

令和 6 年 5 月 6 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K05411

研究課題名(和文)新規ドミノ反応を用いる多置換不飽和環状炭化水素の立体選択的合成法の開発

研究課題名(英文) Stereoselective synthesis of polysubstituted unsaturated carbocyclic compounds via a novel domino reaction

研究代表者

岡 夏央 (Oka, Natsuhisa)

岐阜大学・工学部・教授

研究者番号：50401229

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、我々が見出したヌクレオシド由来のJulia-Kocienskiスルホンを基質とするドミノ反応が、5員環糖や6員環糖由来のスルホンに適用可能か、どのような求核剤が導入可能か、の2点について検証し、幅広い光学活性不飽和環状炭化水素の立体選択的合成法へと発展させることを目的とした。まず、D-リボースから誘導したスルホンと核酸塩基との反応を試み、種々の核酸塩基からシクロペンテン誘導体が得られることを見出した。加えて、種々のアルドペントース、ヘキソース、ケトースを出発物質とするスルホンの合成を達成し、同様のドミノ反応によってシクロペンテン、シクロヘキセンが生成することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発した手法は、光学活性シクロペンテン、シクロヘキセンの効率的な合成法として有用である。特に、加えた求核剤が高立体選択的にシクロペンテン、シクロヘキセン環へと導入されるため、一つの原料から多彩な化合物が得られることが特徴である。得られる光学活性シクロペンテン、シクロヘキセンは、様々な生物活性物質などの合成中間体としての応用が期待される。中でも、様々な核酸塩基から合成される炭素環ヌクレオシドは、抗ウイルス薬への応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We have discovered that nucleoside-derived Julia-Kocienski sulfones afford cyclopentene derivatives via a domino reaction upon treatment with a base. Nucleophiles can be incorporated into the cyclopentene core in this domino reaction. In this study, we explored the applicability of this novel domino reaction to the Julia-Kocienski sulfones derived from 5- and 6-membered sugars. First, we attempted the reaction of sulfones derived from D-ribose with nucleobases and found that the corresponding cyclopentene derivatives could be obtained from various nucleobases. We also achieved the synthesis of Julia-Kocienski sulfones from various aldopentoses, hexoses, and ketoses, and found that cyclopentene and cyclohexene derivatives can be generated by the same domino reaction.

研究分野：有機化学、生体関連化学

キーワード：ドミノ反応 Julia-Kocienskiスルホン シクロペンテン シクロヘキセン 炭素環ヌクレオシド ヌクレオシド

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

光学活性シクロペンテンやシクロヘキセンなどの不飽和環状炭化水素は、エイズ治療薬の abacavir、インフルエンザ治療薬の oseltamivir phosphate を始めとする数多くの医薬品や conduritol B などの生物活性分子に見られる骨格である。また、これらは光学活性シクロペンタンやシクロヘキサンなどの合成中間体としても有用である。光学活性シクロペンタンやシクロヘキサンも、mannostatin A やイノシトールなどの多くの生物活性分子の中心骨格であり、これらの化合物の効率的な合成法の開発も重要な課題である¹⁻⁴。光学活性シクロペンテン及びシクロヘキセンの合成法として、これまでに様々なものが開発されている。中でも、糖から誘導したジエンを基質とする閉環メタセシス反応は、最も汎用される手法の一つである。しかしながら、糖からジエンへの誘導が多段階にわたることや、高価な遷移金属触媒を必要とするなどの課題があり、より低コストで効率的な合成法の開発が期待されている⁵。

2. 研究の目的

我々は、ヌクレオシドから誘導した Julia-Kocienski スルホン **1** と塩基 DBU を反応させることでドミノ反応が起こり、シクロペンテン誘導体 **2** が一段階で得られることを見出している。また、この反応を求核剤であるチオ酢酸共存下で行うと、核酸塩基の代わりにアセチルチオ基が導入されたシクロペンテン誘導体 **3** が得られることも見出した (図 1)。どちらの反応でも完全な *cis* 選択性でシクロペンテン誘導体を得られている。

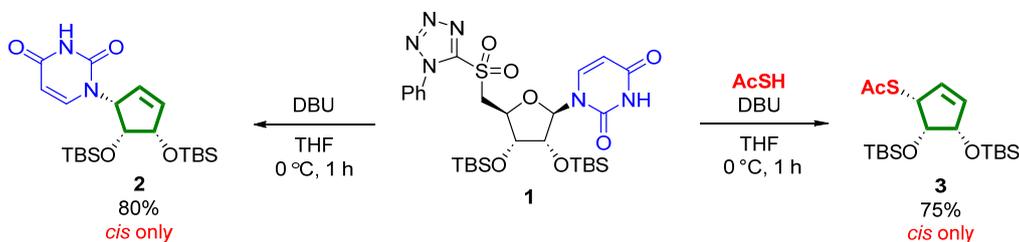


図 1. ヌクレオシドから誘導した Julia-Kocienski スルホン **1** を用いるシクロペンテン **2, 3** の合成

この新規ドミノ反応を、ヌクレオシドの代わりに様々な糖から誘導した Julia-Kocienski スルホンで行うことができれば、多様な光学活性シクロペンテン、シクロヘキセン誘導体の合成法となることが期待される。本研究は、1) この新規ドミノ反応が 5 員環糖や 6 員環糖由来の Julia-Kocienski スルホンに適用可能か、2) どの様な求核剤が導入可能か、の 2 点について検証し、幅広い不飽和環状炭化水素の立体選択的合成法へと発展させることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、まず糖から Julia-Kocienski スルホンを合成し、塩基、求核剤と反応させることでドミノ反応を進行させ、光学活性シクロペンテン、シクロヘキセン誘導体へと誘導する。例えば、図 2 に示す様に、D-リボースから Julia-Kocienski スルホン **4** を合成し、DBU などの塩基、求核剤 (Nu-H) と反応させる。仮説通りドミノ反応が進行すれば、求核剤由来の置換基が導入された光学活性シクロペンテン **5** が得られると期待した。図 1 の方法では、求核剤と基質由来の核酸塩基が共に生成物に付加する可能性がある。そのため、核酸塩基と同程度の求核剤、例えば非天然型核酸塩基の導入は困難であった。糖由来のスルホン **4** では、適切な脱離基 X を選ぶことで、より幅広い求核剤を用いることができる。加えて、5 員環糖だけでなく、6 員環糖を出発物質とすることで、シクロヘキセンを含む幅広い不飽和環状炭化水素の合成が可能となる。

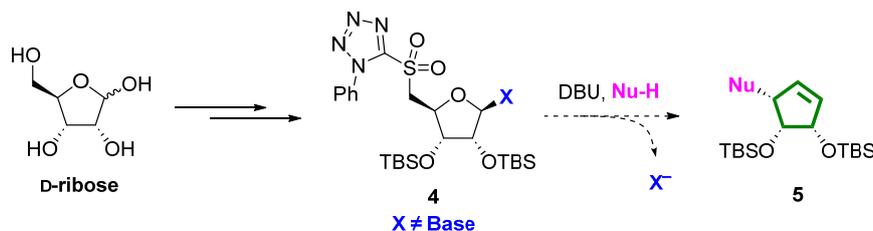


図 2. リボースから誘導した Julia-Kocienski スルホン **4** を用いるシクロペンテン **5** の合成計画

4. 研究成果

まず、脱離基 X が異なる 3 種類の Julia-Kocienski スルホン **4** を D-リボースから合成し、チオ酢酸または 6-クロロプリンを求核剤、DBU を塩基とするドミノ反応を試みたところ、いずれのスルホンからも目的とするシクロペンテン **5** が得られた (図 3)。脱離基の共役酸の pK_a は 2.44 から 12.5 (H₂O) と幅広く、様々な脱離基が本反応に適用可能であることを示唆している。なお、

これらの脱離基が付加したシクロペンテンはまったく見られなかった。

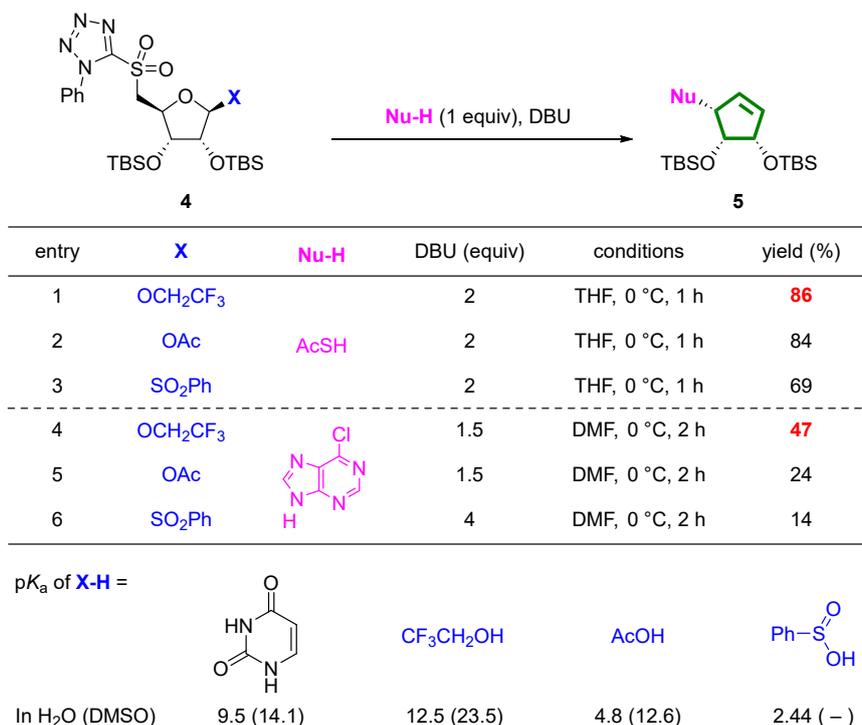
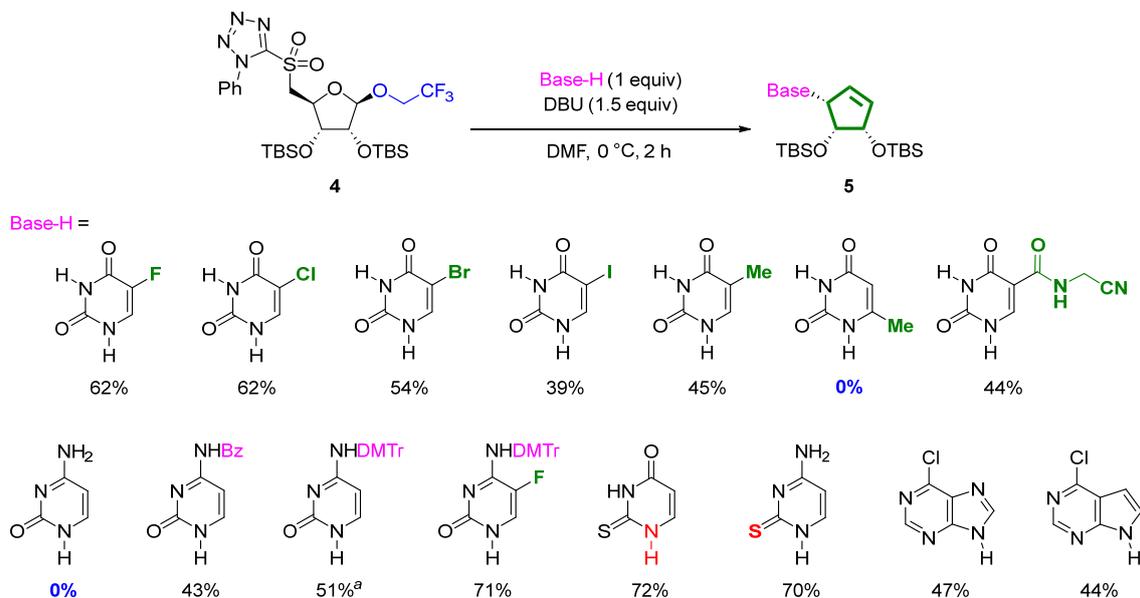


図 3. 脱離基 X の検討

次に、様々な核酸塩基を求核剤とするシクロペンテンの合成を試みた。脱離基として 2,2,2-トリフルオロエトキシ基を用いて図 4 に示す反応を行ったところ、幅広い核酸塩基から目的とするシクロペンテン **5** が得られ、いずれの場合も純粋なシス異性体として生成した。生成物の絶対立体配置は、2-チオウラシル、6-クロロプリンから得られたシクロペンテンの単結晶 X 線構造解析によって決定した。なお、2-チオシトシンは窒素ではなく硫黄上で付加した S-付加体を与えた。また、6-メチルウラシル、シトシンからは目的物が得られなかったが、前者は立体障害、後者は DMF への溶解性の低さが原因と考えられる。後者の溶解性はアミノ基の保護によって解決し、シトシンを導入したシクロペンテンの合成に成功した。



^a Reaction was conducted in DMSO.

図 4. 核酸塩基の検討

前述の通り、本反応では、様々な糖を出発物質とすることで、得られる化合物が大幅に拡大すると期待できる。そこで、L-リボースからスルホン **6** を合成し、2-チオウラシルとの反応を試みたところ、期待通り **5** の鏡像異性体 *ent-5* が得られることを見出した (図 5)。

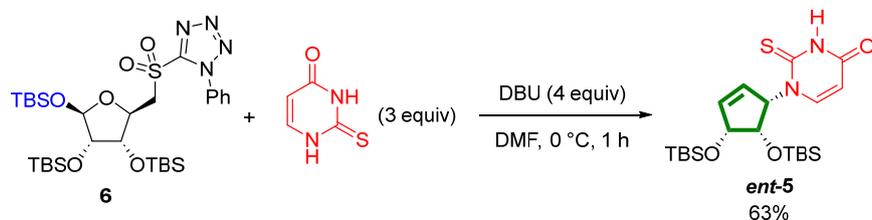


図 5. L-リボースから誘導した Julia-Kocienski スルホン **6** を用いるシクロペンテン *ent-5* の合成

更に、1 位に *p*-ニトロフェニル基をもつ 6 員環糖誘導体 **7a-c** を出発物質としてスルホン **8a-c** を合成し、チオ酢酸、DBU と反応させたとこ、仮説通りシクロヘキセン **9a-c** が得られることも見出した。この様に、本反応はシクロペンテンだけでなくシクロヘキセンの合成法としても有用であることが示された。

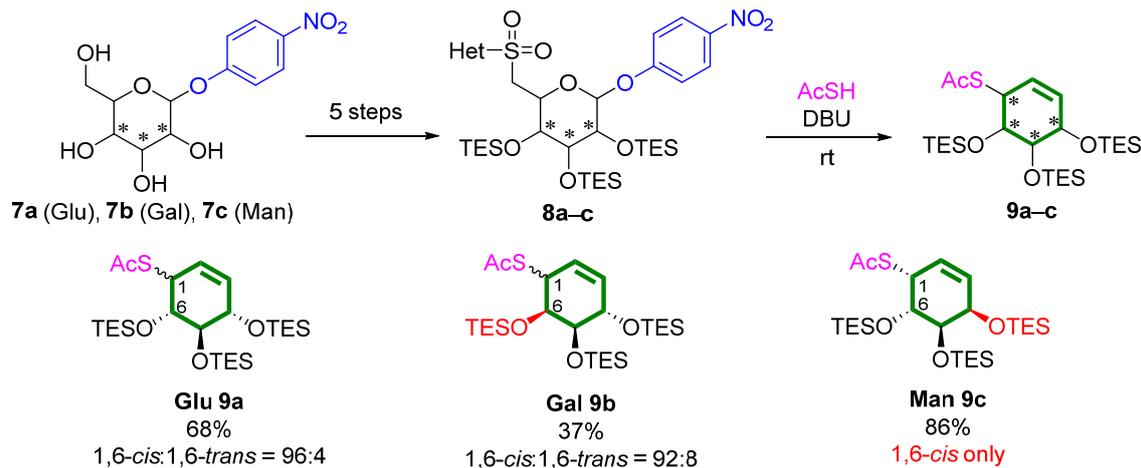


図 6. 6 員環糖由来の Julia-Kocienski スルホン **8** を用いるシクロヘキセン **9** の合成

最後に、ケトースの一種であるプシコースから誘導した Julia-Kocienski スルホン **10** を用いるドミノ反応を試みた。スルホン **10** をチオ酢酸、DBU と反応させたとこ、収率、立体選択性に改善の余地はあるものの、目的とするシクロペンテン **11** が生成することを見出した。

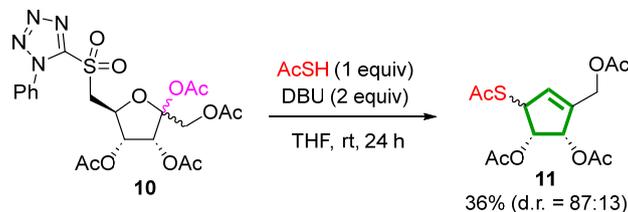


図 7. プシコース由来の Julia-Kocienski スルホン **10** を用いるシクロペンテン **11** の合成

以上の様に、糖から誘導した Julia-Kocienski スルホンを求核剤、塩基と反応させることでドミノ反応が進行し、幅広い光学活性シクロペンテン、シクロヘキセン誘導体が得られることを見出した⁶⁻⁸。得られるシクロペンテン、シクロヘキセンは、様々な生物活性分子の合成中間体としての応用が期待される。

参考文献

1. Padwal, J. D.; Filippov, D. V.; Narhe, B. D.; Aertssen, S.; Beuving, R. J.; Benningshof, J. C. J.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; van der Stelt, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 2650–2655.
2. Balci, M. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 97–104.
3. Hayashi, Y.; Ogasawara, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3426–3429.
4. Thurston J. H.; Sherman W. R.; Hauhart R. E.; Kloepper R. F. *Pediatr. Res.* **1989**, *26*, 482–485.
5. Raquel G. Soengas, R. G.; Otero, J. M.; Este'vez, A. M.; Rauter, A. P.; Cachatra, V.; Este'vez, J. C.; Este'vez, R. *J. Carbohydr. Chem.* **2012**, *38*, 263–302.
6. Oka, N.; Kanda, M.; Furuzawa, M.; Arai, W.; Ando, K. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 16684–16698.
7. Oka, N.; Kanda, M.; Furuzawa, M.; Arai, W.; Ando, K. *ChemRxiv* **2021**. DOI: 10.33774/chemrxiv-2021-j0rc0.
8. Oka, N.; Kanda, M.; Furuzawa, M.; Arai, W.; Ando, K. *Curr. Protoc. Nucleic Acid Chem.* **2022**, *2*, e398.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2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 Natsuhisa Oka, Mayuka Kanda, Minami Furuzawa, Wakaba Arai, Kaori Ando	4. 巻 86
2. 論文標題 Serendipitous One-Step Synthesis of Cyclopentene Derivatives from 5'-Deoxy-5'-heteroarylsulfonylnucleosides as Nucleoside-Derived Julia-Kocienski Reagents	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 16684-16698
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.joc.1c01940	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 Natsuhisa Oka, Mayuka Kanda, Minami Furuzawa, Wakaba Arai, Kaori Ando	4. 巻 2
2. 論文標題 Synthesis of Truncated Carbocyclic Nucleosides Using 5'-Deoxy-5'-Heteroarylsulfonylnucleosides	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry	6. 最初と最後の頁 e398
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cpz1.398	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 Natsuhisa Oka, Mayuka Kanda, Minami Furuzawa, Wakaba Arai, Kaori Ando	4. 巻 N/A
2. 論文標題 Serendipitous One-Step Synthesis of Cyclopentene Derivatives from 5'-Deoxy-5'-Heteroarylsulfonylnucleosides as Nucleoside-Derived Julia-Kocienski Reagents	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ChemRxiv	6. 最初と最後の頁 N/A
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.33774/chemrxiv-2021-j0rc0	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 0件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 杉浦諒・岡夏央・新井わか葉・古澤実南・神田万友香・安藤香織
2. 発表標題 新規ドミノ反応を用いる炭素環ヌクレオシドの立体選択的合成法の開発
3. 学会等名 第8回日本核酸医薬学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 杉浦諒・岡夏央・新井わか葉・古澤実南・神田万友香・安藤香織
2. 発表標題 新規ドミノ反応を用いる炭素環ヌクレオシドの立体選択的合成法の開発
3. 学会等名 第2回東海地区創薬デザイン研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 杉浦諒・岡夏央・新井わか葉・伊藤優作・古澤実南・神田万友香・安藤香織
2. 発表標題 糖から誘導したJulia-Kocienski スルホンを用いる不飽和環状炭化水素の立体選択的合成
3. 学会等名 第42回日本糖質学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 ドミノ反応を用いる光学活性シクロヘキセン誘導体の立体選択的合成
2. 発表標題 伊藤優作・岡夏央・新井わか葉・杉浦諒・神田万友香・古澤実南・安藤香織
3. 学会等名 第13回CSJ化学フェスタ2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 杉浦諒・岡夏央・新井わか葉・古澤実南・神田万友香・安藤香織
2. 発表標題 新規ドミノ反応を用いる炭素環ヌクレオシドの立体選択的合成法の開発
3. 学会等名 2023年度有機合成化学北陸セミナー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Natsuhisa Oka, Kei Sugiura, Wakaba Arai, Minami Furuzawa, Mayuka Kanda, Kaori Ando
2. 発表標題 One-Step Synthesis of Truncated Carbocyclic Nucleosides from Sugar-Derived Julia-Kocienski Reagents
3. 学会等名 第50回国際核酸化学シンポジウム・日本核酸化学会第7回年会（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤優作・岡夏央・新井わか葉・杉浦諒・神田万友香・古澤実南・安藤香織
2. 発表標題 ドミノ反応を用いる光学活性シクロヘキセン誘導体の立体選択的合成
3. 学会等名 第54回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 新井 わか葉、岡 夏央、杉浦 諒、神田 万友香、古澤 実南、安藤 香織
2. 発表標題 新規ドミノ反応を用いた光学活性シクロヘキセン誘導体の立体選択的合成法の開発
3. 学会等名 第1回東海地区創薬デザイン研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉浦 諒、岡 夏央、新井 わか葉、神田 万友香、古澤 実南、安藤 香織
2. 発表標題 新規ドミノ反応を用いる光学活性シクロペンテン誘導体の立体選択的合成法の開発
3. 学会等名 第1回東海地区創薬デザイン研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡 夏央、新井 わか葉、杉浦 諒、古澤 実南、神田 万友香、安藤 香織
2. 発表標題 糖から誘導したJulia-Kocienskiスルホンを用いる不飽和環状炭化水素の立体選択的合成
3. 学会等名 第41回日本糖質学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 新井 わか葉、岡 夏央、杉浦 諒、神田 万友香、古澤 実南、安藤 香織
2. 発表標題 新規ドミノ反応を用いた光学活性シクロヘキセン誘導体の立体選択的合成法の開発
3. 学会等名 2022年度有機合成化学北陸セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村上 貴一、岡 夏央、神田 万友香、安藤 香織
2. 発表標題 新規ドミノ反応を用いた炭素環ヌクレオシドの立体選択的合成
3. 学会等名 2022年度有機合成化学北陸セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉浦 諒、岡 夏央、新井 わか葉、古澤 実南、神田 万友香、安藤 香織
2. 発表標題 新規ドミノ反応を用いる光学活性シクロペンテン誘導体の立体選択的合成
3. 学会等名 第12回CSJ化学フェスタ2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 新井 わか葉・岡 夏央・神田 万友香・古澤 実南・安藤 香織
2. 発表標題 新規ドミノ反応を用いた光学活性シクロペンテン誘導体の合成法の開発
3. 学会等名 第11回 CSJ化学フェスタ2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Natsuhisa Oka, Mayuka Kanda, Minami Furuzawa, Wakaba Arai, Kaori Ando
2. 発表標題 One-Step Synthesis of Cyclopentene Derivatives from 5'-Deoxy-5'-Heteroarylsulfonylnucleosides, Nucleoside-Derived Julia-Kocienski Reagents
3. 学会等名 ISNAC2021 (第48回国際核酸化学シンポジウム・日本核酸化学会第5回年会) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Natsuhisa Oka, Mayuka Kanda, Minami Furuzawa, Wakaba Arai, Kaori Ando
2. 発表標題 Synthesis of cyclopentene nucleoside analogs using Julia-Kocienski reagents derived from nucleosides
3. 学会等名 Pacifichem2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新井 わか葉・岡 夏央・杉浦 諒・古澤 実南・神田 万友香・安藤 香織
2. 発表標題 新規ドミノ反応を用いる光学活性シクロヘキセン誘導体の立体選択的合成
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉浦 諒、岡 夏央、新井 わか葉、古澤 実南、神田 万友香、安藤 香織
2. 発表標題 新規ドミノ反応を用いる光学活性シクロペンテン誘導体の立体選択的合成
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 シクロペンテン誘導体またはシクロヘキセン誘導体及びその製造方法	発明者 岡 夏央、安藤 香織	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-166543	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

岐阜大学 工学部 化学・生命工学科 岡研究室ホームページ https://www1.gifu-u.ac.jp/~oka_ap/ 岐阜大学 工学部 化学・生命工学科 生命化学コース スタッフ紹介 http://www.eng.gifu-u.ac.jp/seimei/staff/oka.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
---------	---------