

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 8 日現在

機関番号：16401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K13644

研究課題名(和文) 重水素化ワールド:革新的有機分子触媒・生体機能性分子の開発

研究課題名(英文) New Generation in Deuterium Chemistry: Development of Novel Deuterated Organocatalysts and Biologically Interesting Molecules

研究代表者

小槻 日吉三 (Kotsuki, Hiyoshizo)

高知大学・学内共同利用施設等・特任教授

研究者番号：80093954

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、D原子の特性を利用して、新しいコンセプトに基づく新規有機分子触媒を開発するとともに、生体機能性分子へのD原子導入による新しいタイプのバイオイメージング材料の創出を目的とした。その結果、チオ尿素系有機触媒のNH基のDH基への迅速かつ完璧な変換に成功した。関連反応への展開として、カルボニル/エン環化反応、さらには光学活性第一級アミンを有機不斉触媒とする置換シクロアルカノン類の高効率な不斉Michael付加反応を達成し、アルカロイド・Aspidospermidineの形式的全合成に適用した。あわせて、生体機能性分子へのD原子導入法についても有益な指針を得ることに成功した。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this project has been focused on the development of a new selective method for deuteration of organocatalysts and biologically interesting molecules. As a result, we could succeed in synthesizing new deuterated thiourea organocatalysts for the use in novel synthetic reactions. For example, we found that a catalytic system composed of trityl halide and thiourea catalyst could serve as novel organo-based Lewis acids for the use in carbonyl-ene cyclization. In addition, we also found that the asymmetric Michael addition reaction of alpha-substituted cyclic ketones was efficiently promoted by primary amine-based organocatalysts under high pressure conditions. Finally, we could also succeed in obtaining a new approach to introduce deuterium atoms into the biologically interesting molecules. We believe that these results will give important information for other chemists who work in this important field.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機分子触媒 重水素化有機触媒 生体機能性分子 チオ尿素触媒 重水素化

1. 研究開始当初の背景

有機化合物への安定同位体、本研究では特に重水素 (D) 原子、の導入は、C-D 結合や O-D 結合の長さ (=強さ) を利用して、これまで主に反応機構解析に用いられてきた。一方、生化学分野では、C-D 結合の結合解離エネルギーの強さを利用して、代謝過程の解明に応用されてきた。さらに最近、NMR 法による D 化化合物のバイオイメージング材料への応用も非常な関心を集めている。

ところで、我々は最近、有機分子触媒の開発、それを利用した生物活性天然物の不斉全合成に多大な関心をもち研究を進めている。しかし、残念ながらこれまで、C-D 結合や O-D 結合の特性に着目した有機分子触媒の開発、さらには D 化生体機能性分子の合成に関して研究例はほとんどなく、それだけ本研究を推進する価値がある。

2. 研究の目的

本研究では、C-D 結合や O-D 結合の長さ (=強さ) に着目し、新しいコンセプトによる有機分子触媒の開発を行うとともに、その特性を利用した生体機能性分子への精密的 D 原子導入による新しいタイプのバイオイメージング材料の創出を行う。具体的には、次に掲げるプロジェクトを中心に検討し、この分野での独自性・革新性を確立する。

- (1) 有機 (不斉) 分子触媒への精密的 D 原子導入法の開発
- (2) D 原子導入有機分子触媒の新しい反応性・選択性の実現
- (3) 有機分子触媒反応に有効な出発基質への精密的 D 原子導入法の開発
- (4) 有機 (不斉) 分子触媒反応を利用した D 化生体機能性分子の合成

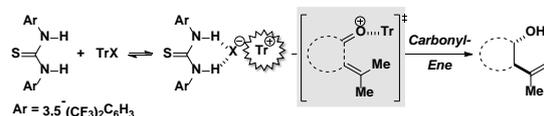
3. 研究の方法

本研究で力点を置いて取り組む研究項目は上記の研究目的に示した4点に集約される。これらについては、研究実施期間を考慮して、研究基盤となる D 原子含有有機触媒の開発、それを用いた新規反応開発、生体機能性分子合成への応用研究の3方向から同時進行的に実施する。なお、いずれの場合においても、反応加速効果を実現するために、必要に応じてマイクロウェーブ反応・超高压反応等を適用する。

4. 研究成果

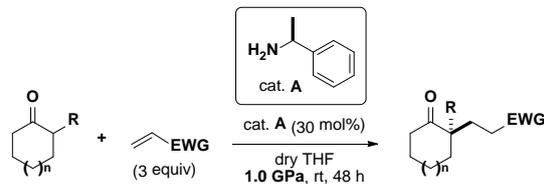
①チオ尿素系有機触媒の NH 基の ND 基への完全変換：チオ尿素系有機触媒を重メタノールに溶解し、それに対するマイクロウェーブあるいは超音波照射による D 化を検討した。その結果、期待通りに、チオ尿素触媒の短時間かつ完全な NH 基の ND 基への変換を達成した。なお、この際の D 化率については、主として元素分析・質量分析・NMR 解析により決定した。

②D 化チオ尿素系有機触媒のカルボニル/エン環化反応への適用：D 化チオ尿素系有機触媒の有用性を検証すべく、予備的知見を得るために、チオ尿素/ハロゲン化トリチルをトリチルカチオン発生源として、それを触媒的に使用し、下式に示す新規なカルボニル/エン環化反応を検討した。その結果、本触媒システムを超高压条件と併用することにより、望む反応を収率よく進行させることに成功した (発表論文3)。



③D 化チオ尿素系有機触媒のイミノ/エン環化反応への適用：②の関連反応として、チオ尿素/ハロゲン化トリチルをトリチルカチオン発生源とし、それを触媒的に使用した新規なイミノ/エン環化反応を検討した。その結果、この場合にも、超高压条件を適用することにより、望む環化反応がきれいに進行することを確認した。なお、本触媒システムにおいては、D 化チオ尿素系有機触媒の活性は期待したほど高くはないものの、ある程度の反応性向上が得られることを確認した。

④他の有機アミン系触媒の D 化による新規触媒の開発：他の有機触媒反応への適用を主眼に、有機アミン系触媒を対象として、①と同様の手法を適用し NH 基の ND 基への変換を検討した。この場合、期待通りの生成物を得たが、触媒活性を検証するまでには至らなかった。なお、触媒反応の予備的知見として、光学活性な第一級アミンを有機触媒とする α 置換シクロアルカノン類の高収率・高不斉収率での不斉 Michael 付加反応を達成した。さらに、本反応を利用して、アルカロイド・Aspidospermidine の形式的な不斉全合成を達成した (発表論文11)。



⑤生体機能性分子への選択的な D 原子導入法の開発：当初の目的は有機触媒反応に供する有用な D 化基質の簡便合成法の開発であった。しかし、重水中での D 化は保護基の完全脱離を伴うのみであり、最適条件を確立するまでには至らなかった。しかし、この分野の今後の進展を促す上では、ある程度有益な知見を得たものと自己評価している。

⑥その他の有用合成反応の開発：本プロジェクトに関連して、メタルフリーを特徴とする種々の有用な合成反応を開発した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 12 件)

- 1) H. Tanaka, Y. Hamaya, and H. KOTSUKI, “A Direct Method for β -Selective Glycosylation with an N-Acetylglucosamine Donor Armed by a TBDMS Protecting Group”, *Molecules*, **22**, 429–437 (2017). (査読有)
DOI: 10.3390/molecules22030429
 - 2) S. Nunokawa, K. Oki, K. Yamashita, A. Okuyama, T. Ueda, K. Nakano, Y. Ichikawa, and H. KOTSUKI, “Heteropoly Acid Supported on Silica Gel Catalyzed the Asymmetric Transfer Allylation of Aromatic Aldehydes under Solvent-free Conditions”, *Synlett*, **28** (5), 597–600 (2017). (査読有)
DOI: 10.1055/s-0036-1588121
 - 3) Y. Nomoto, R. Horinouchi, N. Nishiyama, K. Nakano, Y. Ichikawa, and H. KOTSUKI, “Trityl Cation Catalyzed Intramolecular Carbonyl-ene Cyclization and [2+2] Cycloaddition”, *Synlett*, **28** (2), 265–269 (2017). (査読有)
DOI: 10.1055/s-0036-1588618
 - 4) Y. Ichikawa, A. Matsukawa, M. Maeda, Y. Tomita, R. Mimura, A. Kitamori, H. KOTSUKI, K. Nakano, and T. Masuda, “Synthesis of β -Glycosyl Formamides through N-Glycosylation of Unprotected Carbohydrates”, *Heterocycles*, **92** (12), 2201–2212 (2016). (査読有)
DOI: 10.3987/COM-16-13584
 - 5) A. Matsugi, S. Nunokawa, N. Watanabe, Y. Nakata, K. Nakano, Y. Ichikawa, and H. KOTSUKI, “An Organocatalytic Asymmetric Diels-Alder Strategy for the Enantioselective Synthesis of Spirocyclic Oxindole-cyclohexenones”, *Heterocycles*, **92** (11), 1953–1961 (2016). (査読有)
DOI: 10.3987/COM-16-13562
 - 6) Y. Ichikawa, K. Saito, R. Mimura, A. Kitamori, A. Matsukawa, A. Ikeda, T. Masuda, H. KOTSUKI, and K. Nakano, “A Biomimetic Approach to the Synthesis of Terpene-amino Acid Conjugates. The Ugi Reaction in the Hypothetical Biosynthesis of Marine Natural Products”, *Heterocycles*, **92** (6), 1040–1053 (2016). (査読有)
DOI: 10.3987/COM-16-13442
 - 7) R. Mimura, A. Kitamori, K. Nakano, H. KOTSUKI, K. Matsumoto, D. Kaneno, T. Masuda, and Y. Ichikawa, “Synthesis of *trans*-2,6-Piperidinedicarboxamide Using the Ugi Reaction. A Plausible Model for the Biosynthesis of Halichonadin P”, *Heterocycles*, **92** (5), 857–865 (2016). (査読有)
DOI: 10.3987/COM-16-13422
 - 8) 小槻日吉三, 有機不斉触媒反応を活用した第四級不斉炭素中心含有生物活性天然物の合成, 文部科学省科研費・新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」, 平成 25 年度研究成果報告書 pp 231–234, 2015 年 11 月. (査読無)
<http://www.organocatalysis.jp/>
 - 9) S. Nunokawa, M. Minamisawa, K. Nakano, Y. Ichikawa, and H. KOTSUKI, “Asymmetric Michael Addition Reaction of α -Aryl-substituted Lactams Catalyzed by Chiral Quaternary Ammonium Salts Derived from Cinchona Alkaloids: A New Short Synthesis of (+)-Mesembrine”, *Synlett*, **26** (16), 2301–2305 (2015). (査読有)
DOI: 10.1055/s-0035-1560090
 - 10) R. Mimura, A. Kitamori, A. Ikeda, T. Matsuda, K. Nakano, H. KOTSUKI, and Y. Ichikawa, “Biomimetic Approaches Employing the Ugi Five-Center Four-Component Reaction for Synthesis of the Right-Hand Portion of Halichonadin Q and the Central Part of Halichonadin M”, *Synthesis*, **47** (19), 3043–3048 (2015). (査読有)
DOI: 10.1055/s-0034-1380438
 - 11) R. Horinouchi, K. Kamei, R. Watanabe, N. Hieda, N. Tatsumi, K. Nakano, Y. Ichikawa, and H. KOTSUKI, “Enantioselective Synthesis of Quaternary Carbon Stereogenic Centers through the Primary Amine-catalyzed Michael Addition Reaction of α -Substituted Cyclic Ketones at High Pressure”, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015** (20), 4457–4463. (査読有)
DOI: 10.1002/ejoc.201500411
 - 12) M. Kataoka, C. Fukui, A. Mimoto, H. Kuge, K. Honke, and H. KOTSUKI, “A New Strategy for Synthesis of the Dinucleotide pdCpA: A Convenient Method for the Deprotection of Cyanoethyl, TBDMS, and Benzoyl Groups in One Step at High Pressure”, *Heterocycles*, **91** (6), 1164–1169 (2015). (査読有)
DOI: 10.3987/COM-15-13223
- [学会発表] (計 19 件)
- 1) 布川しおり, 沖和也, 山下恵祐, 奥山敦史, 上田忠治, 小槻日吉三, ヘテロポリ酸担持シリカゲル触媒活用不斉アリル転写, 日本化学会第 97 春季年会, 横浜, 3 月 16–19 日 (2017).
 - 2) 布川しおり, 川北安理紗, 小槻日吉三, 有機不斉触媒活用不斉識別反応: (-)-Lycoramine の不斉全合成への応用, 日本化学会第 97 春季年会, 横浜, 3 月 16–19 日 (2017).
 - 3) 村上弘樹, 小槻日吉三, トリチルカチオン有機触媒反応: 高圧条件下でのイミノ一エン環化反応, 日本化学会第 97 春季年会, 横浜, 3 月 16–19 日 (2017).
 - 4) 布川しおり, 渡部忠尚, 中田裕也, 小槻

- 日吉三, 有機不斉触媒反応活用不斉 Diels-Alder 反応を用いたスピロ置換型オキシインドール類のエナンチオ選択的合成, 第 9 回有機触媒シンポジウム, 名古屋, 12 月 1-2 日 (2016).
- 5) 小槻日吉三 (招待講演)、天然物合成の魅力: もの作りはひと作り, 伏見製薬化学講演会, 丸亀, 11 月 29 日 (2016).
 - 6) 片岡正典, 福井千春, 小槻日吉三, 本家孝一, GlcNAc-Asn 担持ジヌクレオチドの効率的合成, 第 35 回日本糖質学会年会, 高知, 9 月 1-3 日 (2016).
 - 7) 小槻日吉三 (招待講演)、有機化学のすゝめ—No Challenge, No Chemistry!, グリーンサイエンス講演会, 高知大学, 7 月 15 日 (2016).
 - 8) 小槻日吉三 (招待講演)、生物活性天然物の不斉合成研究, 第 46 回アカデミアセミナー (バイオマス講演会), 高知大学, 6 月 21 日 (2016).
 - 9) 小槻日吉三 (招待講演)、天然物合成化学の魅力: 高知大学からの発信, 広島大学工学部化学講演会, 東広島, 5 月 13 日 (2016).
 - 10) 堀之内僚, 野本裕也, 西山伸雄, 小槻日吉三, “ハロゲン化トリチル/チオ尿素: トリチルカチオンによる触媒的分子内カルボニル-エン環化反応及び[2+2]環化付加反応”, 日本化学会第 96 春季年会, 京田辺, 3 月 24 日~27 日 (2016).
 - 11) 小槻日吉三 (招待講演)、「有機不斉触媒反応を活用した第四級不斉炭素中心含有生物活性天然物の合成」, 有機分子触媒による未来型分子変換 第 6 回公開シンポジウム, 大阪, 1 月 22 日~23 日 (2016).
 - 12) N. Nishiyama, R. Horinouchi, H. Kotsuki, “Thiourea-Catalyzed Generation of Trityl Cation Species: Application to Carbonyl-Enone Cyclization Reaction”, 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2015), Honolulu, Dec. 15-20 (2015).
 - 13) R. Horinouchi, K. Kamei, R. Watanabe, N. Hieda, N. Tatsumi, H. Kotsuki, “Efficient Enantioselective Synthesis of All-Carbon-Substituted Quaternary Carbon Stereogenic Centers through the Priprimary Amine-Based Organocatalytic Michael Addition Reaction of α -Substituted Cyclic Ketones at High Pressure”, 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2015), Honolulu, Dec. 15-20 (2015).
 - 14) S. Nunokawa, M. Minamisawa, H. Kotsuki, “Asymmetric Organocatalytic Michael Addition Reaction of α -Aryl-substituted Lactams by Phase Transfer Catalyst: A New Short Synthesis of (+)-Mesembrine,” 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2015), Honolulu, Dec. 15-20 (2015).
 - 15) 布川しおり, 南澤将光, 小槻日吉三, “第四級キラルアンモニウム塩を触媒とする α -アリアル置換ラクタム類の不斉 Michael 付加反応: (+)-Mesembrine の不斉全合成への適用”, 第 3 回高知大学—高知工科大学ジョイントシンポジウム, 高知, 11 月 28 日 (2015).
 - 16) 布川しおり, 南澤将光, 小槻日吉三, “第四級キラルアンモニウム塩を触媒とする α -アリアル置換ラクタム類の不斉 Michael 付加反応: (+)-Mesembrine の不斉全合成への適用”, 第 45 回複素環化学討論会, 東京, 11 月 19 日~21 日 (2015).
 - 17) 堀之内僚, 野本裕也, 西山伸雄, 小槻日吉三, “チオ尿素系有機触媒を活用したトリチルカチオン種の発生: カルボニル-エン環化反応への適用”, 第 45 回複素環化学討論会, 東京, 11 月 19 日~21 日 (2015).
 - 18) 小槻日吉三 (招待講演)、「大学で研究するということ—感動との出逢いを求めて」, 高大連携化学系フォーラム 2015, 高知, 11 月 8 日 (2015).
 - 19) 堀之内僚, 野本裕也, 西山伸雄, 小槻日吉三, “チオ尿素系有機触媒を活用したトリチルカチオン種の発生: カルボニル-エン環化反応への適用”, 第 31 回若手化学者のための化学道場, 淡路, 8 月 27 日~28 日 (2015).
- [図書] (計 1 件)
- 1) 小槻日吉三, 「化学研究最前線—土佐で夢追う研究者たち」, 高知大学化学系教員, 飛鳥出版室, 2015; キラリと光るキラルなもの作り方—不斉合成化学の魅力, pp 44-50.
- [産業財産権]
○出願状況 (計 0 件)
- [その他]
ホームページ:
<http://www.cc.kochi-u.ac.jp/~kotsuki/>
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
小槻 日吉三 (KOTSUKI, Hiyoshizo)
高知大学・総合研究センター・特任教授
研究者番号: 80093954
 - (2) 連携研究者
市川 善康 (ICHIKAWA, Yoshiyasu)
高知大学・教育研究部自然科学系・教授
研究者番号: 60193439
 - 中野 啓二 (NAKANO, Keiji)
高知大学・教育研究部自然科学系・准教授
研究者番号: 50399747