

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K05123

研究課題名(和文) -ケトエステルの触媒的不斉付加反応の開発に基づくアミノ糖類の合成法の革新

研究課題名(英文) Development of Methods for Synthesis of Aminosugars by Catalytic Asymmetric Addition Reactions of alpha-Ketoesters

研究代表者

坂倉 彰 (Sakakura, Akira)

岡山大学・自然科学研究科・教授

研究者番号：80334043

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)：抗生物質などとして有用なアミノ糖類は、アミノ基やヒドロキシ基が連続して結合した鎖状の炭素骨格をもつ。その構造は複雑で多様性に富むため、これらの化合物を立体選択的に合成するのは難しい。本研究では、独自に開発した不斉触媒を利用することにより、アミノ糖類の立体選択的な合成法の開発に取り組んだ。その結果、いくつかの不斉炭素-炭素結合形成反応を開発することに成功した。また、複数のアミノ基、ヒドロキシ基が連続した構造を持つマンザシジンBの形式全合成にも成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アミノ糖類は、最も汎用される抗生物質の一つである。その活性は、立体化学を含む構造に大きく依存する。副作用の少ない新規アミノ糖抗生物質を開発するためには、アミノ糖類の様々な誘導体を自在に化学合成できるようにならなければならない。本研究は、様々なアミノ糖類を立体選択的に化学合成するための方法を提案するものである。本研究で開発した方法を用いれば、アミノ糖類のいくつかを立体選択的に化学合成できるため、副作用の少ない新しいアミノ糖抗生物質の開発が可能となる。

研究成果の概要(英文)：Amino sugars, which are useful antibiotics, have carbon skeleton bearing several hydroxy and amino groups. Since the structures of amino sugars are highly complex, the stereoselective synthesis of amino sugars is quite difficult. In this study, we have developed the methods of stereoselective synthesis of amino sugars by using asymmetric catalyst. As results, we succeeded to develop several enantioselective carbon-carbon bond forming reaction. In addition, we achieved formal total synthesis of manzacidin B, which have carbon skeleton bearing continuous amino and hydroxy groups.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉合成 不斉触媒 炭素-炭素結合形成反応 アミノ糖 ルイス酸 プレンステッド酸

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ストレプトマイシンやカナマイシンに代表されるアミノグリコシド系抗生物質は、グラム陽性菌やグラム陰性菌、結核菌などに対して有効な優れた抗菌剤である。副作用や耐性菌の問題から、新規アミノグリコシド系抗生物質の開発が強く望まれている。アミノグリコシド系抗生物質やアミノ糖類は、アミノ基やヒドロキシ基が連続して結合した鎖状の炭素骨格をもつ。その構造は複雑で多様性に富むため、これらの化合物を立体選択的に合成するのは難しく、化学量論量の反応剤や基質に結合した不斉補助基を利用する方法が一般的に用いられている。合成の効率という観点から考えると、不斉触媒を利用して立体化学を制御しながら合成するのが理想的だが、真に効率的と言える合成法は未だ開発されていない。

### 2. 研究の目的

研究代表者は、炭素-炭素結合形成反応を立体選択的に促進する不斉触媒の開発を行ってきた。例えば、スルホンアミド基が結合したキラルな銅(II)触媒(総説: Chem. Soc. Rev. 2011, 40, 163.)や一級アミノ基をもつキラルな有機分子触媒(総説: Bull. Chem. Soc. Jpn 2010, 83, 313.)が、 $\alpha$ -不飽和カルボニル化合物の協奏的環化付加反応を促進することを報告した。ここで、これらの反応の作用機構を詳細に考察したところ、これらの触媒が、1,2-ジカルボニル構造を持つ $\beta$ -ケトエステルを活性化し、その付加反応を立体選択的に促進できるのではないかという示唆を得た。そこで本研究では、 $\beta$ -ケトエステルの立体選択的な付加反応を鍵工程とすることにより、アミノ基とヒドロキシ基が結合した連続不斉炭素構造を合成する新しい方法を立案し、その開発を行うことにした。

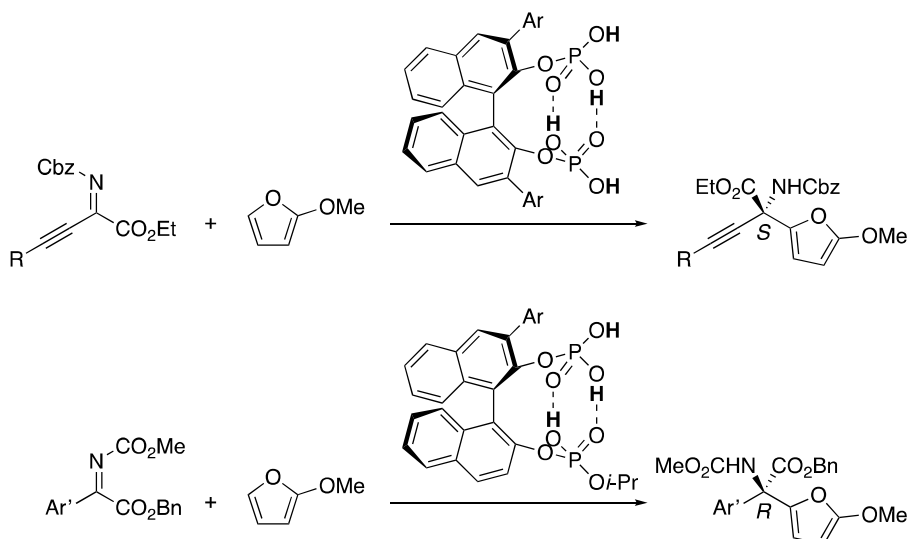
### 3. 研究の方法

研究代表者は、酸性官能基と塩基性官能基が協働的に作用することにより有機合成反応を効率よく促進する触媒の開発に取り組んできた。開発した触媒は、協奏的環化反応や脱水縮合反応において、特異な化学選択性や立体選択性を発現する。そこで、これらの触媒を活用して $\beta$ -ケトエステルを基質とする立体選択的な付加反応を促進することにより、アミノグリコシド系抗生物質やアミノ糖類の基本構造である、アミノ基やヒドロキシ基が結合した三連続不斉炭素構造を構築する。

### 4. 研究成果

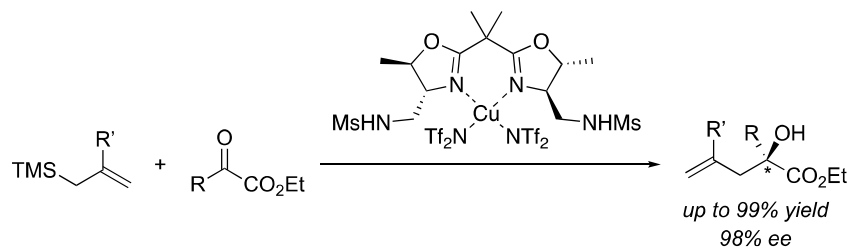
#### (1) キラルなビスリン酸触媒による不斉アザFriedel-Crafts反応の開発

$\alpha$ -ケチミノエステルに対して炭素求核剤を付加させることにより、四級アミノ酸を合成することができる。本研究では、 $\alpha$ -ケチミノエステルを基質とし、フラン誘導体のアザFriedel-Crafts反応をエナンチオ選択的に促進することに成功した。本反応の円滑な促進には、独自に開発したキラルなビスリン酸触媒が有効である。基質の構造に応じて、C2対称な触媒が有効な場合とC1対称な触媒が有効な場合があることも合わせて見出した。



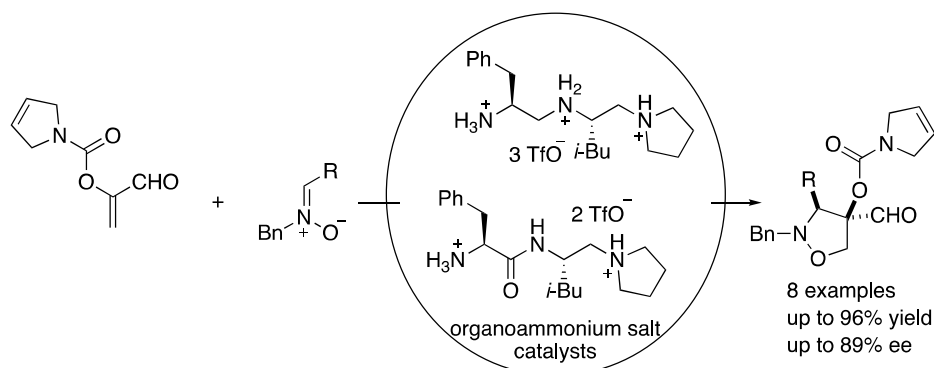
#### (2) キラルなルイス酸触媒による $\beta$ -ケトエステルの不斉細見-櫻井反応の開発

独自に開発したキラルな銅(II)錯体を触媒として用いることにより、 $\beta$ -ケトエステルの不斉細見-櫻井反応が円滑に進行し、四級 $\beta$ -ヒドロキシエステルが高エナンチオ選択的に得られることを見出した。本反応は、ケトンを経験とする不斉細見-櫻井反応の初の成功例である。



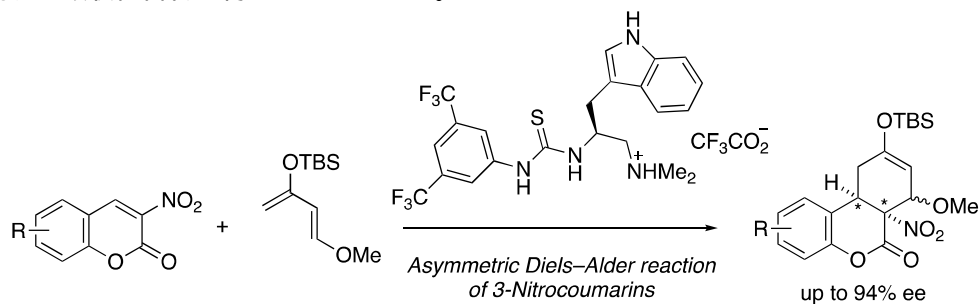
(3) キラルなアンモニウム塩触媒による  $\alpha$ -アシロキシアクロレインとニトロンの不斉 1,3-双極子環化付加反応の開発

独自に開発したキラルな有機トリアンモニウム塩触媒あるいはジアンモニウム塩触媒を用いることにより、 $\alpha$ -アシロキシアクロレインとニトロンとの不斉 1,3-双極子環化付加反応が円滑に進行することを見出した。本反応の生成物における N-O 結合を還元的に切断すると、アミノ基とヒドロキシ基が連続する鎖状化合物を得ることができる。



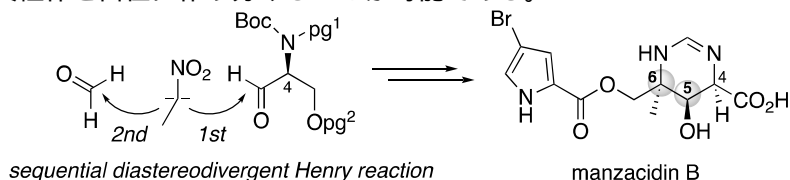
(4) キラルなアンモニウム塩触媒による 3-ニトロクマリンと Danishefsky ジエンとの不斉 Diels-Alder 反応の開発

独自に開発した C1 対称性の有機アンモニウムチオウレア触媒を用いると、3-ニトロクマリンと Danishefsky ジエンとの不斉 Diels-Alder 反応が円滑に進行することを見出した。また、同触媒は、ラセミ体の Diels-Alder 付加体のエステル-アミド交換反応による速度論的光学分割にも有効であることが明らかとなった。生成物のニトロ基を還元すると、アミノ基とヒドロキシ基が連続する環状化合物を得ることができる。



(5) マンザシジン B の形式全合成

基質の立体化学を利用したジアステレオ選択的 Henry 反応を鍵として、マンザシジン B の形式全合成を達成した。鍵となる 2 回の Henry 反応において、反応条件や保護基の構造を変えることにより、ジアステレオ選択性を制御することに成功した。本合成法によれば、マンザシジンのすべての立体異性体を自在に作り分けることが可能である。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Araki Yuya, Miyoshi Natsumi, Morimoto Kazuki, Kudoh Takayuki, Mizoguchi Haruki, Sakakura Akira	4. 巻 85
2. 論文標題 Formal Total Synthesis of Manzacidin B via Sequential Diastereodivergent Henry Reaction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 798 ~ 805
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b02811	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 Niwa Yutaro, Miyake Mayu, Hayakawa Ichiro, Sakakura Akira	4. 巻 55
2. 論文標題 Catalytic enantioselective Hosomi-Sakurai reaction of $\alpha$ -ketoesters promoted by chiral copper(II) complexes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 3923 ~ 3926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9CC01159E	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 Kidou Chihiro, Mizoguchi Haruki, Nehira Tatsuo, Sakakura Akira	4. 巻 30
2. 論文標題 Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Nitrones with $\alpha$ -(Acyloxy)acroleins Catalyzed by Dipeptide-Derived Chiral Tri- or Diammonium Salts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1835 ~ 1839
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0039-1690133	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 Hatano Manabu, Okamoto Haruka, Kawakami Taro, Toh Kohei, Nakatsuji Hidefumi, Sakakura Akira, Ishihara Kazuaki	4. 巻 9
2. 論文標題 Enantioselective aza-Friedel-Crafts reaction of furan with $\alpha$ -ketimino esters induced by a conjugated double hydrogen bond network of chiral bis(phosphoric acid) catalysts	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 6361 ~ 6367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8SC02290A	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 Sakakura Akira, Hatano Manabu, Ishihara Kazuaki, Okamoto Haruka, Toh Kohei, Mochizuki Takuya, Nakatsuji Hidefumi	4. 巻 50
2. 論文標題 Chiral Pyrophosphoric Acid Catalysts for the para-Selective and Enantioselective Aza-Friedel-Crafts Reaction of Phenols	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 4577 ~ 4590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0037-1610250	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 Sakakura Akira, Fujii Yudai, Nakao Ryota, Sugihara Saki, Fujita Keita, Araki Yuya, Kudoh Takayuki, Hayakawa Ichiro, Mizoguchi Haruki	4. 巻 31
2. 論文標題 Enantioselective Diels-Alder Reaction of 3-Nitrocoumarins Promoted by Chiral Organoammonium Salt Catalysts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 2013 ~ 2017
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0040-1707302	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 Sakakura Akira, Nakao Ryota, Fujii Yudai, Hayakawa Ichiro, Mizoguchi Haruki	4. 巻 31
2. 論文標題 Kinetic Resolution of $\alpha$ -Nitrolactones by Catalytic Asymmetric Hydrolysis or Ester-Amide Exchange Reaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 2018 ~ 2022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0040-1707303	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4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 荒木雄也, 三好夏美, 森本一樹, 溝口玄樹, 坂倉彰
2. 発表標題 ジアステレオ選択的Henry反応を鍵とするマンザシジンBの形式全合成
3. 学会等名 第61回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 花田将人, 荒木雄也, 溝口玄樹, 坂倉彰
2. 発表標題 キラルルイス酸触媒を用いた , -二置換- -ヒドロキシ- -アミノ酸構造の立体選択的構築法の開発
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三宅麻由, 重森圭介, 早川一郎, 坂倉彰
2. 発表標題 キラル銅(II)触媒を用いた -ケトエステルの直截的な不斉Mannich反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤田啓太, 杉原早紀, 荒木雄也, 早川一郎, 溝口玄樹, 坂倉 彰
2. 発表標題 キラル有機アンモニウム塩触媒を用いた3-ニトロクマリンのエナンチオ選択的Diels-Alder反応
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021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
---------	---------