

---

**単純複素五員環を利用した  
高度不斉合成プロセスの開発**

---

**(課題番号：17590010)**

**平成17年度～平成18年度科学研究費補助金  
(基盤研究(C)) 研究成果報告書**

**平成19年3月**

**研究代表者 松永 浩文**  
**(熊本大学大学院医学薬学研究部助教授)**

# 目次

はしがき	.....	1
研究発表		
(1) 学会誌等	.....	2
(2) 口頭発表	.....	2
研究成果	.....	5
論文別刷	.....	1 1
あとがき	.....	6 6

# は し が き

近年不斉合成手法の目覚ましい発展により多彩なキラル構造の構築が可能になったが、光学的に純粋なキラル化合物類に対する高い需要と重要性を考えると、不斉合成における素反応の見直しにより極限まで不斉選択性と収率の向上をはかり、効率の極めて高いキラル合成プロセスを開発する意義は大きい。特に光学活性医薬品をはじめとする生理活性化合物を対象とする場合には、対掌体間で作用が大きく異なる場合が多く100%の光学純度が要求される。現在でも不斉炭素をもつ合成医薬品の殆どはラセミ体として許可されており、光学活性体の実用的合成手法の開発により早急に改善する必要がある (**racemic switches**)。

本研究では、簡単な複素五員環化合物、2-オキサゾロンや1,3-ジヒドロ-2-イミダゾロンあるいは2-チアゾロンを反応素子として、多官能性生理活性化合物群のキラル合成や不斉合成上重要な効率不斉空間の構築研究など、高度の反応性制御を指向した研究を展開する事を目的とし、上記ヘテロ五員環化合物類に共通に見られる付加反応特性を基盤とした触媒的あるいは化学量論的プロセスにより大量供給可能なヘテロ環系人工不斉源や多官能性キラル合成子といった不斉機能分子を多岐にわたる不斉反応系に適用した。

その結果、これら複素五員環体と環状ジエン類との環化付加により容易に得られる三環性“屋根付き”人工不斉源の開環体及びその誘導体が、従来の複素環系不斉配位子には無い、本骨格の立体配座固定と立体的嵩高さを反映した効率良い不斉合成プロセスの確立に寄与するという興味ある知見を得た。

以下に、この2年間におけるこれらの研究の成果をまとめた。

## 研究組織

研究代表者： 松 永 浩 文 (熊本大学大学院医学薬学研究部 助教授)

## 交付決定額 (配分額)

(金額単位：千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成16年度	2,400	0	2,400
平成17年度	1,200	0	1,200
総計	3,600	0	3,600

# 研 究 発 表

## (1) 学 会 誌 等

- 1) Matsunaga, H.; Ishizuka, T.; Kunieda, T.  
Highly efficient asymmetric transfer hydrogenation of ketones catalyzed by chiral 'roofed' *cis*-diamine-Ru(II) complex.  
*Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3645-3648
- 2) Yamakuchi, M.; Matsunaga, H.; Tokuda, R.; Ishizuka, T.; Nakajima, M.; Kunieda, T.  
Sterically Congested "Roofed" 2-Thiazolines as New Chiral Ligands for Copper(II)-Catalyzed Asymmetric Diels-Alder Reactions.  
*Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4019-4022
- 3) Tokuoka, E.; Kotani, S.; Matsunaga, H.; Ishizuka, T.; Hashimoto, S.; Nakajima, M.  
Asymmetric Ring Opening of *meso*-Epoxides Catalyzed by the Chiral Phosphine Oxide BINAPO.  
*Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2391-2392
- 4) Matsunaga, H.; Ishizuka, T.; Kunieda, T.  
Synthetic utility of five-membered heterocycles—chiral functionalization and applications  
*Tetrahedron* **2005**, *61*, 8073-8094
- 5) Tokuda, R.; Matsunaga, H.; Ishizuka, T.; Nakajima, M.; Kunieda, T.  
Sterically congested "roofed" 2-iminothioethers as new chiral ligands for palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation.  
*Heterocycles* **2005**, *66*, 135-141.

## (2) 口 頭 発 表

- 1) ○松永浩文、石塚忠男、中島 誠、國枝武久  
「高度遮蔽型 2-アミノチオール系化合物を利用した不斉制御系の開発」  
第 22 回有機合成化学夏季大会 講演要旨集 p.129 (P-61)  
(2005 年、9 月 6-8 日、高山市民文化会館)

- 2) ○徳田 亮、松永浩文、石塚忠男、中島 誠、國枝武久  
「高度遮蔽型シス-2-アミノチオール系不斉配位子の開発」  
第 35 回 複素環化学討論会 講演要旨集 pp 29-30 (10-15)  
(2005 年、10 月 26-28 日、大阪)
- 3) ○松永浩文、石塚忠男、中島 誠、國枝武久  
「屋根付き *cis* 型ジアミンを利用した高効率不斉還元反応の開発」  
第 31 回 反応と合成の進歩シンポジウム 講演要旨集 pp 42-43 (1P-15)  
(2005 年、11 月 7-8 日、神戸国際会議場)
- 4) ○徳田 亮、松永浩文、石塚忠男、中島 誠、國枝武久  
「新規 *cis* 型 2-イミノスルフィド系不斉配位子の開発」  
第 22 回日本薬学会九州支部大会講演要旨集 p.152 (2C-10)  
(2005 年、12 月 10-11 日、福岡大学)
- 5) Ryoh Tokuda, Hirofumi Matsunaga, Tadao Ishizuka, Makoto Nakajima, Takehisa Kunieda  
「Sterically congested "roofed" 2-aminothiols as new chiral ligands for palladium-catalyzed asymmetric allylic substitution reactions」  
2005 環太平洋国際化学会議 (Pacifichem2005)  
(2005 年 12 月 15-20 日、米国ハワイ州ホノルル)
- 6) Hirofumi Matsunaga, Tadao Ishizuka, Makoto Nakajima, Takehisa Kunieda  
「New chiral "roofed" *cis*-diamine-Ru (II) complex for asymmetric transfer hydrogenation of ketones」  
2005 環太平洋国際化学会議 (Pacifichem2005)  
(2005 年 12 月 15-20 日、米国ハワイ州ホノルル)
- 7) ○徳田 亮、松永浩文、石塚忠男、中島 誠、國枝武久  
「新規 *cis* 型イミノジスルフィド系不斉配位子の開発」  
日本薬学会第 126 年会講演要旨集 4、P30[R]pm-236 (p.138)  
(2006 年、3 月 28-30 日、仙台)
- 8) Hirofumi Matsunaga, Tadao Ishizuka, Takehisa Kunieda, Makoto Nakajima  
「Conformationally Rigid "Roofed" *cis*-Diamine: Highly Effective Ligand for Asymmetric Transfer Hydrogenation」  
The post symposium for ICOB-5 & ISCNP-25 International Conference The Fukuoka Symposium  
(2006 年 7 月 30-31 日、九州大学医学部百年講堂)

- 9) ○中西今日子、松永浩文、石塚忠男、國枝武久、中島 誠  
「高度遮蔽型 *cis* 型ジアミン-Ru(II) 錯体を利用した高効率不斉還元反応 ～開発と応用～」  
第 36 回 複素環化学討論会 講演要旨集 pp 213-214 (2P-68)  
(2006 年、11 月 22-24 日、長崎)
- 10) ○松永浩文  
「Ru (II) 関与の原子移動型反応を利用した高効率反応場構築」  
第 23 回日本薬学会九州支部大会講演要旨集 p.3 (学術奨励賞受賞講演)  
(2006 年、12 月 9-10 日、熊本大学)
- 11) ○中西今日子、松永浩文、石塚忠男、國枝武久、中島 誠  
「高度遮蔽型 *cis* 型ジアミンを利用した高効率不斉還元反応」  
第 23 回日本薬学会九州支部大会講演要旨集 p.119 (2A-05)  
(2006 年、12 月 9-10 日、熊本大学)
- 12) ○徳田 亮、松永浩文、石塚忠男、中島 誠、國枝武久  
「配座固定型イミノジスルフィド系不斉配位子の合成とパラジウム触媒不斉アリル位置換反応への応用」  
日本化学会第 87 春季年会、3PB-215  
(2007 年、3 月 25-28 日、関西大学)
- 13) ○中西今日子、松永浩文、國枝武久、中島 誠、石塚忠男  
「高度遮蔽型 *cis* 型ジアミン-Ru(II) 錯体を触媒とする効率的な不斉還元反応」  
日本薬学会第 127 年会、30P1-pm272  
(2007 年、3 月 28-30 日、富山)

# 研 究 成 果

我々の身の回りに存在する医薬品を始めとする生理活性物質類において多数の不斉中心を有するものは極めて多く、これらの高純度且つ高効率不斉合成が要求されるようになってきた今日に於いて、個々の合成ルートの不斉効率を極限まで高めることは極めて重要な課題である。しかしながら、従来不斉源として用いられている化合物は天然物由来の化合物若しくはそれらの誘導体が大勢を占めており、性能向上を目指す構造変換と立体配置、更にそれらの汎用性については不可避な限界があった。より高活性且つ高効率な不斉構築手法の開発は現在も尚重要な化学的課題であると言えよう。

我々はこれまでに、コンホメーション固定の堅固な構造と立体的嵩高さに特徴のある三環系 2-オキサゾリジノンや 2-イミダゾリジノンおよび 2-チアゾリジノン体が、化学量論的不斉合成反応における“屋根付き”人工不斉源として、従来に無い、ほぼ完全な立体制御を示すことを明らかにしてきた。また、これら人工不斉源が、触媒的不斉脱アセチル化を利用する速度論的不斉化及び光学分割剤 MAC- 酸を用いた量論的光学分割法により簡便に大量供給可能である事も併せて明らかにした。

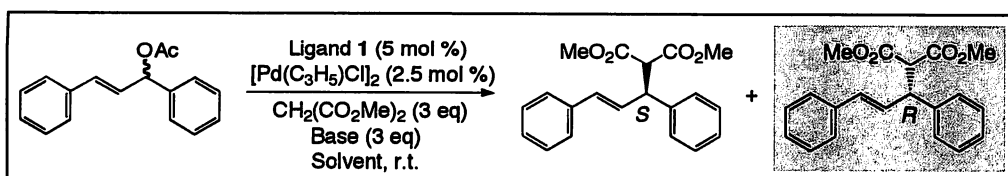
今回、我々はこれら知見を基に、これら三環系人工不斉源の開環体である“屋根付き”アミノアルコール、ジアミン、アミノチオール体及びこれらの誘導体の、不斉触媒反応系における有効性を精査したところ、これらが不斉配位子として、各種不斉触媒反応において極めて有効であることを見出したので、以下に報告する。

## (1) パラジウムを用いたアリルアセテートの不斉アルキル化反応：

“屋根付き” 2-チアゾリジノン体の開環体である 2-アミノチオール体を利用した各種 2-イミノチオエーテル系不斉配位子 (1) を新規に合成し、パラジウムを用いたアリルアセテートの触媒的不斉アルキル化反応に適用した。その結果、本反応系では使用する塩基及び溶媒がその反応性に大きく影響を与え、塩基として炭酸セシウムを、溶媒として

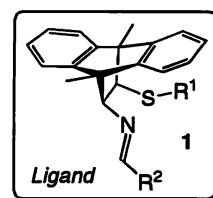
アセトニトリルを用いたときに最も良好な反応性及びエナンチオ選択性を与えた。また、エナンチオ選択性がイミノ部位及びチオエーテル部位の修飾基により大きく左右されるという興味深い知見も併せて明らかとなった (Table 1)。

**Table 1.** Palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation with the iminothioether type ligand **1**

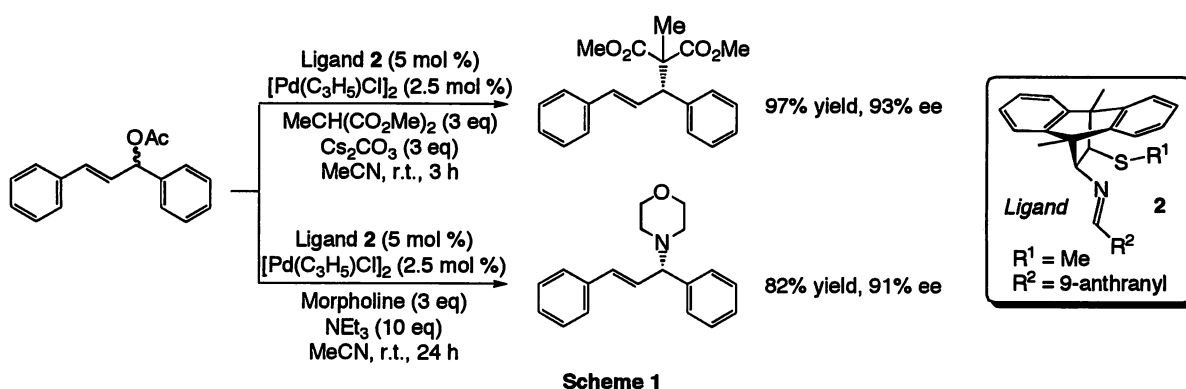


Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Base	Solvent	Time (h)	Yield (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	Bn	Ph	BSA/KOAc	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	31	80 (R)
2	Bn	Ph	BSA/KOAc	MeCN	3	72	84 (R)
3	Bn	Ph	NaH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	49	71 (R)
4	Bn	Ph	NaH	MeCN	2	89	79 (R)
5	Bn	Ph	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	0.25	93	83 (R)
6	Bn	9-Anthranyl	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	0.5	98	90 (R)
7	Me	Ph	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	0.5	90	87 (R)
8	Me	9-Anthranyl	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	0.5	93	93 (R)
9 <sup>c</sup>	Me	9-Anthranyl	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	5	90	95 (R)

a) Isolated yields. b) Determined by HPLC. c) Carried out at 0 °C.



また、本反応系は他種のジエステル型炭素求核剤や環状型の窒素求核剤を利用したアリル位置換反応にも適用可能であり、何れにおいても高反応活性及びエナンチオ選択性で目的物を与える事を見出し、本配位子の有効性・汎用性を実証した (Scheme 1)。

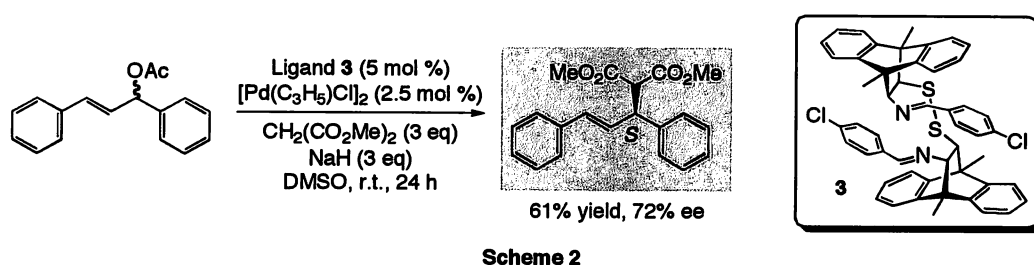


**Scheme 1**

更に、本配位子の原料である 2-アミノチオールの二量体より容易に調製される対称型“屋根付き”イミノジスルフィド配位子 (**3**) を利用したところ、中程度の化学収率及びエナンチオ選択性ながら生成物の立体選択性がイミノチオエーテル使用時と比べて反転



するという極めて興味深い知見も併せて明らかにした (Scheme 2)。



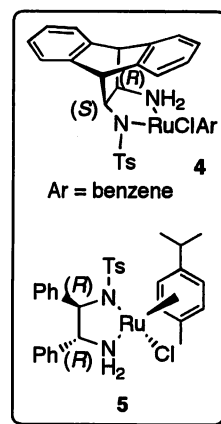
## (2) 水素移動型不斉還元反応：

“屋根付き” 2-イミダゾリジノン体の開環により得られる 1,2-*cis* 型ジアミン系不斉配位子 (3) と Ru(II) との錯体を触媒とする各種ケトン類との水素移動型不斉還元反応について検討した。その結果、本反応は高収率及び高エナンチオ選択的に進行するとともに、本触媒の反応活性が本反応系での代表的触媒である野依型触媒 (4) よりも高いことが明らかとなった。特に、野依型触媒では反応性に乏しかった、立体的に嵩高い反応基質と思われるアリールケトン類では、明らかに高い反応性及びエナンチオ選択性で目的物のアルコール体を与えるという興味深い知見を得た (Table 2)。

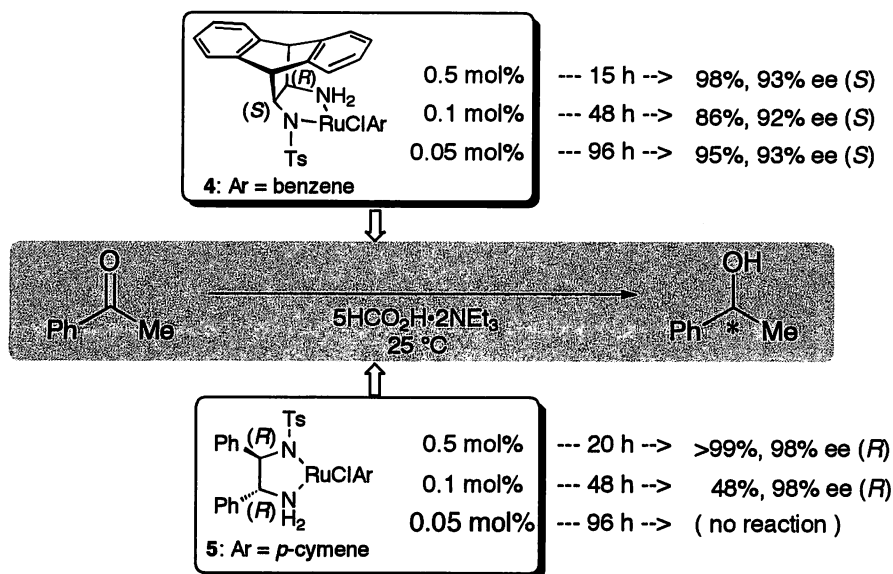
**Table 2.** Chiral Ruthenium(II) Complexes (4 and 5) –Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation of Various Ketones

		4			5		
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Time (h)	Yield (%) <sup>a)</sup>	e.e. (%) <sup>b,c)</sup>	Time (h)	Yield (%) <sup>a)</sup>	e.e. (%) <sup>b,c)</sup>
Ph	Me	15	98	93 (S)	20	>99	98 (R)
Ph	<i>i</i> -Pr	24	85	84 (S)	--	41	83 (R)
Ph	<i>t</i> -Bu	24	68	65 (S)	--	<1	--
1-Naphthyl	Me	20	>99	92 (S)	60	93	83 (R)
2-Naphthyl	Me	20	>99	90 (S)	22	>99	96 (R)
$\alpha$ -Tetralone	--	20	>99	99 (S)	48	>99	99 (R)
$\beta$ -Tetralone	--	7	>99	66 (S)	80	70	82 (R)

a) Isolated yields. b) Determined by HPLC. c) Configurations in parentheses.

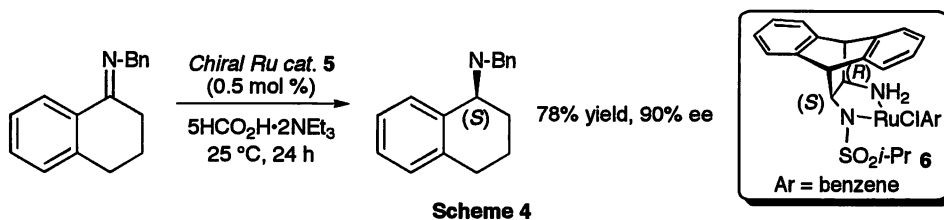


本触媒の高い反応活性は、Scheme 3 に示す catalytic loading の比較検討結果に於いても明らかである。



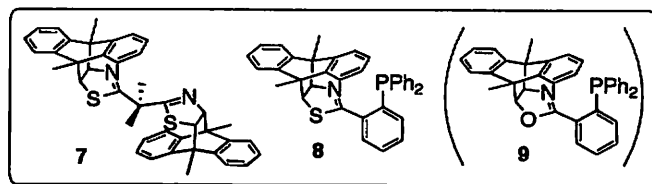
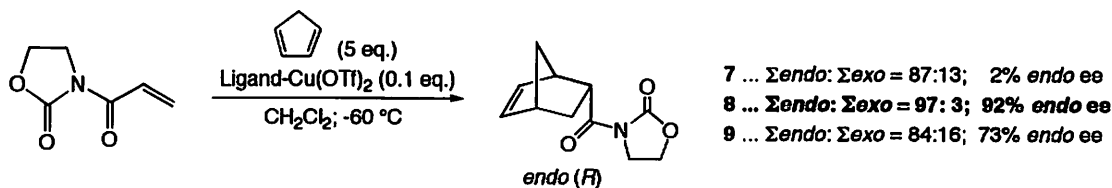
Scheme 3

また、本反応系は各種アリールイミン類から対応する第2級アミン類への不斉還元反応にも十分適用可能である (Scheme 4)。



### (3) 2-チアゾリン系及び $C_2$ -ビス (2-チアゾリン) 系不斉配位子 (Scheme 5) :

“屋根付き” 2-アミノチオール系不斉配位子より容易に誘導される高度遮蔽型  $C_2$ -ビス (2-チアゾリン) 体 (7) 及び 2-チアゾリン体 (8) を金属触媒配位子とする不斉 Diels-Alder 反応を検討したところ、 $C_2$ -ビス (2-チアゾリン) 体では反応が殆ど進行しなかったものの、2-チアゾリン系二座配位子では高収率及び高選択性で *endo* 付加体が生成した。また、2-チアゾリン系二座配位子の類似体である 2-オキサゾリン系二座配位子 (9) では中程度の選択性しか得られず、2-チアゾリン系配位子の優位性が明らかとなった

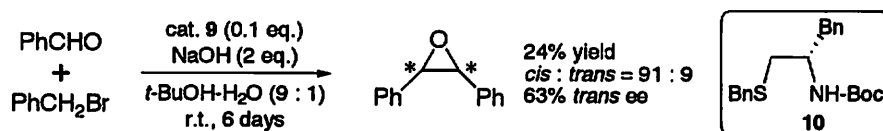


Scheme 5

(4) アミノチオエーテルを利用した不斉エポキシ化反応：

前項 (1) で利用した“屋根付き” 2-アミノチオエーテル体の利用拡大を念頭に、本化合物を有機触媒として利用した不斉エポキシ化反応について検討する事にした。

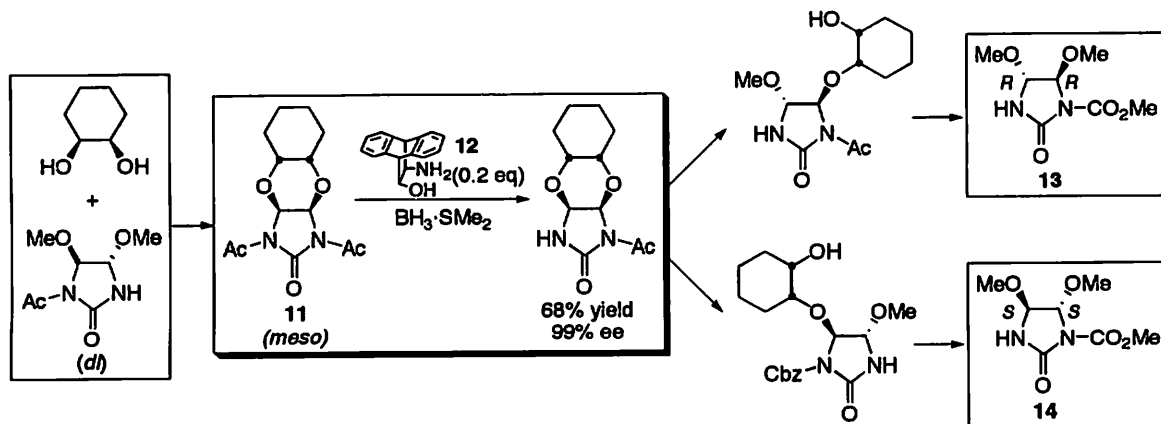
前準備反応として (*L*)-フェニルアラニンより容易に誘導可能な単純化合物 **10** を新規に合成し、本反応系に適用したところ、反応性については問題があるものの中程度のエナンチオ選択性を示し、アミノチオエーテル系化合物の本反応系における有効性を新たに見いだした (Scheme 6)。



Scheme 6

(5) 触媒的不斉化による多官能性キラル合成子の開発 (Scheme 7)：

*meso*-1,3-ジアセチル-4,5-ジアルコキシ-2-イミダゾリジノン体 (**11**) の、“屋根付き” 2-アミノアルコール体 (**12**) 由来のキラルオキサザボロリジン-ボラン試薬を利用した触媒的不斉化について検討した結果、好収率及び高選択的に不斉脱アセチル化反応が進行した。本化合物は、1,2-ジアミン類へ誘導可能なキラル合成子 (**13**, **14**) に容易に変換可能であり、本方法論の有用性を実証した。



Scheme 7

## あ と が き

幸いなことに、我々は2-オキサゾロンや2-イミダゾロン、2-チアゾロンと環状ジエン類との環化付加体より得られる三環性“屋根付き”不斉補助剤が、その特異な不斉空間により従来の不斉補助剤を凌駕する高い不斉制御能を有するという萌芽的知見を得ていた。これら不斉補助剤の開環体である二環性2-アミノアルコールや1,2-ジアミン、2-アミノチオール体及びその類縁体も“屋根付き”構造の優れた立体遮蔽特性を活かして、不斉配位子として各種触媒的不斉反応系において高い立体制御能を示したものと思われる。

これらの成果を踏まえ、今後はより高い不斉制御能を示す反応系の新規開拓並びに配位子構造の fine tuning に積極的に取り組んでいくとともに、光学活性医薬品合成への応用展開にも適用していきたいと考えている。

平成19年3月

研究代表者

松 永 浩 文