

Stereodivergent Synthesis of Multisubstituted Pyrrolidines

via Metal-Catalyzed (3+2) Cycloaddition

金属錯体触媒を用いる(3+2)環化付加反応による多置換ピロリジンの 立体多様性合成

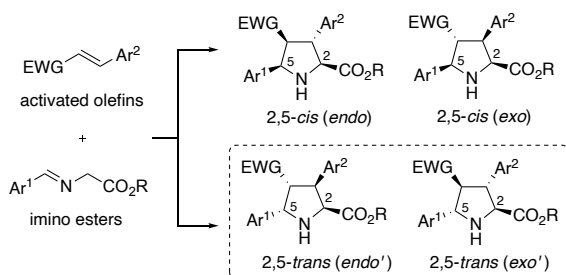
応用化学専攻 古屋 翔平

FURUYA Shohei

第一章. 研究背景

一般に、生物活性分子の活性はその立体化学に依存することが知られている。これに対し、共通の出発原料から複数の立体異性体を自在に作り分ける立体多様性合成は、ドラッグディスカバリーの効率を飛躍的に向上させることが期待できるため、有機合成化学のみならず創薬化学分野において、近年注目を集めている。特に、多彩な生物活性分子に利用されているピロリジンに注目すると、窒素原子の両側に位置する置換基が互いに *cis* 配置である 2,5-*cis* 体に加え、*trans* に位置する 2,5-*trans* 体が存在する。したがって、これら 2,5-*cis/trans* 配置ピロリジンを自在に作り分ける立体多様性合成法の開発が求められている。

これに対し、不斉触媒を用いるアゾメチンイリドと活性オレフィンとの(3+2)環化付加反応は、その効率的合成法として期待されている。しかしながら、この方法は 2,5-*cis* 体の生成が非常に有利であり、2,5-*trans* 体は通常得られない (Scheme 1)。¹ 実際には、触媒の使い分けによる立体多様性合成がこれまで盛んに開発されているが、そのほとんどが 2,5-*cis* 体である *endo/exo*-ジアステレオ多様性合成である。したがって、2,5-*cis/trans* ジアステレオ多様性合成の実現には、これまでにない新しい方法論の開発が必要である。²



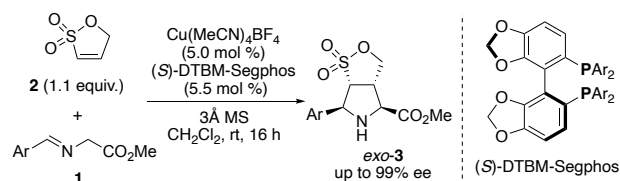
Scheme 1. 2,5-*cis/trans*-Divergent Synthesis based on Asymmetric (3+2) Cycloaddition

このような背景に基づき、本研究ではアゾメチンイリドの不斉(3+2)環化付加反応を用いる 2,5-*cis/trans* ジアステレオ多様性合成法の開発に取り組んだ。特に、これまで本反応に利用されてこなかったヘテロ環構造を有する活性オレフィンに注目し、検討に着手した。

第二章. イミノエステルと不飽和スル-tonとの不斉(3+2)環化付加反応

はじめに、ヘテロ環構造として、環状スルホン酸エステル骨格(スル-ton)に注目した。中でも、1-プロペン-1,3-スル-tonは熱的 1,3-双極子環化反応において良い求双極子として働き、縮環分子を与えることが知られていた。しかしながら、触媒反応によるエナンチオ選択的合成への適用がほとんど開拓されていなかった。

そこで、イミノエステル **1** と 1-プロペン-1,3-スル-ton **2** との不斉(3+2)環化付加反応を検討した (Scheme 2)。その結果、銅錯体触媒を用いる場合に、対応する *exo*-体 **3** のみがジアステレオ選択的に得られることがわかった。さらに、軸不斉配位子である DTBM-Segphos を用いる場合に、高いエナンチオ選択性が発現した。



Scheme 2. Asymmetric (3+2) Cycloaddition of Imino Esters with Unsaturated Sultones

また、6員環の不飽和スル-tonであるスルホクマリンを採用し、イミノエステルとの反応を検討した。本反応も銅触媒を用いる場合に、*exo*-ジアステレオ選択的に進行することが分かり、不斉配位子を用いることで目的生成物のエナ

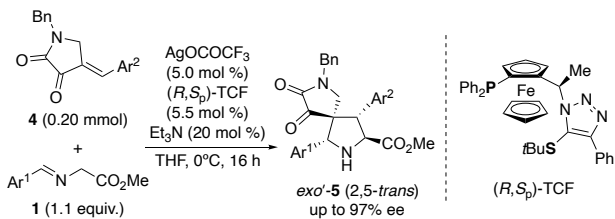
ンチオ選択的合成に成功した。

以上の検討結果より、スルトンを用いる場合は *exo*-体の生成が非常に有利であることがわかった。

第三章. イミノエステルとイリデン-2,3-ジオキソピロリジンとの不斉(3+2)環化付加反応

次に、イリデンヘテロ環化合物を用いることによるスピロピロリジンの不斉合成に取り組んだ。代表的な例として、イリデン-オキシインドールやイリデン-スクシンイミドを用いる例が知られているが、2,5-*trans* 体を与える例は一例のみであった。³

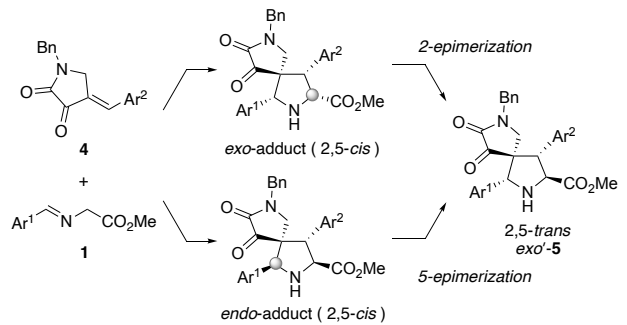
そこで本検討では、二つのカルボニル基が隣接した構造を持つ、イリデン-2,3-ジオキソピロリジンに注目した。検討の結果、銀錯体触媒がイミノエステル **1** とイリデン-2,3-ジオキソピロリジン **4** との環化付加反応を効率よく触媒し、稀な 2,5-*trans* 体である *exo'*-体を与えることがわかった(Scheme 3)。また、独自の不斉配位子である ThioClickFerrophos (TCF) を用いる場合に、高いエナンチオ選択性が発現した。



Scheme 3. Asymmetric (3+2) Cycloaddition of Imino Esters with Ylidene-2,3-Dioxypyrrolidines

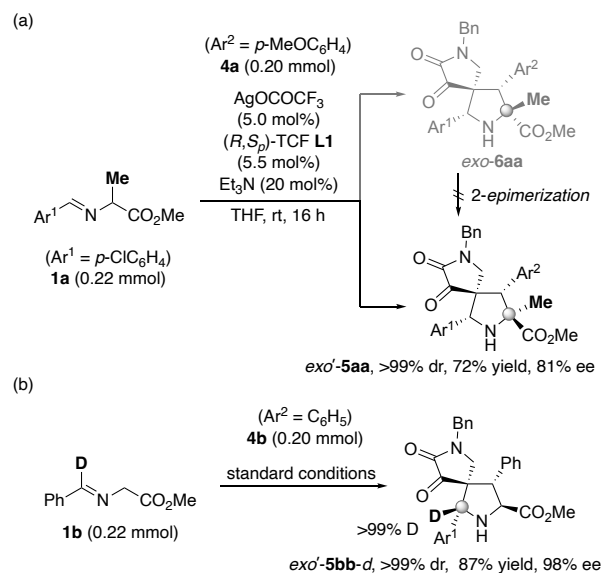
本反応で生成した稀な 2,5-*trans* 体は一般的な 2,5-*cis* 選択的環化付加反応と続く異性化によって生成している可能性が考えられる(Scheme 4)。すなわち、*exo*-選択的環化付加反応によって *exo*-体が一時的に生成し、形成したピロリジン環の 2-位がエピメリ化することで *exo'*-体が生成しうる。また、*endo*-選択的環化付加反応によって生成した *endo*-体が 5-エピメリ化を起こすことでも生成する可能性がある。

以上の反応経路を検証するために、二つのコントロール実験に着手した(Scheme 5)。まず、*exo*-体の経路を検証するために、 α -位がメチル基に置換されたアラニン由来のイミノエステルを合成し、ジオキソピロリジンとの反応を行った(Scheme 5a)。この反応において、一時的に *exo*-体が生成する場合、その 2-位は 4 置換炭素



Scheme 4. Possible Pathways via the Formation of 2,5-*cis* Adducts and the Subsequent Epimerization

であるため、エピメリ化によって *exo'*-体に異性化することはできない。実際の検討結果から、*exo*-体ではなく、2,5-*trans* 体が生成していることがわかった。この結果から、本反応は *exo*-体を経由していないことが示唆された。次に、反応系中で 5-位が異性化している可能性を検証するために、イミン部位が重水素に置換されているアゾメチンイリド前駆体を合成し、ジオキソピロリジンとの反応を検討した(Scheme 5b)。その結果、重水素化率>99%で 2,5-*trans* 体が生成していることがわかった。この結果から、反応系中で 5-位が異性化している可能性も低いことが示唆された。



Scheme 5. Control Experiments for the Epimerization Pathways

このようなことから、結合の回転を伴う段階的環化付加反応によって、2,5-*trans* 体が生成していると考えられる(Figure 1)。まず、銀触媒がイミノエステル **1** に作用することで、アゾメチ

ンイリド **A** が形成される。次に、アゾメチンイリド **A** からジオキソピロリジン **4** への分子間 Michael 付加反応が起こる(推定遷移状態 **B**)。この時に、アゾメチンイリド **A** の *si* 面からジオキソピロリジン **4** の *si* 面への付加反応は不斉配位子 TCF によって制御される。そして、この付加反応によってジオキソピロリジン部位に銀触媒が配位した中間体 **C** が形成される。その後、中間体 **C** の C-N 結合が反転し、分子内 Mannich 反応が起こること(推定遷移状態 **D**)、2,5-*trans* 体が生成される。分子間 Michael 付加反応が起こった直後、すぐに分子内環化反応が起こることによって 2,5-*cis* 体である *endo*-体が形成されるが、熱力学的に有利な中間体 **C** の生成が優先したと考えられる。

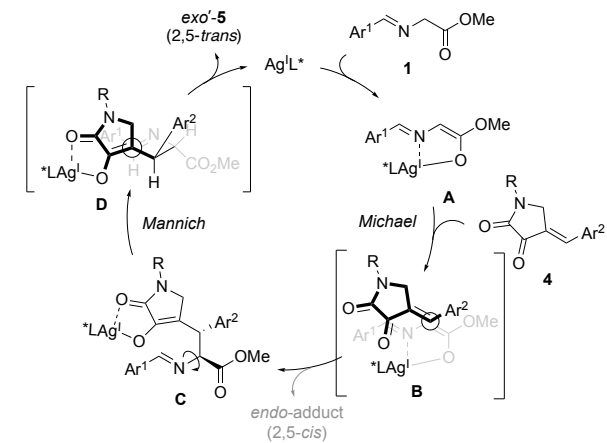


Figure 1. Postulated Mechanism for the (3+2) Cycloaddition of Imino Esters with Ylidene-2,3-dioxopyrrolidines

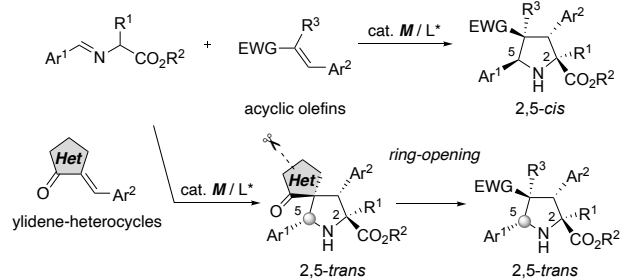


Figure 2. Formal 2,5-*cis/trans*-Divergent Synthesis Based on Dipolarophile-steered Strategy

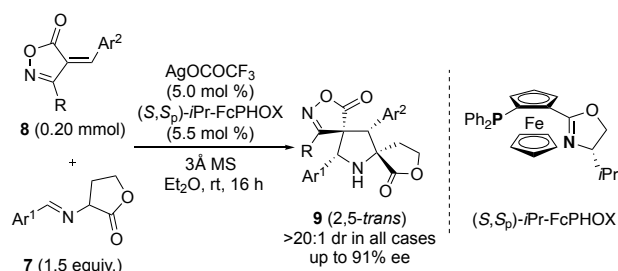
以上の結果より、反応性の異なる二種類のオレフィンを使い分けることで、形式的な 2,5-*cis/trans* ジアステオ多様性合成が実現できるのではないかと考えた (Figure 2)。すなわち、2,5-*cis* 体はよく検討されてきた非環式オレフィン

を用いることで合成される。これに対し、開環容易なヘテロ環構造を有するイリデン化合物を用いることで、2,5-*trans* 配置のスピロ環化合物を合成する。その後、ヘテロ環部位を開環することで、対応する 2,5-*trans* ピロリジンへ誘導されると考えられる。

第四章. イソオキサゾロン環を利用する形式的 2,5-*cis/trans* ジアステオ多様性合成

上述した仮説に基づき、開環容易なヘテロ環構造を有するオレフィンとして、イリデン-イソオキサゾロンに着目した。イソオキサゾロン環の弱い N-O 結合は適切な還元剤のもとで速やかに還元され、脱炭酸を伴うことでケトンへ変換されることが知られている。⁴

実際に検討を行ったところ、イミノラクトン **7** とイリデン-イソオキサゾロン **8** との(3+2)環化付加反応が錯体触媒存在下において、速やかに進行し、目的の 2,5-*trans* 体 **9** を与えることが明らかになった (Scheme 6)。不斉配位子は *i*Pr-FcPHOX が最も適しており、対応するスピロ環化合物 **9** が高いエナンチオ選択性で得られることがわかった。

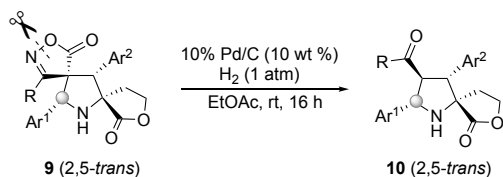


Scheme 6. Asymmetric (3+2) Cycloaddition of Imino Lactones with Ylidene-isoxazolones

本反応で得られた 2,5-*trans* 体も Figure 1 に示したものに類似した、結合の回転を伴う段階的環化付加反応によって生成していると考えられる。また、ここで想定される中間体はヘテロ環芳香族構造を形成することによって、一時的に安定化されていると考えられる。

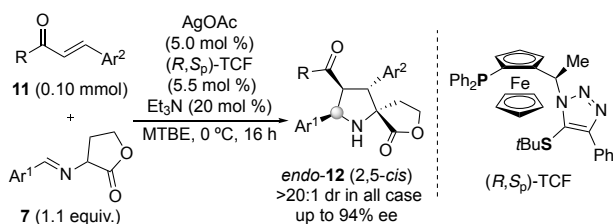
次に、イソオキサゾロン環の還元反応、すなわち、脱炭酸を伴う N-O 結合の還元を検討した。種々の還元条件を検討したところ、2,5-*trans* スピロ環化合物 **9** に対し、水素雰囲気下で Pd/C 触媒を作用させる条件で、目的の還元反応が速やかに進行することがわかった (Scheme 7)。この時、2,5-*trans* 相対配置とエナンチオ選択性はほとんど損なうことなく、対応する 4-カルボニ

ルピロリジン **10** が得られることが明らかになっている。



Scheme 7. Pd/C-catalyzed N–O Bond Reduction with Decarboxylation

上述した二段階の反応による 2,5-*trans* ピロリジンの合成に対し、4-位にカルボニル基を有する 2,5-*cis* ピロリジンはイミノラクトンと α,β -不飽和ケトンとの不斉(3+2)環化付加反応によって合成できると考えられる。実際に検討を行ったところ、イミノラクトンと α,β -不飽和ケトンとの環化付加反応は銀錯体によって効率よく触媒され、対応する 4-カルボニル置換 2,5-*cis* ピロリジンが高収率で得られた(Scheme 9)。また、独自の Ag/TCF 錯体触媒を用いる場合に、高いエナンチオ選択性が発現した。



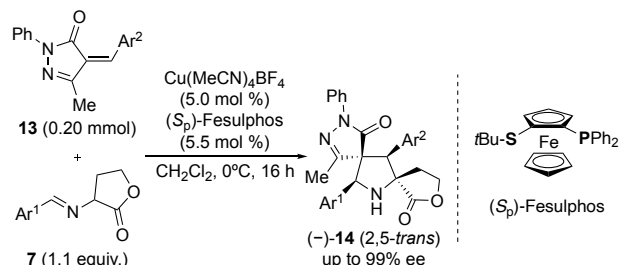
Scheme 9. 2,5-*cis* Selective Synthesis by the (3+2) Cycloaddition of Imino Lactones with α,β -Unsaturated Ketones

以上のように、ケトン等価体としての性質を持つイリデン-イソオキサゾロンと非環式の α,β -不飽和ケトンを適切に使い分けることで、4-位にカルボニル基を有するピロリジンの 2,5-*cis/trans* ジアステレオ多様性合成に成功した。

第五章. イミノラクトンとイリデン-ピラゾロンとの不斉(3+2)環化付加反応

続いて、上述のイリデン-イソオキサゾロンに類似したイリデン-ピラゾロンに注目した。すなわち、このオレフィンを用いる場合にも、同様に 2,5-*trans* 選択性の発現が期待された。検討の結果、キラル金属錯体触媒を用いる場合、イミノラクトンとイリデン-ピラゾロンとの不

斉(3+2)環化付加反応が効率良く進行し、目的とする 2,5-*trans* 体を与えることが明らかになった(Scheme 10)。また、エナンチオ選択的合成には Cu/Fesulphos 錯体触媒が最も適していることがわかり、幅広い置換基を有するスピロピロリジンの合成に成功した。



Scheme 10. Asymmetric (3+2) Cycloaddition of Imino Lactones with Ylidene-pyrazolones

第六章. 結論

アゾメチンイリドを用いる不斉(3+2)環化付加反応において、活性オレフィンにイリデンヘテロ環化合物を用いると、通常有利に形成される 2,5-*cis* 体ではなく、稀な 2,5-*trans* ジアステレオマーを与えることを明らかにした。さらに、そのような反応性の異なる二種類の活性オレフィン適切に使い分けることで、2,5-*cis/trans* ピロリジンの形式的ジアステレオ多様性合成が可能であることを見出した。

参考文献

- (1) Adrio, J.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 11979–11991.
- (2) (a) Arai, T.; Yokoyama, N.; Mishiro, A.; Sato, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *122*, 8067–8070. (b) Cheng, F.; Kalita, S. J.; Zhao, Z.-N.; Yang, X.; Zhao, Y.; Schneider, U.; Shibata, N.; Huang, Y.-Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 16637–16643.
- (3) Awata, A.; Arai, T. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8278–8282.
- (4) Silva, A. F.; Fernandes, A. A. G.; Thurow, S.; Stivanin, M. L.; Jurberg, I. D. *Synthesis*, **2018**, *50*, 5196–5234.

発表論文

- (1) Furuya, S.; Kato, S.; Kanemoto, K.; Fukuzawa, S.-i. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 4561–4565.
- (2) Furuya, S.; Kanemoto, K.; Fukuzawa, S.-i. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 8142–8148.
- (3) Furuya, S.; Kanemoto, K.; Fukuzawa, S.-i. *Chem. Asian J.* **2022**, *17*, e202200239.
- (4) Furuya, S.; Muroi, K.; Kanemoto, K.; Fukuzawa, S.-i. *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202302609.