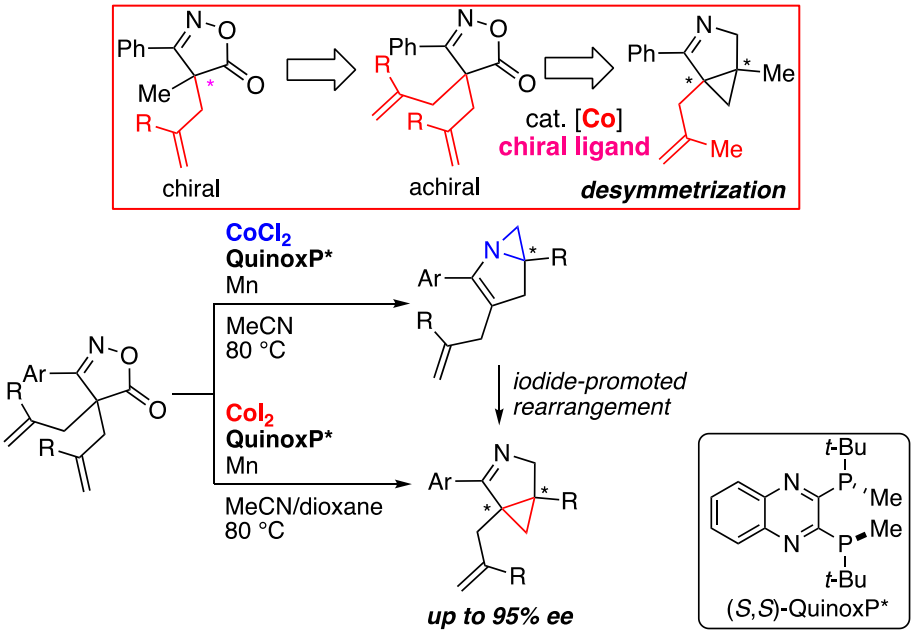
191　抗生物活性含窒素小員環の不斉合成と生体イメージング	岡本　和紘

【目的】低分子医薬において環構造は生物活性を決定づける重要な部位であるが、頻出する環構造 100 種類のうち実に 61 種類は窒素原子を含む複素環である。よって分子の環構造に窒素原子を効率的かつ自在に導入する新手法の開発は重要な課題である。含窒素複素環の中でも四員環のβラクタムはその環歪みに由来する顕著な抗生物活性を特徴として、古くから抗生物質として盛んに利用されてきた。近年医療現場において脅威が増大している薬剤耐性菌への対応を考えると、新規活性物質の合成探索は健康増進や疾病予防の観点から見て、今もなお喫緊の課題であると言える。既存の合成法に依拠した探索だけでは、比較的合成法が限られた環歪みを有する新規候補分子を効率的に合成することは難しいため、これらの化合物群を効率的に合成する新手法の開発が特に望まれる。本研究代表者は全く新しい有機窒素前駆体として五員環イソオキサゾール誘導体が適用可能であることを見出し、種々の遷移金属触媒系と組み合わせることにより様々な含窒素複小員環骨格の選択的な合成法を達成してきた。環構造を有する含窒素活性種前駆体を用いた研究は代表者らの研究を契機として盛んに行われるようになり、現在ではこれを含むオキシム誘導体の N–O 結合活性化を経る触媒的分子変換は複素環合成における一大潮流となっている。そこで本研究では化学生物学分野において必須技術となりつつある生体イメージングへの展開を視野に、遷移金属触媒を用いる生物活性候補分子となりうる含窒素小員環の構築手法の開発に焦点を当てて研究を行った。

【方法および結果】本研究では以上の経緯を踏まえ、遷移金属触媒を用いる多様な複素環の選択的合成手法を発展させることにより、含窒素環状骨格、とりわけ高い抗生物活性を有する含窒素小員環の効率的な不斉合成法の開発を目標として研究に取り組んだ。本触媒系では効率的な不斉転写により原料に含まれる不斉炭素の立体情報はほぼ完璧に生成物へと転写された。この知見を生かし、キラルなホスフィン配位子を用いる触媒的非対称化法によりアジリジン及びアザ二環式シクロプロパンを高いエナンチオ選択性で得ることに成功した。本研究成果により新しい置換様式を含む様々な含窒素小員環の不斉合成法を確立したので、これをもとに現在、共同研究者とのさらなる連携により、生物活性分子に対する NMR あるいは蛍光プローブの導入による生体イメージングへの展開を計画している。

新規含窒素前駆体を用いた含窒素小員環分子の触媒的不斉合成



191. 抗生物活性含窒素小員環の不斉合成と生体イメージング

岡本　和紘

京都大学 大学院工学研究科 基礎物質化学講座 基礎炭化水素化学分野

Key words：含窒素複素環，遷移金属触媒，不斉合成，小員環合成，生物活性分子

緒　言

低分子医薬において環構造は生物活性を決定づける重要な部位であるが、頻出する環構造 100 種類のうち実に 61 種類は窒素原子を含む複素環である［1］。よって分子の環構造に窒素原子を効率的かつ自在に導入する新手法の開発は重要な課題である。含窒素複素環の中でもβラクタムのように環歪みを有する小員環分子はその歪みに由来する顕著な抗生物活性を特徴として、古くから抗生物質として盛んに利用されてきた（図 1）。近年医療現場において脅威が増大している薬剤耐性菌への対応を考えると、これらを含む新規活性物質の合成探索は健康増進や疾病予防の観点から見て、今もなお喫緊の課題であると言える。既存の合成法に依拠した探索だけでは、比較的合成法が限られた環歪みを有する新規候補分子を効率的に合成することは難しいため、これらの化合物群を効率的に合成する新手法の開発が特に望まれる。

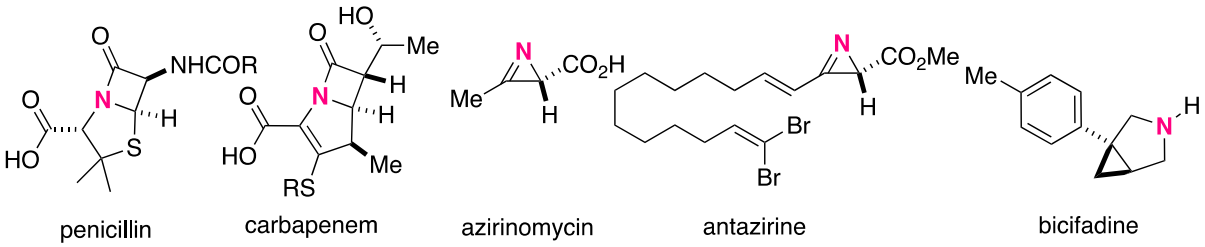


図 1. 生物活性を示す含窒素小員環分子の例

上述のような複素環合成に対し、含窒素有機活性種であるニトレン（ナイトレン）は効率的に含窒素複素環を構築可能な反応へと展開できるため、古くから有機アジドやイミノヨージナンといったニトレン前駆体が用いられてきた。しかしこれらの前駆体は一般に熱的安定性に欠けるため取扱いに注意を要する。これに対して本研究代表者は全く新しい有機窒素前駆体として五員環イソオキサゾール誘導体が適用可能であることを見出し、種々の遷移金属触媒系と組み合わせることにより様々な含窒素複小員環骨格の選択的な合成法を達成してきた［2〜6］。特に画期的な不斉合成法として、ロジウム–キラルジエン触媒系を適用することによりイソオキサゾールを出発原料とする 2*H*-アジリン類の不斉合成を達成している［6］。環構造を有する含窒素活性種前駆体を用いた研究は代表者らの研究を契機として盛んに行われるようになり、現在ではこれを含むオキシム誘導体の N–O 結合活性化を経る触媒的分子変換は複素環合成における一大潮流となっている［7，8］。

本研究では以上の経緯を踏まえ、遷移金属触媒を用いる多様な複素環の選択的合成手法を発展させることにより、含窒素環状骨格、とりわけ高い抗生物活性を有する含窒素小員環の効率的な不斉合成法の開発を目標として研究に取り組んだ。本触媒系では効率的な不斉転写により原料に含まれる不斉炭素の立体情報はほぼ完璧に生成物へと転写された。この知見を生かし、コバルト触媒およびキラルなホスフィン配位子を用いる触媒的非対称化法により、アジリジン及びアザ二環式シクロプロパンを高いエナンチオ選択性で得ることに成功した。本研究成果により新しい 置換様式を含む様々な含窒素小員環の不斉合成法を確立したので、これをもとに現在、共同研究者とのさらなる連携により、生物活性分子に対する NMR あるいは蛍光プローブの導入による生体イメージングへの展開を計画している［9，10］。

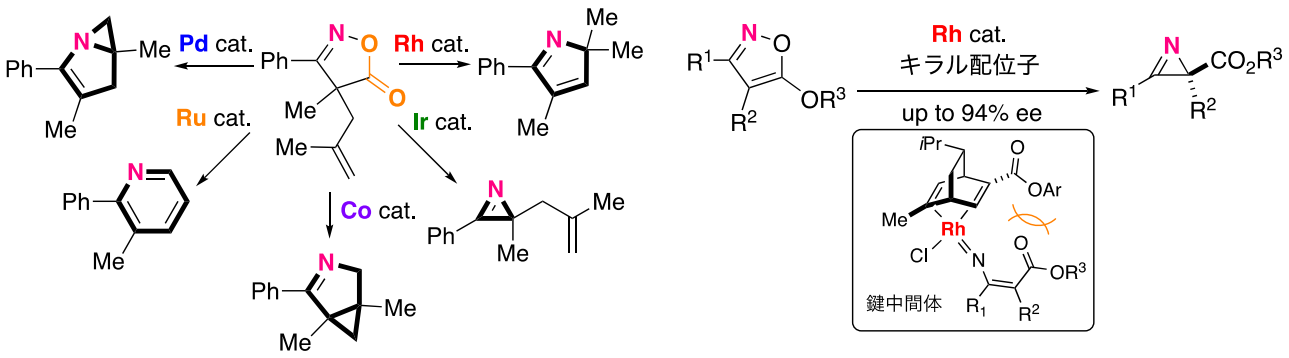


図 2. 遷移金属触媒による含窒素複素環の多様性指向型合成

方法および結果

まず、キラル HPLC（高速液体クロマトグラフィー）を用いて予め高いエナンチオマー純度（89～99% ee、ee は鏡像体過剰率）を有する基質 **1a*** を調製し、これを用いて触媒反応に伴う不斉情報の転写について検討した。パラジウム触媒やロジウム触媒を作用させた場合、以前の報告と同様にそれぞれアジリジン **2a*** や 2*H*-ピロール **3a*** が選択的に得られたが、不斉炭素の位置が変化しているにもかかわらず、これらのエナンチオマー純度は原料の純度をほぼ保っていることが明らかになった（es はエナンチオマー純度保持率；図 3）。また、コバルト触媒の存在下で反応を行ったところ、アザ二環式シクロプロパン **4a*** がやはりエナンチオマー純度を保持して得られた。これらの結果は本反応の鍵過程となる遷移状態において不斉情報の転写が起こっていることを示唆する結果である。

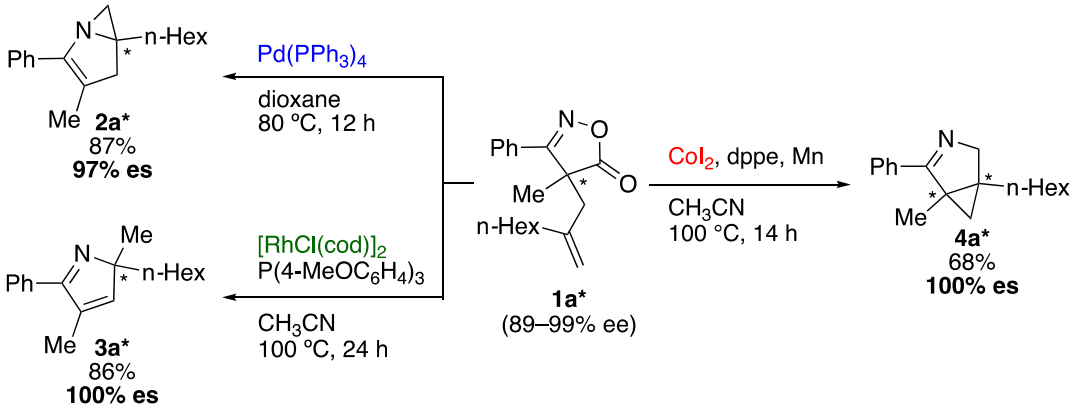
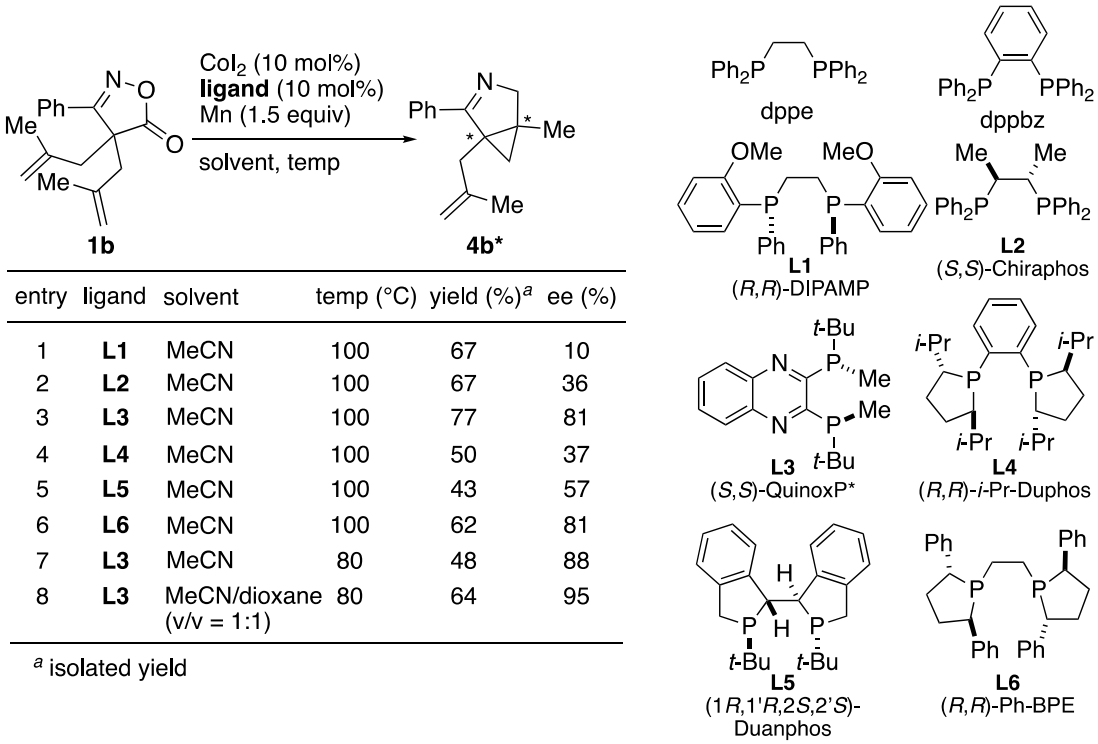


図 3. 不斉転写による含窒素複素環の不斉合成

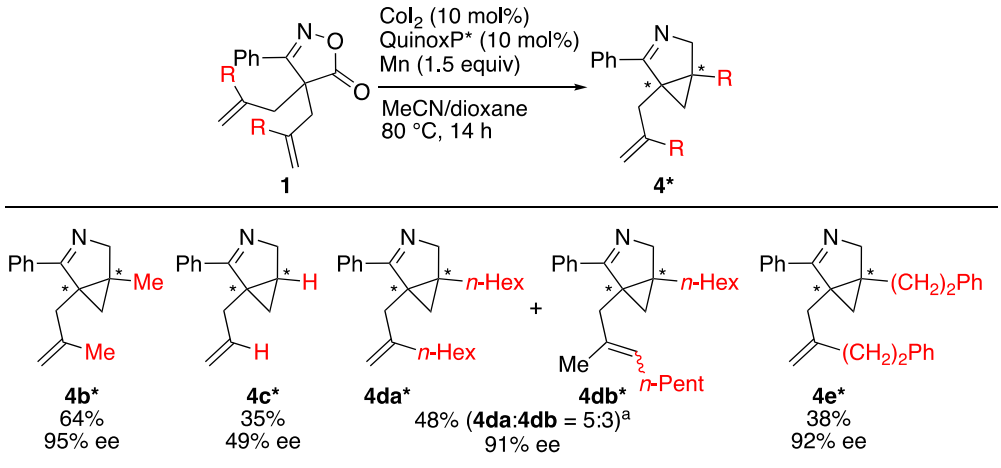
1a* からキラルなアザ二環式シクロプロパンが得られることがわかったため、イソオキサゾロンの 4 位に二つの同じアルケン部位を有するアキラルな基質 **1b** を用いることで不斉非対称化が可能になると考えられる。実際にキラルな触媒を用いたエナンチオ選択的な変換反応について検討したところ、イソオキサゾロン **1b** に対してキラルな二座ホスフィン配位子である(*R*、*R*)-DIPAMP（**L1**）を用いて反応させたところ、アザ二環式シクロプロパン **4b*** を 10% ee で得ることができた（図 4、entry 1）。続いて様々なキラルホスフィン配位子を検討した結果、(*S*, *S*)-QuinoxP*（**L3**）及び(*R*、*R*)-Ph-BPE（**L6**）を用いた場合に 81% ee の良いエナンチオ選択性で生成物 **4b*** が得られた（entries 2～6）。また、反応温度を 80℃として反応させたところ、収率の低下は見られたものの、ee は 88%まで向上した（entry 7）。さらに、アセトニトリルに対してジオキサンを 1 対 1 の割合で混合した溶媒を用いることで、95% ee まで選択性を向上させることができた（entry 8）。したがって、エナンチオ選択的な変換反応において、アセトニトリル／ジオキサンの混合溶媒を最適な溶媒とした。



entry	ligand	solvent	temp (°C)	yield (%)[a]	ee (%)
1	**L1**	MeCN	100	67	10
2	**L2**	MeCN	100	67	36
3	**L3**	MeCN	100	77	81
4	**L4**	MeCN	100	50	37
5	**L5**	MeCN	100	43	57
6	**L6**	MeCN	100	62	81
7	**L3**	MeCN	80	48	88
8	**L3**	MeCN/dioxane (v/v = 1:1)	80	64	95

[a] isolated yield

図 4. エナンチオ選択的な触媒的複素環合成における不斉配位子検討



Isolated yields and % ee. [a] Constitutional isomers are observed.

図 5. 基質適用範囲

次に、基質適用範囲の検討を行った（図 5）。二つのアリル基を有する基質では生成物 **4c** の収率及び選択性の低い結果となった。R がヘキシル基やフェネチル基を有する基質の場合では、生成物の収率は低かったものの、それぞれ 91% ee、92% ee と高いエナンチオ選択性で生成物が得られたが（**4d*** and **4e***）、基質 **1d** にオレフィン部位が異性化した化合物が少し含まれていたためか、構造異性体 **4db***の生成が確認された（**4da***、**4db***）。

なお、以前の研究でハロゲン化コバルトの触媒活性を検討した結果、塩化コバルトによってアジリジンが選択的に生成することがわかっている。そこで、二つのアルケン部位を有するイソオキサゾロン **1b** に対して塩化コバルト及び (*S*, *S*)-QuinoxP*を用いてエナンチオ選択的に反応が進行するか否かを検討したところ、アジリジン **2b***が 69%収率、83% ee で生成することがわかった（図 6）。この結果は同一の触媒系から二種類の生成物を選択的に不斉合成できることを意味する重要な結果である。

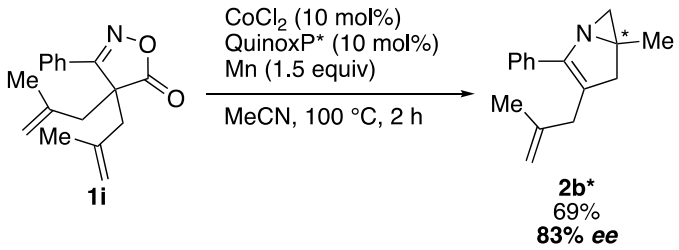


図 6. アジリジンの選択的不斉合成

考　察

コバルト触媒の変換反応において推定される反応機構を示す（図 6）。系中で生じた 2 価のコバルト錯体が金属マンガンによって還元されて 1 価のコバルト錯体が生じ、これに対して基質のイソオキサゾロンが酸化的付加することで N–O 結合が切断され中間体 **A** を生じる。不斉反応に関する研究の結果を踏まえると、この **A** からはカルボキシラートがコバルトに配位したままアルケン挿入がジアステレオ選択的に進行し、この挿入段階で配位子の不斉環境のためより立体的に空いた方向からの挿入（**TS1**）が優先して起こることで不斉制御が行われているものと推測される。中間体 **B** からは脱炭酸、還元的脱離を経てアジリジン **2** が生成する。アジリジン **2** からは触媒量の金属塩（Mn or Co）を触媒とする骨格転位によってアザ二環式シクロプロパン **4** が生成すると考えられる（図 7）。まず、**2** の窒素原子が金属に配位することをきっかけとして C–N 結合の開裂と C–I 結合の形成が同時に進行することで 6 員環の化学種 **E** が生成する。最後に C–C 結合形成による再環化によって **4** の生成と、金属ヨウ化物が再生することで反応が完結すると考えられる。

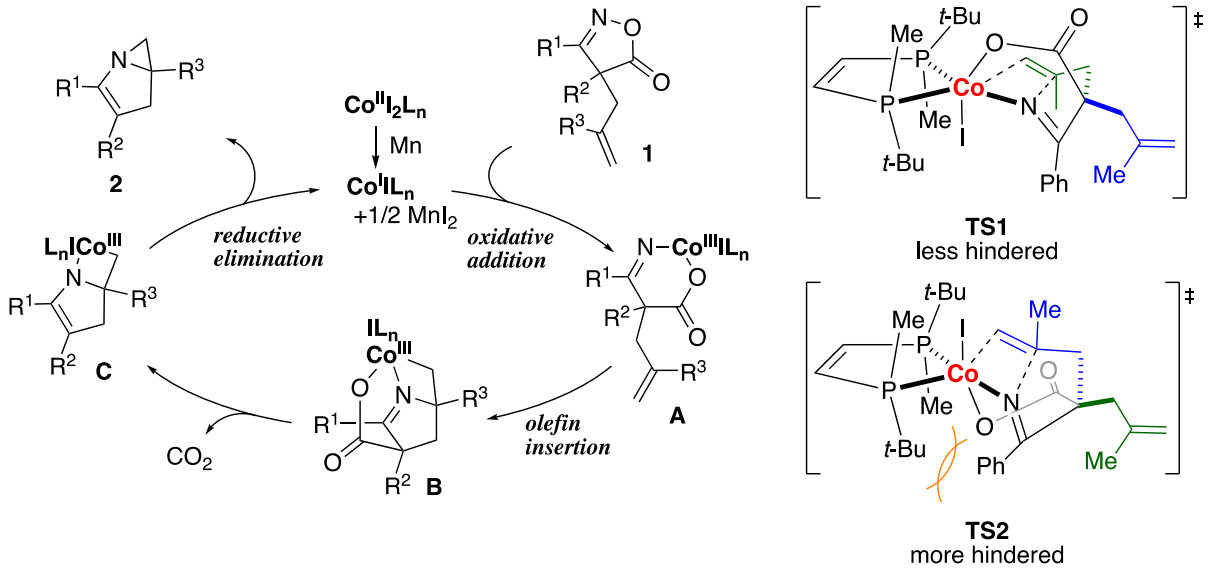


図 7. 推定触媒サイクル

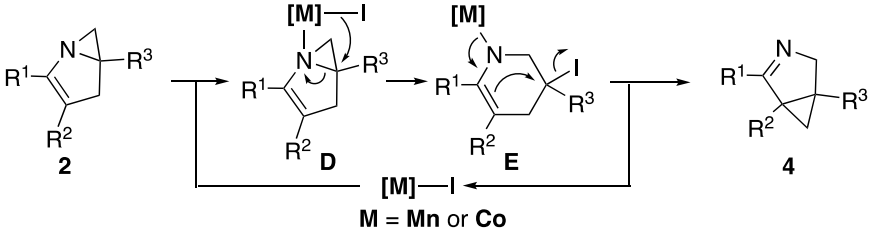


図 8. 骨格転位の推定機構

共同研究者・謝辞

本研究は、京都大学大学院工学研究科物質エネルギー化学専攻基礎炭化水素化学分野（大江浩一教授研究室）で行われたものであり、共同研究者の大江浩一教授および三木康嗣准教授に感謝申し上げます。

文　献

1） Taylor RD, MacCoss M, Lawson AD. Rings in drugs. J Med Chem. 2014;57(14):5845-5859. doi:10.1021/jm4017625 PMID: 24471928

2） Okamoto K, Oda T, Kohigashi S, Ohe K. Palladium-catalyzed decarboxylative intramolecular aziridination from 4H-isoxazol-5-ones leading to 1-azabicyclo[3.1.0]hex-2-enes. Angew Chem Int Ed Engl. 2011 Nov 25;50(48):11470-3. doi: 10.1002/anie.201105153. Epub 2011 Oct 4. PMID: 21976376.

3） Okamoto K, Mashida A, Watanabe M, Ohe K. An unexpected disproportional reaction of 2H-azirines giving (1E,3Z)-2-aza-1,3-dienes and aromatic nitriles in the presence of nickel catalysts. Chem Commun (Camb). 2012 Apr 11;48(29):3554-6. doi: 10.1039/c2cc30745f. Epub 2012 Mar 5. PMID: 22388440.

4） Okamoto K, Shimbayashi T, Tamura E, Ohe K. Palladium-catalyzed aza-Wittig-type condensation of isoxazol-5(4H)-ones with aldehydes. Chemistry. 2014 Feb 3;20(6):1490-4. doi: 10.1002/chem.201304211. Epub 2014 Jan 17. PMID: 24443329.

5） Okamoto K, Shimbayashi T, Yoshida M, Nanya A, Ohe K. Synthesis of 2H-Azirines by Iridium-Catalyzed Decarboxylative Ring Contraction of Isoxazol-5(4H)-ones. Angew Chem Int Ed Engl. 2016 Jun 13;55(25):7199-202. doi: 10.1002/anie.201602241. Epub 2016 Apr 29. PMID: 27125870.

6） Okamoto K, Nanya A, Eguchi A, Ohe K. Asymmetric Synthesis of 2H-Azirines with a Tetrasubstituted Stereocenter by Enantioselective Ring Contraction of Isoxazoles. Angew Chem Int Ed Engl. 2018 Jan 22;57(4):1039-1043. doi: 10.1002/anie.201710920. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29178270.

7） Shimbayashi T, Sasakura K, Eguchi A, Okamoto K, Ohe K. Recent Progress on Cyclic Nitrenoid Precursors in Transition-Metal-Catalyzed Nitrene-Transfer Reactions. Chemistry. 2019 Mar 1;25(13):3156-3180. doi: 10.1002/chem.201803716. Epub 2018 Dec 14. PMID: 30183111.

8） Bolotin DS, Bokach NA, Demakova MY, Kukushkin VY. Metal-Involving Synthesis and Reactions of Oximes. Chem Rev. 2017;117(21):13039-13122. doi:10.1021/acs.chemrev.7b00264 PMID: 28991449

9） Miki K, Inoue T, Kobayashi Y, et al. Near-infrared dye-conjugated amphiphilic hyaluronic acid derivatives as a dual contrast agent for in vivo optical and photoacoustic tumor imaging. Biomacromolecules. 2015;16(1):219-227. doi:10.1021/bm501438e PMID: 25402751

10） Miki K, Kojima K, Oride K, Harada H, Morinibu A, Ohe K. pH-Responsive near-infrared fluorescent cyanine dyes for molecular imaging based on pH sensing. Chem Commun (Camb). 2017;53(55):7792-7795. doi:10.1039/c7cc03035e PMID: 28650501