

研究種目：若手研究（スタートアップ）

研究期間：2008～2009

課題番号：20850017

研究課題名（和文） 高効率な触媒的不斉多成分反応の開発

研究課題名（英文） Development of the Catalytic Asymmetric Multi-component Reactions

研究代表者

添田 貴宏 (SOETA TAKAHIRO)

金沢大学・物質化学系・助教

研究者番号：10506819

研究成果の概要（和文）：

1) TMSClを用いた環状ニトロンへのイソシアニドの付加反応の開発

TMSCl存在下、イソシアニドの環状ニトロンへの付加反応を行ったところ、対応するテトラヒドロイソキノリン骨格を有するアミドを良好な収率で得ることができた。本反応はTMSCl非存在化では進行しないことを確認した。

2) アルデヒド、イソシアニドおよびシラノールを用いたPasserini型反応の開発

シラノール存在下、アルデヒドへのイソシアニドの付加反応を行ったところ、対応する α -siloxyamide誘導体を高収率で得た。本手法は α -siloxyamide誘導体をone-potで効率よく得ることが可能な数少ない例の一つである。

以上のように本研究者は、イソシアニドの付加反応を鍵とする、新規反応の開発に成功した。これらの研究で得られた知見を活かし、新規かつ高効率な不斉反応の開発に期待できる。

研究成果の概要（英文）：

1) Development of the Addition of Isocyanides to Nitron Promoted by TMSCl

We have developed the addition reaction of isocyanides to cyclic nitrones in the presence of TMSCl. The reaction proceeded smoothly in DMF to afford the corresponding amides in good yields. In the absence of TMSCl, this reaction did not proceed at all. This reaction seems to proceed by activating the nitron with TMSCl through coordination by oxygen.

2) Development of the Passerini-Type Reaction with Aldehyde, Isocyanide and Silanol

We have developed a new Passerini-type reaction with silanol. The Passerini-type reaction proceeded smoothly by the treatment of isocyanide with aldehyde in the presence of silanol in refluxing toluene to give the corresponding α -siloxyamide in high yield. This is the first example of Passerini-Type reaction using silanol as a substrate. Since side products are not generated, this is one of the atom economical reactions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,320,000	396,000	1,716,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,520,000	756,000	3,276,000

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：基礎科学・有機化学

キーワード：多成分反応、イソシアニド、触媒的不斉反応

1. 研究開始当初の背景

21世紀に入り、医薬、農薬を中心とする有用な機能性物質の創出は、生活の質の向上を希求する国際社会のニーズを背景に、益々多方面から期待されている。このためには新概念に基づく革新的な有機合成手法を確立しなければならない。特に医薬品、高付加価値化学製品の合成においては、任意の立体化学を有する光学活性化合物の効率的合成法の開発が重要な課題である。

イソシアニド化合物群は一酸化炭素と同様な電子配置を有することが知られており、2価の炭素を有する、唯一の有機化合物である。イソシアニドの炭素上は求電子性と求核性両方の性質を併せ持ち、求核攻撃、求電子攻撃ともに受けることが可能である。この特徴的な性質によってこれまで多くの多成分反応を可能にしてきた。特に Ugi 反応、Passerini 反応として良く知られ、含窒素化合物の合成に非常に有効であった。しかしながら、従来の反応条件下では生成物がラセミ化してしまう大きな欠点があった。さらに、これらの反応においてはカルボン酸が反応の進行に重要な役割を果たすが故の、基質一般性における制限があった。高立体選択性を実現するためにはラセミ化を抑制することが重要であり、根本的な新規反応系の開発が必要である。

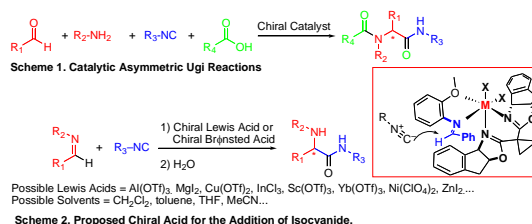
2. 研究の目的

多成分反応は3種類以上の出発物質を用いる合成反応であり、出発物質のうちの大部分が生成物に取り込まれ、副生成物が少ないだけでなく、ワンポットで標的化合物を得られることからアトムエコノミーに優れた魅力的な反応である。また多成分反応は、構造多様性を有するドラッグライクな小分子を合成できることから、コンビナトリアルケミストリー、あるいは創薬化学の分野において重要な役割を果たしている。特に含窒素化合物合成には非常に有効で、Ugi 反応や Hantzsch 反応等の多様な系によって、簡便かつ高収率で幅広い生物活性を示す小分子を得ることが可能である。本研究は、イソシアニドの付加反応を鍵とする、触媒的不斉反応の開発と、それらの反応における不斉誘導の原理を系統的に解明することを主目的として研究を開始した。

3. 研究の方法

1) イソシアニドの触媒的不斉付加反応の開発

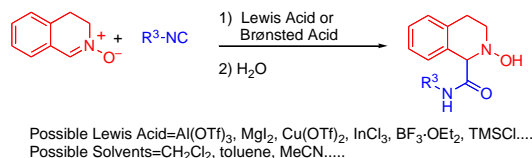
触媒的不斉 Ugi 反応開発に先立ち、まず不斉中心導入の鍵段階であるイソシアニドのイミンへの触媒的不斉付加反応を検討した (Scheme 1, 2)。



触媒としては種々の Lewis 酸をスクリーニングすることで、アキラルな反応系に適した Lewis 酸を検討した後、溶媒、反応温度等の最適化を行った。アキラルな反応系を確立した後、不斉配位子の検討を行った。配位子としては bisoxazoline タイプの不斉配位子を最初に検討した。用いる Lewis 酸によって PyBOX, DBFOX 等も利用した。さらに触媒として Brønsted 酸の適用を検討した。Brønsted 酸を触媒として用いる利点は、塩基性の高い基質 (アミン、イソシアニド) が Lewis 酸に配位することで不斉配位子をキックアウトし、リガンド非関与の反応が進行するのを防ぐことができることである。

2) イソシアニドのニトロンへの付加反応の開発

不斉反応への展開を指向し、アキラルなイソシアニドのニトロンへの付加反応の検討を行った。そこで今回、イソシアニドの 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンから誘導した環状ニトロンへの付加反応に着目した (Scheme 3)。



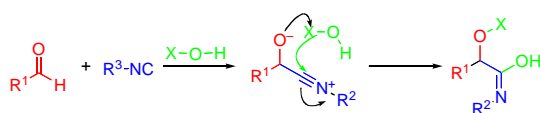
これまで環状ニトロンへのイソシアニドの付加反応は報告例がないことから非常に挑戦的な課題である。

まず、種々の Lewis 酸について検討した後、最適な条件を決定し、さらに本手法の基質一般性について検討した。

3) イソシアニドの付加を契機とした新規多成分反応の開発

Ugi 反応や Passerini 反応など、イソシアニドの付加を鍵とする反応は、反応中間体においてカルボン酸が重要な役割を果たしている。そこで、このカルボン酸に変わる他の有効な成分を発見することが出来れば、イソシアニドのアルデヒドやイミンへの付加反応は、さらに多様な反応系へ展開することが可能となる。

本反応系ではカルボン酸等価体、すなわち、同一分子内に Lewis 酸部位と求核部位を有する化合物を用いれば、カルボン酸等価体として機能し、新規な反応を開拓できる。そこで、trityl alcohol や benzyl alcohol, allyl alcohol などを検討する。さらに silanol等もカルボン酸等価体としてとらえ、反応メカニズムの本質解明を行っていく (Scheme 4)。



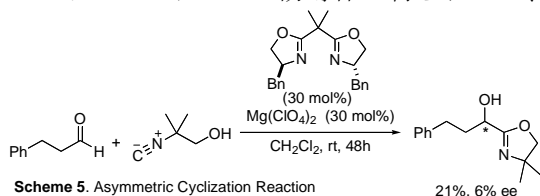
X=cationic group, Bn, Tr, allyl, etc.

Scheme 4. Investigation for the Carboxylic Acid Equivalent

4. 研究成果

1) イソシアニドの触媒的不斉付加反応の開発

アルデヒド、アミン、そしてイソシアニドを成分として行う Ugi 反応の触媒的不斉化を試みた。不斉源として BOX タイプのリガンドと、Lewis 酸触媒を用いたが、良好な不斉収率は得られなかった。また、本反応はカルボン酸非存在下では進行せず、反応を生成系に進行させるためにはイソシアニドが付加した nitrilium 中間体をカルボン酸やアルコールなど、他の求核種で補足する必要があることがわかった。そこで、分子内にアルコール部位を有するイソシアニドとアルデヒドとの触媒的不斉 Passerini 反応の検討を行ったところ、キラルな Lewis 酸存在下、対応するジヒドロオキサゾール誘導体が得られたが、



Scheme 5. Asymmetric Cyclization Reaction

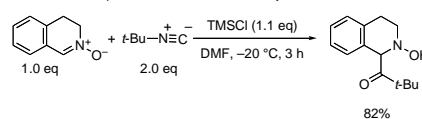
不斉収率は低いものであった (Scheme 5)。

2) イソシアニドの環状ニトロソへの付加反応の開発

TMSCl 存在下、環状ニトロソとイソシアニドの付加反応を DMF 中、 -20°C で行ったところ、反応は速やかに進行し、対応するアミド誘導体が最高 82% で得られた。また本反応は、

TMSCl 非存在下では進行しないことが確認された。現在、反応機構について詳細に検討し

Scheme 6. Development of the Addition of Isocyanides to Nitrosonium Promoted by TMSCl

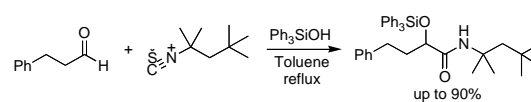


ているところである (Scheme 6)。

3) *O*-silylative Passerini 反応の開発

Passerini 反応において、カルボン酸はカルボニル基の活性化、ニトリリウム中間体の求電子的な炭素のトラップ、及びアシル転位と重要な役割を果たしており、その他の酸を用いた例はほとんどない。そのため、カルボン酸に代わる他の有効な成分を発見することが出来れば、生成物の更なる構造多様性が期待できると。即ち、同一分子内に Lewis 酸性部位と求核部位を有する化合物を用いれば、カルボン酸等価体として機能し、Passerini 型の反応が進行すると考えた。そこでシラノールをカルボン酸等価体として捉え、新規 Passerini 型反応の開発を目的に種々検討した。その結果、アルデヒド 1 当量に対し、イソシアニド 1.5 当量、シラノール 1.5 当量のトルエン溶液を加熱還流下反応させると、目的の α -シロキシアミドが高収率で得られることを見出した (Scheme 7)。本反応は初の *O*-silylative Passerini 反応であり、 α -シロキシアミドのワンポット合成はほとんど例がないため、全合成や工業化学において有用であると思われる。

Scheme 7. *O*-Silylative Passerini Reaction



以上のように、イソシアニドの付加反応を契機とした新規多成分反応の開発を行ったところ、TMSCl 存在下における環状ニトロソへのイソシアニドの付加反応、*O*-silylative Passerini 反応の開発に成功した。現在これらの反応を触媒的不斉反応へと展開しているところである。

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 5 件)

- Mukund P. Sibi, Takahiro Soeta, Craig P. Jasperse. Nitrile Ylides: Diastereoselective Cycloadditions Using Chiral Oxzolidinones Without Lewis Acid.

Org. Lett. **2009**, *11*, 5366-5369.

(査読有)

2. Qian Chen, Masami Kuriyama, Xinyu Hao, Takahiro Soeta, Yasutomo Yamamoto, Ken-ichi Yamada, Kiyoshi Tomioka.

Chiral Amidophosphane-Rhodium(I)-Catalyzed Asymmetric Conjugate Arylation of Acyclic Enones with Arylboronic Acids., *Chem. Pharm. Bull.*, **2009**, *57*, 1024-1027. (査読有)

3. Navid Madani, Arne Schon, Amy M. Princitto, Judith M. LaLonde, Joel R. Coueter, Takahiro Soeta, Danny Ng, Lipig Wang, Evan T. Brower, Shi-Hua Xiang, Young Do Kwon, Chih-chi Huang, Richard Wyatt, Peter D. Kwong, Ernest Freire, Amos B. Smith III, Joseph, Sodroski. Small-Molecule CD4 Mimics Interact with a Highly Conserved Pocket on HIV-1 gp 120. *Structure*, **2008**, *16*, 1689-1701. (査読有)

4. Mukund P. Sibi, Digamber Rane, Levi M. Stanley, Takahiro Soeta, Copper(II) Catalyzed Exo and Enantioselective Cycloaddition of Azomethine imines. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2971-2974. (査読有)

5. Khalid Selim, Takahiro Soeta, Ken-ichi Yamada, Kiyoshi Tomioka. Amidophosphane-Copper(I)-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Dialkylzinc Reagents to Racemic 6-Substituted Cyclohexenones to Form 2,5-Di- and 2,2,5-Trisubstituted

Cyclohexanones. *Chem. Asian. J.*,

2008, *3*, 342-350. (査読有)

[学会発表] (計 3件)

1. 添田貴宏、杉山博一、宇梶裕、猪股勝彦。TMSCl を用いたイソシアニドの二トンへの付加反応の開発。日本化学会第90春期年会、2010年3月29日。近畿大学(大阪)
2. 小嶋優樹、添田貴宏、宇梶裕、猪股勝彦。アルデヒド、イソシアニド、シラノールを用いた Passerini 型反応の開発。日本化学会第90春期年会、2010年3月29日。近畿大学(大阪)
3. Takahiro Soeta and Mukund P. Sibi. Enantioselective Conjugate Addition of Hydrazines to α,β -Unsaturated Imides. Synthesis of Chiral Pyrazolidinones. 1st International Symposium on Process Chemistry. 2008年7月30日。京都国際会館(京都)

[その他]

招待講演

日本薬学会東海支部特別講演会

「高立体選択的含窒素複素環構築反応の開発」2008年12月10日、岐阜薬科大学(岐阜)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

添田 貴宏 (SOETA TAKAHIRO)

金沢大学・物質化学系・助教

研究者番号：10506819