無保護アジリジンの直接的合成法の萌芽と 実用的合成への展望

藤間 達哉

Direct Intermolecular N-H Aziridine Synthesis, an Emerging Methodology for Practical Synthesis

Tatsuya Toma

An aziridine is a highly strained, triangular molecule that has been recognized as an invaluable synthetic intermediate as well as a structural motif of bioactive molecules. Numerous catalytic/stoichiometric, racemic/asymmetric methods for synthesis of *N*-protected aziridines have been demonstrated but a practical method for direct *N*-H aziridine synthesis has been missing for decades despite of its promising utility for drug design. The present review describes recent developments of intermolecular *N*-H aziridine synthesis as an emerging field of potential application to practical and stereoselective synthesis.

アジリジンは、2つの炭素と1つの窒素からなるヘテロ小員環であり、ひずんだ結合に由来する特異な反応性から含窒素分子合成の中間体として汎用されている¹⁾。アジリジンの高い反応性は、mitomycin C等の生物活性物質の強力な活性発現にも重要な役割を果たすことから、ドラッグデザインにおいても注目を浴びている²⁾。その合成法は分子内求核置換反応や1,2,3-トリアゾロンの分解、イミンとカルベン等価体またはアルケンとナイトレン等価体の分子間反応が主に用いられてきた(図1)。一度に2つの結合を同時に形成する分子間反応は特に有用性が高く、遷移金属触媒、有機触媒、不斉補助基を用いる不斉アジリジン合成法が開発されてきた。しかし、これらの多数は窒素上に電子求引基等の置換基を有する基質にのみ適用可能であった。保護アジリジンに比べて一般に高い反応性を有する無保護アジリジンの直接的な合成法も古くから研究されてきたが、過酷な反応条件を必要とするためその基質適用範囲が限られていた。そこで本稿では、無保護アジリジンの分子間反応による合成法の近年の進展について紹介する。

Fig. 1 Representative aziridine syntheses

1. イミンとカルベン等価体の反応

Bewらは、2009年に*N*-フルオロピリジニウムトリ

フラートを触媒として用いるアジリジン合成法を報告した³⁾。この反応では、フッ素カチオン等価体である触媒がルイス酸として働くことで、ジアゾ酢酸エステルと*N*-4-メトキシフェニルイミンとの間でシス選択的なアジリジン化反応が進行する。本文献中では一例のみであるものの、*N*-トリメチルシリルイミンとの反応が紹介されており、窒素上のトリメチルシリル基が後処理により除去されて、無保護アジリジンが得られている(スキーム1)。この反応の進行におけるトリメチルシリル基の必要性については言及されていないが、既存の*N*-アリールイミンを用いるアジリジン合成法を*N*-トリメチルシリルイミンに対して行うことで無保護アジリジン合成できる可能性が示唆されている。

Scheme 1 Aziridine synthesis from *N*-TMS imine.

2. 電子不足なアルケンとナイトレン等価体の反応

Shiらは、2006年に電子不足なアルケンを用いて無保護アジリジンを直接的に合成することに成功した(スキーム2)⁴⁾。本報告では*N*-メチルモルホリン(NMM)を*O*-メシチルヒドロキシルアミンでアミノ化することによって生じたアミンイミドが求核剤となり、1,4-付加反応と、それにより生じたエノラートによる環化反応が進行することでトランス選択的な無保護アジリジンの合成を達成している。この報告では、基質はカルコン類に

限られていたが, Armstrong らは 2007 年にアミノ化剤を *O*-ジフェニルホスフィニルヒドロキシルアミンに変更することで不飽和エステルへと基質適用範囲を拡張した⁵⁾。また, Page らは, 光学活性アミンの活用を報告した⁶⁾。現時点では化学両論量のアミンを用いてもエナンチオ選択性は満足できるものではないが, 本研究によりアミンイミドの 1,4-付加反応によるアジリジン合成法が不斉反応に展開できる可能性が示されている。

Scheme 2 Aziridination of electron-deficient alkenes.

3. アルケンとナイトレン等価体の反応

Falck らは, 2014 年にロジウム触媒を用いて一般的なアルケンを実験室規模にアジリジン化することに成功した(スキーム 3)⁷⁾。*O*-2,4-ジニトロフェニルヒドロキシルアミンを安定なナイトレン供与体とし, 求核性が低いプロトン性溶媒である 2,2,2-トリフルオロエタノールを溶媒として反応を行うことで, 無保護アジリジン化反応をグラムスケールでも実施することが可能である。生成するアジリジンが極めて高い反応性を示すスチレン系化合物等においては, アミン供与体由来の 2,4-ジニトロフェノールによってアジリジンが開環する副反応が進行する。しかし, 基質によっては低温で反応を行うことによりその副反応を抑制することが可能であり, 中程度から良好な収率で無保護アジリジンを得られる場合も多く, 概して

Scheme 3 Rhodium-catalyzed aziridination of alkenes.

様々なアルケンに適用可能な系が確立されている。本反応はアルケンの幾何異性を保持して立体選択的に進行し, 複数のアルケンを有する基質の場合には高い位置選択性があるが, 比較的大きなバイアスがある基質においてもジアステレオ選択性についてはほとんど発現していない。

4. 総括

このように, イミンあるいはアルケンを基質として無保護のアジリジンを分子間反応によって直接的に合成する方法が近年発見され, まさに今, 発展途上にある。Bew らの報告には, イミンの触媒的不斉アジリジン化への展開への道標が示されているとともに, *N*-トリメチルシリルイミンを用いた既存の保護アジリジン合成法を活用できる可能性を示唆している。一方, 電子不足アルケンのアジリジン化には有機分子であるアミンイミドが, 一般のアルケンにはロジウム触媒を用いる方法が有用である可能性が示された。互いに相補的な関係にあるこれらの反応には, 基質一般性や官能基共存性の拡張, 立体化学の制御, 高エナンチオ選択的な反応の開発, 反応の触媒化など未だに多くの課題が残されている。萌芽したこれらの方法論を既存の方法論との融合や新規触媒の創出により育て上げ, 一般性が高く, 有用な無保護アジリジン合成法が実現されることを期待する。

文 献

- 1) J. B. Sweeney, *Chem. Soc. Rev.*, **31**, 247 (2002)
- 2) F. M. D. Ismail, D. O. Levitsky, V. M. Dembitsky, *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 3373 (2009)
- 3) S. P. Bew, S. A. Fairhurst, D. L. Hughes, L. Legentil, J. Lidle, P. Pesce, S. Nigudkar, M. A. Wilson, *Org. Lett.*, **11**, 4552 (2009)
- 4) Y.-M. Shen, M.-X. Zhao, J. Xu, Y. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 8005 (2006)
- 5) A. Armstrong, C. A. Baxter, S. G. Lamont, A. R. Pape, R. Wincewicz, *Org. Lett.*, **9**, 351 (2007)
- 6) P. C. B. Page, C. Bordogna, I. Strutt, Y. Chan, B. R. Buckley, *Synlett*, **2013**, 2067
- 7) J. L. Jat, M. P. Paudyal, H. Gao, Q.-L. Xu, M. Yousufuddin, D. Devarajan, D. H. Ess, L. Kürti, J. R. Falck, *Science*, **343**, 61 (2014)

(2014 年 7 月 2 日受理)

藤間達哉 名古屋大学大学院創薬科学研究科・助教

〔経歴〕 2009-12 年日本学術振興会特別研究員, 2012 年東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了, 2012-14 年日本学術振興会海外特別研究員・Stanford 大学化学科博士研究員, 同年より現職。

〔専門〕 有機合成化学, ケミカルバイオロジー。〔連絡先〕 e-mail: ttoma@ps.nagoya-u.ac.jp