

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07860

研究課題名(和文) 不斉四置換炭素構築を可能とする新たな方法論の開拓とその応用

研究課題名(英文) Development and applications of novel methodologies for the construction of asymmetric tetrasubstituted carbon stereocenters

研究代表者

森本 浩之 (Morimoto, Hiroyuki)

九州大学・薬学研究院・講師

研究者番号：20593867

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究により、反応機構解析に基づく高活性な新規触媒の創製、および従来困難であった不斉四置換炭素を立体選択的に構築可能とする新規触媒的環境調和型反応の開発に成功し、不斉四置換炭素含有アミノ酸誘導体のライブラリー構築に成功した。
また、従来困難と考えられていた無保護のイミンを用いた環境調和型新規触媒的不斉四置換炭素構築反応の開発に成功し、様々な無保護アミン類の供給法に新たな道を開いた。

研究成果の概要(英文)：In this research, we achieved the design of novel highly active catalysts based on detailed mechanistic studies and their application to the synthesis of asymmetric tetrasubstituted carbon stereocenters, resulted in the construction of a new chemical library of amino acid derivatives with tetrasubstituted carbon stereocenters.
In addition, we succeeded in developing environmentally friendly new catalytic asymmetric tetrasubstituted carbon synthesis using unprotected imines and paved the new way for the synthesis of unprotected amines.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成化学 不斉四置換炭素 触媒 環境調和型反応

1. 研究開始当初の背景

現在の医薬品や天然物などの生物活性物質合成において、触媒制御による不斉炭素中心構築は非常に重要な役割を果たしている。このうち、不斉三置換炭素の構築は、不斉水素化や直接的な不斉アルドール反応に代表される、原子効率・環境調和性に優れた確立された手法が存在する。一方、中心炭素がすべて水素以外の置換基で占められる不斉四置換炭素は、生物活性物質の構造単位として重要である一方で、その構築については、不斉三置換炭素構築に比べて一般に適用可能な方法論（特に求電子剤側での構築）の開拓がまだまだ不十分であった。また、当量以上の廃棄物を副生する反応が多用されており、原子効率・環境調和性の面でも改善の余地を残していた。

2. 研究の目的

以上の背景を踏まえ、本研究では、医薬品や天然物などの生物活性物質合成において重要でありながら、依然として適用可能な方法論が限られている不斉四置換炭素構築を、高い原子効率・環境調和性にて実現する新たな手法の開拓を目指した。特に、既存の手法では困難な新規結合形成反応を実現し、触媒的不斉四置換炭素構築に新たな直截的方法論を提示することを目指した。さらに、本手法を活用し、不斉四置換炭素含有アミノ酸など、種々の有用な有機分子素子の環境調和型合成を達成し、医薬化学への貢献を目指した。

3. 研究の方法

以上の目的を達成するため、本研究は以下の方法に従って実施した。

まず、以前に開発した不斉四置換炭素構築反応の反応機構解析を行い、それにより明らかになった情報を踏まえてより高活性な触媒をデザイン・合成し、従来適用困難であった基質への適用範囲の拡大と、不斉四置換炭素含有アミノ酸誘導体のライブラリー構築を目指した。

また、従来利用が困難と考えられてきた無保護のイミンを用い、無保護のアミン類を直接供給可能な新規触媒的不斉四置換炭素形成反応の開発を目指した。

さらに、無保護のイミンを用いた反応のさらなる展開として、新規不斉四置換炭素含有アミノ酸合成への展開を行った。

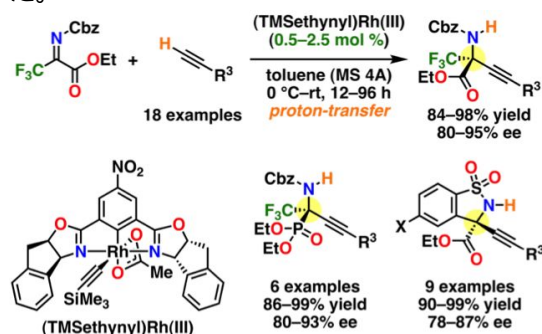
4. 研究成果

以上の研究方法を基盤として研究を実施した結果、以下に記すような有益な研究成果が得られた。

(1) 反応機構解析に基づく高活性新規触媒の開発と不斉四置換炭素含有アミノ酸誘導体合成への応用

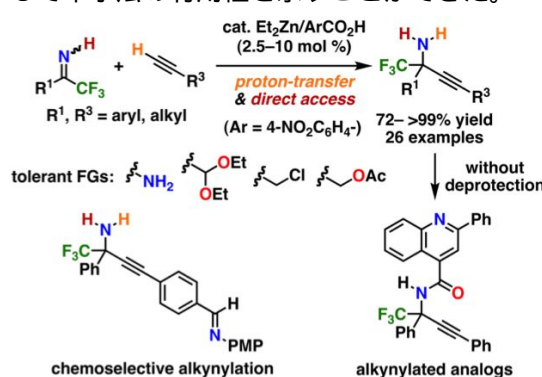
以前に確立した触媒反応の反応機構解析を行い、触媒活性種の形成が反応全体の律速

であることが判明した。そこで、触媒活性種を迅速に形成可能な新たな触媒活性種前駆体を合成し、反応に用いたところ、従来よりも少ない触媒量にて同様の反応性・選択性にて目的の四置換炭素含有アミノ酸誘導体が合成可能であった。また、従来触媒では得ることが困難であったより低反応性の基質に対しても反応が進行し、四置換炭素含有アミノ酸誘導体のライブラリー構築に成功した。



(2) 窒素上無保護ケチミンを用いる新規触媒的不斉四置換炭素構築法の開発

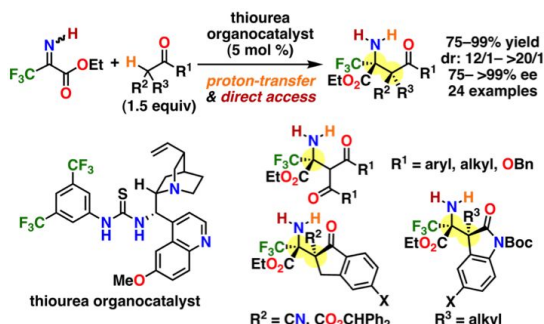
上記で確立した手法は、アミノ基が保護された四置換炭素含有アミン類を合成するのに有用であったが、さらなる変換のためには脱保護工程が必要であり、改善の余地を残していた。そこで、無保護のアミン類を直接合成可能な方法の1つとして、窒素上無保護ケチミンを用いる新規触媒的不斉四置換炭素構築法の開発を行った。その結果、従来触媒反応では用いることが困難であった無保護ケチミンに対する直接的触媒的求核付加反応を実現可能な反応条件を見出すことに成功し、様々な官能基を有する無保護アミン類を合成した。また、得られた無保護アミンは、脱保護工程を経ることなく直接誘導化が可能であり、生物活性物質のアナログ合成を通して本手法の有用性を示すことができた。



(3) 窒素上無保護ケチミンを用いる触媒的不斉四置換炭素含有アミノ酸合成法の開発

以上で確立した手法を踏まえ、さらなる展開として窒素上無保護ケチミンを用いる触媒的 Mannich 型反応による四置換炭素含有アミノ酸合成法の開発を行った。その結果、金属触媒を用いることで、さまざまなジカルボニル化合物で反応が進行し、目的の または

-四置換炭素含有アミノ酸誘導体を合成することができた。また、不斉有機触媒を用いることで、高いエナンチオ選択性で四置換炭素含有アミノ酸誘導体を合成できた。さらに、本手法を用いることで、これまでに合成がなされていなかった、-連続四置換炭素含有アミノ酸誘導体の立体選択的合成も実現した。



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7件)

(1) Kazuhiro Morisaki, Masanao Sawa, Ryohei Yonesaki, Hiroyuki Morimoto*, Kazushi Mashima, and Takashi Ohshima*

Mechanistic Studies and Expansion of the Substrate Scope of Direct Enantioselective Alkynylation of α -Ketiminoesters Catalyzed by Adaptable (Phebox)Rh(III) Complexes.

J. Am. Chem. Soc. **2016**, *138*, 6194–6203. (査読あり)

DOI: 10.1021/jacs.6b01590.

(2) Kazuhiro Morisaki, Hiroyuki Morimoto, Kazushi Mashima, and Takashi Ohshima*

Direct Enantioselective Alkynylation of α -Ketoesters and α -Ketiminoesters Catalyzed by [Bis(oxazoline)phenyl]rhodium(III) Complexes.

Heterocycles **2017**, *95*, 637–661. (査読あり)

DOI: 10.3987/REV-16-SR(S)4.

(3) Kazuhiro Morisaki, Hiroyuki Morimoto*, and Takashi Ohshima*

Direct access to *N*-unprotected tetrasubstituted propargylamines via direct catalytic alkynylation of *N*-unprotected trifluoromethyl ketimines.

Chem. Commun. **2017**, *53*, 6319–6322. (査読あり)

DOI: 10.1021/jacs.6b01590.

(4) Masanao Sawa, Kazuhiro Morisaki, Yuta Kondo, Hiroyuki Morimoto*, and Takashi Ohshima*

Direct Access to *N*-Unprotected α - and/or β -Tetrasubstituted Amino Acid Esters via Direct Catalytic Mannich-Type Reactions using *N*-Unprotected Trifluoromethyl Ketimines.

Chem. Eur. J. **2017**, *23*, 17022–17028. (査読あり)

DOI: 10.1002/chem.201703516.

(5) Amrita Das, Kenji Watanabe*, Hiroyuki

Morimoto and Takashi Ohshima*

Boronic Acid Accelerated Three-Component Reaction for the Synthesis of α -Sulfanyl-Substituted Indole-3-acetic Acids.

Org. Lett. **2017**, *19*, 5794–5797. (査読あり)

DOI: 10.1021/acs.orglett.7b02727.

(6) Kazuhiro Morisaki, Yuta Kondo, Masanao Sawa, Hiroyuki Morimoto*, Takashi Ohshima*

Synthesis of 1-Tetrasubstituted 2,2,2-Trifluoroethylamine Derivatives via Palladium-Catalyzed Allylation of sp^3 C–H Bonds.

Chem. Pharm. Bull. **2017**, *65*, 1089–1092. (査読あり)

DOI: 10.1248/cpb.c17-00580.

(7) Kazuhiro Morisaki, Hiroyuki Morimoto, Kazushi Mashima and Takashi Ohshima*

Development of Direct Enantioselective Alkynylation of α -Ketoester and α -Ketiminoesters Catalyzed by Phenylbis(oxazoline)Rh(III) Complexes.

有機合成化学協会誌 **2018**, *76*, 226–240. (査読あり)

DOI: 10.5059/yukigoseikyokaiishi.76.226.

[学会発表](計27件)

<2015年>

(1) 森崎一宏 1、澤真尚 1、森本浩之 1、米寄凌平 1、野間口順哉 1、竹内洋介 2、真島和志 2、大嶋孝志 1(1九州大学大学院薬学研究院、2大阪大学基礎工学研究科)

ロジウム触媒を用いた α -ケチミノエステルに対する直接的触媒的不斉アルキニル化反応の開発

第13回次世代を担う有機化学シンポジウム

(2) 米寄凌平 1、森崎一宏 1、澤真尚 1、森本浩之 1、真島和志 2、大嶋孝志 1(1九州大学大学院薬学研究院 2大阪大学基礎工学研究科)

ロジウム触媒を用いたケチミンに対する直接的触媒的不斉アルキニル化反応の開発

第52回化学関連支部合同九州大会

(3) Takashi Ohshima, Kazuhiro Morisaki, Masanao Sawa, Ryohei Yonesaki, Hiroyuki Morimoto

Rhodium-Catalyzed Direct Enantioselective Alkynylation of Ketimines: Mechanistic Studies and Expansion of Substrate Generality

The 7th Spanish-Portuguese-Japanese Organic Chemistry Symposium

(4) Masanao Sawa 1, Kazuhiro Morisaki 1, Ryohei Yonesaki 1, Hiroyuki Morimoto 1, Kazushi Mashima 2, Takashi Ohshima 1

Direct Catalytic Asymmetric Alkynylation of Ketimines

7th International Conference on Green and Sustainable Chemistry - 4th JACI-GSC Symposium

(5) 米寄凌平 1、森崎一宏 1、澤真尚 1、森本浩之 1、真島和志 2、大嶋孝志 1

ロジウム触媒を用いたケチミンに対する直接的触媒的不斉アルキニル化反応の開発
第 48 回 有機金属若手の会 夏の学校
(6) 米寄 凌平、森崎 一宏、澤 真尚、森本 浩之、真島 和志、大嶋 孝志
ロジウム触媒を用いたケチミンに対する直接的触媒的不斉アルキニル化反応の開発
第 27 回若手研究者のためのセミナー
(7) 森崎一宏¹、澤真尚¹、米崎凌平¹、森本浩之¹、真島和志²、大嶋孝志¹
-ケチミノエステルに対する直接的触媒的不斉アルキニル化反応の開発
第 15 回薬学研究院若手セミナー
(8) Kazuhiro Morisaki, Masanao Sawa, Ryohei Yonesaki, Jun-ya Nomaguchi, Yousuke Takeuchi, Hiroyuki Morimoto, Kazushi Mashima, Takashi Ohshima
Direct Catalytic Enantioselective Alkynylation of Ketimines
The 5th Junior International Conference on Cutting-edge Organic Chemistry in Asia
(9) Takashi Ohshima Kazuhiro Morisaki, Masanao Sawa, Ryohei Yonesaki, Hiroyuki Morimoto
Rhodium-Catalyzed Direct Enantioselective Alkynylation of Ketimines: Mechanistic Studies and Expansion of Substrate Generality
The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies
<2016 年>
(10) Sawa Masanao¹、Morisaki Kazuhiro¹、Yonesaki Ryohei¹、Morimoto Hiroyuki¹、Mashima Kazushi²、Ohshima Takashi¹
Direct Catalytic Asymmetric Alkynylation of Ketimines
Molecular Chirality Asia 2016
(11) 森崎一宏¹、澤真尚¹、米崎凌平¹、森本浩之¹、真島和志²、大嶋孝志¹
ロジウム触媒による -ケチミノエステルに対する直接的触媒的不斉アルキニル化反応の反応機構解析
第 49 回 有機金属若手の会 夏の学校
(12) Kazuhiro Morisaki, Hiroyuki Morimoto, Takashi Ohshima
Development and mechanistic studies of Rh-catalyzed direct enantioselective alkynylation of α -ketiminoesters
252nd American Chemical Society National Meeting & Exposition
(13) 米崎凌平¹、森崎一宏¹、澤真尚¹、森本浩之¹、真島和志²、大嶋孝志¹
ロジウム触媒を用いたケチミンに対する直接的触媒的不斉アルキニル化反応の反応機構解析及びに基質一般性の拡大
第 33 回有機合成化学セミナー
(14) 森崎一宏、森本浩之、大嶋孝志
亜鉛触媒による N 無保護トリフルオロメチルケトイミンに対する直接的アルキニル化反応
第 63 回有機金属化学討論会

(15) Kazuhiro Morisaki, Hiroyuki Morimoto, Takashi Ohshima
Zn-Catalyzed Direct Alkynylation of N-Unprotected Trifluoromethyl Ketimines
The 6th Junior International Conference on Cutting-edge Organic Chemistry in Asia
(16) Takashi Ohshima, Kazuhiro Morisaki, Hiroyuki Morimoto
Zn-Catalyzed Direct Alkynylation of N-Unprotected Trifluoromethyl Ketimine
The 11th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia & The 2nd Advanced Research Network on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia
(17) 森本浩之¹、森崎一宏¹、澤真尚¹、米崎凌平¹、真島和志²、大嶋孝志¹
-ケチミノエステルおよび無保護ケチミンに対する直接的触媒的アルキニル化反応の開発
第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム
<2017 年>
(18) Hiroyuki Morimoto¹、Kazuhiro Morisaki¹、Masanao Sawa¹、Ryohei Yonesaki¹、Yuta Kondo¹、Kazushi Mashima²、Takashi Ohshima¹
Construction of Tetrasubstituted Carbon Stereocenters via Direct Catalytic Nucleophilic Addition to Ketimines
日本化学会第 97 春季年会
(19) 澤真尚、森崎一宏、近藤優太、森本浩之、大嶋孝志
窒素上無保護の α -ketiminoester に対する直接的触媒的不斉 Mannich 反応の開発
日本薬学会第 137 年会
(20) 森崎一宏、近藤優太、森本浩之、大嶋孝志
N 無保護トリフルオロメチルケチミンに対する直接的触媒的アルキニル化反応
日本薬学会第 137 年会
(21) 澤真尚、森崎一宏、近藤優太、森本浩之、大嶋孝志
窒素上無保護のケチミンに対する直接的触媒的不斉 Mannich 反応の開発
第 15 回次世代を担う有機化学シンポジウム
(22) 澤真尚、森崎一宏、近藤優太、森本浩之、大嶋孝志
窒素上無保護のケチミンに対する直接的触媒的不斉 Mannich 反応の開発
第 27 回万有福岡シンポジウム
(23) 澤真尚、森崎一宏、近藤優太、森本浩之、大嶋孝志
窒素上無保護のケチミンに対する直接的触媒的不斉 Mannich 反応の開発
第 29 回万有札幌シンポジウム (招待講演)
(24) Masanao Sawa, Kazuhiro Morisaki, Yuta Kondo, Hiroyuki Morimoto, Takashi Ohshima
Direct Catalytic Asymmetric Mannich-type Reaction of N-Unprotected Ketimines
8th International Conference on Green and Sustainable Chemistry
(25) Amrita Das, Kenji Watanabe, Hiroyuki

Morimoto, and Takashi Ohshima
Boronic Acid-Accelerated Multicomponent
Reactions for the Synthesis of α -Substituted
Indole-3-acetic Acids

第 64 回有機金属化学討論会
< 2018 年 >

(26) Hiroyuki Morimoto

Construction of tetrasubstituted carbon
stereocenters via direct catalytic addition to
N-unprotected ketimines

KU-NTU Joint International Symposium on
Pharmaceutical Sciences (招待講演)

(27) 森本浩之、森崎一宏、近藤優太、澤真尚、
大嶋孝志

Pd触媒によるアリル化を活用した1位四置換
2,2,2-トリフルオロエチルアミン類の合成法
の開発

日本薬学会第 138 年会

〔図書〕(計 1 件)

(1) Takashi Ohshima*, Hiroyuki Morimoto,
Kazuhiro Morisaki

Catalytic Asymmetric 1,2-Alkynylation.

*Reference Module in Chemistry, Molecular
Sciences and Chemical Engineering*, 2015, pp.
1–37.

DOI: 10.1016/B978-0-12-409547-2.11504-5.

〔その他〕

ホームページ等

・九州大学 研究者情報

<http://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/details/K003794/index.html>

・森本 浩之 講師

<http://green.phar.kyushu-u.ac.jp/member/morimoto.html>

・Hiroyuki Morimoto — Kyushu University

<https://kyushu-u.pure.elsevier.com/en/persons/hiroyuki-morimoto>

・Hiroyuki Morimoto ORCID

<http://orcid.org/0000-0003-4172-2598>

・Hiroyuki Morimoto ResearcherID

<http://www.researcherid.com/rid/H-4108-2011>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

森本浩之 (MORIMOTO HIROYUKI)

九州大学大学院薬学研究院・講師

研究者番号：20593867

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

なし