

機関番号：17102

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21750048

研究課題名 (和文) 含窒素キラルビルディングブロックの効率的合成法の開発

研究課題名 (英文) Development of synthesis of chiral nitrogen-containing building blocks

内田 竜也 (UCHIDA TATSUYA)

九州大学・大学院理学研究院・助教

研究者番号：50380564

研究成果の概要 (和文)：

光学活性な含窒素有機化合物の多くは、有効な生理活性を示し、医薬品等の開発において極めて重要な役割を担っている。だが、その合成法は、環境適応性や保護基などの問題が残されている。本研究において、窒素のみを放出するアジド化合物を利用し、有用な合成中間体であるほぼ光学純粋なアジリジノケトンを得ることに成功した。さらに同手法を利用して有用な医薬品候補であるドーパミンサブタイプ D<sub>3</sub> 受容体作動剤(+)-PD 128907 の短工程不斉形式全合成を達成した。

研究成果の概要 (英文)：

We found that Ru(CO)-salen complex is a potent efficient catalyst for the aziridination of vinyl ketones with *N*-(2-trimethylsilyl)ethanesulfonyl azide as a nitrene precursor. The reaction generated with almost enantiomerically pure aziridino ketones. Furthermore, we could demonstrate that enantioselective short step formal synthesis of (+)-PD 128907 which is a potent dopamine D<sub>3</sub> receptor agonist.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：有機

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：不斉合成、キラルビルディングブロック、含窒素化合物、アジド、低環境負荷

## 1. 研究開始当初の背景

医薬、農業及び分子デバイスなど広範囲な分野において光学活性な有機化合物の利用が飛躍的に増加している。特に、タミフル (Oseltamivir phosphate) に見られるようにキラルな含窒素化合物には有用な生理活性を示すものが多く、その簡便な合成法が求められている。特に、ナイトレン種を用いた反応は、最も直裁的な窒素官能基導入法の一

つである。しかし、ナイトレン種は対応する前駆体イミノヨジナン (RN=IAr) などから生成するため、省資源性や環境適応性が問題視されていた。その一方で、アジド化合物は、反応に伴う副生成物は無害な窒素のみと極めて省資源性、環境適応性に優れた反応剤である。しかしながら、アジド化合物を用いたナイトレン移動反応は、その適応範囲や立体選択性に多くの問題を抱えていた。

従来、アジド化合物をナイトレン前駆体とする反応の多くは、紫外光照射や加熱条件など厳しい条件を必要とし立体選択性も低いものであった (図 1.)。

そのような中、研究代表者らはルテニウム (カルボニル) サレン錯体が、室温、非紫外光照射と温和な条件下で N-スルホニルアジドを分解し、高立体選択的に窒素原子移動反応 (オレフィンの不斉アジリジン化、スルフィドの不斉スルフィミド化等) を触媒することを世界に先駆けて見出していた (Scheme 1.)。

金属ナイトレン種は一般的には、求電子反応活性種として作用する。しかし、その電子的構造から求核的な作用も併せ持っているものと期待される (図 2.)。すなわち、このナイトレノイドを求核反応種として利用すれば、より酸化度の高い $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物やニトロオレフィンの直接不斉アジリジン化も可能であると考えられた。

## 2. 研究の目的

上記研究背景を踏まえ、求核反応種としてナイトレノイド種を用いた $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物の不斉アジリジン化の開発を行う。また、同時に $\alpha$ -カルボニルアジリジン類の効率的変換法の研究も進め、有用含窒素化合物の高効率的合成法のイニシアチブを取ることを目指し、以下を達成目標とした。

- (1)  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物への基質一般的かつ高エナンチオ選択的アジリジン化の開発
- (2) 反応機構の解明 1 : アジド化合物の分解過程からアジリジン化までの機構の解明
- (3) 反応機構の解明 2 : 不斉誘起機構の解明
- (4) ルテニウム触媒の効率化 (効率的合成法の開拓および小分子化)
- (5) 新規遷移金属触媒の開発 (新たな金属種を利用した触媒開発)
- (6)  $\alpha$ -カルボニルアジリジン類の反応位置および立体選択的変換反応の構築

## 3. 研究の方法

- (1) 各種 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物への不斉アジリジン化の検討
  - ① 軸配位子 ( $L_{ax}$ ) の検討 (軸配位子のトランス効果の検討)
  - ② アザ配位子などの電子供与性の高い配位子の検討

### ③ 窒素上の置換基効果の検討

また、検討において得られたアジリジンについてはそれぞれその絶対立体配置を同定し、錯体 2 を触媒とする反応において生成する立体化学の傾向を明らかにする。これは、本法の実用化、および不斉誘起を解明する上で重要な知見である。

## (2) 反応機構の解明 1 : アジド化合物の分解過程からアジリジン化までの機構の解明

N-アルコキシカルボニルアジドを用いたスルフィドの不斉イミド化の研究において同反応はルテニウム-アジド付加体から進行しているものと考えている。しかし、その詳細は明らかとなっていない。また、N-スルホニルアジド類を用いたアジリジン化などその他の反応については機構的知見はほとんど得られていない。そこで、下記に示す機構的研究を行い、その詳細な反応機構を解明する。反応機構の解明は次年度以降に行う予定である触媒の改良や反応条件の最適化において重要な知見となる。

- ① コールドスプレー-ESI-MS を利用した反応活性種の同定
- ② アジド化合物類を電気化学的に分解し、ナイトレン種を生成しその生成エネルギーを明らかにする (光電気化学測定装置は本研究推進費にて購入予定) 同知見は本法に適用可能なアジド化合物を知る上で重要な知見である。
- ③ 反応の各種分光学的測定装置 (UV、IR、NMR 等) を用いた追跡、および速度論的反応の検討
- ④ 計算化学的手法をもちいた反応機構モデルの構築

## (3) 反応機構の解明 2 : 不斉誘起機構の解明

上記 1. および 2. の検討より得られた知見を基にその不斉誘起の機構の考察を行う。

## (4) $\alpha$ -カルボニルアジリジン類の反応位置および立体選択的変換反応の構築

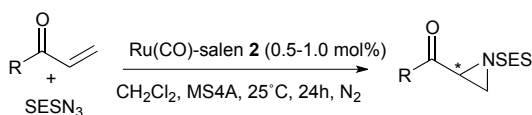
$\alpha$ -カルボニルアジリジン類は短工程で非常に多くの有用含窒素化合物へと変換できる優れたキラルビルディングブロックである。しかし、既存のすべてが反応位置選択性や立体選択性が達成させているわけではない。そこで、本研究において得られた光学活性な $\alpha$ -

カルボニルアジリジン類を高立体選択的に変換する新手法の開発を行い、有用含窒素化合物の新規合成法を示す。

#### 4. 研究成果

(1) **ビニルケトン類の不斉アジリジン化**  
キラルな末端アジリジノケトン類は、含窒素 C3 ユニットとして有効なキラルビルディングであるが、従来法ではその合成に多くの問題を抱えていた。そこでまずビニルケトン類の不斉アジリジン化の検討を行った。

その結果、ルテニウム (カルボニル) サレン錯体 **2** を僅か 0.5~1.0 mol% 添加することにより、2-トリメチルシリルエタンスルホンリアジドをナイトレン前駆体とするビニルケトン類の不斉アジリジン化が進行し、標的とするアジリジノケトン類がほぼ完全なエナンチオ選択性かつ高収率にて得られることが明らかとなった (Scheme 2)。

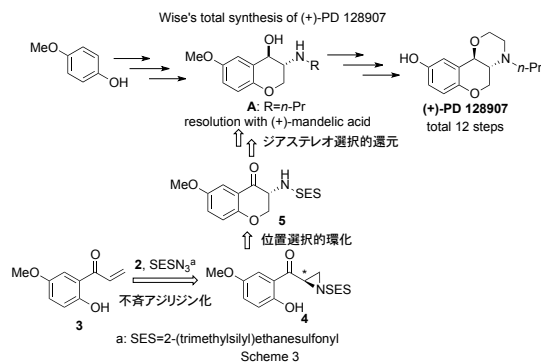


R = Alkyl, Alkenyl, Aryl  
10 examples (>99% ee)

Scheme 2

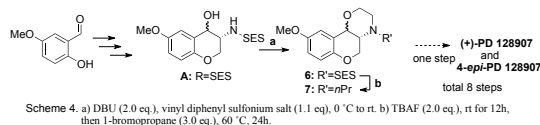
(2) **ビニルケトン類の不斉アジリジン化を鍵反応とするドーパミン D<sub>3</sub> 受容体アゴニスト (+)-PD 128907 の不斉形式全合成**

(+)-PD 128907 は、ドーパミンサブタイプ D<sub>3</sub> 受容体の選択的アゴニストとして高い活性を示すことが知られている。しかし、その全合成は僅か 2 例しかなく、光学的に純粋な (+)-PD 128907 の合成は中間体 **A** の光学分割を経る Wise らの報告が唯一の例である。そこで、その不斉合成の開発に着手した。同手法をビニルケトン **3** へ適用し、得られたアジリジノケトン **4** から短工程にて光学活性な中間体 **A** への変換を検討した (Scheme 3)。



合成計画に従い、入手が容易な 2-hydroxy-5-methoxybenzaldehyde を出発

基質としてビニルケトン **3** を合成、アジリジン化の検討を行い、アジリジノケトン **4** を 87% 収率、>99% ee にて得た。さらに、**4** は 1,4-dioxane/H<sub>2</sub>O 溶液中、1 mol% の Hünig 塩基で処理し、中間体 **5** (96% ee) へと誘導した。このプロセスで僅かにラセミ化が観測されたが CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexane 中で再結晶化することにより光学的に純粋な **5** を得た。続いて、**5** を -78°C にて NaBH<sub>4</sub> で処理し、*trans*-**A** (R=SES) に導いた。一方、還元剤に L-Selectride を用いると選択的に *cis*-**A** (R=SES) が得られてくる。また、**A** (R=SES) の *N*-SES アミド基を利用し、2 段階にて既知中間体 **7** へと誘導を行い、全 8 工程の不斉形式全合成を達成した。



Scheme 4. a) DBU (2.0 eq.), vinyl diphenyl sulfonium salt (1.1 eq), 0 °C to rt, b) TBAF (2.0 eq), rt for 12h, then 1-bromopropane (3.0 eq), 60 °C, 24h.

#### 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 3 件)

- (1) Tanaka, H., Nishikawa, H., Uchida, T. & Katsuki, T., Photopromoted Ru-Catalyzed Asymmetric Aerobic Sulfide Oxidation and Epoxidation Using Water as a Proton Transfer Mediator. 査読有, *J. Am. Chem. Soc.*, **132** (34), 12034-12041 (2010)
- (2) Uchida, T. & Katsuki, T., Photopromoted Construction of a New Type of Chiral Bidentate NHC Ligands: Copper-Catalyzed Asymmetric Conjugate Alkylation., 査読有, *Tetrahedron Lett.*, **50** (33), 4741-4743 (2009)
- (3) Mizoguchi, H., Uchida, T. & Katsuki, T., Ru(PPh<sub>3</sub>)(OH)-salen complex: a Designer Catalyst for Chemoselective Aerobic Oxidation of Primary Alcohols. 査読有, *Tetrahedron Lett.*, **50** (26), 3432-3435 (2009)

[学会発表] (計 7 件)

- (1) 溝口大昂, 内田竜也, 香月昂, 新規ルテニウムサレン錯体の合成と光非照射下での酸素酸化: 第二級アルコールの速度論的光学分割, 第 9 1 回日本化学会春季年会, 2011. 03. 28. (横浜市・神奈川大学)
- (2) 福永恭章, 内田竜也, 香月昂, 不斉アジリジン化を鍵反応とするドーパミン D<sub>3</sub> 受容体アゴニスト (+)-PD 128907 の不斉形式全合成, 第 9 1 回日本化学会春季年会, 2011. 03. 27. (横浜市・神奈川大学)
- (3) 福永恭章, 内田竜也, 香月昂, ルテニウム (CO) サレン触媒を用いたビニルケトン

の不斉アジリジン化：光学的に純粋なアジリジノケトンの合成, 第90回日本化学会春季年会, 2010.03.28. (大阪市・近畿大学)

- (4) 田中春菜、**内田竜也**、香月昴, ルテニウム- salen 錯体を触媒とする不斉酸素酸化: オレフィンのエポキシ化, 第90回日本化学会春季年会, 2010.03.28. (大阪市・近畿大学)
- (5) **内田竜也**、香月昴, 新規光学活性二座 NHC-銅錯体を用いた 不斉共役付加反応, 第90回日本化学会春季年会, 2010.03.28. (大阪市・近畿大学)
- (6) **Tatsuya Uchida**, Tsutomu Katsuki, Cu-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Dialkylzinc to Acyclic Enones Using a New Type of Chiral Bidentate NHC Ligands, IKCOC-11,2009.11.11. (京都市・リーガロイヤルホテル)
- (7) Hirotaka Mizoguchi, **Tatsuya Uchida**, Kohichi Ishida, Tsutomu Katsuki, Design of New Ru(PPh<sub>3</sub>)(OH)-salen complex: Chemoselective Aerobic Oxidation of Primary Alcohols, IKCOC-11,2009.11.11. (京都市・リーガロイヤルホテル)

[その他]

ホームページ等

[http://www.scc.kyushu-u.ac.jp/Yuhan/Katsuki\\_Lab/Publication\\_List.html](http://www.scc.kyushu-u.ac.jp/Yuhan/Katsuki_Lab/Publication_List.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

内田 竜也 (UCHIDA TATSUYA)

九州大学・大学院理学研究院・助教

研究者番号：50380564