

平成21年5月20日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2008

課題番号：18590014

研究課題名（和文） 環境調和型リサイクル不斉触媒の開発研究

研究課題名（英文） Development of an eco-friendly recyclable asymmetric catalyst

研究代表者

三浦 剛 (MIURA TSUYOSHI)

千葉科学大学・薬学部・講師

研究者番号：40297023

研究成果の概要： これまでは、反応に使用した触媒のほとんどが廃棄されるしかなかった。しかし、フルオラス技術を触媒反応に応用することによって、環境に優しいリサイクル使用可能な不斉シクロプロパン化反応触媒を開発することに成功した。さらに、この不斉シクロプロパン化反応によって得られる各種合成中間体から2工程で、抗不整脈薬として知られるシベンゾリンおよび、その類縁体を合成することにも成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,300,000	0	1,300,000
2007年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	660,000	4,160,000

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：フルオラス、不斉触媒、リサイクル、環境調和、シクロプロパン

## 1. 研究開始当初の背景

資源を海外からの輸入に依存している日本では、資源のリサイクル使用が盛んに叫ばれている。そんな中、化学の分野においても、環境を汚さずにより安全かつ環境に優しい方法論の開発が待ち望まれていた。低毒性で環境汚染しない溶媒を繰り返してリサイクル使用したり、触媒や反応試薬を回収再利用することは環境調和型化学である。パーフルオロヘキサン( $n-C_6F_{14}$ )をはじめとするフルオラス（親パーフルオロカーボン性の）系の溶媒は、安全性の高い低沸点溶媒である。これらのフルオラス系溶媒の更に大きな特徴として、有機溶媒とも水とも混ざらずに3層を

形成し、フッ素含量の高い有機化合物を選択的に抽出できるといった性質を有している。従って、通常の有機化合物や水溶性化合物から、分配抽出操作を行うだけでフッ素化合物を容易に分離精製できる。そこで、これらの性質を応用した環境調和型リサイクル・フルオラス不斉触媒の開発を検討した。

## 2. 研究の目的

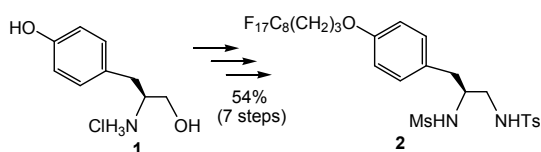
研究代表者は数ある不斉触媒反応の中でも、不斉Simmons-Smithシクロプロパン化反応に着目した。というのも、頻脈性不整脈の治療に用いられているCibenzolineは未だにラセミ体で使用されており、また、強力な抗

糸状真菌活性を有するFR-900848も未だ実用化の目処は立っていないのが現状である。これらの原因は光学活性なシクロプロパン誘導体を合成する方法論が確立されていなかったためである。そんな中、研究分担者(今井)はアミノ酸から誘導した不斉配位子を用いた効率的シクロプロパン化反応をこれまでに開発してきた。

研究代表者はこの不斉配位子をさらに改良し、低コストで、環境に優しく、大量合成可能なシクロプロパン誘導体合成法を確立するために、不斉配位子をフルオラス修飾することによって、これらの目的を達成し、さらに、光学活性な Cibenzoline, およびその誘導体, そして抗真菌活性を有するFR-900848の全合成を目指した。

### 3. 研究の方法

連携研究者の今井によって開発された不斉配位子の構造中で、ジスルホンアミド部分は触媒能を発揮する上で、非常に重要であるため、ジスルホンアミド部分からより距離を置いたチロシンのフェノール性水酸基にフルオラス鎖を導入することとした。従って、以下のスキームに示すように、市販のチロシノール(1)から7工程、全収率54%でフルオラスジスルホンアミド不斉配位子2を調製した。

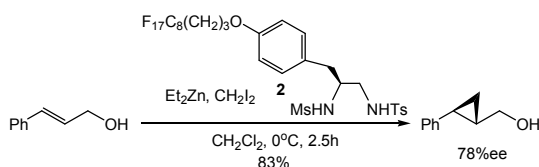


得られた不斉配位子2を用いた不斉シクロプロパン化反応条件を詳細に検討し、種々のアリルアルコールを原料とした反応の一般性を調査する。次に、反応終了後にフルオラス配位子2をフルオラスシリカゲルにて固相抽出し、配位子2の繰り返しリサイクル使用可能かどうかを調査する。

さらに、得られたシクロプロパン誘導体を鍵中間体とし、抗不整脈として知られるシベンゾリンおよびその誘導体の合成経路を検討する。

### 4. 研究成果

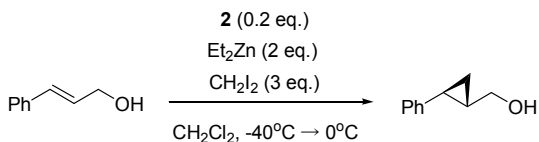
フルオラス不斉配位子2を用いたシクロプロパン化反応条件を詳細に条件検討した結果、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中、 $\text{Et}_2\text{Zn}$ と $\text{CH}_2\text{I}_2$ の存在下 $0^\circ\text{C}$ で2.5時間反応させることによって、目的のシクロプロパン誘導体を収率83%、鏡像異性体過剰率78%eeで得ることに成功した。



以下の表に示すように、種々のアリルアルコールに対しても収率69–96%、鏡像異性体過剰率49–83%でシクロプロパン誘導体が得られた。

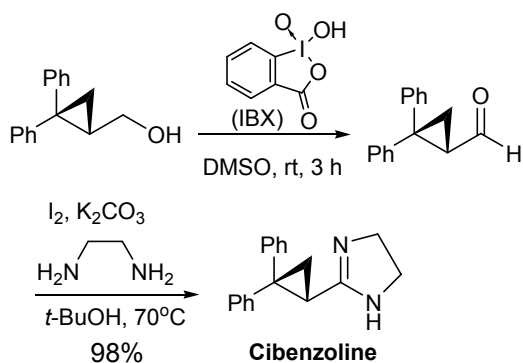
Allylic Alcohol	Yield (%)	ee (%)
$\text{2 (0.2 eq.)}$ $\text{Et}_2\text{Zn (2 eq.)}$ $\text{CH}_2\text{I}_2 (3 \text{ eq.})$ $\text{CH}_2\text{Cl}_2, -40^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}, 3\text{h}$		
Cyclopropane	Yield (%)	ee (%)
	96	70
	94	77
	90	83
	89	72
	95	74
	95	67
	91	70
	69	49
	88	71

次に、フルオラス不斉配位子2のフルオラスシリカゲル抽出によって、回収した後にリサイクル使用を行ったところ、以下の表に示すように、3回の繰り返し使用では、その触媒活性が低下しないことが明らかとなった。



Cycle	Time (h)	Yield (%)	ee (%)
1	3	93	78
2	3	93	78
3	3	94	77

以下のスキーム示すように、得られたシクロプロパン誘導体を IBX 酸化によってアルデヒドとした後、ヨウ素存在下、エチレンジアミンと反応させることによって、2 工程 98% の収率で、抗不整脈薬シベンゾリンを合成することに成功した。また、シベンゾリン類縁体数種の合成にも成功した。



今後、合成したシベンゾリン類縁体の抗不整脈薬としての可能性を調査する。また、抗真菌活性を有する FR-900848 の全合成の達成を目指すと共に、新たなフルオラス不斉触媒を開発し、リサイクル使用可能な環境に優しい化学をさらに展開していく予定である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

- ① T. Miura, Y. Yasaku, N. Koyata, Y. Murakami, N. Imai,  
“Direct Asymmetric Aldol Reactions in Brine Using Novel Sulfonamide Catalyst.”  
*Tetrahedron Lett.*, **50**, 2632-2635 (2009).  
査読有
- ② T. Miura, K. Itoh, Y. Yasaku, N. Koyata, Y. Murakami, N. Imai,

“Catalytic Enantioselective Cyclopropanation of Allylic Alcohols Using Recyclable Fluorous Disulfonamide Ligand.”

*Tetrahedron Lett.*, **49** (40), 5813-5815 (2008).  
査読有

- ③ T. Miura, S. Umetsu, D. Kanamori, N. Tsuyama, Y. Jyo, Y. Kawashima, N. Koyata, Y. Murakami, N. Imai,  
“Convenient Synthesis of Z-Monoacetates of 2-Alkylidene-1,3-propanediols”  
*Tetrahedron*, **64** (39), 9305-9308 (2008).  
査読有
- ④ T. Miura, K. Okazaki, K. Ogawa, E. Otomo, S. Umetsu, Y. Kawashima, M. Takahashi, Y. Jyo, N. Koyata, Y. Murakami, N. Imai,  
“Convenient Synthesis of E-Monoacetates of 2-Alkylidene-1,3-propanediols.”  
*Synthesis*, 2695-2700 (2008). 査読有
- ⑤ 水野真盛, 三浦 剛, 稲津敏行,  
「フルオラス・タグを用いた迅速な糖鎖合成」  
*ファルマシア (Farumashia)*, **43** (3), 213-217 (2007). 査読無
- ⑥ P. Neri, S. Tokoro, S. Yokoyama, T. Miura, T. Murata, Y. Nishida, T. Kajimoto, S. Tsujino, T. Inazu, T. Usui, H. Mori,  
“Monovalent Gb<sub>3</sub>/Gb<sub>2</sub> derivatives conjugated with phosphatidyl residue as a new type of Shiga toxin-neutralizing agent.”  
*Biol. Pharm. Bull.*, **30** (9), 1697-1701 (2007).  
査読有
- ⑦ P. Neri, S. I. Nagano, S. Yokoyama, H. Dohi, K. Kobayashi, T. Miura, T. Inazu, T. Sugiyama, Y. Nishida, H. Mori,  
“Neutralizing activity of polyvalent Gb<sub>3</sub>, Gb<sub>2</sub> and galacto-trehalose models against Shiga toxins.”  
*Microbiol. Immunol.*, **51** (6), 581-592 (2007).  
査読有
- ⑧ T. Miura, Y. Kawashima, S. Umetsu, D. Kanamori, N. Tsuyama, Y. Jyo, Y. Murakami, N. Imai,  
“Highly Regioselective Hydrolysis of Substituted 2-Benzylidene-1,3-propylene Diacetates Using Porcine Pancreas Lipase.”  
*Chem. Lett.*, (6), 814-815 (2007). 査読有
- ⑨ T. Miura, Y. Kawashima, M. Takahashi, Y. Murakami, N. Imai,  
“Regiospecific acetylation of substituted

$\alpha, \alpha'$ -benzylidenedimethanols with vinyl acetate using porcine pancreas lipase.”  
*Synth. Commun.*, **37** (18), 3105-3109 (2007).  
査読有

- ⑩ M. Mizuno, K. Goto, T. Miura,  
“Synthesis of peptides by using a recyclable fluororous tag.”  
*Peptide Science 2005*, 119-122 (2006).  
査読有
- ⑪ T. Miura, Y. Murakami, N. Imai,  
“Synthesis of (R)-(+)-cibenzoline and the analogs via catalytic enantioselective cyclopropanation using (S)-phenylalanine-derived disulfonamide.”  
*Tetrahedron: Asymmetry*, **17** (22), 3067-3069 (2006). 査読有
- ⑫ M. Mizuno, K. Goto, T. Miura, T. Inazu,  
“Rapid Oligosaccharide and Peptide Synthesis on a Recyclable Fluororous Support.”  
*QSAR & Combinatorial Science (QCS)*, **25** (8-9), 742-752 (2006). 査読有

[学会発表] (計 12 件)

- ① 村上 泰興, 今井 信行, 三浦 剛, 杉村 隆,  
若林 敬二, 戸塚 ゆ加里, 羽田 紀康, 横山 祐作, 鈴木 英治, 満長 克祥  
「Norharman とアニリン由来の変異原性物質, 9-(4-Aminophenyl)-9H- $\beta$ -carboline, 1 の化学的構造決定」  
日本薬学会 128 年会 (京都) 2009 年 3 月 28 日
- ② 古谷田 仲, 三浦 剛, 赤岩 容子, 佐々木 悠, 佐藤 理恵, 村上 泰興, 藤森 裕久, 野口 拓也, 桐原 正之, 今井 信行  
「抗不整脈薬シベンゾリンおよびその類縁体の不斉合成」  
日本薬学会 128 年会 (京都) 2009 年 3 月 28 日
- ③ 三浦 剛, 矢作 友美, 古谷田 仲, 村上 泰興, 今井 信行  
「アミノスルホンアミドを触媒として用いた水中での不斉アルドール反応の開発」  
日本薬学会 128 年会 (京都) 2009 年 3 月 26 日
- ④ 三浦 剛  
「ペロ毒素中和活性を有するスフィンゴ糖脂質 G b 3 類似体の合成」  
平成 20 年度生理学研究所研究会 (岡崎) 2008 年 5 月 22 日

- ⑤ 藤森 裕久, 野口 拓也, 桐原 正之, 三浦 剛, 古谷田 仲, 赤岩 容子, 佐々木 悠, 佐藤 理恵, 村上 泰興, 今井 信行  
「抗不整脈薬シベンゾリンの不斉合成研究」  
第 34 回反応と合成の進歩シンポジウム (京都) 2008 年 11 月 4 日
- ⑥ 三浦 剛, 川島 裕也, 梅津 怜恵, 金森 大祐, 津山 七恵, 村上 泰興, 今井 信行  
「2-Benzylidene-1,3-propylene Diacetates の位置選択的加水分解」  
日本薬学会 128 年会 (横浜) 2008 年 3 月 26 日
- ⑦ 三浦 剛, 村上 泰興, 今井 信行  
「フルオラス-ジスルホンアミドを触媒として用いた不斉シクロプロパン化反応の開発」  
日本薬学会 128 年会 (横浜) 2008 年 3 月 26 日
- ⑧ 三浦 剛, 川島 裕也, 高橋 舞子, 村上 泰興, 今井 信行  
「 $\alpha, \alpha'$ -ベンジリデンジメタノールの位置選択的アセチル化反応」  
日本薬学会 127 年会 (富山) 2007 年 3 月 31 日
- ⑨ 三浦 剛, 村上 泰興, 今井 信行  
「光学活性シベンゾリン類縁体の合成」  
日本薬学会 127 年会 (富山) 2007 年 3 月 31 日
- ⑩ 後藤浩太郎・三浦 剛・水野真盛  
「再利用可能なフルオラス担体の開発とペプチド及び糖鎖合成への応用」  
日本化学会第 86 春季年会 (千葉) 2006 年 3 月 28 日
- ⑪ 三浦 剛, 村上 泰興, 今井 信行  
「不斉シクロプロパン化反応を鍵反応とする光学活性シベンゾリンの合成研究」  
日本薬学会 126 年会 (仙台) 2006 年 3 月 30 日
- ⑫ 三浦 剛, 後藤 浩太郎, 水野 真盛, 村上 泰興, 今井 信行, 稲津 敏行  
「フルオラス・タグを用いた迅速合成法の開発研究」  
日本薬学会 126 年会 (仙台) 2006 年 3 月 28 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三浦 剛 (MIURA TSUYOSHI)  
千葉科学大学・薬学部・講師  
研究者番号：40297023

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

今井 信行 (IMAI NOBUYUKI)  
千葉科学大学・薬学部・教授  
研究者番号：20278906

村上 泰興 (MURAKAMI YASUOKI)  
千葉科学大学・薬学部・教授  
研究者番号：20009179