

13. 薬品合成を目指した高機能性活性化基と不斉触媒の開発

中村 修一

名古屋工業大学 工学部 生命・物質工学科

Key words : 不斉触媒, 生物活性物質合成, 不斉合成

緒言

光学活性化合物の効率的合成手法の確立および環境にやさしい合成技術の開発は重要な研究であり、近年劇的な進歩を遂げている。しかしながら、既存の不斉触媒では達成できない不斉合成反応も数多く存在し、さらなる新機能を付与した触媒分子の設計・創製が強く求められている。このような背景のもと、これまでに良好な反応性、立体選択性を得ることが難しかった合成反応において、環境にやさしい合成手法の開発、革新的な不斉合成技術を実現することを目指し、我々は、オリジナルな高機能性不斉触媒の設計・開発を行った。

方法、結果および考察

1. 新規不斉触媒の設計

新規の高機能性不斉触媒の創出を目指し、いくつかの不斉触媒骨格に対し配位性置換基を導入した新規不斉有機分子触媒を開発し、これまでに達成困難であった不斉合成反応の克服を目指した。まず、我々は、広範囲の合成反応に利用可能な触媒骨格として、キナ属の樹脂から単離でき、比較的安価、かつ大量に入手可能なキナアルカロイド骨格を選択し、そこへ、当研究室でこれまでに開発を行ってきたヘテロアリアル基¹⁻⁴⁾を導入することによる新規高機能不斉触媒の開発を目指した(図1)。

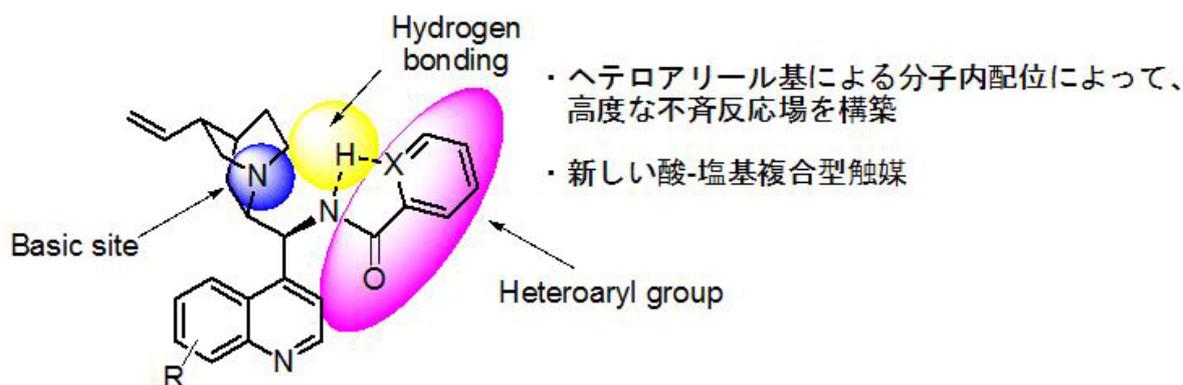


図1. 新規不斉触媒のデザイン

2. 不斉合成反応の開発及び生物活性物質合成

本触媒の機能性を確認するために、これまでに全く報告例のないアジリジンの酸化的不斉非対称化反応の検討を行った。この反応によって得られる生成物は、 α -アミノカルボニル化合物となり、生物活性物質に多く含まれる構造である(図2)。

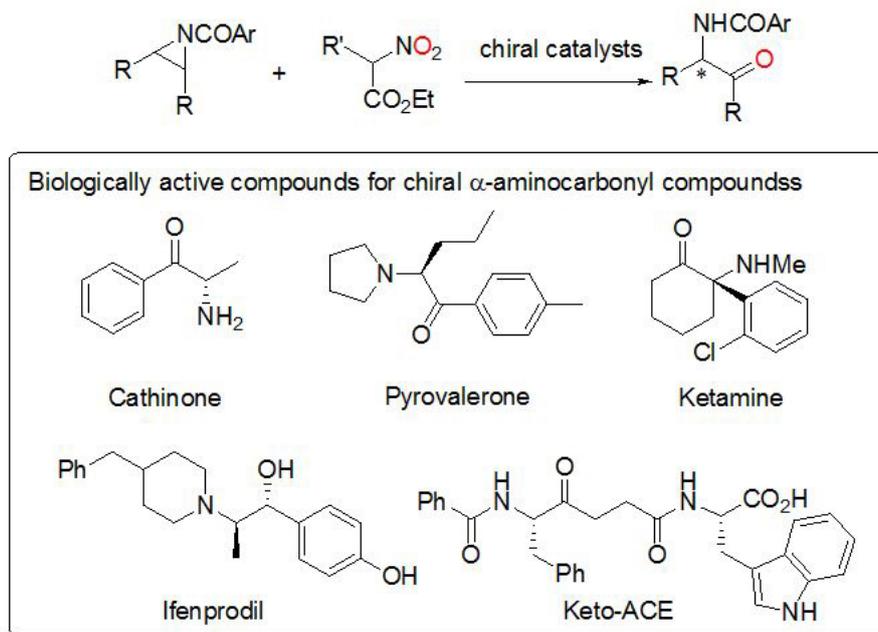
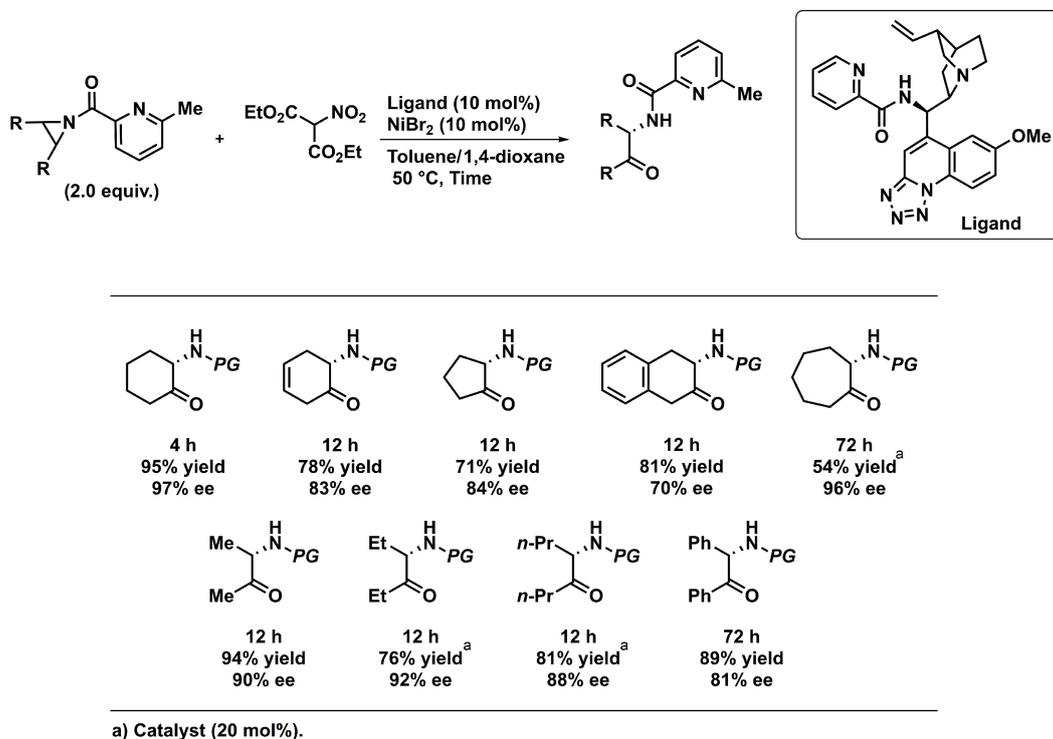


図 2. アジリジンの酸化的開環反応

そこで、種々の反応条件検討を行ったところ、これまでに全く合成例のないシンコナルカロイドにテトラゾール置換基およびヘテロアレーンカルボニル基を導入した触媒と臭化ニッケル (II) を組み合わせて用いることによって、この反応を 1,000 倍以上活性化しながら、高立体選択的に反応が進行することが明らかとなった (表 1)。本反応は、世界で初めてのアジリジンの酸化的不斉開環の成功例となる⁵⁾。

表 1. アジリジンの酸化的開環反応



本反応の反応メカニズムを種々の解析によって検討したところ、下記に示す形態で進行していることが明らかとなった (図 3)。すなわち、触媒がニッケル塩と錯体形成後、ニトロマロネートが配位し ComplexB を形成する。その後、アジリジンが触媒のニッケル部分に二座配位し、求核材のニトロマロネートが触媒のキヌクリジン部位との水素結合によって効果的に活性化され求核的なアジリジン開環反応が進行し、intermediate E を与えた後に、分子内オキシ Cope 脱離反応によって、 α -アミノカルボニル化合物を与えたと考えられる。この反応機構は、図中のいくつかの中間体が ESI-MASS スペクトルによって捕捉されていることから支持される。

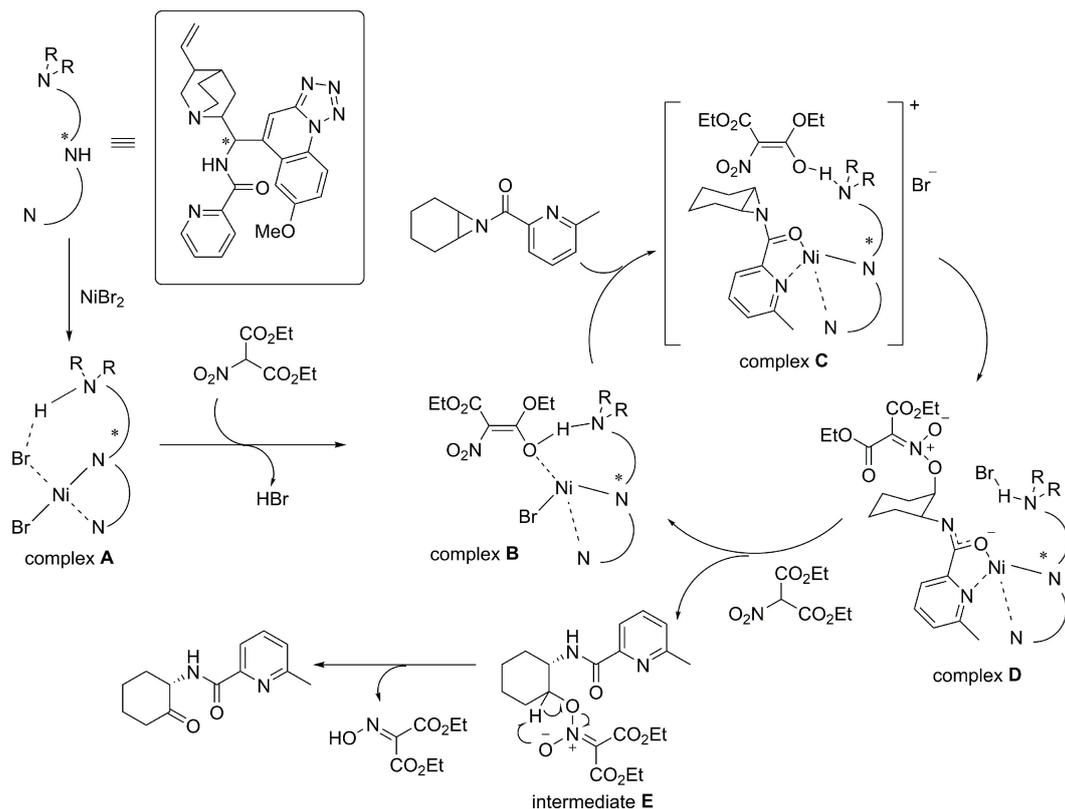


図3. アジリジンの酸化的開環反応の反応機構

さらに、触媒分子の X 線結晶構造解析および分子軌道計算を用いた反応機構解析によって、触媒分子内に組み込んだテトラゾール環がキナアルカロイド触媒のキノリン環窒素の塩基性を低下させることで、ルイス酸への競争的配位を効果的に防いでいることも明らかとなった。すなわち、得られた生成物の立体選択性の発現機構は、下図に示すように高度な不斉反応場中で反応が進行することで、高収率・高立体選択性を与えたと考えられた (図4)。

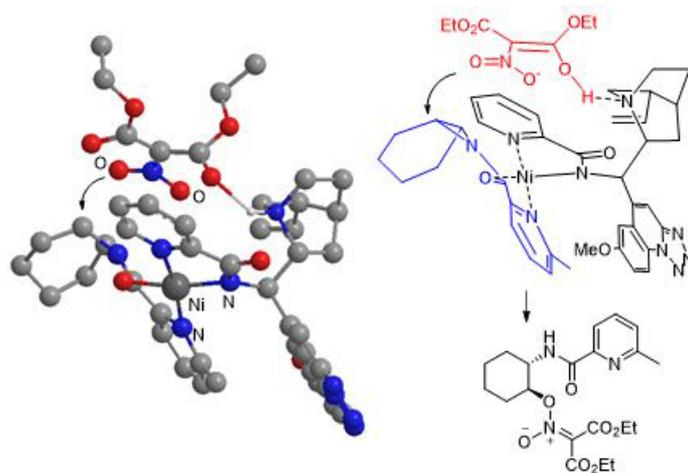


図4. アジリジンの酸化的開環反応の反応機構

さらに、ヘテロアレーンカルボニル基を導入した不斉触媒の有効性を調べる目的で、アジリジンのマロノニトリルによる開環反応の検討を行った。この反応では、連続する二つの不斉中心を一気に構築でき、様々な化合物へと変換可能であるが、これまでに全く報告例がなかった (図 5)。

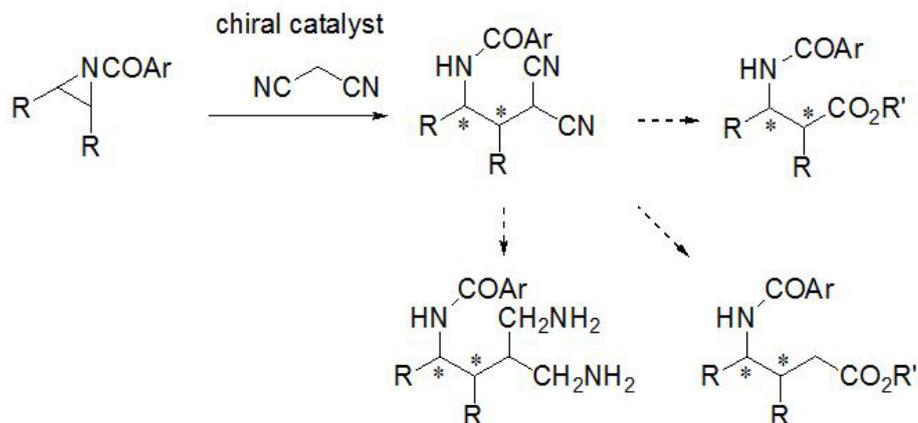
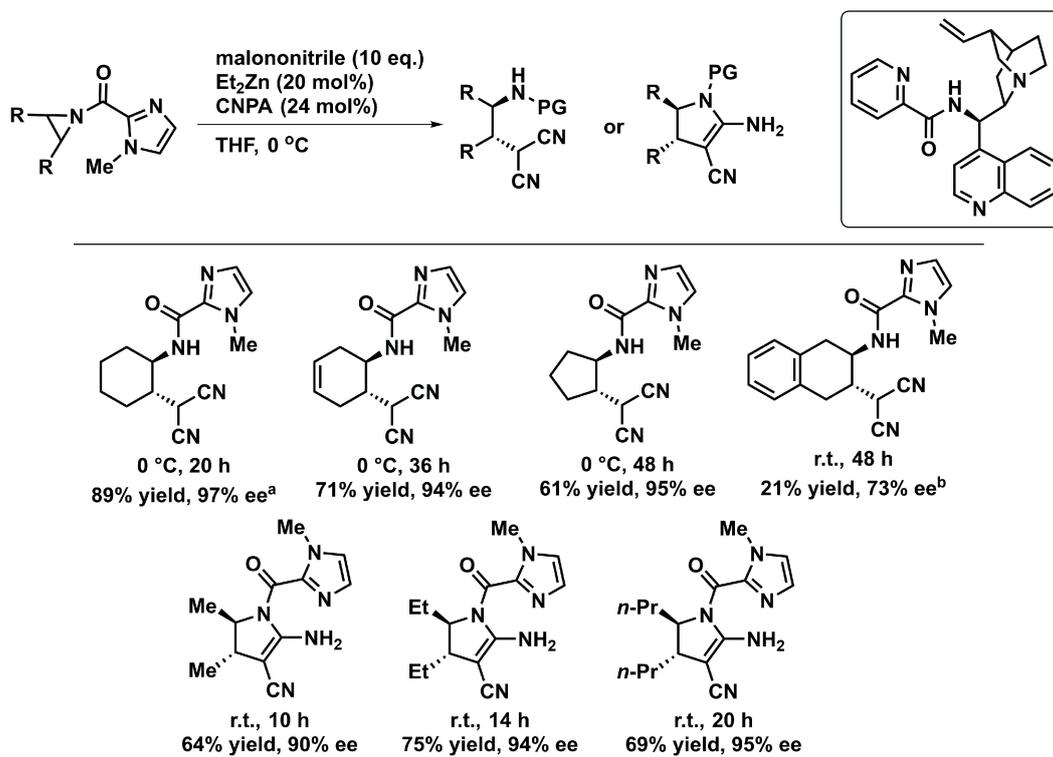


図 5. アジリジンのマロノニトリルによる開環反応：有用性

様々な反応条件を検討したところ、当研究室で開発したシンコニン由来のピリジンアミド触媒に亜鉛を中心金属として用いた触媒を利用することで、高立体選択的に生成物が得られることが明らかとなった (表 2) [6\)](#)。

表2. アジリジンのマロノニトリルによる開環反応



a) Reaction was performed with CNPA/Et₂Zn (10/12 mol%) and malononitrile (5.0 eq.).

b) 1,2-Dichloroethane was used as a solvent.

得られた生成物は光学活性なアミノ酸、トリアミン類へと変換が可能であり、合成的に有用であることが明らかとなった (図6)。

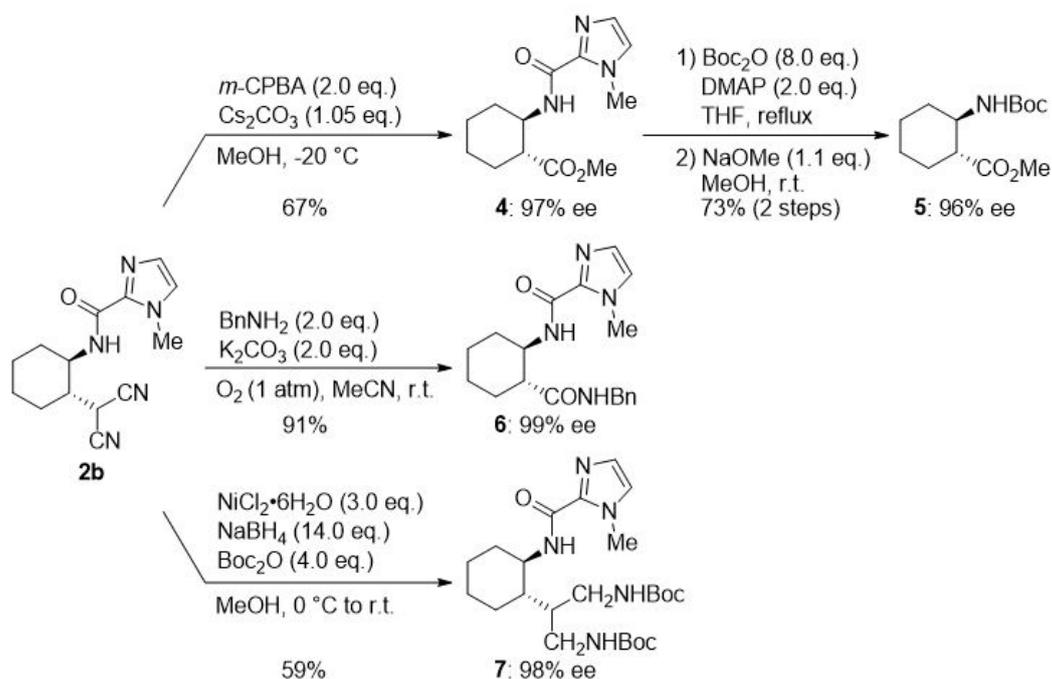


図6. 生成物の合成的変換反応

本反応の反応機構を様々な解析によって解明したところ、マロノニトリルは触媒のキヌクリジン部分で活性化され、また、アジリジンは、触媒の亜鉛イオン部分に配位することで活性化される二重活性化型で反応が進行していることが明らかとなった（図7）。

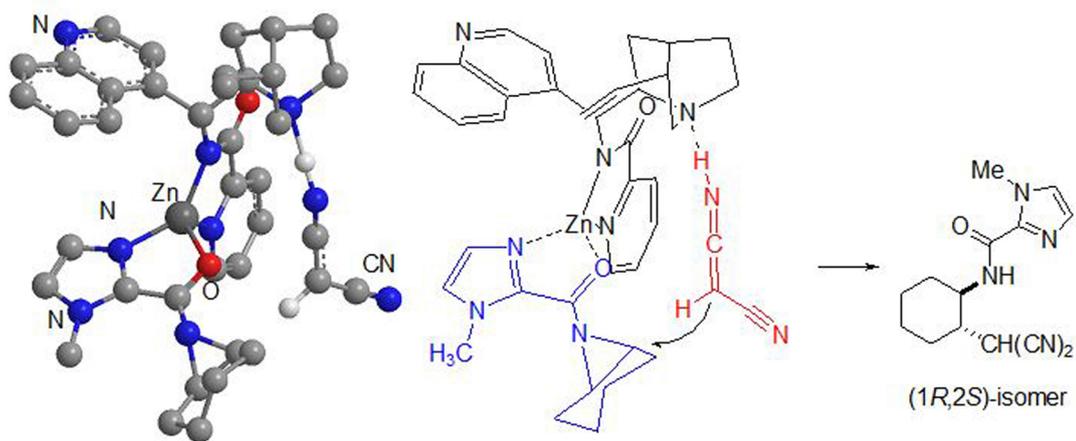


図7. アジリジンのマロノニトリルによる開環反応：反応機構

現在、今回開発した触媒を用い、様々な不斉合成反応を検討し、世界で全く報告例のない合成反応をいくつか可能にしている。

本研究にご支援賜りました上原記念生命科学財団に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Nakamura S, Takahashi S. Organocatalytic Enantioselective Peroxidation of Ketimines Derived from Isatins. *Org Lett* 2015;17(11):2590-2593. doi: 10.1021/acs.orglett.5b00805
- 2) Nakamura S, Takahashi S, Nakane D, Masuda H. Organocatalytic Enantioselective Addition of Thiols to Ketimines Derived from Isatins. *Org Lett* 2015;17(1):106-109. doi: 10.1021/ol503309s
- 3) Nakamura S, Sano M, Toda A, Nakane D, Masuda H. Organocatalytic Enantioselective Decarboxylative Reaction of Malonic Acid Half Thioesters with Cyclic N-Sulfonyl Ketimines Using N-Heteroarenesulfonyl Cinchona Alkaloid Amides. *Chem Eur J* 2015;21(10):3929-3932. doi: 10.1021/ol503309s
- 4) Hayashi M, Shiomi N, Funahashi Y, Nakamura S. Cinchona Alkaloid Amides/Dialkylzinc Catalyzed Enantioselective Desymmetrization of Aziridines with Phosphites. *J Am Chem Soc* 2012;134(47):19366-19369. doi: 10.1021/ja309963w
- 5) Shiomi N, Yamamoto K, Nagasaki K, Hatanaka T, Funahashi Y, Nakamura S. Enantioselective Oxidative Ring-Opening Reaction of Aziridines with Nitroesters Using Cinchona Alkaloid Amide/Nickel(II) Catalysts. *Org. Lett.* 2017;19(1):74-77. doi: 10.1021/acs.orglett.6b03346
- 6) Shiomi N, Kuroda M, Nakamura S. Desymmetrization of Aziridine with Malononitrile using Cinchona Alkaloid Amide/Zinc(II) Catalysts. *Chem. Commun.* 2017;53(11):1817-1820. doi: 10.1039/C6CC09457K