

令和元年5月31日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19120

研究課題名(和文)汎用性立体化学を有する光学活性三官能基置換立方体炭素骨格分子の創成

研究課題名(英文)Creation of general stereochemistry by an optically active trisubstituted cubic carbon skeleton

研究代表者

松原 誠二郎(MATSUBARA, Seijiro)

京都大学・工学研究科・教授

研究者番号：90190496

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：キュバン上でのヨウ素 - 金属交換反応は、ジアニオン性亜鉛アート錯体で進行し、得られたキュビル金属種は、種々の求電子剤との付加反応を介して様々なキュバン誘導体に変換することができる。有機亜鉛の潜在的な官能基許容性は、この手法を多官能化キュバン誘導体の合成に用いることを可能にした。このようにして得られた1,4-置換キュバンをかさ高いN-プロモアミドと反応させると、プロキラルジプロミドを高選択的に与える。このジプロミドは、ジアニオン性亜鉛アート錯体により二箇所の臭素置換炭素上で非対称化を伴う選択的官能化を行うことができた。このようにキラル1,3,5-三置換キュバンの合成法を見いだした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

複数の官能基が分子骨格に位置・立体選択的に配置された分子は、生理活性や有機分子触媒としての能力を示すことが多い。しかし、そのような多置換の分子の合成は、例えば直鎖炭素骨格に三つの官能基を置換した場合でも光学異性体を含めると8つの立体異性体があり、その選択的合成は困難が伴う。本研究では、高い対称性を有するキュバンに注目した。このことは、立体選択的合成上非常に有利になる。このようなCubaneは、新規な薬品の基本骨格としての可能性が大きい。

研究成果の概要(英文)：The iodine-metal exchange reaction on cubane was examined using various lithium organozincates. Among these, the dianionic zincate gave the best results. The resulting cubyl metal species could be converted into various cubane derivatives via addition reactions with electrophiles, such as an organohalide or aldehyde. The potential functional group tolerability of organozincates lends this protocol to the synthesis of polyfunctionalized cubane derivatives. Thus obtained 4-deuteriocubane-N,N-diisopropylcarboxamide with the bulky N-bromoamide reported by Alexanian, gave 4-deuterio-3,5-dibromocubane-N,N-diisopropylcarboxamide in 70% yield. This selective formation of the prochiral dibromide provided a route to the preparation of a chiral cubane by selective functionalization of a C-Br bond with the dianionic zincate. We found a route to prepare 1,3,5-trisubstituted cubanes.

研究分野：有機合成化学

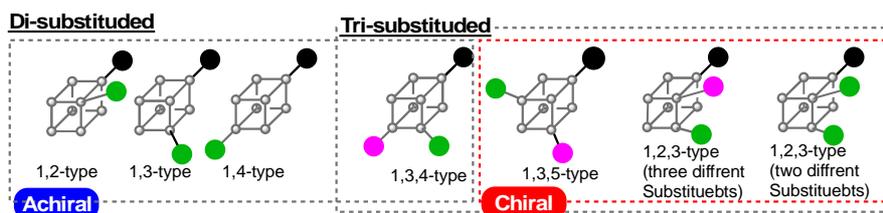
キーワード：キュバン 立体選択的 ファーマコフォア 有機亜鉛 サイト選択的 電荷シフト結合

## 1. 研究開始当初の背景

複数の官能基が分子骨格に位置・立体選択的に配置された分子は、生理活性や有機分子触媒としての能力を示すことが多い。しかし、そのような多置換の分子の合成は、例えば直鎖炭素骨格に三つの官能基を置換した場合でも光学異性体を含めると8つの立体異性体があり、その選択的合成は困難が伴う。本研究では、炭素骨格として立方体、すなわち Cubane に注目することとした。立方体の一つの面に三つの官能基が位置選択的に置換した 1,2,3-置換型の場合、その高い対称性から立体異性体は、鏡像異性体が一種のみである。このことは、立体選択的合成上非常に簡便になる。このような Cubane 上での官能基の配置は、ホスト分子の誘導適合を考えれば、十分ゲスト分子としての能力を発揮するのではないかと考えた。現在、Cubane の光学活性体の合成例はほとんどなく、基本的な Cubane 修飾反応の開発が必要であった。

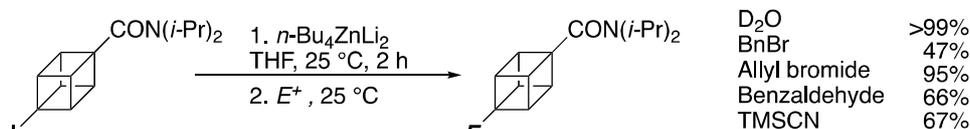
## 2. 研究の目的

キュバンは 8 つの炭素と 8 つの水素から成る正立方体炭化水素であり、その合成は 1964 年に Eaton らによって初めて報告された。高密度で非常に高い歪みエネルギーを有しながら、空気中室温にて安定に存在する。Eaton が 1992 年に出した論文には、キュバンのベンゼンの生物学的等価体としての可能性について言及されており、それ以降創薬化学分野を中心に研究が盛んになった。最近の研究では、実際の医薬品や農薬化合物の芳香環部位をキュバンに置き換え、その薬理作用の検証を行ったものが報告されている。その効果は化合物により様々であるが、一般的にベンゼン環をキュバンのような  $sp^3$  飽和炭化水素に置き換えることによって代謝安定性が増す、水溶性が増す、などの効果が期待できる。また、置換基を固定するための分子骨格として働く場合には、キュバンは三次元に八方向の適切な位置へ置換基を固定することができる。加えて、三次元炭化水素骨格であるキュバンは 3 つの置換基の導入により不斉環境をつくることのできる。可能な 3 つの置換形式のうち一つはアキラルであるが、他の二つはキラル分子となる (図)。本申請では、それらの基本的な反応を中心に研究を進め、光学活性 1,3,5-置換型 Cubane の合成法を開発することを目的とした。

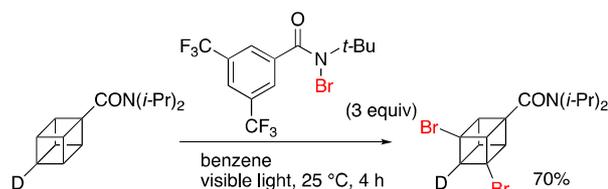


## 3. 研究の方法

研究は三つの成果を含む。第一はヨードキュバンの金属交換によるキュビルメタル種の調製法とその求電子剤との反応である。下図に示すように 4-ヨードキュバンカルボン酸アミドに対して金属-ヨウ素交換を試みた結果、塩化亜鉛に対して 4 当量の  $n\text{-BuLi}$  を作用させて得られるジアニオン型亜鉛アート錯体が効率良く交換反応を進行させ、種々の求電子剤と反応することが明らかになった。

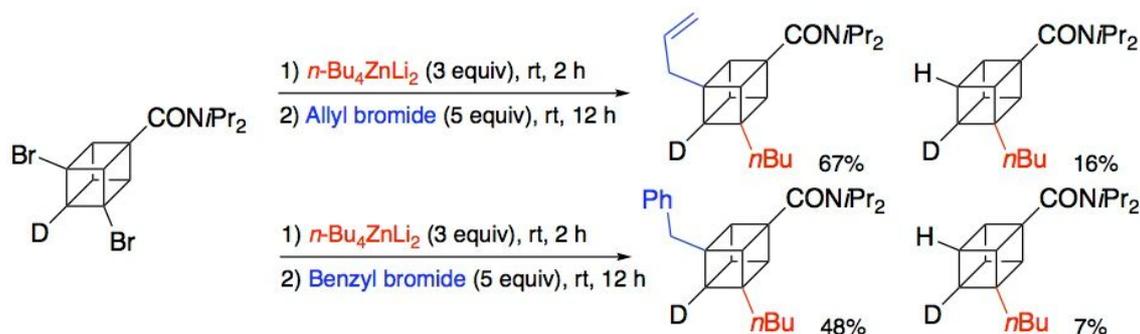


上記の反応でキュバンカルボン酸アミドの 4 位を重水素置換したものに対し、立体障害を利用できるプロモアミドでサイト選択的プロモ化を行った。その結果 3,5 位を選択的にプロモ化することができた。



上記の反応で得られた 3,5-ジブロモ体に対して再びジアニオン型亜鉛アート錯体を作用する

と、アート錯体中のブチル基が一方の臭素原子と置換し、もう一方の臭素原子をメタル化した化合物を経て求電子剤と反応し、結果として1,3,5-置換体が得られた。この化合物はキラルキュバンである。中間体は電荷シフト結合を有している。



#### 4. 研究成果

上記の3の研究方法で示した結果にあるように、キュバンの置換基導入反応に新規な手法を確立することができた。特筆すべきは、キラルキュバンである、1,3,5-位に異なる炭素置換基を導入できることをしめした。この形のキラルキュバンはこれまでに合成されたことのないキラル分子である。この分子を光学分割し、光学活性体としても単離することができた。これらの研究の前半部分が5項の(1)に成果として発表している。また、オーストラリア、クィーンズランド大学 C. M. Williams 教授、東京大学薬学部内山真伸教授との共同研究を開始できた。クィーンズランド大学には2017年度(3ヶ月)、2018年度(2週間)の学生の派遣も行った。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計23件)

- (1) A Protocol for an Iodine–Metal Exchange Reaction on Cubane Using Lithium Organozincates, Y. Kato, C. M. Williams, M. Uchiyama, S. Matsubara, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 473–475. 査読有 DOI: 10.1021/acs.orglett.8b03721.
- (2) Kinetic Resolution of Acylsilane Cyanohydrins via Organocatalytic Cycloetherification. A. Matsumoto, K. Asano, S. Matsubara, *Chem.—Asian J.* **2019**, *14*, 116–120. 査読有 DOI: 10.1002/asia.201801600.
- (3) 反応集積化と中分子合成——新しい合成手法の開発, 松原誠二郎, *化学と工業* **2019**, *72*, 121–123. 査読有
- (4) Asymmetric Cycloetherification of in Situ Generated Cyanohydrins through the Concomitant Construction of Three Chiral Carbon Centers, Y. Kurimoto, T. Nasu, Y. Fujii, K. Asano, S. Matsubara, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2156–2160. 査読有 DOI: 10.1021/acs.orglett.9b00462.
- (5) Organocatalytic Enantio- and Diastereoselective Construction of *syn*-1,3-Diol Motifs via Dynamic Kinetic Resolution of In Situ Generated Chiral Cyanohydrins. A. Matsumoto, K. Asano, S. Matsubara, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2688–2692. 査読有 DOI: 10.1021/acs.orglett.9b00677
- (6) Diastereoselective Synthesis of 1,3-Oxazolidines via Cationic Iron Porphyrin-catalyzed Cycloaddition of Aziridines with Aldehydes. S. Teranishi, K. Maeda, T. Kurahashi, S. Matsubara, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2593–2596. 査読有 DOI: 10.1021/acs.orglett.9b00560
- (7) FeCl<sub>3</sub> as an Ion-Pairing Lewis Acid Catalyst. Formation of Highly Lewis Acidic FeCl<sub>2</sub><sup>+</sup> and Thermodynamically Stable FeCl<sub>4</sub><sup>-</sup> To Catalyze the Aza-Diels–Alder Reaction with High Turnover Frequency. R. Tomifujii, K. Maeda, T. Takahashi, T. Kurahashi, S. Matsubara, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7474–7477. 査読有 DOI: 10.1021/acs.orglett.8b03249
- (8) H/D Exchange Using Hot Heavy Water. S. Matsubara, K. Ishibashi, G. Y. T. Maung, Y. Morota, T. Umemura, Y. Kato, *Chimia* **2018**, *72*, 853–858. 査読有 DOI: org/10.2533/chimia.2018.853

- (9) Chematica は有機合成に新たな道を拓くのか？—AI と化学の未来像を探る。松原誠二郎, *化学* **2018**,73(6), 12-18.
- (10) Catalytic Approaches to Optically Active 1,5-Benzothiazepines. K. Asano, S. Matsubara, S. ACS *Catal.* **2018**, 8, 6273–6282. 査読有 DOI: 10.1021/acscatal.8b00908
- (11) Asymmetric Cycloetherification by Bifunctional Organocatalyst. K. Asano, S. Matsubara, *Synthesis* **2018**, 50, 4243–4253. 査読有 DOI: 10.1055/s-0036-1591592
- (12) *trans*-Cyclooctenes as Halolactonization Catalysts. S. Einaru, K. Shitamichi, T. Nagano, A. Matsumoto, K. Asano, S. Matsubara, *S. Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 13863–13867. 査読有 DOI: org/10.1002/anie.201808320
- (13) コンピュータ支援有機合成の現在。S. Matsubara, K. Terayama, Y. Okuno, Y. *MEDCHEM NEWS* **2018**, 28 (4), 181–186. 査読有
- (14) Nickel-catalyzed Intermolecular Carboiodination of Alkynes with Aryl Iodides. T. Takahashi, D. Kuroda, T. Kuwano, Y. Yoshida, T. Kurahashi, S. Matsubara, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 12750–12753. 査読有 DOI: 10.1039/C8CC07560C
- (15) Molecular Transformations Using Bis(iodozincio)methane—The Role of Chelation in Main Group Organometallic Chemistry, S.Matsubara *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2018**,91,82-86. 査読有 DOI.10.1246/bcsj.20170281.
- (16) Ligand-controlled Behavior of Ag(I)– $\pi$  Complex as  $\sigma$ -Lewis Acid, K. Maeda, T. Takahashi, R. Tomifuji, N. Hirao, T. Kurahashi, S. Matsubara, *Chem. Lett.* **2018**, 47, 532–535. DOI.org/10.1246/cl.180052. 査読有
- (17) Bifunctional Organocatalysts for the Asymmetric Synthesis of Axially Chiral Benzamides, R. Miyaji, Y. Wada, A. Matsumoto, K. Asano, S. Matsubara, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 1518–1523. 査読有 DOI: 10.3762/bjoc.13.151. 査読有
- (18) Asymmetric Net Cycloaddition for Access to Diverse Substituted 1,5-Benzothiazepines, Y. Fukata, K. Yao, R. Miyajio, K. Asano, S. Matsubara, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 12655–12668. 査読有 DOI: 10.1021/acs.joc.7b02451. 査読有
- (19) Organocatalytic Enantio- and Diastereoselective Cycloetherification via Dynamic Kinetic Resolution of Chiral Cyanohydrins. N. Yoneda, Y. Fujii, A. Matsumoto, K. Asano, S. Matsubara, *Nat. Commun.* **2017**, 8, 1397. 査読有 DOI: doi:10.1038/s41467-017-01099-x.
- (20) 反応溶液の中身を見ようとした話～有機反応における「均一溶液」について～松原誠二郎, *化学と工業*, **2017**, 70, 1110-1112. 査読有
- (21) Preparation Organozinc Reagents via Catalyst Controlled Three Component Coupling between Alkyne, Iodoarene, and Bis(iodozincio)methane, Y. Shimada, Z. Ikeda, S. Matsubara, *Org. Lett.* **2017**, 19, 3335–3337. 査読有 DOI: 10.1021/acs.orglen.7b00917.
- (22) "Naked" Lithium Cation: Strongly Activated Metal Cations Facilitated by Carborane Anions, Y. Kitazawa, R. Takita, A. Muranaka, S. Matsubara, M. Uchiyama, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 1931-1935. 査読有 DOI: 10.1021/acs.joc.6b02677.
- (23) Induction of Axial Chirality in 8-Arylquinolines via Halogenation Reactions Using Bifunctional Organocatalysts. R. Miyaji, K. Asano, S. Matsubara, *Chem.–A. Eur. J.* **2017**, 23, 9996-10000. 査読有 DOI: 10.1002/chem.201701707.

〔学会発表〕(計 6 件)

- (1) Seijiro Matsubara, Preparation of Chiral Molecules for Pharmacophores 第 27 回 International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (招待講演) (国際学会) 2019 年
- (2) Seijiro Matsubara, Selective Synthesis of Novel Trisubstituted Molecular Skeleton - Selective Halogenation Strategy –JGP-Sustainable-Oriented Organic Synthesis (招待講演) (国際学会) 2018 年
- (3) 松原誠二郎, Chematica のもたらすもの, 化学と情報科学との融合による新化学創成研究会 (招待講演) 2018 年
- (4) Seijiro Matsubara, Selective Molecular Transformation by Bifunctional Reagent and Catalyst, FJS2017 (招待講演) (国際学会) 2017 年

- (5) 加藤結美, 松原誠二郎, R<sub>4</sub>ZnLi<sub>2</sub> を用いるヨードキュバンの新規ハロゲン - 金属交換反応  
第 64 回有機金属化学討論会 2017 年
- (6) 加藤結美, 松原誠二郎, 多置換キュバンの選択的合成反応の開発, 日本化学会第 98 春季年  
会 4H5-31 2018 年

〔その他〕

ホームページ等 <https://smatsubara.wixsite.com/matsubara-kyoto-u>

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。