

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06940

研究課題名(和文) ケテンイミン誘導体のヘテロ-マイケル付加反応を起点とする新規分子変換法の開発

研究課題名(英文) Development of novel molecular transformation based on the hetero-Michael reaction of ketenimine

研究代表者

中尾 允泰 (NAKAO, Michiyasu)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(薬学域)・講師

研究者番号：60550001

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、集積二重結化学種の一つであるケテンイミン誘導体を鍵反応剤とし、各種ヘテロ原子求核剤を用いたヘテロ-マイケル付加反応を起点とする新規分子変換法の開発について検討した。その結果、求電子部位を有するチオールとのチア-マイケル付加反応ならびに第2級アミンとのアザ-マイケル付加反応により、新規2,3,4,5-四置換チオフエンならびに新規1,2,3,5-四置換ピロールの合成に成功した。また、ケテンイミン誘導体とリン求核剤のホスファ-マイケル付加反応により、新規多置換ビニルホスホン酸エステルが高い立体選択性で得られることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

創薬化学においてヘテロ環は極めて重要な化合物であり様々な合成法が開発されているが、医薬品や生物活性化合物の構造単位に含まれる複数の官能基を有する多置換ヘテロ環の合成は未だ困難な課題であり、その効率的合成法の開発が強く求められていた。本研究で開発した分子変換法において、官能基を有する新規多置換ヘテロ環の効率的合成に加えて多置換ビニルホスホン酸エステルの高立体選択的合成が示された。これらの成果は、医薬品開発や新規生物活性化合物の探索に資するものとして期待され創薬化学的意義は大きい。

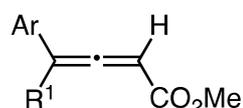
研究成果の概要(英文)：We investigated the development of a novel molecular transformation based on Michael addition of heteroatom nucleophiles to ketenimine derivatives. As a result, novel functionalized 2,3,4,5-tetrasubstituted thiophenes and 1,2,3,5-tetrasubstituted pyrroles were obtained via thia- and aza-Michael addition of methyl 3-iminoacrylates. In addition, phospho-Michael addition of methyl 3-iminoacrylates provided novel vinylphosphonates stereoselectively.

研究分野：有機化学

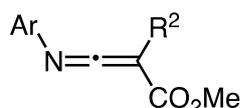
キーワード：ケテンイミン ヘテロ-マイケル付加反応 ヘテロ環 ビニルホスホン酸エステル

## 1. 研究開始当初の背景

創薬化学においてヘテロ環は極めて重要な化合物である。ニコチン、モルヒネ、キニーネなどの生物活性アルカロイドは、いずれもヘテロ環構造を有している。また、臨床応用されている低分子医薬品の大部分が、チオフェン、ピロール、フランなどをはじめとする各種ヘテロ環誘導体である。さらに、タンパク質や核酸などの生体内高分子の分子認識においても、芳香族アミノ酸や核酸塩基などのヘテロ環の相互作用の重要性が知られている。しかしながら、医薬品や生物活性化合物の構造単位に含まれる複数の官能基を有する多置換ヘテロ環の合成は未だ困難な課題であり、その効率的合成法の開発が強く求められていた。研究代表者は集積二重結合化学種の一つであるアレニルエステル **1** (アレニル誘導体) のチア-マイケル付加反応に続く分子内環化反応により、2 種類の新規な三置換チオフェンの位置選択的合成法を見出した。そこで、新たな展開としてアレニルエステルの窒素類縁体である 3-イミノアクリル酸メチル **2** (ケテンイミン誘導体) に着目した。3-イミノアクリル酸メチル **2** と各種ヘテロ原子求核剤のヘテロ-マイケル付加反応を起点とすることで、各種官能基を有する多置換ヘテロ環合成をはじめとする新規分子変換法の開発が可能と着想した。



アレニルエステル **1**  
(アレニル誘導体)



3-イミノアクリル酸メチル **2**  
(ケテンイミン誘導体)

## 2. 研究の目的

本研究では、研究代表者が先行研究で見出したアレニルエステル **1** のチア-マイケル付加反応による多置換チオフェン合成法を基盤として、3-イミノアクリル酸メチル **2** と各種ヘテロ原子求核剤によるヘテロ-マイケル付加反応を起点とした新規分子変換法の開発を目的とする。すなわち、医薬品の類縁体や新規生物活性化合物の探索につながることで期待される複数の官能基を有する多置換ヘテロ環の新規合成法の開発、ならびに酵素阻害剤などの生物活性化合物類縁体の前駆体や新規な有機化学的反応性が期待されるビルディングブロックの創出を目指す。

## 3. 研究の方法

3-イミノアクリル酸メチル **2** のヘテロ-マイケル付加反応により得られる各種マイケル付加体の効率的分子内環化反応を進行させる条件を明らかにすることで、各種官能基を有する新規多置換ヘテロ環合成法を開発する。具体的には、求電子部位を有する硫黄、窒素、酸素求核剤を用いて、多置換チオフェン、多置換ピロール、多置換フランの合成について検討する。

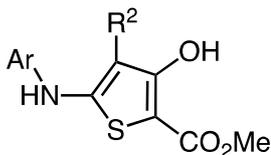
次に、3-イミノアクリル酸メチル **2** とリン求核剤のホスファ-マイケル付加反応により、キラルアミノリン酸の前駆体として期待される多置換ビニルホスホン酸エステルの立体選択的合成法を開発する。具体的には、各種ホスホン酸ジアルキルを用いて、塩基を中心に反応条件を検討し、生成物の収率ならびに立体選択性を評価する。また、新規な有機化学的反応性が期待される多置換 3-シロキシアクリル酸メチル合成を目的に、3-イミノアクリル酸メチル **2** とシラノールのオキサ-マイケル付加反応について検討する。

## 4. 研究成果

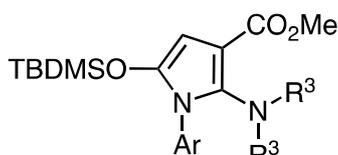
- (1) 塩基として DBU 存在下に、3-イミノアクリル酸メチル **2** とメルカプト酢酸メチルのチア-マイケル/ディークマン反応を THF 中加熱還流条件下に検討した結果、新規 2,3,4,5-四置換チオフェン **3** が中程度の収率で得られることを見出した。一方、この際に副生するヘテロ環であるチアゾリジン-4-オンが、メタノール中加熱還流条件で四置換チオフェン **3** に定量的に変換されることを明らかにした。そこで、本知見をもとに、幅広い基質に適用可能な 2 段階合成法の確立を目指し検討した結果、塩基としてトリエチルアミンを用いた THF 中でのチア-マイケル付加反応、ならびに塩基として DBU を用いたメタノール中でのディークマン反応がそれぞれ良好な収率で進行し、2,3,4,5-四置換チオフェン **3** が高収率で得られることを明らかにした。
- (2) 分子内に 2 つのエステル基を有する 3-イミノアクリル酸メチル **2** ( $R^2 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ) と第

2級アミンを THF 中で攪拌するとアザ-マイケル付加体が高収率で生成した。次に、アザ-マイケル付加体の分子内環化反応について各種塩基条件にて詳細に検討した結果、ナトリウムヘキサメチルジシラジドを用いた条件において分子内環化反応が高収率で進行し、ジヒドロピロール誘導体が得られた。最後に、ジヒドロピロール誘導体のシリル化反応を検討した結果、トリフルオロメタンスルホン酸 *tert*-ブチルジメチルシリルを用いることで、新規 1,2,3,5-四置換ピロール **4** へ高収率で変換できることを明らかにした。さらに、一連の試薬を連続して加えるワンポット合成法について検討した結果、様々な第 2 級アミンとの反応においてワンポットかつ短時間での 1,2,3,5-四置換ピロール **4** 合成に成功した。

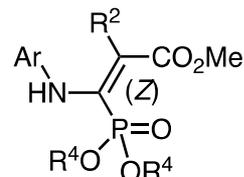
- (3) 種々の塩基条件下に、3-イミノアクリル酸メチル **2** とホスホン酸ジアルキルのホスファ-マイケル付加反応について検討した結果、THF 中-78℃でグリニャール試薬である塩化 *tert*-ブチルマグネシウムを用いた反応において、多置換ビニルホスホン酸エステル **5** が高収率かつ高い *Z* 選択性で生成することを明らかにした。



2,3,4,5-四置換チオフェン **3**



1,2,3,5-四置換ピロール **4**



ビニルホスホン酸エステル **5**

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Michiyasu Nakao, Munehisa Toguchi, Ken Horikoshi, Syuji Kitaike, Shigeki Sano	4. 巻 104
2. 論文標題 Synthesis of Novel 2,3-Disubstituted Thiophenes via Tandem Thia-Michael/Aldol Reaction of Allenyl Esters	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 379-388
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3987/COM-21-14575	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中尾允泰、岡崎 遼太郎、佐野成樹
2. 発表標題 3-イミノアクリル酸メチルのホスファ-マイケル付加反応による3-ジアルコキシホスホリルアクリル酸メチルの立体選択的合成
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡崎 遼太郎、中尾允泰、佐野成樹
2. 発表標題 3-イミノアクリル酸メチルのホスファ-マイケル付加反応による3-ジアルコキシホスホリルアクリル酸メチルの合成
3. 学会等名 第60回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会（Web開催）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山口 真生、中尾允泰、佐野成樹
2. 発表標題 3-イミノアクリル酸メチルとシラノールのオキサ-マイケル付加反応
3. 学会等名 第60回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会（Web開催）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾允泰、大多和 孝一、佐野茂樹
2. 発表標題 3-イミノアクリル酸メチルのチア-マイケル付加反応を起点とする四置換チオフェンの合成
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀越 拳、中尾允泰、佐野茂樹
2. 発表標題 3-イミノアクリル酸エチルのアザ-マイケル付加反応を起点とする含窒素ヘテロ環の合成
3. 学会等名 第59回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会 (Web開催)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 大多和 孝一、中尾允泰、佐野茂樹
2. 発表標題 3-イミノアクリル酸メチルのチア-マイケル/ディークマン反応による四置換チオフェンの合成
3. 学会等名 第59回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会 (Web開催)
4. 発表年 2020年～2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

#### 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	佐野 茂樹  (SANO Shigeki)  (20226038)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(薬学域)・教授   (16101)	

#### 7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------