

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K05120

研究課題名(和文) 多置換 D-A シクロプロパンの不斉合成と環開裂を鍵とする高選択的有機合成

研究課題名(英文) Highly selective synthetic methods using asymmetric synthesis and ring-opening of highly multi-substituted D-A cyclopropanes as key steps.

研究代表者

西井 良典(Nishii, Yoshinori)

信州大学・学術研究院繊維学系・教授

研究者番号：40332259

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：四置換および五置換D-A シクロプロパンの不斉合成法を開発し、合成した D-A シクロプロパンを鍵中間体とする中心から中心への不斉転写および中心から軸への不斉変換を見出した。また、これらの反応は詳細な検討結果とともに反応機構も解明しフルペーパー化した。一方、見出した反応を鍵反応とする生物活性リグナン類の不斉合成も達成した。それらの中で、ニランシンについては両対掌体を合成し、それらの抗ウイルス活性を行った結果、インフルエンザウイルスに対しては (-)-体のみが活性を示し、B型肝炎ウイルスに対しては (+)-体と (-)-体の両方が活性を示した。すなわち、不斉とウイルス活性の相関を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多置換シクロプロパンの不斉合成を見出したことは、立体的混み合いに起因して合成困難となる化合物群の新規合成法の道を拓いた点で、学術的意義を持つ。特にシクロプロパン類は医薬農薬に多く見られる化合物である点で社会的意義を持つ。一方、シクロプロパンのC-C結合切断を伴う反応では、不斉転写および不斉変換は分子上に不斉構築した中心不斉を効率的に最終段階に伝播し、あるいは、中心から軸へ不斉の種類を効率的に変換する点で、分子の不斉資源の効率的な活用法を開発した点で学術的意義は高い。これらの不斉反応を実際に生物活性物質の合成に応用し、不斉環境とウイルス活性の相関を明らかにした知見も学術的かつ社会的意義が高い。

研究成果の概要(英文)：We developed asymmetric synthetic methods for multi-substituted D-A cyclopropanes. We also found center-to-center asymmetric transcription and center-to-axis asymmetric conversion using the synthesized cyclopropanes as key intermediates. Moreover, these reactions revealed the mechanism based on synthetic data. On the other hand, we also achieved asymmetric synthesis of bioactive lignans using the reactions as key steps. Among them, we synthesized both enantiomers of niranthin. Using the synthesized niranthin enantiomers, we investigated their anti-viral activity against the hepatitis B virus (HBV) and the influenza virus (IFV). The results indicate that although the anti-HBV activity does not differ significantly between these two enantiomers, the anti-IFV activity of (-)-niranthin is more potent than that of (+)-niranthin. This result may be interpreted in terms of a different recognition of the enantiomeric structure of a bioactive compound among different virus species.

研究分野：有機合成化学

キーワード：シクロプロパン 不斉合成 有機化学 炭素炭素結合切断 中心不斉 軸不斉 生物活性物質 抗ウイルス活性

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

炭素-炭素結合切断後、高選択的に新たな炭素-炭素結合または炭素-ヘテロ元素結合を形成することは有機化合物の骨格変換反応として有用である。一方で、近年、電子ドナー基と電子アクセプター基をシクロプロパン環上に有する Donor-Acceptor 置換シクロプロパン (D-A シクロプロパン)を用いる有機合成が発展著しい。しかし、四置換以上の多置換 D-A シクロプロパン(少なくとも四級炭素一つ以上を3員環に含む)の不斉合成は未だ難しく発展途上にある。そこで、多置換 D-A シクロプロパンの不斉合成法を開発するとともに、D-A シクロプロパンの環開裂(炭素-炭素結合切断)を鍵とする不斉誘導、隣接不斉環境を利用する不斉転写、中心不斉から軸不斉への不斉変換、中心不斉が一旦消失するが再び高選択的に中心不斉が形成される不斉記憶などの高度不斉伝搬反応および高選択的不斉合成法を開発する。

2. 研究の目的

多官能基置換シクロプロパン(多置換 D-A シクロプロパン)の不斉合成を開発するとともに、合成した多置換シクロプロパンの環開裂(炭素-炭素結合切断)を鍵とする不斉炭素の構築において、不斉誘導、隣接不斉環境を利用する不斉転写、中心不斉から軸不斉への不斉変換、中心不斉が一旦消失するが再び高選択的に中心不斉が形成される不斉記憶などの高度不斉伝搬反応および高選択的不斉合成法を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

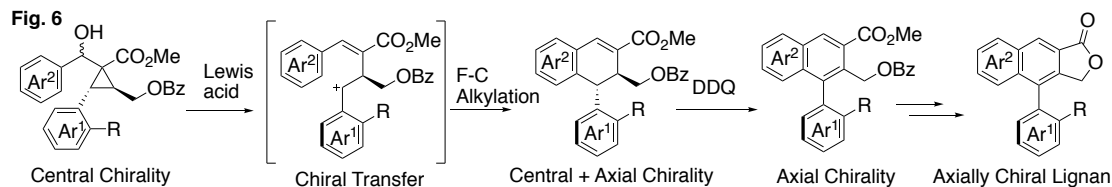
光学活性多置換シクロプロパンへの不斉伝搬ホモマイケル付加および 1,5-付加

申請者らは、D-A シクロプロパンのルイス酸による不斉伝搬オキシホモマイケル付加 (*Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2422.) および銅アート錯体を用いる 1,5-付加反応 (*Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 1225.) を見出しているが、さらに五置換シクロプロパンを用いて不斉四級炭素を複数含む3連続不斉中心の構築法を検討する。これらの反応は立体的に混み合っているにもかかわらず S_N2 機構で進行する。また、エノラート中間体に求電子剤 EX を作用させ、速度論的制御により高立体選択的に三つの四級不斉中心を有する **1** を与える。一方、エノラートのプロトン化によりエノール-ケト互変異性を経ることで熱力学的制御により **2** を与える。さらに、3つの不斉中心を有する光学活性多置換シクロプロパンの不斉伝搬オキシホモマイケル付加反応を鍵反応とする生物活性リグナンラクトン類の網羅的全合成(多様な Ar^1 および Ar^2 の置換様式)も行った。

光学活性多置換 D-A シクロプロパンの環開裂-環化およびホモナザロフ環化

申請者らは、D-A シクロプロパンの分子内環化反応による多置換ジヒドロナフトレンの不斉合成を見出した($R^1 = R^2 = H$ の場合、環開裂-環化: *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 297, ホモナザロフ環化: *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2443.)。これらの反応に四置換以上のシクロプロパンを適用し、不斉四級炭素を含む多置換ジヒドロナフトレンの高立体選択的合成を行った。上記、高トランス選択性を発現するための反応機構の解明も行った。また、上記反応を鍵反応とする生物活性リグナンアミドやジヒドロナフトレンリグナンの全合成も行った。

中心不斉から軸不斉への不斉転写および不斉変換

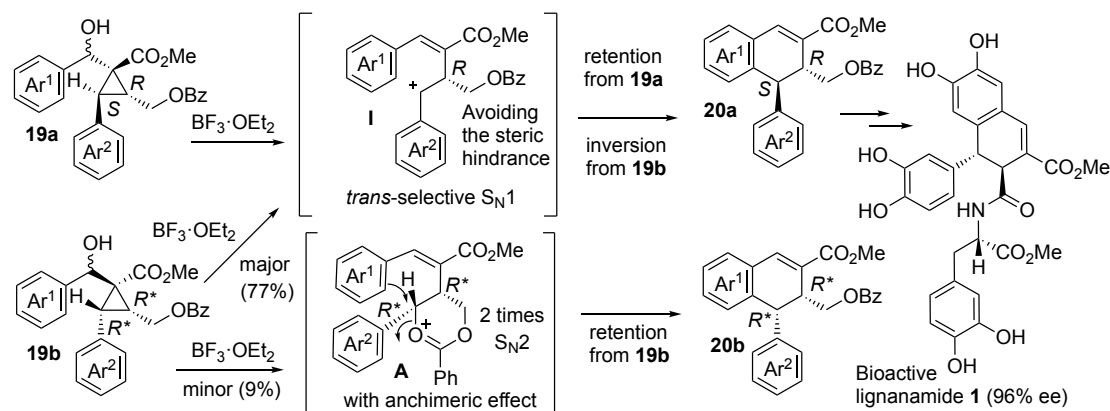


環開裂-環化およびホモナザロフ環化において、アリアル基 Ar^1 のオルト位に置換基 R を導入した基質を合成し、高トランス選択的な不斉転写段階で、R とメチルエステルの β 位置換基 (CH_2OBz)との立体反発を利用して軸不斉の構築も行う。得られたジヒドロナフトレンを DDQ で酸化してナフトレンに変換することで中心不斉から軸不斉への不斉変換を完結させ、軸不斉ナフトレンリグナンの全合成をめざす。

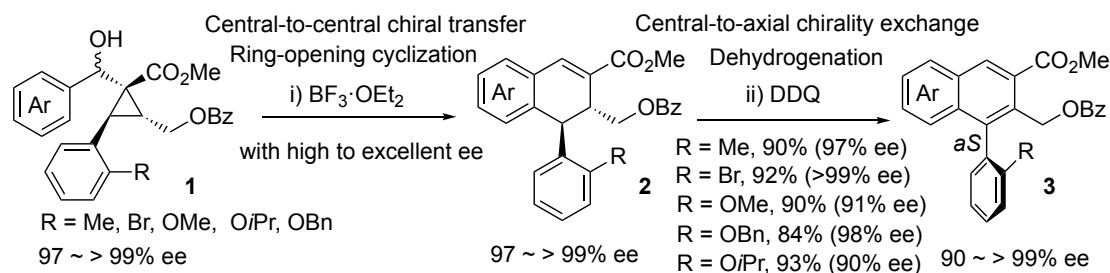
4. 研究成果

四置換および五置換 D-A シクロプロパンの不斉合成法を開発し、合成した D-A シクロプロパンを鍵中間体とする中心から中心への不斉転写および中心から軸への不斉変換を見出した。また、これらの反応は詳細な検討結果とともに反応機構も解明しフルペーパー化した。

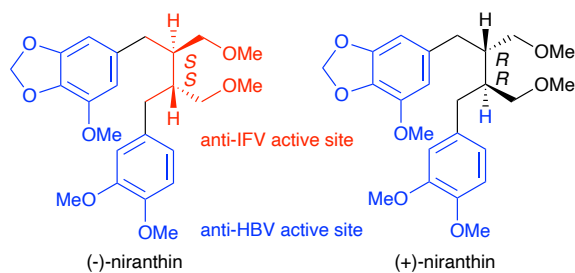
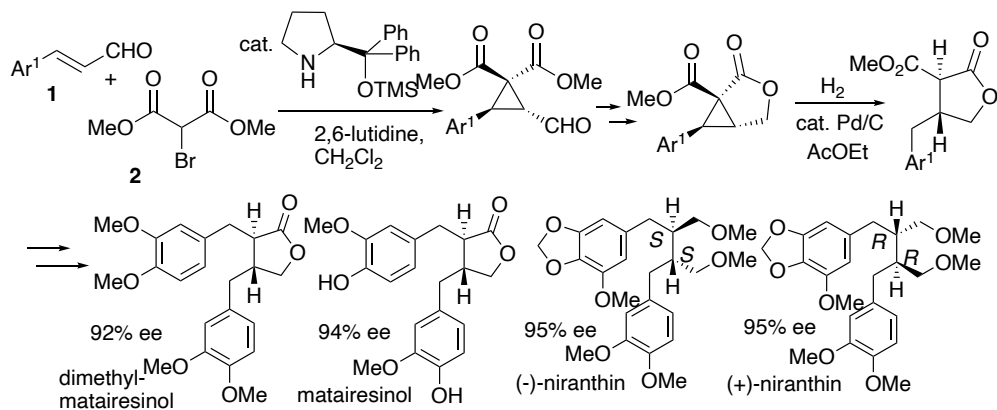
下式に示すように、有機分子触媒による不斉シクロプロパン化および不斉転写を伴う活性化シクロプロパンの開環環化を鍵反応とする生物活性リグナンアミド **1** の最初のエナンチオ選択的全合成を達成した (Y. Nishii *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202200563. Accepted as VIP)。また、合成化学的根拠に基づいて鍵反応として用いた活性化シクロプロパンの開環環化の反応機構はカチオンを経由する S_N1 機構で進行し、立体反発に起因して高立体選択的にトランス体 **20a** を与えることを解明した。隣接基関与がある場合には2回の S_N2 反転を経由してシス体 **20b** を低収率で与えたが、 S_N1 機構経由のトランス体 **20a** が主生成物であることを解明した。



中心から軸への不斉変換法は有用な不斉合成手段の一つである。我々は中心不斉を有する光学活性シクロプロパンから軸不斉のみを有する光学活性アリールナフタレンへの不斉変換が高い不斉伝搬率で進行することを見出した (T. Saito, Y. Shimizu, Y. Araki, Y. Ohgami, Y. Kitazawa, Y. Nishii, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202101213)。この不斉伝搬反応の Scope and limitation を検討した結果を併せて報告する。まず、中心から中心への不斉転写により光学活性シクロプロパンから高 ee のアリールジヒドロナフタレン **2** を与え、続く DDQ による脱水素芳香族化により、軸不斉のみを有するアリールナフタレン **3** を高 ee で与える。2段階目は中心から軸への不斉変換反応であるが、他の方法では難しいとされるオルト位アルコキシ基を有する基質でも高 ee を実現した。まず、オルト位アルコキシ基の場合、詳細な経時変化の観察を行なったところ、110 °C 以上ではアリールナフタレン **3** が徐々にラセミ化してしまうことがわかった。そこで、反応温度を室温 ~ 83°C にすることでアリールナフタレン **3** を与える反応の ee を向上させた。特に、R = OBn の場合には 98% ee まで改善できた。



一方、見出した反応を鍵反応とする生物活性リグナン類の不斉合成も達成した (R. Ota, D. Karasawa, M. Oshima, K. Watashi, N. Shimasaki, Y. Nishii, *RSC Adv.* **2022**, *12*, 4635.)。下式に示すように、有機分子触媒による不斉シクロプロパン化、Pd-C 触媒による接触水素添加条件での活性化シクロプロパンの還元的開環および高立体選択的脱炭酸を鍵反応として、4種の生物活性リグナン [ジメチルマタイレシノール、マタイレシノール、(-)-ニランシンおよび (+)-ニランシン] の不斉全合成を達成した。ニランシンについては、合成した両対掌体を用いた生物活性試験の結果、B 型肝炎ウイルスに対しては両対掌体が同等の抗ウイルス活性を示し、インフルエンザウイルスに対しては (-)-ニランシンのみが高い抗ウイルス活性を示すことを明らかにした。これらの結果をもとに、ニランシンの抗ウイルス活性サイトを予測した。



A speculation for the bioactive site of niranthin against HBV and IFV.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 T. Saito, Y. Shimizu, Y. Araki, Y. Ohgami, Y. Kitazawa, Y. Nishii	4. 巻 2022
2. 論文標題 From Enantioenriched Donor-Acceptor Cyclopropylcarbinols to Axially Chiral Arylnaphthalenes through Aryldihydronaphthalenes: Central-to-Axial Chirality Exchange	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Eur. J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 e202101213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202101213	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 R. Ota, D. Karasawa, M. Oshima, K. Watashi, N. Shimasaki, Y. Nishii	4. 巻 12
2. 論文標題 Asymmetric total synthesis of four bioactive lignans using donor-acceptor cyclopropanes and bioassay of (-)- and (+)-niranthin against hepatitis B and influenza viruses	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 RSC Adv.	6. 最初と最後の頁 4635-4639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2ra00499b	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 西井良典	4. 巻 76
2. 論文標題 ドナー・アクセプター置換シクロプロパンの環開裂を伴う分子内環化と分子間付加: SN1およびSN2機構を利用する高立体選択的合成	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 有機合成化学協会誌	6. 最初と最後の頁 922-937
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaisi.76.922	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 T. Taichi Saito, K. Shibata, R. Takagi, Y. Shimizu, N. Takaki, and Y. Nishii*	4. 巻 2022
2. 論文標題 Asymmetric Total Synthesis of a Bioactive Lignanamide Using a 5-endo-tet-type Cyclization of Activated Cyclopropylcarbinols and Synthetic Support for the Reaction Mechanism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Eur. J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 e202200563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202200563	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計13件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 齊藤泰千・柄澤大地・西井良典
2. 発表標題 D-A シクロプロパンの高立体選択的反応と生理活性リグナンの不斉全合成への応用
3. 学会等名 第 49 回 複素環化学討論会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 ○山田 慧・西井 良典
2. 発表標題 中心不斉から軸不斉への不斉変換とその応用
3. 学会等名 第50回 中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 柄澤 大地・西井 良典
2. 発表標題 ドナー・アクセプター型シクロプロパンを用いるNiranthinの合成
3. 学会等名 第50回 中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 四置換シクロプロパンの不斉合成法の開発
2. 発表標題 ○菅原 拓人・西井 良典
3. 学会等名 第50回 中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 ○齊藤 泰千・山田 慧・西井 良典
2. 発表標題 多置換シクロプロパンの構築と環開裂-環化における不斉転写及び不斉変換
3. 学会等名 第100回日本化学会春季年会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 柄澤 大地・西井 良典
2. 発表標題 ドナー・アクセプターシクロプロパン用いた (+)- および (-)- niranthin の不斉全合成
3. 学会等名 第100回日本化学会春季年会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 齊藤泰千、西井良典
2. 発表標題 ドナーアクセプター置換炭素小員環の開環を伴う立体選択的付加
3. 学会等名 日本化学会第99回春季年会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 高木直也、西井良典
2. 発表標題 多ベンジル保護された有機化合物の溶解度を改善する置換ベンジル保護基と生物活性物質の全合成への応用
3. 学会等名 日本化学会第99回春季年会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 山田慧、西井良典
2. 発表標題 D-A シクロプロパンを用いる中心不斉から軸不斉への段階的不斉 転写
3. 学会等名 日本化学会第99回春季年会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 菅原拓人、西井良典
2. 発表標題 D-A シクロプロパンを用いるジベンジルリグナンラクトンおよびフラノリグナン類の不斉全合成
3. 学会等名 日本化学会第99回春季年会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 荒木 優介、齋藤 泰千、柴田 和輝、高木 諒平、清水 裕花、高木 直也、西井 良典
2. 発表標題 活性化シクロプロパンの開環-環化反応の機構解明と生物活性リグナンアミドの不斉合成への応用
3. 学会等名 日本化学会第103回春季年会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 齋藤 泰千、清水 祐花、荒木 優介、西井 良典
2. 発表標題 光学活性シクロプロパン用いる中心不斉ジヒドロナフタレンの構築と軸不斉アリアルナフタレンへの不斉変換
3. 学会等名 日本化学会第103回春季年会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 太田 凌太郎、大嶋 美月、渡士 幸一、嶋崎 典子、西井 良典
2. 発表標題 活性化シクロプロパンを用いる生物活性リグナン類の不斉全合成と抗ウイルス活性
3. 学会等名 日本化学会第103回春季年会
4. 発表年 2022年～2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------