

機関番号：34517

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20590025

研究課題名（和文） 複素環の特性を利用した環境調和型有機合成反応の開発と応用

研究課題名（英文） Development and application of the environmental friendly organic synthesis using characteristics of the heterocycle

研究代表者

川崎 郁勇（KAWASAKI IKUO）

武庫川女子大学・薬学部・准教授

研究者番号：00234055

研究成果の概要（和文）：含窒素複素環の窒素原子が四級塩化された構造をもつ新規キラルイオン性リガンドを合成し、そのイオン性リガンドを Ru および水素源としてギ酸を用いた触媒的不斉水素移動型還元反応（CATH）に用いると、プロキラルケトンの不斉還元が良好に進行した。この CATH 反応系はイオン液体を反応媒体とすることで、反応系を繰り返し再利用できる CATH（RCATH）への展開が可能であった。このことによって、複素環の特性を利用した環境調和型有機合成反応の開発を達成することができた。また、ここで開発した RCATH を薬学的有用化合物の合成に応用し、医薬品の不斉合成に成功した。

研究成果の概要（英文）：A novel chiral ionic ligand which has the structure of the quaternary ammonium salt in the nitrogen containing heterocycle was prepared, and asymmetric reduction of prochiral ketone proceeded well when the ionic ligand with Ru and formic acid as a hydrogen source was used for catalytic asymmetric transfer hydrogenation (CATH). This reaction system of CATH could be expanded to recycling CATH (RCATH) by using ionic liquid as a reaction medium. Thus, I could achieve the development of the environmental friendly organic synthesis used a characteristic of the heterocycle. Furthermore, this reaction system of RCATH could be applied to the synthesis of pharmaceutical useful compound, and I succeeded in the asymmetric synthesis of the pharmaceutical product.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：薬学における有機合成化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機合成、複素環、不斉還元、リサイクル、イオン性化合物、イオン液体、リガンド、触媒

1. 研究開始当初の背景

薬学における有機合成化学の分野では、複素環化学は中心的な存在と認められており、

申請者は一貫して複素環化合物の合成研究を通して、複素環の有効利用および複素環を有する薬学的有用分子の構築を行ってきた。

一方、地球環境保全の重要性がますます高まる中、地球資源を有効に利用し、地球環境に対する負荷軽減を目的とした化学が「グリーンケミストリー」すなわち、環境調和型化学と呼ばれ注目されていた。有機合成化学の分野においても、この課題克服に貢献すべく (i) 反応によって生じる廃棄物 (脱離基等) を可能な限り減らす (ii) 多量に使用していた有機溶媒等の有害物質の使用を可能な限り減らす (iii) 反応試薬を触媒化して効率を上げる (iv) 反応系を繰り返し使用する、等の試みがなされつつあった。

そこで申請者は、イミダゾール化合物が四級塩化したイミダゾリウム塩のカチオン部と、種々のアニオン部より構成されており、汎用される有機溶媒と混ざり合わない、リサイクル使用に適している等、種々の特徴的な性質を有するイオン液体 (IL) (例えば Fig.1 1, 2) と称される一連の化合物に着目した。

申請者は、これまでに薬学的観点から行ってきた複素環化合物の合成研究を通して得た知見を基に、本申請研究課題「複素環の特性を利用した環境調和型有機合成反応の開発と応用」を着想するに至った。

2. 研究の目的

上記の背景から、これら IL 類の構造を改変したアゾリウム塩の部分をも有する、新規イオン性機能分子の創製が可能であると考えた。そこで、本研究の対象となる新規イオン性化合物として、一般式 **3** に示す基本概念、すなわち、遷移金属とリガンド部分からなる触媒的官能基変換反応の反応活性部位「AC」と、IL 層への親和性を高めることで再利用効率上昇に寄与すると考えられる複素環の第四級アンモニウム部分「QS」部を適当な「linker」で結んだイオン性機能分子を考案した。

そこで、この基本概念を元に、新規なキラ

ルイオン性リガンド **4** をデザイン・合成し、合成したキラリリガンド **4** を用いて、IL を反応溶媒として使用することで、活性触媒のリサイクル使用が可能な反応系の開発、すなわち「複素環の特性を利用した環境調和型有機合成反応の開発」を目的とした。

ここで検討する反応系には、触媒的不斉水素移動型還元反応 (CATH) を選んだ。CATH は少量の不斉源から大量の光学活性化合物が得られ、使用する水素源には酢酸やイソプロパノールの使用が可能であり、通常還元反応に汎用される爆発性の水素ガスや極めて高い発火性をもつヒドリド試薬の使用を回避できる利点がある。すなわち、極めて簡便な操作で安全にプロキラルケトンからキラリな 2 級アルコールが得られる反応である。さらに、この CATH の反応系をリサイクル使用が可能な、繰り返し再利用できる CATH (RCATH) の反応系へと展開することを目的とした。

また、ここで開発した方法を、薬学的に有用な化合物 (例えば医薬品) の合成に応用することで、この「環境調和型の有機合成反応」の有用性を検討することとした。

3. 研究の方法

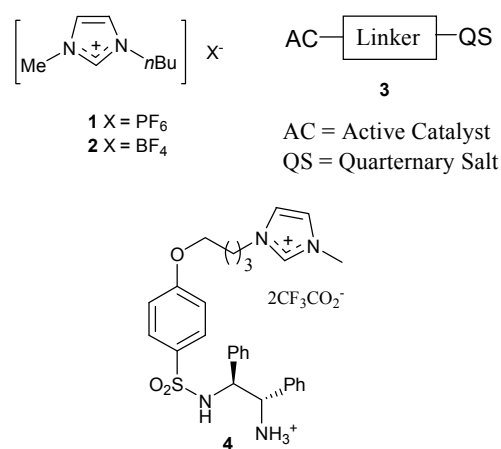


Fig. 1

含窒素複素環の窒素原子が四級塩化された構造をもつ種々の新規キラルイオン性リガンドを合成し、それらキラルリガンドとルテニウム金属から調製した活性触媒が、ILを反応溶媒およびギ酸を水素源とするCATHにおける、反応活性を比較することによって、最も効果的なリガンドの構造を検討した。また、最も効果的にRCATHが実施できるような、反応条件(反応溶媒および活性触媒の固定化に最適なIL、遷移金属、水素供与体、反応温度、生成物の分離法等)を精査した。さらに、本RCATHを薬学的に有用な化合物の合成に応用した。

4. 研究成果

(1) 含窒素複素環の窒素原子が四級塩化された構造をもつ新規キラルイオン性リガンド**4**の合成および、それをを用いるリサイクル反応系の開発に成功した。すなわち、種々のキラルイオン性リガンドを、キラルなジフェニルエチレンジアミンおよび含窒素複素芳香環化合物等から合成し、それら新規キラルイオン性リガンドとRuCl₂-ベンゼン錯体より調製される触媒、水素源として5:2ギ酸-トリエチルアミン混合物、および反応媒体としてILを用いて、CATHによるアセトフェノンの不斉還元を実施することによってそれらの触媒活性を評価した。その結果、エナンチオ選択性発現に必須である不斉源および触媒的官能基変換反応の活性部位である「AC」にはスルホン化された1,2-ジフェニルエチレンジアミンとRuからなる部分を、「AC」とイオン構造部としての複素環の第四級アンモニウム部分である「QS」をつなぐ「linker」にはテトラメチレンオキシフェニルスルホン基を、そして「QS」には1-メチルイミダゾールより導かれるイミダゾリウム構造をもつ**4**を用いると、触媒活性が最も良好であった。すなわち、**4**をリガンド

として使用した還元反応は、速やかに進行し、95%以上の鏡像体過剰率の光学純度で、反応生成物である1-フェニルエタノールが得られた。また、本反応系をRCATHに展開すると、活性触媒を含むIL層は、5回の繰り返し使用においても、ごくわずかに反応活性が減弱するのみであった。

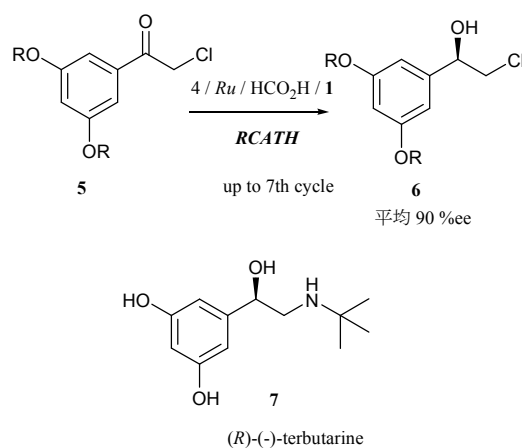


Fig. 2

(2) 上の(1)で得られた成果を、薬学的有用化合物の合成への応用に成功した。すなわち、開発したRCATHを、カテコールアミン関連医薬品である喘息治療薬の光学活性体の重要鍵中間体である化合物の合成に応用した。その結果、フェノール性水酸基をエステル基で保護したクロロケトン**5**を用いて、今回開発したRCATHの反応を行うと、7回まで反応系の再利用が可能であり、平均90% eeの光学純度で喘息治療薬テルブタリンの光学活性体の重要鍵中間体**6**を得ることに成功した。この中間体は、その後わずか一工程の反応操作にて、RCATH生成物の光学純度を低下させることなく、90% eeの光学純度で光学活性テルブタリン**7**へと変換することができた。テルブタリンは、今回合成に成功した(R)-の絶対配置をもつ一方の光学異性体が薬理活性本体であることが知られているが、臨床では現在のところラセミ体で使

用されている。光学活性テルブタリン合成例の報告はあるものの、環境調和型の反応を利用した効率的合成の例は、今回が初めてである。本研究成果は同薬剤の薬理活性本体のみの有望な合成法を提供するものであることから、本薬物の投与量の半減化に寄与でき、さらにこのことは本薬物使用患者の QOL (生活の質) の改善に貢献できるものと期待される。

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 6 件)

- (1) M. Yamashita 他, Cucurbitacin E as a new inhibitor of cofilin phosphorylation in human leukemia U937 cells, *Bioorg. Med. Chem. Letters*, 査読有, **20**, 2010, 2994-2997.
- (2) I. Kawasaki 他, Preparation of novel (Z)-4-ylidenebenzo[b]furo[3,2-d][1,3]oxazines and their biological activity, *Bioorg. Med. Chem.*, 査読有, **17**, 2009, 3959-3967.
- (3) I. Kawasaki 他, A novel transformation of 1-exo-substituted 2a-aryl-1,2,2a,8b-tetrahydro-3H-benzo[b]cyclobuta[d]pyran-3-ones with sulfoxonium ylide to highly strained 2a-(1-arylethenyl)-1,2,2a,7b-tetrahydrocyclobuta[b]benzofurans, *Tetrahedron Letters*, 査読有, **49**, 2008, 1627-1630.
- (4) I. Kawasaki 他, Preparation of leukotriene B₄ inhibitory active 2- and 3-(2-aminothiazol-4-yl)benzo[b]furan derivatives and their growth inhibitory activity on human pancreatic cancer cells, *Org. Biomo. Chem.*, 査読有, **20**, 2008, 2772-2781.
- (5) I. Kawasaki 他, Synthesis of 3-substituted isocoumarins and their inhibitory effects on degranulation of RBL-2H3 cells induced by antigen, *Chem. Pharm. Bull.* 査読有, **56**, 2008, 1264-1269.

[学会発表] (計 27 件)

- (1) 川崎郁勇 他, イオン液体中でのリサイクル反応による不斉水素移動型還元反応を利用する光学活性テルブタリンの合成研究、日本薬学会第 131 年会、2010 年 3 月 31 日、静岡
- (2) 川崎郁勇 他, イオン液体中でのリサイクル反応による各種ケトン類の不斉水素移動型還元反応を利用する光学活性

- テルブタリンの不斉合成研究、日本薬学会第 130 年会、2010 年 3 月 28 日、岡山
- (3) 川崎郁勇 他, リサイクル反応を利用する光学活性テルブタリンの合成研究、59 回日本薬学会近畿支部大会、2009 年 10 月 24 日、東大阪
 - (4) Ikuo Kawasaki 他, Development of recycling catalytic asymmetric transfer hydrogenation system in ionic liquid, 18th International Symposium on Fine Chemistry and Functional Polymers & IUPAC 4th International Symposium on Novel Materials and Synthesis, 2008 年 10 月 16 日, Zhenjiang, China
 - (5) 川崎郁勇 他, イオン液体中で用いる不斉金属触媒の開発とテルブタリン不斉合成への応用、第 34 回反応と合成の進歩シンポジウム、2008 年 11 月 4 日、京都

[図書] (計 3 件)

- (1) 川崎郁勇 他, 京都廣川書店、有機化学 explorer: 有機化学で未来をひらけ、2009、p108-135
- (2) 川崎郁勇 他, 京都廣川書店、Innovated 構造解析プラクティス、2010、p1-6, p43-62, p67-84
- (3) 川崎郁勇 他, 廣川書店、有機医薬品合成化学 ターゲット分子の合成、2011、p247-263, p289-290

[その他]

ホームページ:

<http://ph.mukogawa-u.ac.jp/~yakka1/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川崎 郁勇

(武庫川女子大学・薬学部・准教授)

研究者番号: 00234055

(2) 研究分担者

なし ()

研究者番号:

(3) 連携研究者

西出喜代治

(武庫川女子大学・薬学部・教授)

研究者番号: 10237711

田渕裕佳子

(武庫川女子大学・薬学部・助手)

研究者番号: 80509943

山下正行

(京都薬科大学・薬学部・教授)

研究者番号: 20239982

久留米 愛
(京都薬科大学・薬学部・助手)
研究者番号：40454475