

令和元年6月11日現在

機関番号：33919

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K07875

研究課題名(和文)キラルホスフィン触媒を用いる含窒素複素環化合物の不斉合成

研究課題名(英文)Asymmetric synthesis of N-heterocycles using chiral phosphine catalysts

研究代表者

北垣 伸治 (KITAGAKI, Shinji)

名城大学・薬学部・教授

研究者番号：20281818

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：多くの生理活性物質中に見られる含窒素複素環化合物を標的化合物に設定し、キラルホスフィン触媒とした(3+2)環化反応等に基づく不斉合成を検討した。その結果、[2.2]パラシクロファンを基本骨格とする面不斉ホスフィン-フェノール触媒を用いることにより、アレニルエステルとN-トシルアルジミンの環化反応が完璧な位置選択性かつ高いエナンチオ選択性で進行し、光学活性2,5-ジヒドロピロール誘導体を与えることを見出した。また、アレニルエステルまたはMBH付加体とメチレンインドリノンの環化反応において、上記触媒が高い位置および立体選択性でスピロオキシインドール化合物を与えることも明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

求核触媒としてホスフィンを利用する反応は、近年、多くの研究者により開発されているが、その中でキラルなホスフィンを用いて高選択的反応を実現した例は一部に過ぎない。我々が独自に開発した面不斉ホスフィン触媒は、既存の中心不斉触媒や軸不斉触媒とは異なる構造的特徴を有するため、新規な不斉空間を形成することにより、これまで実現困難であった高選択的反応を実現する可能性を秘めている。誘導体化も容易であり、報告されている多くのホスフィン触媒反応の中で、我々の触媒が効果を発揮する反応系が続々と発見されることが期待される。含窒素複素環合成におけるそのような高選択的反応の開発は、創薬において極めて重要である。

研究成果の概要(英文)：In order to efficiently construct optically active N-heterocyclic frameworks, which can be found in a large number of bioactive compounds, (3+2) annulations catalyzed by chiral phosphines were investigated. Planar chiral [2.2]paracyclophane-based phosphine-phenols, originally developed by us, catalyzed (3+2) annulations of allenolate with N-tosylaldimines to produce 2,5-dihydropyrroles in high regio- and enantioselectivity. Our catalysts also realized the (3+2) cyclization of allenolate or MBH carbonates with methyleneindolinones to give spirooxindoles in highly regio-, diastereo- and enantioselective manner.

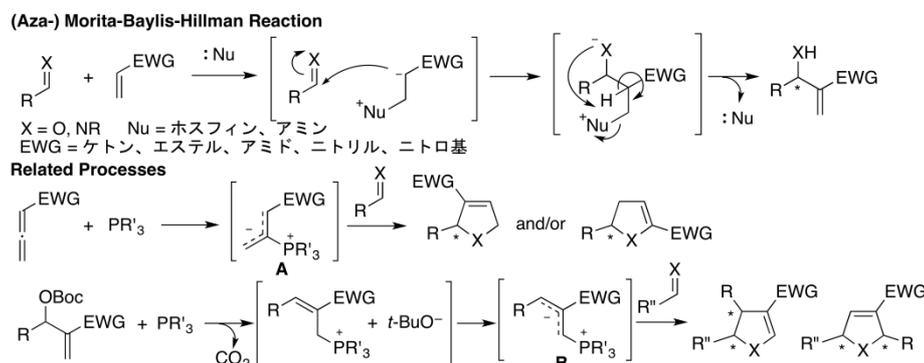
研究分野：有機化学、合成化学

キーワード：ホスフィン 含窒素複素環 不斉合成 (3+2)環化反応 [2.2]パラシクロファン アレン Morita-Bayl is-Hillman反応

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

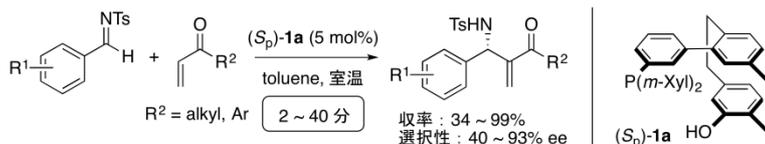
1. 研究開始当初の背景

Morita-Baylis-Hillman (MBH)反応は、ホスフィンまたはアミンを求核触媒とする、アルデヒドと電子不足アルケンとの間の炭素-炭素結合形成反応であり、アルデヒドの代わりにイミンを用いた反応は、アザ-MBH 反応とよばれる。生成物が電子不足アルケン構造を保持し、かつヒドロキシ基 (またはアミノ基) を有することから、後の多彩な変換が想定されるため、近年注目されている反応の一つである。さらに本反応には、関連反応が多数報告されている。例えば、電子不足アレンをアルケンの代わりに用いると、アリルアニオン種 **A** を経て各種多重結合との環化反応が進行し、五員環や六員環化合物が生成する。また、MBH 付加体を Boc 化した化合物はホスフィン触媒下、**A** 類似のアリルアニオン種 **B** を経て様々な反応を引き起こす。



これらの反応は、生理活性物質の構造中に見られる多置換複素環化合物を与えることから、医薬品や医薬候補化合物の全合成へ応用が期待される。以上のように、MBH 反応及び関連反応は合成化学者にとって魅力的であり、不斉触媒を用いた反応の開発が課題となっていた。

一方で、我々はこれまでに、既存の不斉触媒とは異なる反応性や選択性をもつ新規触媒を開発すべく、利用実績の乏しい不斉炭素骨格であった[2.2]パラシクロファンに着目し、その面不斉を利用した各種有機触媒及び配位子の創出に成功していた。ホスフィン-フェノール触媒 (S_p)-**1a** はその一つであり、*N*-トシルベンズアルジミンとビニルケトンのアザ-MBH 反応において、先例のない高反応活性と最高 93% ee (ee: エナンチオマー過剰率) の選択性を実現した。そこで、本触媒のさらなる有用性を実証すべく、他の反応系への適用を計画した。



2. 研究の目的

上記ホスフィン-フェノール触媒 **1a** 及びその類縁体を含む複素環化合物の不斉合成に適用する。反応系は、生理活性物質に広く見受けられるジヒドロピロール、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロキノリン等の骨格構築、及び 2-オキシインドール誘導体の 3 位立体中心の構築に焦点を絞ることとし、創薬に貢献し得る高選択的反応の開発が本研究の目的である。

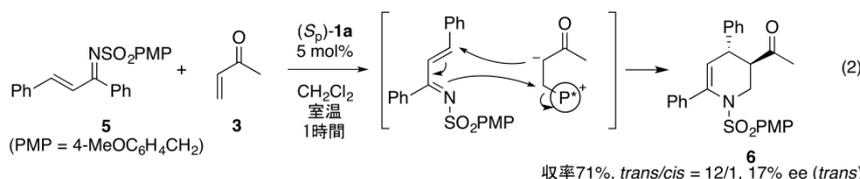
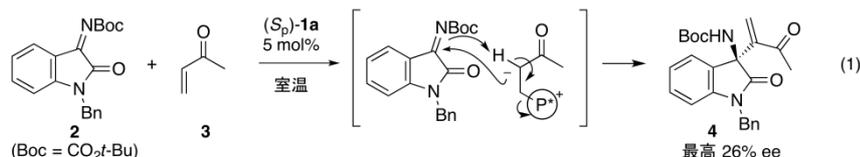
3. 研究の方法

我々が開発したホスフィン-フェノール触媒 **1a** 及びその類縁体を、(1)アザ-MBH 反応、(2)アレンを用いる(3+2)環化反応、(3)MBH カーボネートを用いる(3+2)環化反応に適用し、高い位置およびエナンチオ選択性で含窒素複素環化合物が生成する反応系を探索する。

4. 研究成果

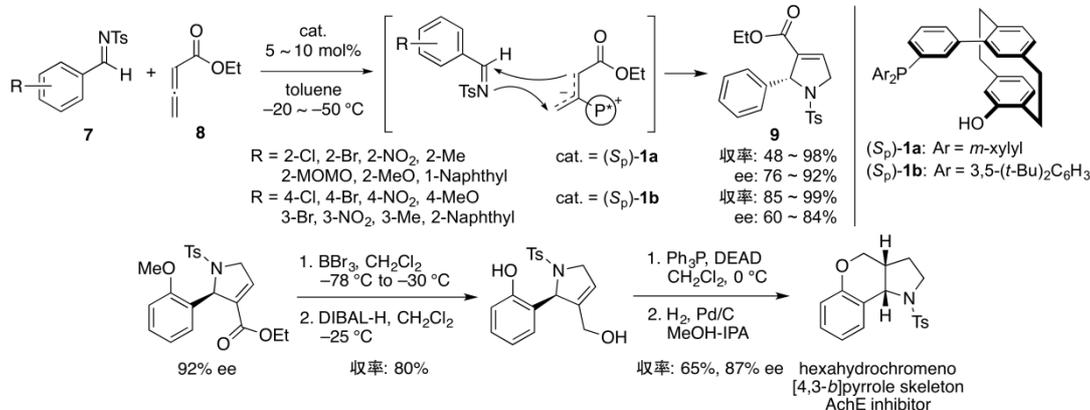
(1) アザ-MBH 反応

3 位に第四級不斉炭素を有する光学活性 2-オキシインドール誘導体 **4** を効率よく合成すべく、触媒 (S_p)-**1a** を用いたケチミン **2** とメチルビニルケトン **3** のアザ-MBH 反応を種々検討したが、収率よく **4** が得られたものの、エナンチオ選択性は最高 26% に留まった (式 1)。また、(S_p)-**1a** を触媒とする共役ケチミン **5** と **3** の反応では、(4+2)環化が *trans* 選択的に進行するが、*trans* 体 **6** の光学純度は 17% であった (式 2)。これらの反応における選択性向上を目指したさらなる検討はせず、他の反応系の探索を優先することとした。

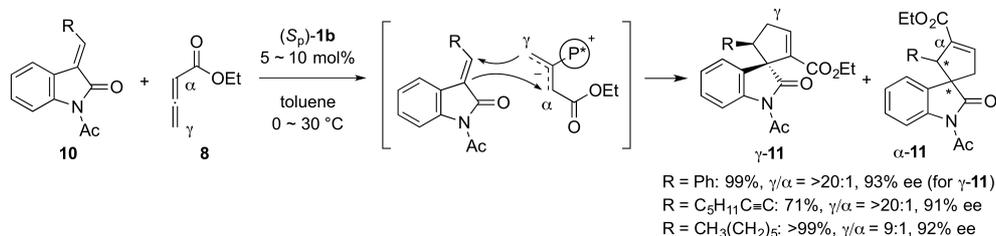


(2) アレンを用いる(3+2)環化反応

①三置換 2,5-ジヒドロピロール誘導体の合成: *N*-トシルベンズアルジミン **7** を 2 原子成分とするアレンルエステル **8** の(3+2)環化反応に(*S_p*)-**1a** を適用したところ、*o*-置換ベンズアルジミンの反応では高収率かつ最高 92% の高いエナンチオ選択性で三置換 2,5-ジヒドロピロール誘導体 **9** が得られた。本結果は、これまでに報告されている *N*-トシルイミンと無置換アレンルエステルの反応の中では最も高い選択性である。*o*-メトキシベンズアルジミンから 92% ee で得た環化体 **9** は、容易にアセチルコリンエステラーゼ (AchE) 阻害活性を有するヘキサヒドロクロメノ [4,3-*b*]ピロール構造へと誘導可能であった。さらに *m*-及び *p*-置換体 **7** を用いる反応では、より立体的に嵩高い触媒(*S_p*)-**1b** が高い選択性を示すことも明らかにした。

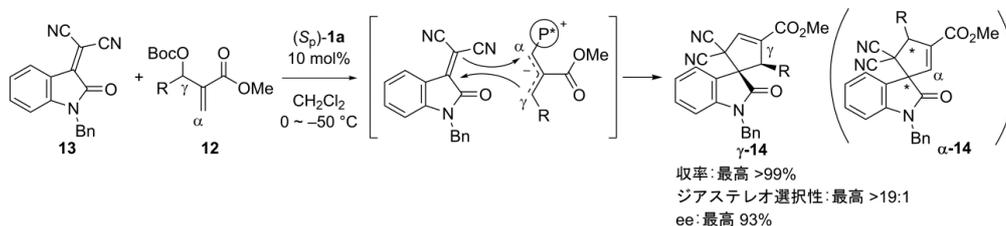


②スピロシクロペンテンオキシインドール誘導体の合成: アレンルエステル **8** の反応相手をイミンからアルケンに変えて(3+2)環化反応を検討することとした。3-メチレン-2-インドリノン **10** をアルケン基質とする反応は、スピロシクロペンテンオキシインドール γ -**11** を与える。すでにキラルホスフィン触媒を用いた報告例があるが、メチレン上の置換基 R がアリアル基の基質 **10** では多くの場合に高いエナンチオ選択性が得られるものの、収率や位置選択性に問題がある基質も存在する。また、アルキニル基では収率、選択性が低下し、R がアルケニル基やアルキル基の例は報告されていない。そこで、本反応系に(*S_p*)-**1** を 5~10 mol% 用いたところ、(*S_p*)-**1b** の場合に多くのアリアル基またはアルキニル基含有インドリノン **10** の反応において目的物 **11** の収率、位置(γ/α)選択性が報告値を上回り、エナンチオ選択性も 90% を超える高い値が得られた。また、アルケニル基やアルキル基を有する **10** でも、高収率かつ高選択性で γ -**11** が得られることが判明した。



(3) MBH カーボネートを用いる(3+2)環化反応

アレンの代わりに MBH カーボネート **12** を 3 原子成分とする(3+2)環化反応では、2 つのシアノ基がメチレン上に置換したインドリノン **13** の反応が報告されていた。この反応で得られるスピロシクロペンテンオキシインドール γ -**14** は、スピロ中心を含む二連続第四級炭素を構造的特徴とし、多くの天然物中に見られる構造であることから、(*S_p*)-**1** の本反応への適用を検討した。その結果、10 mol% の(*S_p*)-**1a** を用いると、アリアル基を有する各種 MBH カーボネート **12** の反応において、高収率、高選択性で目的のスピロ化合物 γ -**14** が得られた。アミノ酸由来のキラルホスフィン触媒を用いて報告されていた位置異性体の生成は観測されず、副生成物は目的物のジアステレオマーであることを各種 NMR 解析により確認した。なお本反応が高い選択性で進行するためには、インドリノン **13** のシアノ基は 2 つ必要であることが判明した。また、MBH カーボネート側の置換基 R がアリアル基以外の場合は反応性、選択性の両方が大きく低下し、遷移状態における触媒(*S_p*)-**1a** と基質 **12** 間の π - π スタッキングの存在が示唆された。



以上のように、独自に開発したホスフィン-フェノール触媒(S_p)-1 を用いて(1)アザ-MBH 反応、(2)アレンを用いる(3+2)環化反応、(3)MBH カーボネートを用いる(3+2)環化反応を検討し、(2)と(3)において高い位置およびエナンチオ選択性で含窒素複素環化合物が生成する反応系を見出した。いずれの系においても、既存の触媒を凌駕する収率、選択性が得られた結果及び新規生成物の高選択的合成例を含んでいる。今後は、触媒(S_p)-1 やその類縁体が適用可能な含窒素複素環構築反応をさらに探索し、既存の触媒が持ち合わせていない本触媒の特長を明確にした上で、創薬に貢献し得る反応開発を目指したい。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計7件)

- ① S. Kitagaki, M. Tsuji, H. Teramoto, N. Takenaga, K. Yoshida, Planar Chiral Phosphino[2.2]paracyclophanol-catalyzed Highly Regio- and Stereoselective [3+2] Annulation Reaction of Morita-Baylis-Hillman Carbonates with Dicyanomethylideneoxindoles. *Heterocycles*, accepted: 03/22/2019. DOI: 10.3987/COM-19-S(F)3. (査読有)
- ② N. Takenaga, S. Ueda, T. Hayashi, T. Dohi, S. Kitagaki, Facile Synthesis of Stable Uracil-Iodonium(III) Salts with Various Counterions. *Heterocycles* **2018**, *97*, 1248-1256. DOI: 10.3987/COM-18-S(T)80. (査読有)
- ③ K. Yoshida, Y. Fujino, Y. Takamatsu, K. Matsui, A. Ogura, Y. Fukami, S. Kitagaki, K-i. Takao, Enantioselective Total Synthesis of (–)-Misramine. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5044-5047. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b02198 (査読有)
- ④ S. Kitagaki, S. Murata, K. Asaoka, K. Sugisaka, C. Mukai, N. Takenaga, K. Yoshida, Planar Chiral [2.2]Paracyclophane-based Bisoxazoline Ligands: Design, Synthesis, and Use in Cu-catalyzed Inter- and Intramolecular Asymmetric O–H Insertion Reactions. *Chem. Pharm. Bull.* **2018**, *66*, 1006-1014. DOI: 10.1248/cpb.c18-00519 (査読有) (Highlighted Paper selected by Editor-in-Chief)
- ⑤ S. Kitagaki, K. Nakamura, C. Kawabata, A. Ishikawa, N. Takenaga, K. Yoshida, Planar Chiral [2.2]Paracyclophane-based Phosphine-phenols: Use in Enantioselective [3+2] Annulations of Allenates and N-Tosylimines. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1770-1778. DOI: 10.1039/c8ob00248g (査読有)
- ⑥ N. Takenaga, S. Adachi, A. Furusawa, K. Nakamura, N. Suzuki, Y. Ohta, M. Komizu, C. Mukai, S. Kitagaki, Planar Chiral [2.2]Paracyclophane-based Phosphine-Phenol Catalysts: Application to the Aza-Morita-Baylis-Hillman Reaction of N-Sulfonated Imines with Various Vinyl Ketones. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6892-6897. DOI: 10.1016/j.tet.2016.09.023 (査読有)
- ⑦ S. Kitagaki, K. Sugisaka, C. Mukai, Synthesis of Planar Chiral [2.2]Paracyclophane-based Bisoxazoline Ligands Bearing No Central Chirality and Application to Cu-catalyzed Asymmetric O-H Insertion Reaction. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4833-4836. DOI: 10.1039/c5ob00452g (査読有)

[学会発表] (計14件)

- ① 吉田圭佑、新海百花、武田紗和、北垣伸治：キラルビスチオウレア触媒を用いた炭素求核種のニトロオレフィンへの不斉 Michael 付加反応、日本薬学会第139年会(千葉)2019年3月22日
- ② 吉田圭佑、舛中荘太、吉田絵巳香、鷺野友亮、稲野真衣、武永尚子、北垣伸治：[2.2]パラシクロファン骨格を有する面不斉ホスフィン-フェノール触媒：アレンとメチレンインドリノンの[3+2]環化反応への適用、第44回反応と合成の進歩シンポジウム(熊本)2018年11月6日
- ③ 服部友美、鈴木晶絵、小園友明、武永尚子、吉田圭佑、北垣伸治：面不斉ビスチオウレア分子が触媒する不斉 Henry 反応における基質適用範囲の拡大検討、第64回日本薬学会東海支部大会(金城学院大)2018年6月30日
- ④ 北垣伸治、中村顕斗、川端千晴、舛中荘太、寺本英樹、辻真由香、吉田絵巳香、鷺野友亮、稲野真衣、武永尚子、吉田圭佑：[2.2]パラシクロファン骨格を有する面不斉ホスフィン触媒を用いた[3+2]型環化反応、第113回有機合成シンポジウム(名古屋大学)2018年6月7日
- ⑤ 吉田圭佑、辻真由香、寺本英樹、北垣伸治：面不斉シクロファン含有ホスフィン触媒を用いたメチレンインドリノンと MBH 付加体の[3+2]環化反応、日本薬学会第138年会(金沢)2018年3月27日
- ⑥ 吉田圭佑、武田紗和、霜依莉子、北垣伸治：キラルビスチオウレア触媒を用いたニトロアルカンのニトロアルケンへの不斉 Michael 付加反応、日本薬学会第138年会(金沢)2018年3月27日

- 日
- ⑦ 中村顕斗、川端千晴、石川明日菜、武永尚子、吉田圭佑、北垣伸治：面不斉シクロファン含有ホスフィン触媒によるイミンとアレンの[3+2]環化付加反応、第 47 回複素環化学討論会（高知）2017 年 10 月 26 日
 - ⑧ 舩中荘太、武永尚子、吉田圭佑、北垣伸治：スピロオキシインドール合成を志向したアレニルエステルの[3+2]環化反応への面不斉シクロファン含有ホスフィン触媒の適用、第 63 回日本薬学会東海支部大会（岐阜）2017 年 7 月 8 日
 - ⑨ 寺本英樹、武永尚子、吉田圭佑、北垣伸治：スピロオキシインドール合成を志向した MBH 付加体の[3+2]環化反応への面不斉シクロファン含有ホスフィン触媒の適用、第 63 回日本薬学会東海支部大会（岐阜）2017 年 7 月 8 日
 - ⑩ 武永尚子、霜依莉子、深井凜太郎、北垣伸治：[2.2]パラシクロファンを基本骨格とする面不斉ビスチオウレア触媒を用いたニトロアルカンのニトロオレフィンへの Michael 付加反応、日本薬学会第 137 年会（仙台）2017 年 3 月 25 日
 - ⑪ 武永尚子、鈴木晶絵、小園友明、北垣伸治：[2.2]パラシクロファンを基本骨格とする面不斉ビスチオウレア触媒を用いたニトロアルドール反応の基質一般性の検討、日本薬学会第 137 年会（仙台）2017 年 3 月 25 日
 - ⑫ 北垣伸治：[2.2]パラシクロファンを基本骨格とする面不斉触媒の開発、立命館大学総合科学技術研究機構創薬科学研究センターシンポジウム 2016（草津）、2016 年 12 月 21 日
 - ⑬ 武永尚子、中村顕斗、川端千晴、兒玉直子、石川明日菜、安達早紀、北垣伸治：[2.2]パラシクロファン含有ホスフィン-フェノール触媒によるアレニルエステルの不斉[3+2]環化反応、第 46 回複素環化学討論会（金沢）、2016 年 9 月 26 日
 - ⑭ Naoko Takenaga, Kento Nakamura, Chiharu Kawabata, Shinji Kitagaki : Cyclophanylphosphine-catalyzed enantioselective [3+2] annulation of aldimine and allenolate. The 7th Nagoya/Nanjing/Shenyang Symposium of Pharmaceutical Sciences (Nagoya) September 24, 2016.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www-yaku.meijo-u.ac.jp/kenkyu/medic-chem/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

該当なし

(2) 研究協力者

該当なし