

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 25 年 5 月 20 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22590024

研究課題名（和文） リサイクル型不斉アミノ化剤による多連続不斉炭素構築法の開発研究

研究課題名（英文） Development of the construction of multi contiguous chiral carbons by using recyclable chiral amine.

研究代表者

小関 稔 (OZEKI MINORU)

京都薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：40465597

研究成果の概要（和文）：

α,β -不飽和エステルへのキラルアミンの不斉 Michael 付加反応を基盤とした tandem 反応による多連続不斉炭素構築法の開発を行った。検討の結果、tandem Michael-alkylation 反応, tandem Michael-oxidation 反応, tandem Michael-aldol 反応, double Michael 付加反応及び tandem double Michael-aldol 反応により二～五連続不斉炭素の構築に成功した。

研究成果の概要（英文）：

We developed the novel tandem reaction to enable the construction of the multi contiguous chiral centers taking advantage of asymmetric Michael addition of chiral amine. As a result, 2 to 5 contiguous chiral centers were finely constructed in one pot utilizing five types of Michael addition, *i.e.*, tandem Michael-alkylation, tandem Michael-oxidation, tandem Micheal-aldol, double Michael addition and double Michael-aldol reaction, which were triggered by a nucleophilic attack of chiral amine.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011 年度	700,000	210,000	910,000
2012 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

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：不斉合成、キラルアミン、Michael 付加、tandem 反応、多連続不斉炭素

1. 研究開始当初の背景

近年、医薬品や天然物中に複数の不斉炭素を有する化合物をターゲットとするケースは珍しくない。このような化合物の不斉合成では分子の骨格構築だけでなく存在する不斉炭素をより効率的に構築していく事が優れた合成プロセス開発の鍵となる。このような観点から一度の実験操作で、複数の反応が進行する tandem 型反応は、複雑な骨格を効率的に構築できるだけでなく、廃棄物等環境にかかる負荷を大幅に削減することが可能となることから、重要な研究課題の一つである。

一方、研究代表者はこれまでの研究において、光学活性メルカプトアルコールを不斉反応剤に用い三置換 α,β -不飽和ケトンと反応させる事で三連続不斉炭素の構築が可能な tandem Michael-MPV (Meerwein-Ponndorf-Verley 還元) 反応の開発に成功している。ま

た得られた付加体から不斉補助基を除去する事で、三連続不斉炭素を有する 1,3-メルカプトアルコールに変換する事が可能である。これら一連のプロセスにおいて光学活性メルカプトアルコールは有害な硫化水素の無臭等化体として機能している。また近年、不斉反応剤の硫黄原子を窒素原子に置換した新規キラルアミン **1** が α,β -不飽和エステルに効率的に不斉 Michael 付加することを見出している。さらに新規な C-N 結合開裂反応の開発に成功し、Michael 付加体から β -アミノ酸誘導体への変換にも成功している。特に本反応では、不斉反応剤部分をキラルアミン **1** に再生可能なアルデヒドとして回収することが可能であるため、本キラルアミンはリサイクル可能なアンモニアの無臭等化体として使用する事ができる。これらの知見をもとに、今回、研究代表者はリサイクル可能なキラルアミン **1** の優れた反応性及び高い不斉誘起効果を利用すれば、単一工程で多連続不斉炭素の構築を可能とする不斉合成法の開発が可能と考え、本研究を着想するに至った。すなわち、**1** の不斉 Michael 付加で生成するエノラート中間体を様々な求電子剤でトラップすれば単一工程で複数の不斉炭素を一挙に構築する事が可能となる。

このようなアミンの不斉 Michael 付加反応を用いた tandem 型反応は Davies をはじめ幾つかの研究グループによって報告されているが (*Synlett* **2004**, 117, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4381. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4706. *Chem Commun.*, **2007**, 3580. etc.), 種々の基質に対する一般化についての詳細な報告はなされていない。また近年、Enders 等 (*Nature* **2006**, 441, 861. *Angew. Chem. Int. ed.*, **2007**, 46, 467. etc.) によってプロリノール誘導体を有機触媒に用いた tandem 型反応による多連続不斉炭素の構築が報告されており、現在でも活発に研究が行われている研究分野の一つである。

2. 研究の目的

上記研究背景をもとに研究代表者は以下 3 種類の新規 tandem 反応による多連続不斉炭素構築法の開発を目的に研究を行った。

(1) tandem Michael-alkylation 反応及び tandem Michael-oxidation 反応による二連続不斉炭素の構築

Tandem Michael-alkylation 反応の開発では、キラルアミンの不斉 Michael 付加で生じたエノラートをアルキルハライド等でトラップし、二連続不斉炭素の構築を目的としている。一方、tandem Michael-oxidation 反応ではエノラートを酸化することで、生理活性化合物の基本骨格に多く見られる α -ヒドロ

キシ- β -アミノ酸骨格の構築を目指して検討を行った。特に本反応の開発で、エノラートの酸化では報告例のない *syn* 選択的な反応の開発を目的とした。

以上の研究において、 α 位に置換基を有する α 置換- α,β -不飽和エステルを基質に用いることで構築困難な四級不斉炭素の構築が可能となるため、このような基質へ適用可能な反応の開発を目的とした。

(2) tandem Michael-aldol 反応及び double Michael 付加反応による三連続不斉炭素の構築

Tandem Michael-aldol 反応の開発では、求電子剤にアルデヒドを用いることで三連続不斉炭素の構築を可能とする tandem 反応の開発を目的とした。また、double Michael 付加反応では、ジエンジエステルを基質に用い、生じたエノラートを分子内のもう一つの不飽和エステルでトラップし三連続不斉炭素を有する環状化合物の不斉合成法の開発を目的に研究を行った。

(3) tandem double Michael-aldol 反応による五連続不斉炭素の構築

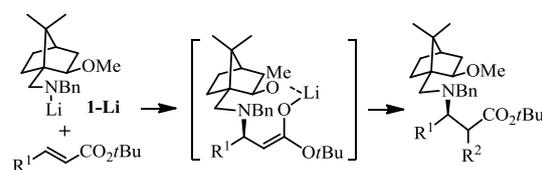
Double Michael 付加反応で生じた環状エノラートをアルデヒド等でトラップすれば、一度に五連続不斉炭素の構築が可能となる。本反応で生成可能なジアステレオマーは 32 種類に及ぶが、これらジアステレオマーの生成を抑制し、単一のジアステレオマーを単離可能な高選択的な反応の開発を目的とした。

3. 研究の方法

今回検討した不斉 Michael 付加反応は全て禁水反応であるため、無水溶媒を用いアルゴン気流下で反応を行った。また、用いた試薬は必要に応じて蒸留等の精製をした後反応に供した。

基本的な反応操作は以下の通りである。

キラルアミン (1.5 eq) の無水 THF 溶液に -50°C で *n*-BuLi (1.5 eq, 2.6 M ヘキサン溶液) を滴下した。10 分間攪拌後、 α,β -不飽和エステルの無水 THF 溶液を滴下し、30 分攪拌した。その後生じたエノラートに種々の求電子剤を加えた。TLC で反応の終了を確認した後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を brine で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的の付加体を得た。ジアステレオ選択性は単離したジアステレオマー混合物の H-NMR によって決定した。

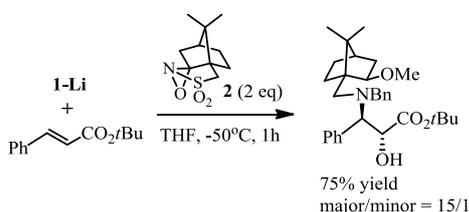
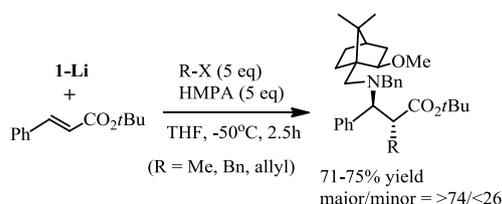


4. 研究成果

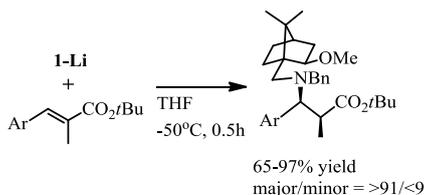
(1) tandem Michael-alkylation 反応及び tandem Michael-oxidation 反応による二連続不斉炭素の構築.

Tandem Michael-alkylation 反応の開発では、吸電子剤として種々のハロゲン化アルキルとの反応を検討した。その結果、それぞれの基質において、収率 71-75%, major/minor = >74/<26 のジアステレオ選択性で目的の二連続不斉炭素を有する付加体を得ることが出来た。

一方、エノラートの酸化による α -ヒドロキシ- β -アミノ酸骨格の不斉合成法の開発において、酸化剤に **2** を用いて反応を行うと収率 75%, major/minor = 15/1 の選択性で生成物を得ることが出来た。主生成物の立体化学を X 線結晶構造解析によって決定したところ、その立体化学は目的の *syn* 体ではなく、*anti* 体であることが分かった。本選択性を反転させるため、酸化剤や溶媒効果等を精査したが、現在のところ *syn* 選択的な反応の開発には至っていない。



これらの反応において、 α 置換- α,β -不飽和エステルを基質に用いて反応を行えば、四級不斉炭素の構築が可能となる。これまでの研究において研究代表者は、 α 置換- α,β -不飽和エステルに対するキラルアミンの反応性に関する知見を有していなかったため、**1** と α 置換- α,β -不飽和エステルの Michael 付加で生じるエノラートの不斉プロトン化について検討を行った。その結果、種々の置換基を有する基質について、高収率、高ジアステレオ選択的に反応が進行する事が確認された。

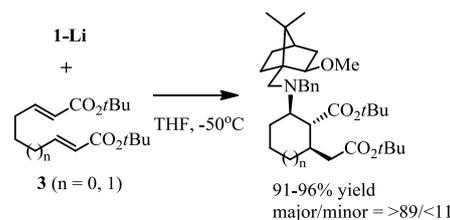
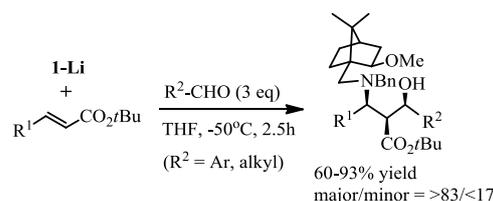


今後、本エノラートを種々の求電子剤でトラップすることで、構築困難な四級不斉炭素を効率的に構築できるものと期待される。

(2) tandem Michael-aldol 反応及び double Michael 付加反応による三連続不斉炭素の構築.

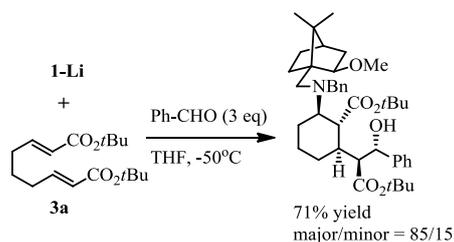
アミンの不斉 Michael 付加で生じたエノラートをアルデヒドでラップし、三連続不斉炭素の構築を検討した。 β 位の置換基 R^1 が脂肪族置換基の場合、収率 80%で目的の付加体を得ることが出来たが、選択性は 1:1:1.3 と非常に低いものであった。一方、 R^1 が芳香族置換基の場合、選択制が劇的に向上し高ジアステレオ選択的に三連続不斉炭素を有する付加体を得ることに成功した。

一方、ジエンジエステル **3** を基質に用いた反応においても、高収率高ジアステレオ選択的に環化体を得ることが出来た。



(3) tandem double Michael-aldol 反応による五連続不斉炭素の構築.

上記ジエンジエステル **3** を基質に用いた反応において、エノラートをアルデヒドでトラップすれば、五連続不斉炭素の構築が可能となる。ベンズアルデヒドを求電子剤に用いて反応を行うと収率 71%, major/minor = 5.5/1 のジアステレオ選択性で目的の付加体を得ることに成功した。



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 11 件) 以下査読有

① Minoru Ozeki, Megumi Satake, Toshinori Toizume, Shintaro Fukutome, Kenji Arimitsu, Shinzo Hosoi, Tetsuya

Kajimoto, Hiroki Iwasaki, Naoto Kojima, Manabu Node, Masayuki Yamashita: First asymmetric total synthesis of (+)-taiwaniaquinol D and (-)-taiwaniaquinone D by using intramolecular Heck reaction. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 3841-3846. (10.1016/j.tet.2013.03.051)

② Takuya Miura, Navnath Dnyanoba Yadav, Hiroki Iwasaki, Minoru Ozeki, Naoto Kojima, Masayuki Yamashita: Novel skeleton transformation reaction of α -pyrone derivatives to spirobicyclo[3.1.0]hexane derivatives using dimethylsulfoxonium methylide. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 6048-6051. (10.1021/ol302942m)

③ Toshio Fujiwara, Yuka Taniguchi, Yukiteru Katsumoto, Takeyuki Tanaka, Minoru Ozeki, Hiroki Iwasaki, Manabu Node, Masayuki Yamashita, Shinzo Hosoi: Novel approach to determining the absolute configurations at C3-positions of various types of sterols on an induced circular dichroism. *Steroids*, **2012**, *77*, 1198-1204. (10.1016/j.steroids.2012.07.006)

④ Toshio Fujiwara, Yuka Taniguchi, Yukiteru Katsumoto, Takeyuki Tanaka, Manabu Node, Minoru Ozeki, Masayuki Yamashita, Shinzo Hosoi: Induced circular dichroism in chiral N-methyl amides possessing an achiral binaphthyl chromophore and its application to absolute configuration determination of aliphatic chiral amines. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 891-991. (10.1016/j.tetasy.2012.06.013)

⑤ Sayo Nomura, Kenji Arimitsu, Satoshi Yamaguchi, Yuya Kosuga, Yuko Kakimoto, Takanori Komai, Kazumasa Hasegawa, Akira Nlanishi Tamami Miyoshi, Hiroki Iwasaki, Minoru Ozeki, Ikuo Kawasaki, Ai Kurume, Shunsaku Ohta, Masayuki Yamashita: Synthesis of (\pm)-8-deisopropyladunctin B. *Chem. Pharm. Bull.*, **2012**, *60*, 94-103. (10.1248/cpb.60.94)

⑥ Junko Kitao, Naoko Kitamura, Nozomi Kumo, Kenji Arimitsu, Hiroki Iwasaki, Minoru Ozeki, Ai Kurume, Masayuki Yamashita: The first total syntheses of (+)-hostmanin A and (+)-methyllinderatin. *Heterocycles*, **2011**, *83*, 143-151. (10.3987/COM-10-12084)

⑦ Kenji Arimitsu, Tetsuya Kajimoto, Hiroyuki Kimura, Masahiro Ono, Minoru

Ozeki, Manabu Node, Yoshiro Ohmomo, Hideo Saji, Masayuki Yamashita: Alternative Synthesis of Radioiodinated Trisaccharide Derivatives, 2-(4-¹²⁵Iodophenyl)ethyl

2-Acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- α -D-mannopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranoside, and Preparation of Its Analogs Having Different Lengths of Alkyl Chains Instead of Ethyl Group: Acceptor Substrates of N-Acetylglucosaminyltransferase V for *in vivo* Imaging. *Heterocycles*, **2011**, *83*, 2779-2802. (10.3987/COM-11-12332)

⑧ Kenji Arimitsu, Sayo Nomura, Hiroki Iwasaki, Minoru Ozeki, Masayuki Yamashita: First total synthesis of (\pm)-adunctin B. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *83*, 143-151. (10.1016/j.tetlet.2011.10.018)

⑨ Manabu Node, Minoru Ozeki, Loïc Planas, Masashi Nakano, Hirofumi Takita, Daisuke Mori, Shinji Tamatani, Tetsuya Kajimoto: Efficient asymmetric synthesis of abeo-abietane-type diterpenoids by using the intramolecular Heck reaction. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 190-196. (10.1021/jo901972b)

⑩ Tetsuya Kajimoto, Kenji Arimitsu, Minoru Ozeki, Manabu Node: Glycosylation from the non-reducing end using a combination of thioglycoside and glycosyl sulfoxide as the glycosyl donor and the acceptor. *Chem. Pharm. Bull.*, **2010**, *58*, 758-764. (10.1248/cpb.58.758)

⑪ Minoru Ozeki, Shunsuke Ochi, Noboru Hayama, Shinzo Hosoi, Tetsuya Kajimoto, Manabu Node: One-pot construction of multiple contiguous chiral centers using Michael addition of chiral amine. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 4201-4211. (10.1021/jo1004586)

〔学会発表〕(計 21 件)

① 泉谷すみれ, 中嶋大地, 江川ほのか, 岩崎宏樹, 小島直人, 小関 稔, 野出 學, 山下 正行: 不斉Michael付加反応による多連続不斉炭素の構築. 日本薬学会 第133年会, 2013年3月27日~30日 (パシフィコ横浜)

② 泉谷すみれ, 福留慎太郎, 佐竹 恵, 樋爪稔典, 中嶋大地, 江川ほのか, 岩崎宏樹, 小島直人, 小関 稔, 野出 學, 山下 正行: キラルアミンの不斉 Michael 付加反応: tandem 型反応による多連続不斉炭素の構築. 第 62 回日本薬学会 近畿支部総会・大会, 2012年10月20日 (武庫川女子大学・薬学部)

③ 福留慎太郎, 佐竹 恵, 樋爪稔典, 葉山登, 岩崎宏樹, 小関 稔, 野出 學, 山下 正

行：キラルアミンの tandem 型不斉 Michael 付加反応による多連続不斉炭素構築法の開発. 第 61 回日本薬学会 近畿支部総会・大会, 2011 年 10 月 22 日 (神戸学院大学)

④ 小関 稔, 有光健治, 越智俊輔, 葉山登, 岩崎宏樹, 梶本哲也, 細井信造, 山下正行, 野出 學：キラルアミンの tandem 型不斉 Michael 付加反応による多連続不斉炭素の構築. 第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2010 年 11 月 1 日～2 日 (ウイנקあいち)

⑤ 樋爪稔典, 小関 稔, 葉山 登, 越智俊輔, 岩崎宏樹, 細井信造, 梶本哲也, 野出 學, 山下正行：キラルアミンの tandem 型不斉 Michael 付加反応による多連続不斉炭素の構築. 第 60 回日本薬学会 近畿支部総会・大会, 2010 年 10 月 30 日 (摂南大学・薬学部)

⑥ 葉山 登, 越智俊輔, 小関 稔, 細井信三, 野出 學：Tandem 型反応による多連続不斉炭素の立体選択的構築法の開発. 日本薬学会 第 133 年会, 2010 年 3 月 28 日～30 日 (岡山大学津島キャンパス他)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小関 稔 (OZEKI MINORU)

京都薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：40465597

(2) 研究分担者

山下 正行 (YAMASHITA MASAYUKI)

京都薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：20239982

細井 信造 (HOSOI SHINZO)

京都薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：60209236