

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2009～2010

課題番号：21890112

研究課題名（和文） 不斉有機触媒を利用した実践的有機合成プロセスの開発

研究課題名（英文） Development of Highly Practical Process of Organic Synthesis by using Asymmetric Organocatalysts

研究代表者

猪熊 翼 (INOKUMA TSUBASA)

京都大学・薬学研究科・特定助教

研究者番号：40541272

研究成果の概要（和文）：新たな水素結合型触媒の創出を目指し、キナゾリン型触媒およびベンゾチアジアジン型触媒、およびヒドロキシチオ尿素触媒を開発した。開発したこれらの触媒を用いることで光学活性アレンや非天然アミノ酸構造を含むオリゴペプチドなど医薬品合成上有用な化合物を合成することに成功した。

研究成果の概要（英文）：We developed the novel hydrogen bond donor catalysts such as quinazolines, benzothiadiazines and hydroxyl thiourea catalysts. By using these new catalysts, we succeeded in synthesizing the pharmacologically important compounds such as optically active allenes or the oligo peptides which contain the unnatural amino acid moieties.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,070,000	321,000	1,391,000
2010年度	970,000	291,000	1,261,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,040,000	612,000	2,652,000

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：有機触媒、不斉反応、ペタシス反応、アミノ酸

## 1. 研究開始当初の背景

真に有用な医薬品や医薬品候補化合物を効率よく供給するにあたって不斉触媒反応は非常に有力なプロセスであり、これまでも様々な不斉触媒の開発がなされている。近年、環境調和や人体への毒性の回避の観点から特に有機分子触媒による不斉反応の開発が強く求められている。

## 2. 研究の目的

不斉有機分子触媒による有機合成プロセスのさらなる発展を目指して、これまでに無かった新規な有機触媒の開発を行った。本研究期間では新規な有機触媒として二つのコンセプトを掲げそれらについて検討を行うこととした。

第一に水素結合ドナー部位にカルボニル基あるいはスルホニル基を導入し環構造を有した触媒、すなわちキナゾリンおよびベン

ゾチアジジンに着目した。これらの触媒は二つのプロトンドナーとともに電子求引効果をおよぼすことが可能となるので、既存のチオ尿素触媒よりさらに強力な水素結合ドナー能をもった触媒となることが期待される。

第二に水素結合ドナー能をもつチオ尿素触媒に水酸基を導入した触媒の創出を目指した。このような触媒は水酸基を有機ホウ酸試薬の認識と活性化に用いることができ、チオ尿素部位との共同作用により新たな多機能性触媒として利用できることが期待される。

### 3. 研究の方法

(1) 新たな水素結合ドナー型触媒としてキナゾリン型触媒とベンゾチアジジン型触媒の合成を行い、合成した新規触媒の水素結合ドナー能を評価した。

(2) 合成した新たな触媒を用いて種々の不斉反応に適用し、その有用性を既存の触媒と比較した。

(3) *N*-アリールアミノ酸合成を目指して *N*-アリール- $\alpha$ -イミノエステルの不斉ペタシス反応の条件（触媒、アミド置換基、溶媒）の検討を行った。

(4) (3)で確立した方法論を用いて種々の医薬品候補化合物の合成へと展開した。

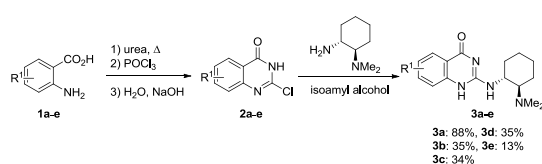
反応条件を確立させたのち、種々の有機ホウ酸試薬とアニリンで同様の反応を行わせ、本反応の基質適用範囲の探索を行った。

さらに基質適用範囲のさらなる拡大を目指してペプチド構造を有する基質への適用も検討した。

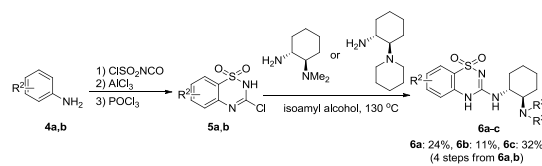
### 4. 研究成果

(1) まず最初に種々の置換基を有するアントラニル酸 **1** から縮合、塩素化、加水分解を経てクロロキナゾリン **2** を合成し、これを1,2-ジアミノシクロヘキサンと縮合させることでキナゾリン型触媒 **3** を得た (式1)。またアニリン **4** に対してスルホニル化、フリーデル・クラフツ反応、塩素化を行うことで得られる **5** を用いて、同様の手順でベンゾチアジジン型触媒 **6** を合成した (式2)。

#### 式1. キナゾリン触媒 **3** の合成スキーム

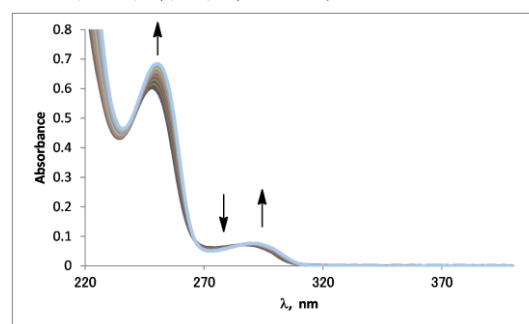


#### 式2. ベンゾチアジジン触媒 **6** の合成スキーム



合成した2種の触媒 **3a** および **6a** と既存のチオ尿素触媒の水素結合能を比較するためにそれぞれの触媒とアニオンとの会合定数の算出を試みた。アニオンとしてテトラブチルアンモニウムクロリドを用い、これをそれぞれの触媒に対して滴定した時のUVスペクトルを追跡した。まず最初に **6a** に対して本実験を行った結果UVスペクトルが触媒単独の時と比較して高波長側にシフトしたことから **6a** とアニオンとの間での水素結合形成が確認された (図1)。

図1. 触媒 **6a** に対してテトラブチルアンモニウムクロリドを滴定した際のUVスペクトル(特に顕著な変化を矢印で示した)



スペクトルの定量解析を行うことで **6a** とテトラブチルアンモニウムクロリドとの結合定数を算出した。

同様の手順でその他の触媒についてもその値を比較した結果、今回新たに創出した **6a** は既存の水素結合ドナー型触媒と比較してより強い水素結合能を有することが確認できた(表1)。

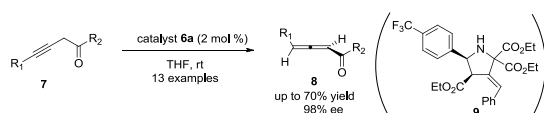
表1. 各触媒とテトラブチルアンモニウムクロリドの結合定数

	<b>6a</b>	<b>3a</b>	チオ尿素
結合定数	1888	489	1177

(2) 触媒 **6a** を用いれば、アルキノエステル **7** を高い立体選択性で対応するアレニルエステル **8** へと変換可能であることを見出した (式3)。しかし本反応は完全には進行せずアレニルエステル **8** とアルキノエステル **7** が

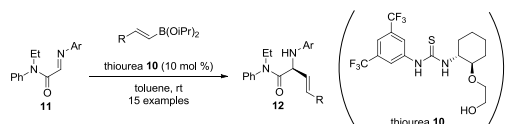
分離困難な混合物として得られるという問題点があった。そこで代表者は、本反応系中にさらに試薬を加えて生成するアレニルエステル **8** を消費させ、反応の平衡を生成物生成へと傾けることを試みた。その結果、本反応の系中にシクロペンタジエンやアゾメチンイリドを共存させることで狙い通り分離困難な原料を完全に反応系中から消失させることができ、生物学上興味深い光学活性ピペリジン化合物 **9** の一挙構築への応用も達成した。

### 式3. ベンゾチアジアジン触媒によるアルキノエステルの不斉



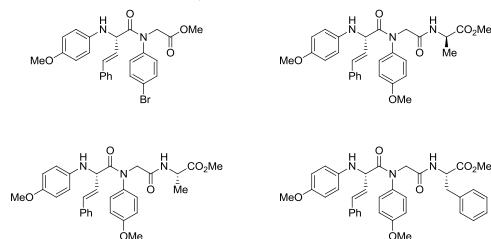
(3) 研究代表者は本研究期間で新たなチオ尿素型有機分子触媒 **10** を開発しこれを用いることで世界初の $\alpha$ -イミノアミドに対する触媒的不斉ペタシスを達成した (式4)。また本反応で得られる生成物はその後に3工程の反応を経ることで、生理活性が期待されるジヒドロキノリン類縁体へと誘導可能である。

### 式4. ヒドロキシチオ尿素触媒による不斉ペタシス反応



(4) (3)の研究で研究代表者が見出した反応に対してペプチド性化合物を反応基質として同様の不斉ペタシス反応を行わせることで異常アミノ酸構造を含むオリゴペプチドの合成に成功した (図2)。本プロセスは生理活性ペプチドの直接的修飾反応へと展開できることが期待される。

### 図2. 不斉ペタシス反応によって合成したオリゴペプチドの例



## 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6件)

- ① T. Inokuma, Y. Suzuki, Y. Takemoto, "Synthesis of Optically Active N-Aryl Amino Acid Derivatives through the Asymmetric Petasis Reaction Catalyzed by Novel Hydroxy-thiourea", *Chem. Asian. J.* **2011** (印刷中).
- ② K. Yoshida, T. Inokuma, K. Takasu, Y. Takemoto, "Brønsted Acid—Thiourea Co-catalysis: Asymmetric Synthesis of Functionalized 1,4-Dihydropyridines from  $\alpha$ -Enaminoesters and  $\alpha, \beta$ -Unsaturated Aldehydes.", *Synlett*, **2010**, 1865 (査読あり).
- ③ K. Yoshida, T. Inokuma, K. Takasu, Y. Takemoto, "Catalytic Asymmetric Synthesis of Both Enantiomers of 4-Substituted 1,4-Dihydropyridines with the Use of Bifunctional Thiourea-Ammonium Salts Bearing Different Counterions.", *Molecules*, **2010**, *15*, 8305 (査読あり).
- ④ T. Inokuma, Y. Nagamoto, S. Sakamoto, H. Miyabe, K. Takasu, Y. Takemoto, "Asymmetric Synthesis of 4-Substituted 2,6-Dioxopiperidine-3-carbonitrile by Using Thiourea-Catalyzed Asymmetric Michael Addition.", *Heterocycles*, **2009**, *79*, 573 (査読あり).
- ⑤ T. Inokuma, S. Sakamoto, Y. Takemoto, "Enantioselective nitrocyclopropanation of  $\alpha, \beta$ -unsaturated  $\alpha$ -cyanoimides catalyzed by bifunctional thiourea.", *Synlett*, **2009**, 1627 (査読あり).
- ⑥ T. Inokuma, K. Takasu, T. Sakaeda, Y. Takemoto, "Hydroxyl Group-Directed Organocatalytic Asymmetric Michael Addition of  $\alpha, \beta$ -Unsaturated Ketones with Alkenylboronic Acids", *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2425 (査読あり).

〔学会発表〕（計 2 件）

- ① 猪熊翼、鈴木雄介、竹本佳司、チオ尿素触媒を用いた有機ホウ酸試薬の不斉付加反応の開発、第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム、平成 22 年 11 月 1-2 日、名古屋.
- ② 猪熊翼、柴田敏之、竹本佳司、新規チオ尿素触媒を用いた不斉ペタシス反応の開発、日本薬学会第 130 年会、平成 22 年 3 月 28-30 日、岡山.

〔図書〕（計 1 件）

- ① 竹本佳司, 猪熊翼、化学同人、進化を続ける有機触媒、2009、75-86.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/orgchem/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

猪熊 翼 (INOKUMA TSUBASA)  
京都大学・薬学研究科・特定助教  
研究者番号：40541272

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし