

令和 4 年 6 月 18 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05459

研究課題名(和文)水酸基活性化に基づくグリセリン類の不斉分子変換

研究課題名(英文) Asymmetric Molecular Transformation of Glycerines Based on Activation of Hydroxyl Groups

研究代表者

尾野村 治 (ONOMURA, OSAMU)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・教授

研究者番号：60304961

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：我々はこれまでにジオールの水酸基をルイス酸により活性化すれば一方の水酸基のみを容易に後続反応できること、ここにキラルルイス酸を用いれば光学活性化化合物が得られることを報告している。本研究課題に於いては、この手法をトリオールである2位置換グリセリンに適用し、不斉酸化により、様々な置換基を有する光学活性グリセリン酸に不斉酸化できることを見出した。特に不斉酸化に有効な配位子の構造最適化に成功し、いずれの反応も高収率、高エナンチオ選択的に進行するよう反応条件を改善できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、グリセリンから医薬品や液晶の重要な原料となる光学活性グリシジルスルホネートへの変換法、グリセリン酸への酸化法、グリセロリン酸を始めとするレシチンやセラミド機能物質への変換法を見出すことができた。本成果は、バイオディーゼルの普及に伴い派生したグリセリンの余剰問題の解決法となり得る。グリセリンや2位置換グリセリンをごく少量の触媒を用いて不斉変換できれば価値が高いが、その3つの水酸基を不斉識別して反応させることは大変難しかったが、本研究により高効率に達成できた。

研究成果の概要(英文)：Lewis acids coordinate with diols to activate one hydroxyl group of diols, and then easily afford the successive reaction. Using chiral Lewis acids afforded the corresponded chiral compounds.

After the optimization of ligand-structures was accomplished, the oxidation under the improved reaction condition proceeded to afford various 2-substituted glyceric esters in high yields and enantioselectivities.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉酸化 グリセリン 水酸基活性化 グリセリン酸

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、バイオディーゼルの急速な普及に伴いグリセリンの余剰問題が深刻化し、その利用法の開発が求められている。一方、グリセリンと同じ炭素数3の基本骨格を持つ光学活性グリシジルアルコール及びその誘導体は医薬品のキラル合成素子として汎用されている。従って、グリセリンをこのキラル合成素子に変換できれば極めて価値が高いが、その3つの水酸基を区別して反応させることは大変難しく、そのような反応はこれまで知られていなかった。また、生物活性化化合物合成の観点から重要な2位置換グリセリンの不斉対象化も同様であった。

2. 研究の目的

グリセリンの3つの水酸基を区別して反応させることは大変難しい。そのため、そのような反応はこれまで知られていなかった。我々はこれまでにジオールの水酸基をルイス酸により活性化すれば容易に後続反応が起こること、キラルルイス酸を用いれば光学活性化化合物が得られることを報告している。最近、この手法をグリセリンに応用し、不斉モノスルホニル化によりキラル合成素子に変換できることを見出した。本研究課題では、触媒効率の抜本的改善と併せて他の有用物質への変換法の開発も目指す。

3. 研究の方法

研究代表者らはこれまでにジオール類をキラル銅触媒とキレート環形成させればその水酸基が活性化されるという概念を提唱し、ジオール類の一方の水酸基のみを不斉に官能基変換できる反応の開発を行ってきた (Fig.1)。本課題では、プロキラルトリオールの方の水酸基のみを不斉酸化することによる多様な4級キラル分子素子への変換法を開発する。下式にはスルホンエステル化を例に示したが、その他アシル化、酸化等の多様な反応への適用を図る。

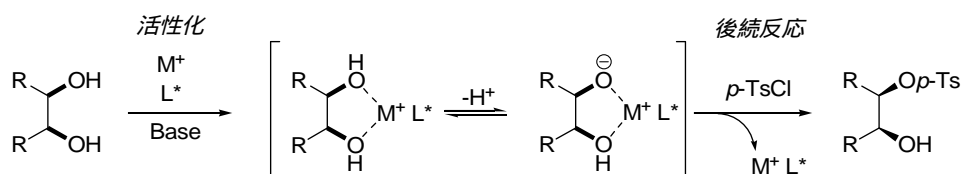


Fig.1 キラルルイス酸触媒による水酸基活性化

4. 研究成果

(1) グリセリンの不斉非対称化と(S)-sphingolipid E合成

PhBOXと銅塩からなるキラル銅触媒を用いスルホン酸エステルと反応することにより、グリセリンを不斉非対称化し、高効率にC3キラル素子に変換することに成功した。本手法は簡便な操作、穏和な条件下、グラムスケールでも実施可能な反応であり、(S)-sphingolipid E合成に応用した (Fig.2)。

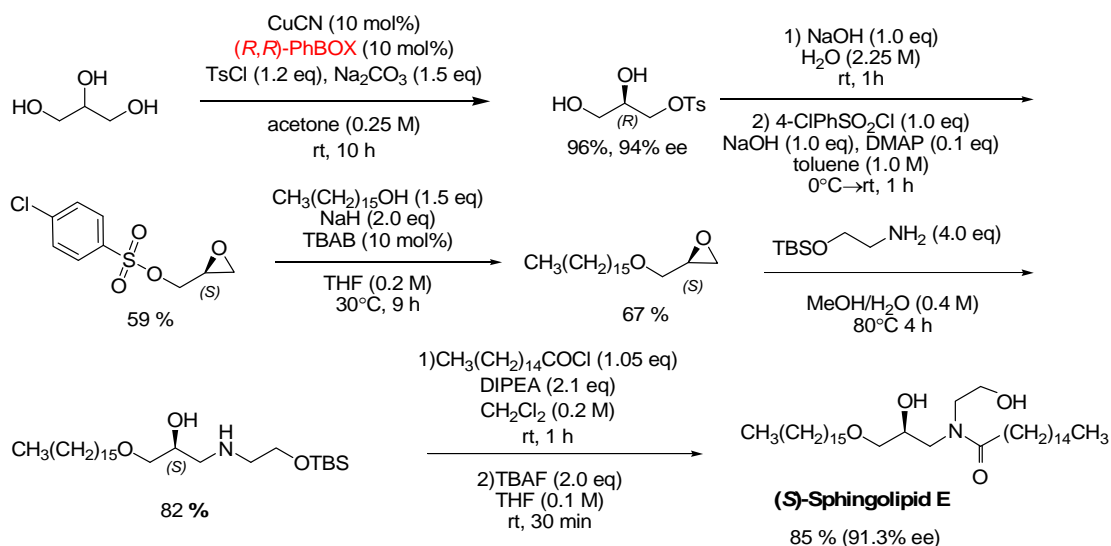


Fig.2 グリセリンの不斉非対称化と(S)-sphingolipid E合成

(2) 不斉非対称化によるエナンチオ選択的ホスフィン化法

グリセリンを不斉にホスホニル化やホスフィン化できれば、生物活性化合物合成に有用である。当初、PhBox、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ をキラル銅触媒として用いるスルホニル化による不斉非対称化法を適用したが、そのエナンチオ選択性は中程度であった。そこで、配位子構造の最適化を行い、 L^* を用いれば、高効率に不斉非対称化できることを見出した。この反応は、アルキル基、アリール基、アリール置換アルキル基など多様に置換された光学活性グリセリンホスフィンート合成に適用可能であった (Fig.3)。

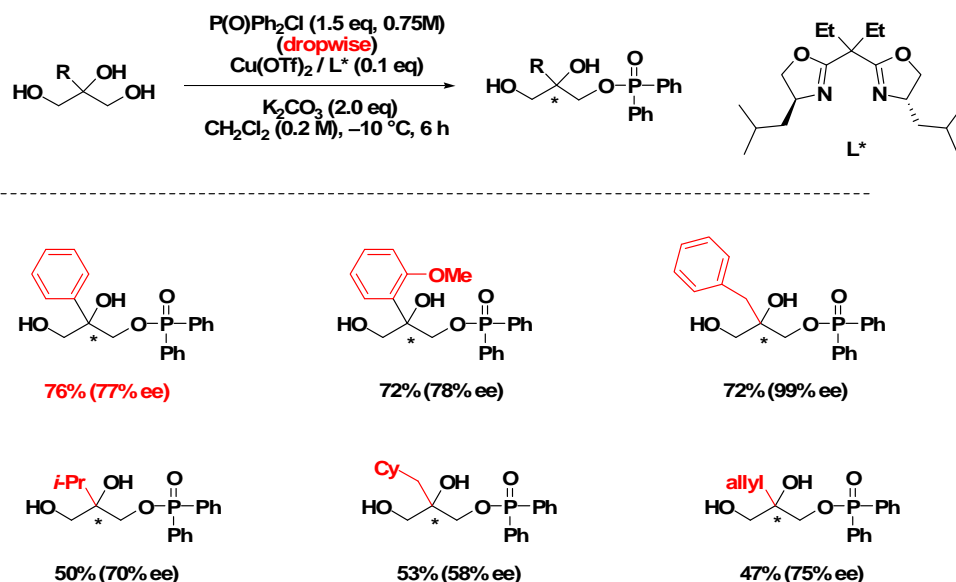


Fig.3 グリセリン類の不斉ホスフィン化

(3) グリセリン誘導体の不斉酸化

グリセリンを不斉に酸化する反応を開発できれば、有用なグリセリン酸誘導体反応となる。 PhBox と銅塩からなるキラル銅触媒と臭素カチオン源を酸化剤とすることにより、様々な置換基を有する 2-置換グリセリンを不斉非対称化し、高効率に 2-置換グリセリンへの変換を試みた。当初、 PhBox 、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ をキラル銅触媒として用いる酸化による不斉非対称化法を適用したが、そのエナンチオ選択性は中程度であった。そこで、配位子構造の最適化を行い、 L ($\text{R}=4\text{-Ph}$) を用いれば、高効率に不斉非対称化できることを見出した (Fig.4)。本手法は簡便な操作、穏和な条件下、グラムスケールでも実施可能な反応であり、2 位置置換基はフェニル基以外にも、多様なアルキル基、アリール基、アリール置換アルキル基など多様に置換された光学活性グリセリン酸合成に適用可能な反応であった。

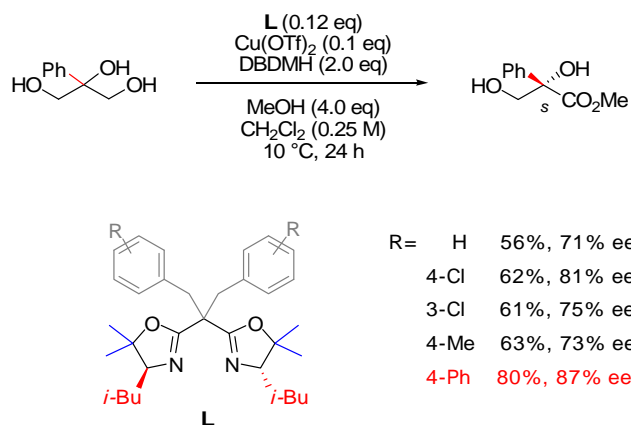


Fig.4 グリセリン類の酸化的不斉非対称化

開発した新規反応を上記したが、これにより入手容易なグリセリン類から多様な有用物質が簡便に合成可能となった。また、この水酸基活性化の概念の可能性を示すこともできた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15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 Kuriyama Masami, Hanazawa Natsumi, Abe Yusuke, Katagiri Kotone, Ono Shimpei, Yamamoto Kosuke, Onomura Osamu	4. 巻 11
2. 論文標題 N- and O-arylation of pyridin-2-ones with diaryliodonium salts: base-dependent orthogonal selectivity under metal-free conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 8295 ~ 8300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0sc02516j	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 Yamamoto Kosuke, Kuriyama Masami, Onomura Osamu	4. 巻 28
2. 論文標題 Asymmetric electrosynthesis: Recent advances in catalytic transformations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Opinion in Electrochemistry	6. 最初と最後の頁 100714 ~ 100714
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.coelec.2021.100714	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 Yamamoto Kosuke, Kuriyama Masami, Onomura Osamu	4. 巻 21
2. 論文標題 Shono type Oxidation for Functionalization of N Heterocycles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Chemical Record	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tcr.202100031	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 Kuriyama Msami, Mochizuki Yuki, Miyagi, Tsubasa, Yamamoto Kosuke, Demizu Yosuke, Onomura Osamu	4. 巻 103
2. 論文標題 Transition Metal-Free O-Arylation of Quinoxalin-2-ones with Diaryliodonium Salts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-20-S(K)26	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 Yamamoto Kosuke, Kuriyama Masami, Onomura Osamu	4. 巻 53
2. 論文標題 Anodic Oxidation for the Stereoselective Synthesis of Heterocycles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Accounts of Chemical Research	6. 最初と最後の頁 105 ~ 120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.accounts.9b00513	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 Yamamoto Kosuke, Tsuda Yutaro, Kuriyama Masami, Demizu Yosuke, Onomura Osamu	4. 巻 15
2. 論文標題 Copper Catalyzed Enantioselective Synthesis of Oxazolines from Aminotriols via Asymmetric Desymmetrization	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 840 ~ 846
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.201901742	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 Onomura Osamu, Yamamoto Kosuke, Toguchi Hiroyuki, Harada Toshihiro, Kuriyama Masami	4. 巻 101
2. 論文標題 Oxidative C-C Bond Cleavage of N-Protected Cyclic Amines by HNO ₃ -TFA System	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 486 ~ 495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-19-S(F)31	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 Kuriyama Masami, Yano Gamba, Kiba Hirotooshi, Morimoto Tetsuro, Yamamoto Kosuke, Demizu Yosuke, Onomura Osamu	4. 巻 23
2. 論文標題 Palladium-Catalyzed Synthesis of Deuterated Alkenes through Deuterodechlorination of Alkenyl Chlorides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Process Research & Development	6. 最初と最後の頁 1552 ~ 1557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.oprd.9b00193	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 Yamamoto Kosuke, Kikuchi Naoto, Hamamizu Tohru, Yoshimatsu Hirofumi, Kuriyama Masami, Demizu Yosuke, Onomura Osamu	4. 巻 6
2. 論文標題 Facile Synthesis of exo Methylene Ketones from , Disubstituted Allyl Alcohols by Electrochemical Oxidative Migration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ChemElectroChem	6. 最初と最後の頁 4169 ~ 4172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/celec.201900172	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 Yamamoto Kosuke, Ishimaru Keiko, Mizuta Satoshi, Minato Daishirou, Kuriyama Masami, Onomura Osamu	4. 巻 30
2. 論文標題 Diastereodivergent Synthesis of Bromoiminolactones: Electrochemical and Chemical Bromoiminolactonization of -Allylmalonamides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1204 ~ 1208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0037-1611791	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 Yamamoto Kosuke, Ishimaru Shota, Oyama Tatsuya, Tanigawa Satoko, Kuriyama Masami, Onomura Osamu	4. 巻 23
2. 論文標題 Enantioselective Synthesis of -Substituted Serine Derivatives via Cu-Catalyzed Oxidative Desymmetrization of 2-Amino-1,3-diols	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Process Research & Development	6. 最初と最後の頁 660 ~ 666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.oprd.8b00407	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 Yamamoto Kosuke, Suganomata Yu, Inoue Takumi, Kuriyama Masami, Demizu Yosuke, Onomura Osamu	4. 巻 87
2. 論文標題 Copper-Catalyzed Asymmetric Oxidative Desymmetrization of 2-Substituted 1,2,3-Triols	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 6479 ~ 6491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.2c00398	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 Yamamoto Kosuke, Toguchi Hiroyuki, Kuriyama Masami, Watanabe Shin, Iwasaki Fumiaki, Onomura Osamu	4. 巻 86
2. 論文標題 Electrophotochemical Ring-Opening Bromination of tert-Cycloalkanols	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 16177 ~ 16186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c01264	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 Kuriyama Masami, Onomura Osamu, Matsuo Kasumi, Yamamoto Kosuke, Demizu Yosuke, Nishida Koyo	4. 巻 53
2. 論文標題 Nickel-Catalyzed Hydrodeoxygenation of Aryl Sulfamates with Alcohols as Mild Reducing Agents	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 4449 ~ 4460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1548-8362	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 Matsumoto Yohei, Yamamoto Kosuke, Kuriyama Masami, Nishida Koyo, Onomura Osamu	4. 巻 51
2. 論文標題 Regioselective Addition of Quinoline Derivatives to Carbonyl Compounds via Palladium-Catalyzed Umpolung with Diethylzinc	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 1795 ~ 1802
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0037-1610682	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12件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Osamu Onomura
2. 発表標題 Anodic Oxidation for the Stereoselective Synthesis of heterocycles
3. 学会等名 ISOR-14 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Genki Maeda, Yusuke Kodama, Masami Kuriyama, Kosuke Yamamoto, Osamu Onomura
2. 発表標題 Nickel-catalyzed cross-coupling of bromodifluoromethylphosphonic acid diethyl ester and aryl boroxines
3. 学会等名 ISOR-14 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上拓海、菅野又裕、山本耕介、栗山正巳、尾野村治
2. 発表標題 銅触媒を用いたグリセリン類の不斉酸化反応
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上原杏梨、山本耕介、坂田英武、栗山正巳、尾野村治
2. 発表標題 不斉四級炭素を有する光学活性アジリジンを活用したキラルビルディングブロックの合成
3. 学会等名 日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上原杏梨、山本耕介、坂田英武、栗山正巳、尾野村治
2. 発表標題 不斉四級炭素を有する光学活性アジリジンを用いたキラル合成素子の創製
3. 学会等名 反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾野村治、菊池直登、石丸景子、山本耕介、栗山正巳
2. 発表標題 アンモニウム塩によるハロイミノラクトン化のジアステレオ選択性制御
3. 学会等名 電気化学会秋季大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yohei Matsumoto, Kosuke Yamamoto, Masami Kuriyama, Osamu Onomura
2. 発表標題 Regioselective Addition of Quinoline Derivatives to Carbonyl Compounds via Pd-catalyzed Umplung with Diethyl Zinc
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yusuke Abe, Natsumi Hanazawa, Shinpei Ono, Masami Kuriyama, Kosuke Yamamoto, Osamu Onomura
2. 発表標題 Orthogonal selectivity controlled by organic bases in arylation for 2-pyridones with diaryliodonium salts
3. 学会等名 The 4th International Symposium on Process Chemistry [ISPC 2019] (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tatsuya Sugiyama, Kosuke Yamamoto, Masami Kuriyama, Osamu Onomura
2. 発表標題 Nucleophilic C2-arylation of quinolines using diaryliodonium salts
3. 学会等名 The 4th International Symposium on Process Chemistry [ISPC 2019] (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上拓海, 菅野又裕, 山本耕介, 栗山正巳, 尾野村治
2. 発表標題 キラルビスオキサゾリン配位子を用いた トリオール類の銅触媒的不斉酸化
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Osamu Onomura
2. 発表標題 Copper ion-catalyzed asymmetric desymmetrization of prochiral 1,3-diols
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井上拓海, 菅野又裕, 山本耕介, 栗山正巳, 尾野村治
2. 発表標題 キラル銅触媒を用いたトリオール類の酸化的不斉非対称化
3. 学会等名 第58回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 淵上寿雄, 跡部真人, 稲木信介監修, 山本耕介, 栗山正巳, 尾野村治 (分担執筆)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 340
3. 書名 有機電解合成の新潮流	

1. 著者名 Ackermann, L., Ed., K. Yamamoto, M. Kuriyama, O. Onomura (分担執筆)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Thieme: Stuttgart	5. 総ページ数 -
3. 書名 Science of Synthesis: Electrochemistry in Organic Synthesis	

〔出願〕 計4件

産業財産権の名称 クロロメチル安息香酸エステル誘導体の製造方法	発明者 尾野村治、栗山正 巳、山本耕介、松浦 圭、林達、菊池直登	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-203162	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 ハロカルボニル化合物の製造方法	発明者 尾野村治、栗山正 巳、山本耕介、戸口 裕之、渡辺伸、岩崎	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-040833	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 カルボニル化合物の製造方法	発明者 尾野村治、栗山正 巳、山本耕介、菊池 直登、上原杏梨、楠	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-109306	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 塩素化ケトン化合物の製造方法	発明者 尾野村治、栗山正 巳、山本耕介、菊池 直登、森脇正之、角	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-110229	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

長崎大学薬学部医薬品合成化学分野 http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/synchem/index-j.html

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
---------	---------