

福澤研究グループ 最近の研究成果

研究室の指針： 機能性の多置換有機分子の立体多様性合成を 指して新奇の触媒開発をする

はじめに

「標的化合物合成の研究」か「新規合成法の研究」か？

有機合成化学の研究対象として、特定の天然有機化合物や医薬品など合成を目的にした「標的化合物合成の研究」と、「新規の反応を開拓したり、新規の触媒を開発したりする」「新規合成法の研究」に大別されます。後者の研究により、目的化合物の合成が従来より合成段階が少なく簡単に達成できることにつながり、さらに、新規な化合物の合成へと発展します。新規合成法の研究対象として、「多様性指向有機合成」があり、これは多くの種類の有機化合物の誘導体を簡単に合成する研究です。「標的化合物合成の研究」が、標的化合物の構造や生物活性が人類の生活の上に役に立つので合成自体に意味があります。一方、「新規合成法の研究」は、人類の生活に役に立つ化合物を発見するため、手当たり次第に沢山の誘導体を合成し、その生物活性を調べることを目的にしています。

「多様性指向有機合成」

医薬品開発において、実際に使用できる化合物の発見確率は約3万分の1とされています。単純に計算をすると、一人の研究者が一年に医薬品の候補となる新規化合物を100合成したとしても、一つの医薬品を開発するには300年かかり、同じ能力の10人の研究者で行っても30年かかるということです。医薬品の発見確率を上げるには、候補となる化合物を短時間で多く合成すると、発見する年限を短縮できます。合成法が難しく、合成ステップが多段階に渡ると、限られた期間で合成できる数は限られてしまうので、一段階の反応で混ぜるだけの操作ならば、新規化合物の合成の数をこなすことができます。すなわち、「簡単、早い、大量」に合成するための有機合成の手法として多様性指向有機合成という概念が提案されています。

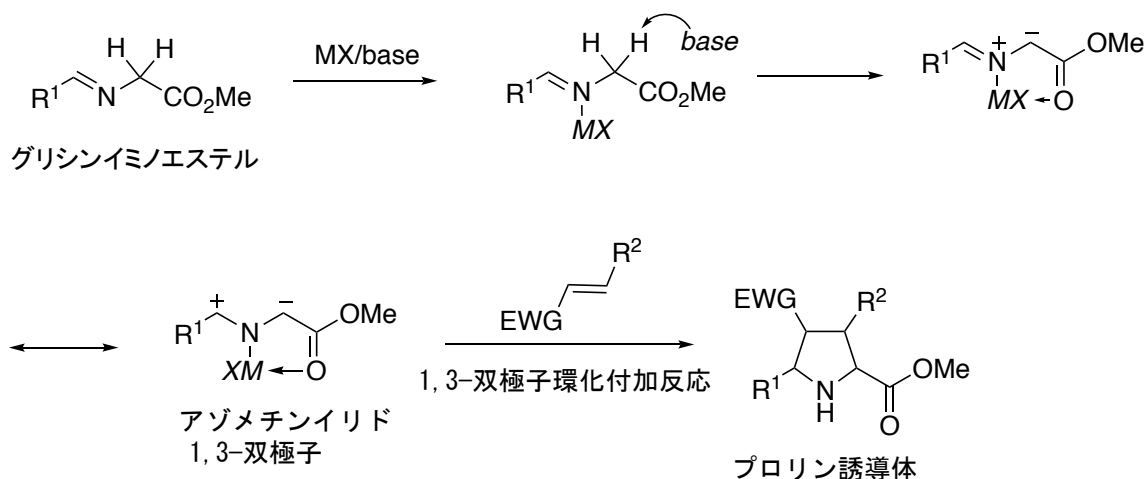
「キラル触媒による立体選択的かつ立体多様性・多目的合成」

不斉炭素を持つ化合物は、その立体化学に応じて生物活性が異なるので、多様な立体化学のもつ化合物を合成する必要があります。ただし、生物活性を妥当に評価するため

に、多様な立体化学の混合物ではなく、単一の立体異性体を選択的に合成すること必要があります。そして、多様な化合物・多様な立体異性体を作り分ける方法として、触媒による合成反応の制御が提案されます。当研究室では、生物活性の可能性を秘めた多置換有機分子の立体選択的かつ「立体多様性・多目的合成」を目指して新奇の触媒開発をしています。

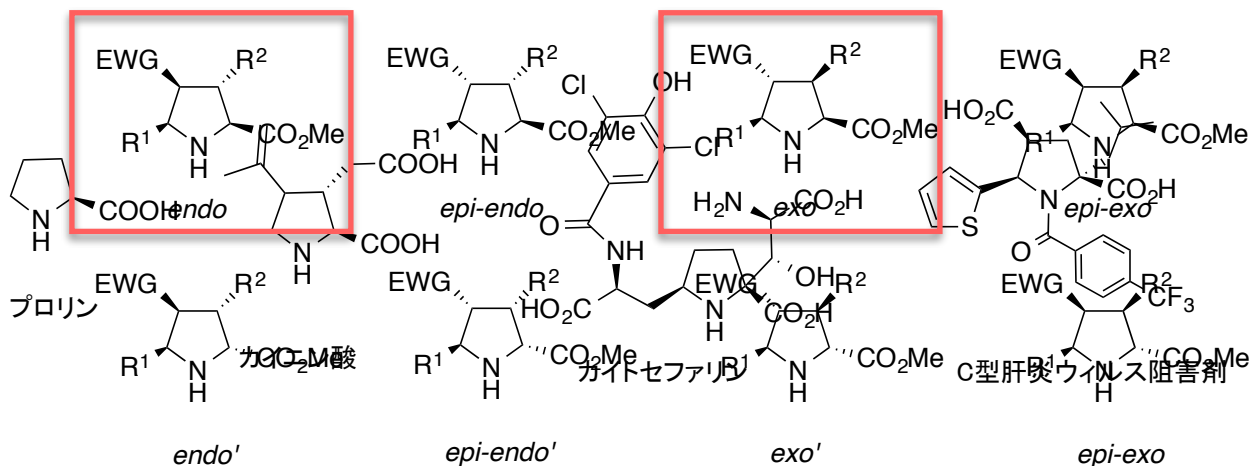
「不斉1,3-双極子環化付加反応」

当研究室が、多様性合成に叶った合成手法として注目している合成手法は、アゾメチンイリドと活性アルケンとの不斉1,3-双極子環化付加反応および不斉共役付加反応による α -アミノ酸合成です。アゾメチンイリドとは、グリシンイミノエステルを触媒を用いて活性化することで、発生する1,3-双極子活性体であり、これは電子求引性基(EWG)をもつ活性アルケンと環化付加反応をします。1,3-双極子環化付加反応では一段階で、4置換のプロリンエステルが合成でき、しかもアゾメチンイリドの置換基R¹とアルケンの置換基R²とEWGを組み合わせると、多様なプロリン誘導体が合成できます。例えば、R¹とR²がそれぞれ10種類ずつの場合は、10×10 = 100種類の誘導体が合成できます。



「不斉1,3-双極子環化付加反応による光学活性プロリン誘導体の合成」

L-プロリンは五員環のアミン、すなわちピロリジン環をもつカルボン酸で、必須アミノ酸の一つです。プロリンには四つの炭素があり、これらにいろいろな置換基が結合している化合物は、種々の生物活性を示します。例えばカイニン酸は寄生虫の駆虫薬として、またカイトセファリンはグルタミン酸受容体の拮抗薬として作用します。また、C型肝炎の抗ウイルス剤とした作用する化合物も発見され、医薬品への応用が期待されます。光学活

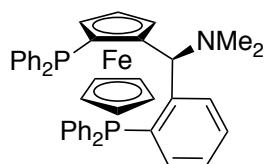


性なプロリンは生物活性を示すので薬学上有用な化合物ですが、カルボン酸が結合した炭素の他に、3つの炭素に異なる種類の置換基が一つずつ結合した化合物を合成しようとすると、不斉炭素は4つとなります。不斉炭素が4つあるので、 $2^4 = 16$ 個の立体異性体が存在します。無計画な合成計画では、すべての立体異性体が生成し、16の化合物を分離する必要があります。しかし、このような分離は困難であり、現実的ではありません。

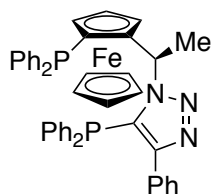
アゾメチンイリドと活性アルケンとの反応から生じる立体異性体は、8つのジアステレオマーが可能です。この多置換プロリンの中から、単一のジアステレオマーを合成し、かつ単一のエナンチオマー（鏡像異性体）を合成しなくてはなりません。どのようにな方法で、反応の立体選択性を制御（コントロール）すれば良いのでしょうか？

「配位子の設計・合成—ClickFerrophosの誕生」

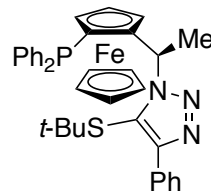
我々の考え方は、金属錯体触媒の構造、中心金属の選択と配位子を適切に設計すればアゾメチンイリドの活性化とアルケンの付加の立体化学の制御が行うことができるということです。このようなコンセプトで当研究室では金属錯体のキラル配位子としてClickFerrophosやThiClickFerrophosを開発しました。配位子設計の基本は、アゾメチンイリドの1,3-双極子環化付加反応においてその有効性が認められていたTaniaphosの基本骨格に近い化合物の合成を目指すことです。さらに、Taniaphosの合成手法では合成が困難・不可能なP,S-配位子など多様な配位子合成が可能な配位子として、ベンゼン環の代わりにヘテロ環を組み込む発想をしました。トリアゾール環はクリックケミストリーで容易に構築できる構造なので、この構造を組み込むことにしました。クリックケミストリーの手法により合成する配位子と言うことで、このような名前を付けました。



Taniaphos



ClickFerrophos



ThioClickFerrophos

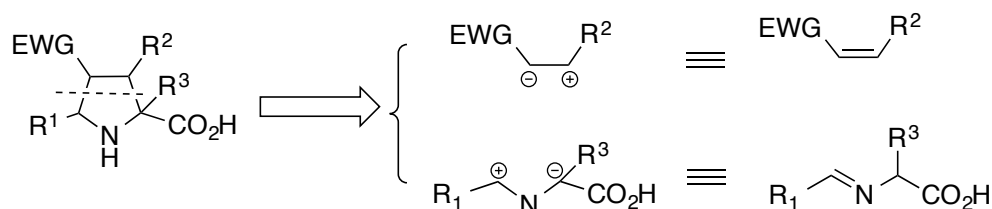
「不斉1,3-双極子環化付加反応における立体多様性と立体選択性」

ホスフィン-硫黄配位子が銀や銅化合物と親和性の高い錯体を形成をし、アゾメチンイリドを活性化し、フェロセン固有の面不斉がアルケンの不斉1,3-双極子環化付加反応の段階で極めて有効に作用します。銀または銅錯体触媒を用いる反応では、これらのジアステレオマーの内endoとexo体の二つのジアステレオマーの生成に絞られ、これ以外の異性体はほとんど生成しないことが分かってきました。従って、endo体とexo体の立体選択性を考慮すれば良いこととなります。これまでの研究で、配位子の電子的な環境、すなわち電子豊富な配位子を用いれば、置換基EWGの電子豊富な部位との反発により、exo体が、一方電子不足の配位子やルイス酸性の高い銀錯体を用いれば、置換基EWGの電子豊富な部位が金属錯体にひき付けられ、endo体が生成することが分かってきました。

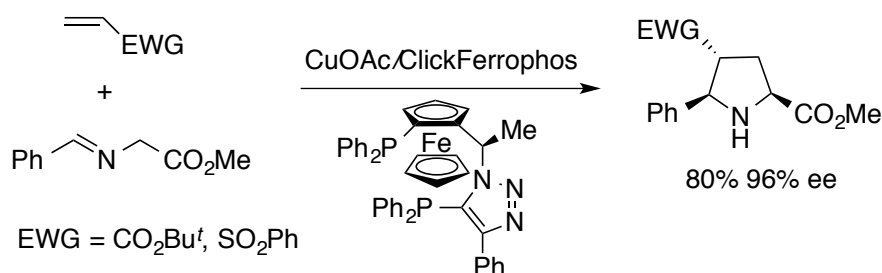
単純にグリシンイミノエステルと活性アルケンの二つの有機化合物を反応（環化付加または共役付加）させるだけで、一段階で光学活性ピロリジン骨格や α -アミノ酸を形成できます。従来の手法では困難な非天然型の光学活性四級 α -アミノ酸の合成および、これらの化学変換による新規の生物活性化合物の合成を精力的に研究を行っています。

1. 銅/ClickFerrophos錯体触媒を用いるアゾメチンイリドと活性アルケンとのexo選択的不斉1,3-双極子環化付加反応

前述のように、プロリン誘導体は、図の点線の部分で二つの合成部品（シントン）に分けることができます。すなわち、グリシンイミノエステルと活性アルケンとの1,3-双極子環化付加反応は、簡単にプロリンユニットを構築する手法です。



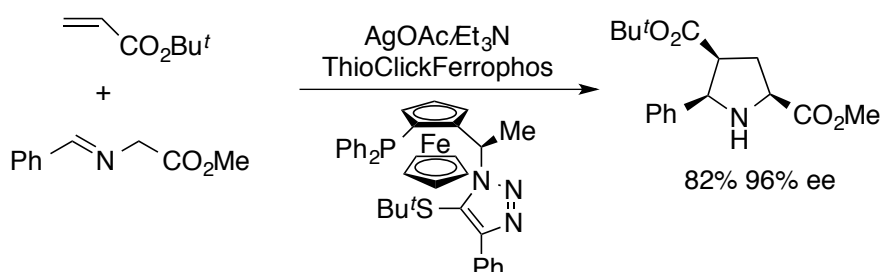
この触媒は、アゾメチンイリドとアクリル酸エステルなどの α , β -不飽和エステルや、ビニルスルホン (EWG = エステル基や, スルホン基) との1,3-双極子環化付加反応を-40°Cで円滑に反応を媒介し, *exo*体を主生成物として, 96%のエナンチオマー過剰率 (ee%) で生成します。なお, ClickFerrophosはクリックケミストリーの手法を用いて, 当研究室で開発したキラルジホスフィン配位子です。この触媒の特長としては, 酢酸銅の酢酸イオンが塩基として作用するので, 外部塩基の添加の必要がなく, また他の研究で良く使用される過塩素酸銅のような爆発性のある金属塩を使用しなくても, 穏やかな条件下で反応を触媒することです。



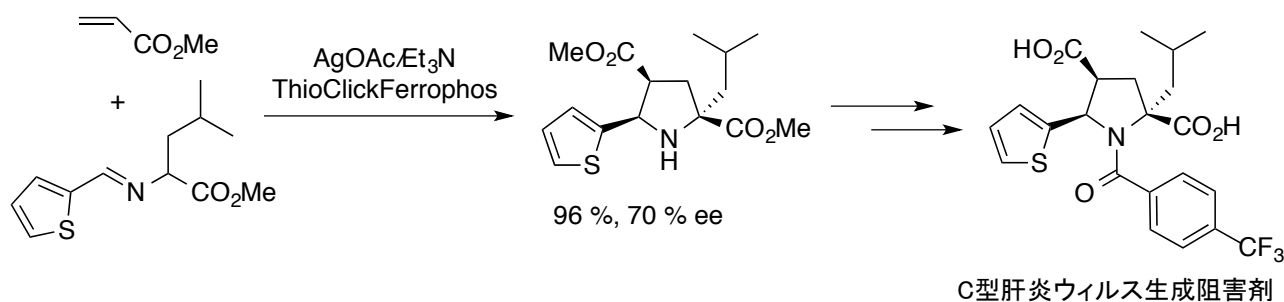
2. 銀/ThioClickFerrophos錯体触媒を用いるアゾメチンイリドと活性アルケンとの*endo*選択的*endo*不斉1,3-双極子環化付加反応

2.1 α , β -不飽和エステルとの反応：プロリン系医薬品合成の応用

酢酸銅/ClickFerrophos錯体触媒で, *exo*選択的な反応に成功したので, 次は, *endo*選択的な反応を目指しました。新たにキラルP,S-配位子であるThioClickferrophosを開発し, これと酢酸銀との錯体の触媒作用を検討しました。上と同様のアゾメチンイリドとアクリル酸エステルとの反応を行うと, 期待通り*endo*体が主生成物として, 高いエナンチオ選択性 (96% ee) で合成することに成功しました。

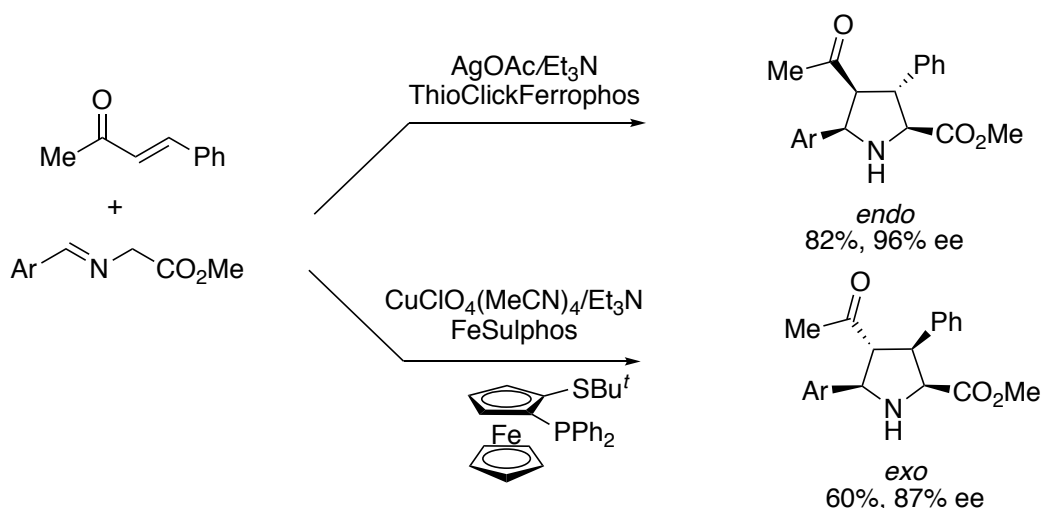


この触媒をC型肝炎ウイルス阻害剤の合成に応用したところ、中間生成物を96%収率、70% eeで得ることが出来ました。エナンチオ選択性に改善の余地がありますが、プロリンの2位に四級不斉炭素を構築する反応も収率良く触媒します。



2.2 α-エノンとの反応

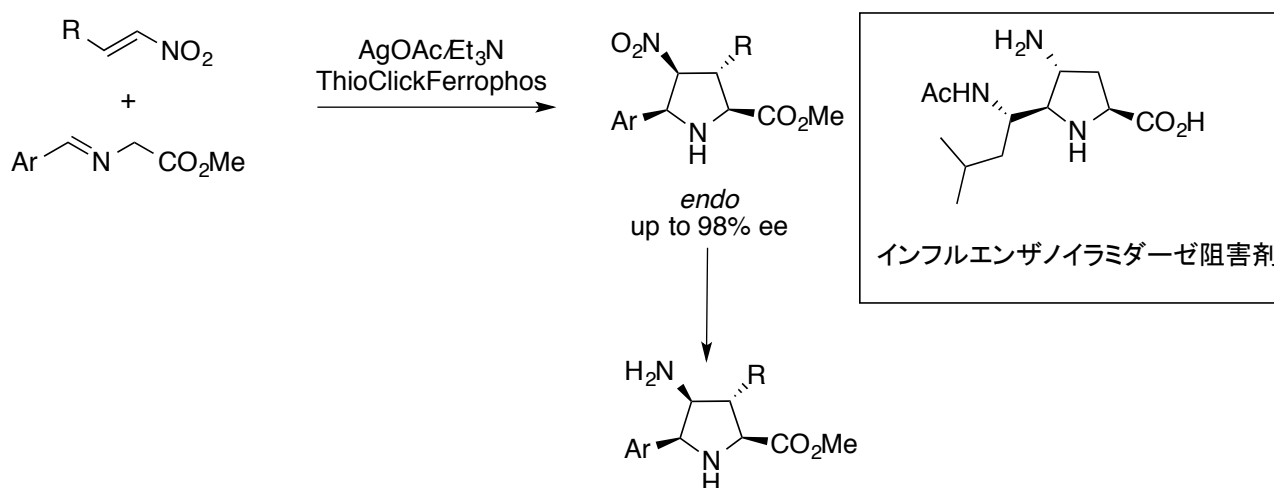
スペインのCarreteroの研究グループは、過塩素酸銅/Fesulphos錯体を用いてα-エノンとのexo選択的な環化付加物反応を報告しています。一方、当研究室で開発した酢酸銀/



ThioClickFerrophos錯体触媒を用いると、endo選択的の反応が進行します。二つの金属錯体で得られるジアステレオマーは異なりますが、酢酸銀/ThioClickFerrophosは過塩素酸銅のような爆発性がなく安全であり、しかも高い生成物の収率やエナンチオ選択性をもたらす点で優れています。

2.3 ニトロアルケンとの反応：アミノプロリン合成への応用

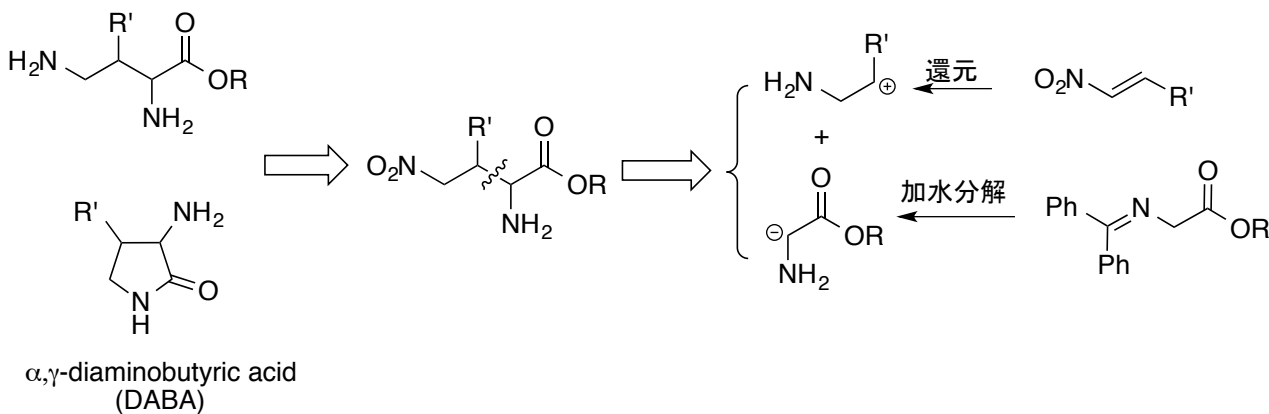
酢酸銀/ThioClickFerrophos錯体触媒は、アゾメチンイリドとニトロアルケンとの不斉1, 3-共役付加反応にも有効で、高い収率と立体選択性をもたらし、endo体を最大96% eeの高いエナンチオマー過剰率で生成します。ニトロ基は、還元によりアミノ基へと変換できるので、アミノ基を有するプロリンが合成できます。アミノ基を有するプロリン誘導体は、インフルエンザノイラミニダーゼの阻害剤として作用するものが存在します。ちなみに、インフルエンザウィルスには、ノヘマグルチニンとノイラミニダーゼと呼ばれる突起があり、これらの型により種類が決定されます。



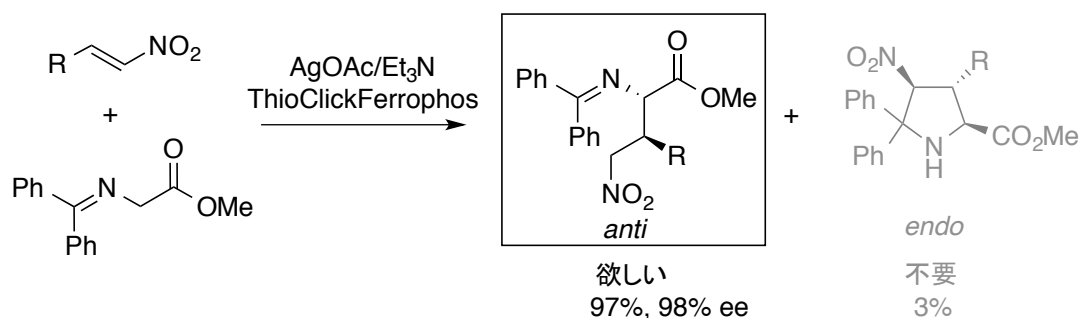
3. 酢酸銀/ThioClickFerrophos錯体触媒を用いる不斉共役付加反応

3.1 ニトロアルケンへの共役付加反応によるα,γ-ジアミノ酪酸(diaminobutyric acid)合成への応用

光学活性α,γ-ジアミノ酪酸およびその環状化合物は神経毒、抗腫瘍活性、および鎮痙剤として作用する、薬学的に有用な物質です。これらを合成する最も単純な方法として、ニトロアルケンへのグリシンイミノエステルの不斉共役付加が提案されています。すなわち、逆合成解析を行うと、ニトロ基の還元によりγ位のアミノ基は導入でき、α位のアミノ酸部分はグリシンイミノエステルより導入できます。この反応を効率的かつ立体選択的に触媒する触媒の開発が鍵となります。



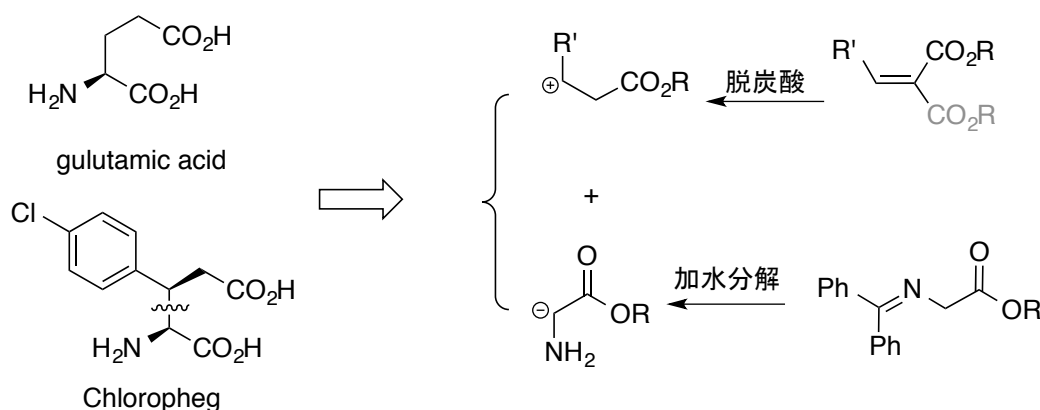
酢酸銀/ThioClickFerrophos錯体触媒を，グリシンイミノエステルとニトロアルケンとの共役付加反応に応用すると，反応は円滑に進行しますが，望ましい共役付加生成物の他に不要な環化付加生成物が生成しました。従って，この反応では，ジアステレオおよびエナンチオ選択性の制御だけでなく，共役付加生成物の化学選択性の制御も行う触媒系でなくてはなりません。この問題は，触媒にトリエチルアミンのような外部塩基を加えて，反応を行うことで，環化付加生成物の副生をかなり抑制することが出来ることが分かりました。共役付加物は*anti*選択的（イミノ基と置換基Rが*anti*）に生成し，そのエナンチオマー過剰率は97% eeと非常に高い値です。



3.2 アリリデンジエステルとの反応：グルタミン酸(glutamic acid)誘導体の合成

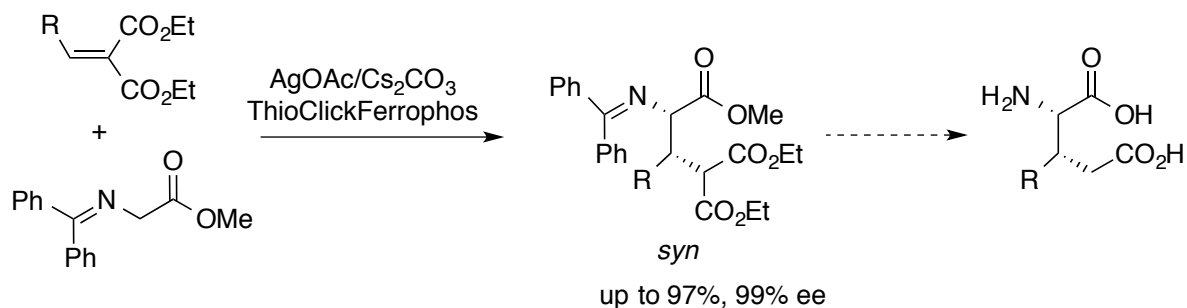
グルタミン酸は，旨味成分として知られる，光学活性 α -アミノ酸ですが，例えば Chloropheg の様な誘導体は，ホモシステイン酸吸収阻害剤として作用し，生物活性をもつ重要な物質です。このような化合物の簡便な合成として，グリシンイミノエステルの α ， β -不飽和エステルへの不斉共役付加反応が提案されています。 α -アミノ酸部位はグリシ

ンイミノエステルから、カルボン酸部位は α , β -不飽和エステルから導入します。ここ



で、 α , β -不飽和エステルとしてアクリル酸エステルの様なモノエステルでは反応性が低い、環化付加反応が進行する等の懸念があるので、マロン酸アリリデンジエステルを用います。ジエステルは脱炭酸反応によりモノエステルへと変換します。

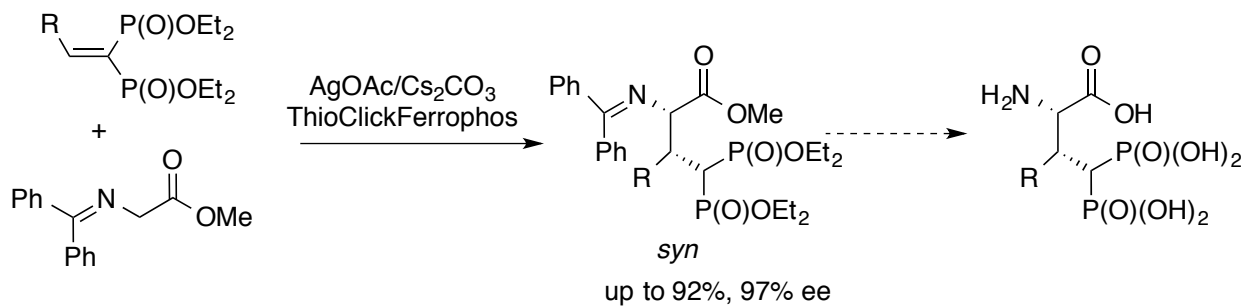
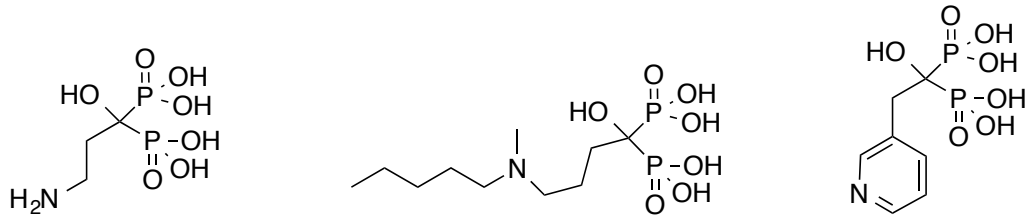
酢酸銀/ThioClickFerrophos錯体触媒を、グリシンイミノエステルとマロン酸アリリデンジエステルとの共役付加反応に応用すると、反応は円滑に進行し、*syn*付加体（イミノ基とジエステル基が*syn*）を優先的に99% eeのエナンチオ選択性で生成します。この反応では、外部塩基として炭酸セシウムが有効です。この反応は、マロン酸アリリデンジエステルの置換基Rの立体的および電子的な性質の影響を受けないので、様々な置換基が使えます。従って、多様な置換グルタミン酸が合成できるので、新たな生物活性を有する化合物を探索することが出来ます。



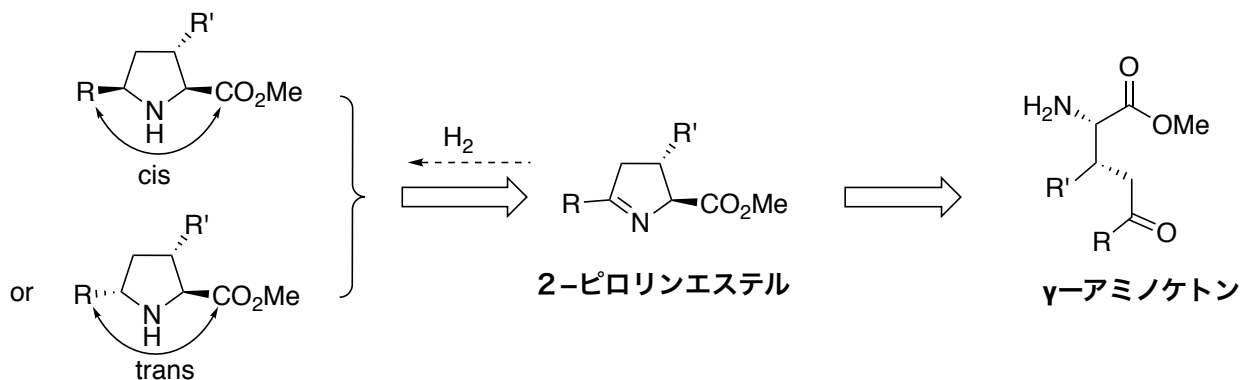
ビスリン酸誘導体は、例えば、骨破壊軽減、骨痛緩和や骨腫瘍成長阻害剤として作用し、骨に関連した病気の治療薬として重要です。このような類いの化合物の合成法として、アリリデンビスリン酸エステルとグリシンイミノエステルとの不斉共役付加反応が有望です。酢酸銀/ThioClickFerrophos錯体触媒をこの反応に応用したところ、外部塩基として炭酸セシウムを用いると円滑に進行し、*syn*付加体を優先的に、最大97% eeの高いエナ

ンチオ選択性で生成しました。この反応でも、様々な置換基Rを有するビスリン酸エステルが使用できるので、多様なビスリン酸を合成できるので、医薬品の探索に期待が持たれます。

骨破壊軽減
骨痛緩和
骨腫瘍成長阻害

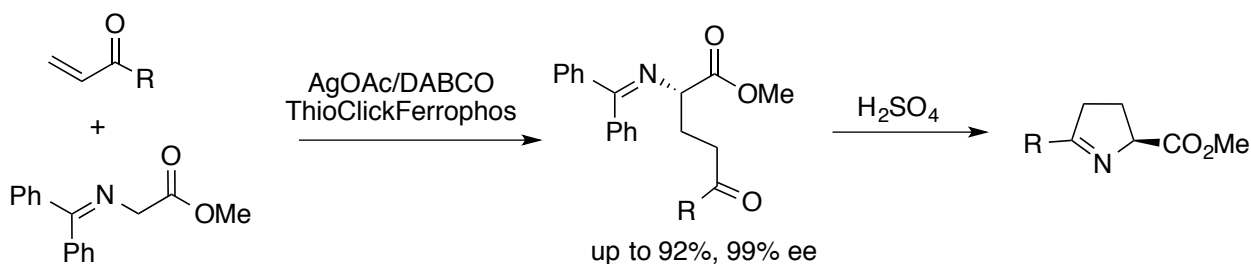


プロリン誘導体の別途合成法として、2-ピロリンエステルの水素化による合成法が考えられます。2-ピロリンエステルは γ -アミノケトンの分子内イミノ化反応(縮合)により合成できると考えられます。2-ピロリンエステルの水素化反応では、反応条件によって、エステル基と5位の置換基Rの立体化学がcisとtransの二種類の化合物を作り分けることが出来るので、立体多様性合成に相応しい手法です。 γ -アミノケトンの分子内イミノ化反応により、2-ピロリンエステルは合成できます。



酢酸銀/ThioClickFerrophos錯体触媒を α -エノンとグリシンイミノエステルとの共役付加反応に応用したところ、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)を塩基として用

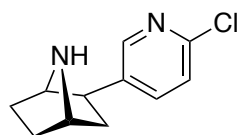
いることで、最大92%収率、99%eeで共役付加物を得ることが出来ました。共役付加物を硫酸で処理すると、収率良く2-ピロリンエステルを合成できました。



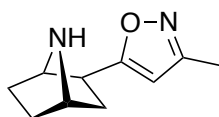
4. 2-ピロリンエステルを環状アゾメチンイリドとして利用する不斉環化付加反応と共役付加反応

4.1 アザノルボルナンカルボン酸エステルの合成

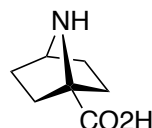
エピバチジン (epibatidine) はエクアドル毒ガエルから見つかった天然化合物であり、epiboxidine (エピボキシジン) はピリジン基がイソオキサゾール基に置き換えた同族体です。これらの基本骨格であるアザノルボルナン構造は固定されたピロリジンと見なすと、「アザノルボルナンカルボン酸」は固定されたプロリンであり、非天然型のアミノ酸として、ユニークな生物活性や薬理活性が期待されます。アザノルボルナンカルボン酸を一段階の反応で合成する方法として、2-ピロリンエステルと活性アルケンとの不斉1,3-双極子環化付加反応を提案しました。



エピバチジン



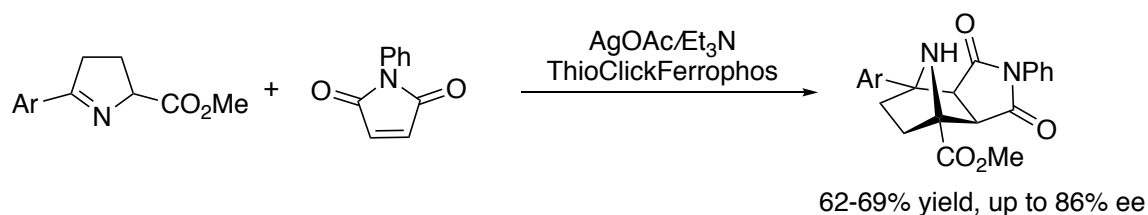
エピボキシジン



アザノルボルナンカルボン酸

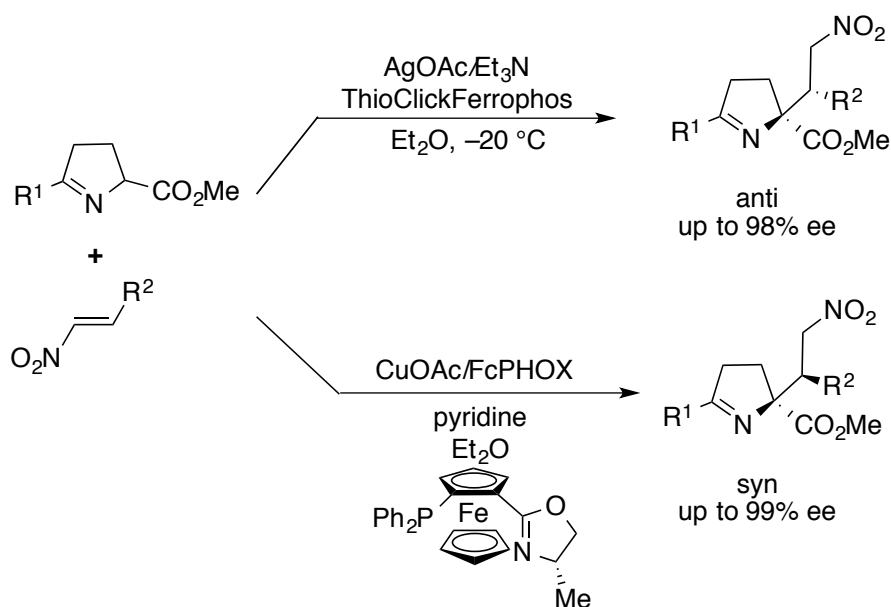
私たちが、最初にこの反応を行うまでは、熱的な反応と金属触媒反応が報告されていましたが、不斉合成に応用する研究はされていませんでした。2-ピロリンエステルとマレイミドとを酢酸銀/ThioClickFerrophos触媒を用いて反応させると、アザノルボルナンカルボン酸エステル誘導体を単一のジアステレオマーとして適度な収率と高いエナンチオマー過

剰率で合成することに成功しました。



4.2 ニトロアルケンとの立体多様性反応によるピロリジン誘導体およびスピロラクタムの合成

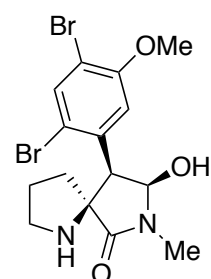
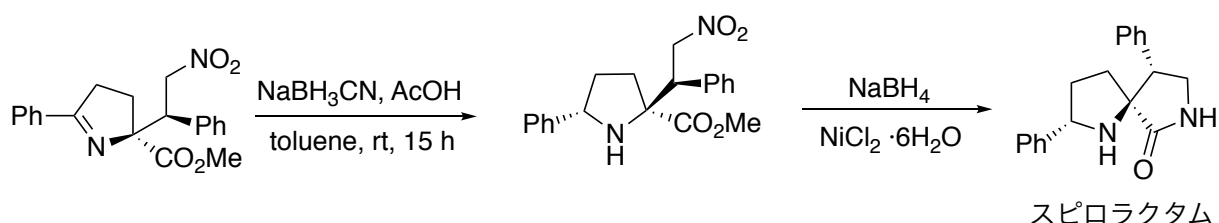
2-ピロリンエステルと(E)-ニトロアルケンとの反応を酢酸銀/ThioClickFerrophos触媒を用いて行くと環化付加物ではなく、共役付加物が高収率(92%)で生成していることが分か



りました。ここで、ピロリンの窒素と側鎖のフェニル基の立体化学が反対向きをanti、同じ向きをsynと定義します。この反応では、antiの立体化学の生成物が選択的に、94% eeで生成していることが判明しました。一方、酢酸銅/FcPHOX錯体触媒を用いると、syn体の生成物が優先して生成します。このことは、銀錯体触媒か銅錯体触媒を用いることにより、二種類の立体異性体を作り分けることができることを意味しています。この研究により、金属錯体による立体多様性合成が可能であることを証明できるという大きな成果を得ることが出来ました。この研究の成果により、合成できる誘導体の種類は立体化学を含めて多数となり、薬理活性を示す化合物を発見するチャンスは多くなります。すなわち、この研

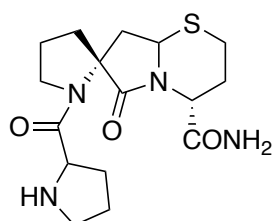
究がドラッグディスカバリー（創薬）の分野に貢献できることを意味しています。

合成した化合物を、シアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いるとイミンの還元が立体選択的起こり、cis-プロリン誘導体が生成します。さらに、Raneyニッケルなどのニッケル触媒と水素を用いてニトロ基の還元を行うと、スピロラクタムが生成します。スピロラクタムは、抗菌性、抗腫瘍性、細胞膜毒性、ドーパミン受容体調節活性、拮抗薬など、生物活性を示すので、ドラッグディスカバリーに期待できる化合物です。



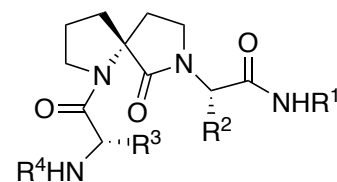
amathaspiramide C

抗菌性、抗腫瘍性、細胞膜毒性



spirocycle I

ドーパミン受容体調節活性

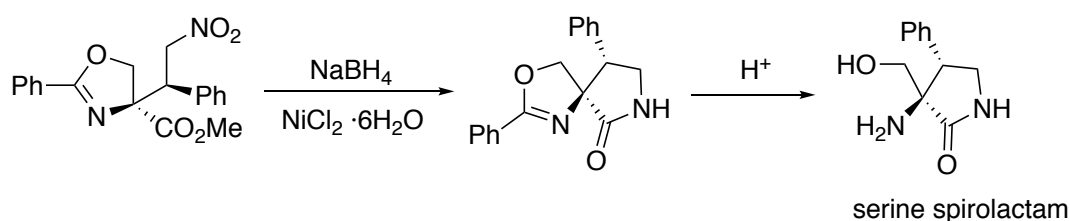


spirocycle II

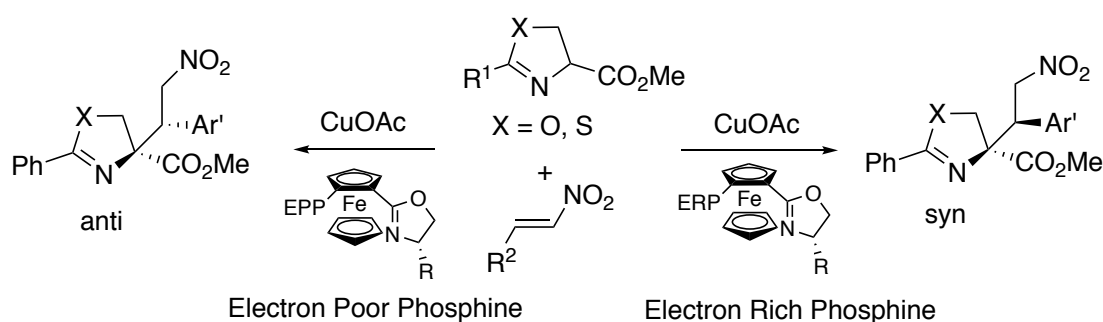
E2F-1/Cyclin A 拮抗薬

4.3 オキサゾリン、チアゾリン誘導体との反応への展開とセリン、システイン由来のスピロラクタムの合成

上の、ピロリンエステルの代わりにオキサゾリンエステルを用いて、ニトロアルケンへの共役付加反応を計画しました。オキサゾリンエステルは、四級アミノ酸のビルディングブロック（合成部品）として有用な化合物であり、これにニトロアルケン部位を組み込み、ニトロ基を還元するとセリンやシステインのスピロラクタムが合成できます。これはアミノ酸由来の新規化合物であり、生物活性が期待できます。因みに、四級の光学活性 α -アミノ酸は天然には存在しないアミノ酸（非天然型アミノ酸）であり、ユニークな生物活性が期待され、その効率的な合成法が注目されています。

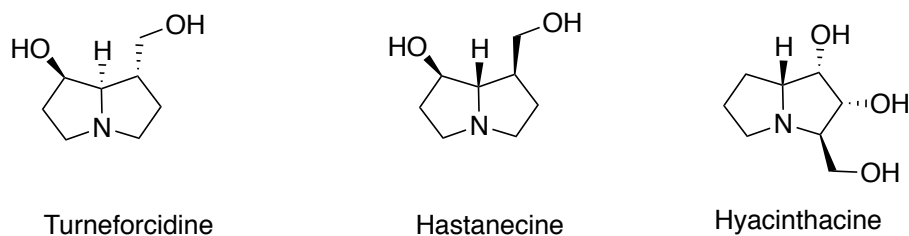


実際にオキサゾリン(X = O) やチアゾリン (X = S) エステルとニトロアルケンとの反応をキラル銅/FcPHOX触媒を用いて行ってみました。この反応では、同じ酢酸銅を金属塩として用いても、リン上の置換基が3,5-xylyl基のように電子豊富な置換基(ERP)の場合はsyn体を、一方、リン上の置換基が3,5-ditrifluoromethyl基のように電子不足な置換基(EPP)の場合はanti体の生成物が選択的に生成しました。ここでも、二種類の立体異性体を作り分けることに成功しています。本研究の成果により、立体および構造的に多様な非天然型光学活性四級セリンおよびシステイン由来のスピロラクタムが達成されたので、これらの生物活性に期待が持たれます。



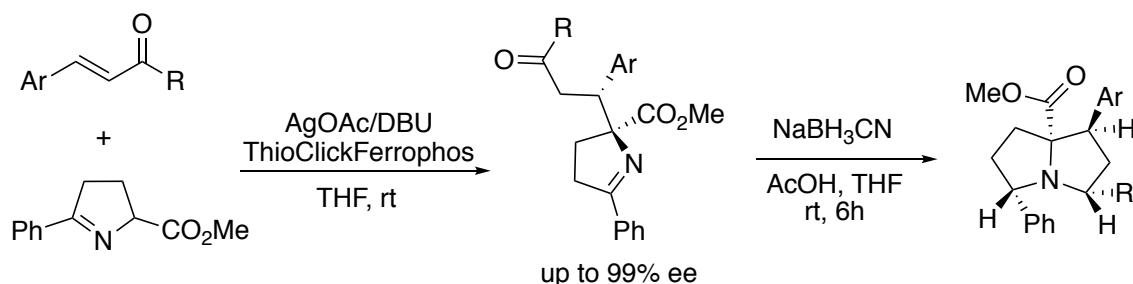
4.4 ピロリジジナルカロイドの合成

光学活性ピロリジジナルカロイドは、植物などに多く存在する天然有機化合物であり、殺虫効果、抗菌、抗腫瘍性、およびトレハラーゼ（トレハロースグルコヒドラーゼ）阻害剤など多様な生物活性を示します。図に示した化合物はそれらの一例です。



ピロリンエステルと α -エノンとの共役付加反応から生成する化合物をシアノ水素化ホウ素ナトリウムで還元を行い、ピロリジジン誘導体の短段階合成を計画しました。銀/ThioClickFerrophos錯体触媒は、この反応にも有効であり、最大99% eeでanti体の立体異性体を選択的に生成します。 α -エノンとしては、芳香族および脂肪族の化合物が使用でき、芳香族の置換基としては電子吸引性基および供与性基の電子的な影響は受けません。

従って、多様な置換基をもつ付加物が入手可能です。付加物をシアノ水素化ホウ素ナトリウムで還元すると、単一の立体化学をもつピロリジジンが選択的に生成しました。単一の立体異性体が生成したので、面倒なカラムクロマトグラフによる立体異性体の分離の必要はなく、収率良く単一のピロリジジン誘導体の合成ができるので実用的です



今後の展望

不斉1,3-双極子環化付加反応や共役付加反応は、アゾメチンイリド（グリシンイミノエステル）と活性アルケンを混合するだけで、多様な構造のピロリジン環を簡単に合成でき、しかも金属錯体触媒の選択により、多様な立体化学のピロリジン化合物が合成できます。この反応の簡便さを、更に追求するために、金属錯体触媒を高分子やシリカゲルに固定し、アルデヒド、グリシン、および活性アルケンの三成分を通過させるだけで、ピロリジン化合物の合成を企画しています。これは、フローケミストリーと呼ばれ、反応操作や分離操作を簡潔にする手法です。

ClickFerrophosの基本骨格は、キラルフェロセンアジドと置換アルキンから合成できるので、アルキンの置換基にOH基など高分子樹脂に固定できる官能基を導入しておくことで、固定化触媒の合成を目指しています。

