

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 4 月 8 日現在

機関番号：32619

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06945

研究課題名(和文) オルト位に極小置換基を有する炭素-窒素軸不斉化合物の創製

研究課題名(英文) Synthesis of N-C axially chiral compounds bearing a small group at ortho-position

研究代表者

北川 理 (Kitagawa, Osamu)

芝浦工業大学・工学部・教授

研究者番号：30214787

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：アトロプ異性型軸不斉分子は単結合のねじれおよび回転束縛に基づくキラル化合物であり、不斉触媒、不斉配位子、不斉識別剤として汎用される最も重要なキラル化合物群の一つである。これまで、安定なアトロプ異性構造を有する(単結合の回転束縛を生じる)ためには、単結合(不斉軸)周りに一定以上の立体的高さを有する置換基が必要と考えられてきた。申請者は、不斉軸周りにフッ素原子や重水素原子等極小置換基を有する炭素-窒素軸不斉型アトロプ異性分子の創製に成功した。また、関連化合物として安定な同位体アトロプ異性分子を合成し、さらに、置換基の電子効果と炭素-窒素軸の回転障壁との相関性も明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不斉軸周りにフッ素原子や重水素原子を有する(オルト-H/FおよびH/D識別に基づく)安定なアトロプ異性化合物はこれまで一般的ではなく、構造化学の観点から大変興味深い(学術的新規性)。同時に本研究は、同位体アトロプ異性という新たな研究分野も開拓したことになる。

また、本研究の標的分子である3位窒素原子上に芳香族置換基を有するキナゾリノン誘導体は多様な生理活性を有することが知られており、フッ素原子や重水素原子を選択的に導入したキナゾリノン生成物は、創薬科学(薬物代謝研究や重薬への応用)の観点からも有用と考えられる。

研究成果の概要(英文)：Atropisomeric axially chiral molecules are chiral compounds owing to the rotational restriction around a single bond and they have been widely used as chiral catalysts, chiral ligands and chiral resolution reagents. In general, sterically bulky substituents are required for the stable atropisomeric structure. We succeeded in the synthesis of stable atropisomeric compounds (N-C axially chiral quinazolin-4-ones) bearing a small group such as fluorine and deuterio atoms around the chiral axis. Furthermore, the isotopic atropisomers based on H/D and CH₃/CD₃ discrimination were prepared, and the relation between rotational stability about the N-Ar bond and electronic effect of a substituent were also revealed.

研究分野：薬系化学および創薬関連科学

キーワード：アトロプ異性 軸不斉 キナゾリノン キナゾリンチオン フッ素 重水素 不斉触媒 エナンチオマ

1. 研究開始当初の背景

アトロプ異性型軸不斉分子は単結合の回転束縛に基づくキラル化合物であり、不斉触媒、不斉配位子、不斉識別剤として汎用される最も重要なキラル化合物群の一つである。その代表例がBINOLやBINAPに代表されるアトロプ異性ピアリールであり、その有用性故に種々の光学活性アトロプ異性ピアリール誘導体が市販されている(その合成法も活発に研究されている)。なお、安定なアトロプ異性構造を有する(単結合の回転束縛を生じる)ためには、単結合(不斉軸)周りに一定以上の立体的高さを有する置換基が必要と考えられてきた。事実、オルト位に小さな置換基を有するアトロプ異性ピアリール誘導体は一般的ではなかった。

一方、申請者は非ピアリール型骨格を有する新たなアトロプ異性化合物として、炭素-窒素単結合の回転束縛に基づくアトロプ異性体(N-C軸不斉化合物)に着目し、同化合物の研究を20年以上にわたって行なっている。N-C軸不斉化合物のほとんどがオルト-置換アニリン構造を有しており、不斉軸の安定性はオルト位置置換基の立体的高さと不斉軸窒素部位の構造によって大きな影響を受ける。例えば、アニリド誘導体において、安定な軸不斉構造を有するためにはオルト-*tert*-ブチル基が必要であり(IA)、オルト-メチル体IBはアキラル化合物となる(図1)。これに対し、チアゾリジンチオンやキナゾリン-4-オン誘導体II, IIIでは、オルト-メチル体IIB, IIIBにおいても安定な軸不斉構造を有する。ただし、オルト-フルオロ体IICは回転障壁が大きく低下しており、常温で炭素-窒素軸は容易に回転することが報告されている。2019年に申請者は、3位窒素原子上にオルト-フルオロフェニル基を有するキナゾリン-4-オン誘導体IIICが比較的安定なアトロプ異性構造(25°Cでのラセミ化の半減期 9-17 days)を有することを見出した(Kitagawa O. *et al. J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 3169)。フッ素原子は水素原子に次いで立体サイズが小さく、オルト-フルオロフェニル基を有する安定なアトロプ異性化合物はこれまでほとんど知られていなかった。

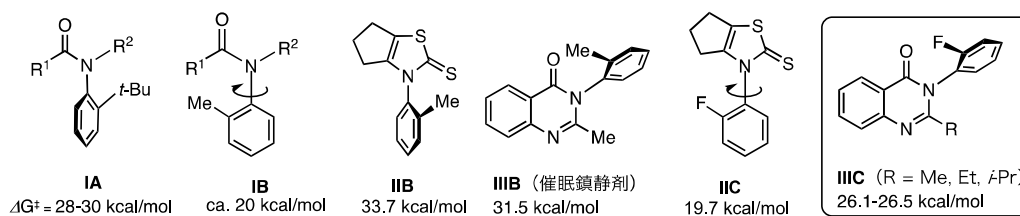


図1. オルト-置換アニリン骨格を有するアミド系化合物とN-Ar結合の回転障壁

2. 研究の目的

上述の知見を基に、オルト位にフッ素原子を有する(オルト H/F 識別に基づく)より安定なN-C軸不斉アニリド(キナゾリノン)系化合物を合成する。さらに、構造修飾により回転障壁を高めると共に、フッ素原子よりも立体的にさらに小さな重水素原子を有する(オルト H/D 識別に基づく)N-C軸不斉化合物(同位体アトロプ異性化合物)も創製する。また、同位体アトロプ異性もほとんど研究されていない未開拓な分野であり、関連化合物を合成しその一般化を図る。

3. 研究の方法

申請者は長年にわたってN-C軸不斉化合物の研究を行なっており(Kitagawa, O. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 719 参照), その一環としてN-C軸不斉キナゾリン-4-オン誘導体の触媒的不斉合成にも成功している(Kitagawa, O. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5700 and *Org. Lett.* **2017**, *17*, 2650)。この知見を基に、3位窒素原子上にオルト-フルオロならびにオルト-重水素化フェニル基を有するキナゾリン-4-オンの合成を検討する。

4. 研究成果

(1) 3-(2-フルオロフェニル)キナゾリン-4-オン誘導体：構造と回転障壁の関係

図1の結果より、キナゾリノン骨格がN-C軸不斉軸の回転障壁を高めることは明らかであるが、さらなる回転障壁の向上を目指し、キナゾリノン環上の置換基(官能基)と回転障壁の関係を精査した。その結果、3-(2-フルオロフェニル)キナゾリン-4-オン誘導体において、2位の置換基が回転障壁に影響を与えることが明らかとなった。例えば、図1のIIICにおける2位アルキル置換基の立体因子は回転障壁にさほど影響を及ぼさなかったものの、2位に芳香族置換基を有する1a,bの回転障壁はIIICに比べ大きく(4 kcal/mol以上)低下することが明らかとなった(図2, 1a,bのエナンチオマーは常温で単離することは困難であった)。一方、IIICとLawesson試薬との反応により合成したキナゾリノンチオン2では、IIICと比較して回転障壁が3 kcal/mol程度向上した(25°Cでのラセミ化の半減期数年オーダー)。さらに、関連化合物として3位窒素原子上にオルト-クロロフェニル基およびオルト-プロモフェニル基を有するキナゾリノン3,4(向精神薬:メクロカロンおよびGABAアゴニスト:メプロカロン)ならびにそのチオンアナログ5,6

も合成した。光学活性なチオンアナログ **5,6** は **3,4** と Lawesson 試薬との反応により合成したが、反応は長時間の加熱を必要としたものの、光学純度の低下を伴うことなく **5,6** が得られることも明らかにしている。また、**3-6** はいずれも安定なアトロプ異性構造を有しており、特にチオン **5,6** はトルエン還流下数日間加熱しても光学純度の低下は全く認められなかった。

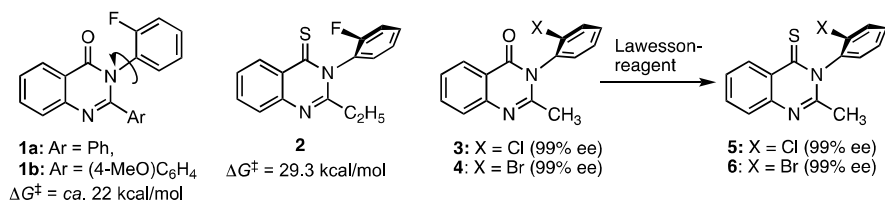


図2. 3位窒素原子上に2-ハロフェニル基を有するキナゾリノンならびにチオン誘導体

チオンアナログ **5,6** の X 線結晶構造解析を行なったところ、キラリティー依存型ハロゲン結合を見出した。すなわち、メプロカロン **6** の結晶中では、チオカルボニル基の硫黄原子とオルト臭素原子間に分子間ハロゲン結合 (C=S \cdots Br) が生じている。興味深いのは、ラセミ体と光学的に純粋な **6** では、ハロゲン結合の様式が大きく異なることである。すなわち、**racemic-6** では、**(P)-6** と **(M)-6** がハロゲン結合により交互に配列したヘテロキラルなジグザグポリマーが生じているのに対し、**(P)-6** (99% ee) では、ハロゲン結合によってホモキラルダイマーの形成が認められた(図3)。さらに、**racemic-6** 中のハロゲン結合はチオカルボニル基近平面で生じているのに対し、**(P)-6** のハロゲン結合はチオカルボニル基にほぼ直交している。このようなエナンチオマーの組成によってハロゲン結合の様式が変化するいわゆる“キラリティー依存型ハロゲン結合”は類例がなく、学術的に興味深い(同様のキラリティー依存型ハロゲン結合はメクロカロン **5** でも観察されている)。なお、オルト-フルオロ体の結晶中では、このようなハロゲン結合は検出されなかった。

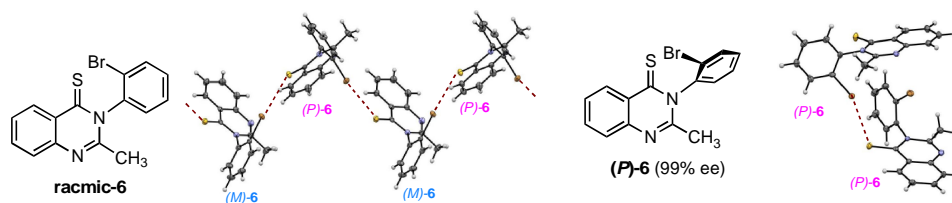
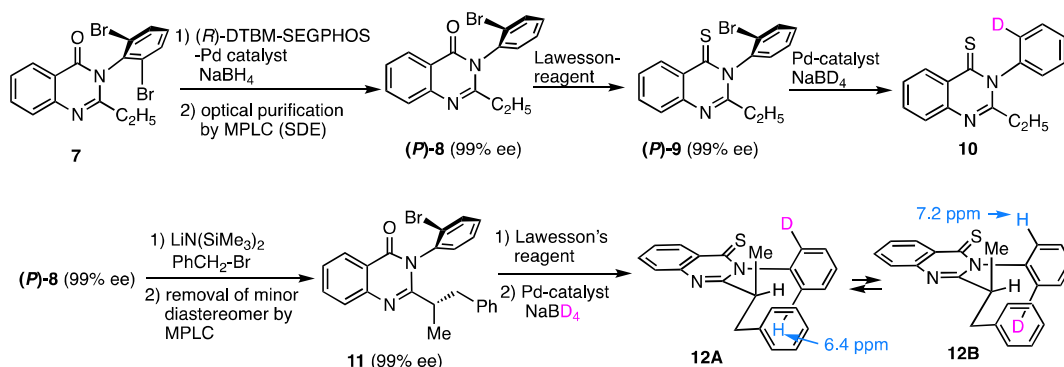


図3. メプロカロン **6** の結晶中で観察されたキラリティー依存型ハロゲン結合

(2) 同位体アトロプ異性キナゾリノン誘導体の創製

3-(2-フルオロフェニル)キナゾリン-4-チオン **2** が高い回転障壁を有することが判明したので、次にフッ素原子よりも立体サイズがさらに小さな重水素原子を有する 3-(2-重水素化フェニル)キナゾリン-4-チオン **10** の合成を検討した。**10** はスキーム 1 (上式) に従って合成した。残念ながら、**10** の回転障壁は低く常温で容易にラセミ化するため、エナンチオマーを単離することはできなかった。一方、スキーム 1 (下式) に従ってジアステレオマー **12** に変換したところ、NMR により同位体アトロプ異性を検出することができた。すなわち、**12** は不斉炭素原子と同位体アトロプ異性を有するジアステレオマー **12A** と **12B** の 1:1 混合物であり、オルト位水素の化学シフトがジアステレオマー間で大きく異なることを見出した。この化学シフトの差はベンジル基ベンゼン環の異方性効果に起因すると考えられ、これにより同位体アトロプ異性が検証されたことになる。ただし、**12A** と **12B** の不斉軸の回転障壁も低く、単離は困難であった。

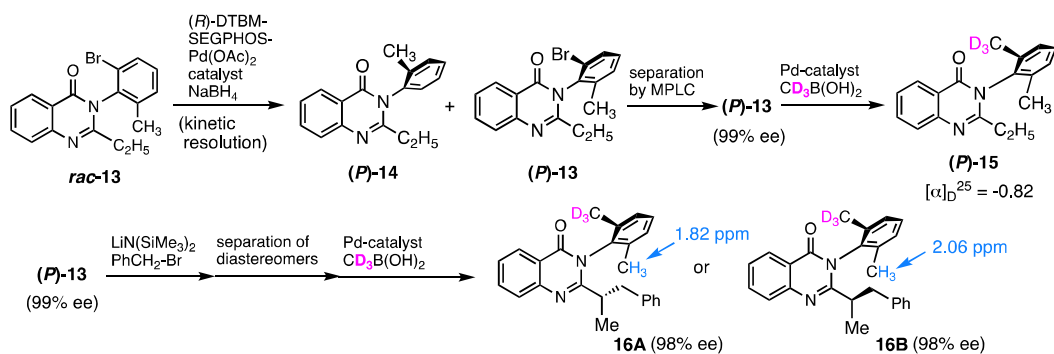


スキーム 1. オルト-重水素化フェニル基を有するキナゾリノン誘導体の合成

なお、H/D 識別に基づく同位体アトロプ異性に関する報告は重水素含有ピアリアル型化合物

の2例が知られているが、これらピアール誘導体は旋光性や円二色性を全く示さないクリプトキラル化合物であり、同位体アトロブ異性の検証には成功していない (Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1710 and Bloch, M. *Chem. Ber.* **1972**, 105, 1790). したがって、その光学純度や同位体アトロブ異性部位の安定性については明らかではなかった. 一般に、同位体アトロブ異性は、H と D 原子の化学的・物理的性質が極めて類似している点に加え、両原子が空間的に離れていることもあり、検出が極めて困難と考えられる.

そこで、常温でも安定な同位体アトロブ異性分子としてオルト CD₃/CH₃ 基を有するキナゾリン-4-オン **15**, **16** を考案し、その合成とアトロブ異性部位の検出を検討した (スキーム 2). *Rac*-**13** に対し、不斉 Pd 触媒存在下 NaBH₄ を用いて還元的速度論分割を行ない (*P*)-**13** (99% ee) を得た. 引き続き、(*P*)-**13** (99% ee) と CD₃B(OH)₂ の鈴木-宮浦カップリングにより (*P*)-**15** を合成した (スキーム 2, 上式). また、(*P*)-**15** は微小ながら旋光性を有することも明らかにした. さらに、不斉炭素原子と同位体アトロブ異性部位を有するジアステレオメリックなキナゾリノン **16A**, **16B** も合成し、NMR によってジアステレオマーが識別できることを見出した (スキーム 2, 下式). キラル HPLC 分析も併せて行なうことにより、**16A**, **16B** がいずれも高い立体化学的純度を持つことや、安定なアトロブ異性構造を有することが判明した. 以上の結果は、安定な同位体アトロブ異性を検出した初めての例となるものであり、学術的に興味深い.



(3) N-(5-置換ピリミジン-2-イル)-2-メトキシメチルアニリンにおける電子効果と回転障壁

ジアリールアミンは医薬品の構造に散見される重要な基本構造であり、特に二つの N-Ar 結合の回転挙動 (動的アトロブ異性) が、生理活性発現に重要な役割を果たしていることが指摘されている. 一方、ジアリールアミンにおける二つの N-Ar 結合の回転挙動に及ぼす電子効果の影響を系統的に研究した例は知られていない. 申請者は、種々の 5-置換ピリミジン-2-イル基を有する 2-メトキシメチルアニリン誘導体 **17** の回転挙動に興味を持ち、検討を行なった. **17** の N-Ar 軸は安定なアトロブ異性構造を持たないものの、回転速度が低下すると (NMR のタイムスケールで)、メトキシメチル基のメチレン水素やピリミジン水素はジアステレオトピック (非等価) となる (N-2-MOMC₆H₄ 結合の回転速度の低下は動的軸不斉を生じる). 温度可変 NMR により、メチレン水素やピリミジン水素のシグナル変化を観察することで、それぞれの N-Ar 結合の回転障壁を算出することができる. その結果を図 4 に示した. ピリミジン環上の置換基 X の電子効果と二つの N-Ar 結合の回転障壁には明確な相関性があり、置換基 X の電子吸引力が増加するほど両結合の回転障壁が向上した.

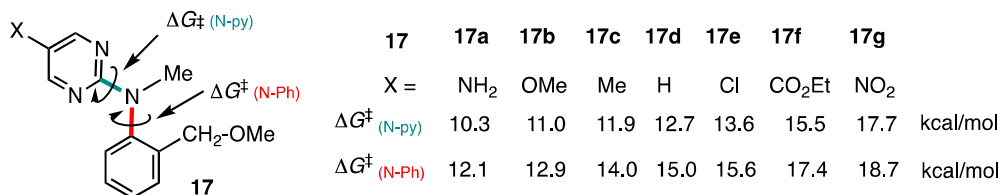


図 4. 5-置換-2-ピリミジル基を有する 2-メトキシメチルアニリンにおける電子効果と回転障壁

DFT 計算により、N-2-MOMC₆H₄ 結合と N-pyrimidyl 結合の回転は連動していることが推定された. すなわち、置換基 X の電子吸引力が増加すると、窒素原子非共有電子対のピリミジン環への共鳴により N-pyrimidyl 結合の二重結合性が強くなり、同結合の回転障壁が向上する. また、N-2-MOMC₆H₄ 結合の回転の際には、立体反発を緩和するように N-pyrimidyl 結合がねじれる必要がある. そして、このねじれに必要なエネルギーは X の電子吸引力が増加すると共に大きくなり、結果として、N-2-MOMC₆H₄ 結合の回転障壁も向上することになる.

以上述べたように、オルト位に重水素原子、フッ素原子、塩素原子、メトキシメチル基等小さな置換基を有する N-Ar 型 N-C 軸不斉化合物 (動的軸不斉化合物も含む) の合成に成功し、不斉軸の安定性や構造特性を明らかにした. また、同位体アトロブ異性分子の創製に成功し、さらに、キラリティー依存型ハロゲン結合や電子効果と回転障壁の相関等新たな知見も見出した.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Saito Kazuya, Miwa Shota, Iida Asumi, Fujimoto Yuuki, Caytan Elsa, Roussel Christian, Kitagawa Osamu	4. 巻 23
2. 論文標題 Detection of Isotopic Atropisomerism Based on <i>i</i> -ortho-H/D Discrimination	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 7492 ~ 7496
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c02723	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Ryosuke Matsui, Erina Niijima, Tomomi, Imai, Hiroyuki, Kobayashi, Akiko, Hori, Azusa, sato, Yuko Nakamura, Osamu Kitagawa	4. 巻 27
2. 論文標題 Intermolecular Halogen Bond Detected in Racemic and Optically Pure N-C Axially Chiral 3-(2-Halophenyl)quinazoline-4-thione Derivatives	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 2369 ~ 2380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules27072369	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Erina Niijima, Tomomi Imai, Hayate Suzuki, Yuuki Fujimoto, Osamu Kitagawa	4. 巻 86
2. 論文標題 Thionation of Optically Pure N-C Axially Chiral Quinazolin-4-one Derivatives with Lawesson's Reagent	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 709 ~ 715
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c02319	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Asumi Iida, Kazuya Saito, Nanami Asada, Yuuki Fujimoto, Osamu Kitagawa	4. 巻 103
2. 論文標題 Studies on Rotational Stability of 2-Aryl-3-(2-fluorophenyl)quinazolin-4-one Derivatives	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-20-S(K)10	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukasawa Sota, Toyoda Tatsuya, Kasahara Ryohei, Nakamura Chisato, Kikuchi Yuuki, Hori Akiko, Richards Gary J., Kitagawa Osamu	4. 巻 27
2. 論文標題 Catalytic Enantioselective Synthesis of N-C Axially Chiral N-(2,6-Disubstituted-phenyl)sulfonamides through Chiral Pd-Catalyzed N-Allylation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 7819 ~ 7819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules27227819	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miwa Shota, Senda Ryunosuke, Saito Kazuya, Sato Azusa, Nakamura Yuko, Kitagawa Osamu	4. 巻 87
2. 論文標題 Asymmetric Synthesis of Isotopic Atropisomers based on <i>ortho</i>-CH ₃ /CD ₃ Discrimination and Their Structural Properties	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 13501 ~ 13507
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.2c02185	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Homma Daiki, Taketani Shuhei, Shirai Takeshi, Caytan Elsa, Roussel Christian, Elguero Jos?, Alkorta Ibon, Kitagawa Osamu	4. 巻 87
2. 論文標題 Rotational Behavior of <i>N</i>-(5-Substituted-pyrimidin-2-yl)anilines: Relayed Electronic Effect in Two N ² Ar Bond Rotations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 8118 ~ 8125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.2c00845	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計8件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 齋藤和哉, 三輪翔太, 飯田明日美, 藤本裕貴, 北川 理
2. 発表標題 N-アミノピリミジル基を有するオルト-置換アニリン誘導体を用いた多機能性プロトンブレイキ分子の創製
3. 学会等名 第50回 複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹谷修平, 白井毅史, 本間大貴, 北川 理
2. 発表標題 N-アミノピリミジル基を有するオルト-置換アニリン誘導体を用いた多機能性プロトンブレイキ分子の創製
3. 学会等名 第119回 有機合成シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 第80回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
2. 発表標題 オルト-フルオロフェニル基を有する2-アリール-4-キナゾリノン誘導体の炭素-窒素軸の安定性
3. 学会等名 齋藤和哉、飯田明日美、北川理、藤本裕貴
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三輪翔太, 千田龍之介, 齋藤和哉, 北川 理
2. 発表標題 CH ₃ /CD ₃ 識別に基づく同位体アトロプ異性キナゾリノンの不斉合成と回転安定性の検証
3. 学会等名 第 83 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 千田龍之介, 三輪翔太, 齋藤和哉, 北川 理
2. 発表標題 オルト-CH ₃ /CD ₃ 識別に基づく同位体アトロプ異性分子の合成と検出
3. 学会等名 第66回日本薬学会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 本間大貴, 竹谷修平, 白井毅史, 北川 理
2. 発表標題 N-ピリミジル基を有するオルト置換アニリン誘導体の回転挙動
3. 学会等名 第51回複素環化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松井綾佑, 新島江里菜, 今井朋美, 北川 理
2. 発表標題 炭素-窒素軸不斉キナゾリンチオンで観察されたキラリティー依存型ハロゲン結合
3. 学会等名 第51回複素環化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三輪翔太, 千田龍之介, 斎藤和哉, 北川 理
2. 発表標題 オルト-CH ₃ /CD ₃ 識別に基づく炭素-窒素軸不斉型同位体アトロプ異性分子の創製
3. 学会等名 第51回複素環化学討論会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>英文プレスリリース (2件)</p> <p>1. Successful Synthesis of Rare Isotopic Atropisomers with High Rotational Stability https://www.shibaura-it.ac.jp/en/news/nid00002721.html</p> <p>2. Atropisomeric N-Aryl Quinazoline-4-Thiones with Isotopic Differences at the Ortho Position https://www.shibaura-it.ac.jp/en/news/nid00001885.html</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
フランス	エクスマルセイユ大学	レンヌ大学	