

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590011

研究課題名(和文) 生理活性物質汎用合成を指向した新規鉄塩触媒高効率不斉反応系の開発

研究課題名(英文) Development of the highly efficient iron-catalyzed asymmetric reaction system aimed for the versatile synthesis of chiral compounds of biological interest

研究代表者

松永 浩文 (MATSUNAGA, Hirofumi)

熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授

研究者番号：10274713

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：筆者は、医農薬品や触媒化学の分野で有用な光学活性1,2-ジアミン類の汎用性高いキラル合成子であるDMImを、安価で低毒性の塩化鉄由来の鉄触媒及び過酸化水素による2-イミダゾロンの酸化反応により簡便且つ効率的に大量合成できる方法を開発した。更に、キラル2-イミダゾロンの鉄触媒酸化反応による高ジアステレオ選択的DMIm構築法やジアステレオマー法を利用した光学分割法によるDMIm両体掌体の大量供給法の開拓にも成功した。キラル鉄触媒を利用したエナンチオ選択的酸化反応系についても検討し、trans-スチルベンではまだ萌芽的範疇ではあるものの従来のtrans型ジアミン系配位子よりも高い選択性を示した。

研究成果の概要(英文)：A new method was established for the preparation of trans-4,5-dimethoxy-2-imidazolidinone (DMIm), versatile chiral synthon for the preparation of various optically active 1,2-diamines which were very useful in the field of pharmaceutical and/or agrochemical science, via the Fe(III)-catalyzed oxidation of 2-imidazolone by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-urea followed by the subsequent optical resolution via the introduction of a MAC moiety. Chiral DMIm was also available from highly diastereoselective Fe-catalyzed oxidation of chiral 2-imidazolone. Enantioselective oxidation of trans-stilbene catalyzed by chiral "roofed" cis-1,2-diamine-iron complex was tried and moderate enantioselectivity was achieved.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

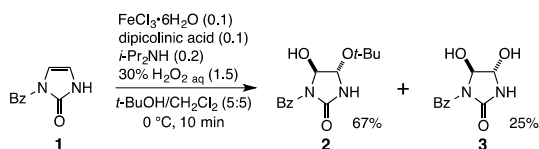
キーワード：鉄 触媒 エポキシ化 酸化 1,2-ジアミン キラル合成子

## 1. 研究開始当初の背景

鉄はその豊富な埋蔵量(地球の構成成分の約35%)と他元素と比較して極めて低い毒性から経済性・環境調和性に優れた天然資源である。それ故、高い反応活性ながら価格面や毒性面で問題のあるPdやNi等の遷移金属に代わる金属として、その反応性から適用性などが近年盛んに研究されており、その可能性は徐々に広がりつつある。しかし、その反応性や立体選択性などの基本的性能は全てにおいて満足できるレベルとは言い難く、まだまだ検討すべき課題は多い。例えば、鉄塩を利用した不斉エポキシ化でも概ね20~40%程度のエナンチオ選択性に留まっている。

筆者はこれまでに、光学活性4,5-ジメトキシ-2-イミダゾリジノン(DMIm)が、医薬品の主要構成成分や不斉配位子として重要な「1,2-ジアミン類」の汎用性高いキラル合成子として極めて有効である事を明らかにしている(Matsunaga, H. *et al. Tetrahedron* **2005**, *61*, 8073)。

筆者は近年、毒性や立体選択性に問題のある従来の臭素を利用したDMIm合成法に代わる、より簡便な新規合成法の開発を目的として、直接的な酸素官能基の導入が可能なるエポキシ化反応を起点とした手法を検討したところ、FeCl<sub>3</sub>存在下H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>処理によりエポキシ体経由と思われる4-アルコキシ-5-ヒドロキシ-2-イミダゾリジノン体(2)が容易に得られるという萌芽的知見を得た(Scheme 1)。



Scheme 1

そこで、不斉反応系への移行を念頭に置きつつ反応活性並びに位置・立体選択性の向上を目指すべく、鉄塩—過酸化水素のエポキシ化反応条件について、*trans*-スチルベンを反応基質として種々検討したところ、従前のFeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O / ジピコリン酸 / ピロリジンの3成分触媒系のうち、ジピコリン酸とピロリジンの代わりに、安価な塩基ピリジンのみを添加するだけで(2成分触媒系) 従来よりも高い反応活性で対応するエポキシ体を生成するという新知見を得た。

## 2. 研究の目的

本研究では、前述の予備知見を基に、安価且つ低毒性の鉄塩を触媒とした新規高効率不斉反応系の構築を目的とした。即ち、鉄塩を利用した簡便且つ高効率な触媒の新規エポキシ化反応の開発を行うと共に、これら反

応系に不斉配位子を添加した高エナンチオ選択的不斉反応系の創出を目指すこととした。また、これら知見を基に、単純複素五員環2-イミダゾロンの不斉エポキシ化を経由した光学活性1,2-ジアミン類キラル合成子DMImの高効率大量合成や、生理活性物質類の汎用合成に利用する事も併せて目的とした。

なお、不斉配位子としては、エナンチオ選択的水素移動型還元反応において高い反応活性並びに不斉制御能が申請者により実証されている「配座固定型屋根付き *cis*-1,2-ジアミン」(Matsunaga, H. *et al. Tetrahedron Lett* **2005**, *46*, 3645) を基本骨格として利用することにした。

## 3. 研究の方法

(1) 鉄塩—過酸化水素によるジステレオ選択的エポキシ化を利用した1,2-ジアミン類キラル合成子DMIm簡便合成法の開発：鉄塩—過酸化水素による2-イミダゾロンの酸化反応によって1,2-ジアミン類キラル合成子DMImをジステレオ選択的に簡便入手する方法を検討した。

(2) 鉄触媒酸化反応を利用した1,2-ジアミン類キラル合成子DMIm両体掌体効率合成法の開発：創薬現場で強く求められる、様々な立体配置を有す光学活性化合物類縁体の簡便合成を指向して、1,2-ジアミン類の優れたキラル合成子DMIm両対掌体の効率的供給手法の検討を行った。

(3) 鉄塩—過酸化水素を利用したオレフィン類の新規簡便且つ高効率エナンチオ選択的不斉エポキシ化反応系の構築：鉄塩とピリジンの2成分触媒系で過酸化水素によるエポキシ化が効率良く進行した予備知見を基に、不斉配位子の検討を行った。

(4) 1,2-ジ置換-1,2-ジアミン類への誘導化検討：キラル合成子DMImを利用した光学活性1,2-ジ置換-1,2-ジアミン類合成への応用展開について検討した。

(5) 屋根付き *cis*-1,2-ジアミン由来カルベン配位子の合成と立体選択的アリル位アリル化反応への応用：配座固定屋根付き *cis*-1,2-ジアミンより誘導した含窒素複素環カルベン(NHC)-鉄錯体の有用性検証の準備段階として屋根型NHC-銅錯体の反応性を検討した。

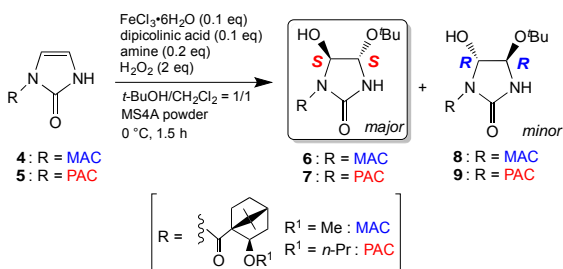
## 4. 研究成果

(1) 鉄塩—過酸化水素によるジステレオ選択的エポキシ化を利用した1,2-ジアミン類キラル合成子DMIm簡便合成法の開発：

1,2-ジアミン類キラル合成子DMIm簡便入手法確立の第一歩として、まずは、キラル2-イミダゾロンの鉄塩—過酸化水素によるジステレオ選択的エポキシ化を利用した方法について検討した。

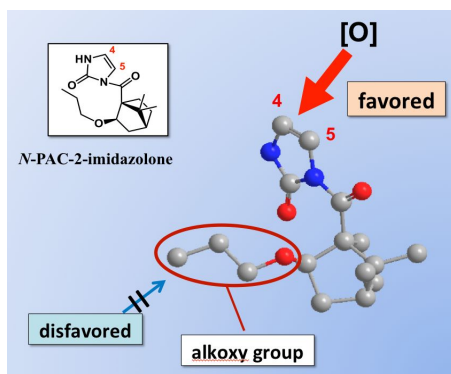
即ち、窒素部位に不斉補助剤としてアポカンファンカルボニル基を導入したキラル 2-イミダゾロン (4,5) の鉄塩-過酸化水素によるエポキシ化を検討したところ、2-*exo*-methoxy 誘導体 (MAC) の場合には 63% de の中程度の選択性で、より高い置換基である 2-*exo*-propoxy 体 (PAC) では 94% de の極めて高いジアステレオ選択性で、エポキシ体経由で生成したと考えられる 4-*tert*-butoxy-5-hydroxy 体 (6,7) を収率良く生成する事を明らかにした (Table 1)。なお、これらジアステレオマーはシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより容易に分割可能であり、光学活性体の簡便入手に成功した。

**Table 1.** Diastereoselective oxidation of 2-imidazolones (4,5).



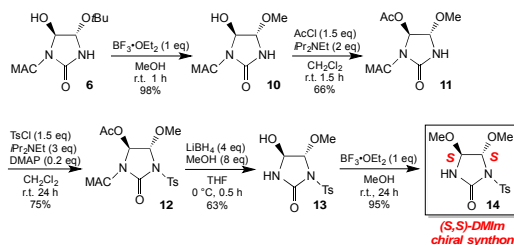
entry	R	amine	yield (%)	d.e.(%)
1	MAC	phenethylamine	58	63
2	MAC	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NH	84	63
3	MAC	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt	47	46
4	PAC	phenethylamine	57	79
5	PAC	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NH	74	94
6	PAC	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt	52	75

本反応におけるジアステレオ選択性発現機構としては、アポカンファン骨格のアルコキシ部位が反応部位である 2-イミダゾロン二重結合部位の片面側を遮蔽するため、立体的にすいている片面より酸化剤が接近する事で誘発されたものと考えられる (Figure 1)。



**Figure 1.** Plausible mechanism for the diastereoselective oxidation.

得られたジアステレオマー6は3、4位メトキシ基への変換及び窒素位への tosyl 基の導入並びに MAC 基の除去により光学活性 DMIIm (14) に容易に誘導する事ができた (Scheme 2)。



**Scheme 2**

(2) 鉄触媒酸化反応を利用した 1,2-ジアミン類キラル合成子 DMIIm 両体掌体効率合成法の開発:

前項の手法は、目的とする絶対配置を有するキラルシントン DMIIm の選択合成に極めて有効である。それに対し、新規医薬品探索研究の現場では様々な立体配置を有する光学活性化合物類縁体の合成が強く求められる事が多く、1,2-ジアミン類の優れたキラル合成子である DMIIm の両対掌体を効率的に供給できる手法の開発は創薬の迅速化に貢献できるものと考えられる。そこで次に、鉄触媒酸化反応を利用したラセミ DMIIm の効率合成法を改めて検討すると共に、光学分割による 1,2-ジアミンキラルシントン DMIIm 両体掌体の効率供給法の検討を行った。

1) ラセミ DMIIm 効率合成法の開発 (Table 2):

**Table 2.** The Fe(III)-catalyzed oxidation of 1-benzoyl-2-imidazolone by hydrogen peroxide.

Entry	Fe(III) complex	Oxidant	Solvent	Time (h)	Yield (%)
1	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O (0.1) dipicolinic acid (0.1) <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH (0.2)	30% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> aq	MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (5:5)	2	4 <sup>a)</sup>
2	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O (0.1) dipicolinic acid (0.1) <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH (0.2)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> urea	MeC(OMe) <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (5:5)	24	58 (33) <sup>b)</sup>
3	FeCl(dipic)(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> (0.1) <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH·HCl (0.1)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> urea	MeC(OMe) <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (5:5)	6	49 (21) <sup>b)</sup>
4	FeCl(dipic)(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> (0.1) <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH·HCl (0.1)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> urea	MeC(OMe) <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (3:7)	3	85 <sup>a)</sup>

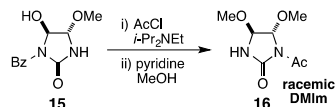
a) Isolated yields.

b) Calculated yields based on <sup>1</sup>H NMR. The values in parentheses show the recovered yield of starting material 1.

前項の条件では、溶媒の *t*-butanol 由来の *t*-butoxy 体が主生成物として得られたが、併せて過酸化水素水の水由来である dihydroxy 体が副生していた。更にこれらは何れも 4-methoxy 体への変換が必要となるため、酸化条件下での methoxy 基の導入が最も好ましい。各種検討の結果、methoxy 供与源として trimethyl orthoacetate を、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-urea complex を酸化剤としてそれぞれ用いたところ、4-methoxy 体が 58% の収率で得られた (entry 2)。更に、反応系中で形成及び反応していると考えられる、Fe(III)-ジピコリン酸錯体 (FeCl(dipic)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>) 及び diisopropylammonium hydrochloride を別途調製して加え、更に trimethyl orthoacetate と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> の組成比を 3:7 にしたところ、85% の高収率で目的の *trans*-5-hydroxy-4-methoxy 体 15 のみを与えた (entry 4)。本反応系は、i) 鉄錯体の用時調製が不要、ii) マイクロフィーダーによる

過酸化水素水の slow addition ではなく、 $\text{H}_2\text{O}_2$ -urea complex の単純添加のみで反応が速やかに進行する、という点で先行条件より優れているといえる。

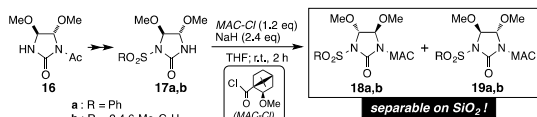
得られた化合物 **15** は簡単な工程でラセミ DMIm **16** に変換可能であり (Scheme 3)、より効率的かつ単純化されたラセミ DMIm 合成法の確立に成功した。



Scheme 3

## 2) ラセミ DMIm の効率光学分割法の開発:

各種検討の結果、*N*-MAC-DMIm に導入する *N*'-arylsulfonyl 基の種類によってはシリカゲルカラムクロマトによる光学分割が可能である事を見出した。即ち、1-benzenesulfonyl 体及び 1-(2-mesitylenesulfonyl) 体において、それぞれのジアステレオマー **18**, **19** が効率的に分割可能であった (Scheme 4)。特に、1-(2-mesitylenesulfonyl) 体 (**18b**, **19b**) は、4 位及び 5 位の methoxy 基の段階的置換変換に必要な脱 arylsulfonyl 化及び脱 MAC 化を選択的、且つ、何れも 90%以上の収率で可能とし (Scheme 5)、従前の煩雑な光学分割工程の解決は勿論の事、methoxy 部位の段階的置換変換における *N*-保護化合物としても十分に機能する事が明らかになった。



Scheme 4



Scheme 5

以上の結果より、鉄触媒酸化反応を利用したラセミ DMIm の効率合成法並びに光学分割による 1,2-ジアミンキラルシントン DMIm 両体掌体の効率供給法の確立に成功した。

## (3) 鉄塩—過酸化水素を利用したオレフィン類の新規簡便且つ高効率エナンチオ選択的不斉エポキシ化反応系の構築:

鉄塩とピリジンの 2 成分触媒系で過酸化水素によるエポキシ化が効率良く進行した予備知見を基に、不斉配位子の検討を行った。即ち、不斉配位子として申請者が開発した配座固定型屋根付き *cis*-1,2-ジアミン骨格 (**26**) を利用し、*trans*-スチルベン等を基質として酸化反応を行ったところ、萌芽的値ながら文献既知の *trans*-1,2-ジアミン配位子 (**25**) を上回

る 37% ee の選択性を与える事を見出した (Table 3)。

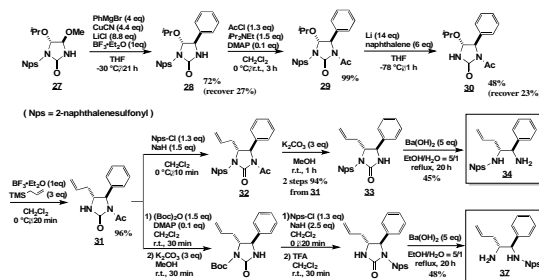
Table 3. The Fe(III)-catalyzed enantioselective oxidation of *trans*-stilbene.

Entry	Ligand (eq)	Time (h)	Yield (%)	% ee
1	25 (0.12)	1	92	22
2	26 (0.12)	1	82	36
3	26 (0.06)	0.5	99	37

本反応系を *N*-benzoyl-2-イミダゾロン (**1**) の不斉酸化反応に適用したものの、残念ながら 2% ee 程度の選択性しか示さなかった。今後、配位子構造のより詳細な最適化が必要である。

## (4) 1,2-ジ置換-1,2-ジアミン類への誘導化検討:

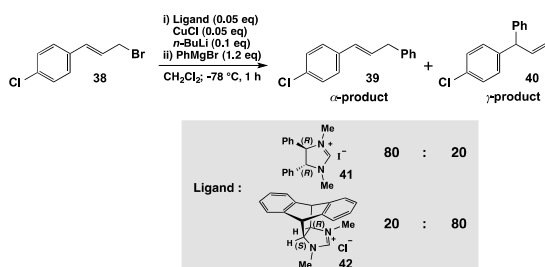
キラル合成子 DMIm を利用した光学活性 1,2-ジ置換-1,2-ジアミン類合成への応用展開に関する予備検討として、アキラル DMIm の誘導化検討を行った。即ち、DMIm 類似体 (**27**) を Lewis 酸存在下有機銅試薬若しくはアリルシランとの反応により、アルコキシ部位を段階的且つ立体選択的に対応する置換体に変換できる事が明らかとなった。更に、2つの窒素位の保護を工夫する事で任意のアミン部位を保護した 1,2-ジアミン (**34,37**) の合成経路の開拓に成功した (Scheme 6)。



Scheme 6

## (5) 屋根付き *cis*-1,2-ジアミン由来カルベン配位子の合成と立体選択的アリル位アリール化反応への応用:

配座固定屋根付き *cis*-1,2-ジアミンより誘導した含窒素複素環カルベン (NHC)-鉄錯体の有用性検証の準備段階として屋根型 NHC-銅錯体の反応性を検討したところ、アリル位アリール化反応に於いて従前の diphenylethylenediamine 骨格由来のカルベン配位子とは異なる極めて高い位選択性を示す事を明らかにした (Scheme 7)。



Scheme 7

以上筆者は、本研究により、1,2-ジアミン類の汎用性高いキラル合成子 DMIIm を、環境負荷や効率面で問題のあった従来法に代わり、安価且つ低毒性の塩化鉄由来の鉄触媒及び過酸化水素による 2-イミダゾロンの酸化反応により簡便且つ効率的に大量に供与可能となる新規反応系の確立に成功した。更に、アボカンファンカルボニル基を導入したキラル 2-イミダゾロンの鉄触媒酸化反応による高ジアステレオ選択的 DMIIm 構築法の開発、並びに、ジアステレオマーを利用した光学分割法による DMIIm の両体掌体の大量供給法の開拓にも成功した。アキラルではあるものの任意のアミノ基を保護した 1,2-ジアミン類の合成法の有効性も実証したので、今後は光学活性 1,2-ジアミンの簡便合成を達成したいと考えている。

また、当初の目的の一つであったキラル鉄触媒を利用したエナンチオ選択的酸化反応系については、*trans*-スチルベンに於いては従来の *trans* 型ジアミン系配位子よりも高い選択性を示したものの到底満足できる程度の選択性ではなく、更に、2-イミダゾロンの酸化では殆どエナンチオ選択性は発現しなかった。この点についても、配位子構造のより詳細なチューニングにより是非とも達成したいと考えている。

更に、屋根型骨格と金属塩との相性の良さは、屋根型骨格由来のカルベン-銅錯体を利用した反応においても明らかにされたので、鉄塩を利用した反応系についても早急に検討したい。

## 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 4 件)

1) Highly Efficient Preparation of Both Enantiomers of Versatile Chiral Synthons for 1,2-Diamines via the Fe(III)-Catalyzed Oxidation of 2-Imidazolone.

*Heterocycles*, **88** (2), 1337-1353 (2014). (査読有り)

Matsunaga, H.; Eshita, I.; Tsunoda, S.; Ishimoto, N.; Ando, S.; Ishizuka, T.

DOI: 10.3987/COM-13-S(S)104

2) A study of the various factors that affect the properties of Molecularly imprinted polymers  
*Chem. Pharm. Bull.*, **61** (5), 546-550 (2013). (査読有り)

Yasuyama, T.; Matsunaga, H.; Ando, S.; Ishizuka, T.

DOI: 10.1248/cpb.c12-01044

3) Syntheses of effectively-shielded *N*-heterocyclic carbene ligands.

*Tetrahedron*, **69**, 1687-1693 (2013). (査読有り)

Ando, S.; Matsunaga, H.; Ishizuka, T.

DOI: 10.1016/j.tet.2012.12.036

4) A Simple, Iron-catalyzed, Pyridine-assisted Hydrogen Peroxide Epoxidation System.

*Chem. Pharm. Bull.*, **59**, 799-801 (2011). (査読有り)

Mingyu, J.; Matsunaga, H.; Ishizuka, T.

DOI: 10.1248/cpb.59.799

[学会発表](計 8 件)

1) 松永浩文、田嶋大輔、川内哲郎、安藤眞、石塚忠男

「配座固定 *cis*-1,2-ジアミンを利用したアミン・チオウレア型触媒の創製と反応」

第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム 講演要旨集 1P-68 (p.85)

(2013 年 11 月 5～6 日、九州大学医学部百年講堂)

2) 安藤眞、松永浩文、石塚忠男

「ピシクロ環を母核としたキラルカルベン配位子の合成と立体選択的アリル位アリル化反応への応用」

第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム 講演要旨集 1P-28 (p.45)

(2013 年 11 月 5～6 日、九州大学医学部百年講堂)

3) 松永浩文、江下伊織、安藤眞、石塚忠男

「鉄触媒酸化反応を利用した 1,2-ジアミンキラルシントン両体掌体効率合成法の開発」

第 43 回複素環化学討論会 講演要旨集 1P-04 (p.51)

(2013 年 10 月 17～19 日、長良川国際会議場)

4) 田嶋大輔、川内哲郎、安藤眞、松永浩文、石塚忠男

「配座固定 *cis*-アミノチオウレア型有機触媒の創成と反応特性」

第 29 回日本薬学会九州支部大会 講演要旨集 1C-03 (p.56)

(2012 年 12 月 8～9 日、熊本大学薬学部)

5) 安山卓郎、松永浩文、安藤眞、石塚忠男

「Molecularly imprinted polymer を利用した不斉合成反応の試み」  
第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム 講演要旨集 2P-34 (p.268)  
(2012 年 11 月 5～6 日、タワーホール船堀)

6) 安藤 眞、松永浩文、石塚忠男  
「効率的に立体遮蔽された含窒素複素環カルベン配位子の合成と特徴」  
第 42 回複素環化学討論会 講演要旨集 2P-032 (p.149)  
(2012 年 10 月 11～13 日、京都テルサ)

7) 江下伊織、松永浩文、石塚忠男  
「鉄触媒酸化反応を利用した 1,2-ジアミンキラルシントン合成法の開発」  
日本薬学会第 132 年会 講演要旨集 30P1-pm119  
(2012 年 3 月 29～31 日、北海道大学)

8) 江下伊織、松永浩文、石塚忠男  
「不斉酸化反応を用いた 1,2-ジアミン類キラルシントン効率合成法の開発と応用」  
第 41 回複素環化学討論会 講演要旨集 1P-098 (p.211)  
(2011 年 10 月 20～22 日、熊本市民会館)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等  
創薬基盤分子設計学  
<http://yakko.pharm.kumamoto-u.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

松永 浩文 (MATSUNAGA, Hirofumi)  
熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授  
研究者番号：10274713

(2)研究分担者  
(該当者無し)

(3)連携研究者  
(該当者無し)