

令和元年6月24日現在

機関番号：32641

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05704

研究課題名(和文)キラル11族金属錯体による新奇の環状アゾメチンイリドの活性化と立体多様性合成

研究課題名(英文) Stereodivergent synthesis via activation of novel cyclic azomethine ylides with 11 group metal complexes

研究代表者

福澤 信一 (Fukuzawa, Shinichi)

中央大学・理工学部・教授

研究者番号：50173331

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：2-ピロリンエステルや4-オキサゾリンエステルを金属錯体触媒で活性化し環状アゾメチンイリドを発生させ、これを用いる立体多様性合成を目指した。

独自のキラル銀錯体触媒を用いて、4-オキサゾリンエステルとニトロアルケンとの反応とその後の還元によりスピロオキサゾリンラクタムを、2-ピロリンエステルとエノンとの反応とその後の還元反応から縮環ピロリジンを、それぞれ単一の立体異性体として、立体選択的かつ多様に合成することに成功した。これらの分子は、いずれも医薬品や生物活性の構造として重要であり、本研究は創薬分野へ貢献できることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

合成原料として安価に入手容易な2-ピロリンエステルとエノンや4-オキサゾリンエステルを金属錯体触媒を用いて活性化すると環状アゾメチンイリドが発生する。これは安価に入手容易な活性アルケンと円滑に反応し、1,4-共役付加物を生成する。これまでの合成化学は二つの合成原料を反応させることで単一の生成物のみの合成を達成していたが、本研究では、触媒を設計することで、立体化学を含めて多様な生成物を、選択的に単一に合成することに成功した。これらの分子は、還元反応などの官能基変換を施すことで、多様な生物活性を示す化合物へ導くことができる。従って、本研究で提案した合成手法は医薬品探索の分野に貢献できる。

研究成果の概要(英文)：Stereodivergent synthesis was proposed and successful by the metal promoted reactions with cyclic azomethine ylides from 2-pyrroline ester and 4-oxazoline esters.

The reaction of 4-oxazoline esters with nitroalkenes followed by reduction, the reaction of 2-pyrroline esters with enones followed by reduction afforded a single stereoisomer of the spirooxazoline lactam and the fused bicyclic pyrolizidines stereo- and stereodiversely, respectively. These molecules have potent biologically and pharmaceutically important structures, so the present study will be leading to drug discovery.

研究分野：有機合成化学

キーワード：アゾメチンイリド 共役付加 不斉合成 多様性合成 ピロリジン オキサゾリン ピロリン 銀錯体触媒

1. 研究開始当初の背景

ピロリジン誘導体は、インフルエンザノイラミダーゼ阻害剤や抗 C 型肝炎ウイルス剤などの医薬品として期待される化合物などに存在するので、ピロリジン化合物の合成は創薬化学において重要である。

光学活性ピロリジンを効率的に合成する方法として、アゾメチンイリドと活性アルケンとの不斉 1,3-双極子環化付加反応は有力な手段として注目されている。アゾメチンイリドはグリシンイミノエステルを金属錯体触媒によって活性化することで容易に発生することができ、キラル金属錯体触媒により反応の立体選択性、すなわちジアステレオおよびエナンチオ選択性が制御される。研究者は、この反応の有効な触媒として、キラルフェロセンを基本とする不斉配位子 ThioClickFerrophs(TCF)とこれの銀錯体触媒を開発し、高ジアステレオおよびエナンチオ選択的な反応の開発に成功してきた。

研究者は、ピロリジンのビルディングブロックとしてこれまでの鎖状アゾメチンイリドに代わり、環状アゾメチンイリドを提案する。鎖状アゾメチンイリドの活性化触媒として有効である独自の銀/TCF 錯体触媒を用いて、2-ピロリンエステルや 4-オキサゾリンエステルを活性化することで、環状アゾメチンイリド活性種の効率的発生と活性アルケンとの反応の立体化学の制御を行うことを計画した。

2. 研究の目的

本研究では、2-ピロリンエステルや 4-オキサゾリンエステルなどのヘテロ環状イミノエステルをアゾメチンイリド前駆体として提案し、これらの活性化手法と反応性を解明することを目的とする。具体的には以下の事項を遂行することを目的とする。

1 キラル 11 族金属錯体触媒による環状アゾメチンイリドの反応の立体多様性合成

環状アゾメチンイリドと活性アルケンとの反応は 1,3-環化付加反応と 1,4-共役付加反応の 2 通りがあるが、2-ピロリンエステルとニトロアルケンとの反応は共役付加反応で進行すること、および金属錯体触媒によるジアステレオ選択性の転換を見つけている。本研究では、4-オキサゾリンエステル由来の環状アゾメチンイリドとニトロアルケンとの反応のキラル金属触媒の最適化と多様性指向の立体選択的な合成反応へと展開する。

2 生成物の官能基変換による有用化合物への分子変換

アゾメチンイリドと活性アルケンとの組み合わせは多様であり、また金属錯体触媒の立体制御により、構造および立体化学の異なる多種多様な化合物の合成が期待できる。本研究では、単純なニトロアルケン、 α -エノン活性アルケンとして選び、生物活性が期待される分子への変換反応に関しても検討する。最終生成物であるピロリジンおよびその類縁体の高エナンチオ選択的な合成と官能基の立体選択的還元により光学活性アミノ酸誘導体の合成を確立する。環状アゾメチンイリドのビルディングブロックとしての重要性を確立すること、および医薬品探索に適した合成手法としての位置づけを目的とする。

3. 研究の方法

2-ピロリンエステルは文献記載の方法に従い、市販のピログルタミン酸エステルから合成し、また、オキサゾリンエステルはセリンとアルデヒドとの反応により調製した。酢酸銀と研究者が独自に開発したキラル配位子 TCF との錯体触媒を用いて、2-ピロリンエステルや 4-オキサゾリンエステルとニトロアルケン、および α -エノンなどの活性アルケンとの反応を検討した。各反応は、通常、触媒量 (5 mol%) の酢酸銀、配位子 (TCF)、所

定の温度，所定時間反応を行い，常法処理後，粗生成物の核磁気共鳴（NMR）スペクトルのメチルエステル基シグナルの積分比でジアステレオマー比を決定した。分取薄層クロマトで生成物を単離生成し収率を求め，キラルカラムを備えた高速液体クロマトグラムで鏡像体過剰率(ee%)を決定した。

4. 研究成果

1 金属錯体によって制御される 2-オキサゾリンエステルとニトロアルケンとの立体多様性不斉 1, 4-共役付加反応

α , α -二置換アミノ酸 (α -四級アミノ酸) は非タンパク質のアミノ酸であり，非天然のペプチドやタンパク質を構成する化合物として重要である。 α -四級アミノ酸は生物活性が期待でき，これの合成を行うことは創薬へと繋がる。研究者は，4-オキサゾリンエステルの環状アゾメチンイリドとしての反応性と α -四級アミノ酸のビルディングブロックとしての可能性を追求して研究に着手した。

最初に酢酸銀と独自の TCF L1(図 1) 錯体触媒を用いて 2-フェニ-4-オキサゾリンエステル **1** と β -ニトロスチレン **2a** との反応を検討した(スキーム 1)。テトラヒドロフラン (THF)中，トリエチルアミン存在下，反応は室温，24 時間で円滑に進行し，*anti* の立体化学の 1,4-共役付加物 **3a** が良好な収率で高エナンチオ選択的に生成した。

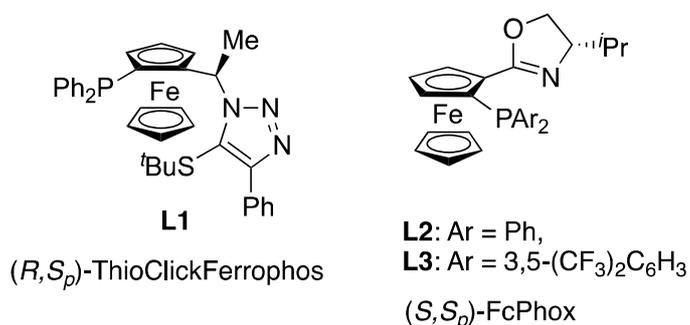
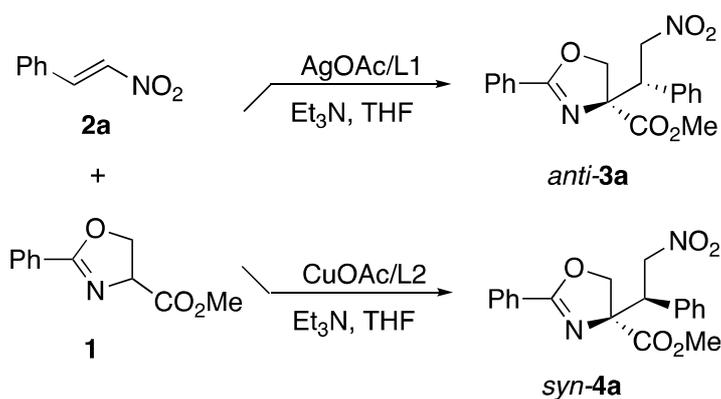


図 1 用いたキラル配位子



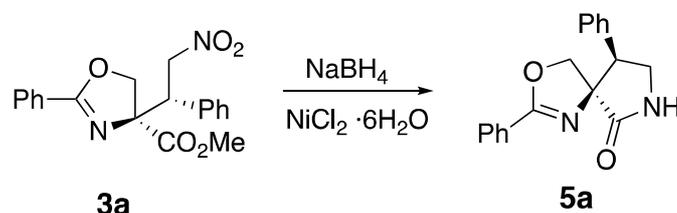
スキーム 1 銀錯体および銅錯体触媒により制御されたニトロアルケンと 4-オキサゾリンエステルとの立体多様性反応

次に，銀触媒との比較を行うために，酢酸銅と FcPhox 配位子 L2 との錯体を用いて，この反応の立体化学を検討した。驚くべきことに *syn* 体の 1, 4-共役付加物 **4a** が優先してエナンチオ選択的に生成していることが分かった。リン上の置換基をフェニル基から電子不足の置換基が結合している置換基にした FcPhox L3 との銅錯体を用いて反応を行う

と、銀錯体を用いたときと同様に *anti* 体が優先して生成することが分かった。この反応は金属錯体触媒によって二つのジアステレオマーを作り分けることができる、すなわち、立体多様性合成が可能であることが明らかとなった。

銀錯体触媒および銅錯体触媒のそれぞれの最適条件下で、種々の置換基が結合した β -ニトロスチレンの適用範囲を検討した。パラ置換ベンゼンに関しては、電子供与性基および求引性基のいずれでも、銀/L1 錯体は *anti* 体を、銅/L2 錯体触媒は *syn* 体をそれぞれジアステレオかつエナンチオ選択的に与えている。この反応の立体化学は金属錯体により制御されているのでありニトロアルケンの電子的および立体的な性質にほとんど影響されない。この反応の適用範囲が広く、多様な誘導体の合成が可能であることを明らかにした。

生成物 **3a** のニトロ基を $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$ で還元したところ、ニトロ基がアミノ基に還元され分子内アミド化が進行し、対応するスピロオキサゾリンラクタム **5a** が生成した。**5a** は、拮抗薬などの生物活性物質の構造に存在することが知られているので、この合成手法により生物活性が期待できるスピロラクタムの多様性合成が可能になる(スキーム 2)。



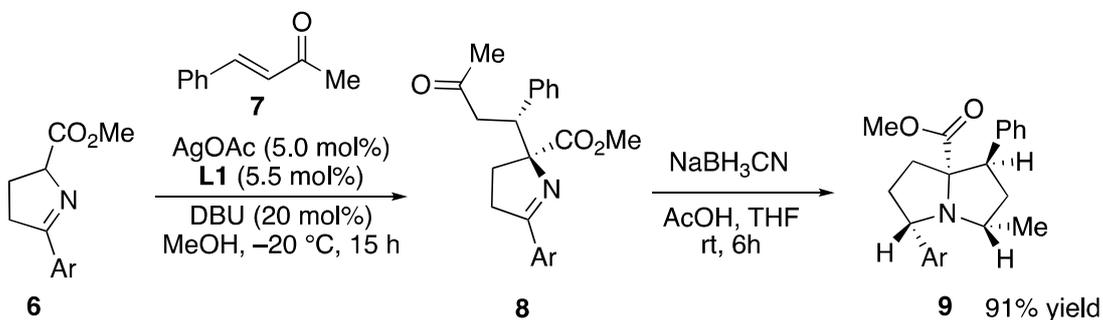
スキーム 2 ニトロ基の還元によるスピロラクタム合成

2 酢酸銀/ThioClickFerrophos 錯体触媒を用いるピロリンエステルと α -エノンとの不斉 1,4-共役付加反応

研究者は、独自のキラル銀錯体触媒を用いて 2-ピロリンエステル **6** と α -エノンとの不斉 1,4-共役付加反応を行い、分子内還元アミノ化により、光学活性縮環ピロリジジン合成の研究を行った。ピロリジジンの骨格は抗菌作用や抗腫瘍作用を示す tumeforcidine や hastanecine などの生物活性物質によく見られる構造であり、これらを簡便に合成する方法の開発は創薬の分野で意義がある。

まず、ベンザルアセトン **7** をモデル化合物として使い、独自の銀/TCF 触媒を用いて 2-ピロリンエステル **6** との反応条件の最適化を検討した。溶媒としてメタノール、塩基としてジアザビシクロウンデセン(DBU)を用い、反応温度 -20°C 、15 時間で反応は完結し、1,4-共役付加物 **8** が単一のジアステレオマーとして、94% ee の高い光学収率で生成した。ベンザルアセトンと種々の置換基を持ったピロリンエステルとの反応を行った。ピロリンエステルの置換基として、電子的に中性、電子豊富、および電子不足のいずれの置換基でも、生成物の収率および立体選択性は高く、反応は置換基の影響を受けない。

1,4-共役付加物 **8** を酢酸中、室温でシアノホウ素化水素と反応させると、反応は立体選択的に進行し、縮環生成物であるピロリジジン **9** が単一の立体異性体として収率良く生成した(スキーム 3)。



スキーム3 α -エノンとの反応と続く還元的アミノ化によるピロリジジン合成

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

1. Shuma Kato, Yuko Suzuki, Kota Suzuki, Ryosuke Haraguchi, Shin-ichi Fukuzawa, Silver-Catalyzed Diastereo- and Enantioselective Michael Addition and 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Imino Esters to 3-Methyl-4-nitro-5-styrylisoxazoles, *The Journal of Organic Chemistry*, 83, 13965-13972, 2018
2. Masato Harada, Shuma Kato, Ryosuke Haraguchi, Shin-ichi Fukuzawa, Metal Complex-Controlled Regio-, Diastereo- and Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with Benzo[b]thiophene Sulfones, *Chemistry. A-European Journal* 24, 2580-2583, 2018.
3. Akihiro Koizumi, Masato Harada, Ryosuke Haraguchi, Shin-ichi Fukuzawa, Chiral Silver Complex-Catalyzed Diastereoselective and Enantioselective Michael Addition of 1-Pyrroline-5-carboxylates to α -Enones, *The Journal of Organic Chemistry* 82, 8927-8932, 2017
4. Akihiro Koizumi, Yukiko Matsuda, Ryosuke Haraguchi, Shin-ichi Fukuzawa, Silver-catalyzed Diastereo- and Enantioselective Michael Additions of 2-Oxazoline- and 2-Thiazoline-4-carboxylate to Nitroalkenes, *Tetrahedron: Asymmetry*, 28, 428-432, 2017
4. Yukiko Matsuda, Akihiro Koizumi, Ryosuke Haraguchi, Shin-ichi Fukuzawa, Ligand-Controlled Stereodivergent, Enantioselective Conjugate Addition of 2-Oxazoline- and 2-Thiazoline-4-carboxylate to Nitroalkene Catalyzed by Chiral Copper Complexes, *The Journal of Organic Chemistry*, 81, 7939-7944, 2016.

〔学会発表〕(計 12 件)

1. 古屋 翔平・原口 亮介・福澤 信一, 銅塩を用いたアゾメチンイリドとスルトンとの立体選択的 1, 3 - 双極子感化付加反応, 日本化学会第 99 春季年会, 2019/03/16, 神戸
2. Shuma Kato, Shin-ichi Fukuzawa, Silver/ThioClickFerrophos-catalyzed Asymmetric Michael Addition of 1-Pyrroline-5-Carboxylates to 3-Methyl-5-nitro-5-styrylisoxazoles, 22nd International Conference on Organic Synthesis, 2018/09/17, Florence
3. 加藤 萩真・福澤 信一・原口 亮介, 銀/ThioClickFerrophos を用いたピロリンエステルとアルケニルイソオキサゾールとの不斉 Michael 付加反応, 日本化学会第 98 回春季年会, 2018/03/20, 船橋

4. 加藤 萩真・浅地 早紀・原口 亮介・福澤 信一, キラル銀および銅触媒を用いたアゾメチンイリドとアルケニルイソキサゾールとの不斉 1,3-双極子環化付加反応, 74 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2017/11/18, 新潟
5. 原田 真慧・原口 亮介・福澤 信一, 環状ビニルスルホンとアゾメチンイリドとの立体および化学選択的な 1,3-双極子環化付加反応, 第 7 回化学フェスタ, 2017/10/13, 東京
6. 原田 真慧・原口 亮介・福澤 信一, 環状ビニルスルホンとアゾメチンイリドとの立体および化学選択的な 1,3-双極子環化付加反応, 第 47 回複素環化学討論会, 2017/10/26 高知.
7. Masato Harada, Shin-ichi Fukuzawa, Silver-catalyzed asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides with benzo[b]thiophene 1,1-dioxides, 18th Tetrahedron Symposium, 2017/7/23, Budapest.
8. 原田 真慧・小泉 昭紘・原口 亮介・福澤 信一, 銀 / ThioClickFerrophos 錯体触媒を用いたピロリンエステルとエノンとの不斉 1,4-共役付加反応とピロリジジン誘導体の合成, 第 73 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2017/05/20, 東京.
9. 原田 真慧・原口 亮介・福澤 信一, キラル銀および銅錯体触媒を用いたアゾメチンイリドとチオナフテンスルホンとの不斉環化付加反応, 日本化学会第 97 春季年会, 2017/3/16, 横浜
10. 松田 結貴子・小泉 昭紘・原口 亮介・福澤 信一, キラル金属錯体触媒をもちいたオキサゾリンおよびチアゾリンエステルからのキラル α,α -二置換アミノ酸誘導体の立体多様性合成, 第 63 回有機金属化学討論会, 2016/09/15, 東京.
11. Shin-ichi Fukuzawa, Akihiro Koizumi, Yukiko Matsuda, LIGAND CONTROLLED DIASTEREOSELECTIVE ASYMMETRIC CONJUGATE ADDITION of 4-OXAZOLINE AND 4-THIAZOLINE ESTERS to NITROALKENES, 27th European Colloquium of Heterocyclic Chemistry, 2016/07/25, Amsterdam.
12. 松田 結貴子、小泉 昭紘、所 雄一郎、福澤 信一, キラル 11 族錯体触媒を用いたオキサゾリンエステルおよびチアゾリンエステルとニトロアルケンとの不斉 Michael 付加反応, 第 71 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2016/05/20, 東京.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://c-faculty.chuo-u.ac.jp/~gousei2026/>

6 . 研究組織

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。