

# 高度官能基化シクロプロパンケミカルスペースの創出

東北大学大学院薬学研究科

吉戒 直彦

## 【序論】

シクロプロパン環は、一般の $sp^3$ 炭素骨格に比べて強いC-H結合による代謝安定性、固定された立体配座、独特の置換基伸長方向などの特徴を持つことから、小分子創薬における重要な構造要素として活用されている。従来、シクロプロパン類の合成は三員環の形成反応、すなわちシクロプロパン化反応に大きく依存してきた。一方で、あらかじめ存在する三員環の修飾によるシクロプロパン類の構造展開の技術は、いまだ発展途上の段階にある（図1A）。このような背景から、本研究では高度に官能基化されたシクロプロパン類の新規合成手法の開拓を目指して研究を行った。鍵となったのは、筆者らのグループが独自に見出したシクロプロパノールの独特の反応性の活用である<sup>1</sup>。すなわち、シクロプロパノールの脱プロトンによって生じる金属シクロプロポキシドの開環によって可逆的に生成するホモエノラート種が、さらに $\alpha$ 位炭素上での脱プロトンを受けることで過渡的に生成するバイメタリック化学種、エノール化ホモエノラートに着目した（図1B）。本化学種は、エノラート部位とアリル金属部位を併せ持ち、求電子剤に対して前者として反応する場合は $\beta$ 位官能基化シクロプロパノールを、後者として反応する場合は多置換アリルアルコールを与える。以下、これらの反応モードの活用を通して得られた成果について述べる。

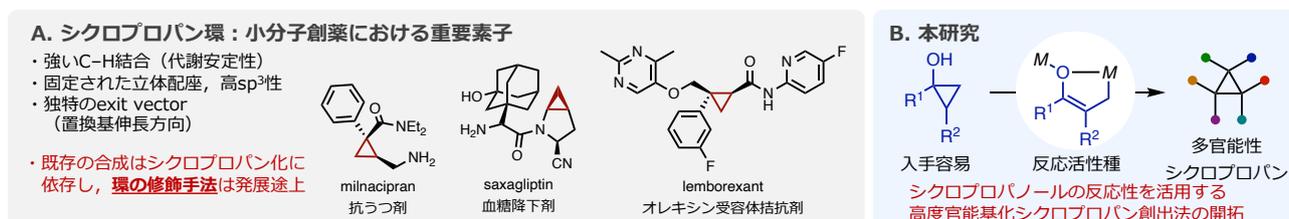


図1. 本研究の背景と目的

## 【シクロプロパンに対する立体選択的付加を介した多置換シクロプロパン化合物の合成法】

3,3-二置換シクロプロパンは容易に合成可能であり、その二重結合は付加反応に対して高い反応性を示す。付加反応を立体選択的に施すことで多置換シクロプロパン化合物の合成が可能になることから、近年精力的に研究が行われている。しかし、従来報告されてきた手法のほとんどは比較的単純な有機基の導入に限られ、環の内外を含めて三つ以上の立体中心を同時に制御した例はほとんどなかった。本研究では、シクロプロパノールから生成するエノール化亜鉛ホモエノラートがシクロプロパンに対してアリル亜鉛として作用し、ヒドロシリアリル化されたシクロプロパンを与えることを見出した（図2）<sup>2</sup>。興味深いことに本反応の進行には触媒量のN-ヘテロサイクリックカルベン（NHC）配位子が必須であり、また、生成する三つの連続した立体中心のジアステレオ選択性が完全に制御されることがわかった。本反応は幅広いシクロプロパノールおよび3,3-二置換シクロプロパンに適用可能であり、一部の例を除いて完璧なジアステレオ選択性の発現が見られた。

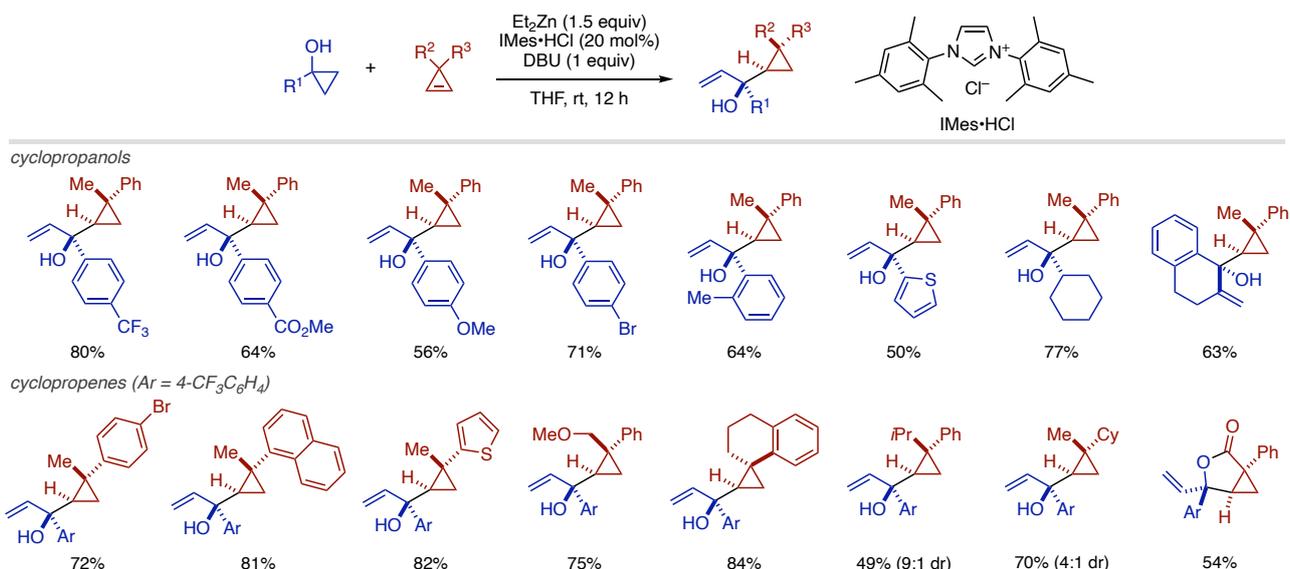


図2. シクロプロペンに対するジアステロ選択的ヒドロキシアリル化反応

本反応に用いるNHC配位子を、キラルアミノアルコールから誘導可能なものへと変更することで、エナンチオ選択的なヒドロキシアリル化反応の実現にも成功した(図3)。本不斉反応はキラルNHC配位子について非線形効果を示さないことから、1分子のNHCがエナンチオ決定段階に関与していることが示唆された。本反応で得られる生成物は、反応性に富むアリルアルコール部位に加えて、シクロプロパン環の切断も可能であることから、その後の多様な分子変換にも利用可能である。これらの合成化学的な検討に加えて、今後の反応開発を展開するうえでも重要な反応機構研究も併せて行った。反応速度論解析によると、本反応の律速段階は炭素-炭素結合生成ではなく、その前段階であるエノール化ホモエノラートの生成段階であること、そしてその段階をNHC配位子が加速していることが示唆された。

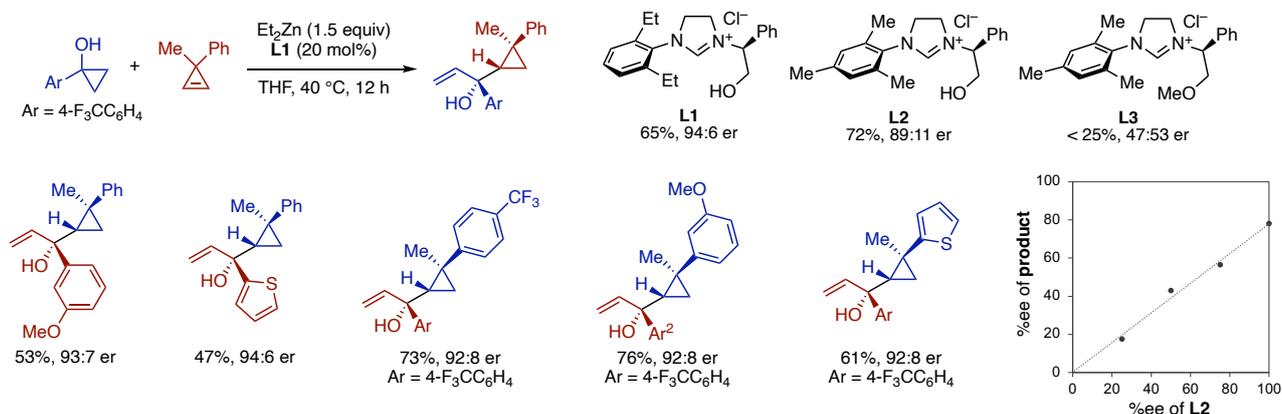


図3. シクロプロペンに対するエナンチオ選択的なヒドロキシアリル化反応

#### 【イミンへの付加を介したシクロプロパン含有1,3-アミノアルコールの合成法】

キラル1,3-アミノアルコールは医薬品分子に頻出の部分構造であるとともに、有機合成における不斉配位子・補助基としても活用されている。これら分子の構造多様性の拡張において、立体配座の固定された歪み小員環骨格の導入は魅力的だが、そのような合成手法は未開拓である。本研究では、シクロプロパノールのイミンに対するMannich型付加反応による、シクロプロパン含有1,3-アミノアルコールの合成法を見出した(図4)<sup>3</sup>。本手法は、先述のエノール化ホモエノラートの、アリル亜鉛ではなく亜鉛エノレートとしての反

応性を特徴とする。すなわち、同活性種がイミンに対してMannich反応を起こした後、生成した $\alpha$ -官能基化ホモエノラートが再環化することにより3員環が再生する。結果として、本反応は $\beta$ -ヒドロキシシクロプロピルアニオンのイミンに対する付加生成物を与える。上述の反応と同様に、本反応の進行には触媒量のNHCが必須であった。本反応は様々なシクロプロパノールとN-スルホニルアルジミンに適用可能であり、対応するアミノアルコールを、3連続立体中心の高いジアステレオ選択性を伴って与える。さらに、対応するアミナルから反応系中で発生可能なキラルなN-スルフィニルケチミンについても適用可能であり、高密度に官能基化された生成物をジアステレオ選択的に与える。これらの生成物は、新規アミノアルコールモチーフとしてそれ自体の潜在的有用性が期待されるのに加えて、シクロプロパノールの開環を伴う反応性を活用することで、多様なアミノカルボニル化合物へと構造展開できることも明らかにしている。

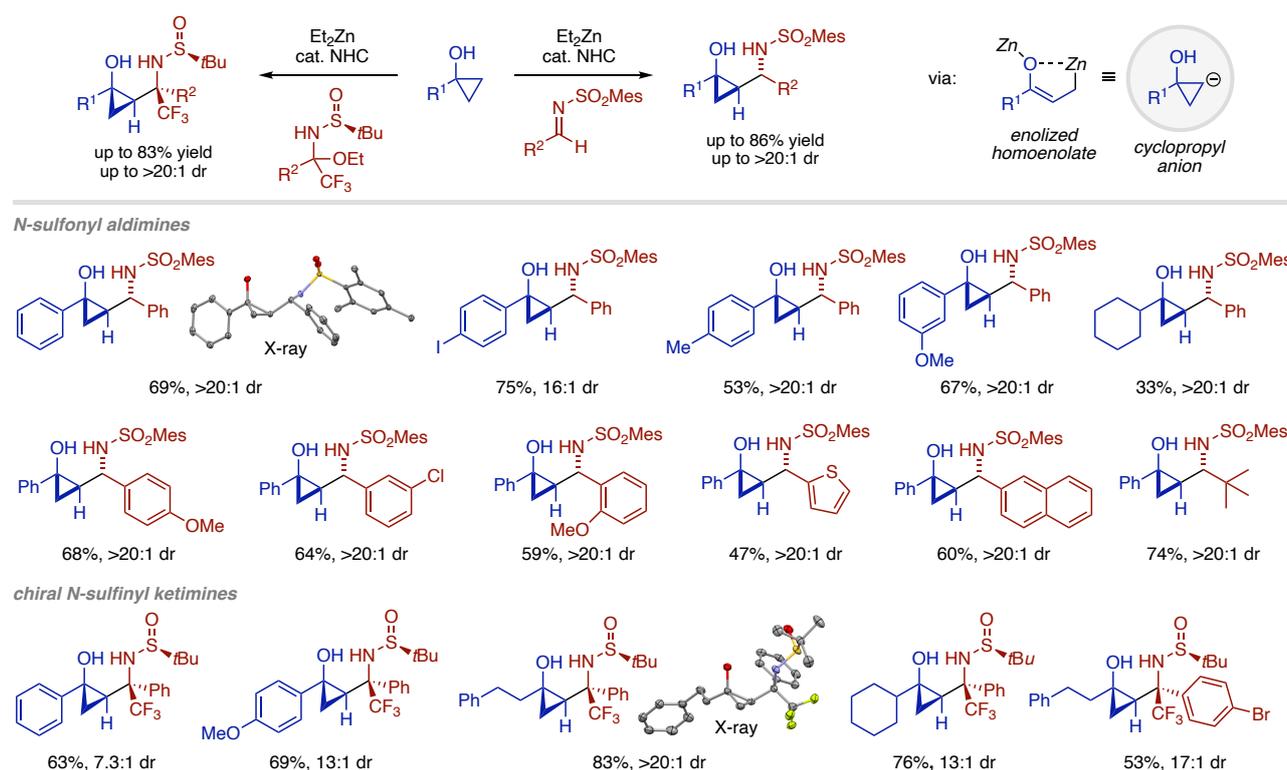


図4. イミンに対するジアステレオ選択的シクロプロピル化反応

以上の通り本研究では、シクロプロパノールから過渡的に発生可能な反応活性種、エノール化ホモエノラートの化学を基軸として、高度に官能基化されたシクロプロパン化合物群の立体選択的合成法の開発を行った。紙面の都合上割愛したが、アルキリデンマロノニトリルを基質として用いるシクロプロパン縮合ジヒドロピラン化合物の合成法も開発している<sup>4</sup>。今後、これらの新規化合物群をもとにした創薬研究に加えて、エノール化ホモエノラートの反応化学のさらなる深化をケミカルスペースの拡張に取り組む予定である。

#### 【引用文献】

1. (a) Sekiguchi, Y.; Yoshikai, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 4775-4781. (b) Sekiguchi, Y.; Yoshikai, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 18400-18405. (c) Sekiguchi, Y.; Yoshikai, N. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 960-965
2. Tsukiji, K.; Matsumoto, A.; Kanemoto, K.; Yoshikai, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202412456.
3. Tsukiji, K.; Kanemoto, K.; Yoshikai, N. manuscript in preparation.
4. Tsukiji, K.; Hayakawa, T.; Kanemoto, K.; Yoshikai, N. *Asian J. Org. Chem.* **2023**, *12*, e202300114