

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：34517

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590031

研究課題名(和文) 複素環の特性を利用した環境調和型高効率有機合成反応の開発とその応用

研究課題名(英文) Development and application of the environmental friendly and highly efficient 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・教授

研究者番号：00234055

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)：本研究課題遂行のために、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種々合成した。それらのイオン性リガンドを Ru および水素源としてギ酸と、反応媒体としてイオン液体を用いた触媒的不斉水素移動型還元反応(CATH)を行い、プロキラルケトンの不斉還元によって触媒活性を評価した。さらに、反応系を繰り返し再利用できる CATH(RCATH)へと展開した。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、この本法は、医薬品の不斉合成に応用可能であった。

研究成果の概要(英文)：Various novel chiral ionic ligands which has the structure of the quaternary ammonium salt in the nitrogen containing heterocycle were prepared. Their catalytic ability was evaluated by asymmetric reduction of prochiral ketones in the catalytic asymmetric transfer hydrogenation (CATH) by using chiral ionic ligands, Ru and formic acid as a hydrogen source and ionic liquid as a reaction medium. Furthermore, this reaction system of CATH could be expanded to recycling CATH (RCATH). From these results, we could achieve the development of the environmental friendly and highly efficient organic synthesis using characteristics of the heterocycle. And this method could be applied to the asymmetric synthesis of pharmaceutical useful compound.

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：複素環 イオン化合物 キラルリガンド 不斉合成 環境調和型

1. 研究開始当初の背景

(1) 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いる。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。一方近年、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を集めている。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る。

(2) 上記 1. に示した重要課題克服のための方策として、申請者は、四級塩である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いる(例えば 1, 2; Fig. 1)、イオン液体(IL)と称される一連の化合物に着目した。一般に IL は室温付近で液体のイオン化合物・適度な粘性を持ち、有機化合物および無機化合物に対する広範な溶解性を有し・汎用される有機溶媒や水と(部分的にしか)混ざり合わず・蒸気圧が極めて低いため無臭であり蒸発によるロスが無い・水、酸素、二酸化炭素等の環境要因に安定で、取り扱いが容易・熱に対して安定で難燃性・酸や塩基等の反応試剤に比較的不活性・高い毒性が認められたという報告はない、等の特異な性質を有することが知られている。これら IL の特性を利用して、「グリーンケミストリー」を指向したリサイクル反応系の開発が始められている。

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から得た知見を基に、複素環の特性を利用した環境調和型高効率有機合成反応の開発が可能ではないか、との着想にいたった。すなわち、申請者は、複素環化合物の合成研究の一環として、アゾリウム化合物の新規反応性を見出し、また、海洋天然物等の全合成研究に応用してきた。

代表的な IL は、カチオン部分としてアゾリウム構造を有しており、申請者の以前の研究課題は、イオン性化合物の合成・物性・取り扱いを行ってきたことから、これら IL 類の構造改変、およびアゾリウム塩部分を有する新規イオン性機能分子の創製が可能と着想した。そこで、研究対象とする新規イオン性化合物として、一般式 3 (Fig. 1) 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」で結んだ新規イオン性機能分子を考案した。

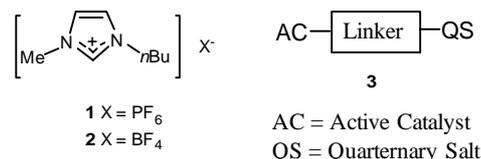


Fig. 1

2. 研究の目的

申請者は、複素環の特性を利用した、高効率かつ環境調和型の有機合成反応を開発して、その方法を医薬品等の薬学的有用分子の、環境に調和しつつ効率的な合成法の開発に応用し、これらの研究成果をもって社会に貢献することを目的として、本研究課題を企画した。すなわち、

- (1) キラルイオン性リガンドを用いる反応として触媒的不斉水素移動型還元反応(CATH)を行うこととし、リガンドを含む活性触媒をリサイクル使用する(RCATH)反応系において、より優れた反応の条件を見出す。
- (2) RCATH 反応系において、高効率な再利用反応が可能となるような、イオン性リガンドおよび遷移金属からなる触媒の構造をチューニングする。
- (3) 上記 (1) および (2) の実験結果をもとに、医薬品等の薬学的に有用な化合物の合成に本環境調和型高効率有機合成反応を適用する。さらには、現在その供給法に問題のある医薬品の新規合成ルートの提出を目指す。

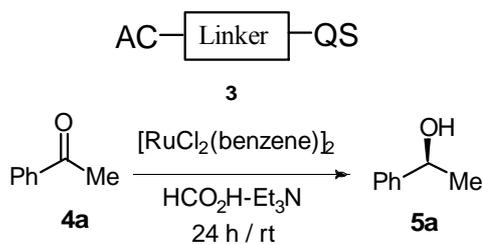
上記(1)~(3)を、大きな目的として、研究を行った。

3. 研究の方法

- (1) キラルイオン性リガンドを含む反応活性触媒をリサイクル使用する RCATH 反応系において、生成物の化学収率・光学純度、そして再利用効率において、より優れた反応の条件を見出すための検討を行った。
- (2) 種々のイオン化合物を合成し、それらの CATH (RCATH) 反応系における、反応触媒としての活性を評価した。
- (3) 上記 (1) および (2) の実験結果をもとに、医薬品等の薬学的に有用な化合物の合成にこれらの反応系を適応した。

キラルイオン性リガンドを含む活性触媒をリサイクル使用する RCATH 反応系において、生成物の化学収率・光学

純度、そして再利用効率において、より優れた反応の条件を見出すための検討を行う。具体的には、種々の反応基質に対して、最適な IL および使用し得る補助溶媒、生成物の抽出法等の精査を行い、広範な基質に対応し得る反応条件の検討を行う。また、一般式 3 で表される種々のイオン化合物を合成し、4a から 5a を生成する反応をモデル反応として選び、RCATH 反応系における反応触媒としての活性を評価した(Scheme 1)。さらに、これらの研究により得られた成果を、医薬品等の薬学的に有用な化合物の合成に、これら環境調和型高効率の有機合成反応の反応系を適用した。



Scheme 1

#### 4. 研究成果

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となる種々のイオン化合物を合成し、ルテニウムおよび水素源としてギ酸を用いたCATH による、Scheme 1に示す反応によって触媒活性および性能を評価した。

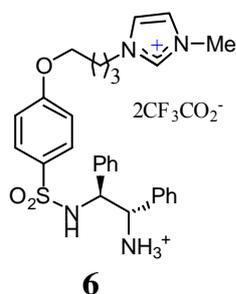


Fig. 2

その結果、1-[4-[4-[[[(1S,2S)-2-amino-1,2-diphenylethyl]-amino]sulfonyl]phenoxy]butyl]-3-methyl-1H-imidazoliummono(trifluoroacetate) salt with trifluoroacetic acid (6, Fig. 2) が最も良好な触媒活性を有しており、CATH が良好に進行することを見出した。

本CATH反応系はイオン液体を反応媒体とすることで、反応系はRCATH への展開も可能であり、優れた繰り返し利用効率を示した。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に成功した。本リガンドが、その他いくつか合成したイオン性リガンドと比較して、高い再利用効率を有している理由を、ICP-MSを用いたRuの微量定量実験を実施した結果を用いて考察することで、いくつかの仮説を立てることもできた。

これらの結果をもとに、上記反応条件を用いる、医薬品等の薬学的に有用な化合物の合成のための研究を行った。この薬学的に有用な化合物としての標的化合物は、臨床では現在ラセミ体で使用されている医薬品の薬理活性鏡像異性体の重要合成中間体となること

考えられるキラル2級アルコール(一般式7, Fig. 3)を設定し、その不斉合成への応用を試みた。その結果、7を高率的に得ることが可能であり、これらから、喘息治療薬などの医薬品の薬理活性本体である光学活性体合成への応用にも成功した。

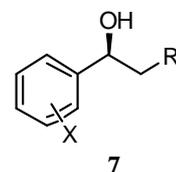


Fig. 3

#### 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3件)

A novel one-step synthesis of benzo[*b*]furo[3,2-*b*]pyridines having an amino group at the 4-position from benzo[*b*]furo[3,2-*d*][1,3]oxazine, Y. Tabuchi, Y. Kakumoto, H. Uchimoto, I. Kawasaki, Y. Ohishi, and K. Nishide, *Heterocycles*, **87** (1), 177-191 (2013).

Preparation of benzo[*b*]furans having five-membered heterocycles at the 2-position and 2-(4-alkylcarbamoylbuta-1,3-dienyl)benzo[*b*]furans, and their cysteinyl leukotriene receptor (cysLT1, cysLT2) inhibitory activity, Yukiko Akai, Y. Tabuchi, K. Ando, A. Ito, Y. Sakata, I. Kawasaki, T. Ohishi, M. Yamashita, S. Ohta, K. Nishide, Y. Ohishi, *Chem. Pharm. Bull.* **60** (11), 1461-1467 (2012).

Synthesis of (±)-8-deisopropyladunctin B, S. Nomura, K. Arimitsu, S. Yamaguchi, Y. Kosuga, Y. Kakimoto, T. Komai, K. Hasegawa, A. Nakanishi, T. Miyoshi, H. Iwasaki, M. Ozeki, I. Kawasaki, A. Kurume, S., M. Yamashita, *Chem. Pharm. Bull.* **60** (1), 94-103 (2012).

[学会発表](計27件)

2014年3月29日(日本薬学会第134年会、熊本)イミダゾリウム構造を持つ新規キラルリガンドに関する研究, 川崎 郁勇 他4名

(同上)ベンゾオキサジンの環変換反応を利用したキノリン環の新規構築反応の検討, 川崎 郁勇 他4名

(同上)<sup>77</sup>Se NMRを用いた1,2-Bis(arylseleno)-1-alkenesのanti脱離の機構, 川崎 郁勇 他7名

2013年10月18日(43回複素環化学討論会、岐阜市)イミダゾリウム含有リガンドを利用したリサイクル反応の開発及び医薬品合成への応用, 川崎 郁勇 他6名

2013年10月12日(63回日本薬学会近畿支部大会 京田辺市)オキサジンからの環変換を利用した新しい複素環構築反応の検討, 川崎 郁勇 他8名

(同上)1,2-Bis(arylseleno)-1-alkenesの酸化により合成したbisselenoxideの<sup>77</sup>Se NMRを用いた脱離反応の検討, 川崎 郁勇 他

5名

2013年8月2日(33回有機合成若手セミナー 明日の有機合成を担う人のために、神戸市) 1,2-Bis[4-(trimethylsilyl)phenylseleno]-1-alkenes の酸化により合成した selenoxide の  $^{77}\text{Se}$  NMR を用いる脱離反応の検討, 川崎 郁勇他 4名

2013年3月28日(日本薬学会第133年会、横浜), 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, 川崎 郁勇他 13名

(同上) 1,2-Bis(arylseleno)alkenes の酸化とその反応機構の検討, 川崎 郁勇他 8名

(同上) 幾つかの benzo[b]furo[3,2-d][1,3]-oxazine 誘導体からの新規 benzo[b]furo[3,2-b]pyridine 誘導体の合成, 川崎 郁勇他 7名

2012年11月29日(30回メディシナルケミストリーシンポジウム, 東京), リサイクル反応系を利用した光学活性テルブタリンの合成, 川崎 郁勇他 6名

2012年10月20日(62回日本薬学会近畿支部大会 西宮市) イオン液体中でのリサイクル可能な不斉水素移動型還元反応系を用いる光学活性テルブタリンの合成研究, 川崎 郁勇他 10名

(同上) Benzo[b]furo[3,2-d][1,3]oxazine 誘導体からの benzo[b]furo[3,2-b]pyridines への変換反応, 川崎 郁勇他 9名

(同上) 1,2-Bis(arylseleno)alkenes の酸化-Selenoxide の脱離メカニズムの検討-, 川崎 郁勇他 8名

2012年10月12日(42回複素環化学討論会、京都市) 新規 benzo[b]furo[3,2-b]pyridine 誘導体合成法の開発, 川崎 郁勇他 5名

(同上) 光学活性 4-hydroxy-2-pipecolic acid 誘導体の簡便な不斉合成, 川崎 郁勇他 6名

2012年3月31日(日本薬学会第132年会、札幌)再利用可能な不斉水素移動型還元反応を利用した光学活性テルブタリンの合成研究, 川崎 郁勇他 7名

(同上) Benzo[b]furo[3,2-d][1,3]oxazine 誘導体を利用する新規 benzo[b]furo[3,2-b]pyridine 化合物の合成, 川崎 郁勇他 7名

(同上) 1,2-Bis(arylseleno)alkenes の酸化, 川崎 郁勇他 7名

(同上) 光学活性 4-hydroxy-2-pipecolic acid 誘導体の簡便で実用的な不斉合成法の開発, 川崎 郁勇他 9名

⑳ 2011年11月16日(31回有機合成若手セミナー 明日の有機合成を担う人のために、京都市) イオン液体中でのリサイクル可能な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に用いる基質の検討, 川崎 郁勇他 6名

㉑ (同上) 1,2-Bis[4-(trimethylsilyl)phenylseleno]-1-alkenes の酸化, 川崎 郁勇他 7名

㉒ (同上) Benzo[b]furo[3,2-b]pyridines の合成, 川崎 郁勇他 5名

㉓ 2011年10月22日(61回日本薬学会近畿支部大会 神戸市), 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の基質検討及び光学活性テルブタリンの合成研究, 川崎 郁勇他 6名

㉔ (同上) (Benzo[b]furo[3,2-d][1,3]oxazin-4-ylidene)acetaldehyde からの benzo[b]furo[3,2-b]pyridines の合成田淵裕佳子, 川崎 郁勇他 5名

㉕ (同上)  $\alpha$ -位エピメリ化を利用した光学活性 4-hydroxy-2-pipecolic acid 誘導体の簡便な不斉合成の開発研究, 川崎 郁勇他 10名

㉖ (同上) 1,2-Bis[4-(trimethylsilyl)phenylseleno]-1-alkenes の酸化反応, 川崎 郁勇他 8名

〔図書〕(計1件)

有機医薬品合成化学 ターゲット分子の合成, 西出喜代治、前崎直容 編集、池田潔、川崎郁勇、鳥山正晴、春沢信哉、細井信造、本橋重康、山下正行著、廣川書店, 2011年

〔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

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

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

川崎 郁勇 (KAWASAKI, Ikuo)  
武庫川女子大学・薬学部・教授  
研究者番号: 00234055

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

西出 喜代治 (NISHIDE, Kiyoharu)  
武庫川女子大学・薬学部・教授  
研究者番号: 10237711

山下 正行 (YAMASHITA, Masayuki)  
京都薬科大学・薬学部・教授  
研究者番号: 20239982

内本 ひとみ (UCHIMOTO, Hitomi)  
武庫川女子大学・薬学部・助手  
研究者番号: 23590031