

令和元年6月6日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H04144

研究課題名(和文) 不斉発現・増幅現象の高度制御

研究課題名(英文) Control of Generation and Amplification of Chirality

研究代表者

坂本 昌巳 (Sakamoto, Masami)

千葉大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号：00178576

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：プロキラルな基質を溶液中で反応させるだけで、高い光学純度の光学活性化合物が得られてくる現象を見出した。この不斉発現増幅現象は、アキラルな化合物の反応によりキラルな生成物が生じることと、さらに生成した不斉中心のラセミ化と優先晶出(動的優先晶出)が同時に系内で起こることで達成できることを解明した。この手法の適用範囲を拡張し、アミノ酸や医薬品中間体となる複素環化合物の絶対不斉合成を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

世界の医薬品市場では、抗がん剤や免疫抑制剤などの光学活性医薬品の需要が急増しており、光学活性体を簡便に効率良く得ることができる手法の開発が熱望されている。本研究では、有機結晶の特性を活かした新しい光学活性化合物の創出方法の開発を目的として独創的な研究を行った。本研究による不斉発現と増幅の手法は、有機化学者だけでなく国内外の多くの科学者に大きなインパクトを与える独創的な手法であり、不斉有機合成分野のブレークスルーとなる。さらに本研究により開発された新しい絶対合成の手法は、自然界の高度なホモキラリティー発現にも関連し、学術的に大きな意義を有している。

研究成果の概要(英文)：We found a phenomenon in which optically active compounds with high optical purity were obtained only by reacting prochiral substrates in solution. In this asymmetric expression amplification phenomenon, the reaction of an achiral compound generates a chiral product, and the racemization and preferential crystallization (dynamic preferential crystallization) of the generated asymmetric center occur simultaneously in the system. The scope of application of this method was extended to achieve absolute asymmetric synthesis of amino acids and heterocyclic compounds as pharmaceutical intermediates.

研究分野：有機化学

キーワード：不斉合成 有機結晶 動的優先晶出 絶対不斉合成 ラセミ化反応 不斉発現 不斉増幅 不斉制御

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

世界の医薬品市場では、抗がん剤や免疫抑制剤などの光学活性医薬品の需要が急増しており、光学活性体を簡便に効率良く得ることができる手法の開発が熱望されていた。光学活性体を得る多くの手法の中で有機結晶の特異な性質を利用した優先晶出による光学分割法や不斉合成法は、触媒的不斉反応とともに実用化されていた。本研究では、有機結晶の特性を活かした新しい光学活性化化合物の創出方法の開発を目的として独創的な研究を推進した。

2. 研究の目的

有機化合物の結晶の中で、優先晶出に用いられるコングロメレート(ラセミ混合物)結晶は、それぞれの鏡像異性体が別々に結晶化する。その性質を利用することで、これまでもアミノ酸や医薬品等の多くの光学活性化化合物の光学分割に利用されている。私たちはこの性質を巧みに利用して、これまでも、ラセミ体の動的光学分割やアキラルな化合物の形成する不斉結晶(結晶中でのみ不斉を示し溶解すると不斉環境を失う)を用いて光学活性体を合成する絶対不斉合成について、果敢に挑戦し成果を上げてきた。さらに、アキラルな化合物を用いて、溶液中での反応に続いて、そのまま生成物を結晶化させるだけで、外的不斉源を用いることなく、高い光学純度の生成物が定量的に得られてくる現象を見出した。この不斉発現増幅現象は、アキラルな化合物の化学反応によりキラルな構造の化合物が生成すること、さらに、生成した不斉中心のラセミ化と優先晶出(動的優先晶出)が同時に系内で起こることによって達成できることを解明した。(Chem. Commun., 2013, 49, 4776; 関連論文 Angew. Chem. Int. Ed., 2012, 52, 13023)。本研究ではこれまでの成果をさらに大きく展開し、新たな絶対不斉合成系の開発と不斉の選択性の高度制御、大量合成を視野に入れた反応と手法の開発を目的として研究を推進した。

3. 研究の方法

可逆反応によるラセミ化反応とコングロメレートが結晶化する際に自然分晶が起こる結晶の特質を融合させることによる新しい不斉発現増幅反応を開発した。本手法では、外的不斉源を用いずに付加価値の高い光学活性アミノ酸誘導体やアミノケトン類、複素環類を大量に合成することが可能であり、さらに、多くの反応系へも広く展開することができた。生成物は光学活性結晶として得られ、煩雑な分離分割操作を必要とせず、グラムまたはキロスケールで調整することを可能であり、工業的プロセスへと応用展開することも計画した。条件を満たす反応系の開発が重要であり、新たな反応系として、Michael 不可反応によるアミノ酸誘導体の合成、チオウレアのアシル化反応による複素環化合物の合成、照射による不斉発現と不斉増幅プロセスの開発、不斉 Diels-Alder 反応による多環式複素環化合物の不斉合成を中心に遂行した。

4. 研究成果

本研究での不斉発現増幅現象は、アキラルな化合物の反応により不斉中心を有する生成物が選択的に生じること、生成した不斉中心のラセミ化と優先晶出(動的優先晶出)が系内で協働することにより達成できる。したがって、条件を満たす反応と基質の探索が最も重要である。そこで、本手法により高い光学純度の生成物を得る反応系を広く展開するとともに、結晶化条件を確立し、さらに系統的な研究により一般性と有用性の拡大を目指した。本研究期間内に、種々の可逆反応やラセミ化過程と動的結晶化により、 α -アミノ酸、 β -アミノ酸、酸性アミノ酸、及び複素環類の絶対不斉合成を達成した。本研究による不斉発現と増幅の手法は、有機化学者だけでなく国内外の多くの科学者に大きなインパクトを与えるだろう。本研究による独創的な手法による不斉発現と増幅は不斉有機合成分野のブレークスルーとなる。

4.1. α 、 β -不飽和カルボン酸誘導体へのアミンの共役付加反応と動的分割による光学活性 β -アミノ酸および酸性アミノ酸の絶対不斉合成

アキラルなアロイルアクリル酸アミドに種々のアミンを室温で反応させると、定量的に Aza-Michael 反応が進行し、結晶性の良い β -アミノ酸誘導体が生成した。この基質は不斉中心を有し、もちろんラセミ体として生成するが、ここで、コングロメレートを形成すると優先晶出が可能となる。この状態で得られる結晶はラセミ体であるが、共役付加反応は可逆的であり、条件によっては速かに見かけのラセミ化が進行するため、溶液中での速やかなラセミ化を伴いながら優先晶出を促すことにより、系全体を鏡像異性体のどちらかに傾けることが可能となった。フェネチルアミンの付加物がコングロメレートを形成することを見出し、ガラスビーズとともに懸濁・攪拌することで、不斉増幅が起こり、98% ee の結晶を定量的に得ることができた。

4.2. アキラルなチオ尿素のアシル化と環化反応と動的結晶化の協働による光学活性複素環の合成

申請者の提唱する手法は様々な反応系への適用可能であり、さらなる展開として複素環の不斉合成を遂行した。この反応で得られる複素環であるチオヒダントインは、アミノ酸の前駆体として有用であり、さらに高い薬理活性が期待される化合物群である。

アキラルなチオ尿素を出発原料としてベンゾイルギ酸クロリドを用いてアシル化された生成物は、速やかに環化してキラルな環状アминаール構造を有するチオヒダントインを生成する。この基質がコングロメレート形成する場合には優先晶出が起こり、開閉環によるラセミ化を伴いながら動的結晶化を促すことで、外的不斉源を用いない不斉合成が可能となる。置換基を種々変えた化合物を合成し、単結晶 X 線構造解析により分析したところ、4 種の基質がコングロメレート形成することを見出した。これらに対し、BDU をラセミ化の触媒として用いて、Viedma 熟成法により結晶の粉碎を継続すると 90% ee の結晶へと不斉増幅させることに成功した。

4.3. 光照射による不斉発現と動的結晶化による光学活性化合物の合成

プロキラルなアロイルアクリルアミドは、熱力学的に安定なトランス体として合成されるが、可視部に吸収を有するため、太陽光からの可視光により *trans* 体から *cis* 体へほぼ定量的に異性化し、さらに分子内で環化し不斉中心のあるピロリノンへと変化した。この系でもコングロメレートの探索に成功した。アминаール構造を有するピロリノンは、開閉環過程を経てラセミ化するため、動的優先晶出が協働することにより 100% ee の結晶を定量的に得ることに成功した。すなわち、プロキラルなアロイルアクリルアミドの溶液に太陽光を照射するだけで、外的な不斉源を用いずに 100% ee の化合物を定量的に得ることに成功した。

4.4. 絶対不斉 Diels-Alder 反応の開発

Diels-Alder 反応が可逆反応であることは、周知の事実である。もの基本的多環合成反応に本手法を適用した。非対称な 2-メチルフランとマレイミドの Diels-Alder 反応では *exo* 体が主生成物として得られる。マレイミドの窒素原子上の置換基を種々変えて付加体を合成し、X 線結晶構造解析により分析すると、5 つの基質がコングロメレート形成することを発見した。これらをコングロメレート形成する反応系に於いて、プロキラルな 2-メチルフランとマレイミド、触媒として TFA、ガラスビーズを封管中で加熱すると、直ぐに *exo* 体の結晶が析出しそのまま、密閉系で懸濁・攪拌を続けると 90% ee の光学活性体結晶へと不斉増幅が進行し、絶対不斉 Diels-Alder 反応の開発に成功した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 25 件)

1. Umpolung Cyclization Reaction of N-Cinnamoylthioureas in the Presence of DBU, Rei Saito, Naohiro Uemura, Hiroki Ishikawa, Akina Magara, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Yoshio, Kasashima, and Masami Sakamoto, *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, 16, 7910-7919. DOI: 10.1039/c8ob02066c (査読有)
2. The second-generation synthesis of BICMAP analogues, Takashi Mino, Kohei Watanabe, Takumu Akiyama, Yuki Mizutani, Kazuki Miura, Masatoshi Hashimoto, Yasushi Yoshida, Masami Sakamoto, *Tetrahedron*, **2018**, 74, 3871-3878. DOI: 10.1016/j.tet.2018.05.062 (査読有)
3. Regio- and Enantioselective Synthesis of α -Amino- δ -Ketoesters Through Catalytic Umpolung Reaction of α -Iminoesters with Enones, Yasushi Yoshida, Yuta Moriya, Takashi Mino, Masami Sakamoto, *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, 36, 04142-4146. DOI: 10.1002/adsc.20180791 (査読有)
4. Stereoselective Photodimerization of 3-Arylindenones in Solution and in the Solid-State, Naohiro Uemura, Hiroki Ishikawa, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Yoshio Kasashima, Masami Sakamoto, *J. Org. Chem.*, **2018**, 83, 9300-9304. DOI: 10.1021/acs.joc.8b01273 (査読有)
5. A Facile Synthesis of C2-Symmetric Macrocyclic Polyethers by Photodimerization of Covalentlylinked Flavonoid Derivatives, Naohiro Uemura, Seiya Toyoda, Hiroki Ishikawa, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Yoshio Kasashima, Masami Sakamoto, *Chemistry Letters*,

- 2018**, 160-162. DOI: 10.1246/cl.170955 (査読有)
6. Hydrazone-Pd-catalyzed direct intermolecular reaction of o-alkynylphenols with allylic acetate, Kohei Watanabe, Takashi Mino, Eri Ishikawa, Chihiro Masuda, Yasushi Yoshida, Masami Sakamoto, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2018**, 16, 575-584. DOI: 10.1039/c7ob02873c (査読有)
 7. 立体選択的な動的結晶化を利用した不斉反応の開発, 上村直弘, 石川紘輝, 坂本昌巳, 化学工業, *Chemical Industry*, **2018**, 69, 37-45 (査読無)
 8. Asymmetric Synthesis by Using Natural Sunlight under Absolute Achiral Conditions, Masami Sakamoto, Koh Shiratsuki, Naohiro Uemura, Hiroki Ishikawa, Yasushi Yoshida, Yoshio Kasashima, and Takashi Mino, *Chemistry A European Journal*, **2017**, 23, 1310-1312. DOI: 10.1002/chem.201605583 (査読有)
 9. Synthesis of o-Allyloxyethynylbenzene Derivatives via Cu-Catalyzed Suzuki-Miyaura-Type Reaction and Their Transformations for Heterocyclic Compounds, Kohei Watanabe, Takashi Mino, Eri Ishikawa, Miyu Okano, Tatsuya Ikematsu, Yasushi Yoshida, Masami Sakamoto, Kazuki Sato and Kazuhiro Yoshida, *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 2017, 2359-2368. DOI: 10.1002/ejoc.201700217 (査読有)
 10. 有機結晶のキラリティーを利用した不斉反応の開発 (Asymmetric synthesis using crystal chirality), Masami Sakamoto, Takashi Mino, Yasushi Yoshida, *有機合成化学協会誌*, **2017**, 75, 509-521. DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.75.509 (査読有)
 11. Hydrazone-catalyzed Suzuki-Miyaura-type reactions of dibromoalkenes with arylboronic acids, Kohei Watanabe, Takashi Mino, Chikako Hatta, Eri Ishikawa, Yasushi Yoshida, Masami Sakamoto, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 3612-3619. DOI: 10.1002/ejoc.201700535 (査読有)
 12. Organocatalytic Highly Regio- and Enantioselective Umpolung Michael Addition Reaction of α - Imino Esters, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Masami Sakamoto, *Chemistry - A European Journal*, **2017** 23, 12749-12753. DOI: 10.1002/chem.201703479 (査読有)
 13. Palladium-Catalyzed Mizoroki-Heck Reaction of Aryl Iodides with Allyl Aryl Ethers Using Imidazo[1, 5-a] pyridines, Fumitoshi Yagishita, Sota Shimokawa, Naohiro Uemura, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Masami Sakamoto, and Yasuhiko Kawamura, *ChemistrySelect*, **2017**, 2, 10143-10145. DOI: 10.1002/slct.201702337 (査読有)
 14. Synthesis of Dimeric Imidazo[1, 5-a]pyridines and Their Photophysical Properties, Fumitoshi Yagishita, Natsumi Kozai, Chiho Nii, Yoshihiko Tezuka, Naohiro Uemura, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Masami Sakamoto, and Yasuhiko Kawamura, *ChemistrySelect*, **2017**, 2, 10143-10145. DOI: 10.1002/slct.201702277 (査読有)
 15. Asymmetric Synthesis Involving Reversible Photodimerization of a Prochiral Flavonoid Followed by Crystallization, Hiroki Ishikawa, Naohiro Uemura, Fumitoshi Yagishita, Nozomi Baba, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Yoshio Kasashima, and Masami Sakamoto, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 6878-6881. DOI: 10.1002/ejoc.201701457 (査読有)
 16. Asymmetric Synthesis Using Natural Sunlight under Absolute Achiral Conditions, Masami Sakamoto, Koh Shiratsuki, Naohiro Uemura, Hiroki Ishikawa, Yasushi Yoshida, Yoshio Kasashima, Takashi Mino, *Chemistry - A European Journal*, **2017**, 23, 1717-1721. DOI: DOI10.1002/chem.201605583 (査読有)

17. Indium-catalysed amide allylation of α -iminoamide: highly enantioselective synthesis of amide functionalised α -methylene- γ -butyrolactams, Tetsuya Sengoku, Kana Kokubo, Masami Sakamoto, Masaki Takahashi, Hidemi Yoda, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2017**, *15*, 320-323. DOI: DOI10.1039/c6ob02506d (査読有)
18. Asymmetric Synthesis of Amino Acid Derivative from Achiral Aroylacrylamide by Reversible Michael Addition and Preferential Crystallization, Yuki Kaji, Naohiro Uemura, Ypshio Kasashima, Hiroki Ishikawa, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Masami Sakamoto, *Chemistry - A European Journal* 2016, *22*, 16429-16432, DOI 10.1002/chem.20160427 (査読有)
19. Facile synthesis of amino acid derived novel chiral hypervalent iodine(V) reagents and their applications, Yasushi Yoshida, Akina Magara, Takashi Mino, Masami Sakamoto, *Tetrahedron Letters*, 2016, *57*, 5103-5107, DOI10.1016/j.tetlet.2016.10.016 (査読有)
20. Palladium-catalyzed Mizoroki-Heck Reaction Using Imidazo[1,5-a]pyridines, Fumitoshi Yagishita, Koh Nomura, Saki Shiono, Chiho Nii, Takashi Mino, Masami Sakamoto, Yasuhiko Kawamura, *ChemistrySelect*, 2016, *1*, 4560-4563, DOI10.1002/chem.201604207 (査読有)
21. Asymmetric Synthesis Using Chiral Crystals of Coumarin-3-carboxamides and Carbenoids, Fumitoshi Yagishita, Mamoru Kato, Naohiro Uemura, Hiroki Ishikawa, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Yoshio Kasashima, Masami Sakamoto, *Chemistry Letters*, 2016, *45*, 1310-1312, DOI10.1246/cl.160688 (査読有)
22. Chiral N-adamantyl-trans-cinnamylaniline type ligands: synthesis and application to palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation of indoles, Takashi Mino, Kenji Nishikawa, Moeko Asano, Yamato Shima, Toshibumi Ebisawa, Yasushi Yoshida, Masami Sakamoto, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2016, *14*, 7509-7519, DOI 10.1039/C6OB01354F (査読有)
23. Hydrazone-palladium catalyzed annulation of 1-cinnamyloxy-2-ethynylbenzene derivatives, Kohei Watanabe, Takashi Mino, Tatsuya Ikematsu, Chikako Hatta, Yasushi Yoshida, Masami Sakamoto, *Organic Chemistry Frontiers*, 2016, *3*, 979-984, DOI 10.1039/C6QO00112B (査読有)
24. BINOL-Al catalyzed kinetic resolution of citronellal analogues: synthesis of a variety of fragrances, Hisanori Itoh, Hironori Maeda, Shinya Yamada, Yoji Hori, Takashi Mino, Masami Sakamoto, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2016, *27*, 698-705, DOI10.1016/j.tetasy.2016.06.007 (査読有)
25. Reversible changes of axial chirality of naphthamide by photochemical and thermal reactions, Nobuo Yasuike, Fumitoshi Yagishita, Kazushi Sunaoshi, Yasuhiro Hasegawa, Takashi Mino, Masami Sakamoto, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 2016, *331*, 110-114, DOI 10.1016/j.jphotochem.2015.07.010 (査読有)

[学会発表](計35件)

1. Asymmetric Synthesis Using Crystal Chirality, Masami Sakamoto, MCASIA2018, 2018年7月. 国際学会, (招待講演)
2. Asymmetric Transformation of Succinimides via Stereoselective Dynamic Crystallization, Hiroki Ishikawa, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Masami Sakamoto, MCASIA2018, 2018年7月. 国際学会,
3. Absolute Asymmetric Synthesis of Amino Acid Derivative Involving Dynamic Crystallization, Naohiro Uemura, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Masami Sakamoto, MCASIA2018, 2018年7月. 国際学会,
4. Asymmetric Synthesis using Crystal Chirality, Masami Sakamoto, Chirality2017, 国際学会, 2017年7月. 招待講演
5. Total resolution of Thiohydantoin Derivatives by Dynamic Crystallization, Naohiro Uemura, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Masami Sakamoto, Chirality2017, 2017年7月.

- 6 . Absolute Asymmetric Synthesis of Amino Acid Derivatives Involving Reversible Michael Addition, Yuki Kaji, Arisa Matsumoto, Yasushi Yoshida, Yoshio Kasashima, Takashi Mino, Masami Sakamoto, Molecular Chirality Asia 2016, Osaka, 2016年4月. 国際学会,
- 7 . Chirality Control of Thiohydantoin Derivatives by Dynamic Crystallization Naohiro Uemura, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Masami Sakamoto, Molecular Chirality Asia 2016, Osaka, 2016年4月. 国際学会,
- 8 . Asymmetric Synthesis Involving Photochemical Reaction Followed by Dynamic Preferential Crystallization 2016, Masami Sakamoto, IUPAC Symposium on Photochemistry, Osaka, 2016年4月. 国際学会, 招待講演

(他 27件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ

http://chem.tf.chiba-u.jp/gacb06/nonframe_top.html

6 . 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

なし

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、研究者個人に帰属されます。