

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2013～2014

課題番号：25888012

研究課題名(和文) 生体酵素を模倣した多官能性分子触媒による新規不斉触媒プロセスの創出

研究課題名(英文) Creation of Novel Asymmetric Catalytic Processes by Biomimetic Multifunctional Molecular Catalysts

研究代表者

浅野 圭佑 (ASANO, Keisuke)

京都大学・工学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：90711771

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：カルボン酸誘導体と第三級アミン触媒により形成する  $\alpha$ -不飽和アシルアンモニウム中間体を利用することで、サルファマイケル付加反応によりカルボン酸誘導体の  $\alpha$ -位に硫黄原子をエナンチオ選択的に導入しながら複素環を一挙に構築できる不斉合成反応を開発した。これにより  $\alpha$ -メルカプトラクトンと1,5-ベンゾチアゼピンの触媒的不斉合成を達成した。これらの複素環は医薬品候補として大変有用な物質であり、創薬分野での貢献が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Utilizing  $\alpha$ -unsaturated acylammonium intermediates generated from carboxylic acid derivatives and tertiary amine catalysts, we accomplished the facile asymmetric syntheses of heterocyclic compounds through the enantioselective introduction of a sulfur atom at the  $\alpha$ -position of carboxylic acid derivatives via sulfa-Michael addition. This method enabled the catalytic enantioselective syntheses of  $\alpha$ -mercaptolactones and 1,5-benzothiazepines. These heterocycles are highly important as candidates of pharmaceutical agents, and this research can be expected to contribute to the field of drug discovery.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機分子触媒 不斉合成 アシルアンモニウム サルファマイケル付加 ラクトン 1,5-ベンゾチアゼピン 複素環合成 医薬候補化合物

### 1. 研究開始当初の背景

酸と塩基を同一分子内に有する二官能性有機分子触媒は、水素結合を介した基質認識により多くの立体選択的有機合成反応を可能にしてきた。しかし水素結合を形成するヘテロ原子が基質に複数ある場合、水素結合形成の様式は複雑化してしまう。したがってこの場合には、エナンチオ選択性の低下を招いてしまうため、新たな触媒機構を設計する必要があった。

例えば、二官能性有機分子触媒により  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンへの不斉ヘテロマイケル付加反応が数多く達成され、我々も分子内ヘテロマイケル付加反応による不斉複素環合成法を多数報告してきた (*J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16711. 等)。しかし、 $\beta$ -ヘテロ原子置換ラクトンの不斉合成において、同様な触媒による  $\alpha,\beta$ -不飽和環状エステルへのヘテロマイケル付加反応は有効ではない (過去の報告はいずれも 20% ee 以下)。これは、エステルがケトンよりもひとつ多く酸素原子を持つため、チオウレアとの水素結合形成の様式が複雑化してしまうことが原因の一つと考えられた。そこで、基質の酸化状態に適応した触媒プロセスを新たに設計する必要があった。

### 2. 研究の目的

ケトンよりも酸化数の高いカルボン酸誘導体の  $\beta$  位にヘテロ原子を導入するマイケル付加反応は水素結合だけでは制御できない反面、第三級アミン触媒との付加脱離反応により形成する共有結合性相互作用を利用することができる。この共有結合性相互作用は一樣かつ強固なもので、効率的な不斉環境構築に繋がると期待できる。そこで、これにより従来困難であった  $\beta$ -ヘテロ原子置換ラクトンの直接的不斉合成を実現することを目的に研究を開始した。また、触媒に dendritic 状置換基などを導入して適切な大きさの反応ポケットを作り、この中で反応点を互に接近させ環化を促進することで、中・大員環ラクトンを合成することも当初目指していた。これらの触媒および触媒反応は生体を模倣した設計になっている。

### 3. 研究の方法

(1)  $\beta$ -メルカプトラクトンの不斉合成を目的に、二官能性アミノチオウレア触媒による  $\omega$ -ヒドロキシ- $\alpha,\beta$ -不飽和チオエステルの異性化反応について検討を行った (図 1)。反応の設計は以下の通りである。まず  $\omega$ -ヒドロキシ- $\alpha,\beta$ -不飽和チオエステルとアミノチオウレア触媒が反応し、 $\alpha,\beta$ -不飽和アシルアンモニウム中間体を生じる。続いて、脱離したチオラートアニオン ( $RS^-$ ) がチオウレアと水素結合を介して相互作用しながらエナンチオ選択的にマイケル付加をする。最後は、末端アルコキシドの攻撃で環化して目的のラクトンを与えながら触媒を再生する。

また、この反応にチオールを共存させることで、はじめに脱離した基質由来のチオラ-

トアニオンとのプロトン交換を経て、加えたチオールが付加した  $\beta$ -メルカプトラクトンを与える反応についても検討した。

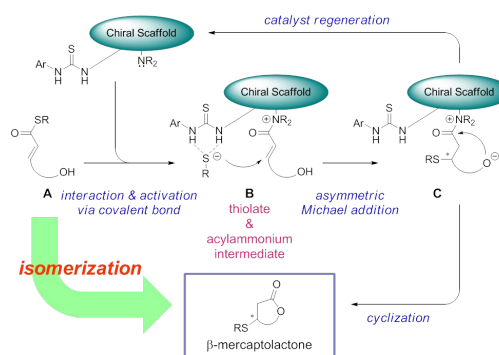


図 1.  $\omega$ -ヒドロキシ- $\alpha,\beta$ -不飽和チオエステルの不斉異性化反応

(2) 上記 (1) の研究において、チオール以外のヘテロ原子求核剤を共存させる反応についても検討したが、それらは付加せず、基質由来のチオラートアニオンがマイケル付加した生成物ばかりを与えるという結果を得ていた。そこで、当初は中・大員環ラクトンの合成に取り組むことを計画していたが、この化学選択性を利用した反応の開発がより重要と考え、方針を修正した。具体的には、(1) と同様の  $\alpha,\beta$ -不飽和アシルアンモニウム種と 2-アミノチオフェノールとの形式的環化付加反応により 1,5-ベンゾチアゼピンを不斉合成する反応の開発に取り組んだ (図 2)。

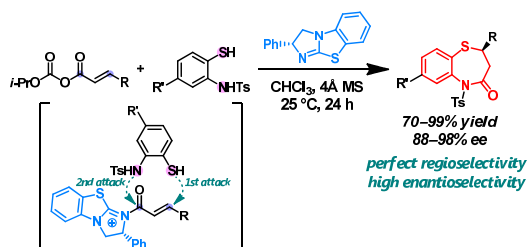


図 2. 形式的環化付加による 1,5-ベンゾチアゼピンの迅速不斉合成

### 4. 研究成果

(1) 二官能性アミノチオウレア触媒の作用により  $\omega$ -ヒドロキシ- $\alpha,\beta$ -不飽和チオエステルが異性化し、 $\beta$ -メルカプトラクトンが高立体選択的に生成することを見いだした。触媒検討の結果から本反応は、触媒のアミノ基による共有結合を介したマイケル受容体の活性化とチオウレア基によるアニオン性求核剤との水素結合形成が協働的に作用して、効果的な不斉誘導を実現していることが分かった。

さらに速度論的解析により、本反応はエナンチオ選択性が活性化エントロピー項に支配されている珍しい反応であることが分かった。また、幅広い溶媒を用いて反応を調べた結果、アセトニトリルと水の混合溶媒を用

いたときだけ、生成物の主エナンチオマーの立体が逆転することも明らかにした。この混合溶媒中でのエナンチオ選択性は活性化エンタルピー項に支配されていることが分かり、エナンチオ選択性の逆転は活性化ギブズエネルギー差を変化させる主な因子がエンタルピー項からエンタルピー項に変化したことによるものと結論付けている。

また、チオール共存下で反応を行うと、基質から脱離したチオラートアニオンとプロトン交換して、共存させていたチオールがマイケル付加した生成物のみが選択的に得られることも見いだしている。チオール以外のヘテロ原子求核剤を共存させる反応についても検討したが、それらは付加せず、異性化反応により  $\beta$ -メルカプトラクトンばかりが生成するという結果になった。ここまで得た研究成果に関しては既に学会での発表および論文 (*Org. Lett.* **2014**, *16*, 2184.) による公表を行っている。

(2)  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸誘導体に有機求核性触媒であるキラルイソチオウレア触媒を作用させると、 $\alpha,\beta$ -不飽和アシルアンモニウム種が発生し、2-アミノチオフェノールとの形式的な環化付加反応が完全な位置選択性と高いエナンチオ選択性を伴って進行することを見いだした。反応機構解析の結果、エナンチオ選択性はサルファマイケル付加の段階ではなく、アミド形成による環化の段階で主に決定されていることが分かった。すなわち、この反応ではマイケル付加反応の選択性が生成物の生成比には直接反映されず、環化の際に不利なコンホメーションを持つ中間体が原系に戻って再度マイケル付加をすることで高い選択性を生み出していることが強く示唆された。また、反応の生成物から2段階の変換により光学純度 (97% *ee*) を損なうことなく、抗うつ剤として知られるチアゼシムを合成できることも実証した。

1,5-ベンゾチアゼピンは医薬候補化合物の代表格であり、過去にはその誘導体から抗うつ剤や抗狭心症薬が開発されている。中でも今や世界100カ国以上で利用されているジルチアゼムは特に有名で、日本発で世界的に有名になった最初のくすりとも言われているが、その発見にはランダムスクリーニングの導入が大きく寄与している。すなわち多様な1,5-ベンゾチアゼピンの迅速不斉構築法は、医薬品探索を行ううえで重要な技術になる。そこで本反応のように一挙に環構築ができる環化付加反応は魅力的であり、またサルファマイケル付加の可逆性が選択性を支える本反応では、基質の電子的および立体的な特徴が反応にほとんど影響せず、適用範囲は広い。すなわち、本反応は1,5-ベンゾチアゼピンの迅速ライブラリー構築に大変適しており、今後、医薬品探索を支える基盤技術としての貢献が強く期待できる。さらに、上述のような反応機構のため、他の置換形式の誘導体の合成にも展開できる可能性が高く、その

礎となる本研究成果の意義は大きい。これまでに得た研究成果に関しては既に学会での発表および論文 (*J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5320.) による公表を行っている。

#### 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 14 件)

松本 晃、浅野 圭佑、松原 誠二郎、A Chiral Phosphoric Acid Catalyst for Asymmetric Construction of 1,3-Dioxanes、*Chemical Communications*、査読有、印刷中

松本 晃、浅野 圭佑、松原 誠二郎、Diastereoselective Reduction of  $\beta$ -(1,3-Dioxan-4-yl)ketones、*Synlett*、査読有、印刷中

宮地 亮太、浅野 圭佑、松原 誠二郎、Bifunctional Organocatalysts for the Enantioselective Synthesis of Axially Chiral Isoquinoline *N*-Oxides、*Journal of the American Chemical Society*、査読有、Vol. 137, 2015, pp. 6766–6769、DOI: 10.1021/jacs.5b04151.

深田 幸宏、浅野 圭佑、松原 誠二郎、Facile Net Cycloaddition Approach to Optically Active 1,5-Benzothiazepines、*Journal of the American Chemical Society*、査読有、Vol. 137, 2015, pp. 5320–5323、DOI: 10.1021/jacs.5b02537.

米田 直紀、堀田 彩乃、浅野 圭佑、松原 誠二郎、Asymmetric Oxy-Michael Addition to  $\gamma$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyls Using Formaldehyde as an Oxygen-Centered Nucleophile、*Organic Letters*、査読有、Vol. 16, 2014, pp. 6264–6266、DOI: 10.1021/ol503104b.

浅野 圭佑、フッ素原子一つで選択性が変わる—新しい合成補助基の提案、*化学*、査読有、Vol. 69, 2014, pp. 64–65、DOI: なし.

深田 幸宏、岡村 高明、浅野 圭佑、松原 誠二郎、Asymmetric Isomerization of  $\omega$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -Unsaturated Thioesters into  $\beta$ -Mercaptolactones by a Bifunctional Aminothiourea Catalyst、*Organic Letters*、査読有、Vol. 16, 2014, pp. 2184–2187、DOI: 10.1021/ol500637x.

浅野 圭佑、有機分子触媒による軸不斉化合物のエナンチオ選択的合成、*有機合成化学協会誌*、査読有、Vol. 72, 2014, pp. 185–186、DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.72.185.

宮地 亮太、浅野 圭佑、松原 誠二郎、Asymmetric Chroman Synthesis via an Intramolecular Oxy-Michael Addition by Bifunctional Organocatalysts、*Organic & Biomolecular Chemistry*、査読有、Vol. 12, 2014、

深田 幸宏、浅野 圭佑、松原 誠二郎、*Procedure-Controlled Enantioselectivity Switch in Organocatalytic 2-Oxazolidinone Synthesis*, *Journal of the American Chemical Society*, 査読有、Vol. 135, 2013, pp. 12160–12163, DOI: 10.1021/ja407027e.

宮地 亮太、浅野 圭佑、松原 誠二郎、*Asymmetric Indoline Synthesis via Intramolecular Aza-Michael Addition Mediated by Bifunctional Organocatalysts*, *Organic Letters*, 査読有、Vol. 15, 2013, pp. 3658–3661, DOI: 10.1021/ol401538b.

浅野 圭佑、上杉 雄輝、吉田 潤一、*Pauson–Khand Reactions in a Photochemical Flow Microreactor*, *Organic Letters*, 査読有、Vol. 15, 2013, pp. 2398–2401, DOI: 10.1021/ol4008519.

深田 幸宏、宮地 亮太、岡村 高明、浅野 圭佑、松原 誠二郎、*Asymmetric Cycloetherifications by Bifunctional Aminothiourea Catalysts: The Importance of Hydrogen Bonding*, *Synthesis*, 査読有、Vol. 45, 2013, pp. 1627–1634, DOI: 10.1055/s-0032-1316920.

深田 幸宏、浅野 圭佑、松原 誠二郎、*Asymmetric Synthesis of 1,3-Oxazolidines via Intramolecular Aza-Michael Addition by Bifunctional Organocatalysts*, *Chemistry Letters*, 査読有、Vol. 42, 2013, pp. 355–357, DOI: 10.1246/cl.121245.

〔学会発表〕(計 22 件)

浅野 圭佑、深田 幸宏、松原 誠二郎、*Facile Cycloaddition Approach to Optically Active 1,5-Benzothiazepines*, *The 39th Naito Conference*, 2015 年 7 月 6 日～2015 年 7 月 9 日、北海道・札幌市.

宮地 亮太、浅野 圭佑、松原 誠二郎、*Enantioselective Synthesis of Axially Chiral Isoquinoline N-Oxides by Bifunctional Organocatalysts*, *The 39th Naito Conference*, 2015 年 7 月 6 日～2015 年 7 月 9 日、北海道・札幌市.

浅野 圭佑、有機触媒による多点活性化が拓く多彩な不斉複素環合成、日本化学会第 95 春季年会、2015 年、3 月 27 日、千葉県・船橋市 (日本大学).

松本 晃、浅野 圭佑、松原 誠二郎、キラリリン酸触媒による速度論的分割を伴う不斉 1,3-ジオキサン構築、日本化学会第 95 春季年会、2015 年、3 月 27 日、千葉県・船橋市

(日本大学).

永成 駿介、松本 晃、浅野 圭佑、松原 誠二郎、新規有機 Lewis 塩基触媒の開発を目指した置換トランスシクロオクテンの合成、日本化学会第 95 春季年会、2015 年、3 月 27 日、千葉県・船橋市 (日本大学).

深田 幸宏、浅野 圭佑、松原 誠二郎、環化付加による 1,5-ベンゾチアゼピンの迅速不斉合成、日本化学会第 95 春季年会、2015 年、3 月 27 日、千葉県・船橋市 (日本大学).

米田 直紀、浅野 圭佑、松原 誠二郎、二官能性有機触媒によるシアノヒドリンの不斉分子内オキシマイケル付加反応、日本化学会第 95 春季年会、2015 年、3 月 26 日、千葉県・船橋市 (日本大学).

藤井 結稀、米田 直紀、浅野 圭佑、松原 誠二郎、二官能性有機触媒による 1,3-ジオールの不斉分子内オキシマイケル付加反応、日本化学会第 95 春季年会、2015 年、3 月 26 日、千葉県・船橋市 (日本大学).

宮地 亮太、浅野 圭佑、松原 誠二郎、二官能性有機触媒による軸不斉化合物のエナンチオ選択的合成、日本化学会第 95 春季年会、2015 年、3 月 26 日、千葉県・船橋市 (日本大学).

深田 幸宏、岡村 高明、浅野 圭佑、松原 誠二郎、*Asymmetric Isomerization of  $\omega$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -Unsaturated Thioesters into  $\beta$ -Mercaptolactones by Bifunctional Aminothiourea Catalyst*, *The 9th International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-9)*, 2014 年 11 月 15 日、兵庫県・淡路市.

米田 直紀、深田 幸宏、浅野 圭佑、松原 誠二郎、*Asymmetric Spiroketal Synthesis by Aminothiourea Catalysts*, *The 9th International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-9)*, 2014 年 11 月 15 日、兵庫県・淡路市.

松本 晃、浅野 圭佑、松原 誠二郎、*Asymmetric Synthesis of 1,3-Dioxanes by Chiral Phosphoric Acid Catalyst*, *The 9th International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-9)*, 2014 年 11 月 15 日、兵庫県・淡路市.

松本 晃、浅野 圭佑、松原 誠二郎、キラリリン酸触媒による不斉 1,3-ジオキサン合成、第 4 回 CSJ 化学フェスタ 2014、2014 年 10 月 15 日、東京都・江戸川区.

宮地 亮太、浅野 圭佑、松原 誠二郎、二官能性有機触媒を用いた分子内オキシマイケル付加反応による不斉クロマン合成、第 34 回有機合成若手セミナー「明日の有機合成を

担う人のために」, 2015年8月5日、大阪府・豊中市(大阪大学).

堀田 彩乃、米田 直紀、浅野 圭佑、松原 誠二郎、ホルムアルデヒドを酸素原子求核剤とする不斉オキシマイケル付加反応、第34回有機合成若手セミナー「明日の有機合成を担う人のために」, 2015年8月5日、大阪府・豊中市(大阪大学).

松本 晃、浅野 圭佑、松原 誠二郎、キラルリン酸触媒による不斉1,3-ジオキサン合成反応、第3回JACI/GSCシンポジウム、2014年5月23日、東京都・千代田区.

宮地 亮太、浅野 圭佑、松原 誠二郎、二官能性有機触媒による分子内ヘテロマイケル付加反応を利用したクロマンおよびインドリンの不斉合成反応、日本化学会第94春季年会、2014年、3月29日、愛知県・名古屋市(名古屋大学).

米田 直紀、浅野 圭佑、松原 誠二郎、キラルリン酸触媒による不斉環状エーテル化反応、日本化学会第94春季年会、2014年、3月28日、愛知県・名古屋市(名古屋大学).

松本 晃、浅野 圭佑、松原 誠二郎、キラルリン酸触媒による不斉1,3-ジオキサン構築反応、日本化学会第94春季年会、2014年、3月28日、愛知県・名古屋市(名古屋大学).

堀田 彩乃、米田 直紀、浅野 圭佑、松原 誠二郎、ホルムアルデヒドを酸素原子求核剤とする不斉オキシマイケル付加反応、日本化学会第94春季年会、2014年、3月28日、愛知県・名古屋市(名古屋大学).

④ 深田 幸宏、岡村 高明、浅野 圭佑、松原 誠二郎、アミノチオウレア触媒による $\gamma$ -ヒドロキシ- $\alpha,\beta$ -不飽和チオエステルの不斉異性化反応、日本化学会第94春季年会、2014年、3月27日、愛知県・名古屋市(名古屋大学).

② 浅野 圭佑、深田 幸宏、松原 誠二郎、Procedure-Controlled Enantioselectivity Switch in Organocatalytic 2-Oxazolidinone Synthesis、The 8th International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-8)、2013年11月30日、奈良県・奈良市.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：

番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://www.dfm.kuic.kyoto-u.ac.jp/Website/Welcome.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

浅野 圭佑 (ASANO, Keisuke)  
京都大学・大学院工学研究科・助教  
研究者番号：90711771

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：