯体のジアステレオ選択的ビスアルキル化による ビス- $\alpha, \alpha'$ -アミノ酸類の合成

では十分な検討結果が開示されておらず、特に**3a**によるビスアミノ酸の合成はほとんど知られていないと言ってよい。そこで、我々は種々のジハロゲン化物(ベンジルやアリル基をもつ活性化物と非活性化の単純アルキル体の両方)を用いてこの方法の検討を行うことにした。

また、そこでは均一系のアルキル化と不均一の相間移動条件下でのタイプの異なるアルキル化法の検討を行い、知見を深めた。

### 結果と考察

最近、ソロシヨノクらは相間移動条件下でのキラル錯体**3a**のモノアルキル化法について最適な反応条件を確立した。この方法は2段階法からなり、PTC条件下でアルキル化と第一段階での低いジアステレオ選択性を改善するためのMeOH中均一条件下でのNaOMeを用いるエピメリ化で実施される<sup>22</sup>。ビスアルキル化プロセスでも類似の方法を開発することが次の目標となる。そこで、Ni(II)錯体**3a**を0.5当量のパラ-およびメタ-ビス(ブロモメチル)ベンゼン(**10a**および**10b**)のようなジハロゲン化体と1, 2-ジクロロエタン/40%NaOH水溶液中、相間移動触媒TBAIの存在下に反応させた。しかしながら、TLCとNMR分析を行ったところ、全ての検討でモノアルキル化体とビスアルキル化体の混合物(30:70)を与え、TBAIの量を25mol%まで上げてでも転化率は改善されなかった<sup>†</sup>。以前の処方が使えなかったので、異なるアプローチを検討した(Table 1)。

---

Ohfuné, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 6412–6419.

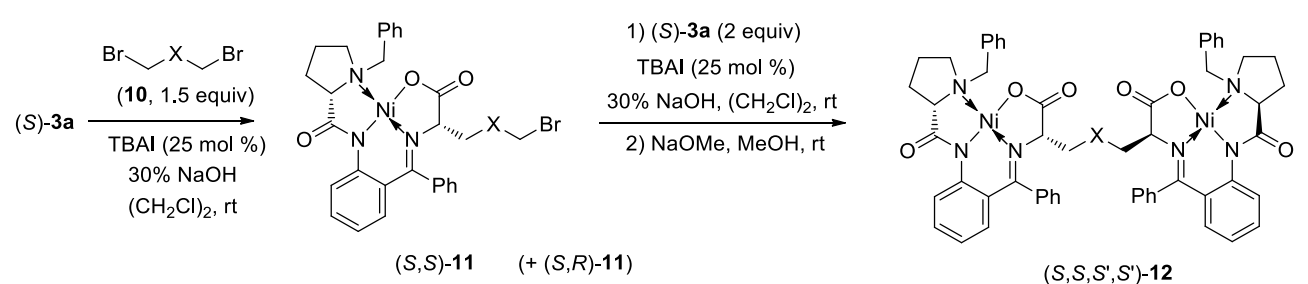
<sup>22</sup> D. Houck, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, *Helv. Chim. Acta*, **2012**, 95, 2672–2679.

<sup>†</sup> ビスアルキル化物のジアステレオ選択性はスペクトルが複雑なためにNMRで決定出来なかった。

しかし、TLC分析で約75:25(三つの異性体のうちの二つについて)の比率が得られた。

第6章 光学活性グリシン Ni(II)錯体のジアステレオ選択的ビスアルキル化による  
ビス- $\alpha, \alpha'$ -アミノ酸類の合成

**Table 1.** Bis-alkylations of complex (*S*)-**3a** under phase-transfer catalysis



Entry	<b>10</b>	X	<b>11</b>	dr of <b>11</b> <sup>a</sup>	Yield of <b>11</b> (%) <sup>b</sup>	<b>12</b>	dr of <b>12</b> <sup>a</sup>	Yield of <b>12</b> (%) <sup>b</sup>
1	<b>10a</b>		<b>11a</b>	76:24	92	<b>12a</b>	>97:3	60
2	<b>10b</b>		<b>11b</b>	83:17	90	<b>12b</b>	>97:3	58
3	<b>10c</b>		<b>11c</b>	79:21	98	<b>12c</b>	>97:3	58
4	<b>10d</b>		<b>11d</b>	86:14	72	<b>12d</b>	>97:3	70

<sup>a</sup> Measured by integration in the <sup>1</sup>H NMR spectra. <sup>b</sup> Isolated yield.

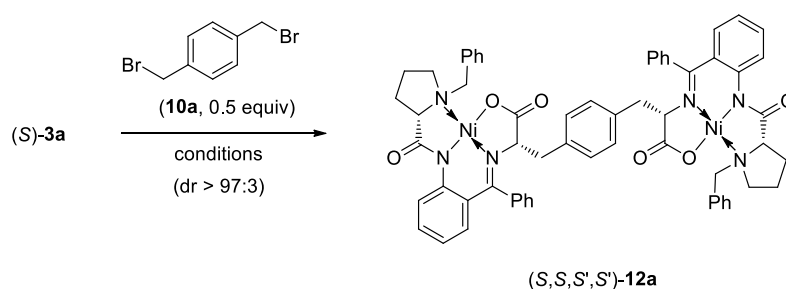
まず、(*S*)-**3a**を過剰(1.5当量)のベンジルジブロミド**10a-c**(Entry 1-3)およびトランス1,4-ジブロモ-2-ブテン**10d**(Entry 4)で反応させるとモノアルキル化体**11**を好収率でエピメリ化混合物として適度なジアステレオ選択性で与えた。主なジアステレオマーの(*S,S*)体<sup>‡</sup>はカラムクロマトグラフィーで分離できたが、次の工程は(*S,S*)と(*S,R*)の混合物でうまく行うことができた。

次に、化合物**11**をもう一個のNi(II)錯体**3a**による二番目のアルキル化を行い、相当するビスアルキル化生成物**12**への完全な変換を行うことができた。ここで得られた化合物はジアステレオマー混合物であったが、最後にNaOMeで処理することにより完全に平衡状態となり、熱力学的に最も安定なジアステレオマーである(*S,S,S',S'*)-**12**を与えた。しかしながら、このプロセスでは以前に述べたモノアルキル化法の反応条件と比較して化合物**12**の収率が58-70%と低いものとなった。加えて、反応混合物の精製が各合成工程で必要であった。我々は、以前の検討でこれらのPTC条件が非活性化ジハロアルカンには適当ではないことを観測していた。しかし、脂肪族ビスアミノ酸は**10d**のようなアリル化体を用いて反応後、二重結合の水素化で行えると考えられる。これらのビスアルキル化の立体選択性を改善するため、次に均一反応条件を検討した。すなわち、様々な塩基、溶媒、反応温度を用いてNi(II)錯体**3a**とビスブロモ体**10a**との反応を試した(Table 2)。

<sup>‡</sup> *N*-ベンジルプロリン骨格の(*S*)絶対構造は以前の報告(ref. 13)で示されたように新しく生成した主なジアステレオマーの立体中心を(*S*)の立体配置に誘導する。この帰属は主なジアステレオマーの旋光度やNMRでも支持されている。

第6章 光学活性グリシン Ni(II)錯体のジアステレオ選択的ビスアルキル化による  
ビス- $\alpha, \alpha'$ -アミノ酸類の合成

**Table 2.** Optimization of the bis-alkylation of complex (*S*)-**3a** under homogeneous conditions<sup>a</sup>



Entry	Base	Solvent	Temp. (°C)	Yield (%) <sup>b</sup>
1	DBU	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	23	26
2	NaH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	23	22
3	<i>t</i> -BuOK	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	23	28
4	NaOH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	23	35
5	DBU	MeCN	23	40
6	DBU	acetone	23	23
7	DBU	THF	23	28
8	DBU	DMF	23	30
9	NaOH	MeCN	40	60
10	NaOH	MeCN	60	82 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Reactions were performed with 0.20 mmol of (*S*)-**3a**, 0.10 mmol of **10a** and 0.24 mmol of base in 10 mL of solvent for 2 h. <sup>b</sup> Conversion estimated by NMR. <sup>c</sup> Isolated yield.

溶媒としてジクロロメタンを採用して異なる塩基で反応したが、ビスアルキル化体**12a**は低収率に留まった(Entry 1-4)。一方、各種有機溶媒中で塩基としてDBUを用いたが、やはり不満足な結果となった(Entry 5-8)。最後に溶媒としてアセトニトリル、反応温度を40°CにしてNaOHを用いると最善の結果が得られ(Entry 9)、反応温度を60°Cまで上げると収率が82%までさらに増大した(Entry 10)。このビスアルキル化は優れたジアステレオ選択性で進行し、NMRの測定範囲で**12a**の(*S,S,S,S'*)-ジアステレオマーのみが観測されたことは注目に値する。

この(*S*)-**3a**のビスアルキル化について均一条件での最適化法が確立したので、異なるジプロミド試薬を用いて基質の適用範囲を検討した。すなわち、ベンジルジプロミド**10a**と**10b**はそれぞれ**12a**と**12b**を反応させると、PTC条件での以前の結果(Table 1, Entry 1,2)よりもかなり良い化学収率で与えた(Table 3, Entry 1,2)。同様に、2,6-ジ置換ピリジン体**10e**も対応するビスアルキル化体**12e**に、わずかに低い収率ながらもうまく導くことができた。この方法は非活性化ジプロミドにも応用が可能であり、(*S*)-**3a**と1,3-ジプロモプロパンとの反応はベンジル誘導体で得られたのと同程度の収率で目的のビスアミノ酸**12f**を与えた(Table 3, Entry 4)。やはり、ビスアルキル化体**12a-b**と**12e-f**は単一のジアステレオマーとして得られた。

第6章 光学活性グリシン Ni(II)錯体のジアステレオ選択的ビスアルキル化による  
ビス- $\alpha, \alpha'$ -アミノ酸類の合成

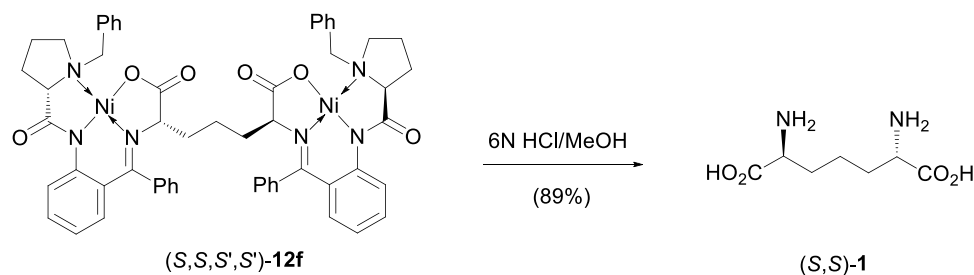
**Table 3.** Bis-alkylations of complex (*S*)-**3a** under homogeneous conditions<sup>a</sup>

(*S*)-**3a**  $\xrightarrow[\text{NaOH, MeCN, 60 }^\circ\text{C}]{\text{Br-CH}_2\text{-X-CH}_2\text{-Br (10, 0.5 equiv)}}$  (*S,S,S',S'*)-**12**  
(dr > 97:3)

Entry	<b>10</b>	X	<b>12</b>	Yield (%) <sup>b</sup>
1	<b>10a</b>		<b>12a</b>	82
2	<b>10b</b>		<b>12b</b>	79
3	<b>10e</b>		<b>12e</b>	68
4	<b>10f</b>		<b>12f</b>	74

<sup>a</sup> Reactions were performed with 0.20 mmol of (*S*)-**3a**, 0.10 mmol of **10** and 0.24 mmol of NaOH in 10 mL of MeCN for 2 h at 60 °C. <sup>b</sup> Isolated yield.

最後に、化合物**12f**からのフリーのビスアミノ酸の単離例を示す。Ni(II)錯体の分解は標準条件(6N HCl, MeOH)で行い、陽イオン交換樹脂を用いてフリーの(2*S*,6*S*)-ジアミノピメリン酸(1)が単離された(Scheme 1)。(2*S*,6*S*)-1のスペクトルデータや旋光度は既に報告されたもの<sup>23</sup>と一致した。



**Scheme 1.**

<sup>23</sup> For previous syntheses of (2*S*,6*S*)-diaminopimelic acid, see: (a) R. M. Williams, C. Yuan, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 6519–6527; (b) A. R. Jurgens, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 4727–4730; (c) R. M. Williams, C. Yuan, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 6190–6913; (d) R. C. Holcomb, S. Schow, S. Ayral-Kaloustian, D. Powell, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 7005–7008; (e) Y. Gao, P. Lane-Bell, J. C. Vederas, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 2133–2143; (f) F. A. Davis, V. Srirajan, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 3248–3251; (g) F. Paradisi, G. Porzi, S. Rinaldi, S. Sandri, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 1259–1262; (h) P. N. Collier, I. Patel, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 5953–5394; (i) N. Hernández, V. S. Martín, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 4934–4938; (j) E. G. Nolen, C. J. Fedorka, B. Blicher, *Synth. Commun.*, **2006**, 36, 1707–1713; (k) Y. Saito, Y. Yoshimura, H. Wakamatsu, H. Takahata, *Molecules*, **2013**, 18, 1162–1173. See also ref. 6a, d and 7b.

## 結論

本章では、キラルNi(II)錯体(S)-**3a**のジアステレオ選択的ビスアルキル化に関して二つの方法を検討した。不均一系での相間移動条件では、二回のアルキル化と得られたジアステレオマー混合物の塩基触媒によるエピメリ化の3段階法で望みのビスアルキル化体を得ることができた。しかしながら、その総収率は満足できるものではなく、そのため活性化されていないジブロミドにも応用できる均一系条件が試された。その条件下では、目的のビスアルキル化体が高収率で実質的に単一のジアステレオマー体として得られた。最終のビスアミノ酸、即ち(2*S*,6*S*)-ジアミノピメリン酸(**1**)の合成は相当するビスNi(II)錯体の分解により容易に行うことができた。



第7章 (R)-N-ベンジルプロリン由来のグリシンシッフ塩基 Ni(II)錯体を用いる連続的 S<sub>N</sub>2-S<sub>N</sub>2'

ジアルキル化反応による(1*R*,2*S*)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸の不斉合成

### 序論

テラーメイドアミノ酸<sup>1</sup>は現在の医薬品開発で重要不可欠なものとなっている<sup>2</sup>。特に、立体的に規制を受けたアミノ酸<sup>3</sup>はコンフォメーションが限られるため、ペプチド性医薬のデザインにおいて鍵となる構成単位となっている<sup>4</sup>。いわゆる  $\alpha,\beta$ -メタノ- $\alpha$ -アミノ酸類(シクロプロパン環を有する化合物)は、厳しく立体が規制されたコンフォメーションの代表的存在である<sup>5</sup>。興味深いことに、いくつかのシクロプロピル基を有するアミノ酸は天然にも存在し、高等植物から単離されている<sup>6</sup>。例えば、1-アミノシクロプロパンカルボン酸<sup>1</sup><sup>6a</sup>とコロナミン酸<sup>2</sup><sup>7a</sup>、ノルコロナミン酸<sup>3</sup><sup>7b</sup>、アロコロナミン酸<sup>4</sup><sup>7c</sup>、アロノルコロナミン酸<sup>5</sup><sup>7d</sup>等の2-アルキル置換体はいくつかの植物の防御機構に関与するタンパク質中に見出されている(Figure 1)。

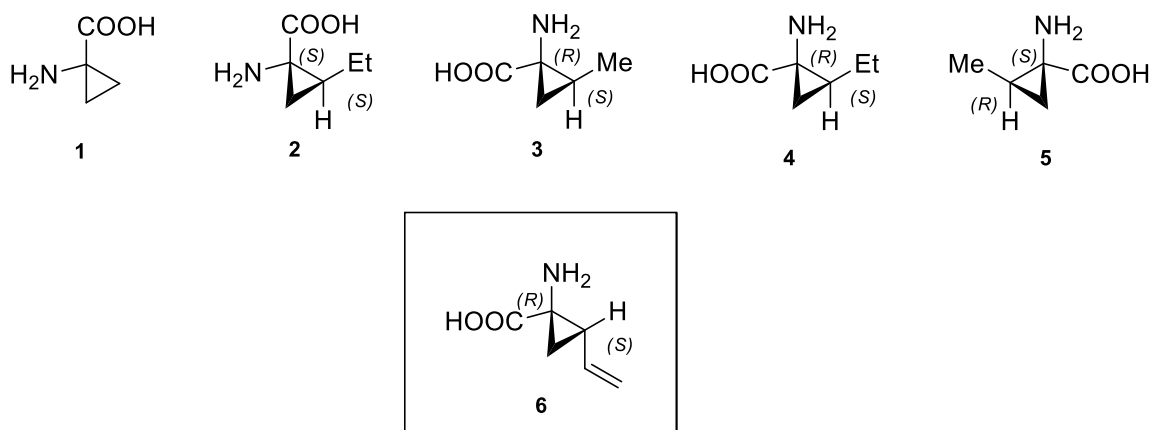


Figure 1. Some naturally occurring methanologs of  $\alpha$ -amino acids 1-5 and synthetic derivative 6.

<sup>1</sup> V. A. Soloshonok, C. Cai, V. J. Hruby, L. Van Meervelt, N. Mischenko, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 12031–12044.

<sup>2</sup> J. Gante, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1994**, 33, 1699–1720.

<sup>3</sup> (a) V. J. Hruby, G. Li, C. Haskell-Luevano, M. Shenderovich, *Biopolymers*, **1997**, 43, 219–266; (b) V. J. Hruby, P. M. Balse, *Curr. Med. Chem.*, **2000**, 7, 945–970; (c) J. Vagner, H. Qu, V. J. Hruby, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2008**, 12, 292–296; (d) M. Cai, C. Cai, A. V. Mayorov, C. Xiong, C. M. Cabello, V. A. Soloshonok, J. R. Swift, D. Trivedi, V. J. Hruby, *J. Pept. Res.*, **2004**, 63, 116–131.

<sup>4</sup> (a) S. E. Gibson, N. Guillo, M. J. Tozer, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 585–615; (b) V. A. Soloshonok, *Curr. Org. Chem.*, **2002**, 6, 341–364; (c) S. Urman, K. Gaus, Y. Yang, U. Strijowski, N. Sewald, S. De Pol, O. Reiser, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, 46, 3976–3978; (d) P. K. Mikhailiuk, S. Afonin, A. N. Chernega, E. B. Rusanov, M. O. Platonov, G. G. Dubinina, M. Berditsch, A. S. Ulrich, I. V. Komarov, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, 45, 5659–5661.

<sup>5</sup> (a) C. Cativiela, M. Ordonez, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, 20, 1–63; (b) F. Brackmann, A. de Meijere, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 4493–4537.

<sup>6</sup> (a) L. F. Burroughs, *Nature*, **1957**, 179, 360–361; (b) D. O. Adams, S. F. Yang, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1979**, 76, 170–174; (c) C. H. Stammer, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 2231–2254; (d) A. Alami, M. Calmes, J. Daunis, R. Jacquier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1993**, 130, 5–24; (e) K. Burgess, K.-K. Ho, D. Moye-Sherman, *Synlett*, **1994**, 575–583.

<sup>7</sup> (a) A. Ichichara, K. Shiraiishi, H. Sato, S. Sakamura, K. Nishiyama, R. Sakai, A. Furusaki, T. Matsumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 636–637; (b) R. E. Mitchell, *Phytochemistry*, **1985**, 24, 1485–1487; (c) N. E. Hoffman, S. F. Yang, A. Ichihara, S. Sakamura, *Plant Physiol.*, **1982**, 70, 195–199; (d) M. C. Pirrung, G. M. McGeehan, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 2103–2106.

最近、メタノ- $\alpha$ -アミノ酸への興味が急速に高まっているが、それは(1*R*,2*S*)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸**6**を鍵中間体として含む新規の強力なHCV NS3A/4Aプロテアーゼ阻害剤<sup>8</sup>の発見によるものである。特筆すべきことに、少なくともアミノ酸**6**を含む6個の異なる医薬品がC型肝炎治療薬として開発が進められていた。例えば、シメプレビル<sup>9</sup>、ダノプレビル<sup>10</sup>、アスナプレビル<sup>11</sup>、ファルダプレビル<sup>12</sup>、シルプレビル<sup>13</sup>、グラゾプレビル<sup>14</sup>などで、全てが**6**を通常*C*-スルホンアミドの形で含んでいる。その結果、アミノ酸**6**を光学的に純粋に製造するためのいくつかの方法が開発されている。大多数の文献法は多段階工程を含むが、それらは種々のメタノ- $\alpha$ -アミノ酸**1-6**の合成にも応用可能である<sup>15</sup>。注目される直接的な製法はトランス-1,4-ジブromobutenを用いるグリシンシッフ塩基への連続的S<sub>N</sub>2-S<sub>N</sub>2'ジアルキル化反応を経てシクロプロパン環とビニル基を合成するものである<sup>16</sup>。しかしながら、最近のアミノ酸**6**やその誘導体の医薬品としての特別な重要性を考慮する時、関連した方法論が驚くほど未開拓であり、有効な別途合成法の開発の余地があると思われた。著者らはテーラーメイドアミノ酸<sup>17</sup>、特に立体的に規

<sup>8</sup> Y. S. Tsantrizos, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 1252–1263.

<sup>9</sup> A. Rosenquist, B. Samuelsson, P.-O. Johansson, M. D. Cummings, O. Lenz, P. Raboisson, K. Simmen, S. Vendeville, H. de Kock, M. Nilsson, A. Horvath, R. Kalmeijer, G. de la Rosa, M. Beumont-Mauviel, *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 1673–1693.

<sup>10</sup> Y. Jiang, S. W. Andrews, K. R. Condroski, B. Buckman, V. Serebryany, S. Wenglowisky, A. L. Kennedy, M. R. Madduru, B. Wang, M. Lyon, G. A. Doherty, B. T. Woodard, C. Lemieux, M. Geck Do, H. Zhang, J. Ballard, G. Vigers, B. J. Brandhuber, P. Stengel, J. A. Josey, L. Beigelman, L. Blatt, S. D. Seiwert, *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 1753–1769.

<sup>11</sup> P. M. Scola, L.-Q. Sun, A. X. Wang, J. Chen, N. Sin, B. L. Venables, S.-Y. Sit, Y. Chen, A. Cocuzza, D. M. Bilder, S. V. D'Andrea, B. Zheng, P. Hewawasam, Y. Tu, J. Friberg, P. Falk, D. Hernandez, S. Levine, C. Chen, F. Yu, A. K. Sheaffer, G. Zhai, D. Barry, J. O. Knipe, Y.-H. Han, R. Scharfman, M. Donoso, K. Mosure, M. W. Sinz, T. Zvyaga, A. C. Good, R. Rajamani, K. Kish, J. Tredup, H. E. Klei, Q. Gao, L. Mueller, R. J. Colonna, D. M. Grasela, S. P. Adams, J. Loy, P. C. Levesque, H. Sun, H. Shi, L. Sun, W. Warner, D. Li, J. Zhu, N. A. Meanwell, F. McPhee, *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 1730–1752.

<sup>12</sup> M. Llinas-Brunet, M. D. Bailey, N. Goudreau, P. K. Bhardwaj, J. Bordeleau, M. B'os, Y. Bousquet, M. G. Cordingley, J. Duan, P. Forgione, M. Garneau, E. Ghio, V. Gorys, S. Goulet, T. Halmos, S. H. Kawai, J. Naud, M.-A. Poupard, P. W. White, *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 6466–6476.

<sup>13</sup> M. Llinas-Brunet, M. D. Bailey, G. Bolger, C. Brochu, A.-M. Faucher, J. M. Ferland, M. Garneau, E. Ghio, V. Gorys, C. Grand-Maître, T. Halmos, N. Lapeyre-Paquette, F. Liard, M. Poirier, M. Rhéaume, Y. S. Tsantrizos, D. Lamarre, *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 1605–1608.

<sup>14</sup> S. Harper, J. A. McCauley, M. T. Rudd, M. Ferrara, M. DiFilippo, B. Crescenzi, U. Koch, A. Petrocchi, M. K. Holloway, J. W. Butcher, J. J. Romano, K. J. Bush, K. F. Gilbert, C. J. McIntyre, K. T. Nguyen, E. Nizi, S. S. Carroll, S. W. Ludmerer, C. Burlein, J. M. DiMuzio, D. J. Graham, C. M. McHale, M. W. Stahlhut, D. B. Olsen, E. Monteagudo, S. Cianetti, C. Giuliano, V. Pucci, N. Trainor, C. M. Fandozzi, M. Rowley, P. J. Coleman, J. P. Vacca, V. Summa, N. J. Liverton, *ACS Med. Chem. Lett.*, **2012**, *3*, 332–336.

<sup>15</sup> (a) C. Cativiela, M. D. D'iaz-de-Villegas, A. I. Jimenez, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 177–182; (b) J. M. Jimenez, J. Rifé, R. M. Ortuno, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 537–558; (c) P. Dorizon, G. Su, G. Ludvig, L. Nikitina, R. Paugam, J. Ollivier, J. Salaun, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 4712–4724; (d) B. Moreau, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 18014–18015; (e) W. Tang, X. Wei, N. K. Yee, N. Patel, H. Lee, J. Savoie, C. H. Senanayake, *Org. Process Res. Dev.*, **2011**, *15*, 1207–1211.

<sup>16</sup> (a) P. L. Beaulieu, J. Gillard, M. D. Bailey, C. Boucher, J.-S. Duceppe, B. Simoneau, X.-J. Wang, L. Zhang, K. Grozinger, I. Houppis, V. Farina, H. Heimroth, T. Krueger, J. Schnaubelt, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 5869–5879; (b) M. E. Fox, I. C. Lennon, V. Farina, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 945–948; (c) K. M. Belyk, B. Xiang, P. G. Bulger, W. R. Leonard Jr, J. Balsells, J. Yin, C.-y. Chen, *Org. Process Res. Dev.*, **2010**, *14*, 692–700; (d) S. Lou, N. Cuniere, B.-N. Su, L. A. Hobson, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 6796–6805; (e) D. A. Chaplin, M. E. Fox, S. H. B. Kroll, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 5858–5860.

<sup>17</sup> (a) V. A. Soloshonok, V. P. Kukhar, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 8307–8314; (b) V. A. Soloshonok, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 1091–1094; (c) V. A. Soloshonok, H. Ohkura, A. Sorochinsky, N. Voloshin, A. Markovsky, M. Belik, T. Yamazaki, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 5445–5448.

制されたアミノ酸合成<sup>18</sup>の新規な方法開発に関わってきたが、本章では光学活性のグリシンシッフ塩基 Ni(II)錯体(*S*)-および(*R*)-**8**を利用したアミノ酸**6**の不斉合成の可能性について検討した(Figure 2)<sup>19,20</sup>。本章では、目的のアミノ酸(1*R*,2*S*)-**6**がシッフ塩基錯体(*R*)-**8**の連続的S<sub>N</sub>2-S<sub>N</sub>2'ジアルキル化反応により簡単に合成できることを報告する。

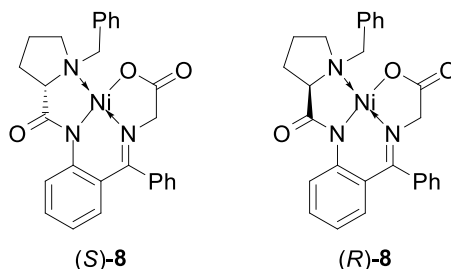


Figure 2. Structures of (*S*)- and (*R*)-proline derived Ni(II) complexes of glycine Schiff base **8**.

## 結果と考察

グリシンや高次アミノ酸のNi(II)錯体の化学は $\alpha$ -アミノ酸<sup>20</sup>および $\beta$ -アミノ酸<sup>21</sup>を光学活性体として製造する方法として確立されている<sup>22</sup>。例えば、錯体**8**の修飾は簡単な操作条件で行われ<sup>23</sup>、比較的大きなスケールでも実施可能である<sup>24</sup>。錯体**8**のグリシン骨格の変換はハロゲン化アルキルによるアルキル化<sup>25</sup>、

- <sup>18</sup> (a) T. K. Ellis, C. H. Martin, H. Ueki, V. A. Soloshonok, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 1063–1066; (b) V. A. Soloshonok, T. Hayashi, K. Ishikawa, N. Nagashima, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 1055–1058; (c) W. Qiu, X. Gu, V. A. Soloshonok, M. D. Carducci, V. J. Hruby, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 145–148.
- <sup>19</sup> For large-scale preparation, see: (a) Y. N. Belokon, V. I. Tararov, V. I. Maleev, T. F. Saveleva, M. G. Ryzhov, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 4249–4252; (b) H. Ueki, T. K. Ellis, C. H. Martin, S. B. Bolene, T. U. Boettiger, V. A. Soloshonok, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 7104–7107; (c) H. Ueki, T. K. Ellis, C. H. Martin, V. A. Soloshonok, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 1954–1957; (d) G. Deng, J. Wang, Y. Zhou, H. Jiang, H. Liu, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 8932–8934.
- <sup>20</sup> For reviews on chemistry and applications of Ni(II) complexes, see: (a) A. E. Sorochinsky, J. L. Acena, H. Moriwaki, T. Sato, V. A. Soloshonok, *Amino Acids*, **2013**, *45*, 691–718; (b) A. E. Sorochinsky, J. L. Acena, H. Moriwaki, T. Sato, V. A. Soloshonok, *Amino Acids*, **2013**, *45*, 1017–1033; (c) J. L. Acena, A. E. Sorochinsky, V. A. Soloshonok, *Amino Acids*, **2014**, *46*, 2047–2073; (d) J. L. Acena, A. E. Sorochinsky, H. Moriwaki, T. Sato, V. A. Soloshonok, *J. Fluorine Chem.*, **2013**, *155*, 21–38.
- <sup>21</sup> (a) S. Zhou, J. Wang, X. Chen, J. L. Acena, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2014**, *53*, 7883–7886; (b) X. Ding, H. Wang, J. Wang, S. Wang, D. Lin, L. Lv, Y. Zhou, X. Luo, H. Jiang, J. L. Acena, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Amino Acids*, **2013**, *44*, 791–796; (c) D. Lin, L. Lv, J. Wang, X. Ding, H. Jiang, H. Liu, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 6649–6656; (d) X. Ding, D. Ye, F. Liu, G. Deng, G. Liu, X. Luo, H. Jiang, H. Liu, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 5656–5659.
- <sup>22</sup> For novel types of Ni(II) complexes, see: (a) T. K. Ellis, H. Ueki, T. Yamada, Y. Ohfuné, V. A. Soloshonok, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 8572–8578; (b) V. A. Soloshonok, T. K. Ellis, H. Ueki, T. Ono, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 7208–7209; (c) M. Jorres, X. Chen, J. L. Acena, C. Merckens, C. Bolm, H. Liu, V. A. Soloshonok, *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, *356*, 2203–2208; (d) M. Bergagnini, K. Fukushi, J. Han, N. Shibata, C. Roussel, T. K. Ellis, J. L. Acena, V. A. Soloshonok, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 1278–1291; (e) R. Takeda, A. Kawamura, A. Kawashima, T. Sato, H. Moriwaki, K. Izawa, K. Akaji, S. Wang, H. Liu, J. L. Acena, V. A. Soloshonok, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2014**, *53*, 12214–12217.
- <sup>23</sup> (a) T. K. Ellis, C. H. Martin, G. M. Tsai, H. Ueki, V. A. Soloshonok, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 6208–6214; (b) S. M. Taylor, T. Yamada, H. Ueki, V. A. Soloshonok, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 9159–9162.
- <sup>24</sup> (a) W. Qiu, V. A. Soloshonok, C. Cai, X. Tang, V. J. Hruby, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 2577–2582; (b) V. A. Soloshonok, X. Tang, V. J. Hruby, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 6375–6382; (c) X. Tang, V. A. Soloshonok, V. J. Hruby, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 2917–2925.
- <sup>25</sup> (a) Y. N. Belokon, V. I. Bakhmutov, N. I. Chernoglazova, K. A. Kochetkov, S. V. Vitt, N. S. Garbalinskaya, V. M. Belikov, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 305–311; (b) V. P. Kukhar, Y. N. Belokon, V. A. Soloshonok,

第7章 (*R*)-*N*-ベンジルプロリン由来のグリシンシッフ塩基 Ni(II)錯体を用いる連続的  
S<sub>N</sub>2-S<sub>N</sub>2' ジアルキル化反応による(1*R*,2*S*)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸の不斉合成

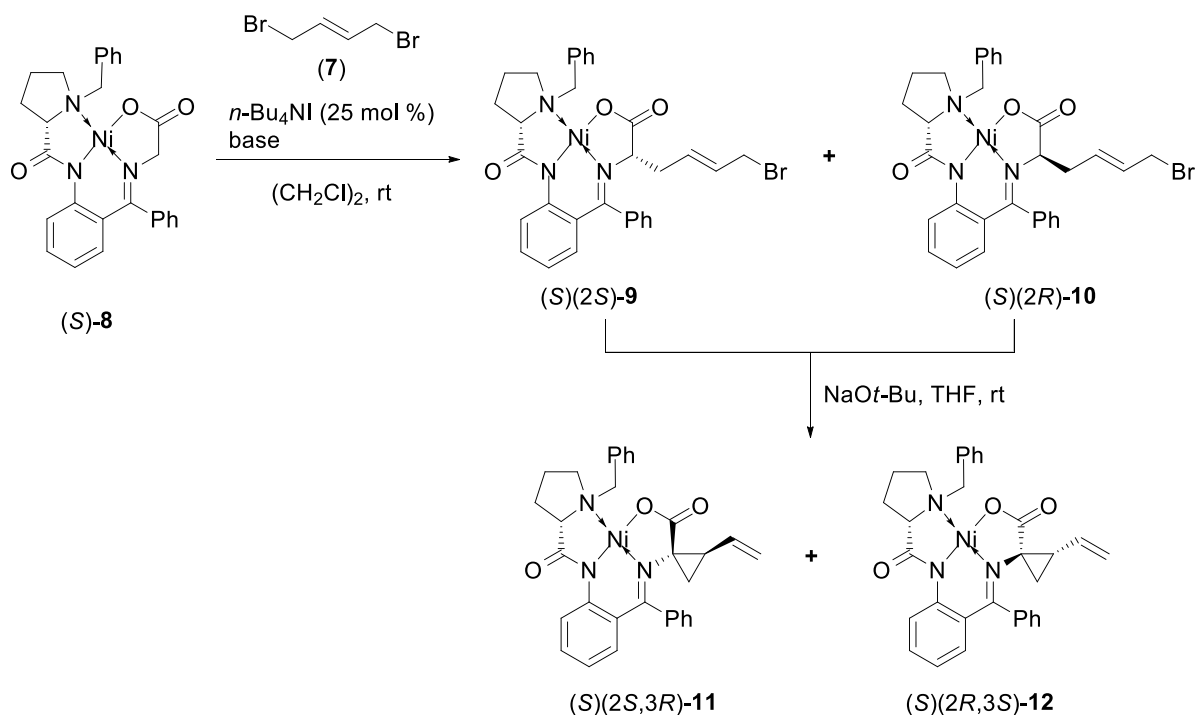
アルドール<sup>26</sup>、マイケル付加<sup>27</sup>、マンニッヒ反応<sup>28</sup>等で行われ、様々な構造のアミノ酸を与える。特に、シクロプロピル基を含むα-アミノ酸の合成には錯体(*S*)-**8**を利用する例が2件報告されている。最初のアプローチは(*S*)-**8**の2-ブロモアクリル酸エチルへのマイケル付加とそれに続くω-臭素の分子内置換反応で最終的に(2*S*,3*R*)-2,3-メタノアスパラギン酸に誘導するものである<sup>29</sup>。2つ目の報告は(*S*)-**8**と光学活性(*S*)-4-メチル-1,3,2-ジオキサチオラン 2,2-ジオキシドのジアルキル化でアロノルコロナミン酸(1*S*,2*R*)-**5**を与えるというものである<sup>30</sup>。これらの方法が今回目的とするビニルシクロプロパンカルボン酸**6**の合成に使用できないことは明らかである。しかしながら、この方法は両者とも高い収率とジアステレオ選択性を与え、グリシンシッフ塩基Ni(II)錯体の固い構造が高度に立体の混みあったシクロプロパン環の生成に問題がないことを示している。さらにこれらの結果は、(*S*)-**8**錯体を用いたジアルキル化反応による4級α-アミノ酸合成の際にα-(*S*)配置のジアルキル化体を優先的に与えるという傾向と一致している<sup>31</sup>。これらの結果と著者らの(*S*)-および(*R*)-**8**とジブロモアルカンの反応に関するこれまでの経験をもとに、前章で述べた均一条件で(*S*)-**8**のジプロミド**7**でのアルキル化による目的物の直接的な合成を開始した<sup>32</sup>。しかしながら、DMF中室温で行った反応は非常に汚く、多くの生成物を与えた。溶媒をアセトニトリルに変え反応温度を下げたが、結果は改善せず、均一条件は多くの反応中心をもつ試薬や中間体を扱うには厳しすぎると判明した。そこで、著者らはS<sub>N</sub>2とS<sub>N</sub>2'の二つのアルキル化反応を分けて段階的に行うことにした。Scheme 1とTable 1に示すように、相間移動触媒条件がモノアルキル化体の(*S*)(2*S*)-**9**と(*S*)(2*R*)-**10**の調整には極めて優れていることが分かった。本研究の目的のためには、2番目のS<sub>N</sub>2'アルキル化が同じエノレート中間体を経て進むと推定されるため、二つのジアステレオマー(*S*)(2*S*)-**9**と(*S*)(2*R*)-**10**の速度論的生成比(80:20)は重要ではなかった<sup>33</sup>。そのため、化学収率と生成物の純度に焦点を当てて検討を続

N. Y. Svistunova, A. B. Rozhenko, N. A. Kuzmina, *Synthesis*, **1993**, 117–120.

- <sup>26</sup> (a) Y. N. Belokon, A. G. Bulychev, S. V. Vitt, Y. T. Struchkov, A. S. Batsanov, T. V. Timofeeva, V. A. Tsyryapkin, M. G. Ryzhov, L. A. Lysova, V. I. Bakhmutoy, V. M. Belikov, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4252–4259; (b) V. A. Soloshonok, D. V. Avilov, V. P. Kukhar, V. I. Tararov, T. F. Saveleva, T. D. Churkina, N. S. Ikonnikov, K. A. Kochetkov, S. A. Orlova, A. P. Pysarevsky, Y. T. Struchkov, N. I. Raevsky, Y. N. Belokon, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 1741–1756; (c) V. A. Soloshonok, D. V. Avilov, V. P. Kukhar, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 1547–1550.
- <sup>27</sup> (a) V. A. Soloshonok, D. V. Avilov, V. P. Kukhar, L. Van Meervelt, N. Mischenko, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4903–4904; (b) V. A. Soloshonok, H. Ueki, R. Tiwari, C. Cai, V. J. Hruby, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 4984–4990; (c) V. A. Soloshonok, C. Cai, T. Yamada, H. Ueki, Y. Ohfuné, V. J. Hruby, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 15296–15303.
- <sup>28</sup> (a) V. A. Soloshonok, D. V. Avilov, V. P. Kukhar, L. Van Meervelt, N. Mischenko, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4671–4674; (b) J. Wang, T. Shi, G. Deng, H. Jiang, H. Liu, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 8563–8570; (c) A. Kawamura, H. Moriwaki, G.-V. Roschenthaler, K. Kawada, J. L. Acena, V. A. Soloshonok, *J. Fluorine Chem.*, **2015**, *171*, 67–72.
- <sup>29</sup> Y. N. Belokon, V. I. Maleev, T. F. Saveleva, M. A. Moskalenko, D. A. Pripadchev, V. N. Khrustalev, A. S. Saghiyan, *Amino Acids*, **2010**, *39*, 1171–1176.
- <sup>30</sup> A. Debache, S. Collet, P. Bauchat, D. Danion, L. Euzenat, A. Hercouet, B. Carboni, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 761–764.
- <sup>31</sup> (a) Y. N. Belokon, N. I. Chernoglazova, C. A. Kochetkov, N. S. Garbalinskaya, V. M. Belikov, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 171–172; (b) V. A. Soloshonok, X. Tang, V. J. Hruby, L. Van Meervelt, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 341–343; (c) V. A. Soloshonok, T. U. Boettiger, S. B. Bolene, *Synthesis*, **2008**, 2594–2602; (d) J. Wang, D. Lin, S. Zhou, X. Ding, V. A. Soloshonok, H. Liu, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 684–687.
- <sup>32</sup> (a) J. Wang, H. Liu, J. L. Aceña, D. Houck, R. Takeda, H. Moriwaki, T. Sato, V. A. Soloshonok, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 4508–4515; (b) T. K. Ellis, V. M. Hochla, V. A. Soloshonok, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 4973–4976; (c) V. A. Soloshonok, T. Yamada, H. Ueki, A. M. Moore, T. K. Cook, K. L. Arbogast, A. V. Soloshonok, C. H. Martin, Y. Ohfuné, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 6412–6419.
- <sup>33</sup> D. Houck, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, *Helv. Chim. Acta*, **2012**, *95*, 2672–2679.

第7章 (*R*)-*N*-ベンジルプロリン由来のグリシンシッフ塩基 Ni(II)錯体を用いる連続的  $S_N2$ - $S_N2'$ ジアルキル化反応による(1*R*,2*S*)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸の不斉合成

けた。



**Scheme 1.** Sequential  $S_N2$ - $S_N2'$  dialkylation of (*S*)-8 with dibromide 7.

**Table 1.** Monoalkylation of Ni complex (*S*)-8.

Entry	Scale (g)	PTC	7 (equiv)	Base	Yield (%) <sup>a</sup>	9:10 ratio <sup>b</sup>
1	0.1	L/L	1.5	NaOH	58.0	80:20
2	0.1	L/L	2.5	NaOH	67.4	78:22
3	0.1	L/L	3.5	NaOH	77.5	79:21
4	1.0	L/L	3.5	NaOH	77.8	80:20
5	0.1	S/L	2.5	NaOH	75.5	79:21
6	0.1	S/L	2.5	KOH	75.0	80:20
7	0.1	S/L	3.5	NaOH	80.7	79:21
8	5.0	S/L	3.5	NaOH	81.3	78:22

<sup>a</sup> Overall yield of isolated pure products. <sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR integration.

液-液系のPTC条件で1.5当量のジブロミド7(Table 1, Entry 1)を使用すると中程度の収率で反応が進行したが、原料の(*S*)-8が残存しており、恐らくNi(II)二核錯体が生成し、目的物の精製が複雑になったものと思われる。アルキル化剤7を徐々に増加させると生成物の(*S*)(2*S*)-9と(*S*)(2*R*)-10の収率に改善が見られ、副生成物の数も減少した(Entry 2,3)。これらの条件下で反応をスケールアップすると(*S*)(2*S*)-9と(*S*)(2*R*)-10の混合物が77.8%の単離収率で得られ(Entry 4)、やや好ましい結果となった。しかしながら、固体のNaOHを塩基として用いた固-液系のPTC条件を用いるとさらに好ましい結果が得られた(Entry 5-8)。この場合の収率は、少し改善され5 gスケールの出発原料錯体(*S*)-8で再現性があった(Entry 8)。

第7章 (*R*)-*N*-ベンジルプロリン由来のグリシンシッフ塩基 Ni(II)錯体を用いる連続的 S<sub>N</sub>2-S<sub>N</sub>2' ジアルキル化反応による (1*R*,2*S*)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸の不斉合成

これらの結果をもとに、次の2番目のS<sub>N</sub>2'アルキル化反応工程の検討に進んだ。ここで、Ni(II)錯体による4級アミノ酸合成は相対的に強い塩基を必要とするので、PTC条件下ではS<sub>N</sub>2'アルキル化生成物は観測されなかったということの特記しておきたい<sup>31</sup>。いくつかの予備検討の後、我々は生成物(*S*)(2*S*)-**9**/*S*(2*R*)-**10**の(*S*)(2*S*,3*R*)-**11**/*S*(2*R*,3*S*)-**12**への環化が強力な無機塩基を用いる均一条件下で達成できることを見出した。結果をTable 2にまとめた。

**Table 2** S<sub>N</sub>2' Cyclization of (*S*)(2*S*)-**9** and (*S*)(2*R*)-**10** under homogeneous conditions.

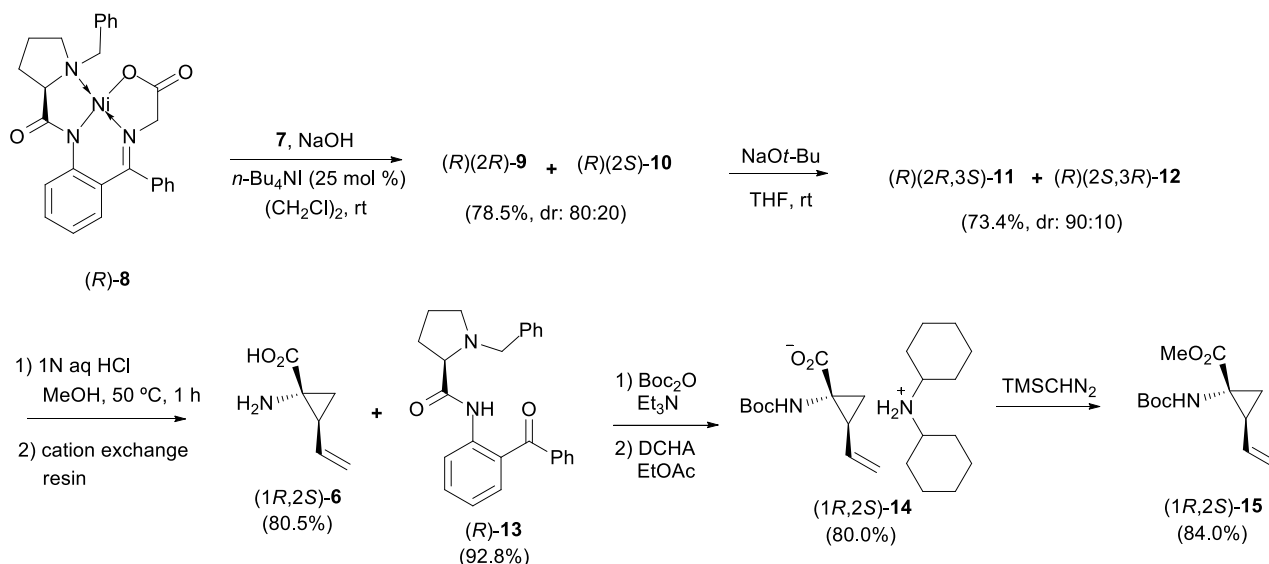
Entry	Scale (g)	Solvent	Base (equiv)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%) <sup>a</sup>	<b>11:12</b> ratio <sup>b</sup>
1	0.1	DMF	NaOH (5)	0 to 25	1	44.5	79:21
2	0.1	DMF	KOH (5)	0 to 25	1	41.2	80:20
3	0.1	DMF	NaOH (5)	-15 to 25	3	48.0	85:15
4	0.1	MeCN	NaOH (5)	-15 to 25	7	51.7	87:13
5	0.1	THF	NaOH (5)	-15 to 25	7	34.3	90:10
6	0.1	THF	NaO <i>t</i> -Bu (3)	-15 to 25	2	65.1	91:9
7	0.1	THF	NaO <i>t</i> -Bu (4)	0 to 25	1	70.0	90:10
8	0.1	THF	NaO <i>t</i> -Bu (2+2)	0 to 25	1	75.1	91:9
9 <sup>c</sup>	0.05	THF	NaO <i>t</i> -Bu (2+2)	0 to 25	1	73.6	90:10
10	5.0	THF	NaO <i>t</i> -Bu (2+2)	0 to 25	1	75.8	90:10

<sup>a</sup> Overall yield of isolated pure products. <sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR integration. <sup>c</sup> The reaction was performed using pure (*S*)(2*S*)-**9** as starting material.

塩基としてNaOH(Entry 1)もしくはKOH(Entry 2)を用いてDMF中で反応を行うと、かなりの量の副生物が生成して目的の錯体(*S*)(2*S*,3*R*)-**11**と(*S*)(2*R*,3*S*)-**12**はやや低収率であった。反応温度を低下させると立体選択性に向上が見られたが満足できるレベルではなかった(Entry 3)。アセトニトリル(Entry 4)またはTHF(Entry 5)を用いても望ましい結果は得られなかった。恐らくNaOHやKOHはやや強すぎる塩基で出発原料(*S*)(2*S*)-**9**と(*S*)(2*R*)-**10**の $\omega$ -臭素と反応して想定外の置換や脱離などの副生物となるためと推測される。さらに実験を進めると、THFを溶媒としNaO*t*-Buを塩基とした場合に合成に適当な立体選択性を与えることが分かった。最終的に、最適な条件は、反応を0°Cで行い(Entry 6 vs Entry 7)、塩基を反応開始時と原料の50%変換時の2回に分けて分割投与することで得られた(Entry 8)。この場合、目的物の(*S*)(2*S*,3*R*)-**11**と(*S*)(2*R*,3*S*)-**12**が75.1%、91:9の比率で得られた。我々は、立体化学への興味からジアステレオマーとして純粋な**10**を単一の原料として用いて反応を実施した。予想通り、生成物**11**と**12**のジアステレオマー比と収率は、**10**単独のケースと**9**と**10**の混合物を用いて行った場合で同じであった(Entry 8 vs Entry 9)。最後にこの処方5 gスケールで再現性を確認した。結果は満足できるもので、主なジアステレオマー**11**を良好な収率で調製、精製することができた(Entry 10)。化合物**11**の光学特性、特に強い正の旋光度( $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +866$ )から、その絶対構造は(*S*)(2*S*,3*R*)と帰属された<sup>20,29,30</sup>。従って、医薬品として重要な(2*R*,3*S*)絶対構造のエナンチオマーの合成にはグリシンシッフ塩基錯体(*R*)-**8**を用いればよい。この点を念頭に、我々は出発原料を(*R*)-**8**として全ての工程を再度実施した(Scheme 2)。ここでの全ての反応は既に最適化済みであったので、6 gの(*R*)-**8**から出発プロセスは容易に再現できた。最初のPTCアルキル

第7章 (*R*)-*N*-ベンジルプロリン由来のグリシン Schiff 塩基 Ni(II) 錯体を用いる連続的  $S_N2$ - $S_N2'$  ジアルキル化反応による (1*R*,2*S*)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸の不斉合成

化工程は極めて円滑に進行し、(*R*)(2*R*)-**9**と(*R*)(2*S*)-**10**の混合物を80:20の比率、78.5%の収率で与えた。この混合物はさらに精製することなく、2番目のアルキル化( $S_N2'$ )工程に用い、環化生成物(*R*)(2*R*,3*S*)-**11**と(*R*)(2*S*,3*R*)-**12**を90:10の比率、73.4%の収率で与えた。シリカゲルクロマトグラフィーで容易に環化生成物(*R*)(2*R*,3*S*)-**11**が得られたので、次の目標は錯体分解と目的のビニルシクロプロパンカルボン酸**6**の単離となる。Scheme 2に示したように、純粋なジアステレオマー(*R*)(2*R*,3*S*)-**11**を50°Cのメタノール中1*N*塩酸水溶液で処理すると完全にNi錯体の分解が起こり、目的のアミノ酸(1*R*,2*S*)-**6**とともにキラルリガンド(*R*)-**13**が生成した。



**Scheme 2** Preparation of amino acid (1*R*,2*S*)-**6** and its derivative (1*R*,2*S*)-**15** from glycine Schiff base (*R*)-**8**.

リガンド(*R*)-**13**は抽出操作だけで92.8%の収率で回収され、アミノ酸(1*R*,2*S*)-**6**は陽イオン交換樹脂を用いて単離された。アミノ酸(1*R*,2*S*)-**6**の物性から適当な同定はやや困難であったために、文献<sup>16a</sup>に従い、誘導体化して文献既知の保護体**15**を調製することとした。まず、アミノ基はBoc基で保護し、生成した化合物(1*R*,2*S*)-**14**をジシクロヘキシルアミン塩として単離した。最後に、TMSCHN<sub>2</sub>でエステル化して保護アミノ酸(1*R*,2*S*)-**15**を得た。このように調製した(1*R*,2*S*)-**15**はスペクトルデータや光学特性が全て文献値と一致した<sup>16a</sup>。さらに、光学分割カラムを用いたHPLCで光学純度も確認した(98.6%ee)。

これらの実験結果をもとに、この $S_N2$ - $S_N2'$ ジアルキル化反応の立体化学的側面を考察する。第一に、(*S*)-配置のグリシン Schiff 塩基 Ni(II) 錯体(*S*)-**8**を用いると $\alpha$ -(*S*)生成物**11**を優先的に与え、(*R*)-**8**を用いると $\alpha$ -(*R*)生成物を与える。次に、強調したいのは高レベルの立体選択性制御がこれらの置換反応で観測されたことである(Scheme 2)。すなわち、(*S*)-**8**から始めると(*S*)(2*S*,3*R*)-**11**と(*S*)(2*R*,3*S*)-**12**のペアのみが、(*R*)-**8**から始めると(*R*)(2*R*,3*S*)-**11**と(*R*)(2*S*,3*R*)-**12**のみが得られ、他の(2*S*,3*S*)や(2*R*,3*R*)異性体は決して観測されない。最初のアルキル化の $\alpha$ -位の選択性は予想されるもので、多くの文献例があり確立されたものである<sup>20</sup>。一方、2段目の非常に優れた立体制御は予想外のもので、特に議論の余地がある。

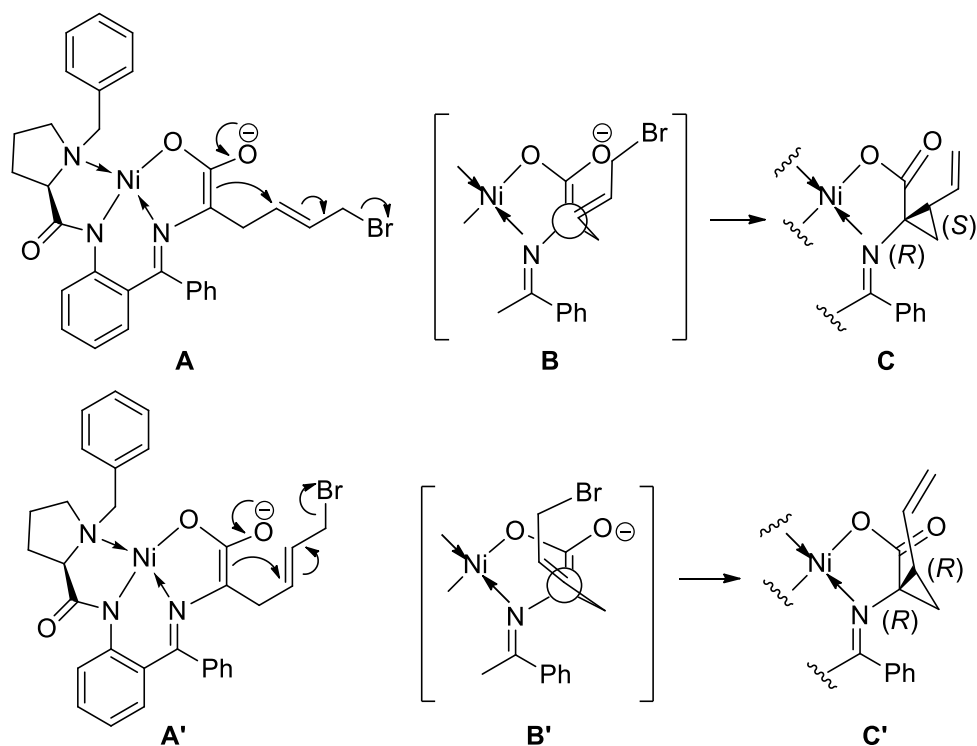


Figure 3. Mechanistic consideration of the reactions under study.

まず、(*Z*)-エノラートとトランスオレフィンのコンフォメーションを考慮すると、遷移状態として可能な構造はBとB'だけであることを指摘したい<sup>34</sup>。Figure 3に示すように(*R*)-エノラートAの $S_N2'$ 環化は遷移状態Bを経由して進行し、(2*R*,3*S*)の絶対構造をもつ生成物Cを与える。一方、もう一つの可能なジアステレオマーである(2*R*,3*R*)-C'の生成は遷移状態B'を経由すると予想される。これらの二つの状況の可能性を考えると、遷移状態B'はNiの配位したエノラートの内部にCH=CH-CH<sub>2</sub>Br基全体が、明らかに立体的に混みあった位置に存在するためかなり不利な状態にあり、一方、遷移状態Bにおいては唯一の好ましくない立体相互作用はエノラート酸素とCH<sub>2</sub>Br間だけである。さらに、遷移状態B'の形成にはエノラートA'の側鎖が折りたたまれた立体的に望ましくないコンフォメーションを必要とし、アリル歪みの増強を生み出している。一方で、遷移状態Bに導かれるエノラートAではそういうことがなく、より可能性が高いコンフォメーションを取っている。これらの立体相互作用を考えると、実験の結果とも一致しており、遷移状態B'の形成は非常に取りにくく、そのため、2番目の $S_N2'$ アルキル化の非常に高い立体化学的制御を可能にしていると推察できる。

<sup>34</sup> (a) V. A. Soloshonok, C. Cai, V. J. Hruby, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 9645–9649; (b) V. A. Soloshonok, C. Cai, V. J. Hruby, L. Van Meervelt, T. Yamazaki, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 6688–6696.



## 結論

我々は光学活性のグリシンシッフ塩基のNi(II)錯体**8**の連続的S<sub>N</sub>2-S<sub>N</sub>2' ジアルキル化反応により1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸**6**の不斉合成に関する新規プロセスを開発した。さらに、錯体(*S*)-**8**を用いると(1*S*,2*R*)の絶対配置をもつアミノ酸**6**を主生成物として与え、一方(*R*)-**8**を用いると医薬品中間体として重要な(1*R*,2*S*)-**6**が得られることを見出した。反応工程にはPTCによるアルキル化(S<sub>N</sub>2)、S<sub>N</sub>2'による環化反応と生成するNi錯体の分解という3段階が含まれる。全ての工程は操作的に簡単な条件下で実施され<sup>35</sup>、さらに6 gスケールで合成されたことから、本法が医薬品として重要性の高いアミノ酸(1*R*,2*S*)-**6**の実用的な製法であると示された。

---

<sup>35</sup> (a) N. H. Park, G. Teverovskiy, S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 220–223; (b) D. Boyall, D. E. Frantz, E. M. Carreira, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2605–2606; (c) V. A. Soloshonok, H. Ohkura, M. Yasumoto, *J. Fluorine Chem.*, **2006**, *127*, 924–929; (d) V. A. Soloshonok, H. Ohkura, M. Yasumoto, *J. Fluorine Chem.*, **2006**, *127*, 930–935.

第8章 新規にデザインした軸不斉グリシンシッフ塩基 Ni (II) 錯体のアルキル化/環化による  
(1*R*,2*S*)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸の先進的不斉合成

第8章 新規にデザインした軸不斉グリシンシッフ塩基 Ni (II) 錯体のアルキル化/環化による  
(1*R*,2*S*)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸の先進的不斉合成

## 序論

C型肝炎ウイルス(HCV)感染は肝臓疾患の中で最も罹患率と死亡率の高い要因となっている。WHOの統計によると世界でおよそ1億7千万人のHCV感染者がおり、1年に約350万人が新たに感染し、毎年35-50万人がHCVに関わる肝臓病で死亡している<sup>1</sup>。この絶望的な統計の原因はHCV感染の適当な治療薬がないためであった。A型、B型肝炎と違って、HCV感染を予防するためのワクチンはこれまで全く不成功に終わっており、第一世代のHCVプロテアーゼ阻害剤ボセプレビル<sup>2</sup>とテラプレビル<sup>3</sup>の効果は完全ではなかった。しかしながら、比較的最近になって抗HCV薬研究に大きなブレイクスルーがあり、非常に強力で多様な遺伝子型のHCV型にも有効性を示す、長い間待ち望まれた新世代の抗HCV薬が開発され始めた。すなわち、ウイルスプロテアーゼを有効に阻害する少なくとも11個の新規化合物が報告されている。構造的にはこれらの医薬品(候補を含む)は全てテララーメイドの $\alpha$ -アミノ酸<sup>4</sup>から導かれたトリペプチド体で、多くの場合(*S*)-*tert*-ロイシン、(2*S*,4*R*)-ヒドロキシプロリンおよび(1*R*,2*S*)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸(ビニル-ACCA)を含んでいる。最初の二つのアミノ酸はペプチド関連医薬の開発の歴史にあるが<sup>5</sup>、後者は新規で極めて異常な立体的に規制された<sup>6,7,8,9,10</sup>テララーメイドアミノ酸である。実際、ビニル-ACCAは抗ウイルス活性の発現に大きく寄与し、これらの医薬品の分子構造の鍵とな

---

<sup>1</sup> I. Gentile, A. R. Buonomo, E. Zappulo, G. Borgia, *Expert Opin Investig Drugs*, **2015**, *24*, 239–251

<sup>2</sup> F. G. Njoroge, K. X. Chen, N-Y. Shih, J. J. Piwinski, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 50–59.

<sup>3</sup> P. Revill, N. Serradell, J. Bolos, E. Rosa, *Drug Future* **2007**, *32*, 788–798.

<sup>4</sup> V. A. Soloshonok, C. Cai, V. J. Hruby, L. Van Meervelt, N. Mischenko, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 12031–12044.

<sup>5</sup> J. Gante, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1699–1720.

<sup>6</sup> V. J. Hruby, G. Li, C. Haskell-Luevano, M. Shenderovich, *Biopolymers*, **1997**, *43*, 219–266.

<sup>7</sup> V. J. Hruby, P. M. Balse, *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 945–970.

<sup>8</sup> W. Qiu, X. Gu, V. A. Soloshonok, M. D. Carducci, V. J. Hruby, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 145–148.

<sup>9</sup> M. Cai, C. Cai, A. V. Mayorov, C. Xiong, C. M. Cabello, V. A. Soloshonok, J. R. Swift, D. Trivedi, V. J. Hruby, *J. Peptide Res.* **2004**, *63*, 116–131.

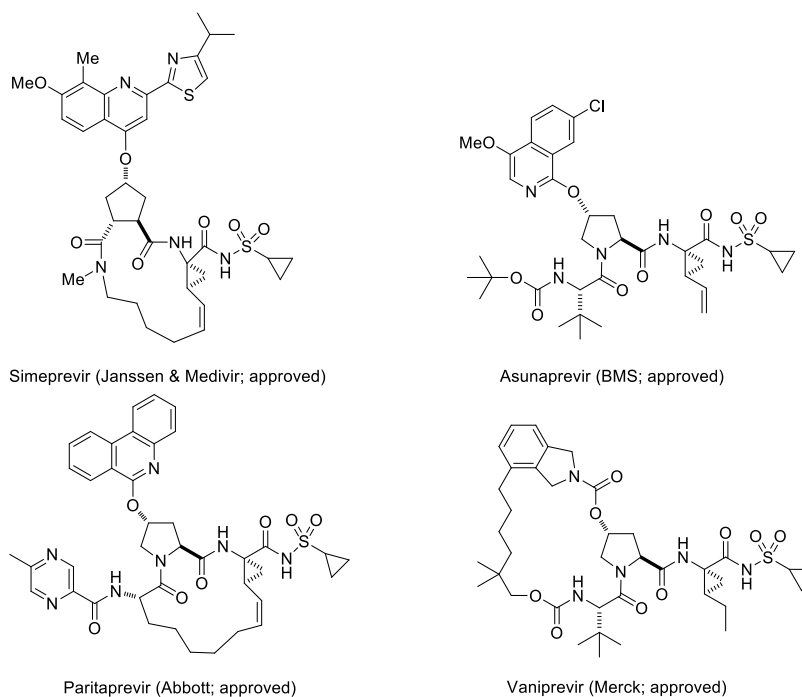
<sup>10</sup> J. Vagner, H. Qu, V. J. Hruby, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 292–296.

第8章 新規にデザインした軸不斉グリシンシッフ塩基 Ni (II) 錯体のアルキル化/環化による  
(1*R*,2*S*)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸の先進的不斉合成

っている<sup>11</sup>。ビニル-ACCA残基はsimeprevir<sup>12</sup>, danoprevir<sup>13</sup>, asunaprevir<sup>14</sup>, grazoprevir<sup>15</sup>, sovalprevir<sup>16</sup>, vaniprevir<sup>17</sup> paritraprevir<sup>18</sup>にはスルホンアミド誘導体1としてトリペプチドのC末端に存在し、初期の開発品であったciluprevir<sup>19</sup>, vedoprevir<sup>20</sup>, faldaprevir<sup>21</sup>ではフリーなカルボン酸2として使用されている。これらの内、Figure 1に示した4化合物はFDAで承認されたものの、耐性や第二世代のより優れた抗HCV薬の出現のために市場から撤退をしている。

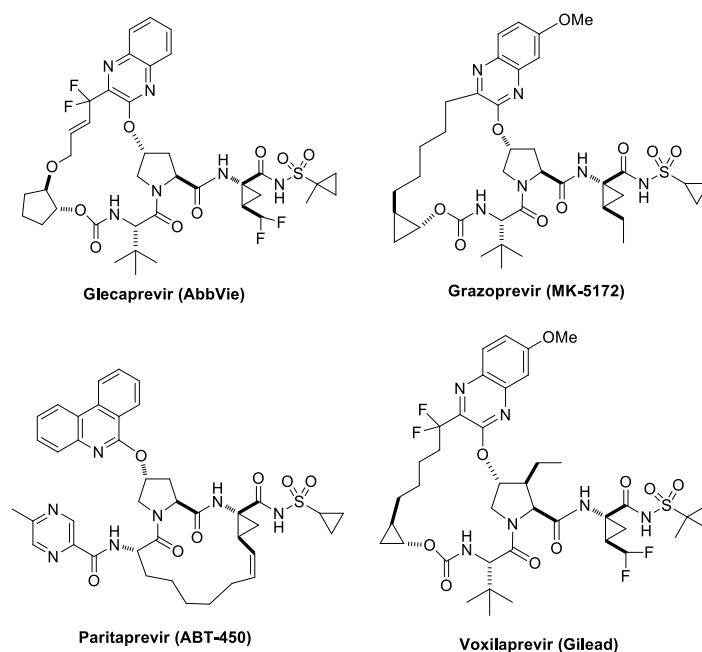
- 
- <sup>11</sup> S. R. LaPlante, M. Llinas-Brunet, *Curr. Med. Chem.* **2005**, *4*, 111–132.
- <sup>12</sup> A. Rosenquist, B. Samuelsson, P-O. Johansson, M. D. Cummings, O. Lenz, P. Raboisson, K. Simmen, S. Vendeville, H. de Kock, M. Nilsson, A. Horvath, R. Kalmeijer, G. de la Rosa, M. Beumont-Mauviel, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1673–1693.
- <sup>13</sup> Y. Jiang, S. W. Andrews, K. R. Condroski, B. Buckman, V. Serebryany, S. Wenglowisky, A. L. Kennedy, M. R. Madduru, B. Wang, M. Lyon, G. A. Doherty, B. T. Woodard, C. Lemieux, M. Geck Do, H. Zhang, J. Ballard, G. Vigers, B. J. Brandhuber, P. Stengel, J. A. Josey, L. Beigelman, L. Blatt, S. D. Seiwert, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1753–1769.
- <sup>14</sup> P. M. Scola, L. Q. Sun, A. X. Wang, J. Chen, N. Sin, B. L. Venables, S-Y. Sit, Y. Chen, A. Cocuzza, D. M. Bilder, S. V. D’Andrea, B. Zheng, P. Hewawasam, Y. Tu, J. Friborg, P. Falk, D. Hernandez, S. Levine, C. Chen, F. Yu, A. K. Sheaffer, G. Zhai, D. Barry, J. O. Knipe, Y-H. Han, R. Schartman, M. Donoso, K. Mosure, M. W. Sinz, T. Zvyaga, A. C. Good, R. Rajamani, K. Kish, J. Tredup, H. E. Klei, Q. Gao, L. Mueller, R. J. Colonno, D. M. Grasela, S. P. Adams, J. Loy, P. C. Levesque, H. Sun, H. Shi, L. Sun, W. Warner, D. Li, J. Zhu, N. A. Meanwell, F. McPhee, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1730–1752.
- <sup>15</sup> V. Summa, S. W. Ludmerer, J. A. McCauley, C. Fandozzi, C. Burlein, G. Claudio, P. J. Coleman, J. M. DiMuzio, M. Ferrara, M. Di Filippo, A. T. Gates, D. J. Graham, S. Harper, D. J. Hazuda, C. McHale, E. Monteagudo, V. Pucci, M. Rowley, M. T. Rudd, A. Soriano, M. W. Stahlhut, J. P. Vacca, D. B. Olsen, N. J. Liverton, S. S. Carroll, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 4161–4167
- <sup>16</sup> A. Agarwal, B. Zhang, E. Olek, H. Robison, L. Robarge, M. Deshpande, *Antivir Ther* **2012**, *17*, 1533–1539.
- <sup>17</sup> J. Kong, C. Y. Chen, J. Balsells-Padros, Y., Cao R. F. Dunn, S. J. Dolman, J. Janey, H. Li, M. J. Zacuto, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3820–3828.
- <sup>18</sup> T. Pilot-Matias, R. Tripathi, D. Cohen, I. Gaultier, T. Dekhtyar, L. Lu, T. Reisch, M. Irvin, T. Hopkins, R. Pithawalla, T. Middleton, T. Ng, K. McDaniel, Y. S. Or, R. Menon, D. Kempf, A. Molla, C. Collins, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, *59*, 988–997.
- <sup>19</sup> M. Llinas-Brunet, M. D. Bailey, G. Bolger, C. Brochu, A-M. Faucher, J. M. Ferland, M. Garneau, E. Ghiro, V. Gorys, C. Grand-Maitre, T. Halmos, N. Lapeyre-Paquette, F. Liard, M. Poirier, M. Rheume, Y. S. Tsantrizos, D. Lamarre, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1605–1608.
- <sup>20</sup> X. C. Sheng, T. Appleby, T. Butler, R. Cai, X. Chen, A. Cho, M. O. Clarke, J. Cottell, W. E. Delaney, E. Doerffler, J. Link, M. Ji, R. Pakdaman, H. J. Pyun, Q. Wu, J. Xu, C. U. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2629–2634.
- <sup>21</sup> M. Llinas-Brunet, M. D. Bailey, N. Goudreau, P. K. Bhardwaj, J. Bordeleau, M. Bos, Y. Bousquet, M. G. Cordingley, J. Duan, P. Forgione, M. Garneau, E. Ghiro, V. Gorys, S. Goulet, T. Halmos, S. H. Kawai, J. Naud, M. A. Poupart, P. W. White, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6466–6476.

第 8 章 新規にデザインした軸不斉グリシンシッフ塩基 Ni (II) 錯体のアルキル化/環化による  
(1*R*,2*S*)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸の先進的不斉合成



**Figure 1.** HCV NS3A protease inhibitors withdrawn from the market after approval.

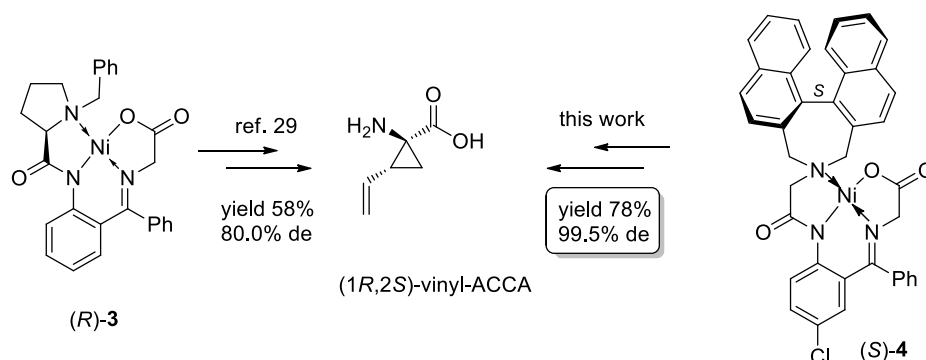
一方、下記の 4 つの化合物はいくつかの遺伝子型の異なるウイルスにも有効で、HCV NS5A 阻害剤及び NS5B 阻害剤との併用で FDA により承認され、治療に用いられている。いずれもビニル-ACCA を原料として用いており、薬価低減のためにその優れた製法の開発が望まれている。



**Figure 2.** FDA approved HCV NS3A protease inhibitors.

第8章 新規にデザインした軸不斉グリシンシッフ塩基 Ni (II) 錯体のアルキル化/環化による  
(1*R*,2*S*)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸の先進的不斉合成

前章でも述べたように、コンフォメーションが制約されたシクロプロパン環を有するアミノ酸は天然にも存在する<sup>22</sup>。例えば、3-アルキル置換体であるコロナミン酸類は種々の植物タンパクに含まれている<sup>23</sup>。シクロプロパン含有の所謂メタノ- $\alpha$ -アミノ酸の不斉合成は厳しいコンフォメーションの規制により大いに注目されてきた<sup>24</sup>。特に方法論の異なるいくつかのアプローチがビニル-ACCA の光学活性体合成のために開発が行われた。その最も代表的なアプローチは官能基変換によるもので、そのため多段階を必要とするものであった<sup>25</sup>。より簡潔な方法論としてグリシン誘導体に 1,4-ジブromo-2-ブテンをシクロプロパン環とビニル基源として反応させる 2 段階  $S_N2$ - $S_N2'$  ジアルキル化が報告されている<sup>26</sup>。Soloshonok と我々は、 $\alpha$ -アミノ酸<sup>27</sup>や $\beta$ -アミノ酸<sup>28</sup>の不斉合成法の開発に興味を持ち、前章ではグリシンシッフ塩基 Ni(II)錯体のジアルキル化によるビニル-ACCA の製法について述べた(Scheme 1)<sup>29</sup>。



**Scheme 1.** Asymmetric synthesis of vinyl-ACCA using chiral glycine Ni(II) complexes.

- <sup>22</sup> (a) L. F. Burroughs *Nature* **1957**, *179*, 360–361. (b) D. O. Adams, S. F. Yang, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1979**, *76*, 170–174. (c) C. H. Stammer, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2231–2254. (d) A. Alami, M. Calmes, J. Daunis, R. Jacquier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 5–24. (e) K. Burgess, K-K. Ho, D. Moye-Sherman, *Synlett* **1994**, 575–583.
- <sup>23</sup> (a) S. Sakamura, A. Ichichara, K. Shiraishi, H. Sato, K. Nishiyama, R. Sakai, A. Furusaki, T. Matsumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 636–637. (b) R. E. Mitchell, *Phytochemistry* **1985**, *24*, 1485–1487. (c) N. E. Hoffman, S. F. Yang, A. Ichihara, S. Sakamura, *Plant Physiol.* **1982**, *70*, 195–199. (d) M. C. Pirrung, G. M. McGeehan, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2103–2106.
- <sup>24</sup> (a) C. Cativiela, M. Ordonez, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 1–63. (b) F. Brackmann, A. de Meijere, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4493–4537.
- <sup>25</sup> (a) C. Cativiela, M. D. Diaz-de-Villegas, A. I. Jimenez, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 177–182. (b) J. M. Jimenez, J. Rife, R. M. Ortuno, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 537–558. (c) P. Dorizon, G. Su, G. Ludvig, L. Nikitina, R. Paugam, J. Ollivier, J. Salaun, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4712–4724. (d) B. Moreau, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18014–18015. (e) W. Tang, X. Wei, N. K. Yee, N. Patel, H. Lee, J. Savoie, C. H. Senanayake, *Org. Process. Res. Dev.* **2011**, *15*, 1207–1211.
- <sup>26</sup> (a) M. E. Fox, I. C. Lennon, V. Farina, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 945–948. (b) K. M. Belyk, B. Xiang, P. G. Bulger, W. R. Leonard, Jr., J. Balsells, J. Yin, C. Y. Chen, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 692–700. (c) S. Lou, N. Cuniere, B-N. Su, L. A. Hobson, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6796–6805.
- <sup>27</sup> (a) V. A. Soloshonok, I. I. Gerus, Y. L. Yagupolskii, V. P. Kukhar, *Zh. Org. Khim.* **1987**, *23*, 2308–2313. (b) V. A. Soloshonok, T. Hayashi, K. Ishikawa, N. Nagashima, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1055–1058. (c) V. A. Basiuk, T. Y. Gromovoy, A. A. Chuiko, V. A. Soloshonok, V. P. Kukhar, *Synthesis* **1992**, 449–451. (d) P. Bravo, A. Farina, M. Frigerio, S. V. Meille, F. Viani, V. A. Soloshonok, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 987–1004.
- <sup>28</sup> (a) V. A. Soloshonok, N. A. Kirilenko, N. A. Fokina, I. P. Shishkina, S. V. Galushko, V. P. Kukhar, V. K. Svedas, E. V. Kozlova, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1119–1126. (b) V. A. Soloshonok, H. Ohkura, A. Sorochinsky, N. Voloshin, A. Markovsky, M. Belik, T. Yamazaki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5445–5448. (c) S. Zhou, J. Wang, X. Chen, J. L. Acena, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7883–7886.
- <sup>29</sup> A. Kawashima, C. Xie, H. Mei, R. Takeda, A. Kawamura, T. Sato, H. Moriwaki, K. Izawa, J. Han, J. L. Acena, V. A. Soloshonok, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 1051–1058.

第8章 新規にデザインした軸不斉グリシンシッフ塩基 Ni(II) 錯体のアルキル化/環化による  
(1*R*,2*S*)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸の先進的不斉合成

グリシンNi(II)錯体<sup>30</sup>による(1*R*,2*S*)-ビニル-ACCAの合成は魅力的で他の文献法<sup>25,26</sup>に比較して優位性があるが、2段階で58%収率、80%deは工業的な応用にはまだ不十分である。ビニル-ACCAの医薬中間体として著しい重要性や大量スケールで緊急需要により、我々は自社で開発した新規な光学活性グリシンシッフ塩基Ni(II)錯体<sup>31</sup>によるより進んだ改良法の開発を決心した。本章では、Scheme 1に示す軸不斉をもつ新規な光学活性グリシンシッフ塩基Ni(II)錯体<sup>4</sup>の連続的S<sub>N</sub>2-S<sub>N</sub>2' ジアルキル化に続く錯体分解により、99.5%deという優れたジアステレオ選択性をもつ(1*R*,2*S*)-ビニル-ACCAが総収率78%で得られるという大きく改良された製法を報告する。本法は堅牢で53 gスケールでも再現され、最も進歩した実用的に意義のある製法と思われる。

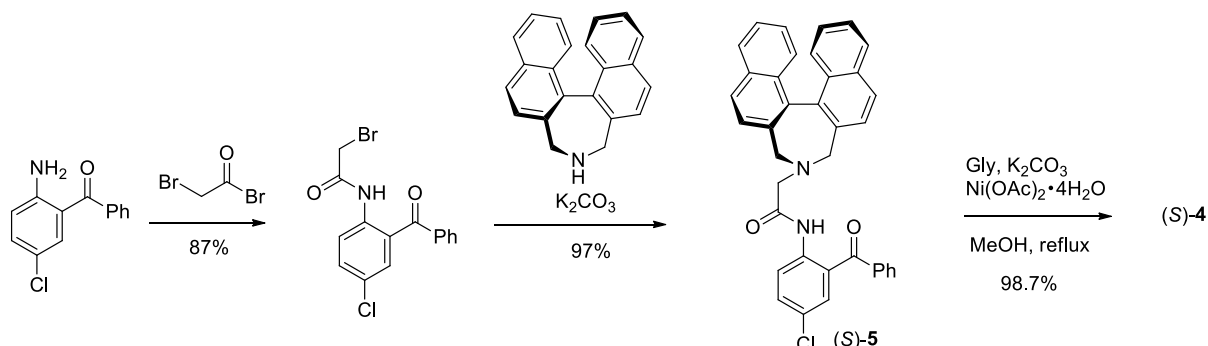
### 結果と考察

グリシンおよび高次アミノ酸シッフ塩基のNi(II)錯体の化学はテラーメイドの $\alpha$ -および $\beta$ -アミノ酸の不斉合成で確立した一般法となっている。アルキル化<sup>32</sup>、アルドール<sup>33</sup>、マンニツヒ<sup>34</sup>、マイケル付加反応<sup>35</sup>等の増炭法が簡便な操作条件下<sup>36</sup>、合成的に有用な立体選択性で実施される。2-5章で述べた新規な三座配位子とNi(II)錯体の設計アプローチでの成功に続き、我々は(*S*)-または(*R*)-体のアゼピン[(*R*)-3,5-dihydro-4*H*-dinaphth[2,1-*c*:1',2'-*e*]azepine]<sup>37</sup>から誘導される光学活性リガンド<sup>5</sup>を発見した(Scheme 2)<sup>31c,38</sup>。リガンド<sup>5</sup>の大きな利点はラセミ化の恐れがなく、容易に回収再利用ができることである。さら

- <sup>30</sup> H. Ueki, T. K. Ellis, C. H. Martin, T. U. Boettiger, S. B. Bolene, V. A. Soloshonok *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7104–7107.
- <sup>31</sup> (a) T. K. Ellis, H. Ueki, T. Yamada, Y. Ohfuné, V. A. Soloshonok, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8572–8578. (b) V. A. Soloshonok, T. K. Ellis, H. Ueki, T. Ono, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7208–7209. (c) V. A. Soloshonok, H. Ueki, T. K. Ellis, *Synlett* **2009**, 704–715. (d) A. E. Sorochinsky, J. L. Acena, H. Moriwaki, T. Sato, V. A. Soloshonok, *Amino Acids* **2013**, *45*, 691–718. (e) A. E. Sorochinsky, J. L. Acena, H. Moriwaki, T. Sato, V. A. Soloshonok, *Amino Acids* **2013**, *45*, 1017–1033. (f) J. L. Acena, A. E. Sorochinsky, V. A. Soloshonok, *Amino Acids* **2014**, *46*, 2047–2073. (g) M. Jorres, X. Chen, J. L. Acena, C. Merckens, C. Bolm, H. Liu, V. A. Soloshonok, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2203–2208. (h) M. Jorres, J. L. Acena, V. A. Soloshonok, C. Bolm, *ChemCatChem* **2015**, *7*, 1265–1269.
- <sup>32</sup> (a) X. Tang, V. A. Soloshonok, V. J. Hruby *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2917–2925. (b) W. Qiu, V. A. Soloshonok, C. Cai, X. Tang, V. J. Hruby *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2577–2582. (c) V. A. Soloshonok, X. Tang, V. J. Hruby, L. Van Meervelt, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 341–343.
- <sup>33</sup> (a) V. A. Soloshonok, V. P. Kukhar, S. V. Galushko, N. Y. Svistunova, D. V. Avilov, N. A. Kuzmina, N. I. Raevski, Y. T. Struchkov, A. P. Pisarevsky, Y. N. Belokon, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1993**, 3143–3155 (b) V. A. Soloshonok, D. V. Avilov, V. P. Kukhar, V. I. Tararov, T. F. Saveleva, T. D. Churkina, N. S. Ikonnikov, K. A. Kochetkov, S. A. Orlova, A. P. Pysarevsky, Y. T. Struchkov, N. I. Raevsky, Y. N. Belokon, *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 1741–1756. (c) V. A. Soloshonok, D. V. Avilov, V. P. Kukhar *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7*, 1547–1550.
- <sup>34</sup> (a) V. A. Soloshonok, D. V. Avilov, V. P. Kukhar, L. Van Meervelt, N. Mischenko, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4671–4674. (b) A. Kawamura, H. Moriwaki, G-V. Rosenthaler, K. Kawada, J. L. Acena, V. A. Soloshonok, *J. Fluorine Chem.* **2015**, *171*, 67–72.
- <sup>35</sup> (a) V. A. Soloshonok, C. Cai, V. J. Hruby, L. Van Meervelt, T. Yamazaki, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6688–6696. (b) V. A. Soloshonok, C. Cai, V. J. Hruby, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 747–750. (c) V. A. Soloshonok, H. Ueki, R. Tiwari, C. Cai, V. J. Hruby, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4984–4990.
- <sup>36</sup> (a) T. K. Ellis, C. H. Martin, G. M. Tsai, H. Ueki, V. A. Soloshonok, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6208–6214. (b) S. M. Taylor, T. Yamada, H. Ueki, V. A. Soloshonok, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9159–9162. (c) J. L. Moore, S. M. Taylor, V. A. Soloshonok, *Arkivoc* **2005**, 287–292.
- <sup>37</sup> R. Takeda, A. Kawamura, A. Kawashima, T. Sato, H. Moriwaki, K. Izawa, K. Akaji, S. Wang, H. Liu, J. L. Acena, V. A. Soloshonok, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12214–12217.
- <sup>38</sup> (a) V. A. Soloshonok, H. Ueki, T. K. Ellis, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 941–944. (b) V. A. Soloshonok, H. Ueki, T. K. Ellis, T. Yamada, Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1107–1110. (c) V. A. Soloshonok, H. Ueki, T. K.

第8章 新規にデザインした軸不斉グリシンシッフ塩基 Ni (II) 錯体のアルキル化/環化による  
(1*R*,2*S*)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸の先進的不斉合成

に5は無保護α-アミノ酸の動的速度論的分割や(*S*)/(*R*)相互変換に並外れて有効に作用した<sup>38,39</sup>。これらのデータからリガンド5の合成的な有用性が示されたので、安価な工業的製法が強く望まれている(1*R*,2*S*)-ビニル-ACCAへの製法を開発することにした。この目標を達成するためには、リガンド5から対応するグリシンシッフ塩基Ni(II)錯体4を合成する必要があった(Scheme 2)。



Scheme 2. Synthesis of axially chiral ligand (*S*)-5 and glycine Ni(II) complex (*S*)-4.

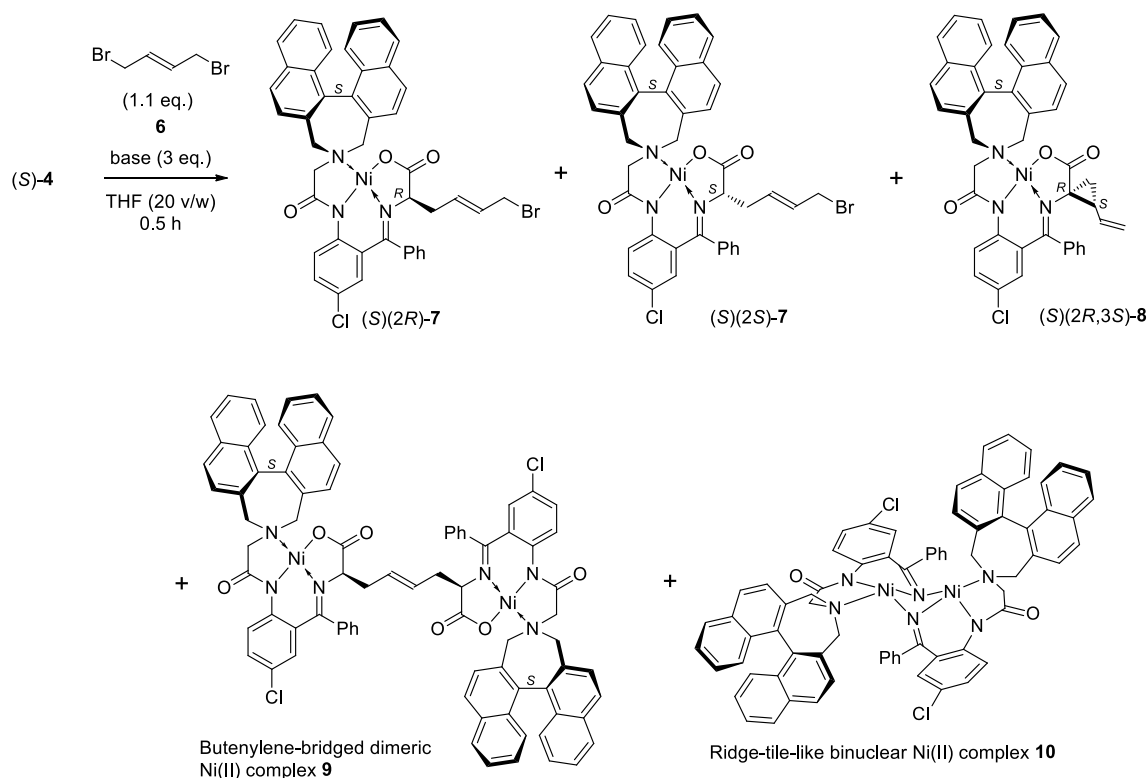
リガンド(*S*)-5はScheme 2に示す簡単な反応を用いてkgスケールで容易に調製できる。グリシンシッフ塩基Ni(II)錯体調製の経験<sup>30,40</sup>を基に、リガンド5とグリシンを塩基(K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)存在下Ni(II)塩と反応させた。反応は30分以内に完結し、グリシン錯体(*S*)-4が98.7%という優れた収率で得られた。この処方では20 gのリガンド(*S*)-5を用いた大スケールでも容易に再現された。グリシン錯体(*S*)-4が合成できたので、次に1,4-ジブromo-2-ブテン6でのアルキル化を検討した(Scheme 3)。

Ellis *Synlett* **2009**, 704–715.

<sup>39</sup> (a) A. E. Sorochinsky, H. Ueki, J. L. Acena, T. K. Ellis, H. Moriwaki, T. Sato, V. A. Soloshonok *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4503–4507. (b) A. E. Sorochinsky, H. Ueki, J. L. Acena, T. K. Ellis, H. Moriwaki, T. Sato, V. A. Soloshonok, *J. Fluorine Chem.* **2013**, *152*, 114–118.

<sup>40</sup> H. Ueki, T. K. Ellis, C. H. Martin, V. A. Soloshonok, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1954–1957.

第8章 新規にデザインした軸不斉グリシンシッフ塩基 Ni (II) 錯体のアルキル化/環化による  
(1*R*,2*S*)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸の先進的不斉合成



**Scheme 3.** Attempts of direct one-pot synthesis of complex **8** by the reaction of chiral glycine complex (*S*)-**4** with dibromide **6**.

最初に、(*S*)-**4**の直接的なワンポットでの連続的S<sub>N</sub>2-S<sub>N</sub>2'ジアルキル化を試してみた。その結果をTable 1に示す。

**Table 1.** Direct one-pot sequential S<sub>N</sub>2-S<sub>N</sub>2' dialkylation of (*S*)-**4** with dibromide **6**.

Entry	Scale (g)	Base	Temp. (°C)	Yield of <b>7</b> <sup>a)</sup> (%)	<i>S</i> (2 <i>R</i> )- <b>7</b> / <i>S</i> (2 <i>S</i> )- <b>7</b>	Yield of <b>8</b> <sup>a)</sup> (%)	<i>S</i> (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )- <b>8</b> /		Yield of by-products (%)
							another isomer	Dimer <b>9</b> <sup>a)</sup> <b>10</b> <sup>a)</sup>	
1	0.1	NaH	20	21.9	69.4/30.6	n.d.	n.d.	43.9	2.8
2	0.025	LiO <i>t</i> -Bu	0	16.3	69.5/30.5	n.d.	n.d.	63.9	0
3	0.025	NaOMe	0	n.d.	n.d.	36.3	98.8/1.2	14.8	5.0

<sup>a)</sup> Determined by HPLC analysis on crude reaction mixtures.

NaHやLiO*t*-Buを塩基として用いると(Entry 1,2)、反応はうまく進行せず、HPLC上で目的物錯体**8**の生成が検出されなかったことは驚きであった。いずれの場合も主生成物是对应するモノアルキル化体**7**と二量体**9**の約3:7の混合物であることが分かった。これはプロリン錯体**3**(Scheme 1)と $\alpha,\omega$ -ジハロアルカンのとの反応<sup>41</sup>に類似している。それとは対照的に塩基としてNaOMeを用いて反応を行うと、環化生成物

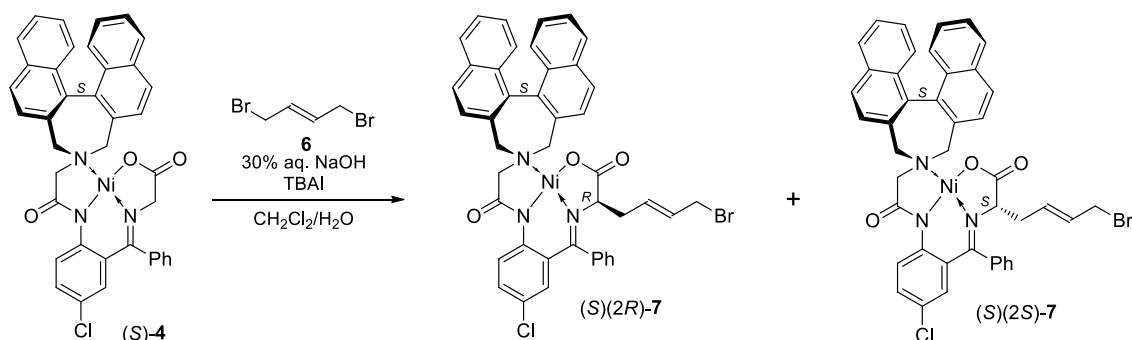
<sup>41</sup> (a) T. K. Ellis, V. M. Hochla, V. A. Soloshonok, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4973–4976. (b) V. A. Soloshonok, T. Yamada, H. Ueki, A. M. Moore, T. K. Cook, K. L. Arbogast, A. V. Soloshonok, C. H. Martin, Y. Ohfuné, *Tetrahedron* **2006**, 62, 6412–6419. (c) see chapter 3; J. Wang, H. Liu, J. L. Acena, D. Houck, R. Takeda, H.



第8章 新規にデザインした軸不斉グリシンシッフ塩基 Ni (II) 錯体のアルキル化/環化による  
(1*R*,2*S*)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸の先進的不斉合成

**8**が生成した(Entry 3)。単離収率は36.3%と満足できるものではないが、環化プロセスのジアステレオ選択性は97.6%deと非常に高く、この新規グリシン錯体(*S*)-**4**のもつ立体制御能力が示されたと勇気づけられた。また、他の副生物の中に以前にソロシヨノクにより“ridge-tile-like”<sup>42</sup>と名付けられた異常な型の二核Ni(II)錯体**10**が同定されたことにも注目した。副生物**9**と**10**の正確な同定のために、これらの化合物を主生成物として得られるような追加実験を行った。特に、グリシン錯体(*S*)-**4**に対して0.5当量のジブロミド**6**を用い、LiO*t*-Buを塩基として反応を行うと、二量体**9**が52%の収率で得られた。

**Table 2.** PTC conditions for preparation of monoalkylated products (*S*)(2*R*)-**7** and (*S*)(2*S*)-**7**.



Entry	Scale (g)	<b>6</b> (equiv.)	NaOH <sup>a)</sup> (equiv.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (v/w)	Time (h)	Yield of <b>7</b> <sup>b)</sup> (%)	( <i>S</i> )(2 <i>R</i> )- <b>7</b> /( <i>S</i> )(2 <i>S</i> )- <b>7</b>
1	0.35	1.5	200	40	0.5	66.0	70.2/29.8
2	1	3	200	40	0.5	85.0	70.5/29.5
3	0.05	10	200	40	0.5	90.1	70.8/29.2
4	0.05	10	50	40	0.5	46.9	70.6/29.4
5	0.05	10	50	20	1	89.8 <sup>c)</sup>	70.3/29.7
6	33	10	200	40	0.5	86.7 <sup>c)</sup>	70.2/29.8

<sup>a)</sup> Used as 30% aq. solution. <sup>b)</sup> Determined by HPLC analysis on crude reaction mixtures. <sup>c)</sup> Isolated yield.

それに対し、二核錯体**10**は相間移動触媒(PTC)条件下に88%収率で調製された(実験項参照)。これらのワンポット反応の結果から、S<sub>N</sub>2とS<sub>N</sub>2'アルキル化を別々に行う2段階法を行うこととした。その目的で、相対的に穏和なPTC条件下、(*S*)-**4**とジブロミド**6**のモノアルキル化を行った。結果をTable 2に示す。PTC条件下で反応は相対的に速い速度できれいに進行し、副生物の生成もほとんど認められなかった。0.25当量のテトラブチルアンモニウムイオジド(TBAI)存在下、わずか1.5当量のジブロミド**6**を用いて目的物**7**が66%収率で得られた(Entry 1)。**6**を3当量(Entry 2)に増加させ、さらに10倍(Entry 3)まで増加させると収率が著しく向上し、特に後者の場合は単離収率>90%で納得できるものであった。塩基使用量の削減(Entry 4)、有機溶媒の削減(Entry 5)で更なる最適化が行われた。特に、後者で反応はうまく進行し、生

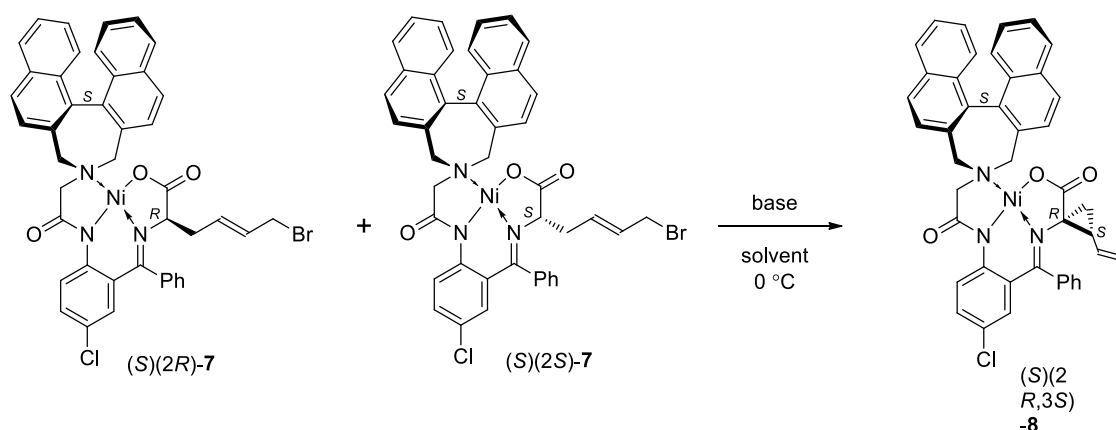
Moriwaki, T. Sato, V. A. Soloshonok, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4508–4515.

<sup>42</sup> (a) V. A. Soloshonok, H. Ueki, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2426–2427. (b) V. A. Soloshonok, T. Ono, H. Ueki, N. Vanthuyne, T. S. Balaban, J. Burck, H. Fliegl, W. Klopper, J.-V. Naubron, T. T. T. Bui, A. F. Drake, C. Roussel, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10477–10483.

第8章 新規にデザインした軸不斉グリシンシッフ塩基 Ni (II) 錯体のアルキル化/環化による  
(1*R*,2*S*)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸の先進的不斉合成

成物7を89.8%単離収率で与えた。これらの反応条件は出発原料のグリシン錯体(*S*)-4を33 gスケール(Entry 6)で用いても再現され、予想よりも良い結果を与えた。すなわち、モノアルキル化体7は86.7%という優れた収率で単離された。モノアルキル化反応のジアステレオ選択性は高くないが、(*S*)(2*R*)-7と(*S*)(2*S*)-7の両方の異性体と同じエノラート中間体を生成するので、この問題は次の環化には全く問題はない。モノアルキル化体7の信頼性のある大量合成法が開発できたので、次に二番目のS<sub>N</sub>2'環化工程の検討に進んだ。一連の予備実験から二つのジアステレオマー(*S*)(2*R*)-7と(*S*)(2*S*)-7の環化は均一条件下で強い無機塩基を用いた場合のみうまく進行した。代表的な結果をTable 3に示す。

**Table 3.** S<sub>N</sub>2' Cyclization of (*S*)(2*R*)-7 and (*S*)(2*S*)-7 under homogeneous conditions.



Entry	Scale (g)	Base (equiv.)	Solvent	Time (h)	Yield <sup>a)</sup> (%)	( <i>S</i> )(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-8/ another isomer <sup>a)</sup>
1	0.01	NaOMe (3)	DMF	1	27.1	91.9/8.1
2	0.05	NaOMe (3)	THF	0.5	61.4	98.5/1.5
3	0.01	NaO <i>t</i> -Bu (3)	THF	2	78.6	97.8/2.2
4	0.315	NaO <i>t</i> -Bu (3)	THF <sup>b)</sup>	2	88.2	98.2/1.8
5	1.00	NaO <i>t</i> -Bu (2M in THF) (1.5)	THF <sup>c)</sup>	0.5	75.3 <sup>d)</sup>	97.4/2.6 (99.8/0.2) <sup>e)</sup>
6	53.0	NaO <i>t</i> -Bu (2M in THF) (1.5)	THF <sup>c)</sup>	0.17	90.0 <sup>d)</sup>	97.1/2.9 (99.75/0.25) <sup>e)</sup>

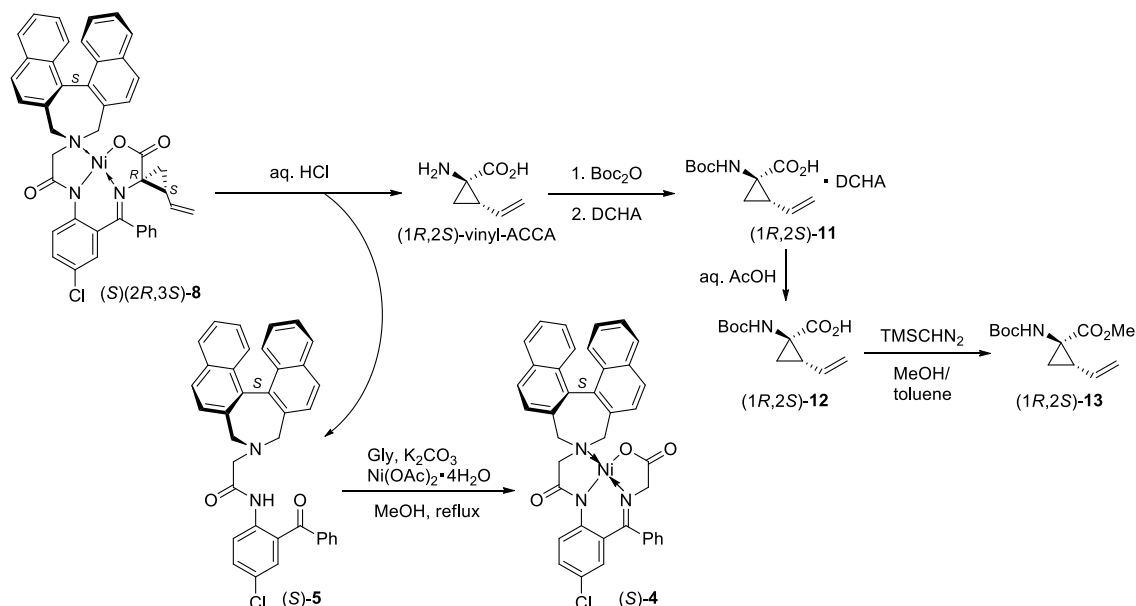
<sup>a)</sup> Determined by HPLC analysis on crude reaction mixtures. <sup>b)</sup> Solvent was degassed by brief ultrasonication (5 min) under argon atmosphere. <sup>c)</sup> Solvent was degassed by brief ultrasonication (5 min). <sup>d)</sup> Isolated yield. <sup>e)</sup> Ratio for isolated products after washing slurry with ethyl acetate.

環化反応をDMF溶媒中、塩基としてNaOMeを用いて行くと、分解を伴い目的物(*S*)(2*R*,3*S*)-8が27.1%という低収率、91.9/8.9のジアステレオ選択性で与えた(Entry 1)。対照的に反応溶媒としてTHFを使用すると反応はきれいになり、著しく向上した収率と立体選択性で環化生成物(*S*)(2*R*,3*S*)-8を与えた(Entry 2)。化学収率のさらなる向上は、NaO*t*-Buを塩基として用い(Entry 3)、反応溶媒の脱酸素を行い(Entry 4)、脱酸素と2M NaO*t*-BuのTHF溶液を組み合わせ(Entry 5)で達成された。この最適化条件を53 gの反応ス

第8章 新規にデザインした軸不斉グリシンシッフ塩基 Ni (II) 錯体のアルキル化/環化による  
(1*R*,2*S*)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸の先進的不斉合成

ケールで行い、スケールアップの可能性を評価した(Entry 6)。喜ばしいことに、反応は全く問題なく再現され、目的の環化体(*S*)-2*R*,3*S*-**8**が高収率(90%)で得られ、さらに重要なことに、単純なスラリー洗浄で実質上完全なジアステレオ選択性(99.75/0.25)を与えた。ここでモノアルキル化(Table 2)と環化(Table 3)の両方の段階のスケールアップが収率と立体選択性向上の結果を与えたことは注目に値する。これらの特性が本法の実用性と合成上の価値を強調していることは疑う余地のないところであろう。

本研究の最終目標は環化錯体(*S*)-2*R*,3*S*-**8**を分解して目的のアミノ酸(1*R*,2*S*)-ビニル-ACCAを単離し、分析を行ってその絶対配置の明確な確認をすることであった。



**Scheme 4.** Disassembly of complex (*S*)-2*R*,3*S*-**8**, isolation of (1*R*,2*S*)-vinyl-ACCA and its derivatization, and recycling of chiral ligand (*S*)-**5**.

Scheme 4に示すように、Ni(II)錯体(*S*)-2*R*,3*S*-**8**のメタノール懸濁液を1*N*塩酸水溶液で処理すると、錯体の急速な分解がおり、フリーアミノ酸(1*R*,2*S*)-ビニル-ACCAと光学活性リガンド(*S*)-**5**を生成し、それぞれ水相と有機相に分配される。光学活性リガンド(*S*)-**5**は93%収率で回収され、次のグリシン錯体(*S*)-**4**合成に再利用された。アミノ酸(1*R*,2*S*)-ビニル-ACCAは陽イオン交換樹脂を用いて水相から単離された<sup>43</sup>。分析を目的にアミノ酸(1*R*,2*S*)-ビニル-ACCAは*N*-Boc誘導体(1*R*,2*S*)-**12**に変換され、ジシクロヘキシルアミン(DCHA)塩(1*R*,2*S*)-**11**として単離された。さらに、*N*-Boc誘導体(1*R*,2*S*)-**12**をトリメチルシリルジアゾメタンで処理してメチルエステル体も調製した。フリーアミノ酸(1*R*,2*S*)-ビニル-ACCAと(1*R*,2*S*)-**11**および(1*R*,2*S*)-**13**を分析して市販品や文献値<sup>44,45</sup>と比較した結果、得られた(1*R*,2*S*)-ビニル-ACCAの光学純度および絶対構造を明確に同定できた。ここで、錯体分解工程が32 gのNi(II)錯体(*S*)-2*R*,3*S*-**8**を用いたスケールで行われたことを強調しておきたい。

<sup>43</sup> J. Wang, D. Lin, S. Zhou, X. Ding, V. A. Soloshonok, H. Liu, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 684–687.

<sup>44</sup> C. Walsh, R. A. Pascal Jr., M. Johnston, R. Raines, D. Dikshit, A. Krantz, M. Honma, *Biochemistry* **1981**, *20*, 7509–7519.

<sup>45</sup> P. L. Beaulieu, J. Gillard, M. D. Bailey, C. Boucher, J-S. Duceppe, B. Simoneau, X-J. Wang, L. Zhang, K. Grozinger, I. Houpis, V. Farina, H. Heimroth, T. Krueger, J. Schnaubelt, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5869–5879.

第8章 新規にデザインした軸不斉グリニンシッフ塩基 Ni (II) 錯体のアルキル化／環化による  
(1*R*,2*S*)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸の先進的不斉合成

**結論**

著者らは新規な軸不斉を有するグリニンシッフ塩基Ni(II)錯体の2段階S<sub>N</sub>2-S<sub>N</sub>2'アルキル化／環化の着想に基づく1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸の不斉合成のための新規で進歩性のある方法を開発した。全ての工程は操作が容易で高収率、高立体選択性、スケールアップの信頼性など、本法は医薬品として重要なテララーメイドアミノ酸(1*R*,2*S*)-ビニル-ACCAの実用的製法となると思われる。

## 第9章 総括

本研究は、著者らがこれまでに開発した新規なキラルリガンドと、プロセス化学を志向したテーラーメイドアミノ酸の実践的合成法への応用についてまとめたものである。

第1章の序論では、医薬品開発におけるテーラーメイドアミノ酸の重要性について紹介し、アミノ酸の従来製法との違いについて述べた。次に、アミノ酸と光学活性リガンドとのシッフ塩基のNi(II)錯体形成を鍵段階とするアミノ酸の動的速度論的分割の手法に注目し、それを応用することで目的のアミノ酸を効率的に合成する実践的製法を開発するまでの経緯を概説した。

第2章では、最も安価で単純な構造のキラルリガンドとして、光学活性フェニルエチルアミンを用いたNH型リガンドを設計し合成した。そのリガンドとラセミの $\alpha$ -アミノ酸を用いて形成したNi(II)錯体は、クロマトグラフィーで容易に分割され、得られた錯体を酸分解することにより、光学活性 $\alpha$ -アミノ酸を定量的に得た。本法ではリガンドが定量的に回収されることも確認した。また、2,6-ジメチルチロシン錯体では溶解性の差を利用することで、クロマト分離をせずに目的物を得ることができた。本研究がベースになり、光学活性アミン部位を変更してさらに効率を上げる第3章以降の研究につながった。

第3章では、リマンタジン[1-(1-アダマンチル)エタンアミン]を導入した新規な光学活性リガンドの合成と応用について述べた。リマンタジン由来NH型リガンドと種々のラセミの $\alpha$ -アミノ酸のNi(II)錯体を形成し、塩基存在下にエピメリ化反応を継続することで目的のアミノ酸に対応する絶対配置を持つ単一のジアステレオマーがほぼ完全に析出し、簡単なる過操作だけで目的の光学活性錯体を得られることを見出した。錯体の酸分解で容易に目的の $\alpha$ -アミノ酸が高収率で得られ、リガンドも回収された。本法は無保護のラセミ体アミノ酸の分割法として有用性が高いと思われる。

第4章では、第3章で開発したリマンタジンリガンドをさらに展開し、タンデムアルキル化・二次的不斉転換法というテーラーメイド $\alpha$ -アミノ酸合成のためのプロセスを開発した。まず、グリシンシッフ塩基Ni(II)錯体へのアルキル化を相間移動触媒による温和な反応条件下で行い、目的アミノ酸の構造を構築した後、塩基存在下にエピメリ化反応を継続することで、第3章と同様に単一のジアステレオマーが析出し、ろ過操作により目的の錯体を得た。本法は高収率・高立体選択的な結果を与えるだけでなく、実験操作の簡便さとスケールアップ適用性により、多種多様なテーラーメイド $\alpha$ -アミノ酸を入手する手法として合成的価値が高いと考えられる。

第5章では、第3章、第4章に用いた光学活性リマンタジンを安価に入手するため、その光学分割法について検討した。多くの酸との塩生成による分割をスクリーニングして検討した結果、フェノキシプロピオン酸が最適な分割剤であることを見出した。

第6章では、グリシンシッフ塩基Ni(II)錯体へのアルキル化反応を複数の活性部位をもつ化合物へ応用した例について述べた。ベンジルプロリン型グリシンシッフ塩基Ni(II)錯体は $\alpha,\omega$ -ジブロモ化合物と速やかにアルキル化が進行し、対応するビス- $\alpha,\alpha'$ -アミノ酸を与えた。この手法は生物学的に重要性が高いビス- $\alpha,\alpha'$ -アミノ酸合成のための直接的なアプローチとなる。

第7章では、グリシンシッフ塩基Ni(II)錯体への逐次 $S_N2$ - $S_N2'$ ジアルキル化による抗HCV薬中間体(1*R*,2*S*)-ビニル-ACCAの不斉合成の開発について述べた。ベンジルプロリン型グリシンシッフ塩基Ni(II)錯体に1,4-ジブロモ-2-ブテンを用いて、相間移動触媒存在下で $S_N2$ アルキル化反応、続く均一系

## 第9章 総括

条件での  $S_N2'$ 環化反応、酸性条件下での錯体分解により、目的の(1*R*,2*S*)-ビニル-ACCA を収率 58%で得た。

第8章では、前章で開発した逐次  $S_N2$ - $S_N2'$ ジアルキル化の手法をさらに発展させ、アミンモジュールとして軸不斉を持つ新規な求核的グリシン等価体を創製し、それへの  $S_N2$  および  $S_N2'$ アルキル化反応の2工程を経て目的のアミノ酸を合成した。目的物の収率は78%に向上し、光学純度も99.5% *de*と満足できる結果が得られた。本法は高収率・高立体選択的で堅牢性が高くスケールアップも容易であり、(1*R*,2*S*)-Vinyl-ACCA の実用的合成のために使用可能である。

以上のように、本論文は、アミノ酸シッフ塩基 Ni(II)錯体法が簡便な操作条件で高収率・高立体選択性で信頼性が高くスケールアップも容易であるというメリットを示した。本研究は、今後のペプチド医薬品の開発・発展に対して、テーラーメイドアミノ酸の効率的合成・安定的供給という面から大いに寄与すると考えられる。

## 第 10 章 実験項

## 第 2 章

**General methods**

All reagents and solvents were used as received. The reactions were monitored with the aid of thin-layer chromatography (TLC) on precoated silica gel plates, and visualization was carried out using UV light. Flash column chromatography was performed with the solvents indicated on silica gel (particle size 0.040–0.063 mm).  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  spectra were recorded on a 300 MHz Bruker instrument. Chemical shifts are given in ppm ( $\delta$ ), referenced to the residual proton resonances of the solvents. Coupling constants ( $J$ ) are given in hertz (Hz). The letters m, s, d, t, q and br stand for multiplet, singlet, doublet, triplet, quartet and broad, respectively. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded using an UPLC/Q-TOF MS system in the ESI mode.

**Synthesis of (*R*)-*N*-(2-benzoyl-4-chlorophenyl)-2-((1-phenylethyl)amino)acetamide (**9**).**

To a mixture of **11**<sup>1</sup> (1 equiv.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4 equiv.) and MeCN (12 mL/1 g of **11**) was added (*R*)- $\alpha$ -(phenyl)ethylamine (1.1 equiv.). The reaction mixture was stirred 6 h at room temperature and monitored by TLC. The insoluble salts were filtered off and washed with EtOAc, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Hexane was added to the residue to form a precipitate, which was filtered and dried at 60 °C to give the title compound.

Yield: 88.8%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -33.8$  ( $c = 1.604$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.56 (s, 1H), 8.65 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.86–7.81 (m, 2H), 7.68 (tt,  $J = 7.4, 1.3$  Hz, 1H), 7.62–7.48 (m, 4H), 7.40–7.35 (m, 2H), 7.32–7.21 (m, 3H), 3.83 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.37 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H), 3.29 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H), 2.00 (br, 1H), 1.49 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196.8, 171.6, 144.2, 137.7, 137.6, 133.1, 133.0, 131.7, 130.1, 128.5, 127.3, 127.3, 126.7, 126.3, 123.0, 58.5, 51.2, 23.7. HRMS: calc. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  393.1370, found 393.1373.

**General procedure for preparation of Ni(II) complexes by reaction of ligand **9** with amino acids**

To a mixture of **9** (1 equiv.),  $\text{NiCl}_2$  (1.1 equiv.), the corresponding amino acid (1.1 equiv.) and MeOH (30 mL/1 g of **9**)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4 equiv.) were added and the reaction mixture was stirred under reflux. The progress of the reaction was monitored by TLC and, upon completion (consumption of **9**), the reaction mixture was poured into cooled water. The target product was filtered off and washed with  $\text{H}_2\text{O}$ . The filtered precipitate was dried at 60 °C to give the corresponding Ni(II) complex.

**Ni(II) complexes of the Schiff's base of **9** and glycine, (**12**) and (**13**).**

From 1 g (2.55 mmol) of **9**, 1.29 g of a 54 : 46 mixture of **12** and **13** was obtained (yield: quantitative). Part of the mixture was subjected to column chromatography to isolate diastereomerically pure products **12** (45 mg) and **13** (46 mg) for full analytical characterization.

Data for **12**. Rf: 0.29 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –acetone, 2 : 1).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -1685$  ( $c = 0.048$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.31 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.57–7.43 (m, 3H), 7.40–7.10 (m, 7H), 6.93–6.80 (m, 1H), 6.75 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 4.02–3.89 (m, 1H), 3.83 (dd,  $J = 16.8, 6.7$  Hz, 1H), 3.72 (d,  $J = 20.6$  Hz, 1H), 3.65 (d,  $J = 20.6$  Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J = 8.6$ ,

<sup>1</sup> V. A. Soloshonok, H. Ueki, *Synthesis*, **2010**, 49–56.

7.3 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.09 (d, J =

6.1 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.8, 177.4, 171.0, 141.3, 138.6, 133.9, 132.2, 132.1, 130.1, 129.6, 129.1, 128.8, 128.2, 127.4, 127.0, 126.1, 125.9, 125.8, 125.6, 61.8, 60.9, 52.3, 22.5.

HRMS: calc. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{NiO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  506.0781, found 506.0778.

Data for **13**. Rf: 0.16 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -acetone, 2 : 1).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +66.7$  (c = 0.048,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.67–7.37 (m, 5H), 7.32–7.07 (m, 5H), 6.95–6.82 (m, 1H), 6.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.05 (qd, J = 6.9, 5.7 Hz, 1H), 3.88–3.76 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.52 (dd, J = 17.3, 7.9 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 7.0 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.9, 177.9, 170.9, 141.4, 137.8, 133.9, 132.2, 132.0, 130.1, 130.0, 129.7, 128.9, 128.8, 128.3, 126.7, 126.1, 125.7, 125.6, 60.9, 59.8, 51.0, 18.0. HRMS: calc. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{NiO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  506.0781, found 506.0771.

### Ni(II) complexes of the Schiff's base of **9** and DL-phenylalanine (**14a**) and (**15a**).

From 500 mg (1.27 mmol) of **9**, 736 mg of a 47 : 41 : 12 mixture of three diastereomers was obtained (yield: 96.9%). A part of the mixture was subjected to column chromatography to isolate diastereomerically pure products **14a** (121 mg) and **15a** (131 mg) for full analytical characterization.

Data for **14a**. Rf: 0.41 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -acetone, 2 : 1).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -2239$  (c = 0.050,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.58–7.38 (m, 6H), 7.35–7.11 (m, 9H), 7.02 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.30–4.22 (m, 1H), 3.64–3.46 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 16.3, 6.4 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 13.6, 2.6 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.60–2.53 (m, 1H), 2.06–1.97 (m, 1H),

1.91 (d, J = 6.9 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.6, 175.8, 169.5, 141.4, 138.2, 135.7, 133.0, 132.3, 132.2, 131.0, 130.3, 129.4, 129.2, 129.0, 128.6, 128.2, 127.6, 127.1, 125.5, 124.9, 71.0, 61.1, 52.0, 39.0, 22.2. HRMS: calc. for  $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{NiO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  596.1251, found 596.1255.

Data for **15a**. Rf: 0.25 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -acetone, 2 : 1).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +2750$  (c = 0.047,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.58–7.41 (m, 7H), 7.35 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.28–7.15 (m, 5H), 7.10 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.66 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.10–2.88 (m, 2H), 2.78 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 13.6, 5.5 Hz, 1H), 2.05 (br, 1H), 1.73 (d, J = 6.6 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.4, 177.0, 169.3, 141.4, 137.7, 136.1, 133.0, 132.3, 132.1, 131.5, 130.5, 129.5, 129.3, 128.9, 128.9, 128.6, 128.1, 127.7, 127.6, 127.3, 125.5, 125.0, 71.7, 60.2, 51.6, 39.4, 18.1. HRMS: calc. for  $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{NiO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  596.1251, found 596.1256.

### Ni(II) complexes of the Schiff's base of **9** and L-phenylglycine (**14b**) and (**15b**).

From 500 mg (1.27 mmol) of **9**, 691 mg of a 48 : 38 : 8 : 6 mixture of four diastereomers was obtained (yield: 93.1%). A part of the mixture was subjected to column chromatography to isolate diastereomerically pure products **14b** (106 mg) and **15b** (93 mg) for full analytical characterization.

Data for **14b**. Rf: 0.52 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -acetone, 2 : 1).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -1969$  (c = 0.056,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.57–7.40 (m, 5H), 7.36–7.22 (m, 5H), 7.20–7.11 (m, 4H), 6.95 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.99–3.84 (m, 2H), 3.43 (dd, J = 8.0, 7.3 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 6.9 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.7, 177.6, 171.6, 141.5, 138.5, 137.8, 133.5,



132.3, 132.1, 129.7, 129.0, 128.7, 128.6, 128.6, 128.1, 128.0, 127.9, 127.6, 127.4, 126.9, 126.0, 125.6, 125.1, 74.0, 61.2, 51.9, 21.8.

HRMS: calc. for  $C_{31}H_{27}ClN_3NiO_3$   $[M + H]^+$  582.1094, found 582.1097.

Data for **15b**. Rf: 0.34 ( $CH_2Cl_2$ -acetone, 2 : 1).  $[\alpha]_D^{25} = +2494$  ( $c = 0.031$ ,  $CHCl_3$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.11 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.60 (dd,  $J = 6.3, 3.1$  Hz, 2H), 7.46 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.36–7.17 (m, 8H), 7.10 (dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz, 1H), 6.94 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.59 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 5.95 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.95 (qd,  $J = 7.0, 2.5$  Hz, 1H), 3.64 (dd,  $J = 7.7, 2.1$  Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J = 17.0, 7.9$  Hz, 1H), 3.03 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 1.95 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  178.7, 178.5, 171.5, 141.5, 138.1, 138.0, 133.5, 132.2, 132.0, 129.7, 128.8, 128.6, 128.6, 128.3, 127.7, 127.3, 126.8, 126.0, 125.4, 125.2, 74.1, 61.1, 52.4, 18.8. HRMS: calc. for  $C_{31}H_{27}ClN_3NiO_3$   $[M + H]^+$  582.1094, found 582.1097.

#### Ni(II) complexes of the Schiff's base of **9** and DL-alanine (**14c**) and (**15c**).

From 500 mg (1.27 mmol) of **9**, 629 mg of a 48 : 42 : 7 : 3 mixture of four diastereomers was obtained (yield: 94.9%), Part of the mixture was subjected to column chromatography to isolate diastereomerically pure products **14c** (43 mg) and **15c** (22 mg) for full analytical characterization.

Data for **14c**. Rf: 0.42 ( $CH_2Cl_2$ -acetone, 1 : 1).  $[\alpha]_D^{25} = -3075$  ( $c = 0.050$ ,  $CHCl_3$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.29 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.53–7.40 (m, 3H), 7.39–7.21 (m, 6H), 7.16 (dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.61 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 4.08–3.74 (m, 3H), 3.25 (dd,  $J = 8.9, 6.8$  Hz, 1H), 3.01 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 2.04 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.45 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  181.1, 177.2, 169.8, 141.2, 138.7, 132.9, 132.2, 130.2, 129.3, 129.1, 128.8, 128.7, 128.1, 127.9, 127.7, 127.4, 126.9, 125.6, 125.1, 65.9, 61.3, 52.2, 22.2, 21.2. HRMS: calc. for  $C_{26}H_{25}ClN_3NiO_3$   $[M + H]^+$  520.0938, found 520.0949.

Data for **15c**. Rf: 0.24 ( $CH_2Cl_2$ -acetone, 1 : 1).  $[\alpha]_D^{25} = +2669$  ( $c = 0.050$ ,  $CHCl_3$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.21 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.54–7.36 (m, 3H), 7.34–7.20 (m, 4H), 7.11 (dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.59 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 4.03 (qd,  $J = 6.9, 2.6$  Hz, 1H), 3.90 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.72 (dd,  $J = 17.2, 8.0$  Hz, 1H), 3.32 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H),

3.12 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H), 1.95 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.44 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  181.3, 178.5, 169.8, 141.3, 137.9, 133.0, 132.2, 132.1, 130.2, 129.3, 129.1, 128.8, 128.7, 128.2, 128.0, 127.7, 127.0, 125.4, 125.0, 60.0, 51.5, 29.2, 21.3, 18.3. HRMS: calc. for  $C_{26}H_{25}ClN_3NiO_3$   $[M + H]^+$  520.0938, found 520.0947.

#### Ni(II) complexes of the Schiff's base of **9** and DL-valine (**14d**) and (**15d**).

From 500 mg (1.27 mmol) of **9**, 654 mg of a 50 : 41 : 7 : 2 mixture of four diastereomers was obtained (yield: 93.7%). A part of the mixture was subjected to column chromatography to isolate diastereomerically pure products **14d** (97 mg) and **15d** (74 mg) for full analytical characterization.

Data for **14d**. Rf: 0.45 ( $CH_2Cl_2$ -acetone, 2 : 1).  $[\alpha]_D^{25} = -2638$  ( $c = 0.048$ ,  $CHCl_3$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.24 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.52–7.38 (m, 5H), 7.32–7.18 (m, 4H), 7.14 (dd,  $J = 9.2, 2.5$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 3.98 (dd,  $J = 16.8, 6.5$  Hz, 1H), 3.91–3.74 (m, 2H), 3.63 (dd,  $J = 8.2, 6.9$  Hz, 1H), 3.01 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 2.00 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H),

1.97 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.79–1.61 (m, 1H), 0.76 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  177.9, 176.7,

169.6, 141.4, 138.5, 133.1, 132.3, 132.2, 130.1, 129.2, 129.1, 128.7, 128.5, 128.0, 127.5, 127.1, 125.5, 124.8, 74.8, 61.2, 52.3, 34.2, 22.0, 19.7, 18.2. HRMS: calc. for  $C_{28}H_{29}ClN_3NiO_3$   $[M + H]^+$  548.1251, found 548.1253.

Data for **15d**. Rf: 0.30 ( $CH_2Cl_2$ -acetone, 2 : 1).  $[\alpha]_D^{25} = +2900$  ( $c = 0.021$ ,  $CHCl_3$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.02 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.51–7.38 (m, 3H), 7.28–7.14 (m, 4H), 7.07 (dd,  $J = 9.2$ , 2.6 Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.60 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 3.94–3.69 (m, 4H), 3.12 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 1.98 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.86 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.77–1.65 (m, 1H),

0.75 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  178.1, 177.6, 169.5, 141.3, 138.0, 133.1, 132.2, 132.1, 130.1, 129.2, 129.1, 128.8, 128.5, 128.3, 128.0, 127.1, 125.4, 124.8, 75.0, 61.3, 52.8, 34.2, 19.8, 18.7, 18.3. HRMS: calc. for  $C_{28}H_{29}ClN_3NiO_3$   $[M + H]^+$  548.1251, found 548.1255.

#### Ni(II) complexes of the Schiff's base of **9** and DL-leucine (**14e**) and (**15e**).

From 500 mg (1.27 mmol) of **9**, 670 mg of a 51 : 40 : 7 : 2 mixture of four diastereomers was obtained (yield: 93.6%). A part of the mixture was subjected to column chromatography to isolate diastereomerically pure products **14e** (91 mg) and **15e** (77 mg) for full analytical characterization.

Data for **14e**. Rf: 0.57 ( $CH_2Cl_2$ -acetone, 2 : 1).  $[\alpha]_D^{25} = -2126$  ( $c = 0.049$ ,  $CHCl_3$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.22 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.54–7.33 (m, 5H), 7.33–7.17 (m, 4H), 7.13 (dd,  $J = 9.2$ , 2.5 Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 6.61 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.95 (dd,  $J = 16.7$ , 6.6 Hz, 1H), 3.90–3.80 (m, 2H), 3.42 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.01 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 2.28 (ddd,  $J = 12.1$ , 10.3, 3.4 Hz, 1H), 1.99 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.85 (br, 1H), 1.31–1.18 (m, 1H), 0.82 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.38 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  179.7, 176.7, 169.2, 141.2, 138.6, 133.0, 132.3, 130.3, 129.2, 129.0, 128.8, 128.5, 128.3, 127.9, 127.3, 125.7, 125.0, 68.4, 61.6, 52.4, 45.2, 24.3, 23.7, 22.4, 20.6. HRMS: calc. for  $C_{29}H_{31}ClN_3NiO_3$   $[M + H]^+$  562.1407, found 562.1414.

Data for **15e**. Rf: 0.39 ( $CH_2Cl_2$ -acetone, 2 : 1).  $[\alpha]_D^{25} = +2893$  ( $c = 0.051$ ,  $CHCl_3$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.06 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.54–7.35 (m, 3H), 7.31–7.13 (m, 4H), 7.07 (dd,  $J = 9.2$ , 2.6 Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.59 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 3.95–3.65 (m, 4H), 3.08 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 2.32 (ddd,  $J = 12.1$ , 10.9, 3.4 Hz, 1H), 1.90 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.78

(br, 1H), 1.28–1.11 (m, 1H), 0.82 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.34 (t,  $J = 13.7$  Hz, 3H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  179.9, 178.0, 169.0, 141.2, 137.9, 133.0, 132.1, 130.2, 129.2, 129.2, 128.9, 128.8, 128.4, 128.1, 127.9, 127.3, 125.4, 124.9, 68.7, 60.8, 52.1, 45.3, 24.4, 23.8, 20.6, 18.4. HRMS: calc. for  $C_{29}H_{31}ClN_3NiO_3$   $[M + H]^+$  562.1407, found 562.1415.

#### Ni(II) complexes of the Schiff's base of **9** and DL-tyrosine (**14f**) and (**15f**).

From 500 mg (1.27 mmol) of **9**, 759 mg of a 49 : 46 : 5 mixture of three diastereomers was obtained (yield: 97.3%). A part of the mixture was subjected to column chromatography to isolate diastereomerically pure products **14f** (110 mg) and **15f** (100 mg) for full analytical characterization.

Data for **14f**. Rf: 0.44 ( $CH_2Cl_2$ -acetone, 1 : 1).  $[\alpha]_D^{25} = -2841$  ( $c = 0.027$ ,  $CHCl_3$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.37 (br, 1H), 8.11 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.58–7.42 (m, 3H), 7.31–7.08 (m, 9H), 7.02 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.66 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 4.27–4.11 (m, 1H), 3.70–3.51 (m, 1H), 3.27 (dd,  $J = 16.7$ , 6.4 Hz, 1H), 2.90

(dd,  $J = 13.7, 2.3$  Hz, 1H), 2.70 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 2.58–2.46 (m, 2H), 1.85 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.9, 176.5, 169.7, 156.6, 141.0, 138.1, 133.1, 132.5, 132.4, 132.3, 130.6, 129.6, 129.4, 129.2, 128.9, 128.5, 127.7, 127.3, 127.2, 126.8, 126.2, 125.1, 115.8, 71.4, 61.3, 51.9, 38.4, 22.1. HRMS: calc. for  $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{NiO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  612.1200, found 612.1194.

Data for **15f**. Rf: 0.24 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –acetone, 1 : 1).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +2539$  ( $c = 0.028$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.46 (br, 1H), 7.80–7.58 (m, 3H), 7.58–7.37 (m, 3H), 7.29–6.89 (m, 10H), 6.59 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.25–4.09 (m, 1H), 3.47–3.16 (m, 2H), 2.94 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 2.82 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 2.71 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 2.50 (dd,  $J = 13.6, 5.7$  Hz, 1H), 1.62 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.8, 177.5, 169.3, 156.6, 140.9, 137.7, 132.9, 132.6, 132.2, 132.1, 130.6, 129.5, 129.4, 129.0, 128.9, 128.4, 128.3, 127.6, 127.3, 127.1, 125.9, 125.1, 115.6, 71.8, 60.8, 52.2, 38.5, 18.5. HRMS: calc. for  $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{NiO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  612.1200, found 612.1204.

### Ni(II) complexes of the Schiff's base of **9** and DL-2',6'-dimethyltyrosine (**14g**) and (**15g**).

From 2 g (4.33 mmol) of **9**, 2.74 g of a 48 : 45 : 4 : 3 mixture of four diastereomers was obtained (yield: 98.9%). A part of the mixture was subjected to column chromatography to isolate diastereomerically pure products **14g** (1.11 g) and **15g** (887 mg) for full analytical characterization.

Data for **14g**. Rf: 0.40 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –acetone, 4 : 1).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -1290.8$  ( $c = 0.026$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.30 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.45–7.33 (m, 4H), 7.30–7.17 (m, 5H), 7.14 (dd,  $J = 9.2, 2.5$  Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.52 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 6.10 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.21 (dd,  $J = 8.7, 5.8$  Hz, 1H), 3.97 (dd,  $J = 16.6, 6.4$  Hz, 1H), 3.85–3.70 (m, 1H), 3.67–3.53 (m, 1H), 3.34 (dd,  $J = 14.5, 5.8$  Hz, 1H), 3.04–3.00 (m, 1H), 3.03 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 2.01 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.93 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.6, 176.7, 170.0, 155.2, 141.0, 139.2, 138.4, 132.8, 132.4, 129.9, 129.2, 129.1, 128.7, 128.7, 128.5, 128.2, 127.4, 127.3, 125.8, 124.9, 123.2, 115.4, 69.9, 61.2, 52.3, 36.2, 21.9, 19.9. HRMS: calc. for  $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{ClN}_3\text{NiO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  640.1513, found 640.1511.

Data for **15g**. Rf: 0.20 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –acetone, 4 : 1).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +1852.5$  ( $c = 0.052$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.43–7.33 (m, 2H), 7.27–7.08 (m, 6H), 7.02 (dd,  $J = 9.2, 2.4$  Hz, 1H), 6.47 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.24 (s, 2H), 6.10 (br, 1H), 4.18 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.86–3.50 (m, 4H), 3.31 (dd,  $J = 14.3, 5.6$  Hz, 1H), 3.07 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 1.93 (s, 6H), 1.80 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.8, 177.8, 169.8, 155.3, 140.9, 139.5, 138.0, 132.5, 132.5, 132.2, 129.9, 129.2, 128.8, 128.7, 128.4, 128.1, 127.4, 125.7, 124.8, 123.4, 115.4, 70.1, 61.2, 53.0, 35.9, 20.0, 18.7. HRMS: calc. for  $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{ClN}_3\text{NiO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  640.1513, found 640.1512.

### Synthesis of 2',6'-dimethyltyrosine (DMT) (**18**).

A mixture of **14g** and **17g** (0.5 g, 0.780 mmol) was suspended in MeOH (15 mL). 1N HCl (6 equiv.) was added and the reaction was stirred at 50 °C for 4 h. The reaction mixture was cooled to ambient temperature and then concentrated in vacuo. To the residue,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) and 28%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (4 mL) were added, and the mixture evaporated again. To the residue  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) and water (30 mL) were added. The aqueous layer was extracted twice with dichloromethane (15 mL). The organic layer was washed with a small amount of water, and then brine, and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; it was then evaporated to give compound **9** (>99% yield, 99.0% purity by HPLC). The combined water layers were concentrated to give a pale blue material (380 mg). The residue was dissolved in EtOH–

H<sub>2</sub>O and applied to a SK-1B (cation-exchange resin) column (30 mL). The column was washed with water until the eluent gave a neutral pH. The column was then washed with 8% NH<sub>4</sub>OH and 28% NH<sub>4</sub>OH–H<sub>2</sub>O–MeOH as a 1 : 2 : 1 solution. The eluted fractions were collected and concentrated in vacuo to give **(R)-18** as a white solid. Yield: 95.3%. >98% ee.  $[\alpha]_D^{25} = -75.8$  (c = 0.4, AcOH).

Data for **18**. <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 2.30 (s, 6H), 3.04 (dd, 1H, J = 14.5, 8.0 Hz), 3.27 (dd, 1H, J = 14.5, 8.0 Hz), 3.82 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 6.66 (s, 2H).

A similar procedure was adopted for the synthesis of **(S)-18**, starting from a mixture of **15g** and **16g**. Yield: 75.1%. >98% ee.  $[\alpha]_D^{25} = +76.9$  (c = 0.4, AcOH).

#### Large-scale synthesis of **(R)-2',6'-dimethyltyrosine (DMT) (R)-18**.

To a mixture of **9** (97.5 g, 0.25 mol), NiCl<sub>2</sub> (35.4 g, 0.27 mol) and racemic 2',6'-dimethyltyrosine (DMT) (57.1 g, 0.27 mol) in MeOH (1 L) was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (137 g, 0.99 mol), and the reaction mixture was stirred under reflux for 2 h. The reaction mixture was then poured into cooled water (1 L), and the target product was filtered off and washed with water. The filtered precipitate was dried at 60 °C to give 147 g (93%) of a mixture of Ni-complexes **14g–17g**. The resultant mixture was dissolved in CHCl<sub>3</sub> and diethyl ether was slowly added under stirring until the solution became cloudy due to a precipitate forming. Stirring was continued at ambient temperature (5 h) and then at –5 °C (24 h). The precipitate was filtered and washed three times with CHCl<sub>3</sub>–Et<sub>2</sub>O (1/1 by volume) to obtain 45.9 (31%) of diastereomerically pure (*R*<sub>C</sub>,*R*<sub>N</sub>,*R*<sub>C</sub>)-**14g**. The product was disassembled as described above, giving **(R)-2',6'-dimethyltyrosine (DMT) (R)-18**.

## 第 3 章

**(S)-N-(2-benzoyl-4-chlorophenyl)-2-(1-(1-adamantyl)ethylamino)acetamide (4)**

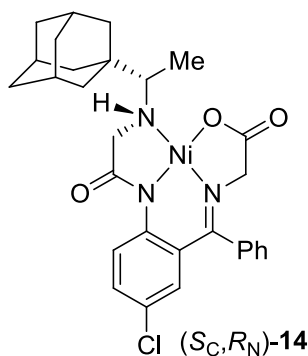
To a mixture of amide **6** (34.0 g, 96.4 mmol), (*S*)-rimantadine (20.7 g, 115.7 mmol) and acetonitrile (1020 mL) was added potassium carbonate (26.7 g, 192.9 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 hours (monitored by TLC). The insoluble salts were filtered off and washed with acetonitrile. The filtrate was concentrated under reduced pressure. Dichloromethane (100 mL) and water (100 mL) was added to the residue and separated. Aqueous layer was extracted with dichloromethane (100 mL), then combined organic layer was dried over sodium sulphate and evaporated. The obtained product was purified by column chromatography to afford ligand (*S*)-**4** as a corresponding acetamide.

Yield: 97.3%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +42$  ( $c = 1.037$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.87 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.44 (d,  $J = 11.9$  Hz, 3H), 1.53-1.62 (m, 9H), 1.84 (dr, 3H), 2.02 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 3.24 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 3.39 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 7.39-7.46 (m, 3H), 7.55 (tt,  $J = 1.3, 7.4$  Hz, 1H), 7.66-7.73 (m, 2H), 8.52 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 11.11 (s, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.1, 28.9, 36.6, 37.6, 38.9, 53.3, 64.4, 123.6, 127.5, 127.9, 128.9, 130.6, 131.6, 133.2, 133.5, 137.6, 137.9, 172.6, 196.6. HRMS calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{ClN}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  451.2152, found 451.2155.

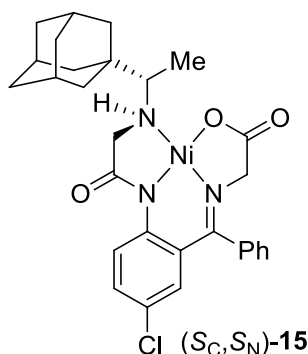
**Procedure for preparation of Ni(II) complexes by reaction of ligand (S)-4 with glycine.**

To a mixture of ligand (*S*)-**4** (3.0 g, 6.65 mmol), nickel(II) nitrate hexahydrate (2.1 g, 7.32 mmol), glycine (0.55 g, 7.32 mmol) and methanol (120 mL) was added sodium carbonate (7.1 g, 66.5 mmol) and the reaction mixture was stirred at reflux for 4 hours. After the ligand (*S*)-**4** was consumed, the reaction was quenched by pouring icy 5% aqueous acetic acid (450 mL) to give a precipitate. The precipitate was filtrated, washed with 5% aqueous acetic acid and dried *in vacuo* at 50 °C overnight to afford the diastereomixture of Ni(II) complex ( $S_{\text{C}}, R_{\text{N}}$ )-**14** and ( $S_{\text{C}}, S_{\text{N}}$ )-**15**.

Yield: quantitative. A 85:15 mixture of two diastereomers was obtained, and pure fractions of ( $S_{\text{C}}, R_{\text{N}}$ )-**14** and ( $S_{\text{C}}, S_{\text{N}}$ )-**15** were isolated for characterization purposes.

**(S<sub>C</sub>, R<sub>N</sub>)-14**

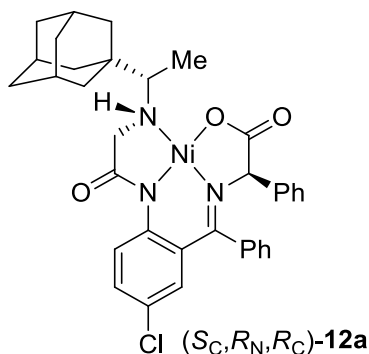
$[\alpha]_D^{25} = -1901$  ( $c = 0.055$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.45 (d,  $J = 10.8$  Hz, 3H), 1.29-1.75 (m, 12H), 1.94 (s, 3H), 3.01 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.26 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 3.35 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.57 (dd,  $J = 8.3, 17.1$  Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 6.77 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.86-6.93 (m, 1H), 7.01-7.09 (m, 1H), 7.21 (dd,  $J = 2.6, 10.1$  Hz, 1H), 7.40-7.54 (m, 3H), 8.55 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10.1, 28.0, 36.4, 36.5, 38.7, 50.6, 61.2, 63.5, 125.4, 125.5, 125.5, 126.0, 126.7, 129.5, 129.8, 132.0, 132.1, 133.9, 141.5, 170.6, 177.4, 180.5. HRMS calcd for C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>3</sub>NiO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 564.1564, found 564.1566. m.p. 225 °C

**(S<sub>C</sub>, S<sub>N</sub>)-15**

$[\alpha]_D^{25} = +2389$  ( $c = 0.013$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.49-1.69 (m, 12H), 1.97 (s, 3H), 2.09 (q,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.28 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 2.88-2.96 (m, 1H), 3.11 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 3.61 (d,  $J = 1.2$  Hz, 2H), 4.30 (dd,  $J = 7.1, 16.5$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.83-6.90 (m, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.21 (dd,  $J = 2.6, 9.2$  Hz, 1H), 7.41-7.4 (m, 3H), 8.36 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  16.9, 28.1, 36.6, 36.6, 38.3, 59.1, 60.8, 125.6, 71.3, 125.8, 126.1, 127.3, 129.6, 130.1, 130.1, 132.2, 132.4, 133.8, 141.1, 170.9, 177.2, 177.2. HRMS calcd for C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>3</sub>NiO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 564.1564, found 564.1554. m.p. 220 °C

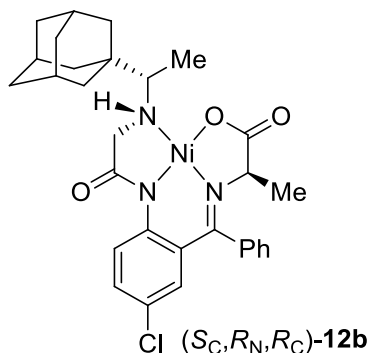
**General procedure for preparation of Ni(II) complexes by reaction of ligand (S)-4 with amino acids**

To a mixture of ligand (S)-4 (100 mg, 0.22 mmol), nickel(II) nitrate hexahydrate (32 mg, 0.24 mmol), amino acid (0.24 mmol) and methanol (4 mL) was added potassium carbonate (123 mg, 0.89 mmol) and the reaction mixture was stirred at reflux for 2 hours. After the ligand (S)-4 was consumed, several amount of water was dropped to the mixture to give a precipitate. The precipitate was filtrated, washed with aqueous methanol and dried *in vacuo* at 60 °C overnight to afford the corresponding Ni(II) complex.

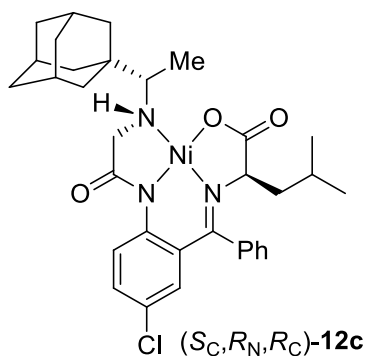
**(S<sub>C</sub>, R<sub>N</sub>, R<sub>C</sub>)-12a**

Yield: 90.8%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -2169$  ( $c = 0.054$ , CHCl<sub>3</sub>).

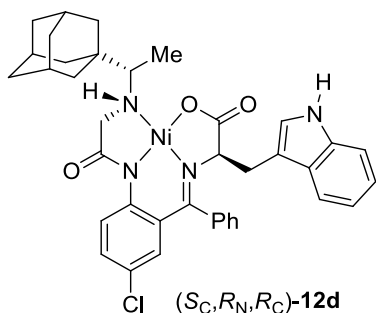
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.51 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.36-1.62 (m, 12H), 1.90 (s, 3H), 3.00 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.29 (d,  $J = 17.8$  Hz, 1H), 3.45 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.78 (dd,  $J = 8.4, 17.4$  Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 5.96 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.94 (ddd,  $J = 0.7, 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.16-7.24 (m, 4H), 7.31 (tt,  $J = 1.1, 7.6$  Hz, 1H), 7.43 (ddd,  $J = 0.7, 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.59-7.64 (m, 2H), 8.58 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.8, 28.0, 36.4, 36.6, 38.7, 50.9, 63.8, 74.7, 125.0, 125.7, 126.0, 126.8, 127.1, 127.8, 128.0, 128.5, 128.5, 128.8, 129.6, 132.4, 132.6, 133.4, 138.0, 141.8, 171.6, 178.0, 180.3. HRMS calcd for C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>ClNi<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 640.1877, found 640.1883. m.p. 217 °C

**(S<sub>C</sub>, R<sub>N</sub>, R<sub>C</sub>)-12b**

Yield: 74.0%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -2755$  ( $c = 0.054$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.44 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.45 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.35-1.69 (m, 12H), 1.93 (s, 3H), 2.94 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.27 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H), 3.42 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 3.72 (dd,  $J = 8.3, 17.5$  Hz, 1H), 3.90 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.87-6.94 (m, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.39-7.50 (m, 3H), 8.51 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.8, 21.2, 28.1, 36.5, 36.6, 38.8, 50.9, 63.7, 66.5, 124.7, 125.5, 126.9, 127.6, 128.0, 129.0, 129.3, 130.0, 132.3, 132.4, 132.4, 133.0, 141.5, 169.7, 179.7, 180.7. HRMS calcd for C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>ClNi<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 578.1720, found 578.1729. m.p. >250 °C

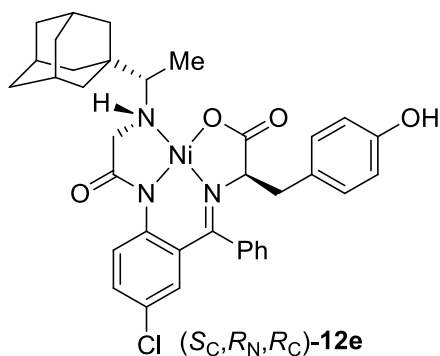
**(S<sub>C</sub>, R<sub>N</sub>, R<sub>C</sub>)-12c**

Yield: 87.9%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -2298$  ( $c = 0.050$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.26 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.79 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.17 (ddd,  $J = 3.6, 10.6, 13.3$  Hz, 1H), 1.45 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.35-1.71 (m, 12H), 1.76-1.89 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 2.40 (ddd,  $J = 3.2, 11.1, 13.3$  Hz, 1H), 2.93 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.23-3.32 (m, 2H), 3.72 (dd,  $J = 8.4, 17.4$  Hz, 1H), 3.81 (dd,  $J = 3.6, 11.1$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.86-6.93 (m, 1H), 7.14-7.23 (m, 2H), 7.39-7.51 (m, 3H), 8.48 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.7, 20.4, 23.6, 24.2, 28.0, 36.4, 36.6, 38.8, 45.7, 51.0, 63.7, 69.0, 124.6, 125.5, 127.3, 127.8, 128.1, 129.0, 129.2, 130.1, 132.3, 132.9, 141.4, 168.8, 179.2, 179.3. HRMS calcd for C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>3</sub>NiO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 620.2190, found 620.2194. m.p. >250 °C

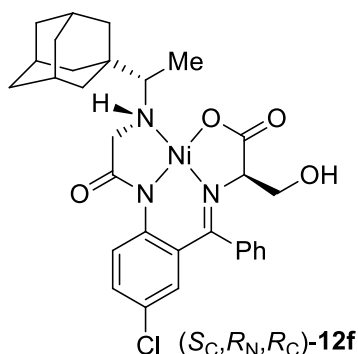
**(S<sub>C</sub>, R<sub>N</sub>, R<sub>C</sub>)-12d**

Yield: quant.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -2541$  ( $c = 0.038$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.12 (s, 3H), 1.23 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.71-1.48 (m, 9H), 1.93 (s, 3H), 2.35 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 2.45 (dd,  $J = 17.4, 8.6$  Hz, 1H), 2.72 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 2.84 (dd,  $J = 14.6, 6.7$  Hz, 1H), 3.55-3.46 (m, 1H), 4.27 (dd,  $J = 6.6, 1.7$  Hz, 1H), 6.74 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 7.30-7.18 (m, 4H), 7.35 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 1H), 7.64-7.53 (m, 3H), 7.99 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.31 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 8.64 (br, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.4, 28.0, 30.4, 36.2, 36.5, 38.4, 50.3, 62.6, 71.2, 111.0, 111.3, 120.2, 121.8, 122.6, 125.1, 125.6, 127.4, 127.4, 127.5, 129.3, 129.5, 130.4, 132.2, 133.0, 168.3, 179.2, 179.7. HRMS calcd for C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>4</sub>NiO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 693.2142, found 693.2142. m.p. 237 °C

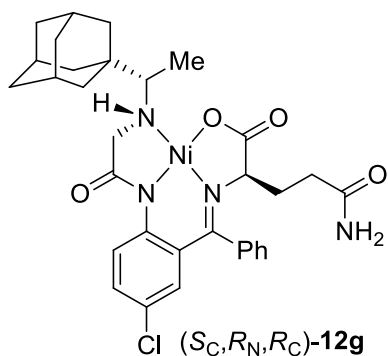


**(S<sub>C</sub>, R<sub>N</sub>, R<sub>C</sub>)-12e**

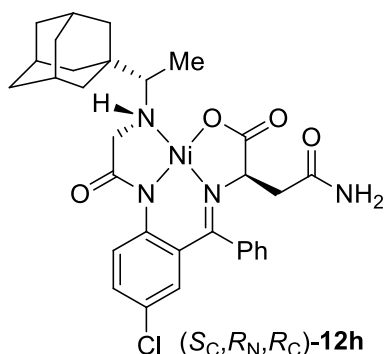
Yield: 65.9%.  $[\alpha]_D^{25} = -2589$  ( $c = 0.020$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.29 (d,  $J = 7.7$  Hz, 3H), 1.22-1.38 (m, 3H), 1.45-1.69 (m, 9H), 1.92 (s, 3H), 2.38-2.52 (m, 2H), 2.58 (dd,  $J = 5.7, 13.6$  Hz, 1H), 2.94-3.05 (m, 2H), 3.08 (ddd,  $J = 8.4, 17.7, 17.7$  Hz, 1H), 4.20 (dd,  $J = 2.6, 5.6$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.00-7.06 (m, 3H), 7.18 (dd,  $J = 2.5, 9.2$  Hz, 1H), 7.22-7.31 (m, 3H), 7.46-7.54 (m, 3H), 8.30 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.9, 28.1, 36.3, 36.5, 38.8, 38.9, 50.5, 62.7, 72.7, 115.4, 125.3, 126.2, 127.4, 127.4, 127.6, 128.7, 129.3, 129.6, 130.5, 132.4, 132.4, 132.9, 133.0, 141.1, 156.7, 169.1, 178.2, 179.6. HRMS calcd for C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>3</sub>NiO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 670.1983, found 670.1981. m.p. >250 °C

**(S<sub>C</sub>, R<sub>N</sub>, R<sub>C</sub>)-12f**

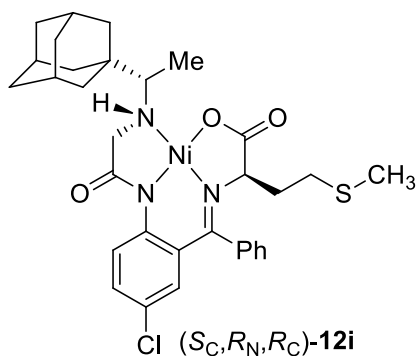
Yield: 55.4%.  $[\alpha]_D^{25} = -1811$  ( $c = 0.049$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.40 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.31-1.65 (m, 12H), 1.91 (s, 3H), 2.62-2.72 (m, 2H), 3.20 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H), 3.78 (dd,  $J = 8.4, 17.5$  Hz, 1H), 3.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.53 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.57 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.13-7.26 (m, 3H), 7.26-7.41 (m, 2H), 8.58 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10.1, 28.1, 36.5, 38.8, 51.2, 63.1, 68.0, 124.7, 125.4, 127.4, 127.7, 128.1, 128.7, 129.7, 130.4, 132.4, 132.5, 132.6, 142.3, 169.9, 177.9, 180.2. HRMS calcd for C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>3</sub>NiO<sub>3</sub> [M - CH<sub>2</sub>O + H]<sup>+</sup> 564.1564, found 564.1556. m.p. 211 °C

**(S<sub>C</sub>, R<sub>N</sub>, R<sub>C</sub>)-12g**

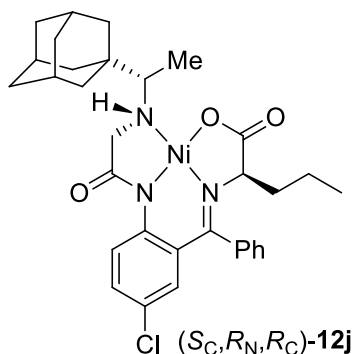
Yield: 92.2%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -3350$  ( $c = 0.021$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.44 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.34-1.73 (m, 12H), 1.73-1.88 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 2.23-2.38 (m, 1H), 2.39-2.63 (m, 2H), 2.90 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.25 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H), 3.42 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.75 (dd,  $J = 8.2, 17.5$  Hz, 1H), 3.83 (dd,  $J = 4.1, 9.6$  Hz, 1H), 5.14 (br, 1H), 6.23 (br, 1H), 6.63 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J = 2.0, 4.4$  Hz, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.42-7.52 (m, 3H), 8.52 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10.2, 28.5, 31.1, 32.0, 37.0, 37.1, 39.3, 51.4, 64.2, 69.9, 125.2, 126.2, 127.1, 128.2, 128.4, 129.6, 129.9, 130.8, 133.0, 133.1, 133.2, 142.1, 170.8, 174.1, 179.8, 179.9. HRMS calcd for C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>4</sub>NiO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 635.1935, found 635.1946. m.p. 193 °C

**(S<sub>C</sub>, R<sub>N</sub>, R<sub>C</sub>)-12h**

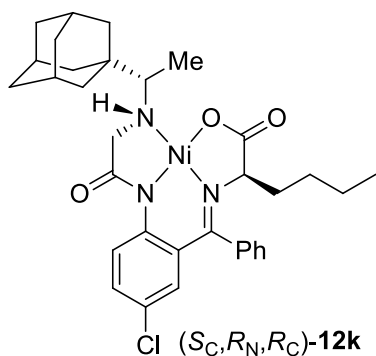
Yield: 75.4%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -2356$  ( $c = 0.030$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.43 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.35-1.68 (m, 12H), 1.92 (s, 3H), 2.45 (dd,  $J = 2.8, 15.7$  Hz, 1H), 2.64 (dd,  $J = 7.8, 15.7$  Hz, 1H), 2.87 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.21 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 3.67 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.83 (dd,  $J = 8.2, 17.2$  Hz, 1H), 4.10 (dd,  $J = 2.8, 7.8$  Hz, 1H), 5.60 (br, 1H), 6.54 (br, 1H), 6.62 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.92-6.99 (m, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.42-7.52 (m, 3H), 8.51 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.9, 28.1, 36.5, 36.6, 38.6, 39.8, 51.1, 63.7, 66.6, 124.9, 125.2, 126.7, 127.7, 128.1, 129.3, 129.4, 130.2, 132.2, 132.4, 133.3, 142.1, 170.1, 171.1, 179.5, 180.2. HRMS calcd for C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>4</sub>NiO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 621.1779, found 621.1776. m.p. 204 °C

**(S<sub>C</sub>, R<sub>N</sub>, R<sub>C</sub>)-12i**

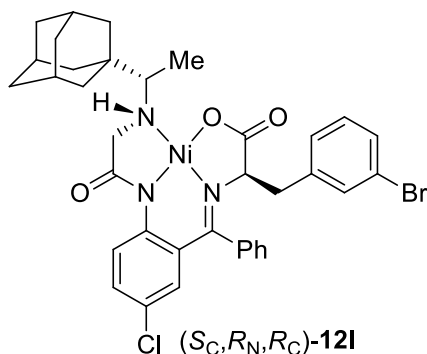
Yield: 61.4%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -2296$  ( $c = 0.046$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.44 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.36-1.70 (m, 12H), 1.72-1.87 (m, 1H), 1.96 (s, 6H), 2.09-2.25 (m, 1H), 2.44-2.61 (m, 1H), 2.86-3.04 (m, 2H), 3.22-3.33 (m, 2H), 3.71 (dd,  $J = 8.4, 17.3$  Hz, 1H), 3.93 (dd,  $J = 3.6, 8.4$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.88-6.94 (m, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.41-7.52 (m, 3H), 8.51 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10.1, 15.9, 28.4, 30.2, 34.9, 36.9, 37.0, 39.2, 51.4, 64.1, 70.0, 125.1, 126.0, 127.4, 127.9, 128.5, 129.6, 129.8, 130.6, 132.8, 132.9, 133.5, 142.0, 170.2, 179.2, 179.8. HRMS calcd for C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>3</sub>NiO<sub>3</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 638.1754, found 638.1756. m.p. >250 °C

**(S<sub>C</sub>, R<sub>N</sub>, R<sub>C</sub>)-12j**

Yield: 84.0%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -2527$  ( $c = 0.050$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.73 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.44 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.35-1.69 (m, 14H), 1.82-2.04 (m, 5H), 2.93 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.22-3.33 (m, 2H), 3.72 (dd,  $J = 8.5, 17.5$  Hz, 1H), 3.85 (dd,  $J = 3.5, 8.4$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.85-6.92 (m, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.39-7.50 (m, 3H), 8.51 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.7, 13.6, 18.5, 28.0, 36.4, 36.5, 37.3, 38.7, 51.0, 63.7, 70.2, 124.6, 125.5, 127.0, 127.5, 128.1, 129.0, 129.2, 130.0, 132.3, 133.1, 141.4, 169.3, 179.4. HRMS calcd for C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>3</sub>NiO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 606.2033, found 606.2035. m.p. >250 °C

**(S<sub>C</sub>, R<sub>N</sub>, R<sub>C</sub>)-12k**

Yield: 86.5%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -2413$  ( $c = 0.055$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.78 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.03-1.24 (m, 2H), 1.44 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.34-1.70 (m, 14H), 1.80-2.00 (m, 5H), 2.94 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.22-3.32 (m, 2H), 3.72 (dd,  $J = 8.4, 17.4$  Hz, 1H), 3.84 (dd,  $J = 3.4, 8.3$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.85-6.92 (m, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.39-7.50 (m, 3H), 8.51 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.7, 13.7, 22.2, 27.1, 28.0, 34.9, 36.4, 36.5, 38.7, 51.0, 63.7, 70.4, 124.6, 125.5, 127.0, 127.5, 128.1, 129.0, 129.2, 130.0, 132.3, 133.2, 141.5, 169.3, 179.4, 179.5. HRMS calcd for C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>3</sub>NiO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 620.2190, found 620.2191. m.p. >250 °C

**(S<sub>C</sub>, R<sub>N</sub>, R<sub>C</sub>)-12l**

Yield: 92.4%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -1873$  ( $c = 0.048$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.27 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.22-1.42 (m, 6H), 1.46-1.68 (m, 6H), 1.93 (s, 3H), 2.48-2.65 (m, 3H), 2.93-3.15 (m, 3H), 4.24 (dd,  $J = 2.6, 5.6$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.99-7.06 (m, 1H), 7.11-7.23 (m, 3H), 7.34 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.46-7.55 (m, 3H), 7.67 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.40 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.5, 28.0, 36.4, 36.5, 38.7, 39.0, 50.6, 63.0, 71.8, 122.7, 124.9, 125.6, 127.2, 127.3, 128.0, 129.3, 129.5, 130.2, 130.4, 130.7, 132.3, 132.5, 132.9, 134.2, 138.9, 141.8, 169.4, 177.9, 178.9. HRMS calcd for C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>BrClN<sub>3</sub>NiO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 732.1139, found 732.1134. m.p. >250 °C

**Synthesis of (*R*)-*m*-bromo-phenylalanine, (*R*)-16.**

To a suspension of (*S*<sub>C</sub>, *R*<sub>N</sub>, *R*<sub>C</sub>)-**121** (1.88 g, 2.56 mmol) in methanol (10 mL) was added 3N HCl (4.3 mL, 12.8 mmol) and the whole was heated at 50 °C for 4 h. Upon disappearance of the red color of the starting complex, the reaction mixture was concentrated to dryness. To the residue were added dichloromethane (20 mL) and 2% ammonium hydroxide (10 mL). The organic phase was dried over sodium sulphate and evaporated under vacuum to afford the recycle ligand (*S*)-**4** (1.11 g, 96.0%). The aqueous phase was separated and concentrated to dryness. The residual solid was dissolved in 9% ammonium hydroxide (15 mL) and loaded onto a cation-exchange resin column using DIAION SK-1B (Mitsubishi Chemical Co., 120 mL). The column was first washed with de-ionized water until neutral and eluted with 2% ammonium hydroxide followed by 9% ammonium hydroxide to elute the desired amino acid. The aqueous solution obtained was evaporated to afford (*R*)-**16** (523 mg, 83.7%, 99.0% *ee*). The spectral data were found to be identical with commercial enantiopure sample.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 3.10 (dd, *J* = 7.9, 14.3 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 5.5, 14.3 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 5.5, 7.9 Hz, 1H), 7.24-7.39 (m, 2H), 7.49-7.58 (m, 2H).

## 第 4 章

**General Information.**

All reagents and solvents were used as received. The reaction mixture was magnetically stirred and monitored with the aid of TLC on precoated silica gel plates, and visualization was carried out using UV light and ninhydrin. Flash chromatography was performed with the indicated solvents on silica gel (particle size 0.040–0.063 mm). Yields reported are for isolated, spectroscopically pure compounds. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C spectra were recorded on a 300 MHz Brüker instrument. Chemical shifts are given in ppm (δ), referenced to the residual proton resonances of the solvents. Coupling constants (J) are given in Hz. The letters s, d, t, q, m, and br stand for singlet, doublet, triplet, quartet, multiplet, and broad, respectively. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded using an ultraperformance liquid chromatography/ quadrupole time-of-flight mass spectrometry system in the ESI mode.

**Procedure for the Preparation of Ni(II) Complexes by Reaction of Ligand (S)-11 with Glycine.**

To a mixture of ligand (S)-11 (1.0 g, 2.22 mmol), nickel(II) nitrate hexahydrate (0.71 g, 2.44 mmol), glycine (0.18 g, 2.44 mmol), tetrabutylammonium iodide (0.08 g, 10 mol %), and methanol (40 mL) was added sodium carbonate (1.18 g, 11.1 mmol), and the reaction mixture was stirred at reflux for 2 h. After the ligand (S)-11 was consumed, the reaction was quenched by pouring icy 5% aqueous acetic acid (200 mL) to give a precipitate. The precipitate was filtrated, washed with 5% aqueous acetic acid, and dried in vacuo at 50 °C overnight to afford the diastereomixture of Ni(II) complex (SC,RN)-14 and (SC,SN)-14. A 3:1 ratio mixture of two diastereomers was obtained. The spectral data were reported in our previous literature.

**General Procedure for the Preparation of Ni(II) Complexes via Tandem Alkylation of Ni(II) Complexes of Glycine (SC,RN)-14 and (SC,SN)-14.**

To a solution of Ni(II) complexes of glycine (SC,RN)-14 and (SC,SN)-14 (1 equiv) in 1,2-dichloroethane (8 volumes), 30% aqueous sodium hydroxide solution (40 equiv) was added followed by tetrabutylammonium iodide (25 mol %) and the corresponding alkyl halide (1.1 equiv). After stirring at room temperature (rt) for 10–30 min, the reaction mixture was diluted with water and extracted with dichloromethane; then, the organic layer was evaporated to dryness. The obtained residue and potassium carbonate (4 equiv) were stirred in methanol (40 volumes) at reflux for 1 h. After the reaction, several amounts of water were dropped to the mixture to give a precipitate. The precipitate was filtrated, washed with aqueous methanol, and dried in vacuo at 60 °C overnight to afford the corresponding Ni(II) complex.

**Ni(II)/(S)-11/(R)-2-Amino-3-(3-bromophenyl)propanoic Acid Schiff Base Complex (SC,RN,RC)-15a.**

Yield: 92.4%. The spectral data were reported in our previous literature.

**Ni(II)/(S)-11/(R)-2-Amino-3-(4-bromophenyl)propanoic Acid Schiff Base Complex (SC,RN,RC)-15b.**

Yield: 79.3%. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> –2511 (c 0.050, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.38 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.34–1.46 (m, 6H), 1.58–1.80 (m, 6H), 2.04 (s, 3H), 2.39 (br, 1H), 2.48 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 5.1, 13.5 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 2.5, 13.5 Hz, 1H), 3.12–3.20 (m, 2H), 4.34 (dd, J = 3.0, 4.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.08–7.15 (m, 1H), 7.26–7.34 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.57–7.67 (m, 3H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.2, 28.5, 36.8, 36.9, 39.1, 39.8, 50.9, 63.0, 72.9, 122.1, 125.7, 126.2, 127.7, 127.7, 128.7, 129.8, 130.0,

130.9, 132.0, 132.7, 132.9, 133.3, 133.9, 136.0, 142.2, 169.8, 177.8, 179.6. HRMS: calcd for C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>BrClN<sub>3</sub>NiO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>, 732.1139; found, 732.1152.

**Ni(II)/(S)-11/(R)-2-Amino-3-(4-chlorophenyl)propanoic Acid Schiff Base Complex (SC,RN,RC)-15c.**

Yield: 50.8%. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> 25 –2886 (c 0.045, CHCl<sub>3</sub>). 1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.28 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.23–1.35 (m, 6H), 1.46–1.69 (m, 6H), 1.93 (s, 3H), 2.26–2.34 (m, 1H), 2.39 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 5.1, 13.5 Hz, 1H), 2.94–3.07 (m, 3H), 4.23 (dd, J = 3.2, 5.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.98–7.03 (m, 1H), 7.16–7.23 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48–7.55 (m, 5H), 8.38 (d, J = 9.2 Hz, 1H). 13C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.8, 28.0, 36.3, 36.5, 38.7, 39.3, 50.4, 62.7, 72.4, 125.2, 125.8, 127.2, 127.3, 128.2, 128.6, 129.4, 129.6, 130.4, 132.3, 132.5, 132.9, 133.1, 133.6, 135.0, 141.7, 169.4, 177.5, 179.1. HRMS: calcd for C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>NiO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>, 688.1644; found, 688.1639.

**Ni(II)/(S)-11/(R)-2-Amino-3-(4-trifluorophenyl)propanoic Acid Schiff Base Complex (SC,RN,RC)-15d.**

Yield: 73.4%. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> 25 –2019 (c 0.054, CHCl<sub>3</sub>). 1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.27 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.16–1.33 (m, 6H), 1.42–1.68 (m, 6H), 1.91 (s, 3H), 2.25 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 2.44 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 5.1, 13.5 Hz, 1H), 2.85–3.11 (m, 3H), 4.21–4.31 (m, 1H), 6.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.96–7.05 (m, 1H), 7.14–7.27 (m, 2H), 7.44–7.58 (m, 5H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H). 13C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.6, 28.0, 36.3, 36.4, 38.6, 39.8, 50.4, 63.0, 72.1, 124.2 (q, J = 272.4 Hz), 125.1, 125.3 (q, J = 3.7 Hz), 125.8, 127.3, 127.4, 128.2, 129.4, 129.6, 130.1 (q, J = 32.3 Hz), 130.5, 131.9, 132.4, 132.7, 132.9, 140.7 (q, J = 1.4 Hz), 141.8, 169.8, 177.5, 179.0. HRMS: calcd for C<sub>37</sub>H<sub>38</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>NiO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>, 722.1907; found, 722.1897.

**Ni(II)/(S)-11/(R)-2-Amino-3-(4-iodophenyl)propanoic Acid Schiff Base Complex (SC,RN,RC)-15e.**

Yield: 53.5%. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> 25 –2558 (c 0.050, CHCl<sub>3</sub>). 1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.28 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.25–1.36 (m, 6H), 1.48–1.69 (m, 6H), 1.94 (s, 3H), 2.21–2.30 (m, 1H), 2.35 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 4.9, 13.5 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 3.3, 13.5 Hz, 1H), 3.00–3.15 (m, 2H), 4.23 (dd, J = 3.3, 4.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.96–7.05 (m, 1H), 7.15–7.26 (m, 4H), 7.46–7.55 (m, 3H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H). 13C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.8, 28.0, 36.3, 36.4, 38.6, 39.4, 50.6, 62.5, 72.5, 93.0, 125.2, 125.7, 127.2, 127.2, 128.2, 129.3, 129.5, 130.4, 132.2, 132.4, 132.8, 133.8, 136.2, 137.5, 141.7, 169.3, 177.3, 179.2. HRMS: calcd for C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>ClI<sub>2</sub>N<sub>3</sub>NiO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>, 780.1000; found, 780.0981.

**Ni(II)/(S)-11/(R)-2-Amino-3-(4-nitrophenyl)propanoic Acid Schiff Base Complex (SC,RN,RC)-15f.**

Yield: 56.5%. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> 25 –2237 (c 0.058, CHCl<sub>3</sub>). 1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.31 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.20–1.39 (m, 6H), 1.42–1.69 (m, 6H), 1.92 (s, 3H), 2.49–2.66 (m, 2H), 2.88–3.15 (m, 4H), 4.16–4.28 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.99 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.16–7.28 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46–7.62 (m, 3H), 8.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H). 13C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10.0, 28.4, 36.8, 39.2, 40.5, 51.0, 63.8, 71.9, 123.8, 125.4, 126.3, 127.7, 127.8, 128.3, 129.9, 130.1, 131.0, 132.1, 132.8, 133.3, 142.2, 144.2, 148.1, 170.6, 177.8, 179.2. HRMS: calcd for C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>4</sub>NiO<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup>, 699.1884; found, 699.1882.

**Ni(II)/(S)-11/(R)-2-Amino-3-(naphthalen-2-yl)propanoic Acid Schiff Base Complex (SC,RN,RC)-15g.**

Yield: 88.1%.  $[\alpha]_D^{25} -2412$  (c 0.046, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.96 (s, 6H), 1.10 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.34–1.63 (m, 8H), 1.82 (s, 3H), 2.16 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 5.3, 13.5 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 3.0, 13.5 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 2.9, 5.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.10–7.26 (m, 4H), 7.43–7.61 (m, 5H), 7.86–8.10 (m, 4H), 8.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.9, 28.3, 36.3, 36.8, 38.7, 40.2, 49.9, 62.6, 73.3, 125.6, 126.0, 127.1, 127.2, 127.7, 127.8, 128.0, 128.6, 129.7, 129.9, 130.6, 130.7, 130.8, 132.6, 132.7, 133.2, 133.3, 133.9, 134.5, 142.2, 169.4, 178.2, 179.6. HRMS: calcd for C<sub>40</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>3</sub>NiO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>, 704.2190; found, 704.2193.

**Synthesis of Fmoc-(R)-m-bromo-phenylalanine, (R)-21.**

To a suspension of (SC,RN,RC)-15a (740 mg, 1.01 mmol) in methanol (10 mL) was added 3 N HCl (1.68 mL, 5.04 mmol), and the reaction mixture was heated at 50 °C for 1 h. Upon disappearance of the red color of the starting complex, the reaction mixture was concentrated to give a residue. To the residue were added water (10 mL) and ethyl acetate (10 mL) and then the phases were separated. The organic phase was washed with brine (10 mL), dried over sodium sulfate, and evaporated under vacuum to afford the recycle ligand (S)-4 (488 mg, 99.3%). The aqueous phase was concentrated to give crude AA (R)-20. The residue was dissolved in water (14 mL) and tetrahydrofuran (THF) (7 mL) to which EDTA disodium salt dihydrate (375 mg, 1.01 mmol) was added, and the reaction mixture was basified with sodium carbonate (214 mg, 2.02 mmol) and sodium bicarbonate (169 mg, 2.02 mmol). To this solution was added a solution of Fmoc-OSu (374 mg, 1.11 mmol) in THF (7 mL) and stirred at rt for 16 h. After evaporation of the organic solvents, the aqueous residue was acidified with 3 N HCl to pH 2 to give a precipitate. The precipitate was filtered and washed with water (20 mL) to afford crude (R)-21. The crude solid thus obtained was recrystallized from THF/IPE (1:1) and dried at 50 °C to afford (R)-21 (466 mg, 99.1%, 97.1% ee). The spectral data were found to be identical with the commercial enantiopure sample. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2.85 (dd, J = 10.4, 13.7 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 4.4, 13.7 Hz, 1H), 4.02–4.33 (m, 4H), 7.14–7.56 (m, 8H), 7.57–7.77 (m, 3H), 7.88 (d, J = 7.3 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  36.1, 46.6, 55.4, 65.6, 120.1, 121.4, 125.1, 125.2, 127.0, 127.6, 128.2, 129.2, 130.2, 131.9, 140.6, 140.6, 141.0, 143.7, 143.7, 155.8, 172.9.

**Synthesis of Fmoc-(R)-p-nitro-phenylalanine, (R)-24.**

To a suspension of (SC,RN,RC)-15f (5 g, 7.14 mmol) in methanol (60 mL) was added 3 N HCl (11.9 mL, 35.7 mmol), and the reaction mixture was heated at 50 °C for 1 h. Upon disappearance of the red color of the starting complex, the reaction mixture was concentrated to give a residue. To the residue were added water (25 mL) and ethyl acetate (50 mL) and then the phases were separated. The organic phase was washed with brine (10 mL), dried over sodium sulfate, and evaporated under vacuum to afford the recycle ligand (S)-4 (2.93 g, 84.1%). To the aqueous phase was added EDTA disodium salt dihydrate (2.66 g, 7.14 mmol), and the reaction mixture was basified with 48% sodium hydroxide to pH 13. After stirring at rt for 10 min, the solution was acidified with 12 N HCl to pH 5.5 to give a precipitate. The precipitate was filtered and washed with water (20 mL) to afford AA (R)-23 (1.30 g, 86.6%). The AA (R)-23 thus obtained was dissolved in water (50 mL) and THF (25 mL), and the reaction mixture was basified with sodium carbonate (1.51 g, 14.3 mmol) and sodium bicarbonate (1.20 g, 14.3 mmol). To this solution was added a solution of Fmoc-OSu (2.41 g, 7.14 mmol) in THF (25 mL) and stirred at rt for 16 h. After evaporation of the organic solvents, the aqueous residue was acidified with 3 N HCl to pH 2 to give a precipitate. The precipitate was filtered and washed with water (50 mL) to afford crude (R)-24. The crude solid



## 第 10 章 実験項

thus obtained was recrystallized from THF/IPE (1:1) and dried at 50 °C to afford (*R*)-**24** (2.59 g, 97.1%, 98.6% ee). The spectral data were found to be identical with the commercial enantiopure sample. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3.00 (dd, *J* = 10.9, 13.7 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 4.4, 13.7 Hz, 1H), 4.02–4.37 (m, 4H), 7.28 (dddd, *J* = 1.0, 3.2, 7.4, 7.4 Hz, 2H), 7.40 (ddd, *J* = 1.0, 7.4, 7.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 8.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 36.2, 46.6, 54.9, 65.6, 120.2, 123.3, 125.2, 127.1, 127.7, 130.5, 140.7, 140.7, 143.7, 143.8, 146.3, 146.5, 156.0, 172.9.

## 第 5 章

## 1. General Methods

All reagents and solvents were used as received. Reactions were monitored by thin-layer chromatography on Merck silica gel 60-F254 coated 0.25-mm plates, detected by ultraviolet (UV). Flash chromatography was performed with the indicated solvents on silica gel (particle size 0.064–0.210mm). Yields reported are for isolated, spectroscopically pure compounds. HPLC was performed on a SHIMADZU LC-2010CHT chromatography system and a CLASS-VPTM analysis data system. <sup>1</sup>H NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE III-400 spectrometer. Chemical shifts are given in ppm ( $\delta$ ), referenced to tetramethylsilane (TMS). The letters s, d, t, q, m, and br stand for singlet, doublet, triplet, quartet, multiplet, and broad, respectively. Melting points were recorded on a Mettler Toledo MP70 Melting Point System and are not corrected.

2. Transformation of Rimantadine HCl Salt **9** to Free Amine **10**

To a mixture of racemic rimantadine HCl **9** (100 g, 463.5 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1000 mL), 1 N NaOH (1000 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. The resultant mixture was separated. The organic layer was washed with 1 N NaOH (500 mL) and water (3 × 500 mL) then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The organic layer was evaporated to afford racemic rimantadine **10** as a white residue (84.1 g, yield: >99%). <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.46–1.53 (br, 6H), 1.56–1.79 (m, 6H), 1.92–2.04 (m, 3H), 2.40 (q, J = 6.6 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  16.9, 28.5, 35.8, 37.3, 38.1, 55.8.

## 3. General Procedure for Resolution

To the solution of racemic rimantadine **10** in acetone with 5% H<sub>2</sub>O, resolving reagent **13–26** was added in acetone with 5% H<sub>2</sub>O at 50 °C. The amount of solvent was adjusted to 12 volumes. The mixture was stirred for 30min at 50°C, then cooled to room temperature and stirred for 24h to form the corresponding salt. The salt was filtered, washed with acetone with 5% H<sub>2</sub>O, and dried under vacuum (<0.5 mmHg) at room temperature (rt). The solvent for crystallization is indicated in Tables 1–4 for each particular experiment and salt compound (Supplementary Materials).

3.1. Rimantadine (**10**) (*R*)-2-Phenoxy Propionic Acid (**13**) 0.5 Eq. Salt (99.7% ee)

Molecular weight (Mw): 51.1 g, 92.9% yield, 99.7% ee (*S*) from 55.0 g, 98.7% ee (*S*) salt, melting point (mp): 167–171°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 7.15–7.29 (m, 2H), 6.80–6.92 (m, 3H), 4.40 (q, J = 6.7Hz, 1H), 2.75 (q, J = 6.6Hz, 1H), 1.96–2.09 (m, 3H), 1.55–1.86 (m, 12H), 1.42–1.52 (m, 4H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

3.2. Rimantadine (**10**) (*S*)-Naproxen (**14**) 0.5 Eq. Salt

Mw: 0.51g, 44.8% yield, 35.3% ee (*R*), mp: 164–167°C. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 7.61–7.72 (m, 3H), 7.45–7.55 (m, 1H), 7.15–7.20 (m, 1H), 7.02–7.11 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61–3.79 (m, 1H), 3.65–3.85 (m, 1H), 1.95–2.05 (m, 3H), 1.50–1.85 (m, 12H), 1.45–1.49 (m, 3H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

3.3. Rimantadine (**10**) (*R*)-Mandelic Acid (**15**) 0.5 Eq. Salt

Mw: 0.39g, 42.0% yield, 7.32% ee (*S*), mp: 154–156°C. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 7.40–7.55 (m, 2H), 7.16–7.39

## 第 10 章 実験項

(m, 3H), 4.85 (s, 1H), 2.76 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 1.97–2.09 (m, 3H), 1.42–1.89 (m, 13H), 1.13 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

### 3.4. Rimantadine (**10**) (*S*)- $\alpha$ -Methoxyphenylacetic Acid (**16**) 0.5 Eq. Salt

Mw: 0.35g, 36.1% yield, 1.34% ee (*S*), mp: 178–181°C. <sup>1</sup>HNMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 7.45–7.55 (m,2H), 7.21–7.37 (m,3H), 4.52 (s,1H), 3.36 (s,3H), 2.75 (q,J = 6.6Hz,1H), 1.95–2.06 (m,3H), 1.42–1.89 (m, 13H), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

### 3.5. Rimantadine (**10**) (*R*)- $\alpha$ -Methoxyphenylacetic Acid (**17**) 0.5 Eq. Salt

Mw: 0.39g, 40.1% yield, 0.08% ee (*S*), mp: 177–181°C. <sup>1</sup>HNMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 7.45–7.55 (m,2H), 7.20–7.39 (m,3H), 4.55 (s,1H), 3.31 (s,3H), 2.79 (q,J = 6.7Hz,1H), 1.95–2.09 (m,3H), 1.49–1.85 (m, 13H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

### 3.6. Rimantadine (**10**) (*S*)-Aspartic Acid (**18**) 0.5 Eq. Salt

Mw: 0.36g, 52.0% yield, 7.44% ee (*S*), mp: 205–208°C. <sup>1</sup>HNMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 4.69–4.79 (m,1H), 2.75–2.93 (m,2H), 2.49–2.63 (m,1H), 1.98–2.09 (m,3H), 1.45–1.90 (m,13H), 1.18 (d,J =6.6Hz,3H).

### 3.7. Rimantadine (**10**) (*S*)-Aspartic acid (**18**) 0.25 Eq. Salt (1:1 Salt)

Mw: 0.17g, 24.6% yield, 7.20% ee (*S*), mp: 207–209°C. <sup>1</sup>HNMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 4.67–4.78 (m,1H), 2.76–2.91 (m,2H), 2.48–2.61 (m,1H), 1.98–2.09 (m,3H), 1.50–1.90 (m,13H), 1.15(d,J =6.7Hz,3H).

### 3.8. Rimantadine (**10**) (*S*)-Malic Acid (**19**) 1.0 Eq. Salt

Mw: 0.52g, 59.2% yield, 0.20% ee (*S*), mp: 206–209°C. <sup>1</sup>HNMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 4.21–4.31 (m, 1H), 2.80–2.92 (m, 2H), 2.65–2.79 (m, 1H), 2.35–2.51 (m, 1H), 1.98–2.12 (m, 6H), 1.49–1.89 (m, 27H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

### 3.9. Rimantadine (**10**) (*S*)-Malic Acid (**19**) 0.25 Eq. Salt

Mp: 207–211°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 4.21–4.31 (m, 1H), 2.78–2.92 (m, 2H), 2.65–2.79 (m, 1H), 2.39–2.51 (m, 1H), 1.97–2.10 (m, 6H), 1.51–1.88 (m, 26H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

### 3.10. Rimantadine (**10**) *N*-Tosyl-(*S*)-proline (**20**) 0.5 Eq. Salt

Mw: 0.08g, 6.4% yield, 95.46% ee (*R*), mp: 178–181°C. <sup>1</sup>HNMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 7.72–7.81 (m,2H), 3.95–4.05 (m,1H), 3.45–3.55 (m,2H), 3.15–3.25 (m,1H), 2.80–2.94 (m,1H), 2.53 (s,3H), 2.65–2.79 (m, 1H), 2.00–2.11 (m, 3H), 1.59–1.89 (m, 15H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

### 3.11. Rimantadine (**10**) (1*R*,3*S*)-Camphoric Acid (**21**) 0.5 Eq. Salt

Mw: 0.78g, 100%yield, 0.72% ee (*S*), mp: 180–182°C. <sup>1</sup>HNMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 2.70–2.90 (m, 1H), 2.42–2.70 (m, 1H), 1.98–2.11 (m, 3H), 1.60–1.88 (m, 14H), 1.45 (s, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.90 (s, 2H).

### 3.12. Rimantadine (**10**) (1*R*,3*S*)-Camphoric Acid (**21**) 0.25 Eq. Salt

Mw: 0.13g, 16.8% yield, 0.38% ee (*S*), mp: 182–186°C. <sup>1</sup>HNMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  =2.70–2.85 (m, 1H), 2.52–2.70 (m,1H), 1.97–2.12 (m,3H), 1.55–1.88 (m,12H), 1.38(s,1H), 1.14–1.22 (m,6H), 0.90 (s,1H).

## 第 10 章 実験項

### 3.13. Rimantadine (**10**) (1*S*)-10-Camphorsulfonic Acid (**22**) 1.0 Eq. Salt

Mw: 0.81g, 70.9%yield, 5.22% ee (*R*), mp: 204–208°C. <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD): δ = 3.31–3.41 (m, 2H), 2.82 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 2.60–2.80 (m, 2H), 2.28–2.49 (m, 1H), 2.00–2.18 (m, 5H), 1.40–1.90 (m, 16H), 1.20 (d J = 6.5 Hz, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.89 (s, 3H).

### 3.14. Rimantadine (**10**) (2*S,3S*)-Tartaric Acid (**23**) 0.5 Eq. Salt

Mw: 0.73 g, 103% yield, 1.38% ee (*S*), mp: 220–221°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 4.30 (s, 1H), 2.80 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 1.96–2.18 (m, 3H), 1.45–1.89 (m, 12H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

### 3.15. Rimantadine (**10**) (2*S,3S*)-Tartaric Acid (**23**) 0.25 Eq. Salt

Mw: 0.35 g, 49.0%, 23.24% ee (*S*), mp: 217–219°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 4.30 (s, 1H), 2.81 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 1.97–2.08 (m, 3H), 1.44–1.88 (m, 13H), 1.12 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

### 3.16. Rimantadine (**10**) (2*S,3S*)-Dibenzoyltartaric Acid (**24**) 0.5 Eq. Salt (2:1 Salt)

Mw: 0.87 g, 86.6% yield, 16.38% ee (*R*), mp: 168–171 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8.15–8.22 (m, 2H), 7.50–7.75 (m, 3H), 5.89 (s, 1), 2.72 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 1.91–2.08 (m, 3H), 1.42–1.89 (m, 12H), 1.11 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

### 3.17. Rimantadine (**10**) (2*S,3S*)-Dibenzoyltartaric Acid (**24**) 0.25 Eq. Salt

Mw: 0.48 g, 48.4% yield, 62.72% ee (*R*), mp: 178–179 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8.12–8.22 (m, 2H), 7.40–7.75 (m, 3H), 5.86 (s, 1), 2.72 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 1.92–2.08 (m, 3H), 1.40–1.85 (m, 12H), 1.10 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

### 3.18. Rimantadine (**10**) (2*R,3R*)-Dibenzoyltartaric Acid Monohydrate (**25**) 0.25 Eq. Salt

Mw: 0.242 g, 48.4% yield, 94.8% ee (*S*) from 0.50 g, 67.0% ee (*S*) salt, mp: 177–179°C. <sup>1</sup>H NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>OD): δ = 8.13–8.22 (m,2H),7.50–7.77 (m,3H), 5.87 (s,1), 2.72 (q,J =6.5Hz,1H), 1.92–2.12 (m, 3H), 1.40–1.85 (m, 12H), 1.11 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

### 3.19. Rimantadine (**10**) (2*R,3R*)-Di-*p*-toluoyltartaric Acid (**26**) 1.0 Eq. Salt

Mw: 1.612g, 102 % yield, 0.38% ee (*R*), mp: 215–216°C. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ =7.97–8.05 (m, 4H), 7.25–7.35 (m, 4H), 5.87 (s, 1), 2.75–2.90 (m, 1H), 2.40 (s, 6H), 1.95–2.08 (m, 3H), 1.40–1.86 (m, 12H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

### 3.20. Rimantadine (**10**) (2*R,3R*)-Di-*p*-toluoyltartaric Acid (**26**) 0.25 Eq. Salt

Mw: 0.53g, 50.6 % yield, 14.12 % ee (*S*), mp: 177–180°C. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD):δ =8.01–8.09 (m, 2H), 7.20–7.31 (m, 2H), 5.82 (s, 1), 2.70–2.88 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.90–2.06 (m, 3H), 1.40–1.86 (m, 13H), 1.10 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

## 4. Isolation of Enantiomerically Pure (99.7% ee) Rimantadine (*S*)-**1** from Salt **32**

To a mixture of salt **32** (40 g, 116 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL), 1 N NaOH (200 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. The resultant mixture was separated. Organic layer was washed with 1 N NaOH (100 mL) and water (2×80 mL), then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The organic layer was evaporated and dried under vacuum

## 第 10 章 実験項

to afford enantiomerically pure rimantadine (S)-1 as a white solid (21.5 g, yield: >99%).

## 第 6 章

**General methods**

All reagents and solvents were used as received. The reactions were monitored with the aid of thin-layer chromatography (TLC) on precoated silica gel plates, and visualization was carried out with UV light. Flash column chromatography was performed with the indicated solvents on silica gel (particle size 0.040–0.063 mm).  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded on a 300 MHz or 400 MHz instrument. Chemical shifts are given in ppm ( $\delta$ ), referenced to the residual proton resonances of the solvents. Coupling constants ( $J$ ) are given in hertz (Hz). The letters m, s, d, t, and br stand for multiplet, singlet, doublet, triplet, and broad, respectively. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded with an UPLC/Q-TOF MS system in the ESI mode.

**General procedure for the monoalkylation of Ni(II) complex (S)-3a under PTC**

30% aq. NaOH (8.0 mmol, 0.8 mL) was added to a solution of (S)-**3a** (100 mg, 0.20 mmol) and the corresponding dibromide **10** (0.30 mmol) in  $(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$  (0.8 mL), followed by TBAI (18 mg, 0.05 mmol). After stirring at room temperature for 1 h, the mixture was diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; the organic phases were then dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated at reduced pressure. Purification by column chromatography on silica ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –acetone, 5 : 1) afforded the corresponding monoalkylated product **11**.

**Ni(II) complex of the Schiff's base of (S)-BPBP and (S)-2-amino-3-(4-(bromomethyl)phenyl) propanoic acid (11a).**

Yield: 92%. A 76 : 24 mixture of (S,S) and (S,R) diastereomers was obtained, and a pure fraction of (S,S)-**11a** was isolated for characterization purposes.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +1175.0$  ( $c = 0.020$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.80–2.00 (m, 2H), 2.34–2.58 (m, 3H), 2.90 (dd,  $J = 13.8, 5.6$  Hz, 1H), 3.12–3.21 (m, 2H), 3.33 (dd,  $J = 9.4, 7.0$  Hz, 1H), 3.52 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 4.29 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 6.68–6.71 (m, 2H), 6.81 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.14–7.21 (m, 4H), 7.29–7.37 (m, 3H), 7.39–7.49 (m, 3H), 7.51–7.61 (m, 2 H), 8.02 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 8.28 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23.2, 30.9, 33.0, 39.6, 56.9, 63.1, 70.2, 71.3, 120.6, 123.3, 126.0, 127.1, 127.8, 128.7, 128.9, 129.0, 129.5, 129.7, 130.8, 131.4, 132.4, 133.1, 133.5, 134.0, 136.2, 136.8, 142.8, 171.3, 178.3, 180.3. HRMS: calcd for  $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{BrN}_3\text{NiO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  680.1059, found 680.1050.

**Ni(II) complex of the Schiff's base of (S)-BPBP and (S)-2-amino-3-(3-(bromomethyl)phenyl) propanoic acid (11b).**

Yield: 90%. A 83 : 17 mixture of (S,S) and (S,R) diastereomers was obtained, and a pure fraction of (S,S)-**11b** was isolated for characterization purposes.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +1425.9$  ( $c = 0.027$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.74–1.88 (m, 1H), 1.95–2.05 (m, 1H), 2.30–2.58 (m, 3H), 2.93 (dd,  $J = 13.7, 6.0$  Hz, 1H), 3.08–3.20 (m, 2H), 3.36 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.49 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 4.27 (dd,  $J = 5.9, 4.5$  Hz, 1H), 4.31 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 3.9$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.10–7.22 (m, 4H), 7.29–7.38 (m, 3H), 7.39–7.51 (m, 3H), 7.52–7.62 (m, 2H), 8.04 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 8.28 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23.3, 30.6, 33.1, 39.8, 57.2, 63.2, 70.2, 71.2, 120.5, 123.3, 126.0, 127.1, 127.8, 128.1, 128.7, 128.9, 129.1, 129.8, 130.4, 131.0, 131.4, 132.4, 133.2, 133.5, 134.1, 136.4, 138.3, 142.8, 171.2, 178.3, 180.3. HRMS calcd for  $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{BrN}_3\text{NiO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  680.1059, found

680.1053.

**Ni(II) complex of the Schiff's base of (S)-BPBP and (S)-2-amino-3-(4-(4'-(bromomethyl)phenyl)phenyl)propanoic acid (11c).** Yield: 98%. A 79 : 21 inseparable mixture of (*S,S*) and (*S,R*) diastereomers was obtained. HRMS calcd for C<sub>41</sub>H<sub>37</sub>BrN<sub>3</sub>NiO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 756.1372, found 756.1369.

**Ni(II) complex of the Schiff's base of (S)-BPBP and (S)-trans-2-amino-6-bromohex-4-enoic acid (11d).** Yield: 72%. An 86 : 14 inseparable mixture of (*S,S*) and (*S,R*) diastereomers was obtained. HRMS calcd for C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>3</sub>NiO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 630.0902, found 630.0896.

**General procedure for the bis-alkylation of Ni(II) complex (S)-3 under PTC**

30% aq. NaOH (8.0 mmol, 0.8 mL) was added to a solution of (*S*)-**3a** (100 mg, 0.20 mmol) and the corresponding bromide **11** (0.10 mmol) in (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (0.8 mL), followed by TBAI (18 mg, 0.05 mmol). After stirring at room temperature for 2 h, the mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; the organic phases were then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated at reduced pressure. The product was dissolved in MeOH (1 mL) and NaOMe (8 mg, 0.15 mmol) was added. sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl was added after stirring at room temperature for 1.5 h. The reaction was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and the organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated at reduced pressure. Purification by column chromatography on silica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-acetone, 1 : 2) afforded the corresponding bis-alkylated product **12**.

**Bis-(Ni(II) complex of the Schiff's base of (S)-BPBP and (2*S*,2'*S*)-3,3'-(1,4-phenylene)bis(2-aminopropanoic acid) (12a).**

Yield: 60%. Mp: 178–180 °C. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +2430 (c 0.028, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.94–2.00 (m, 4H), 2.15–2.19 (m, 3H), 2.72–2.77 (m, 3H), 2.91–3.02 (m, 5H), 3.20–3.24 (m, 3H), 3.42 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.20 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 6.04 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.41 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.51–6.55 (m, 3H), 6.92 (s, 2H), 7.07–7.15 (m, 6H), 7.28–7.33 (m, 4H), 7.43 (s, 4H), 7.52–7.53 (m, 2H), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 5H), 8.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 22.6, 29.4, 30.1, 39.5, 56.8, 63.0, 69.7, 71.0, 120.1, 123.1, 124.7, 126.2, 127.0, 128.4, 128.5, 128.6, 129.3, 129.4, 129.9, 130.0, 131.1, 131.9, 132.9, 133.0, 133.3, 135.9, 142.7, 171.6, 178.0, 180.0. LRMS m/z found 1097 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS calcd for C<sub>62</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>Ni<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> 1119.2866, found 1119.2875.

**Bis-(Ni(II) complex of the Schiff's base of (S)-BPBP and (2*S*,2'*S*)-3,3'-(1,3-phenylene)bis(2-aminopropanoic acid) (12b).**

Yield: 58%. Mp: 190–192 °C. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +2080 (c = 0.042, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.90–1.97 (m, 4H), 2.13–2.18 (m, 2H), 2.71–2.77 (m, 2H), 2.94–3.02 (m, 4H), 3.19–3.24 (m, 2H), 3.39–3.49 (m, 6H), 4.09–4.22 (m, 4H), 6.03 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.40 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.50–6.55 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.03–7.21 (m, 7H), 7.30–7.56 (m, 12H), 7.96 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 8.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 22.8, 30.4, 39.7, 57.1, 63.3, 70.0, 71.3, 120.4, 123.4, 125.0, 126.5, 127.2, 128.6, 128.8, 129.7, 130.1, 130.3, 131.4, 132.2, 133.2, 133.6, 136.1, 142.9, 171.8, 178.2, 180.3. LRMS m/z found 1097 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS calcd for C<sub>62</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>Ni<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> 1119.2866, found 1119.2872.

**Bis-(Ni(II) complex of the Schiff's base of (S)-BPBP and (2S,2'S)-3,3'-((1,1'-biphenyl)-4,4'-diyl)bis(2-aminopropanoic acid) (12c).**

Yield: 58%.  $[\alpha]_D^{25} = +1729.2$  ( $c = 0.053$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.88–2.00 (m, 2H), 2.20–2.50 (m, 8H), 2.95 (dd,  $J = 13.5, 5.2$  Hz, 2H), 3.12–3.24 (m, 4H), 3.31 (t,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 3.50 (d,  $J = 12.6$  Hz, 2H), 4.26–4.38 (m, 4H), 6.70 (d,  $J = 3.8$  Hz, 4H), 6.92 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 7.18 (t,  $J = 7.3$  Hz, 4H), 7.26–7.37 (m, 10H), 7.47 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.54–7.62 (m, 4H), 7.67 (d,  $J = 7.6$  Hz, 4H), 8.03 (d,  $J = 7.3$  Hz, 4H), 8.29 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23.0, 30.7, 39.5, 57.0, 63.2, 70.3, 71.4, 120.6, 123.4, 126.1, 127.2, 127.8, 128.8, 128.9, 129.1, 129.8, 131.1, 131.5, 132.4, 133.2, 133.5, 134.2, 135.1, 139.8, 142.9, 171.2, 178.5, 180.3. HRMS calcd for  $\text{C}_{68}\text{H}_{61}\text{N}_6\text{Ni}_2\text{O}_6$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  1173.3360, found 1173.3395.

**Bis-(Ni(II) complex of the Schiff's base of (S)-BPBP and (2S,7S)-trans-2,7-diaminoct-4-enedioic acid (12d).**

Yield: 70%.  $[\alpha]_D^{25} = +1816.2$  ( $c = 0.037$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.00–2.20 (m, 6H), 2.46–2.60 (m, 6H), 3.37–3.53 (m, 6H), 3.61 (d,  $J = 12.7$  Hz, 2H), 3.98 (dd,  $J = 7.3, 3.8$  Hz, 2H), 4.42 (d,  $J = 12.7$  Hz, 2H), 5.95 (t,  $J = 3.9$  Hz, 2H), 6.62–6.70 (m, 4H), 6.87 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.13–7.27 (m, 6H), 7.36 (t,  $J = 7.6$  Hz, 4H), 7.42–7.61 (m, 6H), 8.04 (d,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 8.21 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23.6, 29.2, 30.8, 37.8, 56.9, 63.0, 70.1, 120.7, 123.6, 126.2, 126.8, 127.5, 128.2, 128.8, 129.0, 129.8, 131.5, 132.2, 133.0, 133.3, 133.8, 142.4, 171.0, 178.6, 180.2. HRMS calcd for  $\text{C}_{58}\text{H}_{55}\text{N}_6\text{Ni}_2\text{O}_6$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  1047.2890, found 1047.2911.

**General procedure for the bis-alkylation of Ni(II) complex (S)-3a under homogeneous conditions**

NaOH (9.6 mg, 0.24 mmol) was added to a solution of (S)-3a (100 mg, 0.20 mmol) and the corresponding dibromide 10 (0.10 mmol) in MeCN (10 mL) at room temperature, and then heated up to 60 °C for 2 h. The reaction was quenched by pouring the crude mixture over 30 mL of aq. sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The suspension was extracted with EtOAc (3 times). The combined organic layers were dried with  $\text{MgSO}_4$  and concentrated. Purification by column chromatography on silica ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –acetone, 1 : 2) afforded the corresponding bis-alkylated product **12**.

**Bis-(Ni(II) complex of the Schiff's base of (S)-BPBP and (2S,2'S)-3,3'-(1,4-phenylene)bis(2-aminopropanoic acid) (12a).** Yield: 82%. Its spectral features were the same as above.

**Bis-(Ni(II) complex of the Schiff's base of (S)-BPBP and (2S,2'S)-3,3'-(1,3-phenylene)bis(2-aminopropanoic acid) (12b).** Yield: 79%. Its spectral features were the same as above.

**Bis-(Ni(II) complex of the Schiff's base of (S)-BPBP and (2S,2'S)-3,3'-(pyridine-2,6-diyl)bis(2-aminopropanoic acid) (12e).**

Yield: 68%. Mp: 183–184 °C.  $[\alpha]_D^{25} = +2280$  ( $c = 0.025$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.83–1.90 (m, 3H), 2.00–2.20 (m, 7H), 2.85–2.90 (m, 2H), 2.98–3.01 (m, 2H), 3.08–3.12 (m, 2H), 3.19–3.23 (m, 2H), 3.50 (d,  $J = 12.8$  Hz, 2H), 4.12–4.15 (m, 2H), 4.23 (d,  $J = 12.8$  Hz, 2H), 6.35–6.37 (m, 2H), 6.49–6.51 (m, 2H), 6.59–6.93 (m, 2H), 6.91–6.95 (m, 2H), 7.07 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.14–7.20 (m, 5H), 7.27–7.40 (m, 10H), 7.93 (d,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 8.43 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23.0, 30.6, 41.9, 56.7, 63.2, 70.1, 71.0, 120.1, 123.6, 125.6, 126.6, 127.4, 128.7, 128.8, 128.9, 129.3, 129.5, 131.5, 132.2, 133.1, 133.6, 134.0, 137.7, 142.9, 156.9, 172.0, 178.7, 180.0. LRMS  $m/z$  found 1098



$[M + H]^+$ . HRMS calcd for  $C_{61}H_{56}N_7Ni_2O_6$   $[M + H]^+$  1098.2999, found 1098.3013.

**Bis-(Ni(II) complex of the Schiff's base of (S)-BPBP and (2S,6S)-2,6-diaminoheptanedioic acid (12f).**

Yield: 74%. Mp: 166–167 °C.  $[\alpha]_D^{25} = +2360$  (c 0.025,  $CHCl_3$ ).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.25 (s, 2H), 1.40–1.45 (m, 2H), 2.07–2.20 (m, 6H), 2.46–2.53 (m, 2H), 2.69–2.73 (m, 2H), 3.41–3.47 (m, 2H), 3.51–3.56 (m, 6H), 3.82–3.86 (m, 2H), 4.41 (d,  $J = 12.3$  Hz, 2H), 6.58–6.68 (m, 4H), 6.82–6.85 (m, 2H), 7.12–7.22 (m, 6H), 7.32–7.34 (m, 8H), 7.51–7.52 (m, 2H), 8.05 (d,  $J = 7.5$  Hz, 4H), 8.15 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H).  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  21.3, 23.6, 30.6, 34.8, 57.1, 62.8, 69.7, 70.0, 120.3, 123.5, 126.0, 126.8, 126.9, 127.8, 128.2, 128.5, 128.9, 129.5, 131.2, 131.8, 132.8, 133.0, 133.4, 142.0, 170.0, 178.6, 180.2. LRMS  $m/z$  found 1034  $[M + H]^+$ . HRMS calcd for  $C_{57}H_{54}N_6Ni_2O_6Na$   $[M + Na]^+$  1057.2709, found 1057.2712.

**Synthesis of (2S,6S)-(+)-diaminopimelic acid (1)**

A solution of 12f (25 mmol) in MeOH (50 mL) was added to a stirring solution of 6 N HCl in MeOH (90 mL, ratio 1 : 1, acid–MeOH) at 70 °C. Upon disappearance of the red color (about 5–10 min), the reaction mixture was evaporated in vacuum. Water (85 mL) was added and the resultant mixture was treated with an excess of concentrated  $NH_4OH$  and extracted with  $CH_2Cl_2$ . The organic extracts were dried over magnesium sulfate and evaporated in vacuum to give recovered (S)-BPBP (97% yield). The aqueous solution was evaporated in vacuum, dissolved in a minimum amount of water, loaded onto a Dowex-50 ion-exchange resin, and washed with  $H_2O$  followed by elution with a 10%  $NH_4OH$  solution to afford diaminopimelic acid (1) in 89% yield. Mp: 310–312 °C.  $[\alpha]_D^{25} = +43.5$  (c 1.2, 1 N HCl) (lit.23a data:  $[\alpha]_D^{25} = +44.5$  (c 0.95, 1 N HCl)).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta$  1.22–1.44 (m, 2H), 1.51–2.00 (m, 4H), 3.46–3.75 (m, 2H).

## 第 7 章

**Synthesis of Ni(II) complexes of the Schiff base of (*S*)-*N*-(benzylpropyl)-2-aminobenzophenone and *trans*-2-amino-6-bromohex-4-enoic acid, (*S*)(2*S*)-**9** and (*S*)(2*R*)-**10****

NaOH (16.06 g, 401 mmol) was added to a mixture of (*S*)-**8**<sup>2</sup> (5.0 g, 10.04 mmol), *trans*-1,4-dibromo-2-butene (7.51 g, 35.10 mmol) and *n*-Bu<sub>4</sub>NI (927 mg, 2.51 mmol) in (CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub> (100 mL). The reaction was monitored by TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–acetone, 4 : 1). After stirring at room temperature for 30 min, the mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic phases were then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated at reduced pressure. Purification by column chromatography on silica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–acetone, 4 : 1) afforded a diastereomeric mixture (78 : 22 ratio) of (*S*)(2*S*)-**9** and (*S*)(2*R*)-**10** (5.15 g, 81.3% yield). A pure fraction of (*S*)(2*S*)-**9** was isolated for characterization purposes by further purification by column chromatography on silica (hexane–acetone, 1 : 1). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +1875 (c 0.033, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.17–8.04 (m, 1H), 7.95 (d, J . 7.1 Hz, 2H), 7.56–7.35 (m, 3H), 7.27 (t, J . 7.6 Hz, 2H), 7.20–7.03 (m, 3H), 6.87 (d, J . 6.3 Hz, 1H), 6.67–6.49 (m, 2H), 6.06 (dt, J . 15.0, 7.4 Hz, 1H), 5.60 (dt, J . 15.1, 7.5 Hz, 1H), 4.35 (d, J . 12.6 Hz, 1H), 3.98–3.76 (m, 3H), 3.59–3.32 (m, 4H), 2.67 (d, J . 6.2 Hz, 1H), 2.61–2.31 (m, 3H), 2.09–1.91 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  180.8, 178.9, 171.6, 142.9, 134.3, 133.8, 133.5, 132.8, 132.0, 130.8, 130.3, 129.5, 129.3, 129.3, 128.1, 127.5, 126.7, 124.1, 121.2, 70.6, 63.5, 57.4, 37.9, 32.4, 31.2, 24.3. HRMS calcd for C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>3</sub>NiO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 630.0902, found 630.0915.

**Synthesis of Ni(II) complexes of the Schiff base of (*R*)-*N*-(benzylpropyl)-2-aminobenzophenone and *trans*-2-amino-6-bromohex-4-enoic acid, (*R*)(2*R*)-**9** and (*R*)(2*S*)-**10****

The above procedure was performed starting from (*R*)-**8**<sup>3</sup> (6.0 g, 12.04 mmol) to give a 80 : 20 mixture of (*R*)(2*R*)-**9** and (*R*)(2*S*)-**10** (5.97 g, 78.5% yield).

**Synthesis of Ni(II) complexes of the Schiff base of (*S*)-*N*-(benzylpropyl)-2-aminobenzophenone and 1-amino-2-vinylcyclopropanecarboxylic acid, (*S*)(2*S*,3*R*)-**11** and (*S*)(2*R*,3*S*)-**12****

NaO*t*-Bu (1.52 g, 15.84 mmol) was added to a solution of a mixture of (*S*)(2*S*)-**9** and (*S*)(2*R*)-**10** (5.0 g, 7.92 mmol) in THF (100 mL) at 0 °C. The reaction was monitored by TLC (hexane–acetone, 1 : 1). After stirring at room temperature for 0.5 h, a second portion of NaO*t*-Bu (1.52 g, 15.84 mmol) was added. After 1 h, the mixture was poured into H<sub>2</sub>O and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic phases were then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated at reduced pressure. Purification by column chromatography on silica (hexane–acetone, 1 : 1) afforded a diastereomeric mixture (90 : 10 ratio) of (*S*)(2*S*,3*R*)-**11** and (*S*)(2*R*,3*S*)-**12** (3.30 g, 75.8% yield). Further purification by column chromatography on silica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–acetone, 10 : 1) was carried out to isolate the pure products.

Data of (*S*)(2*S*,3*R*)-**11**: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +866 (c 0.021, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.03 (d, J . 7.4 Hz, 2H), 7.94 (d, J . 8.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J . 7.2 Hz, 2H), 7.35 (t, J . 7.0 Hz, 1H), 7.27–7.19 (m, 3H), 7.08 (t, J . 7.4 Hz, 1H), 7.05–6.99 (m, 1H), 6.77 (d, J . 7.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.71–5.56 (m, 1H), 5.49 (d, J . 16.8 Hz, 1H), 5.21 (d, J . 12.3 Hz, 1H), 4.25 (d, J . 12.6

<sup>2</sup> H. Ueki, T. K. Ellis, C. H. Martin, S. B. Bolene, T. U. Boettiger, V. A. Soloshonok, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 7104–7107.

<sup>3</sup> The synthesis of (*R*)-**8** was carried out following the procedure described in ref. 19b starting from (*R*)-proline.

## 第 10 章 実験項

Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.41 (d, J . 12.7 Hz, 1H), 3.38–3.30 (m, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.54–2.40 (m, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.91 (dd, J . 18.4, 9.6 Hz, 2H), 1.50–1.40 (m, 1H), 0.38–0.24 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.0, 174.1, 165.9, 142.0, 135.1, 134.9, 133.4, 132.0, 131.3, 130.0, 129.4, 129.0, 128.9, 128.8, 128.5, 127.6, 127.4, 127.0, 126.2, 123.2, 122.0, 120.6, 118.2, 70.8, 62.9, 60.8, 56.9, 39.3, 30.6, 25.4, 23.5. HRMS calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{NiO}_3$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  550.1641, found 550.1640.

**Data of (S)(2R,3S)-12:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -669$  (c 0.034,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.35 (dd, J . 8.7, 0.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J . 6.7 Hz, 2H), 7.51–7.30 (m, 7H), 7.12 (ddd, J . 8.7, 6.8, 1.8 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.67 (dd, J . 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.59 (ddd, J . 8.3, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 5.83–5.63 (m, 1H), 5.32 (dd, J . 17.1, 1.6 Hz, 1H), 5.13 (dd, J . 10.3, 1.7 Hz, 1H), 4.50 (d, J . 12.9 Hz, 1H), 4.19–4.05 (m, 1H), 3.47 (dd, J . 9.4, 4.3 Hz, 1H), 3.18 (d, J . 12.9 Hz, 1H), 2.68–2.44 (m, 2H), 2.20–2.02 (m, 2H), 1.97–1.80 (m, 2H), 1.50–1.43 (m, 1H), 0.48 (dd, J . 9.9, 6.7 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  182.1, 175.4, 167.4, 143.2, 136.0, 135.1, 134.3, 134.0, 132.8, 132.0, 130.3, 129.5, 129.0, 127.8, 127.3, 123.3, 120.8, 118.1, 69.0, 61.7, 60.8, 59.0, 39.2, 30.8, 26.7, 23.8. HRMS calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{NiO}_3$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  550.1641, found 550.1652.

### Synthesis of Ni(II) complexes of the Schiff base of (R)-N-(benzylpropyl)-2-aminobenzophenone and 1-amino-2-vinylcyclopropanecarboxylic acid, (R)(2R,3S)-11 and (R)(2S,3R)-12

The above procedure was performed starting from a mixture of (R)(2R)-9 and (R)(2S)-10 (3.15 g, 5 mmol) to give a 90 : 10 mixture of (R)(2R,3S)-11 and (R)(2S,3R)-12 (2.57 g, 73.4% yield). NMR data of both compounds matched those obtained for their enantiomers. For (R)(2R,3S)-11:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -930$  (c 0.08,  $\text{CHCl}_3$ ). For (R)(2S,3R)-12:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +705$  (c 0.08,  $\text{CHCl}_3$ ).

### Synthesis of (1R,2S)-1-amino-2-vinylcyclopropanecarboxylic acid, (1R,2S)-6

Aqueous 1 N HCl (20 mL) was added to a suspension of (R)(2R,3S)-11 (1.0 g, 1.82 mmol) in MeOH (20 mL) and the reaction mixture was stirred for 1 h at 50 °C. After the reaction was completed, the mixture was concentrated at reduced pressure.  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) and EtOAc (50 mL) were added to the residue and then the phases were separated. The aqueous layer was washed with EtOAc (50 mL) and then concentrated at reduced pressure. The residue from the aqueous portion was dissolved in DI  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL), placed on a cation-exchange Dowex-50 resin column and eluted first with DI  $\text{H}_2\text{O}$ , until neutral pH, followed by 8%  $\text{NH}_4\text{OH}$  to elute the free amino acid. This solution was evaporated to afford the crude (1R,2S)-6 (186 mg, 80.5% yield). On the other hand, the organic layer was washed by  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL), 4%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (20 mL, 2 times) and aq. sat. NaCl (100 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated at reduced pressure to afford (R)-13 (0.65 g, 92.8% yield).

### Synthesis of dicyclohexylammonium (1R,2S)-N-(tert-butoxycarbonyl)-1-amino-2-vinyl- cyclopropanecarboxylate, (1R,2S)-14

Boc $_2\text{O}$  (2.46 g, 0.01126 mol) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.14 g, 0.1126 mol) were added to a solution of (1R,2S)-6 (0.894 g, 0.00704 mol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) and acetone (20 mL) and stirred for 20 h at room temperature. After the reaction was completed, the mixture was concentrated at reduced pressure to a volume under 100 mL. The solution was adjusted to pH 2–3 with solid citric acid and extracted with EtOAc (20 mL, 3 times). The organic layers were combined, washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) and

## 第 10 章 実験項

aq. sat. NaCl (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated at reduced pressure. The crude product (1.72 g, quant.) obtained as a yellow oil was dissolved in EtOAc (10 mL, 4 v/w). Dicyclohexylamine (1.28 g, 0.00704 mol) was slowly added to the mixture and stirred for 20 h at room temperature and then for 1 h at 0 °C. The resulting white crystals were filtered and washed with iced EtOAc (10 mL) to afford (1*R*,2*S*)-**14** (2.3 g, 80.0% yield). Mp: 178 °C (dec.). <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 5.88 (ddd, J . 17.3, 10.3, 9.8 Hz, 1H), 5.15 (dd, J . 17.3, 2.2 Hz, 1H), 4.92 (dd, J . 10.3, 2.2 Hz, 1H), 3.22–3.06 (m, 2H), 2.16–1.61 (m, 13H), 1.43 (s, 9H), 1.49–1.10 (m, 10H). <sup>13</sup>C NMR (50.3 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 177.5, 158.1, 138.4, 115.3, 80.0, 54.4, 44.0, 33.4, 30.7, 29.0, 26.3, 25.7, 23.1.

### Synthesis of methyl (1*R*,2*S*)-1-(*tert*-butoxycarbonylamino)-2-vinylcyclopropanecarboxylate, (1*R*,2*S*)-**15**

5% aq. AcOH (8 mL) was dropped to a suspension of (1*R*,2*S*)-**14** (800 mg, 1.958 mmol) in EtOAc (8 mL) kept under 3 °C and the mixture was stirred for 30 minutes. After the reaction was completed the organic solvent was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (25 mL, 3 times). The organic layers were combined, washed with H<sub>2</sub>O (25 mL, 2 times), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated at reduced pressure affording 472 mg, of product as a colorless oil. 400 mg of this material was dissolved in a mixture of methanol (4 mL) and toluene (20 mL), and TMSCHN<sub>2</sub> (2 M in Et<sub>2</sub>O, 1.144 mL, 2.288 mmol) was added. The mixture was stirred for 30 minutes at room temperature, and then it was quenched with 5% AcOH and concentrated at reduced pressure. The crude was purified by silica-gel column chromatography (hexane : EtOAc . 20 : 1) to give (1*R*,2*S*)-**15** as a colorless oil (360 mg, 84% yield). Its NMR data matched those previously described.<sup>16a</sup> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +39.4 (c 0.45, MeOH), lit. data: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +42.8 (c 1.00, MeOH).<sup>16a</sup> The optical purity of (1*R*,2*S*)-**15** was determined as 98.6% ee by HPLC on a ChiralCel OD-H column (5 mm, 250 \* 4.6 mm i.d.), eluent: 1.0% EtOH in hexane isocratic, flow rate: 0.75 mL min<sup>-1</sup>, temp.: 25 °C, detector: UV 200 nm (t = 16.64 min for (1*R*,2*S*)-**15**, t = 19.17 min for (1*S*,2*R*)-**15**).

## 第 8 章

**General information**

All reagents and solvents were used as received. Reactions were magnetically or mechanically stirred (overhead mechanical stirrer was used for the reaction of the starting material of 40 mmol scale or more) and monitored by thin layer chromatography on Merck silica gel 60-F<sub>254</sub> coated 0.25 mm plates, detected by UV and ninhydrin. Flash chromatography was performed with the indicated solvents on silica gel (particle size 0.064–0.210 mm). Yields reported are for isolated, spectroscopically pure compounds. HPLC was performed on a SHIMADZU LC-2010CHT chromatograph with a CLASS-VP™ analysis data system. <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR spectra were recorded on Varian GEMINI 200 spectrometer. Chemical shifts are given in ppm ( $\delta$ ), referenced to tetramethylsilane (TMS) for <sup>1</sup>H-NMR and the <sup>13</sup>C-resonances of CDCl<sub>3</sub> ( $\delta$  = 77.0 ppm) or DMSO-*d*<sub>6</sub> ( $\delta$  = 39.5 ppm) for <sup>13</sup>C-NMR as internal standards. The letters *s*, *d*, *t*, *q*, *m*, and br stand for singlet, doublet, triplet, quartet, multiplet, and broad, respectively. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded with an UPLC/QTOF MS system in the ESI mode. Optical rotations were recorded on a DIP-370 polarimeter (JASCO, Inc.). Melting points were recorded on a Mettler Toledo MP70 melting point system and are not corrected. All physicochemical data reported for the Ni(II) complexes are due to the single diastereomers after purification by chromatography or crystallization, unless otherwise stated.

**Synthesis of (*S*)-*N*-(2-benzoyl-4-chlorophenyl)-2-[3,5-dihydro-4*H*-dinaphth[2,1-*c*:1',2'-*e*]azepin-4-yl]acetamide, (*S*)-5**

To a solution of 2-amino-5-chlorobenzophenone (25.0 g, 107.9 mmol) in acetonitrile (500 mL) were added potassium carbonate (44.7 g, 323.7 mmol) and a solution of bromoacetyl bromide (28.3 g, 140.3 mmol) in acetonitrile (50 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 0.5 h.

The precipitate was filtered off and the filtrate was evaporated under reduced pressure. Water (75 mL) was added to the residue and the resulting suspension was extracted with ethyl acetate (2 × 200 mL). The combined organic phase was washed with water (150 mL), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and concentrated to the volume of ca. 150 mL. To the solution thus obtained was added hexane (50 mL) and the whole was stirred at rt for 16 h, then at 0 °C for 1 h. The precipitate formed was collected by filtration and dried at 30 °C in vacuo to give *N*-(2-benzoyl-4-chlorophenyl)-2-bromoacetamide (33.16 g, 87 %) as a colorless solid: <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.02 (2H, *s*, COCH<sub>2</sub>), 7.48–7.76 (7H, *m*, ArH), 8.55–8.60 (1H, *m*, ArH), 11.32 (1H, br *s*, NH). The amide thus obtained (21.7 g, 61.5 mmol) was dissolved in acetonitrile (1000 mL) to which were added potassium carbonate (17.0 g, 123.0 mmol) and (*S*)-3,5-dihydro-4*H*-dinaphth[2,1-*c*:1',2'-*e*]azepine (20.0 g, 67.7 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. The resulting suspension was filtered to remove the insoluble material and the filtrate was concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate = 4/1) to give (*S*)-5 (36.03 g, quant.) as a pale yellow crystal: mp 163.4–176.0 °C (ethyl acetate/methanol).  $[\alpha]_D^{25} = +306$  (*c* = 0.514, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.09 and 3.54 (1H each, ABq, *J* = 16.8 Hz, COCH<sub>2</sub>), 3.39 and 3.61 (2H each, ABq, *J* = 12.1 Hz, 2 × NCH<sub>2</sub>), 7.21–7.30 (2H, *m*, ArH), 7.42–7.65 (11H, *m*, ArH), 7.73–7.80 (2H, *m*, ArH), 7.92–7.98 (2H, *m*, ArH), 7.94 (2H, *d*, *J* = 8.2 Hz, ArH), 8.62 (2H, *d*, *J* = 8.6 Hz, ArH), 11.49 (1H, br *s*, NH). <sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  56.4 (CH<sub>2</sub>), 60.3 (CH<sub>2</sub>), 123.3 (ArCH), 125.6 (ArCH), 125.9 (ArCH), 126.8 (quaternary ArC), 127.5 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.8 (quaternary ArC), 127.9 (quaternary ArC), 128.3 (ArCH), 128.6 (ArCH), 128.7 (ArCH), 130.2 (ArCH), 131.4 (quaternary ArC), 131.6 (ArCH), 133.1 (ArCH), 133.3

## 第 10 章 実験項

(quaternary ArC), 135.0 (quaternary ArC), 137.4 (quaternary ArC), 137.6 (quaternary ArC), 170.2 (CO), 196.4 (CO). LRMS  $m/z$  found 567.2  $[M + H]^+$ . HRMS calcd for  $C_{37}H_{28}N_2O_2Cl$   $[M + H]^+$  567.1839, found 567.1843.

### Synthesis of Ni(II) complex (S)-4 [complex of the Schiff base of (S)-5 and glycine]

To a suspension of (S)-5 (200 mg, 0.35 mmol, 1 eq.) in methanol (30 mL, degassed by brief ultrasonication and argon-substitution for 40 min prior to use) were added nickel(II) acetate tetrahydrate (176 mg, 0.71 mmol, 2 eq.), glycine (132 mg, 1.76 mmol, 5 eq.) and potassium carbonate (439 mg, 3.17 mmol, 9 eq.) and the resulting suspension was refluxed for 1 h under argon atmosphere. After cooling, the mixture was diluted with water (20 mL),  $CH_2Cl_2$  (20 mL) and 1 N HCl (5 mL) and the whole was stirred for 30 min, then separated the organic phase and the aqueous phase was extracted with dichloromethane ( $2 \times 10$  mL). The combined organic phase was washed with brine ( $3 \times 12$  mL), dried ( $Na_2SO_4$ ), and concentrated in vacuo to give the crude product (259 mg). The solid thus obtained was recrystallized from dichloromethane/ethyl acetate (1/1) and dried at 50 °C to afford (S)-4 (220 mg, 92 %) as a red crystal: mp 275.2 °C (dec.) ( $CH_2Cl_2$ /ethyl acetate).  $[\alpha]_D^{25} = -567$  ( $c = 0.105$ ,  $CHCl_3$ ).  $^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  2.74 [1H, *d*,  $J = 12.1$  Hz, one of azepine C( $\alpha$ ) $H_2N$ ], 3.39 [1H, *d*,  $J = 15.6$  Hz, one of acetanilide  $NCOCH_2$ ], 3.65 (2H, *s*,  $CH_2$  of Gly part), 3.75 [1H, *d*,  $J = 13.9$  Hz, one of azepine C( $\alpha'$ ) $H_2N$ ], 4.059 [1H, *d*,  $J = 13.9$  Hz, one of azepine C( $\alpha'$ ) $H_2N$ ], 4.062 [1H, *d*,  $J = 15.6$  Hz, one of acetanilide  $NCOCH_2$ ], 4.79 [1H, *d*,  $J = 12.1$  Hz, one of azepine C( $\alpha$ ) $H_2N$ ], 6.83 (1H, *d*,  $J = 2.6$  Hz, ArH), 6.92–7.02 (1H, *m*, ArH), 7.03–7.13 (1H, *m*, ArH), 7.19–7.58 (11H, *m*, ArH), 7.92–8.02 (3H, *m*, ArH), 8.11 (1H, *d*,  $J = 8.4$  Hz, ArH), 8.51 (1H, *d*,  $J = 9.2$  Hz, ArH), 8.58 (1H, *d*,  $J = 8.2$  Hz, ArH).  $^{13}C$ -NMR (50.3 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  58.6 ( $CH_2$ ), 61.3 ( $2 \times CH_2$ ), 64.6 ( $CH_2$ ), 125.6 (ArCH), 125.7 (ArCH), 125.9 (ArCH), 126.1 (ArCH), 126.26 (quaternary ArC), 126.37 (ArCH), 126.44 (ArCH), 126.8 (quaternary ArC), 127.4 (ArCH), 127.6 (ArCH), 128.0 (quaternary ArC), 128.4 (ArCH), 128.5 (ArCH), 128.8 (ArCH), 128.95 (ArCH), 129.02 (ArCH), 129.8 (ArCH), 130.0 (ArCH), 130.1 (ArCH), 131.3 (quaternary ArC), 132.2 (ArCH), 132.5 (ArCH), 133.7 (quaternary ArC), 133.9 (quaternary ArC), 135.6 (quaternary ArC), 135.7 (quaternary ArC), 140.9 (quaternary ArC), 171.4, 174.9, 176.8 (CN and  $2 \times CO$ ). LRMS  $m/z$  found 680.1  $[M + H]^+$ . HRMS calcd for  $C_{39}H_{29}ClN_3NiO_3$   $[M + H]^+$  680.1251, found 680.1260.

### Large-scale synthesis of (S)-4

To a suspension of (S)-5 (20.0 g, 35.27 mmol, 1 eq.) in methanol (1000 mL, degassed by brief ultrasonication and argon-substitution for 40 min prior to use) were added nickel(II) acetate tetrahydrate (52.7 g, 211.81 mmol, 6 eq.), glycine (15.9 g, 211.8 mmol, 6 eq.) and potassium carbonate (97.5 g, 705.4 mmol, 20 eq.) and the resulting suspension was refluxed for 0.5 h under argon atmosphere [complete consumption of (S)-5 was checked by TLC ( $CH_2Cl_2$ /acetone = 9/1)]. After cooling,  $CH_2Cl_2$  (100 mL) and water (1000 mL) were added to the reaction mixture and the whole was stirred for 10 min. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with  $CH_2Cl_2$  twice (1000 mL, then 500 mL). The combined organic phase was washed with aqueous 5 % acetic acid (800 mL) and water ( $2 \times 800$  mL), dried ( $Na_2SO_4$ , 250 g) for 1 h, and concentrated to give the product, which was dried in vacuo at 50 °C for 16 h to afford (S)-4 (23.7 g, 98.7 %) as a red crystal.

### Alkylation of (S)-4 with *trans*-1,4-dibromo-2-butene (6)

To a solution of (S)-4 (50 mg, 0.073 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (2 mL) were added successively *trans*-1,4-dibromo-2-butene (6)

(157 mg, 0.734 mmol), tetrabutylammonium iodide (7 mg, 0.018 mmol), and 30 % aqueous NaOH solution (2 mL, 15.0 mmol) and the reaction mixture was stirred for 30 min at rt. After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 3 mL) and the combined organic phase was washed with water (2 × 10 mL) and brine (10 mL), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and concentrated to give Ni(II) complex (89 mg, 90.1 % determined by HPLC analysis, a red oil containing *trans*-1,4-dibromo-2-butene) as a mixture of (*S*)(2*R*)- and (*S*)(2*S*)-**7**, whose diastereomeric ratio was determined to be 70.8:29.2 (41.6 % de) by HPLC analysis under the following conditions: Inertsil™ ODS-3 column (particle size 3 μm, 150 × 4.6 mm i.d.); solvent system of 10 mM aqueous ammonium formate containing 0.1 % formic acid (eluent A) and acetonitrile (eluent B) from A:B = 40:60 to 0:100 (0–50 min) and 0:100 (50 min to 70 min), flow rate of 1.0 mL/min, 30 °C, and wavelength of 254 nm, in which the (*S*)(2*R*)-**7** was eluted at a retention time (*t<sub>R</sub>*) of 27.8 min while the (*S*)(2*S*)-**7** at 29.1 min. mp 294.3 °C (dec.) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetone). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -831 (*c* = 0.068, CHCl<sub>3</sub>). LRMS (ESI, positive mode) *m/z* calcd for C<sub>43</sub>H<sub>34</sub>BrClN<sub>3</sub>NiO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 812.08, found 812.1. HRMS calcd for C<sub>43</sub>H<sub>34</sub>BrClN<sub>3</sub>NiO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 812.0826, found 812.0837.

#### Isolation of two diastereomeric Ni(II) complexes, (*S*)(2*R*)-**7** and (*S*)(2*S*)-**7**

The two diastereomeric mixture of (*S*)(2*R*)-**7** and (*S*)(2*S*)-**7** thus obtained (700 mg, 0.86 mmol) was separated by recycling preparative TLC on silica gel (EMD Millipore PLC Silica Gel 60 F<sub>254</sub>, 1 mm: 20 × 20 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetone = 20/1 as an eluent). The upper band (*R<sub>f</sub>* 0.63, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetone = 20/1) gave the major (*S*)(2*R*)-**7** (140 mg, 20 %) as a red crystal. mp 203.0 °C (dec.) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetone). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -1476 (*c* = 0.060, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.15–2.32 (1H, *m*, one of  $\beta$ -CH<sub>2</sub> of bromobutenyl-Gly part), 2.35–2.54 (1H, *m*, one of  $\beta$ -CH<sub>2</sub> of bromobutenyl-Gly part), 2.54 [1H, *d*, *J* = 12.1 Hz, one of azepine C( $\alpha$ )H<sub>2</sub>N], 2.97 (1H, *d*, *J* = 15.6 Hz, one of acetanilide NCOCH<sub>2</sub>), 3.71 and 3.82 [1H each, ABq, *J* = 13.8 Hz, azepine C( $\alpha'$ )H<sub>2</sub>N], 3.96 (1H, HX of ABX type, *J*<sub>AX</sub> = 5.9 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 3.7 Hz,  $\alpha$ -H of bromobutenyl-Gly part), 4.22 (2H, dd, *J* = 6.9, 0.7 Hz, BrCH<sub>2</sub>), 4.69 (1H, *d*, *J* = 15.6 Hz, one of acetanilide NCOCH<sub>2</sub>), 4.79 [1H, *d*, *J* = 12.1 Hz, one of azepine C( $\alpha$ )H<sub>2</sub>N], 5.90 (1H, dt, *J* = 15.0, 6.9 Hz), 6.54 (1H, *d*, *J* = 2.4 Hz, ArH), 6.68 (1H, br dt, *J* = 15.0, 7.5 Hz), 6.86–6.96 (2H, *m*, ArH), 7.15–7.59 (11H, *m*, ArH), 7.92–8.02 (3H, *m*, ArH), 8.17 (1H, *d*, *J* = 8.2 Hz, ArH), 8.46 (1H, *d*, *J* = 9.0 Hz, ArH), 8.96 (1H, *d*, *J* = 8.4 Hz, ArH). <sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  32.6 (CH<sub>2</sub>), 36.3 (CH<sub>2</sub>), 58.6 (CH<sub>2</sub>), 61.8 (CH<sub>2</sub>), 66.4 (CH<sub>2</sub>), 70.4 ( $\alpha$ -CH), 125.1 (CH), 126.1 (quaternary ArC), 126.4 (ArCH), 126.5 (ArCH), 126.8 (ArCH), 127.3 (quaternary ArC), 127.4 (ArCH), 127.9 (ArCH), 128.2 (quaternary ArC), 128.4 (ArCH), 128.7 (ArCH), 128.8 (quaternary ArC), 129.0 (ArCH), 129.1 (ArCH), 129.2 (ArCH), 129.3 (ArCH), 130.3 (ArCH), 130.9 (ArCH), 131.0 (quaternary ArC), 131.2 (quaternary ArC), 131.5 (quaternary ArC), 132.4 (ArCH), 132.8 (ArCH), 133.7 (quaternary ArC), 134.0 (quaternary ArC), 135.4 (quaternary ArC), 136.1 (quaternary ArC), 141.3 (quaternary ArC), 170.3, 174.6, 177.5 (CN and 2 × CO). HRMS calcd for C<sub>43</sub>H<sub>33</sub>BrClN<sub>3</sub>NaNiO<sub>3</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 836.0801, found 836.0779. The lower band (*R<sub>f</sub>* 0.50, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetone = 20/1) gave the minor (*S*)(2*S*)-**7** (40 mg, 6 %) as a red crystal. mp 189.5 °C (dec.) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetone). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 2026 (*c* = 0.052, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.30–2.46 (1H, *m*, one of  $\beta$ -CH<sub>2</sub> of bromobutenyl-Gly part), 2.47–2.62 (1H, *m*, one of  $\beta$ -CH<sub>2</sub> of bromobutenyl-Gly part), 2.71 [1H, *d*, *J* = 12.1 Hz, one of azepine C( $\alpha$ )H<sub>2</sub>N], 3.28 (1H, *d*, *J* = 15.9 Hz, one of acetanilide NCOCH<sub>2</sub>), 3.93 (1H, HX of ABX type, *J*<sub>AX</sub> = 6.6 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 3.7 Hz,  $\alpha$ -H of bromobutenyl-Gly part), 4.00 [1H, *d*, *J* = 13.6 Hz, one of azepine C( $\alpha'$ )H<sub>2</sub>N], 4.17 (1H, dd, *J* = 15.9, 0.9 Hz, one of acetanilide NCOCH<sub>2</sub>), 4.20 (2H, dd, *J* = 7.1, 0.7 Hz, BrCH<sub>2</sub>), 4.42 [1H, *d*, *J* = 12.1 Hz, one of azepine C( $\alpha$ )H<sub>2</sub>N], 4.45 [1H, br *d*, *J* = 13.6 Hz, one of azepine C( $\alpha'$ )H<sub>2</sub>N], 5.97 (1H, dt, *J* = 15.0, 7.1 Hz), 6.68 (1H, *d*, *J* = 2.6 Hz, ArH), 6.75 (1H, br dt, *J* = 15.0, 7.5 Hz), 6.92–

7.00 (1H, *m*, ArH), 7.08–7.57 (12H, *m*, ArH), 7.90–8.10 (5H, *m*, ArH), 8.71 (1H, *d*,  $J = 9.2$  Hz, ArH).  $^{13}\text{C}$ -NMR (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 36.7 ( $\text{CH}_2$ ), 58.1 ( $\text{CH}_2$ ), 59.9 ( $\text{CH}_2$ ), 62.1 ( $\text{CH}_2$ ), 69.5 ( $\alpha$ -CH), 124.8 (ArCH), 125.7 (ArCH), 126.0 (quaternary ArC), 126.1 (ArCH), 126.4 (ArCH), 126.6 (ArCH), 126.7 (ArCH), 127.2 (ArCH), 127.4 (ArCH), 127.8 (ArCH), 127.9 (quaternary ArC), 128.0 (ArCH), 128.3 (ArCH), 128.4 (ArCH), 128.8 (ArCH), 129.0 (ArCH), 129.2 (ArCH), 129.5 (ArCH), 130.3 (ArCH), 131.0 (quaternary ArC), 131.06 (ArCH), 131.14 (ArCH), 131.4 (quaternary ArC), 132.5 (ArCH), 132.8 (ArCH), 133.0 (quaternary ArC), 133.7 (quaternary ArC), 134.8 (quaternary ArC), 135.8 (quaternary ArC), 141.2 (quaternary ArC), 170.6, 174.3, 178.2 (CN and  $2 \times \text{CO}$ ). HRMS calcd for  $\text{C}_{43}\text{H}_{33}\text{BrClN}_3\text{NaNiO}_3$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  836.0801, found 836.0815.

#### Alkylation of (*S*)-4 in large scale

To a solution of (*S*)-4 (33.0 g, 49.0 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1320 mL) were added successively *trans*-1,4- dibromo-2-butene (**6**) (103.7 g, 485 mmol), tetrabutylammonium iodide (4.50 g, 12.0 mmol), and 30 % aqueous NaOH solution (1320 mL, 9.90 mol) and the reaction mixture was stirred for 30 min at rt. After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 800$  mL) and the combined organic phase was washed with water ( $2 \times 900$  mL), dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 350 g), and concentrated to give the crude product (162.9 g) as a dark orange solid. Purification of the crude product by chromatography on silica gel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetone} = 10/1$ ) afforded the Ni(II) complexes (34.2 g, 86.7 %, a red crystal) as a mixture of (*S*)(2*R*)- and (*S*)(2*S*)-7, whose diastereomeric ratio was determined to be 70.2:29.8 (40.4 % de) as described above.

#### Synthesis of (*S*)(2*R*,3*S*)-8 by cyclization of a mixture of (*S*)(2*R*)-7 and (*S*)(2*S*)-7

To a solution of a diastereomeric mixture of the Ni(II) complexes (1.00 g, 1.23 mmol, 40.8 % de) in THF (20 mL, degassed by brief ultrasonication for 5 min) was added dropwise a 2 M sodium *tert*-butoxide solution in THF (0.922 mL, 1.84 mmol) at 0 °C and the whole was stirred at the same temperature. The reaction was quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 mL). Water (20 mL) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) were added to the reaction mixture, and then the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL and 10 mL) and the combined organic phase was dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (10 g) and concentrated. The crude solid (913 mg, 94.8 % de, vide infra) was suspended in ethyl acetate (5 mL) for 3.5 h and the resulting slurry was filtered and washed with cold ethyl acetate (2 mL) to give (*S*)(2*R*,3*S*)-8 (678 mg, 75.3 %) as a virtually single stereoisomer (99.6 % de), whose diastereomeric purity was determined by HPLC analysis under the same conditions described for those of a mixture of (*S*)(2*R*)- and (*S*)(2*S*)-7, in which (*S*)(2*R*,3*S*)-8 was eluted at a retention time ( $t_R$ ) of 27.8 min while another diastereomer at 29.5 min in a ratio of 99.8:0.2. mp 259.2 °C (dec.) (ethyl acetate).  $[\alpha]_D^{25} = -1460$  ( $c = 0.054$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.33 (1H, dd,  $J = 9.8, 7.1$  Hz, one of  $\text{CH}_2$  of cyclopropane), 1.48 (1H, dd,  $J = 9.3, 7.1$  Hz, one of  $\text{CH}_2$  of cyclopropane), 1.91–2.07 (1H, *m*, CH of cyclopropane), 2.67 [1H, *d*,  $J = 12.1$  Hz, one of azepine C( $\alpha$ ) $\text{H}_2\text{N}$ ], 3.03 (1H, *d*,  $J = 15.6$  Hz, one of acetanilide  $\text{NCOCH}_2$ ), 3.58 and 3.65 [1H each, ABq,  $J = 14.0$  Hz, azepine C( $\alpha'$ ) $\text{H}_2\text{N}$ ], 4.60 (1H, *d*,  $J = 15.6$  Hz, one of acetanilide  $\text{NCOCH}_2$ ), 4.69 [1H, *d*,  $J = 12.1$  Hz, one of azepine C( $\alpha$ ) $\text{H}_2\text{N}$ ], 5.27–5.34 (1H, *m*, vinylic CH), 5.59–5.67 (2H, *m*, vinylic  $\text{CH}_2$ ), 6.66 (1H, *d*,  $J = 2.4$  Hz, ArH), 6.81–6.89 (1H, *m*, ArH), 7.12–7.19 (1H, *m*, ArH), 7.20–7.61 (11H, *m*, ArH), 7.93–8.02 (3H, *m*, ArH), 8.16 (1H, *d*,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 8.41 (1H, *d*,  $J = 9.2$  Hz, ArH), 8.81 (1H, *d*,  $J = 8.4$  Hz, ArH).  $^{13}\text{C}$ -NMR (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 40.1 (CH), 58.8 ( $\text{CH}_2$ ), 61.5 ( $\text{CH}_2$ ), 66.6 ( $\text{CH}_2$ ), the signal due to one quaternary  $\alpha$ -carbon of the amino acid part overlapping with that of



CDCl<sub>3</sub>, 118.4 (vinylic CH<sub>2</sub>), 124.5 (ArCH), 126.1 (quaternary ArC), 126.3 (quaternary ArC), 126.4 (ArCH), 127.1 (ArCH), 127.3 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.8 (ArCH), 128.4 (ArCH), 128.6 (ArCH), 128.7 (ArCH), 129.1 (ArCH), 129.4 (ArCH), 129.5 (ArCH), 130.6 (ArCH), 131.0 (quaternary ArC), 131.2 (quaternary ArC), 131.5 (quaternary ArC), 132.6 (ArCH), 132.8 (ArCH), 133.7 (quaternary ArC), 134.0 (quaternary ArC), 134.6 (ArCH), 135.5 (quaternary ArC), 136.0 (quaternary ArC), 140.9 (quaternary ArC), 165.2, 173.2, 174.3 (CN and 2 × CO). LRMS (ESI, positive mode) *m/z* found 732.4 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS calcd for C<sub>43</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>3</sub>NiO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 732.1564, found 732.1572.

#### Synthesis of (*S*)(2*R*,3*S*)-**8** in large scale

To a solution of a diastereomeric mixture of the Ni(II) complexes (53.0 g, 65.1 mmol, 40.8 % de) in THF (1060 mL, degassed by brief ultrasonication for 5 min) was added dropwise a 2 M sodium *tert*-butoxide solution in THF (48.8 mL, 97.6 mmol) at 0 °C and the whole was stirred at the same temperature. Water (500 mL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 mL) were added to the reaction mixture and the whole was stirred for 30 min, then the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 500 mL) and the combined organic phase was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (270 g) and concentrated. The crude solid (51.5 g, 94.2 % de) was suspended in ethyl acetate (250 mL) for 2 h and the resulting slurry was filtered and washed with cold ethyl acetate (100 mL) to give (*S*)(2*R*,3*S*)-**8** (43.0 g, 90.0 %) as a virtually single stereoisomer (99.5 % de).

#### Synthesis of (*1R,2S*)-**11**, method A: direct Boc-protection of intermediate (*1R,2S*)-vinyl-ACCA without isolation

To a suspension of (*S*)(2*R*,3*S*)-**8** (200 mg, 0.27 mmol) in methanol (6 mL) was added 1 N HCl (1.36 mL, 1.36 mmol) and the whole was heated at 50 °C for 1 h. Upon disappearance of the starting complex, methanol evaporated in vacuo and water (2 mL) and ethyl acetate (3 mL) were added to the residue, then the whole was stirred for 1 h. The aqueous phase was separated, washed with ethyl acetate (2 × 3 mL), and concentrated to dryness. The residue was dissolved in water (1.4 mL) and acetone (0.7 mL) to which was added ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) disodium salt dihydrate (102 mg, 0.27 mmol) and the whole was basified to pH 13–14 with 30 % aqueous NaOH (0.18 mL, 1.36 mmol). To this solution was added a solution of di-*tert*-butyl dicarbonate (66 mg, 0.30 mmol) in THF (0.7 mL) and stirred at rt for 16 h. Further 30 % aqueous NaOH (0.04 mL, 0.27 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (24 mg, 0.11 mmol) were added to the reaction mixture, which was stirred at rt for additional 6 h. After evaporation of the organic solvents, the aqueous residue was acidified with citric acid to pH 3–4, extracted with ethyl acetate (5 mL) and separated the organic phase. The aqueous phase was further extracted with ethyl acetate (2 × 3 mL) and the combined organic phase was washed with brine (5 mL), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and concentrated to give the crude (*1R,2S*)-**12** (65 mg, quant.) as a pale yellow oil, whose optical purity was determined to be 99.6 % ee by HPLC analysis under the following conditions: CHIRALPAK AD-H column (particle size 5 μm, 250 × 4.6 mm i.d.); solvent system of 2-propanol and hexane (20:80) in 30 min, flow rate of 0.8 mL/min, 30 °C, and wavelength of 220 nm, in which the desired product was eluted at a retention time (*t<sub>R</sub>*) of 11.9 min while its enantiomer at 6.2 min in a ratio of 99.8:0.2. A portion of crude (*1R,2S*)-**12** (59 mg, 0.28 mmol) was dissolved in ethyl acetate (0.26 mL) was then treated with DCHA (52 mg, 0.28 mmol) at rt for 20 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C and stirred for 1 h at the same temperature, resulting in the precipitate of DCHA salt which was collected by filtration, washed with ethyl acetate (0.26 mL), and dried in vacuo at rt to afford (*1R,2S*)-**11** (68 mg, 61 %) as a white crystal (for characterization, vide infra), whose enantiomeric purity was determined to be 99.8 % ee by HPLC analysis under the same conditions described

above for the crude product. On the other hand, the combined organic phase was washed successively with water ( $2 \times 3$  mL), 4 % ammonium hydroxide (5 mL), and brine (5 mL), dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), and concentrated to afford the recovered (*S*)-**5** (144 mg, 93 %).

#### Synthesis of (*1R,2S*)-**11**, method B: via isolation of (*1R,2S*)-vinyl-ACCA using ion-exchange resin

To a suspension of (*S*)(*2R,3S*)-**8** (32.0 g, 43.7 mmol) in methanol (960 mL) was added 1 N HCl (218.5 mL, 219 mmol) and the whole was heated at 50 °C for 1 h. Upon disappearance of the starting complex, methanol evaporated in vacuo and water (300 mL) and ethyl acetate (300 mL) were added to the residue, then the whole was stirred for 1 h. The aqueous phase was separated, washed with ethyl acetate (200 mL), and concentrated to dryness. The residual solid was dissolved in a mixture of water (200 mL), 6 N HCl (7 mL) and methanol (50 mL) and loaded onto a cation-exchange resin column using DIAION SK1B (Mitsubishi Chemical Co., 200 mL). The column was first washed with de-ionized water until neutral and eluted with 2 % ammonium hydroxide (800 mL) followed by 4 % ammonium hydroxide (1400 mL) to elute the desired amino acid. The aqueous solution obtained was evaporated to afford (*1R,2S*)-vinyl-ACCA<sup>44</sup> (4.47 g, 81 %). <sup>1</sup>H-NMR [200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$  (20:1)]:  $\delta$  1.38 (1H, dd,  $J = 10.3, 5.9$  Hz), 1.59 (1H, dd,  $J = 7.5, 5.9$  Hz), 1.96–2.11 (1H, *m*), 5.05 (1H, dd,  $J = 10.4, 1.7$  Hz), 5.24 (1H, dd,  $J = 17.3, 1.7$  Hz), 5.96 (1H, ddd,  $J = 17.3, 10.4, 9.2$  Hz). On the other hand, (*S*)-**5** (23.0 g, 93 %) was recovered according to the same procedure described above.

(*1R,2S*)-Vinyl-ACCA (4.47 g, 35.2 mmol) thus obtained was dissolved in water (100 mL) and acetone (100 mL) to which were added di-*tert*-butyl dicarbonate (8.40 g, 38.5 mmol) and triethylamine (3.90 g, 38.5 mmol) at rt and the whole was stirred for 15 h. Another portion of di-*tert*-butyl dicarbonate (3.80 g, 17.5 mmol) and triethylamine (1.80 g, 17.6 mmol) was added to the reaction mixture which was stirred for 5 h. The reaction mixture was concentrated to 100 mL or less, acidified with citric acid to pH 2, and extracted with ethyl acetate ( $3 \times 100$  mL). The combined organic phase was washed with water (100 mL) and brine (100 mL), dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), and concentrated to give the crude (*1R,2S*)-**12** (8.60 g, quant.) as a pale yellow oil, a solution of which in ethyl acetate (34 mL) was then treated with DCHA (6.40 g, 35.2 mmol) at rt for 20 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C and stirred for 1 h at the same temperature, resulting in the precipitate of DCHA salt which was collected by filtration, washed with ethyl acetate (34 mL), and dried in vacuo at rt to afford (*1R,2S*)-**11** (11.5 g, 80 % for two steps) as a white crystal. mp 178 °C (dec.) (ethyl acetate).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -11$  ( $c = 0.076$ , MeOH). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.10–1.49 (10H, *m*), 1.43 (9H, *s*,  $\text{Me}_3\text{C}$ ), 1.61–2.16 (13H, *m*), 3.06–3.22 (2H, *m*,  $2 \times \text{CHN}$ ), 4.92 (1H, dd,  $J = 10.3, 2.2$  Hz), 5.15 (1H, dd,  $J = 17.3, 2.2$  Hz), 5.88 (1H, ddd,  $J = 17.3, 10.3, 9.8$  Hz). <sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  23.1 (3- $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$  of DCHA), 26.3 ( $\text{CH}_2$  of DCHA), 29.0 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$  of DCHA), 33.4 (2- $\text{CH}$ ), 44.0 (1- $\text{C}$ , quaternary), 54.4 ( $\text{CH}$  of DCHA), 80.0 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ), 115.3 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 138.4 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 158.1 (CON), 177.5 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ). HRMS calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ]<sup>+</sup> 250.1050, found 250.1055.

#### Synthesis of (*1R,2S*)-**12**

To a suspension of (*1R,2S*)-**11** (500 mg, 1.22 mmol) in ethyl acetate (5 mL) was added aqueous 5 % acetic acid (5 mL) at 0 °C and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. The organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate ( $2 \times 5$  mL) and the combined organic phase was washed with water ( $2 \times 5$  mL), dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), and concentrated to give (*1R,2S*)-**12** (277 mg, 99.5 %) as a pale yellow oil. The <sup>1</sup>H-NMR data were identical with those of an authentic sample [(*1S,2R*)-isomer, corresponding to the enantiomer of the obtained product (*1R,2S*)-**12**]

purchased from Sigma-Aldrich (Product No. CDS019348-100MG). The enantiomeric purity was determined to be 99.6 % ee by HPLC analysis under the following conditions: CHIRALPAK AD-H column (particle size 5  $\mu\text{m}$ , 250  $\times$  4.6 mm i.d.); solvent system of 2-propanol and hexane (20:80) in 30 min, flow rate of 0.8 mL/min, 30  $^{\circ}\text{C}$ , and wavelength of 220 nm, in which the desired product was eluted at a retention time ( $t_{\text{R}}$ ) of 11.5 min while its enantiomer at 6.1 min in a ratio of 99.8:0.2, respectively.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +21.6$  ( $c = 1.00$ , methanol).  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 75:25 ratio of rotamers):  $\delta$  1.24 (1H, dd,  $J = 9.3, 4.9$  Hz, one of 3- $\text{H}_2$ ), 1.37 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{C}$ ), 1.44–1.58 (1H, m, one of 3- $\text{H}_2$ ), 2.05 (1H, dt,  $J = 10.3, 9.3$  Hz, 2-H), 5.04 (1H, dd,  $J = 10.3, 2.2$  Hz), 5.22 (1H, dd,  $J = 17.0, 2.2$  Hz), 5.68 (1H, dt,  $J = 17.0, 10.3$  Hz), 7.22 (0.25H, br s), 7.57 (0.75H, br s), 12.47 (1H, br s).  $^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 75:25 ratio of rotamers):  $\delta$  22.5 (3- $\text{CH}_2$  for major rotamer), 22.9 (3- $\text{CH}_2$  for minor rotamer), 28.2 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ), 32.5 (2- $\text{CH}$  for major rotamer), 33.8 (2- $\text{CH}$  for minor rotamer), 40.6 (1-C, quaternary), 78.0 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ), 116.8 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 135.0 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 155.5 (CON), 172.5 ( $\text{CO}_2\text{H}$  for major rotamer), 172.7 ( $\text{CO}_2\text{H}$  for minor rotamer).

### Synthesis of (1*R*,2*S*)-**13**

To a solution of (1*R*,2*S*)-**12** (258 mg, 1.14 mmol) in methanol (2.9 mL) and toluene (11.6 mL) was added a 0.6 M solution of trimethylsilyldiazomethane in hexane (2.77 mL, 1.66 mmol) at rt and the mixture was stirred for 30 min. After work up with acetic acid, the whole was concentrated to give the crude product, which was chromatographed on silica gel (hexane/ethyl acetate = 10/1) affording methyl (1*R*,2*S*)-**13** (253 mg, 92 %) as a colorless oil, whose NMR data matched those previously reported<sup>45</sup> and absolute stereochemistry and optical purity was determined to be 99.2 % ee by HPLC analysis under the following conditions: CHIRALCEL OJ-H column (particle size 5  $\mu\text{m}$ , 250  $\times$  4.6 mm i.d.); solvent system of 1 % ethanol in hexane in 30 min, flow rate of 0.75 mL/min, 25  $^{\circ}\text{C}$ , and wavelength of 200 nm, in which the (1*R*,2*S*)-isomer was eluted at a retention time ( $t_{\text{R}}$ ) of 16.4 min while the (1*S*,2*R*)-isomer at 18.3 min in a ratio of 99.6:0.4, respectively. An authentic sample of (1*R*,2*S*)-**13** was purchased from Sigma-Aldrich (Product No. ANV00168-1G), whereas an authentic sample of the (1*S*,2*R*)-isomer was prepared by esterification of the corresponding carboxylic acid purchased from Sigma-Aldrich (Product No. CDS019348-100MG) using the same procedure ( $\text{TMSCHN}_2$ ).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +43.9$  ( $c = 1.02$ , methanol) [lit. (Beaulieu et al.<sup>45</sup>)  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +42.8$  ( $c = 1.00$ , methanol)].  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 81:19 ratio of rotamers):  $\delta$  1.30 (1H, dd,  $J = 9.5, 5.0$  Hz, one of 3- $\text{H}_2$ ), 1.35 (0.19  $\times$  9H, s,  $\text{Me}_3\text{C}$  for minor rotamer), 1.37 (0.81  $\times$  9H, s,  $\text{Me}_3\text{C}$  for major rotamer), 1.57 (1H, dd,  $J = 7.6, 5.0$  Hz, one of 3- $\text{H}_2$ ), 2.11 (1H, td,  $J = 9.5, 7.6$  Hz, 2-H), 3.60 (0.81  $\times$  3H, s, OMe for major rotamer), 3.62 (0.19  $\times$  3H, s, OMe for minor rotamer), 5.07 (1H, dd,  $J = 10.2, 2.0$  Hz), 5.23 (1H, dd,  $J = 17.2, 2.0$  Hz), 5.62 (1H, ddd,  $J = 17.2, 10.2, 9.5$  Hz), 7.34 (0.19H, br s, NH for minor rotamer), 7.68 (0.81H, br s, NH for major rotamer).  $^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 81:19 ratio of rotamers):  $\delta$  22.7 (3- $\text{CH}_2$  for major rotamer), 23.1 (3- $\text{CH}_2$  for minor rotamer), 28.1 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ), 32.7 (2- $\text{CH}$  for major rotamer), 33.9 (2- $\text{CH}$  for minor rotamer), 40.2 (1-C, quaternary), 51.9 (OMe), 78.2 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ), 117.3 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$  for minor rotamer), 117.4 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$  for major rotamer), 134.3 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 155.2 (CON for minor rotamer), 155.5 (CON for major rotamer), 171.1 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ).

投稿論文リスト

本学位論文に含まれる投稿論文

1. Design and synthesis of (*S*)- and (*R*)- $\alpha$ -(phenyl)ethylamine-derived NH-type ligands and their application for the chemical resolution of  $\alpha$ -amino acids  
**Ryosuke Takeda**, Akie Kawamura, Aki Kawashima, Hiroki Moriwaki, Tatsunori Sato, José Luis Aceña, Vadim A. Soloshonok  
*Org. Biomol. Chem.* 12, 6239–6249, (2014) DOI: 10.1039/c4ob00669k
2. Second-order asymmetric transformation and its application for the practical synthesis of  $\alpha$ -amino acids  
**Ryosuke Takeda**, Akie Kawamura, Aki Kawashima, Tatsunori Sato, Hiroki Moriwaki, Kunisuke Izawa, Hidenori Abe, Vadim A. Soloshonok  
*Org. Biomol. Chem.* 16, 4968–4972, (2018) DOI: 10.1039/c8ob00963e
3. Tandem alkylation–second-order asymmetric transformation protocol for the preparation of phenylalanine-type tailor-made  $\alpha$ -amino acids  
**Ryosuke Takeda**, Aki Kawashima, Junya Yamamoto, Tatsunori Sato, Hiroki Moriwaki, Kunisuke Izawa, Hidenori Abe, Vadim A. Soloshonok  
*ACS Omega*, 3, 9729–9737, (2018) DOI: 10.1021/acsomega.8b01424
4. Optical resolution of rimantadine  
 Jianlin Han, **Ryosuke Takeda**, Tatsunori Sato, Hiroki Moriwaki, Hidenori Abe, Kunisuke Izawa, Vadim A. Soloshonok  
*Molecules*, 24, 1828, (2019) DOI: 10.3390/molecules24091828
5. Synthesis of bis- $\alpha,\alpha'$ -amino acids through diastereoselective bis-alkylations of chiral Ni(II)-complexes of glycine  
 Jiang Wang, Hong Liu, José Luis Aceña, Daniel Houck, **Ryosuke Takeda**, Hiroki Moriwaki, Tatsunori Sato, Vadim A. Soloshonok  
*Org. Biomol. Chem.* 11, 4508–4515, (2013) DOI: 10.1039/c3ob40594j
6. Asymmetric synthesis of (1*R*,2*S*)-1-amino-2-vinylcyclopropanecarboxylic acid by sequential  $S_N2-S_N2'$  dialkylation of (*R*)-*N*-(benzyl)proline-derived glycine Schiff base Ni(II) complex  
 Aki Kawashima, Chen Xie, Haibo Mei, **Ryosuke Takeda**, Akie Kawamura, Tatsunori Sato, Hiroki Moriwaki, Kunisuke Izawa, Jianlin Han, José Luis Aceña, Vadim A. Soloshonok  
*RSC Adv.* 5, 1051–1058, (2015) DOI: 10.1039/c4ra12658k
7. Advanced asymmetric synthesis of (1*R*,2*S*)-1-amino-2-vinylcyclopropanecarboxylic acid by alkylation/cyclization of newly designed axially chiral Ni(II) complex of glycine Schiff base  
 Aki Kawashima, Shuangjie Shu, **Ryosuke Takeda**, Akie Kawamura, Tatsunori Sato, Hiroki Moriwaki, Jiang Wang, Kunisuke Izawa, José Luis Aceña, Vadim A. Soloshonok, Hong Liu  
*Amino Acids*, 48, 973–986, (2016) DOI: 10.1007/s00726-015-2138-3

本学位論文以外の投稿論文

1. Synthesis and stereochemical assignments of diastereomeric Ni(II) complexes of glycine Schiff base with (*R*)-2-(*N*-{2-[*N*-alkyl-*N*-(1-phenylethyl)amino]acetyl}amino)benzophenone; a case of configurationally stable stereogenic nitrogen  
Hiroki Moriwaki, Daniel Resch, Hengguang Li, Iwao Ojima, **Ryosuke Takeda**, José Luis Aceña, Vadim A. Soloshonok  
*Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 442–448. DOI: 10.3762/bjoc.10.41
2. Inexpensive chemical method for preparation of enantiomerically pure phenylalanine  
Hiroki Moriwaki, Daniel Resch, Hengguang Li, Iwao Ojima, **Ryosuke Takeda**, José Luis Aceña, Vadim A. Soloshonok  
*Amino Acids*, **2014**, *46*, 945–952. DOI: 10.1007/s00726-013-1656-0
3. Chemical dynamic kinetic resolution and *S/R* interconversion of unprotected  $\alpha$ -amino acids  
**Ryosuke Takeda**, Akie Kawamura, Aki Kawashima, Tatsunori Sato, Hiroki Moriwaki, Kunisuke Izawa, Kenichi Akaji, Shuni Wang, Hong Liu, José Luis Aceña, Vadim A. Soloshonok  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12214–12217. DOI: 10.1002/anie.201407944
4. Asymmetric synthesis of  $\alpha$ -deuterated  $\alpha$ -amino acids  
**Ryosuke Takeda**, Hidenori Abe, Norio Shibata, Hiroki Moriwaki, Kunisuke Izawa, Vadim A. Soloshonok  
*Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6978–6983. DOI: 10.1039/c7ob01720k
5. Expedient asymmetric synthesis of (*S*)-2-amino-4,4,4-trifluorobutanoic acid via alkylation of chiral nucleophilic glycine equivalent  
Haibo Mei, Takahiro Hiramatsu, **Ryosuke Takeda**, Hiroki Moriwaki, Hidenori Abe, Jianlin Han, Vadim A. Soloshonok  
*Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23*, 629–634. DOI: 10.1021/acs.oprd.8b00404
6. Practical Method for Preparation of (*S*)-2-Amino-5,5,5-trifluoropentanoic Acid via Dynamic Kinetic Resolution  
Haibo Mei, Jianlin Han, **Ryosuke Takeda**, Tsubasa Sakamoto, Toshio Miwa, Yutaka Minamitsuji, Hiroki Moriwaki, Hidenori Abe, Vadim A. Soloshonok  
*ACS Omega*, **2019**, *4*, 11845–11851. DOI: 10.1021/acsomega.9b01537
7. Preparative Method for Asymmetric Synthesis of (*S*)-2-Amino-4,4,4-trifluorobutanoic Acid  
Jianlin Han, **Ryosuke Takeda**, Xinyi Liu, Hiroyuki Konno, Hidenori Abe, Takahiro Hiramatsu, Hiroki Moriwaki, Vadim A. Soloshonok  
*Molecules* **2019**, *24*, 4521. DOI: 10.3390/molecules24244521

特許リスト

1. 森脇浩樹、川嶋亜希、竹田陵祐、河村明恵、Vadim A. Soloshonok  
軸不斉を有する *N*-(2-アシルアリール)-2-[5,7-ジヒドロ-6*H*-ジベンゾ[*c,e*]アゼピン-6-イル]アセトアミド化合物及びそれを使用する  $\alpha$ -アミノ酸のキラリティ変換方法  
WO2014098063A1
2. 森脇浩樹、竹田陵祐、河村明恵、川嶋亜希、Vadim A. Soloshonok  
軸不斉を有する *N*-(2-アシルアリール)-2-[5,7-ジヒドロ-6*H*-ジベンゾ[*c,e*]アゼピン-6-イル]アセトアミド化合物とアミノ酸からなるキラル金属錯体を使用する光学活性  $\alpha$ -アミノ酸の合成方法  
WO2014188783A1

学会発表リスト

1. Deracemization and L- to D-interconversion of fluorinated  $\alpha$ -amino acids by formation of chiral Ni(II) complexes  
Vadim A. Soloshonok, Alexander E. Sorochinsky, José Luis Aceña, Hiroki Moriwaki, Tatsunori Sato, **Ryosuke Takeda**  
フルオラステクノロジー国際シンポジウム、ブタペスト、2013年6月2日～5日 (ポスター発表)
2. Deracemization and L- to D-interconversion of some fluorinated  $\alpha$ -amino acids by formation of chiral Ni(II) complexes  
Vadim A. Soloshonok, Alexander E. Sorochinsky, José Luis Aceña, Hiroki Moriwaki, Tatsunori Sato, **Ryosuke Takeda**  
スペイン王立化学協会 第34回隔年会議、サンタンデール、2013年9月15日～18日 (ポスター発表)
3. New  $\alpha$ -(phenyl)ethylamine-derived chiral ligand for chemical resolution of  $\alpha$ -amino acids  
**Ryosuke Takeda**, Akie Kawamura, Aki Kawashima, Tatsunori Sato, Hiroki Moriwaki, José Luis Aceña, Vadim A. Soloshonok  
第51回ペプチド討論会、徳島、2014年10月22日～24日 (ポスター発表)
4. Asymmetric synthesis of  $\alpha$ -deuterated  $\alpha$ -amino acids  
**Ryosuke Takeda**, Hidenori Abe, Norio Shibata, Hiroki Moriwaki, Kunisuke Izawa, Vadim A. Soloshonok  
第54回ペプチド討論会、大阪、2017年11月20日～22日 (ポスター発表)
5. Second-order asymmetric transformation and its application for the practical synthesis of  $\alpha$ -amino acids  
**Ryosuke Takeda**, Akie Kawamura, Aki Kawashima, Junya Yamamoto, Tatsunori Sato, Hiroki Moriwaki, Kunisuke Izawa, Hidenori Abe, Vadim A. Soloshonok  
第10回アジア太平洋国際ペプチドシンポジウム/第55回ペプチド討論会、京都、2018年12月3日～7日 (ポスター発表)

## 謝辞

### 謝辞

本論文博士学位申請に際して、世話役を快く引き受けてくださり、丁寧なご指導とご鞭撻を賜りました、名古屋工業大学 柴田哲男教授に厚く御礼申し上げます。また、詳細な日程調整や事務手続きをしていただきました、名古屋工業大学 住井裕司助教に感謝申し上げます。

本研究の遂行に当たり、折に触れ種々の有益なご指導とご助言を賜りました浜理薬品工業株式会社 顧問（元味の素株式会社理事）井澤邦輔博士に心より感謝いたします。

本研究に際し多大なご協力をいただき、その発展にともに尽力いただいた、浜理薬品工業株式会社 阿部秀範課長、佐藤達典博士、南辻裕博士、河村明恵氏、川嶋亜希氏および米沢浜理薬品株式会社 高橋源浩博士に感謝申し上げます。

留学中に終始丁寧なご指導とご鞭撻を賜り、共同研究者として多数の共著論文を投稿させていただいた、Basque Country 大学 Vadim. A. Soloshonok 教授に深く感謝申し上げます。

留学中に実験面だけでなく、生活面においても献身的にご協力して下さった José L. Aceña 博士、Alexander E. Sorochinsky 博士に深く御礼申し上げます。

本論文の審査を賜りました 名古屋工業大学 山下啓司教授に厚く御礼申し上げます。

本論文の審査を賜りました 名古屋市立大学 林秀敏教授に厚く御礼申し上げます。

最後に、得難い研究の機会を与えていただき、厚いご支援をいただきました、浜理薬品工業株式会社 高美時郎代表取締役社長、森脇浩樹取締役、石原雄二取締役に感謝申し上げます。