

平成 21 年 6 月 5 日現在

研究種目：[基盤研究（C）]
 研究期間：平成 19 年度～平成 20 年度
 課題番号：19590028
 研究課題名（和文） 新光延試薬と不斉分子認識法の開発を基盤とした新規不斉合成反応の新展開
 研究課題名（英文） Development of New Mitsunobu Reagents and Chiral Molecular Recognition
 研究代表者
 角 田 鉄 人 (TSUNODA TETSUTO)
 徳島文理大学・大学院薬学研究科・教授
 研究者番号：00172049

研究成果の概要：

光延型反応に利用できる新試薬として、CMBP、CMMP 等の Wittig 型試薬の開発に成功した。新試薬は空気に対して極めて不安定であるため、合成しにくいし、取り扱いにくいという問題が残されていたが、本研究により取り扱い上の詳細を明かにできた。さらに本試薬を単離せずに使用できる方法も確立できた。この成果を背景に従来の光延試薬では活性化できない炭素酸を求核剤とする反応を完成させた。

光延反応を利用して炭素-窒素結合を形成させるためには、優れたスルホニル基の開発が待たれていたが、今回酸性条件下に脱保護できる Dios 基の開発に成功した。Dios 基で活性化されたアミン類は、新試薬共存下に様々なアルコールによりアルキル化された。さらに、Dios 基は Boc 基より安定であることから、優れた保護基になることも明らかにできた。これにより、新たなアミン類合成法が開発できた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：

新光延試薬，光延反応，スルホンアミド，アミン合成，デラセミ化，不斉合成

1. 研究開始当初の背景

新しい光延試薬を開発しようという研究例は世界的に見ても数少ない。さらに、光延反応を利用した 2 級炭素上での効率的な炭素-炭素結合形成反応の成功例も多くはなかった。また、酸性条件下に除去出来る窒素活性化剤はこれまでに開発されていない。

このような背景の下、新しい光延試薬を開発することで、上記課題がいきなり解決できる展望が生まれてきた。研究の成功は大きな波及効果をもたらすものと期待されていた。

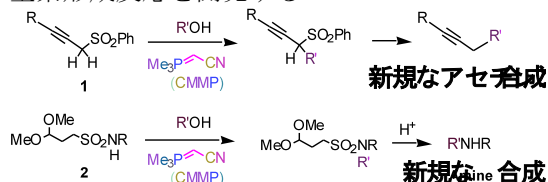
一方、当研究室で開発された「デラセミ化法」も斬新な手法である。本手法は包接錯体化を利用した不斉分子認識法であり、光学活

性カルボニル化合物の効率的な調整法として発展することがおおいに期待された。

2. 研究の目的

① 新光延反応の新展開

当研究室で開発した CMMP 等の新試薬を用い、 pK_a の制約から従来の光延試薬では活性化できない、炭素、窒素求核剤 (**1**, **2** 等) の反応を完成させ、効率的な炭素-炭素、炭素-窒素形成反応を開発する。



② デラセミ化法の新展開

当研究室では、不斉分子認識を基盤とした包接錯体化により、熱力学的支配のもとにラセミの α -置換環状ケトン類を光学活性体に変換してしまう方法 (デラセミ化法 (式)) を開発している。この新手法の一般性、有用性をさらに高めるために、鎖状ケトン類、ラクタム類、さらにアミノ酸類に本法を適用する。また、包接錯体の結晶化を実現し、X線回折による不斉分子認識の本質を解明する。



3. 研究の方法

① 新光延反応の新展開

(ア) 新試薬の調製法の再検討

新試薬の調製法はほぼ確立している。しかし、ホスホラン型試薬は空気に対して極めて不安定であるため、合成しにくいし、取り扱いにくいという問題が残されていた。試薬を単離せずに使用できる方法の確立が強く望まれているが、達成されていない。また最近行った予備的な研究の結果、単離精製していない試薬を用いると、光延型の反応が不満足な結果に終わることも分かってきた。試薬調製の際に副生する無機塩が、反応に悪影響を及ぼしていると考えられる。そこで共存無機塩を効率的に除去する方法を今回は是非とも確立したい。そのために、使用する溶媒、塩基、反応温度などの諸条件の影響を系統的に調べる。

(イ) 新試薬の反応性検討

新しい方法で調整した試薬も含め、新試薬存在下での各種求核剤の反応性を丁寧に調べ

る。殊に、 pK_a が 20 をこえるために従来試薬では全く反応しない炭素求核剤の反応については、Walden 反転が完全に起こるかも含め精査する。さらに、3級アルコール上での光延反応の可能性についても検討する。

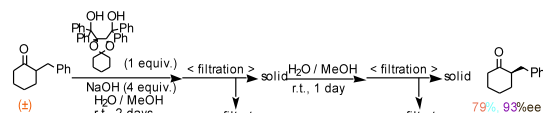
(ウ) 新しい求核剤の反応開発

上記結果をもとに、今回企画した新たな求核剤の反応を精査する。また、**2** の脱保護法として、様々な酸性条件を検討し、これまでにないアミン合成法を確立する。

② デラセミ化法の新展開

(ア) 効率的なデラセミ化法の開発

当研究室で開発したこれまでのデラセミ化では、ホスト、ゲスト全てを一括して回収していたため、ホストの不斉分子認識力を正確に評価できない欠点があった。そこで、別する操作を工程に加え、固体側に取り込まれるゲストについて、その収率と光学純度を正確に評価する。さらに、水-メタノールの混合比の変化 (ゲストの溶解度の変化) がデラセミ化に及ぼす影響を上記評価法で系統的に調べる。さらに、その研究結果をふまえ、光学純度の高いゲスト分子の調製を目指す。具体的にはデラセミ化法と光学分割法を組み合わせて行う (下式)。これにより、回収されるケトンの光学純度は飛躍的に増加するものと期待される。



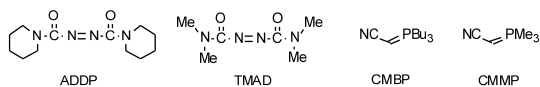
(イ) その他カルボニル化合物のデラセミ化

デラセミ化の一般性を広く示すために、様々なラセミ体のカルボニル化合物をデラセミ化条件にふし、光学活性体に変換する。具体的には以下の化合物群を考えている。鎖状ケトン類、ラクタム類、 α -アミノ酸誘導体、5-置換ヒダントイン誘導体等である。また、不斉分子認識の本質についても並行して調べていく。

4. 研究成果

① 新光延反応の新展開

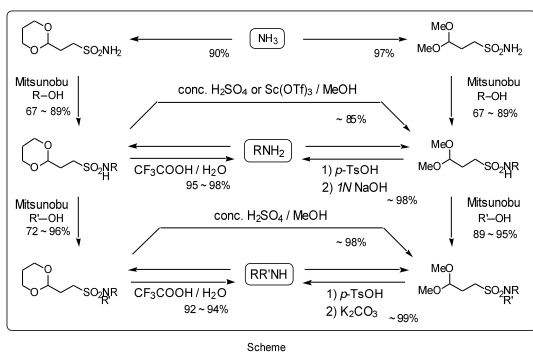
新試薬として開発したもののひとつは、DEAD のエトキシカルボニル基をカルバモイル基に置き換えたアゾジカルボキサミド類である。具体的には ADDP, TMAD 等であり、これらとトリブチルホスフィンとを組み合わせ使用。もう一つは、光延反応の重要反応中間体であるベタインをヒントにし、アゾ化合物とホスフィンとを一体化させたものとして考案したイリドすなわちホスホラン CMBP, CMMP がそれにあたる。



新試薬開発の動機であった“ pK_a の制約”の克服と言う課題ではかなりの部分で成功を収めた。例えば炭素求核剤である活性メチレン化合物、フェニルスルホニルアセトニトリル (4)、MT スルホン 5、プレニルフェニルスルホン (6) の反応を可能にした。特に注目されることは、 pK_a が大きい 5、6 の反応である。DEAD にとどまらずアゾ系試薬はいずれも役に立たなかったのに対し、ホスホラン系試薬 CMMP は極めて有効に働いた。これらの反応の立体化学は 100%反転していることも確認できた。

新試薬は炭素-窒素結合形成反応の分野でも大いに役立った。すなわち、本研究により開発できたスルホニル基 7、8 を有するアミドの光延反応である。

各々のスルホニル基は対応する酸塩化物として供給できるようになり、それらはアミン類と問題なく反応し、対応するアミドを与えた。そして、得られた無置換あるいは一置換スルホンアミドは新光延試薬 CMBP 存在下に、アルコールと良好な収率で縮合した。一方、脱スルホン化は、アセタール部分を酸性条件下で、加水分解することで達成された。Scheme に反応の全体像をまとめた。本手法の開発により、有機合成化学の力量がまた一つ向上した。



② デラセミ化法の新展開

ラセミの 2-ベンジルシクロヘキサノンが

(-)-*trans*- α,α' -(dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl)-bis(diphenylmethanol)(3)存在下に、デラセミ化するか検討した。すなわち、ラセミの 2-ベンジルシクロヘキサノンとホスト 3 を水酸化ナトリウム存在下、水-メタノール混合溶媒中に加え、懸濁状態のまま二日間攪拌した。ホスト分子を 0.5 当量しか用いない場合には、回収されるケトンの光学純度は 48% ee にとどまったが、ホスト量を 1 当量に増すことで、74% ee の (*R*)-2-ベンジルシクロヘキサノンが得られるようになった (Table 1)。このときのゲスト、ホストの回収率はともに申し分なかった。

このように、ホスト-ゲストの化学を基盤とした新しい概念を基礎としたデラセミ化が実現できた。その効率は光学分割法をはるかにしのぐものであった。さらに、弱い相互作用（水素結合、van der Waals 力）を使って *R* 体のゲストがホスト分子の作る「不斉空間」に取り込まれている様子も解明できた。しかし、デラセミ化により回収されたケトン類の光学純度は今一步のところ、90% ee を越えなかった。*(S)*-2-ベンジルシクロヘキサノンをを用いた包接錯体化に成功しないことから (*S* 体は取り込まれない?)、不斉分子認識の効率は本来もっと高いと考えられる。しかし実際にはそうならなかったために、デラセミ化の反応効率に影響する因子を再検討した。その結果、デラセミ化の効率はゲスト分子の溶解度に左右されていることが確認できた。

最終的に、水-メタノール 3 : 7 組成比の混合溶媒を用いて改良法を試みた。すなわち、ケトンとホストを水-メタノール混合系に懸濁させた後、二日後にろ過した。ろ過することで、ろ液側に残っているゲスト由来の ee の低下因子（ラセミ体）を取り除いた。こうして得られた固体部分を、塩基を加えないでそのまま一度水-メタノール中に懸濁させた。デラセミ化により光学純度の高まったゲストを再度ホストと混合して、光学分割させるというものである（デラセミ化ろ過法）。認識されないエナンチオマーは溶液側に溶け出すので、2-ベンジルシクロヘキサノンの光学純度は 93% ee にまで向上した。すべて

を抽出していたデラセミ化法に比べ、回収率は低下したが、光学純度は飛躍的に向上した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

1. A practical Total Synthesis of (+)-Antimycin A9. Nishii, T.; Inai, M.; Kaku, H.; Horikawa, M.; Tsunoda, T. *J. Antibiot.* **2007**, *60*(1), 65-72.
2. 2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethylsulfonyl chloride. Tsunoda, T.; Nishii, T.; Sakamoto, I. in *Electronic Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, L. Paquette ed., John Wiley & Sons, Ltd, West Sussex, UK. **2008**, 14 March.
3. Uroleuconaphins A2a, A2b, B2a, and B2b: Four yellowish pigments from the aphid *Uroleucon nigrotuberculatum* (Olive). Horikawa, M.; Tanaka, M.; Kaku, H.; Nishii, T.; Tsunoda, T. *Tetrahedron* **2008**, *64*(23), 5515-5518.
4. 熱力学的な平衡条件下での包接分子認識現象を利用したデラセミ化法の開発, 加来裕人 *薬学雑誌* **2008**, *128* (10) 1431.

[学会発表] (計 21 件)

1. 新光延試薬を利用した炭素-窒素結合形成反応- 新たな可能性に向けて. ○角田鉄人, 第 24 回有機合成化学セミナー, **2007**, 9, 淡路.
2. 光学活性テトラフェニレン誘導体をホスト分子とした分子認識. ○御手洗彰信, 加来裕人, 西井健, 堀川美津代, 角田鉄人, 第 33 回反応と合成の進歩シンポジウム, **2007**, 11, 長崎.
3. 光学活性テトラフェニレン誘導体の合成とその不斉分子認識能. ○御手洗彰信, 加来裕人, 西井健, 堀川美津代, 角田鉄人, 第 46 回日本薬学会中四国支部学術大会, **2007**, 11, 高知.
4. 銅・フェナントロリン触媒によるアルコールの酸化反応. 西井健, 大内智美, 松田紋, 松原由香, 原口由侑子, 河野友美, 加来裕人, 堀川美津代, ○角田鉄人, 第 128 回日本薬学会年会, **2008**, 3, 横浜.
5. 新規光学活性テトラフェニレン誘導体をホスト分子とした不斉分子認識. ○御手洗彰信, 加来裕人, 田中健太, 市川さやか, 亀岡春菜, 西井健, 堀川美津代, 角田鉄人, 第 128 回日本薬学会年会, **2008**, 3, 横浜.
6. ヤブサンザシに寄生するアブラムシの成分研究. ○堀川美津代, 黒田英莉, 田中正己, 西井健, 加来裕人, 角田鉄人, 第 128 回日本薬学会年会, **2008**, 3, 横浜.
7. ユキヤナギアブラムシに含まれる黄色色素 Furanaphin の構造研究とその全合成. ○岩田岳城, 西井健, 前川弘典, 松ヶ迫順雅,

西村太一, 野口正, 堀川美津代, 高岡茂, 川瀬将紀, 佐藤政男, 加来裕人, 角田鉄人, 第 43 回天然物化学懇話会, **2008**, 7, 大阪.

8. 3,3-Dimethoxypropylsulfonyl 基を用いたアミンおよびアルコールの保護と活性化. 坂本泉, 川田裕太, 佐藤大輔, 桑原万喜子, 蒔田和佳, 内藤誉則, 西井健, 堀川美津代, 加来裕人, ○角田鉄人, 第 34 回反応と合成の進歩シンポジウム, **2008**, 11, 京都.

9. カラスノエンドウに寄生するアブラムシの黄色色素の構造 (II). ○星山東燮, 井手春香, 今井敏仁, 堀川美津代, 田中正己, 加来裕人, 角田鉄人, 第 47 回日本薬学会中国四国支部学術大会, **2008**, 11, 岡山.

10. 2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethylsulfonyl(Dios) 及び 3,3-Dimethoxypropylsulfonyl(Dimps)基の開発-酸性条件下で脱保護可能なスルホニル基-. 坂本泉, 川田裕太, 蒔田和佳, 西井健, 堀川美津代, ○加来裕人, 角田鉄人, 創薬懇話会, **2008**, 12, 徳島.

11. 3,3-Dimethoxypropylsulfonyl 基を用いたアミンおよびアルコールの保護と活性化. 坂本泉, 川田裕太, 桑原万喜子, 蒔田和佳, 内藤誉則, 西井健, 堀川美津代, 加来裕人, ○角田鉄人, 第 1 回有機合成と天然物化学の手法による医薬品素材の開発研究発表会, **2008**, 12, 徳島.

12. 光学活性テトラフェニレン誘導体ホスト分子の合成と不斉分子認識現象. ○加来裕人, 御手洗彰信, 田中健太, 市川さやか, 亀岡春菜, 西井健, 堀川美津代, 角田鉄人, 第 1 回有機合成と天然物化学の手法による医薬品素材の開発研究発表会, **2008**, 12, 徳島.

13. ユキヤナギアブラムシに含まれる黄色色素 furanaphin の全合成. ○岩田岳城, 西井健, 前川弘典, 松ヶ迫順雅, 西村太一, 野口正, 堀川美津代, 高岡茂, 川瀬将紀, 佐藤政男, 加来裕人, 角田鉄人, 第 1 回有機合成と天然物化学の手法による医薬品素材の開発研究発表会, **2008**, 12, 徳島.

14. ソラマメヒゲナガアブラムシに含まれる黄色色素の構造. ○堀川美津代, 今井敏仁, 星山東燮, 井手春香, 田中正己, 西井健, 加来裕人, 角田鉄人, 第 1 回有機合成と天然物化学の手法による医薬品素材の開発研究発表会, **2008**, 12, 徳島.

15. カラスノエンドウに寄生するアブラムシに含まれる色素の構造研究. ○星山東燮, 井手春香, 今井敏仁, 堀川美津代, 田中正己, 加来裕人, 角田鉄人, 第 1 回有機合成と天然物化学の手法による医薬品素材の開発研究発表会, **2008**, 12, 徳島.

16. 光学活性ノルボルナン誘導体をホスト分子としたカルボン酸類の液膜移送. 加来裕人, ○清水雅子, 神原康佑, 小村沙耶馨, 佐々木優子, 西井健, 堀川美津代, 角田鉄人, 日本薬学会第 129 年会, **2009**, 3, 京都.

17. ペプチド鎖を導入した新規光学活性テトラフェニレンホスト分子の合成とその不斉分子認識。○田中 健太, 加来 裕人, 御手洗 彰信, 西井 健, 堀川 美津代, 角田 鉄人, 日本薬学会第 129 年会, 2009. 3, 京都。
18. アブラムシに含まれる色素の研究 IX: ソラマメヒゲナガアブラムシの黄色色素の構造。○堀川美津代, 今井敏仁, 星山東燮, 井手春香, 田中正己, 加来裕人, 角田鉄人, 日本薬学会第 129 年会, 2009. 3, 京都。
19. アブラムシに含まれる色素の研究 X: ソラマメヒゲナガアブラムシの緑色色素の構造。○星山 東燮, 松澤 雅子, 修行 孝典, 堀川 美津代, 田中 正己, 加来 裕人, 角田 鉄人, 日本薬学会第 129 年会, 2009. 3, 京都。
20. クロロエチニル金属誘導体の調製とその反応性。○ 外野 秀朋, 浅田 真瑠美, 高野 里菜, 後藤田 希, 西井 健, 堀川 美津代, 加来 裕人, 角田 鉄人, 日本薬学会第 129 年会, 2009. 3, 京都。
21. アブラムシの黄色色素 furanaphin 及び megouraphin の全合成。○岩田岳城, 西井 健, 西村太一, 前川弘典, 松ヶ迫順雅, 堀川美津代, 加来裕人, 角田鉄人, 日本薬学会第 129 年会, 2009. 3, 京都。

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称 : N, N, N ユ, N ユ-テトラメチルアゾジカルボキサミドの生成方法

発明者 : 角田鉄人, 西井健

権利者 : 角田鉄人, 西井 健, 旭化成ケミカルズ株式会社

種類 : 特願

番号 : 2007-056765

出願年月日 : 平成 19 年 3 月 7 日

国内外の別 : 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

角田鉄人 (TSUNODA TETSUTO)

徳島文理大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号 : 00172049

(2) 研究分担者

加来裕人 (KAKU HIROTO)

徳島文理大学・大学院薬学研究科・助手

研究者番号 : 90299339

西井 健 (NISHII TAKESHI)

徳島文理大学・大学院薬学研究科・助手

研究者番号 : 40341268

堀川美津代 (HORIKAWA MITSUYO)

徳島文理大学・大学院薬学研究科・助手

研究者番号 : 50148772