

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 29 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590013

研究課題名（和文）

ジアミン類の新合成法開発とそれを基軸としたキラル医薬品候補分子効率合成法への展開

研究課題名（英文）

Development of versatile 1,2-Diamine synthetic methodology and its application for preparation of drug candidates.

研究代表者

石塚 忠男（ISHIZUKA TADA0）

熊本大学・大学院生命科学研究部・教授

研究者番号：60176203

研究成果の概要（和文）：

医薬品候補物質中に含まれることの多い 1,2-ジアミン構造を、1 種類の原料 2-イミダゾロンから作り分ける方法論の確立に成功した。エチレンジアミン骨格にさまざまな置換基を導入していく際の中間体（合成子）である 4,5-ジメトキシイミダゾリジノンの合成法として、 $\text{FeCl}_3\text{-H}_2\text{O}_2$ 系を用いるエポキシ化を利用した安価で安全な反応系を開発し、キラルカルボン酸による光学分割法だけでなく、不斉補助剤を用いたジアステレオマー法によっても高い効率を実現した。

研究成果の概要（英文）：

Synthetic strategy for chiral 1,2-diamines, which are included in many kind of bioactive compounds, has been successfully developed.

The versatile chiral synthon, 4,5-dimethoxy-2-imidazolidinone, has been prepared by FeCl_3 catalyzed epoxidation - ring cleavage with H_2O or *t*-BuOH process followed by optical resolution. Diastereomeric methodology with camphor-derived chiral carboxylic acid has also succeeded with 93%de .

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機化学、ジアミン

1. 研究開始当初の背景

1,2-ジアミン構造は、ピオチン、タミフル（オセルタミビル）、リレンザ（ザナミビル）等の極めて多岐にわたる医薬品・生理活性物質に含まれる部分構造であるばかりでなく、

不斉合成におけるキラル配位子としてもさまざまな側鎖置換基をもつものどうしが利用されていたが、その合成法は 2-アミノアルコール体からの変換や含窒素ユニットのカップリングによるものがほとんどであり、汎

用性が高いものではなかった。

医薬品や不斉配位子開発においては、同一官能基で側鎖構造の異なる数多くの化合物による構造活性相関研究が必須だが、既知の合成法による対応には限界があり、汎用性の高い新規合成手法の開発が必要であった。

2. 研究の目的

分子内に最も単純な 1,2-ジアミンであるエチレンジアミン構造を内包する簡単な複素環、2-イミダゾロン を構築剤として、様々な側鎖置換基を持つキラル 1,2-ジアミン類を合成する汎用的方法論を確立する。

さらに、アミノ基→水酸基 の実用的な変換反応条件を検討することにより、1,2-ジアミン類を 2-アミノアルコール、1,2-ジオール類へと変換するルートを確認し、2-イミダゾロンを構築剤とした多様な構造の医薬品候補分子の効率合成法へと展開する。

3. 研究の方法

(1) 2-イミダゾロン4,5位二重結合部位への立体選択的付加反応の検討

2-イミダゾロンの4,5位二重結合に、位置および立体選択的に反応性置換基を導入し1,2-ジアミン合成子を開発する。

4,5-dimethoxy-2-imidazolidinone(DMI_m) が、そのメトキシ基が各種置換基に変換可能であることは既に見出しているため、4,5位二重結合部位に効率よく酸素官能基を導入する手法を検討していく。

二重結合部位への反応の際、イミダゾロンの窒素位に不斉補助剤を導入することによるジアステレオ選択的反応、キラル触媒を利用したエナンチオ選択的反応、を利用することにより、キラルシントン合成手法を確立し、キラル1,2-ジアミン類合成へと展開していく。

(2) アミノ基の水酸基への変換に関する検討

DMI_mをシントンとして合成できる1,2-ジアミン類の、アミノ基を水酸基へ変換することにより、2-アミノアルコール、1,2-ジオール等へ変換する手法の開発を検討する。

脱離基として利用されることの多い水酸基と異なり、アミノ基は変換例が少ない官能基であるが、生体内では酵素による脱アミノ

化反応が容易に行われていることからNOなどによる酸化を経ると反応性が增大することが予想される。そこで、窒素原子上に修飾を加えることにより反応性を増大させ、立体特異的にアミノ基を置換変換する手法について検討する。

(3) 生理活性化合物合成への応用

(1)(2)で開発した手法を利用して、生理活性物質の部分合成あるいは全合成を試みる。

4. 研究成果

(1) 4,5-dimethoxy-2-imidazolidinones (DMI_ms) の光学分割法の改良

DMI_m のメトキシ基を各種置換基に変換する方法は開発済みであったが、光学活性なDMI_mを得るためにはキラルカルボン酸による光学分割が必要であった。独自開発した、2-Methoxyapocamphancarboxylic acid (MAC acid)を N 位に導入してジアステレオマーに変換後にカラムクロマトグラフィーで分離することは以前から可能であったが、4,5-dimethoxy 体ではなく、4-benzyloxy-5-methoxy-体のように左右非対称のアルコキシ基導入が必要であり煩雑であった。

今回、4,5-dimethoxy-N-MAC 体でも、特定のスルホニル基を導入することにより容易にカラムクロマトグラフィー分割が可能であることを明らかとし、光学分割の効率を著しく向上させることに成功した。スルホニル基としては、4-chlorobenzenesulfonyl 基などが分割効率、脱離性の点で特に優れていることが明らかになった。

尚、4-chlorobenzenesulfonyl 基を含め、2-imidazolidinone の N 位に導入されたスルホニル基は、NaBH₃CN 存在下 UV 光照射により容易に脱離することができることを明らかにし、光学分割後は、その後の合成に都合のよい置換基に変換することが可能となった。

(2) 2-イミダゾロン 4,5 位二重結合部位への酸素官能基の直接導入反応の検討

DMI_m は従来、二重結合部位へ Br₂ を付加反応させた後にメトキシ基に変換することで合成していた。付加反応の位置選択性の問題で、Br₂-MeOH や PhSeCl-MeOH などによる付加反応の利用が困難であり、ジアステレオおよびエナンチオ選択的付加への展開が出来なかった。

今回、直接的酸素官能基導入反応として、エポキシ化を試みたところ、エポキシ体そのものは得られなかったものの、エポキシ体が共存する溶媒で開環したと考えられる生成物が収率よく得られた。H₂O、*t*-BuOH により開環した、4,5-dihydroxy 体 および 4-*t*-butoxy-5-hydroxy 体 は、共に 4-methoxy-5-hydroxy 体に効率よく変換することが可能であり、検討したところ数工程で 4,5-dimethoxy 体へと変換出来ることが明らかになった。

エポキシ化の条件は、dipicolinic acid - FeCl₃ - H₂O₂ 系であり、安価かつ安全性の高い Fe 塩を触媒として極めてすみやかに反応が進行する。その他のエポキシ化条件では有用な生成物は得られず、本条件のみで効率よい酸素官能基導入が可能であることが明らかになった。

また、*N*-MAC 体を用いて同様の反応を行ったところ、74%d. e. のジアステレオ選択性で付加体が得られ、さらに立体障害の大きい 2-Propoxyapocamphancarbonyl 基を導入したところ、93%d. e. という高い選択性を示した。これら付加体のジアステレオマーは、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで容易に分離することが可能であり、不斉補助基の脱離により、DMIm のエナンチオマーを得ることに成功した。

反応時の添加剤としてキラルアミンを用いてエナンチオ選択的付加反応も試みたが、アミノ酸誘導体 (Val-anilide 等) において 20%ee. 程度の選択性が確認できたに過ぎず、さらなる検討が必要な結果に終わった。

(3) アミノ基の水酸基への変換に関する検討

アミノ基に一酸化窒素 (NO) を作用させ、窒素ガス (N₂) として脱離させるための条件を種々検討したが、反応に長時間かつ厳しい反応条件を要することが多い上に副反応が多く、合成反応としての利用は困難であると判断した。

そこで、NO の代わりに芳香族ジアゾニウム塩を作用させることによるトリアゼン形成後の脱窒素、に方針変更し、条件を検討した。この方法だと、脱 N₂ と同時に芳香族アミンとカルボカチオンが生成することが知られており、カルボカチオンを求核反応剤でトラップすれば、さまざまな置換基を導入出来るものと考えられた。

ただし、カルボカチオンが生成するため、置換基の導入の立体選択性がないことが報告されており、本研究の目的に適應するために、S_N2 機構での反応による立体反転を実現することを課題とした。

ベンゼンジアゾニウム塩のベンゼン環のメタ位にカルボキシル基を導入すると、脱 N₂・アミノ基の脱離と共にカルボキシ基の求核攻撃によるエステル生成が確認出来たが、反応効率が良くないため、カルボキシ基をカルボキシメチルエステルへと変換して、生成すると考えられるカルボカチオン中心との距離の短縮を図った。

反応速度は大きくはないものの、カルボカチオンのカルボキシル基によるトラップによるエステル生成反応の選択性は格段に向上した。エステルを加水分解すれば、アミノ基→水酸基 への変換となるが、まだまだ変換効率の向上が必要であるのが現状である。

(4) キラル 1,2-ジアミン合成への応用検討

不斉触媒として用いられることの多い 1,2-ジアミン類の中でも、他の方法では合成困難な非対称ジアミン類の合成を検討した。4 位に 2-ナフチル基を導入し、5 位にさまざまな置換基を導入することにより、ナフチル基の回転を拘束出来るような化合物を種々設計・合成した。イソプロピル、*t*-ブチル基などが導入可能であり、光学分割した DMIm を用いることにより光学活性体を合成することに成功した。今後、性能の評価を行う予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

(1) Mingyu, J., Matsunaga, H.,

Ishizuka, T.

"A Simple, Iron-catalyzed, Pyridine-assisted Hydrogen Peroxide Epoxidation System"

Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 査読有, vol.59, 2011, 799-801.

(2) Matsunaga, H., Tokuda, R., Nakajima, M., Ishizuka, T.

"Sterically congested, "roofed" - iminodisulfides as new chiral ligands for palladium-catalyzed, asymmetric allylic alkylation."

Chemical & Pharmaceutical Bulletin,
査読有, vol. 58, 2010, 1419-1421.

〔学会発表〕 (計 2 件)

- (1) 江下伊織、松永浩文、石塚忠男
(鉄触媒酸化反応を利用した 1,2-ジアミンキラルシントン合成法の開発)
日本薬学会第 132 年会, 2012. 3. 30,
北海道大学 (札幌)
- (2) 江下伊織、松永浩文、石塚忠男
(不斉酸化反応を用いた 1,2-ジアミン類キラルシントン効率合成法の開発と応用)
第 41 回複素環化学討論会, 2011. 10. 20
崇城大学市民ホール (熊本市)

〔その他〕

ホームページ等

<http://yakko.pharm.kumamoto-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石塚 忠男 (ISHIZUKA TADAO)
熊本大学・大学院生命科学研究部・教授
研究者番号: 60176203

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし