

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 4 月 13 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05491

研究課題名(和文) 二官能性有機触媒による官能基集積型四置換不斉炭素の構築

研究課題名(英文) Asymmetric Construction of Tetrasubstituted Chiral Carbons Integrating Functional Groups

研究代表者

浅野 圭佑 (Asano, Keisuke)

北海道大学・触媒科学研究所・准教授

研究者番号：90711771

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)：本研究では、研究代表者がこれまでに確立してきた有機触媒による穏和な活性化法を利用する反応技術を基盤に、中性に近い多点認識型不斉反応場を設計することで、酵素触媒に頼らず高い一般性で官能基集積型四置換炭素を不斉構築する反応を実現した。水素結合により基質を多点で活性化する二官能性有機触媒やキラルLewis塩基触媒がケイ素に配位してつくる不斉反応場を利用して、基質の多点認識により高いエナンチオ選択性を実現しながら目的の生成物を高収率で得るための高効率触媒系を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医薬品などの機能性分子を効率よく合成する触媒反応は、その安価・安定供給や新物質創成につながる基盤技術になり、人々の生活を豊かにする。官能基を豊富に持つ四置換不斉炭素を含む化合物は高い確率で生物活性を与えるが、合成することが難しいターゲットだった。本研究では有機触媒の特徴を駆使していくつかの高効率不斉反応を開発し、上記のような分子の合成を実現する方法論を確立した。本成果により候補分子の供給が促され、医薬品探索などを加速することが期待できる。

研究成果の概要(英文)：In this study, based on the methodologies we have established using mild activation with organocatalysts, we designed asymmetric reaction sites, which are nearly neutral and recognize substrates at multiple points, for the construction of tetrasubstituted chiral carbons integrating functional groups. These methods do not rely on enzymatic reactions, and thus they overcame the limitations imposed by substrate specificity in conventional enzymatic methods. Bifunctional organocatalysts forming hydrogen bonds and chiral Lewis base catalysts coordinating to silyl reagents provided efficient catalytic systems, which allowed for multipoint recognition of substrates, thereby achieving high enantioselectivities while keeping high product yields.

研究分野：有機反応化学

キーワード：官能基集積型四置換炭素 有機触媒 多点認識型不斉反応場 エナンチオ選択性 官能基選択性

1. 研究開始当初の背景

医薬品探索において、不斉炭素を含む sp^3 炭素の比率が高い化合物が、高確率で有望な生物活性を示すことが知られている。したがって、効率よくキラル sp^3 炭素を構築する触媒的不斉反応は、医農薬品や機能性材料の開発・製造を加速させる重要な技術である。特に、多数の官能基(機能)を集積させることができる四置換不斉炭素を構築しながら複雑な有機骨格を短工程でつくり上げる有機合成手法は重要だが、それらの官能基を導入しながら、あるいは損なうことなく、高いエナンチオ選択性を実現することは難しい。酵素触媒が有効な場合はあるが、その基質特異性が原因になり適用できる基質は極めて少なかった。

2. 研究の目的

上記の背景を踏まえ本研究では、複素環形成反応(課題 A)、あるいは官能基を豊富に持つ基質からの官能基およびエナンチオ選択的の反応(課題 B)により、官能基集積型四置換炭素を不斉構築する手法に焦点を当て、酵素触媒に頼らず高い一般性で生物活性物質を高効率に供給する有機合成手法の確立を目指した。これらの反応は強酸や強塩基が系内に生成する条件では、選択性の低下(課題 A)や豊富に存在する官能基が関わる副反応(課題 B)などが問題になる。そこで本研究では、研究代表者がこれまでに確立してきた有機触媒による穏和な活性化法を利用する反応技術を基盤に^{1,2}、中性に近い多点認識型不斉反応場を設計することで、酵素触媒に頼らず高い一般性で官能基集積型四置換炭素を不斉構築する反応の実現を目指した。

3. 研究の方法

穏和な水素結合により基質を多点で活性化する二官能性有機触媒やキラル Lewis 塩基触媒がケイ素に配位してつくる不斉反応場を利用して、基質の多点認識により高いエナンチオ選択性を実現しながら目的の生成物を高収率で得るための高効率触媒系を開発した。

4. 研究成果

【課題 A】二官能性有機触媒による複素環形成を経由する四置換不斉炭素の構築

ケトンから可逆的に発生させたシアノヒドリンの動的速度論的分割により、四置換不斉炭素を構築しながら環形成する反応により、縮環骨格橋頭位の連続四置換不斉炭素を含む複数の不斉炭素を一挙に構築しながら、生物活性化合物にしばしば含まれるオキサデカリン誘導体を高立体選択的に合成する手法を開発した³。また、*gem*-ジオールの非対称化を経由する環化によりテトラヒドロピラン環にヘミケタール炭素を不斉構築する反応も開発した⁴。この手法を利用して、シランジオールの非対称化による不斉ケイ素中心の構築も達成した。さらに、ケトンから系内で生成するエノールが求核剤になる不斉分子内オキシマイケル付加反応も開発した⁵。この生成物は糖類縁体の不斉合成中間体になり、変換により四置換不斉炭素を構築できた。

【課題 B】多点認識型触媒による多官能性ケトンの官能基・エナンチオ選択的シアノ化反応

キラル Lewis 塩基触媒とシリルシアニドによるアシルシランの不斉シアノ化反応⁶、および二官能性有機触媒とシリルシアニドによるオルトキノモノケタールの不斉シアノ化反応をそれぞれ開発した⁷。いずれの触媒系も、様々な官能基を有する基質からでも副反応を起こさず目的の高エナンチオ選択的の反応を実現し、官能基集積型四置換不斉炭素の構築につながった。それぞれ過去に実現例がない触媒的不斉シアノ化反応であり、オルトキノモノケタールの触媒的不斉変換反応についてはシアノ化に限らずこれまで全く報告がなかったが、本研究でこれらを初めて実現した。反応機構研究では、シリルシアニドが有機触媒の Lewis 塩基部位と相互作用してシアノ化剤として活性化されるだけでなく、二官能性有機触媒においては水素結合供与部位のウレア基と相互作用してその水素結合ドナー性を高める効果もあることを明らかにし、触媒

化学的にも新しい方法論を与えた。

また、アシルシランのシアノ化反応の生成物(アシルシランシアノヒドリン)は不安定なため、導入したシアノ基をさらに変換することが不可能だったが、アシルシランシアノヒドリンを保護する触媒反応を独自に開発し、この問題を解決した。これにより開発した反応の生成物から、シアノ基の変換多様性を利用した様々な有機合成が可能になった。

参考文献

- (1) Asano, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2021**, *94*, 694–712.
- (2) Asano, K.; Matsubara, S. *Chem. Rec.* in press, e202200200.
- (3) Wada, Y.; Murata, R.; Fujii, Y.; Asano, K.; Matsubara, S. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4710–4715.
- (4) Murata, R.; Matsumoto, A.; Asano, K.; Matsubara, S. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 12335–12338.
- (5) Murata, R.; Asano, K.; Matsubara, S. *Tetrahedron* **2021**, *97*, 132381.
- (6) Nagano, T.; Matsumoto, A.; Yoshizaki, R.; Asano, K.; Matsubara, S. *Commun. Chem.* **2022**, *5*, 45.
- (7) Tokuyama, D.; Murata, R.; Yoshida, R.; Matsubara, S.; Asano, K.; Uruguchi, D. manuscript in preparation.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8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 Ryuichi Murata, Keisuke Asano,* and Seijiro Matsubara*	4. 巻 97
2. 論文標題 Catalytic asymmetric cycloetherification via intramolecular oxy-Michael addition of enols	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 132381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2021.132381	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 Tagui Nagano, Akira Matsumoto, Ryotaro Yoshizaki, Keisuke Asano,* and Seijiro Matsubara*	4. 巻 5
2. 論文標題 Non-enzymatic catalytic asymmetric cyanation of acylsilanes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Chemistry	6. 最初と最後の頁 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42004-022-00662-y	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 Yuuki Wada, Ryuichi Murata, Yuki Fujii, Keisuke Asano,* and Seijiro Matsubara*	4. 巻 22
2. 論文標題 Enantio- and Diastereoselective Construction of Contiguous Tetrasubstituted Chiral Carbons in Organocatalytic Oxadecalin Synthesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 4710-4715
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c01501	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 Tagui Nagano, Shunsuke Einaru, Kenta Shitamichi, Keisuke Asano,* and Seijiro Matsubara*	4. 巻 2020
2. 論文標題 trans Cyclooctenes as Chiral Ligands in Rhodium Catalyzed Asymmetric 1,4 Additions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 7131-7133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202000956	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 Ryuichi Murata, Akira Matsumoto, Keisuke Asano,* and Seijiro Matsubara*	4. 巻 56
2. 論文標題 Desymmetrization of gem-diols via water-assisted organocatalytic enantio- and diastereoselective cycloetherification	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 12335-12338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0CC05509C	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 Keisuke Asano*	4. 巻 94
2. 論文標題 Multipoint Recognition of Molecular Conformations with Organocatalysts for Asymmetric Synthetic Reactions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 694-712
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20200343	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 Keisuke Asano* and Seijiro Matsubara	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Organocatalytic Access to Tetrasubstituted Chiral Carbons Integrating Functional Groups	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Chemical Record	6. 最初と最後の頁 e202200200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tcr.202200200	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 生長 幸之助・浅野 圭佑・上田 善弘	4. 巻 282
2. 論文標題 有機触媒探索からの計画的セレンディピティ	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 23261-23263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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35件(うち招待講演 9件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 浅野 圭佑
2. 発表標題 多点活性化有機触媒による選択的反応
3. 学会等名 第1回若手重水素研究会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tagui Nagano, Keisuke Asano, and Seiji Matsubara
2. 発表標題 Carbon-Carbon Double Bonds as Catalytic Sites for Selective Organocatalysts
3. 学会等名 第12回大津会議 Otsu Conference 2021 有機合成の夢を語る
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長野 倫・浅野 圭佑・松原 誠二郎
2. 発表標題 二官能性トランスシクロオクテン触媒によるハロラクトン化反応
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Keisuke Asano
2. 発表標題 Organocatalytic Access to Tetrasubstituted Chiral Carbons Integrating Functional Groups
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021)(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryuichi Murata, Akira Matsumoto, Keisuke Asano, and Seiji Matsubara
2. 発表標題 Desymmetrization of gem-Diols via Enantio- and Diastereoselective Cycloetherification Using Bifunctional Organocatalysts
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tagui Nagano, Shunsuke Einaru, Kenta Shitamichi, Keisuke Asano, and Seiji Matsubara Tagui Nagano, Shunsuke Einaru, Kenta Shitamichi, Keisuke Asano, and Seiji Matsubara
2. 発表標題 Design of Chiral trans-Cyclooctene Ligands in Rhodium-Catalyzed 1,4-Addition
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅野 圭佑
2. 発表標題 炭素-炭素二重結合の有機触媒機能開拓
3. 学会等名 第24回ケムステVシンポ「次世代有機触媒」(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鳥津 拓斗・長野 倫・浅野 圭佑・松原 誠二郎
2. 発表標題 光駆動二官能性シクロオクテン触媒の開発
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会 (2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂口 莉久・島津 拓斗・長野 倫・浅野 圭佑・松原 誠二郎
2. 発表標題 シクロオクテン触媒による芳香族臭素化反応
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会 (2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉田 楽人・長野 倫・村田 竜一・浅野 圭佑・松原 誠二郎
2. 発表標題 生体適合触媒反応を指向した臭素化剤の開発
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会 (2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ryuichi Murata, Keisuke Asano, and Seijiro Matsubara
2. 発表標題 Deceleration of Halogenation with trans-Cyclooctene Derivatives
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会 (2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tagui Nagano, Keisuke Asano, and Seijiro Matsubara
2. 発表標題 Development of Bifunctional Cyclooctene Catalysts
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会 (2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 徳山 大弥・浅野 圭佑・松原 誠二郎
2. 発表標題 フッ化物イオンの系内生成を利用した触媒的トリハロメチル化反応
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会 (2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅野 圭佑
2. 発表標題 有機触媒が拓く不斉反応スペース
3. 学会等名 京都大学大学院 工学研究科 材料化学特論第一 2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村田 竜一・松本 晃・浅野 圭佑・松原 誠二郎
2. 発表標題 二官能性有機触媒による不斉シクロエーテル化を経たgem-ジオールの非対称化反応
3. 学会等名 第49回複素環化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 徳山 大弥・村田 竜一・浅野 圭佑・松原 誠二郎
2. 発表標題 オルトキノンモノアセタールの触媒的不斉シアノ化反応
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平松 将嗣・長野 倫・村田 竜一・浅野 圭佑・松原 誠二郎
2. 発表標題 プロモ化反応におけるトランスシクロオクテンの反応抑制効果
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅野 圭佑
2. 発表標題 有機触媒ならではのモノづくり
3. 学会等名 ふれデミックカフェ@KRP with京大オリジナル Vol. 4 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅野 圭佑
2. 発表標題 有機触媒による官能基集積型四置換不斉炭素の構築
3. 学会等名 第13回有機触媒シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tagui Nagano, Keisuke Asano, and Seiji Matsubara
2. 発表標題 Substituent Effects of trans-Cyclooctene Catalysts
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会 (2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryotaro Yoshizaki, Keisuke Asano, and Seijiro Matsubara
2. 発表標題 Catalytic Asymmetric Synthesis and Transformations of Acylsilane Cyanohydrins
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会 (2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 徳山 大弥・村田 竜一・浅野 圭佑・松原 誠二郎
2. 発表標題 二官能性有機触媒によるオルトキノンモノアセタールの不斉シアノ化反応
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会 (2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryuichi Murata, Keisuke Asano, and Seijiro Matsubara
2. 発表標題 Catalytic Asymmetric Cycloetherification of Enols
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会 (2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅野 圭佑
2. 発表標題 有機触媒に特有の速度論を活かした精密有機合成反応
3. 学会等名 第440回触媒科学研究所コロキウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Riku Sakaguchi, Takuto Shimazu, Tagui Nagano, Seijiro Matsubara, Keisuke Asano, and Daisuke Uraguchi
2. 発表標題 Bromination of Phenol Derivatives Using Cyclooctene Catalysts
3. 学会等名 Post Symposium of TOCAT9, 60th Aurora seminar, The 9th International Symposium of Institute for Catalysis (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Rakuto Yoshida, Tagui Nagao, Ryuichi Murata, Seijiro Matsubara, Keisuke Asano, and Daisuke Uraguchi
2. 発表標題 Development of Biocompatible Brominating Reagents
3. 学会等名 Post Symposium of TOCAT9, 60th Aurora seminar, The 9th International Symposium of Institute for Catalysis (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅野 圭佑
2. 発表標題 有機触媒の速度論を活かした反応制御
3. 学会等名 第5回有機化学学生ウェビナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長野 倫・坂口 莉久・松原 誠二郎・浅野 圭佑・浦口 大輔
2. 発表標題 二官能性シクロオクテン触媒によるハロゲン化反応
3. 学会等名 第25回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉田 楽人・長野 倫・村田 竜一・松原 誠二郎・浅野 圭佑・浦口 大輔
2. 発表標題 生体適合反応を指向したハロゲン化剤の開発
3. 学会等名 第25回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉田 楽人・長野 倫・村田 竜一・松原 誠二郎・浅野 圭佑・浦口 大輔
2. 発表標題 生体適合触媒反応を指向した臭素化剤の開発
3. 学会等名 第38回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村田 竜一・下道 謙太・平松 将嗣・松原 誠二郎・浅野 圭佑・浦口 大輔
2. 発表標題 トランスシクロオクテン-プロモニウム錯体の単離と有機合成への利用
3. 学会等名 第34回万有札幌シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅野 圭佑
2. 発表標題 オレフィンを利用した二官能性有機触媒
3. 学会等名 第15回有機触媒シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂口 莉久・島津 拓斗・吉田 楽人・長野 倫・松原 誠二郎・浅野 圭佑・浦口 大輔
2. 発表標題 シクロオクテン触媒による芳香族臭素化を利用したチロシン修飾
3. 学会等名 学際統合物質科学研究機構 (IRCCS) 成果報告会・産学ワークショップ
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉田 楽人・浅野 圭佑・浦口 大輔
2. 発表標題 光駆動臭素化剤によるチロシン修飾
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会 (2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tagui Nagano, Keisuke Asano, and Daisuke Uruguchi
2. 発表標題 Development of Visible Light-Gated Bifunctional Cyclooctene Catalysts
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会 (2023)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

北海道大学 触媒科学研究所 分子触媒研究部門 浦口研究室 https://www.cat.hokudai.ac.jp/uraguchi/ 研究業績 https://www.cat.hokudai.ac.jp/uraguchi/publication/ Publication List -Prof. Asano- https://www.cat.hokudai.ac.jp/uraguchi/member/cv-prof-asano/publication-list-prof-asano/

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